



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 023-DETS-IETSI-2026
VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA INMUNOHISTOQUÍMICA CON PAX8
PARA IDENTIFICAR EL ORIGEN GINECOLÓGICO, RENAL O
TIROIDEO EN NEOPLASIAS MALIGNAS PRIMARIAS Y METÁSTASIS
DE ORIGEN PRIMARIO DESCONOCIDO**

Documento elaborado según Resolución del 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

Junio, 2026

IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN



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

- Wilder Eduardo Ramos Castillo, 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 con PAX8 para identificar el origen ginecológico, renal o tiroideo en neoplasias malignas primarias y metástasis de origen primario desconocido. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 023-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 con PAX8 para identificar el origen ginecológico, renal o tiroideo en muestras tumorales o metastásicas, en comparación con el diagnóstico obtenido mediante Hematoxilina-Eosina \pm inmunohistoquímica convencional y correlación clínico-radiológica, en pacientes con neoplasias malignas primarias del tracto ginecológico, riñón o tiroides, o con metástasis de origen primario desconocido con sospecha de origen en dichas localizaciones. La solicitud fue realizada por el médico especialista en anatomía patológica Wilder Eduardo Ramos Castillo, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), mediante la Nota N.º 001935-GRPR-ESSALUD-2025, remitida al IETSI, con el propósito de incorporar esta herramienta diagnóstica al Petitorio de Patología Clínica y Anatomía Patológica de EsSalud. La solicitud fue respaldada por la Jefatura del Departamento de Anatomía Patológica del HNERM.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de formular una pregunta PICO precisa y clínicamente pertinente, se llevó a cabo una reunión técnica entre el médico especialista y representantes del IETSI. Durante la sesión, el especialista señaló que, en la práctica clínica habitual, la determinación del origen tumoral no depende de una única prueba diagnóstica, sino de un abordaje integrado que combina la evaluación morfológica con hematoxilina-eosina con el uso o no de paneles de inmunohistoquímica convencional seleccionados según la sospecha diagnóstica y la correlación clínico-radiológica del caso. Sin embargo, en determinados casos de neoplasias malignas primarias o metastásicas, la identificación del sitio primario tumoral mediante los métodos diagnósticos convencionales puede resultar limitada, particularmente en tumores con diferenciación poco definida o en metástasis de origen incierto. En este contexto, el solicitante indica que el uso de inmunohistoquímica con PAX8 podría contribuir a una identificación más precisa del origen ginecológico, renal o tiroideo de las neoplasias, particularmente en tumores con diferenciación poco definida o en metástasis de origen incierto, al complementar la caracterización histopatológica convencional, lo que podría favorecer una clasificación diagnóstica más adecuada de los casos y contribuir a una mejor orientación de la conducta terapéutica y del abordaje clínico de los pacientes. Con base en estos aportes

clínicos y su relevancia para la toma de decisiones diagnósticas, se validó la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes con neoplasias malignas primarias del tracto ginecológico*, riñón o tiroides, o con metástasis de origen primario desconocido con sospecha de origen en el tracto ginecológico, riñón o tiroides.
Intervención	Uso de inmunohistoquímica con PAX8 en muestras tumorales o metastásicas.
Comparador	Origen tumoral identificado con Hematoxilina-Eosina ± inmunohistoquímica y correlación clínico-radiológica en biopsia o pieza quirúrgica
Desenlaces	Sensibilidad Especificidad Valor predictivo positivo (VPP) Valor predictivo negativo (VPN)

*Cérvix, endometrio, ovarios y trompa de Falopio

II. ASPECTOS GENERALES

La enfermedad neoplásica maligna con origen en el tracto ginecológico, el riñón o la glándula tiroides constituye una de las causas más relevantes de morbilidad, mortalidad y uso de recursos sanitarios en la población adulta, tanto en contextos oncológicos especializados como en hospitales generales. Según las estimaciones de la *International Agency for Research on Cancer* para 2022, el cáncer de cuello uterino registró aproximadamente 662 000 casos nuevos y 349 000 muertes, mientras que el cáncer de endometrio superó los 420 000 casos incidentes y el cáncer de ovario alcanzó cerca de 325 000 casos y más de 200 000 muertes anuales (Bray et al. 2024; World Health Organization 2026). Asimismo, el cáncer renal representó alrededor de 435 000 casos nuevos y el cáncer de tiroides más de 820 000 diagnósticos a nivel global, reflejando una carga considerable en términos de morbilidad, mortalidad y utilización de recursos sanitarios (Bray et al. 2024; World Health Organization 2026).

En el espectro de neoplasias con origen en el tracto ginecológico (neoplasias primarias de cérvix, endometrio, ovario y trompas de Falopio), de los carcinomas de células renales y carcinomas diferenciados y poco diferenciados de tiroides, se presentan comportamientos biológicos heterogéneos, pero comparten la capacidad de producir metástasis óseas, viscerales y de partes blandas que condicionan dolor, limitación funcional, compromiso neurológico y deterioro de la calidad de vida (Cabanillas et al. 2016; Hsieh et al. 2017; Lheureux et al. 2019; Coleman 2006). Un subgrupo clínicamente complejo lo conforman los pacientes que debutan con metástasis de origen primario desconocido, en quienes la lesión metastásica representa la primera manifestación de enfermedad y el sitio primario no puede identificarse con la evaluación inicial, a pesar de estudios de imagen y análisis histopatológico-convencionales (se estima que los cánceres de origen primario desconocido representan aproximadamente entre el dos y el cinco por ciento de todos los diagnósticos oncológicos) (Pavlidis y Pentheroudakis 2012; Fizazi et al. 2015; Varadhachary 2007). En este escenario, la determinación precisa del origen ginecológico, renal o tiroideo resulta fundamental para seleccionar esquemas de quimioterapia, terapias dirigidas u hormonales, decidir la indicación de cirugía o radioterapia y estimar el pronóstico, de modo que la incertidumbre diagnóstica se traduce en retrasos terapéuticos, tratamientos empíricos de amplio espectro y potencial impacto negativo en los desenlaces clínicos (Pavlidis y Pentheroudakis 2012; Fizazi et al. 2015; Varadhachary 2007; Massard et al. 2011).

PAX8 es un factor de transcripción nuclear perteneciente a la familia de genes *paired box* (PAX), que desempeña un papel clave en el desarrollo embrionario y la diferenciación de tejidos derivados del epitelio mülleriano, el tejido renal y la glándula tiroides (Ozcan et al. 2011; Tong et al. 2011). En condiciones fisiológicas, se expresa principalmente en células del tiroides, del epitelio tubular renal y de los órganos ginecológicos müllerianos (trompas de Falopio, endometrio y, en menor medida, ovario), donde regula la expresión de genes implicados en la organogénesis y el mantenimiento fenotípico de estos tejidos (Laury et al. 2011; Ozcan et al. 2011). Esta distribución

relativamente restringida hace que, en el contexto oncológico, la detección inmunohistoquímica de PAX8 en núcleos tumorales sea un indicador útil de posible origen tiroideo, renal o ginecológico, especialmente cuando la morfología es poco específica o cuando la neoplasia se presenta como metástasis sin evidencia clara del tumor primario (Ozcan et al. 2011; Laury et al. 2011; Tacha et al. 2011). Así, la inmunotinción para PAX8 se utiliza como marcador de órgano en paneles de inmunohistoquímica dirigidos a orientar el sitio primario, complementando a otros anticuerpos más generales (por ejemplo, citoqueratinas) o de línea celular específica (Tacha et al. 2011; Laury et al. 2011).

La evaluación anatomopatológica de neoplasias malignas suele basarse en el estudio morfológico con hematoxilina-eosina, complementado por paneles de inmunohistoquímica que incluyen marcadores epiteliales generales y otros anticuerpos de uso frecuente para la orientación diagnóstica (Kandukuri et al. 2017). El especialista de la institución señaló que, en EsSalud, no se dispone de reactivos inmunohistoquímicos específicos dirigidos a identificar de forma óptima el origen ginecológico, renal o tiroideo de las neoplasias, como es el caso de PAX8. Según refiere, esta limitación adquiere particular relevancia en pacientes con tumores poco diferenciados o con patrones histológicos solapados, en quienes el informe anatomopatológico puede restringirse a categorías diagnósticas amplias, sin confirmar con certeza el sitio primario tumoral. En consecuencia, persiste incertidumbre diagnóstica que podría dificultar la selección de terapias oncológicas dirigidas y la individualización del manejo clínico. Con ello, se consideró pertinente formular una pregunta PICO orientada a evaluar la validez diagnóstica de la inmunohistoquímica con PAX8, comparada con los métodos diagnósticos habituales, en pacientes con neoplasias malignas primarias del tracto ginecológico, riñón o tiroides, o con metástasis de origen primario desconocido con sospecha de origen en dichas localizaciones.

En Perú, se autorizó la inscripción en el registro sanitario de un dispositivo denominado “REACTIVOS USADOS EN INMUNOLOGIA, MARCA: CELL MARQUE”, correspondientes a un reactivo PAX8. 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 23 de marzo de 2026. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsDispositivos/>

Según es referido en la solicitud de evaluación de la tecnología PAX8, el costo aproximado de esta tecnología sanitaria es de S/. 40.00, contándose con el recurso humano capacitado para el uso de esta tecnología sanitaria.

Teniendo presente la necesidad de disponer de herramientas diagnósticas que permitan optimizar la identificación del sitio primario en pacientes con neoplasias malignas del tracto ginecológico, renales o tiroideas, así como en aquellos que se presentan con metástasis de origen primario desconocido con sospecha de proceder de dichas localizaciones, resulta clínicamente relevante evaluar estrategias que mejoren la precisión diagnóstica respecto a los métodos actualmente disponibles en la práctica institucional. En este contexto, adquiere particular importancia analizar la validez diagnóstica de la inmunohistoquímica con PAX8 aplicada a muestras tumorales y metastásicas, concebida para detectar la expresión nuclear de este factor de transcripción característico de tejidos müllerianos, renales y tiroideos, en comparación con la aproximación diagnóstica habitual basada en Hematoxilina-Eosina e inmunohistoquímica convencional complementada con la correlación clínico-radiológica. En ese sentido, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la inmunohistoquímica con PAX8, incorporada como parte de la rutina diagnóstica en anatomía patológica, frente a los métodos diagnósticos habituales, en pacientes con neoplasias malignas primarias del tracto ginecológico, riñón o tiroides, o con metástasis de origen primario desconocido con sospecha de origen en dichas localizaciones.

III. METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda de evidencia con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la validez diagnóstica de la inmunohistoquímica con PAX8, utilizada en la evaluación de muestras tumorales o metastásicas, en comparación con los métodos diagnósticos habituales (Hematoxilina-Eosina ± inmunohistoquímica convencional y correlación clínico-radiológica), en pacientes con neoplasias malignas primarias del tracto ginecológico, riñón o tiroides, o con metástasis de origen primario desconocido con sospecha de origen en dichas localizaciones.

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos bibliográficas accesibles en los sitios web PubMed, Biblioteca Cochrane y LILACS. Para la identificación de literatura útil para la revisión y no identificable en las bases de datos bibliográficas previamente descritas, se realizó una búsqueda complementaria 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 Tecnologias 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, ETS y documentos de consenso en las páginas web de sociedades científicas e instituciones especializadas en oncología, anatomía patológica y laboratorio, incluyendo la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), la *International Society of Gynecological Pathologists* (ISGyP), la *European Society of Pathology* (ESP), el *College of American Pathologists* (CAP), la *International Academy of Pathology* (IAP), la *International Society of Urological Pathology* (ISUP), la *International Thyroid Oncology Group* (ITOG) y la *European Society for Medical Oncology* (ESMO), así como la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO). 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.

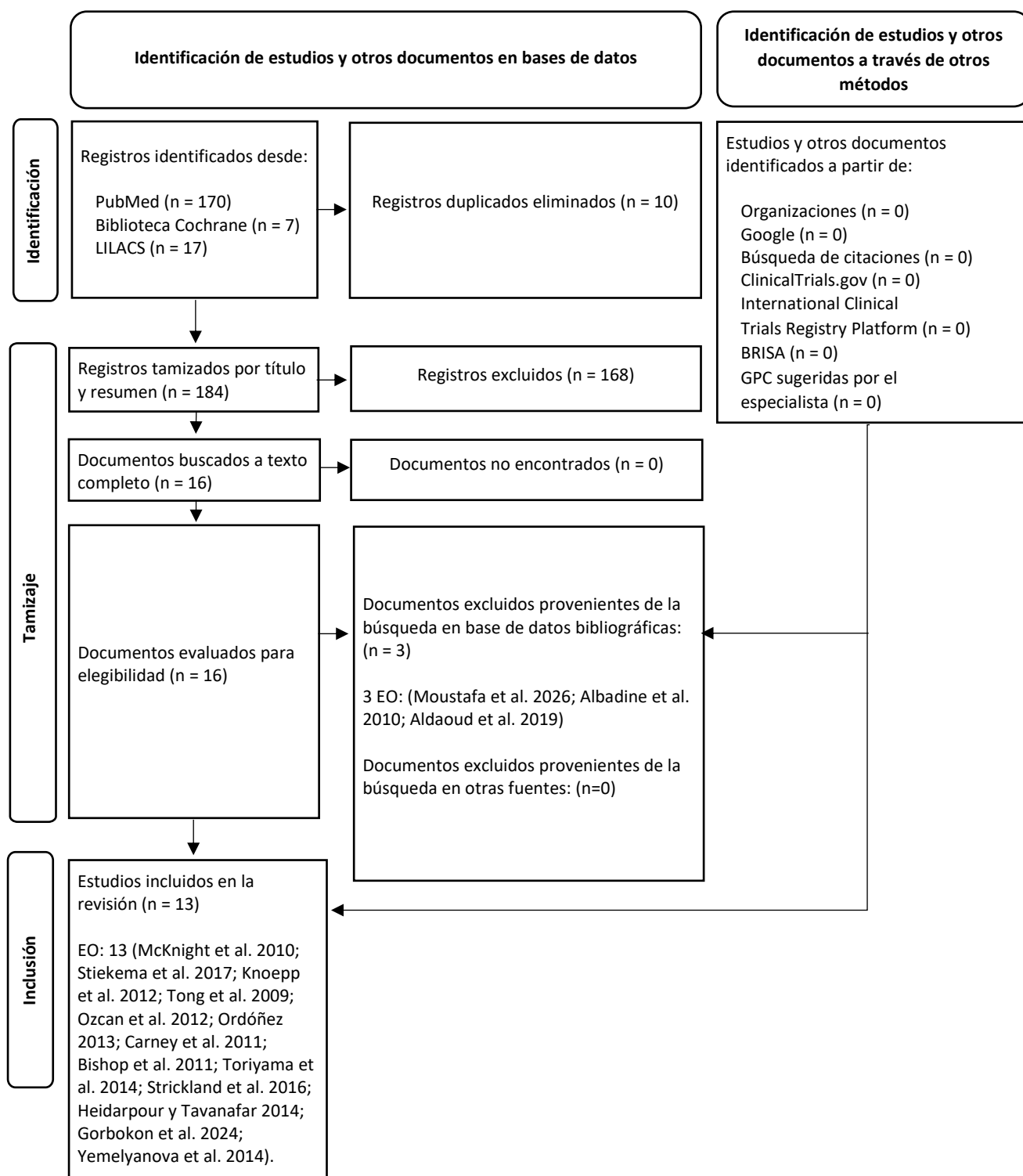
Los descriptores, estrategias de búsqueda y resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se detallan en las Tablas 1, 2 y 3 del Material Suplementario. La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases. En la primera fase, tras obtener los resultados de las búsquedas en las bases de datos, 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 GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evalúan la validez diagnóstica de la inmunohistoquímica con PAX8 en comparación con los métodos diagnósticos habituales (Hematoxilina-Eosina \pm inmunohistoquímica convencional y correlación clínico-radiológica), en pacientes con neoplasias malignas primarias del tracto ginecológico, riñón o tiroides, o con metástasis de origen primario desconocido con sospecha de origen en dichas localizaciones. De no identificarse, se consideraron estudios observacionales, específicamente estudios de prueba diagnóstica que evalúen la inmunohistoquímica con PAX8 como prueba índice en muestras tumorales o metastásicas y la comparen frente a un estándar de referencia (*gold standard*) orientado a confirmar el origen tumoral, como el diagnóstico histopatológico definitivo mediante hematoxilina-eosina con o sin inmunohistoquímica y correlación clínica-radiológica en biopsia o pieza quirúrgica.

Para la evaluación crítica de la calidad metodológica se aplicó la herramienta QUADAS-2 para estudios de prueba diagnóstica, presentándose la valoración del riesgo de sesgo de manera narrativa según los principales dominios metodológicos y discutiendo sus limitaciones y aplicabilidad al 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; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; GPC: Guía de práctica clínica; EO: estudio observacional. 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 realizada al 23 de marzo de 2026, se identificaron 13 estudios de prueba diagnóstica sobre PAX8. De estos, cinco estudios evaluaron neoplasias de origen mülleriano o ginecológico (McKnight *et al.* 2010; Stiekema *et al.* 2017; Strickland *et al.* 2016; Heidarpour y Tavanafar 2014; Yemelyanova *et al.* 2014), cinco estudios evaluaron neoplasias de origen renal o carcinoma de células renales primario y metastásico (Knoepp *et al.* 2012; Tong *et al.* 2009; Ozcan *et al.* 2012; Ordóñez 2013; Carney *et al.* 2011), dos estudios evaluaron neoplasias de origen tiroideo (Bishop *et al.* 2011; Toriyama *et al.* 2014) y un estudio que reporta resultados para tumores Müleriano, renal y tiroideo (Gorbokon *et al.* 2024).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Müleriano

El estudio de McKnight *et al.* (McKnight *et al.* 2010), fue un estudio observacional de prueba diagnóstica con revisión retrospectiva de muestras citológicas archivadas, unicéntrico, realizado en un hospital universitario de referencia afiliado al Departamento de Patología de *Emory University Hospital* en Estados Unidos, que evaluó la exactitud diagnóstica de PAX8 por inmunohistoquímica en preparaciones citológicas (*cell blocks* de líquidos serosos peritoneales/pleurales y aspirados con aguja fina) para identificar metástasis de carcinoma seroso de ovario. La prueba índice fue la expresión nuclear de PAX8 en células tumorales presentes en efusiones y aspiración con aguja fina (FNA, por sus siglas en inglés)¹, evaluada mediante inmunohistoquímica con anticuerpo policlonal anti-PAX8 en muestras fijadas en formalina al 10%, centrifugadas e incluidas en parafina como *cell blocks*, con recuperación antigénica en buffer citrato. La positividad se definió como tinción nuclear en $\geq 5\%$ de las células tumorales. El patrón de referencia fue el diagnóstico histopatológico del carcinoma seroso ovárico primario o de la metástasis sólida correspondiente, establecido en muestras de tejido fijadas en formalina e incluidas en parafina mediante examen con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica, interpretado por patólogos especialistas y considerado el estándar de oro para confirmar el origen seroso ovárico de la neoplasia.

Para este estudio, se incluyeron retrospectivamente casos citológicos positivos para carcinoma ovárico metastásico identificados en los archivos de citopatología de Emory University Hospital entre enero de 2005 y junio de 2009, seleccionándose únicamente muestras con material citológico adecuado en fluidos serosos y aspirados con aguja

¹ Procedimiento de biopsia mínimamente invasivo en el que se introduce una aguja muy delgada unida a una jeringa para aspirar células o pequeños fragmentos de tejido de un nódulo, masa o área anómala, que luego se analiza al microscopio para establecer un diagnóstico.

fina. Con ello, ingresaron al estudio 41 muestras citológicas con metástasis serosa ovárica confirmada (30 efusiones y 11 FNA), obtenidas entre enero de 2005 y junio de 2009, además de 41 muestras negativas con derrames no neoplásicos y mesotelio reactivo, que sirvieron como controles para comparar la expresión de PAX8 entre lesiones de origen ovárico y no neoplásico. Si bien el estudio evaluó también otros marcadores (WT1, calretinina, BerEP4 y MOC-31), en la presente síntesis solo se consideran los resultados correspondientes a PAX8, dado que es la tecnología en evaluación. Este estudio reportó resultados para PAX8 sobre sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) para la identificación de metástasis serosas de ovario en citología

Como resultados, PAX8 fue positivo en 37/41 metástasis serosas ováricas (sensibilidad 90%) y negativo en todos los controles (0/41), incluidos derrames con mesotelio reactivo (especificidad 100%), reportándose además un VPP de 100% y un VPN de 91% para la detección de metástasis serosas ováricas.

En la evaluación del riesgo de sesgo utilizando QUADAS-2, la selección de pacientes se basó en casos archivados con diagnóstico ya establecido, sin cohorte consecutiva de pacientes con sospecha diagnóstica inicial. La prueba índice (PAX8) se aplicó con protocolos inmunohistoquímicos estandarizados, anticuerpo definido y punto de corte prespecificado, por lo que el riesgo de sesgo en el dominio de prueba índice se considera bajo, aunque no se documenta de forma explícita el cegamiento formal frente al estándar de referencia. El estándar de referencia correspondió al diagnóstico histopatológico del carcinoma seroso ovárico primario o de la metástasis sólida, considerado adecuado para la pregunta de investigación, si bien no se detalla exhaustivamente su independencia respecto a la lectura de PAX8, lo que introduce cierta incertidumbre en el dominio del estándar de referencia. El dominio de flujo y tiempos corresponde a un análisis retrospectivo sobre muestras ya clasificadas, sin información detallada sobre la secuencia temporal entre la obtención de las citologías y del estándar histopatológico ni sobre posibles pérdidas de casos, lo que introduce limitaciones en la evaluación de este dominio y condiciona una aplicabilidad indirecta a la práctica habitual. Globalmente, el riesgo de sesgo se considera moderado, pero no lo suficientemente grave como para descartar el estudio, que aporta información útil sobre el desempeño diagnóstico de PAX8 en este contexto.

Con ello, este estudio señalaría que PAX8 se expresó en alrededor del 90% de las metástasis serosas ováricas en citología y se mantuvo negativo en mesotelio reactivo, con valores de sensibilidad y especificidad cercanos al 100% en la serie analizada. A pesar de tratarse de una cohorte retrospectiva de casos ya clasificados, estos hallazgos aportan evidencia de que PAX8 puede ofrecer utilidad diagnóstica para identificar un origen mülleriano en efusiones y aspirados con aguja fina cuando el principal diferencial incluye mesotelio u otros adenocarcinomas.

El estudio de Stiekema *et al.* (Stiekema et al. 2017), fue un estudio observacional de prueba diagnóstica con revisión retrospectiva de *cell blocks* de ascitis archivados., unicéntrico, realizado en un centro oncológico terciario en los Países Bajos (*Netherlands Cancer Institute–Antoni van Leeuwenhoek Hospital*, Ámsterdam), que evaluó la exactitud de marcadores inmunocitoquímicos en ascitis maligna para diferenciar carcinoma epitelial de ovario de adenocarcinomas gástricos y colorrectales. La prueba índice fue la expresión nuclear de PAX8 en células tumorales presentes en *cell blocks* de líquido ascítico, evaluada mediante inmunocitoquímica automatizada en muestras fijadas en formalina e incluidas en parafina, utilizando anticuerpo monoclonal anti-PAX8 clon MRQ-50 (1:100) con recuperación antigénica mediante *Cell Conditioning* ¹² a 95°C durante 64 minutos y amplificación con *OptiView Amplification Kit*. La positividad se definió por la presencia de tinción nuclear en células tumorales, considerándose negativas las tinciones débiles en <5% de las células. El patrón de referencia fue el diagnóstico histopatológico del tumor primario (ovárico vs. gastrointestinal), obtenido en biopsia o pieza quirúrgica mediante estudio con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica, complementado cuando fue necesario con la correlación clínico-radiológica, que actuó como estándar de oro para definir el origen tumoral.

En este estudio, se incluyeron retrospectivamente *cell blocks* de ascitis de pacientes con adenocarcinomas de origen Mülleriano, gástrico o colorrectal obtenidos del biobanco del *Netherlands Cancer Institute* (no se especifica el periodo de estos registros), requiriéndose confirmación histopatológica definitiva del tumor primario y presencia de células tumorales suficientes para evaluación inmunocitoquímica. Se excluyeron muestras sin células tumorales o sin diagnóstico histológico definitivo. Se analizaron 115 muestras de ascitis: 45 correspondientes a carcinoma epitelial de ovario y 70 a adenocarcinomas de origen gástrico o colorrectal), procedentes de casos archivados en el biobanco institucional, todas con correlación histológica del primario. Aunque el estudio evaluó también HE4 y otros marcadores (WT1, ER, CK7, CK20, CEA, CDX2), en esta síntesis solo se presentan los resultados relativos a PAX8, por ser la tecnología en evaluación. El estudio, para PAX8, presenta resultados sobre sensibilidad, especificidad de esta prueba índice frente al estándar diagnóstico.

Como resultados, en los *cell blocks* de ascitis, PAX8 fue positivo en 41 de 45 casos de carcinoma epitelial de ovario (sensibilidad: 41/45 = 91.1%) y negativo en los 70 casos de ascitis por adenocarcinoma gástrico o colorrectal (especificidad: 70/70 = 100%); en el subgrupo de carcinoma seroso de alto grado de ovario, la positividad alcanzó 35 de 37 casos (sensibilidad: 35/37 = 94.6%) y la misma especificidad (100%).

En la evaluación de la calidad metodológica, utilizando QUADAS-2, la selección de pacientes fue retrospectiva y basada en muestras archivadas, sin inclusión consecutiva de ascitis de etiología inicialmente desconocida. La prueba índice (PAX8) se ejecutó con

² Solución tampón (“buffer”) utilizada para recuperación antigénica inducida por calor durante procedimientos automatizados de inmunohistoquímica.

técnica estandarizada, anticuerpo monoclonal y punto de corte definido ($\geq 5\%$ de núcleos positivos), con riesgo bajo en este dominio, aunque sin descripción explícita de cegamiento frente al estándar. El estándar de referencia fue el diagnóstico histológico del tumor primario (ovario vs. tracto gastrointestinal), considerado adecuado, pero sin detallar exhaustivamente la independencia respecto a la lectura de PAX8. En el dominio de flujo y tiempos, el estudio se basa en un análisis retrospectivo de ascitis malignas con confirmación histológica del tumor primario y excluye algunos casos por ausencia de células tumorales en el cell block, sin describir en detalle la cronología entre la obtención de muestras y el estándar ni el manejo de posibles pérdidas, lo que se traduce en limitaciones relevantes y una aplicabilidad indirecta. De manera global, el riesgo de sesgo se valora como moderado. No obstante, los hallazgos indican que PAX8 presenta alta sensibilidad y especificidad para discriminar ascitis de origen Mülleriano frente a gastrointestinal, con potencial utilidad confirmatoria dentro de paneles inmunohistoquímicos en escenarios de metástasis peritoneales de origen incierto.

En conjunto, los hallazgos de Stiekema *et al.* indican que PAX8 alcanza sensibilidades próximas al 90% en ascitis por carcinoma epitelial de ovario y una especificidad aparente del 100% frente a ascitis por adenocarcinomas gástricos y colorrectales, lo que indicaría un desempeño elevado para este diagnóstico diferencial en la serie estudiada. Aunque el diseño retrospectivo y la selección de muestras ya tipificadas deben considerarse en la interpretación de los resultados, el estudio aporta información consistente sobre el papel de PAX8 como marcador para identificación de origen mülleriano en ascitis malignas.

El estudio de Heidarpour y Tavanafar (Heidarpour y Tavanafar 2014), fue un estudio observacional de prueba diagnóstica con revisión retrospectiva de tejidos parafinados archivados, unicéntrico, realizado en un hospital universitario de Irán, cuyo objetivo fue evaluar la utilidad diagnóstica de PAX8 por inmunohistoquímica para diferenciar tumores de origen Mülleriano frente a tumores no Müllerianos en el contexto del tracto genital femenino. La prueba índice fue la expresión nuclear de PAX8 en tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina, evaluada mediante inmunohistoquímica manual con anticuerpo policlonal anti-PAX8 (Abcam, ab53490) en cortes de 4 μm , con recuperación antigénica en buffer Tris-EDTA (pH \approx 9; 95°C durante 20 minutos). La positividad se definió como la presencia de tinción nuclear en al menos 10% de los núcleos de las células tumorales. El patrón de referencia fue el diagnóstico anatomopatológico definitivo que clasificó cada caso como tumor Mülleriano (tumores epiteliales de ovario, carcinomas endometriales y adenocarcinomas endocervicales) o no Mülleriano (carcinomas de mama, colon, tracto gastroesofágico, pulmón, páncreas y vejiga), establecido por anatomía patológica convencional sin reevaluación centralizada.

Para el estudio de Heidarpour y Tavanafar, se incluyeron retrospectivamente tejidos parafinados archivados con diagnóstico anatomopatológico definitivo de tumores Müllerianos y no Müllerianos recuperados de los archivos de patología entre marzo de 2008 y marzo de 2010, excluyéndose tumores renales y tiroideos. Se analizaron, de

forma retrospectiva, 74 tumores consecutivamente seleccionados en los archivos de patología entre marzo de 2008 y marzo de 2010: 37 Müllerianos (11 carcinomas serosos ováricos, 3 mucinosos, 2 endometrioides y 2 de células claras; 15 carcinomas endometrioides de cuerpo uterino, 1 carcinoma seroso y 1 tumor mixto Mülleriano maligno; y 2 adenocarcinomas endocervicales) y 37 no Müllerianos (14 carcinomas de mama, 7 de colon, 5 gastroesofágicos, 5 pulmonares, 3 pancreáticos y 3 vesicales), excluyéndose tumores renales y tiroideos. En relación con PAX8, el estudio reportó, la frecuencia de positividad (sensibilidad) por subtipo tumoral Mülleriano y la proporción de tumores no Müllerianos negativos (especificidad), sin estimar valores predictivos ni razones de verosimilitud.

Como resultados, para la diferenciación entre tumores Müllerianos y no Müllerianos, PAX8 fue positivo en 29 de 37 tumores Müllerianos (sensibilidad global: 78.4%) y en 1 de 37 tumores no Müllerianos (especificidad global: 97.3%). Por subtipo, dentro del grupo Mülleriano, la sensibilidad de PAX8 frente al estándar histológico fue de 81.8% en carcinomas serosos ováricos (9/11), 100% en carcinomas endometrioides ováricos (2/2), 100% en carcinomas de células claras ováricos (2/2), 93.3% en carcinomas endometrioides de cuerpo uterino (14/15), 100% en el tumor mixto Mülleriano maligno (1/1) y 100% en el carcinoma seroso endometrial (1/1), mientras que fue 0% en carcinomas mucinosos de ovario (0/3) y 0% en adenocarcinomas endocervicales (0/2). En el grupo no Mülleriano, la especificidad frente a cada subtipo fue del 100% para carcinomas de mama (0/14), colon (0/7), tracto gastroesofágico (0/5), pulmón (0/5) y páncreas (0/3), y del 66.7% para carcinomas vesicales (2/3 negativos frente al estándar), de manera que 36 de 37 tumores no Müllerianos fueron PAX8 negativos (especificidad global: 97.3%).

En la evaluación con QUADAS-2, la selección de casos se basó en tejidos parafinados de tumores ya diagnosticados, sin cohorte consecutiva de pacientes con tumor de origen incierto ni descripción del espectro clínico. La prueba índice (PAX8) se aplicó con un protocolo inmunohistoquímico estandarizado, anticuerpo claramente especificado y umbral de positividad prespecificado ($\geq 10\%$ de núcleos), por lo que el riesgo de sesgo en el dominio de prueba índice se considera bajo, aunque el estudio no documenta si la interpretación de las tinciones se realizó cegada respecto al diagnóstico histológico. El estándar de referencia correspondió al diagnóstico anatomopatológico definitivo de los tumores, adecuado para la pregunta planteada, pero sin detallar la independencia formal de los patólogos que establecieron dicho diagnóstico frente a quienes evaluaron PAX8. En cuanto al dominio de flujo y tiempos, el trabajo utiliza un conjunto retrospectivo de casos archivados sin describir la secuencia de inclusión, el intervalo entre la toma de muestra, el diagnóstico y la inmunotinción, ni el número de casos potencialmente elegibles no incluidos, lo que introduce limitaciones adicionales y contribuye a un riesgo global de sesgo que puede considerarse moderado.

En conjunto, los resultados de Heidarpour *et al.* muestran que PAX8 se expresa en la gran mayoría de carcinomas Müllerianos de ovario y endometrio, con sensibilidades

altas en carcinomas serosos, endometrioides y de células claras, y una especificidad elevada frente a tumores de mama, colon, tracto gastroesofágico, pulmón y páncreas. La ausencia de expresión en carcinomas mucinosos ováricos y adenocarcinomas endocervicales evidencia, sin embargo, que una tinción negativa no excluye un origen Mülleriano y que la sensibilidad depende del subtipo histológico. Pese a estar basado en una serie retrospectiva de casos seleccionados y excluir tumores renales y tiroideos del grupo no Mülleriano, este estudio aporta evidencia relevante para apoyar el uso de PAX8 como marcador inmunohistoquímico de linaje Mülleriano en el diagnóstico diferencial de neoplasias del tracto genital femenino.

El estudio de Strickland *et al.* (Strickland et al. 2016), fue un estudio observacional de prueba diagnóstica con revisión retrospectiva de especímenes histopatológicos archivados, unicéntrico, realizado en un hospital universitario de Canadá, diseñado para evaluar un panel inmunohistoquímico en el diagnóstico diferencial entre neoplasias mucinosas primarias de ovario y adenocarcinomas mucinosos gastrointestinales primarios y metastásicos que comprometen el ovario. La prueba índice de interés para este dictamen fue la expresión nuclear de PAX8 por inmunohistoquímica en cortes de tejido incluidos en microarreglos tisulares, utilizando un anticuerpo monoclonal anti-PAX8 (clon BC12, *Biocare*) en muestras fijadas en formalina e incluidas en parafina, procesadas mediante microarreglos tisulares con dos cilindros de 2 mm por caso. La positividad se definió mediante una puntuación combinada de intensidad y distribución ≥ 3 , considerándose negativas las tinciones ausentes o focales/débiles. El patrón de referencia fue el diagnóstico anatomopatológico definitivo que clasificó cada tumor como primario ovárico (mucinoso benigno, *borderline* o carcinoma) o de origen gastrointestinal (adenocarcinomas colorrectales, gástricos y pancreatobiliares, tanto primarios como metastásicos al ovario), establecido mediante criterios morfológicos convencionales en piezas quirúrgicas y biopsias, con revisión por patólogos ginecológicos.

Se incluyeron retrospectivamente casos de neoplasias mucinosas gastrointestinales y ováricas diagnosticados durante un periodo de cuatro años e identificados mediante búsqueda en el sistema institucional de información anatomopatológica, requiriéndose confirmación diagnóstica mediante revisión histológica de láminas teñidas con hematoxilina-eosina. Con ello, se analizaron de forma retrospectiva 128 neoplasias mucinosas diagnosticadas entre 2008 y 2012: 60 neoplasias mucinosas primarias de ovario (19 cistadenomas, 21 tumores *borderline* y 20 carcinomas), 49 adenocarcinomas mucinosos gastrointestinales primarios (19 colorrectales, 15 gástricos y 15 pancreatobiliares) y 19 adenocarcinomas mucinosos metastásicos al ovario (14 de tracto inferior y 5 de tracto superior). En relación con PAX8, el estudio reportó la frecuencia de positividad (sensibilidad) para origen ovárico y la frecuencia de negatividad en tumores gastrointestinales (especificidad), así como la sensibilidad y especificidad del marcador para distinguir neoplasias ováricas de origen gastrointestinal cuando se analizó de forma aislada y en combinación con otros marcadores del panel.

Como resultados, frente al estándar histológico de origen ovárico, la sensibilidad de PAX8 en el conjunto de neoplasias mucinosas primarias de ovario fue del 75% (45/60 positivas), con tasas similares cuando se analizan solo los carcinomas mucinosos ováricos (65% de positividad en carcinomas). En el grupo gastrointestinal, la especificidad de PAX8 frente al origen gastrointestinal fue muy alta: solo 1 tumor gastrointestinal (1/68 adenocarcinomas gastrointestinales primarios y metastásicos considerados en conjunto) mostró positividad nuclear, de modo que el 98.5% de los tumores gastrointestinales fueron PAX8 negativos. Al comparar tumores ováricos (primarios) frente a gastrointestinales (primarios y metástasis), la sensibilidad de PAX8 para identificar origen ovárico fue del 75% y la especificidad del 99%. A partir de estos valores, se estimaría que la expresión de PAX8 para diferenciar neoplasias mucinosas ováricas primarias frente a tumores gastrointestinales tendría un valor predictivo positivo (VPP) de 97.8%, un valor predictivo negativo (VPN) de 81.7%, una razón de verosimilitud positiva (LR+, por sus siglas en inglés) de 50 y una razón de verosimilitud negativa (LR-, por sus siglas en inglés) de 0.25³.

En la evaluación con QUADAS-2, la selección de casos se basó en neoplasias mucinosas ováricas y gastrointestinales ya diagnosticadas e incluidas en archivos de patología en un periodo definido (2008–2012), sin cohorte consecutiva de pacientes con masa ovárica de origen incierto ni descripción detallada del espectro clínico. La prueba índice (PAX8) se aplicó con inmunohistoquímica estandarizada en microarreglos tisulares, utilizando un anticuerpo bien caracterizado, criterios explícitos de puntuación y un umbral predefinido para considerar un caso positivo, por lo que el riesgo de sesgo en el dominio de prueba índice se considera bajo, aunque no se documenta si la lectura de las tinciones fue cegada respecto al diagnóstico de origen ovárico vs. gastrointestinal. El estándar de referencia fue el diagnóstico histopatológico del tumor primario, adecuado para la pregunta planteada (origen ovárico vs. gastrointestinal), pero sin información detallada sobre la independencia formal entre los patólogos que establecieron el diagnóstico y quienes evaluaron los marcadores inmunohistoquímicos, lo que introduce cierta incertidumbre en este dominio. En cuanto al flujo y tiempos, el estudio se basa en una serie retrospectiva de casos incluidos en microarreglos, sin describir en detalle la secuencia de inclusión, los intervalos entre la cirugía, el diagnóstico y la inmunotinción, ni la posible existencia de casos elegibles no incorporados, lo que supone limitaciones adicionales y contribuye a un riesgo global de sesgo que puede considerarse moderado.

En conjunto, los hallazgos de Strickland *et al.* muestran que PAX8 se expresa en una proporción importante de neoplasias mucinosas primarias de ovario, con sensibilidades del orden de 65-75% para origen ovárico, y que es prácticamente negativo en adenocarcinomas mucinosos gastrointestinales primarios y metastásicos, lo que se traduce en una especificidad cercana al 99% frente a tumores gastrointestinales.

³ Estimado por el equipo técnico IETSI:
VPP=45/45+1= 97.8%; VPN=67/67+15=81.7%; LR+=0.75/1-0.985=50 ; LR-=1-0.75/0.985=0.25

Aunque el estudio se realizó sobre una serie retrospectiva de tumores ya clasificados y no sobre pacientes con primario desconocido, estos datos apoyan la inclusión de PAX8 como marcador de linaje Müllleriano/ovárico dentro de los paneles inmunohistoquímicos utilizados para diferenciar neoplasias mucinosas primarias de ovario de metástasis mucinosas de origen digestivo.

El estudio de Yemelyanova *et al.* (Yemelyanova et al. 2014), fue un estudio observacional de prueba diagnóstica con revisión retrospectiva de muestras histopatológicas archivadas, unicéntrico, realizado en un hospital universitario de referencia en Estados Unidos (*Johns Hopkins Hospital*), cuyo objetivo fue evaluar la expresión de PAX8 en distintos tipos de adenocarcinomas uterinos y proliferaciones mesonéfricas, así como en endometrio y endocérnix normales. La prueba índice fue la expresión nuclear de PAX8 por inmunohistoquímica en tejido fijado en formalina e incluido en parafina, utilizando un anticuerpo policlonal de conejo anti-PAX8 (Proteintech, 1:400) en secciones sometidas a recuperación antigénica con buffer Tris-EDTA (pH 9.0; 95°C durante 20 minutos). La positividad se definió por la presencia de expresión nuclear de PAX8 (identificación de tinción nuclear). El patrón de referencia fue el diagnóstico anatomopatológico definitivo que clasificó cada tumor como carcinoma endometriode endometrial (FIGO 1–3)⁴, carcinoma seroso endometrial o adenocarcinoma endocervical de tipo usual relacionado con virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo, establecido mediante criterios morfológicos y apoyado por inmunotinciones previas (p53 para tumores serosos, p16 y pruebas de VPH para endocervicales).

Se incluyeron retrospectivamente casos archivados con diagnóstico histopatológico definitivo de adenocarcinomas uterinos y proliferaciones mesonéfricas recuperados de los archivos quirúrgicos de *Johns Hopkins Hospital* (no se especifica el periodo de procedencia de estos casos), seleccionándose únicamente tumores uterinos puros con revisión histológica confirmatoria mediante hematoxilina-eosina. Se analizaron adenocarcinomas endometrioides endometriales de distintos grados histológicos, además de carcinomas serosos, carcinomas de células claras, proliferaciones mesonéfricas benignas y tejido endometrial normal adyacente. Con ello, se seleccionaron retrospectivamente 94 adenocarcinomas uterinos en histerectomías (52 endometrioides endometriales, 21 serosos endometriales y 21 adenocarcinomas endocervicales tipo usual HPV-relacionados), 11 proliferaciones mesonéfricas benignas (remanentes e hiperplasia) y, como controles, glándulas endometriales normales (41 casos) y glándulas endocervicales normales (17 casos) adyacentes a los tumores. En relación con PAX8, el estudio reportó como desenlaces principales la frecuencia de

⁴ Grado histológico del carcinoma endometriode endometrial según la clasificación de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO).

- FIGO grado 1: tumor bien diferenciado, con ≤5% de crecimiento sólido.
- FIGO grado 2: moderadamente diferenciado, con 6–50% de crecimiento sólido.
- FIGO grado 3: pobremente diferenciado, con >50% de crecimiento sólido.

positividad (sensibilidad) en cada subtipo de adenocarcinoma uterino, sin estimar especificidad global ni razones de verosimilitud.

Como resultados, frente al estándar histológico, PAX8 fue positivo en el 91% de todos los adenocarcinomas uterinos (86/94), incluyendo tumores de origen endometrial y endocervical. La sensibilidad de PAX8 fue del 96% en carcinomas endometrioides endometriales (50/52 positivos), del 95% en carcinomas serosos endometriales (20/21 positivos) y del 86% en adenocarcinomas endocervicales tipo usual relacionados con HPV (18/21 positivos). En tejidos benignos, PAX8 fue positivo en el 95% de las glándulas endometriales normales (39/41) y en el 88% de las glándulas endocervicales normales (15/176), mientras que todas las proliferaciones mesonéfricas benignas mostraron positividad difusa e intensa (11/11). El estudio no reportó especificidad global frente a tumores no uterinos ni valores predictivos.

En la evaluación con QUADAS-2, la selección de casos se basó en histerectomías con adenocarcinoma uterino ya diagnosticado, recuperadas de archivos de patología, sin cohorte consecutiva de pacientes con adenocarcinoma pélvico de origen incierto ni descripción del espectro clínico. La prueba índice (PAX8) se aplicó con un protocolo inmunohistoquímico bien descrito (anticuerpo, condiciones de recuperación e interpretación con sistema de puntuación predefinido) y la lectura fue realizada por dos patólogos, de modo que el riesgo de sesgo en el dominio de prueba índice se considera bajo, aunque el estudio no especifica si los observadores estaban cegados al subtipo tumoral. El estándar de referencia fue el diagnóstico anatomopatológico definitivo de cada subtipo de adenocarcinoma (endometrial seroso, endometrial endometriode, endocervical tipo usual VPH-relacionado), apoyado en algunos casos por p53, p16 y pruebas de VPH, adecuado para la pregunta planteada, pero sin detallar la independencia formal entre quienes establecieron el diagnóstico y quienes evaluaron PAX8. En cuanto al flujo y tiempos, se trata de un análisis retrospectivo sobre material quirúrgico archivado, sin descripción de la cronología entre la obtención de muestras, la confirmación diagnóstica y la inmunotinción ni del número de casos elegibles no incluidos, lo que introduce limitaciones adicionales y contribuye a un riesgo global de sesgo que puede considerarse moderado.

En conjunto, los datos de Yemelyanova *et al.* muestran que PAX8 se expresa en una proporción muy alta de adenocarcinomas uterinos de origen endometrial (serosos y endometrioides) y en la mayoría de adenocarcinomas endocervicales, con sensibilidad global del orden del 90% para tumores uterinos y niveles de expresión más altos en los subtipos serosos. Al mismo tiempo, la expresión también es frecuente en glándulas endometriales normales y en proliferaciones mesonéfricas benignas, y menor en glándulas endocervicales normales, lo que subraya que PAX8 funciona como marcador de linaje Müllero/uterino pero no discrimina con precisión entre subtipos endometriales y endocervicales. Aunque el estudio no aporta especificidad frente a tumores no ginecológicos y se basa en una serie retrospectiva de casos seleccionados, sus resultados apoyan el uso de PAX8 como marcador sensible de origen uterino dentro

de paneles inmunohistoquímicos aplicados a adenocarcinomas pélvicos o metastásicos en los que se considere el útero como posible sitio primario.

Renal

El estudio de Knoepp *et al.* (Knoepp et al. 2012), fue un estudio observacional de prueba diagnóstica con revisión retrospectiva de muestras citológicas archivadas, unicéntrico, efectuado en un hospital universitario de Estados Unidos, diseñado para comparar el rendimiento de PAX8 y PAX2 por inmunohistoquímica en citología para el diagnóstico de carcinoma de células renales (CCR) primario y metastásico. La prueba índice fue la expresión nuclear de PAX8 mediante inmunohistoquímica en *cell blocks* de aspirados con aguja fina y derrames, utilizando anticuerpo policlonal anti-PAX8 (ProteinTech, 1:200) en secciones desparafinadas sometidas a recuperación antigénica con buffer citrato 0.01M pH 6.0. La positividad se definió como tinción nuclear en al menos 10% de las células tumorales. El patrón de referencia fue el diagnóstico histopatológico de CCR (subtipos claro, papilar, cromóforo y sarcomatoide) confirmado en piezas de resección del tumor primario y/o biopsias de metástasis, interpretadas por anatomía patológica convencional.

En este estudio, se incluyeron retrospectivamente casos con diagnóstico citológico de CCR identificados en la base electrónica de patología entre 2000 y 2010, seleccionándose únicamente especímenes con material suficiente en los *cell blocks* para análisis inmunohistoquímico. El análisis incluyó un microarreglo tisular con 54 CCR primarios y una serie de 24 muestras citológicas (3 de CCR primario y 21 de metástasis en ganglios linfáticos, órganos sólidos y cavidades serosas), identificadas en la base de datos institucional entre los años 2000 y 2010, todas con diagnóstico histológico confirmado de CCR. Aunque en este estudio se evaluó paralelamente PAX2, aquí solo se reportan los resultados de PAX8 por corresponder a la tecnología de interés del presente dictamen. En relación con PAX8, el estudio reportó estimaciones de sensibilidad en tejido y citología, pero no proporcionó datos de especificidad, valores predictivos ni razones de verosimilitud.

Como resultados, en la serie citológica, PAX8 mostró positividad nuclear en 21 de 24 casos de carcinoma de células renales (sensibilidad: $21/24 = 87.5\%$), sin que se hayan incluido en el análisis controles citológicos de tumores no renales o lesiones benignas, por lo que el estudio no proporciona estimaciones directas de especificidad, valores predictivos ni razones de verosimilitud para PAX8. En el microarreglo tisular de 54 CCR primarios, PAX8 fue positivo en 54/54 casos (sensibilidad 100% en ese contexto histológico).

En la evaluación con QUADAS-2, la selección de casos se basó en FNA y efusiones archivadas con CCR ya confirmado, sin cohorte consecutiva de pacientes con sospecha inicial de metástasis renal. La prueba índice (PAX8) se aplicó con protocolos inmunohistoquímicos estandarizados, anticuerpos definidos y umbral de positividad

prespecificado (10% de núcleos), de modo que el riesgo de sesgo en el dominio de prueba índice se considera bajo, aunque no se documenta el cegamiento frente al estándar de referencia. El estándar de referencia correspondió al diagnóstico histológico del CCR primario y/o de la metástasis sólida, adecuado para la pregunta planteada, pero sin detallar la independencia respecto a la lectura de PAX8/PAX2, lo que introduce cierta incertidumbre en el dominio del estándar de referencia. En cuanto al dominio de flujo y tiempos, el trabajo utiliza un conjunto retrospectivo de FNA y efusiones junto con un microarreglo tisular, sin describir de forma exhaustiva la secuencia de inclusión de los casos, el intervalo entre la citología y el estándar histológico ni la presencia de pérdidas o exclusiones adicionales, lo que introduce limitaciones y una aplicabilidad indirecta de sus resultados. En conjunto, el riesgo global de sesgo se considera moderado.

Con ello, los resultados de Knoepp *et al.* muestran que PAX8 se expresó en la gran mayoría de carcinomas de células renales evaluados, tanto en tejido como en citología, con sensibilidades altas en CCR primarios y en sus metástasis, si bien sin estimaciones directas de especificidad. Pese a que los datos proceden de una serie retrospectiva de casos seleccionados y sin controles no renales, estos hallazgos apoyan el uso de PAX8, por encima de PAX2, como marcador principal para sugerir origen renal en muestras citológicas con sospecha de CCR.

El estudio de Tong *et al.* (Tong et al. 2009), fue un estudio observacional de prueba diagnóstica con revisión retrospectiva de muestras histopatológicas archivadas, unicéntrico, desarrollado en un hospital universitario de Estados Unidos, orientado a caracterizar la expresión de PAX8 en riñón adulto normal, tumores epiteliales renales primarios y metástasis de carcinoma renal mediante inmunohistoquímica. La prueba índice fue la expresión nuclear de PAX8 utilizando anticuerpo policlonal anti-PAX8 (ProteinTech, 1:100) en muestras fijadas en formalina e incluidas en parafina, procesadas en *tissue microarrays* y sometidas a recuperación antigénica mediante solución *Trilogy* con EDTA. Se consideró positivo a PAX8 cuando se presentó la tinción nuclear. El estándar de oro fue el diagnóstico histopatológico de tumores renales (CCR de células claras, papilar, cromóforo, medular, oncocitoma y componentes sarcomatoides) y de sus metástasis, establecido por anatomía patológica convencional en piezas de nefrectomía y biopsias.

En este estudio, se incluyeron retrospectivamente tumores renales primarios provenientes de nefrectomías radicales y tumores metastásicos obtenidos de archivos institucionales (no se especifica el periodo). Se incluyeron 143 tumores epiteliales renales primarios distribuidos en 59 CCR de células claras, 7 casos con componente sarcomatoso, 21 CCR papilares, 11 CCR cromóforos, 2 carcinomas medulares renales y 22 oncocitomas, además de 17 carcinomas uroteliales de pelvis renal, 2 de uréter y 40 de vejiga, así como 39 metástasis de carcinoma de células renales y muestras de riñón normal (parénquima cortical y medular). En relación con PAX8, el estudio reportó únicamente medidas de sensibilidad (frecuencia de positividad) en los distintos subtipos

de tumores renales primarios y en las metástasis de carcinoma de células renales, sin estimar especificidad, valores predictivos ni razones de verosimilitud.

Como resultados, en tumores renales primarios, PAX8 fue positivo en 58 de 59 CCR de células claras (sensibilidad 58/59 = 98,3%), 19 de 21 CCR papilares (sensibilidad 19/21 = 90,5%), 9 de 11 CCR cromófobos (sensibilidad 9/11 = 81,8%), 2 de 2 carcinomas medulares renales (sensibilidad 100%), 21 de 22 oncocitomas (sensibilidad 21/22 = 95,5%) y en 5 de 7 componentes sarcomatoides de CCR (sensibilidad 5/7 = 71,4%). En metástasis de CCR, PAX8 fue positivo en 33 de 39 casos (sensibilidad 33/39 = 84,6%). Adicionalmente, se describe ausencia de expresión de PAX8 en parénquima hepático, pulmonar y pancreático, así como en carcinomas metastásicos de mama, colon, páncreas o pulmón estudiados (no se detallan proporciones por tipo de tumor).

En relación con la evaluación del riesgo de sesgo (evaluado con QUADAS 2), la selección incluyó exclusivamente tumores renales ya confirmados y un subconjunto de metástasis de CCR, sin incluir metástasis de origen desconocido. La prueba índice se aplicó con protocolo inmunohistoquímico definido (anticuerpo policlonal, criterios de positividad y gradación de intensidad), con bajo riesgo de sesgo en ejecución e interpretación, aunque sin reporte de cegamiento frente al diagnóstico histológico. El estándar de referencia fue el diagnóstico anatomopatológico del tumor primario o metastásico, adecuado, pero no necesariamente independiente de la información inmunohistoquímica. En el dominio de flujo y tiempos, el estudio se apoya en material quirúrgico y metástasis seleccionadas de forma retrospectiva, sin detallar la cronología entre la obtención de muestras y la confirmación histopatológica ni la posible existencia de casos excluidos, lo que limita la transparencia del flujo de pacientes y sitúa la aplicabilidad en un nivel indirecto respecto a la práctica clínica. Globalmente, el riesgo de sesgo se considera moderado. Pese a estas limitaciones, el estudio aporta información consistente sobre los patrones de expresión de PAX8 en tumores renales y sus metástasis que resulta aprovechable para el análisis de la evidencia.

En conjunto, los datos muestran que PAX8 se expresa de forma muy frecuente en CCR primarios y en un alto porcentaje de sus metástasis, con ausencia de marcación en múltiples órganos no renales, lo que respalda su potencial utilidad como marcador de linaje renal en paneles diagnósticos. Si bien el estudio se centró en caracterizar la expresión de PAX8 en tumores renales primarios y sus metástasis, los patrones observados apoyan su uso como marcador de linaje renal dentro de paneles inmunohistoquímicos orientados al diagnóstico diferencial de metástasis.

El estudio de Ozcan *et al.* (Ozcan et al. 2012), fue un estudio observacional de prueba diagnóstica con revisión retrospectiva de muestras histopatológicas archivadas, unicéntrico, realizado en un hospital terciario de Estados Unidos, cuyo objetivo fue comparar de manera sistemática la expresión de PAX2 y PAX8 en tumores renales primarios y metastásicos y valorar su utilidad diagnóstica relativa. La prueba índice fue la expresión nuclear de PAX8 mediante inmunohistoquímica en cortes consecutivos de

tejido archivado, evaluándose proporción celular positiva e intensidad de tinción en distintos subtipos histológicos de neoplasias renales. La positividad para PAX8 se determinó mediante la presencia de tinción nuclear en células tumorales. El estándar de oro fue el diagnóstico anatomopatológico de los distintos subtipos de tumores renales (carcinoma de células renales de células claras, papilar, cromóforo, de conducto colector, asociado a riñón quístico adquirido, oncocitoma y otros tumores renales) y de sus metástasis, establecido mediante criterios morfológicos convencionales en piezas de nefrectomía y biopsias. Se analizaron 243 tumores renales primarios y 99 metástasis de carcinoma de células renales, todos procedentes de material quirúrgico archivado, abarcando una amplia representación de subtipos histológicos tanto en el contexto primario como metastásico. En relación con PAX8, el estudio reportó la sensibilidad por subtipo de tumor renal primario y en las metástasis de carcinoma de células renales, sin estimar de forma específica valores predictivos ni razones de verosimilitud.

Como resultados, en tumores renales primarios, PAX8 fue positivo en 92 de 95 CCR de células claras (sensibilidad: $92/95 = 96.8\%$), 38 de 38 CCR papilares (sensibilidad: 100%), 22 de 25 CCR cromóforos (sensibilidad: $22/25 = 88.0\%$), 5 de 7 CCR de conducto colector (sensibilidad: $5/7 = 71.4\%$), 8 de 8 CCR asociados a riñón quístico adquirido (sensibilidad: 100%) y 11 de 13 oncocitomas (sensibilidad: $11/13 = 84.6\%$; todos respecto al diagnóstico histológico de cada subtipo). En metástasis de CCR, PAX8 fue positivo en 88 de 99 casos (sensibilidad: $88/99 = 88.9\%$).

Con QUADAS-2, la selección de casos se realizó sobre archivos histopatológicos de tumores renales ya diagnosticados, sin cohorte consecutiva de pacientes con masa de origen incierto, lo que implica alto riesgo en el dominio de selección y aplicabilidad indirecta para escenarios de "tumor de primario desconocido". La prueba índice (PAX8 y PAX2) se ejecutó con inmunohistoquímica estandarizada, anticuerpos definidos y criterios de positividad explícitos, con bajo riesgo de sesgo en este dominio, aunque sin descripción detallada de cegamiento frente al estándar. El estándar de referencia fue el diagnóstico histológico del tumor renal según criterios convencionales, adecuado, pero no independiente de la evaluación inmunohistoquímica en todos los casos. En relación con el dominio de flujo y tiempos, el estudio analiza de forma retrospectiva secciones de tumores renales primarios y metástasis consecutivamente archivadas, sin describir con detalle el intervalo entre la obtención de las muestras y la aplicación de la inmunohistoquímica ni el manejo de posibles exclusiones, lo que genera ciertas limitaciones y una aplicabilidad indirecta en este aspecto. En síntesis, el riesgo global de sesgo es moderado.

En conjunto, los resultados de Ozcan *et al.* muestran que PAX8 presenta sensibilidades muy altas en la mayoría de los subtipos de carcinoma de células renales primario y en sus metástasis, superando de forma consistente a PAX2 en el mismo contexto. Aun cuando las estimaciones proceden de una serie retrospectiva de tumores renales ya diagnosticados y no de escenarios de primario desconocido, estos hallazgos respaldan

la inclusión de PAX8 como marcador central de origen renal en paneles inmunohistoquímicos utilizados en la práctica anatomopatológica.

El estudio de Ordóñez (Ordóñez 2013), fue un estudio observacional de prueba diagnóstica con revisión retrospectiva de muestras histopatológicas archivadas, unicéntrico, realizado en un centro oncológico terciario en Estados Unidos (*MD Anderson Cancer Center*), diseñado para evaluar la utilidad de un panel de marcadores (PAX8, PAX2, napsina A, carbonic anhidrase IX y claudina-4) en el diagnóstico diferencial entre mesotelioma pleural epitelioide y CCR metastásico a pleura y pulmón. La prueba índice de interés fue la expresión nuclear de PAX8 mediante inmunohistoquímica en cortes de tejido fijados en formalina e incluidos en parafina de 5 µm, utilizando anticuerpo policlonal anti-PAX8 (ProteinTech, 1:100) con recuperación antigénica inducida por calor en buffer citrato pH 6.0. La positividad para PAX8 se definió por la presencia de tinción nuclear en células tumorales. El estándar de oro fue el diagnóstico histopatológico de mesotelioma pleural epitelioide y de CCR (subtipos claro, papilar y cromóforo) metastásico a pleura y pulmón, establecido por anatomopatología convencional en piezas de resección y biopsias.

En este estudio, se incluyeron retrospectivamente casos archivados de mesotelioma epitelioide pleural y carcinoma renal provenientes de los archivos del *Department of Pathology* del *MD Anderson Cancer Center* (no se especifica el periodo). Se incluyeron 40 mesoteliomas pleurales epitelioides y 55 CCR (33 de células claras, 10 papilares y 12 cromóforos), todos en material parafinado procedente de archivos de patología del centro. Para fines de esta ETS, solo se presentan resultados referentes a PAX8. El estudio reportó sensibilidad de PAX8 en CCR y especificidad frente a mesotelioma (en función de la positividad/negatividad de la tinción nuclear), sin presentar valores predictivos ni razones de verosimilitud.

En cuanto a resultados para PAX8, 49 de 55 CCR fueron positivos (sensibilidad: $49/55 = 89.1\%$ respecto al diagnóstico histológico de CCR) y 0 de 40 mesoteliomas pleurales mostraron expresión nuclear (especificidad: $40/40 = 100\%$ frente a mesotelioma). Con estos valores, se estimó un VPP de 100%, un VPN de 87.0%, un LR+ con tendencia al infinito (debido a la ausencia de falsos positivos) y un LR- de 0.11⁵.

Con QUADAS-2, la selección de pacientes se basa en casos archivados de mesotelioma pleural y CCR ya diagnosticados, sin cohorte consecutiva de pacientes con masa pleural de origen incierto, lo que implica alto riesgo de sesgo en el dominio de selección (sesgo de espectro y selección) y aplicabilidad indirecta para escenarios de “primario desconocido”. La prueba índice (PAX8) se aplica mediante inmunohistoquímica estandarizada, con anticuerpo definido y criterios claros de positividad, por lo que el riesgo de sesgo en este dominio se considera bajo, si bien no se documenta de forma

⁵ Estimados por el equipo técnico IETSI:
VPP= $49/49+0=100\%$; VPN= $40/40+6=87.0\%$; LR+= $0.89/1-1.00=\infty$; LR-= $1-0.89/1.00=0.11$.

explícita el cegamiento frente al estándar. El estándar de referencia es el diagnóstico histopatológico de mesotelioma y CCR, apropiado para la pregunta de investigación, aunque sin detalle exhaustivo sobre su independencia respecto a la interpretación de PAX8. El dominio de flujo y tiempos corresponde a un análisis retrospectivo sin algoritmo diagnóstico prospectivo ni descripción de pérdidas, con aplicabilidad limitada a la práctica clínica real. Globalmente, el riesgo de sesgo puede considerarse moderado, pero el estudio aporta evidencia relevante sobre la capacidad de PAX8 para discriminar CCR metastásico frente a mesotelioma en pleura.

En conjunto, los resultados de Ordóñez muestran que PAX8 se expresó en la mayoría de CCR metastásicos a pleura y pulmón y fue completamente negativo en mesotelioma pleural epitelioide, con una sensibilidad cercana al 90% y especificidad del 100% para este diagnóstico diferencial en la serie evaluada. A pesar del diseño retrospectivo y de la inclusión exclusiva de casos ya tipificados, el estudio aporta información útil sobre el rendimiento de PAX8 como parte de un panel inmunohistoquímico para apoyar un origen renal en masas pleurales o pulmonares cuando el principal diferencial es mesotelioma.

El estudio de Carney *et al.* (Carney *et al.* 2011), fue un estudio observacional de prueba diagnóstica con revisión retrospectiva de muestras histopatológicas archivadas, unicéntrico, realizado en un hospital universitario de referencia en Estados Unidos (*Johns Hopkins Hospital*), cuyo objetivo fue evaluar un panel inmunohistoquímico (PAX2, PAX8 e inhibina A) en el diagnóstico diferencial entre hemangioblastoma del sistema nervioso central (SNC) y CCR metastásico al SNC. La prueba índice de interés fue la expresión nuclear de PAX8 mediante inmunohistoquímica automatizada en plataforma Bond-Leica utilizando anticuerpo policlonal anti-PAX8 (ProteinTech), con recuperación antigénica mediante solución ER2 de alto pH durante 20 minutos. La positividad para PAX8 se definió por la presencia de tinción nuclear en células tumorales. El estándar de oro fue el diagnóstico anatomopatológico de hemangioblastoma y de CCR metastásico al SNC, establecido en piezas de resección neuroquirúrgica según criterios morfológicos convencionales (hematoxilina-eosina y revisión por patólogos especializados).

En este estudio, se incluyeron retrospectivamente casos de hemangioblastoma y CCR metastásico al sistema nervioso central identificados entre 2001 y 2010 en los archivos quirúrgicos institucionales. Se analizaron 20 hemangioblastomas y 16 metástasis de CCR al SNC, todos obtenidos de archivos de patología de la institución. Para fines de esta ETS, solo se presentan resultados en relación con PAX8. Para este marcador, el estudio reportó sensibilidad para CCR metastásico y especificidad frente a hemangioblastoma (a partir de la positividad o negatividad de la tinción nuclear en cada grupo), sin proporcionar valores predictivos ni razones de verosimilitud.

En los resultados, PAX8 fue negativo en 20 de 20 hemangioblastomas (especificidad: $20/20 = 100\%$) y positivo en 15 de 16 CCR metastásicos al SNC (sensibilidad: $15/16 = 93.8\%$) para CCR. Con estos valores, se estimó un VPP de 100%, un VPN de 95.2%,

un LR+ con tendencia al infinito (debido a la ausencia de falsos positivos) y un LR- de 0.0⁶.

Al aplicar QUADAS-2 para evaluar el riesgo de sesgo, la selección de casos se realizó sobre tumores del SNC ya diagnosticados como hemangioblastoma o metástasis de CCR, sin cohorte consecutiva de pacientes con tumor de origen incierto, lo que conlleva alto riesgo de sesgo en el dominio de selección (sesgo de espectro y selección) y limita la aplicabilidad directa a la práctica donde la sospecha inicial no está definida. La prueba índice (PAX8) se llevó a cabo con inmunohistoquímica estandarizada, anticuerpo bien caracterizado y criterios definidos de positividad nuclear, por lo que el riesgo de sesgo en este dominio es bajo, aunque no se describe de forma explícita el cegamiento de los observadores respecto al diagnóstico de referencia. El estándar de referencia fue el diagnóstico histopatológico del tumor (hemangioblastoma vs. CCR metastásico), adecuado para la pregunta planteada, aunque la independencia total frente a la información inmunohistoquímica no se detalla. El dominio de flujo y tiempos corresponde a un diseño retrospectivo de series ya clasificadas, sin algoritmo diagnóstico prospectivo ni evaluación del impacto clínico, lo que condiciona la aplicabilidad indirecta. En conjunto, el riesgo global de sesgo se considera moderado, pero el estudio proporciona estimaciones útiles de sensibilidad y especificidad de PAX8 para distinguir CCR metastásico de hemangioblastoma en el SNC.

De este modo, los resultados de Carney *et al.* muestran que PAX8 se expresa en la gran mayoría de metástasis de CCR al SNC y se mantiene completamente negativo en hemangioblastoma, lo que se traduce en una sensibilidad alta y una especificidad de 100% para distinguir ambas entidades en la serie estudiada. Aunque el tamaño muestral es limitado y los datos proceden de una serie retrospectiva de tumores ya clasificados, los hallazgos obtenidos apoyan el uso de PAX8 como marcador para sugerir origen renal en lesiones del SNC en las que se plantea el diagnóstico diferencial entre hemangioblastoma y metástasis de CCR

Tiroides

El estudio de Bishop *et al.* (Bishop et al. 2011), fue un estudio observacional de prueba diagnóstica con revisión retrospectiva de muestras histopatológicas archivadas, unicéntrico, realizado en un hospital universitario de referencia en Estados Unidos (*The Johns Hopkins Hospital*), diseñado para evaluar la utilidad de la inmunohistoquímica para PAX8 en el diagnóstico de carcinoma anaplásico de tiroides (ATC) y en su diferenciación frente a carcinomas escamosos de cabeza y cuello. La prueba índice fue la expresión nuclear de PAX8 mediante inmunohistoquímica en secciones de tejido fijadas en formalina e incluidas en parafina, utilizando anticuerpo policlonal anti-PAX8 (ProteinTech, 1:100) con recuperación antigénica mediante buffer EDTA pH 9.0, y

⁶ Estimados por el equipo técnico IETSI:
VPP=15/15+0=100%; VPN= 20/20+1=95.2%; LR+=0.94/1-1.00=∞; LR-= 1-0.94/1.00=0.06

registrada como positiva o negativa según la presencia de tinción nuclear. El estándar de oro fue el diagnóstico anatomopatológico convencional de ATC y de carcinoma escamoso primario de la vía aerodigestiva superior, establecido por patólogos expertos sobre piezas de resección y biopsias.

En este estudio, se incluyeron retrospectivamente casos de carcinoma tiroideo anaplásico identificados en los archivos quirúrgicos de *Johns Hopkins Hospital* entre 1985 y 2010, seleccionándose bloques de tejido fijados en formalina e incluidos en parafina adecuados para inmunohistoquímica. Se analizaron 34 casos de ATC y 118 carcinomas escamosos de cabeza y cuello en material parafinado, seleccionados de los archivos de patología entre 1985 y 2010. En relación con PAX8, el estudio reportó estimaciones de sensibilidad global y por subtipo de ATC, así como especificidad frente a carcinoma escamoso de cabeza y cuello, sin proporcionar valores predictivos ni razones de verosimilitud.

En relación con los resultados, PAX8 fue positivo en 26 de 34 ATC (sensibilidad: $26/34 = 76.5\%$) y negativo en la totalidad de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello (especificidad: $118/118 = 100\%$ frente a este comparador). Por subtipos, la positividad fue de 16/16 en la variante escamoide (sensibilidad: 100%), 7/12 en la variante pleomórfica/*giant cell* (sensibilidad: $7/12 = 58.3\%$) y 3/6 en la variante fusocelular (sensibilidad: $3/6 = 50.0\%$). Con estos valores, para la diferenciación entre carcinoma tiroideo anaplásico y carcinoma escamoso de cabeza y cuello, se estimó un VPP de 100% , un VPN de 93.7% , un LR+ con tendencia al infinito (debido a la ausencia de falsos positivos) y un LR- de 0.24^7 .

En la evaluación del riesgo de sesgo, utilizando QUADAS-2, la selección de casos se basó en ATC y carcinomas escamosos de cabeza y cuello ya diagnosticados, identificados retrospectivamente en los archivos de patología, sin cohorte consecutiva de tumores indiferenciados de cabeza y cuello ni inclusión de casos con primario desconocido, lo que implica alto riesgo de sesgo en el dominio de selección (sesgo de espectro y de selección) y limita la aplicabilidad directa a escenarios de sospecha inicial. La prueba índice (PAX8) se aplicó con inmunohistoquímica estandarizada, anticuerpo policlonal definido y criterios claros de positividad nuclear, por lo que el riesgo de sesgo en este dominio se considera bajo, aunque no se documenta de forma explícita el cegamiento de los observadores frente al estándar de referencia. El estándar correspondió al diagnóstico histopatológico de ATC y de carcinoma escamoso de cabeza y cuello establecido por patólogos expertos, apropiado para la pregunta de investigación, pero sin detallar exhaustivamente su independencia respecto a la interpretación de PAX8. El dominio de flujo y tiempos refleja un análisis retrospectivo sobre muestras ya clasificadas, sin algoritmo diagnóstico prospectivo ni descripción de pérdidas, con aplicabilidad indirecta a la práctica clínica real. En conjunto, aunque el

⁷ Estimados por el equipo técnico IETSI:
VPP= $26/26+0=100\%$; VPN= $118/118+8=93.7\%$; LR+= $0.76/1-1.00=\infty$; LR-= $1-0.76/1.00=0.24$.

riesgo de sesgo se considera moderado por las limitaciones señaladas, el estudio aporta evidencia útil sobre el rendimiento de PAX8 en ATC frente a carcinoma escamoso de cabeza y cuello, por lo que se considera adecuado para su inclusión en el cuerpo de evidencia.

De este modo, los hallazgos de Bishop *et al.* indican que una proporción importante de ATC conserva expresión nuclear de PAX8, con especial frecuencia en la variante escamoide, mientras que los carcinomas escamosos de cabeza y cuello permanecen negativos, lo que se traduce en una sensibilidad moderada-alta y una especificidad completa frente a este comparador en la serie estudiada. Esto posiciona a PAX8 como un marcador particularmente útil para apoyar el origen tiroideo folicular en tumores indiferenciados o escamoides del cuello, en especial cuando la distinción entre ATC escamoide y carcinoma escamoso primario de vía aerodigestiva superior es problemática. Si bien las estimaciones provienen de una cohorte retrospectiva de tumores ya tipificados, el estudio apoya el uso de PAX8 como marcador útil para respaldar origen tiroideo en tumores indiferenciados o escamoides del cuello en los que se plantea el diferencial con carcinoma escamoso primario de vía aerodigestiva superior.

El estudio de Toriyama *et al.* (Toriyama et al. 2014), fue un estudio observacional de prueba diagnóstica con revisión retrospectiva de muestras histopatológicas archivadas, unicéntrico, realizado en el *National Cancer Center Hospital* de Tokio (Japón), orientado a comparar el rendimiento inmunohistoquímico de anticuerpos PAX8 policlonal y monoclonal, así como de PAX5 y PAX6, en distintos tumores tiroideos y torácicos (pulmón, pleura y timo), e investigar la expresión de ARNm de PAX8 mediante hibridación *in situ*. La prueba índice para la presente evaluación fue la expresión nuclear de PAX8 mediante inmunohistoquímica en tissue microarrays utilizando anticuerpos policlonal anti-PAX8 (ProteinTech, 1:200) y monoclonal anti-PAX8 (PAX8R1, 1:50), en secciones de tejido fijadas en formalina e incluidas en parafina de 4 µm sometidas a recuperación antigénica con *Target Retrieval Solution High pH.*, considerando positivo cada caso cuando más del 5% de los núcleos tumorales mostraban tinción. El estándar de oro fue el diagnóstico histopatológico establecido de cada neoplasia (carcinomas tiroideos papilares, foliculares, anaplásicos y adenomas foliculares; carcinomas pulmonares de diversos subtipos; mesoteliomas pleurales; tumores tímicos), definido por anatomía patológica convencional sobre piezas de resección y biopsias.

En este estudio, se incluyeron retrospectivamente muestras archivadas provenientes de los archivos de patología del *National Cancer Center Hospital*, Tokio (no se especifica el periodo). Se estudiaron 962 muestras: 97 tumores tiroideos, 687 carcinomas pulmonares, 40 mesoteliomas pleurales y 138 tumores tímicos, todos procedentes de archivos del servicio de patología. Para PAX8, el estudio informó sensibilidad en tumores tiroideos y especificidad frente a tumores torácicos no tiroideos para el anticuerpo monoclonal, así como las tasas de positividad fuera de tiroides asociadas a reactividad cruzada del anticuerpo policlonal, sin calcular valores predictivos ni razones de verosimilitud.

Como resultados, entre los tumores tiroideos, PAX8 monoclonal y policlonal fueron positivos en 95 de 97 casos (sensibilidad: $95/97 = 97.9\%$, para ambos tipos de clon PAX8) frente al diagnóstico histológico de tumor tiroideo, pero su comportamiento frente a tumores no tiroideos fue diferente. El anticuerpo monoclonal no marcó ningún carcinoma pulmonar (0/687), mesotelioma pleural (0/40) ni tumor tímico (0/138), lo que, considerando como “no casos” a estos 865 tumores torácicos, se traduce en una especificidad de $865/865 = 100\%$. En cambio, el anticuerpo policlonal fue positivo en 55 de 687 carcinomas pulmonares (8.0%) y en 112 de 138 tumores tímicos (81.2% de timomas y 58.3% de carcinomas tímicos), siendo esto una especificidad reducida de $698/865 (80.7\%)$.

En la evaluación de la calidad metodológica, utilizando QUADAS-2, la selección de casos fue retrospectiva y basada en tumores tiroideos y torácicos ya diagnosticados, extraídos de archivos institucionales, sin cohorte consecutiva de pacientes con tumor torácico de origen incierto, lo que implica alto riesgo de sesgo de selección y de espectro y limita la aplicabilidad directa a escenarios de “primario desconocido”. La prueba índice (PAX8, monoclonal y policlonal) se ejecutó con técnica inmunohistoquímica estandarizada, anticuerpos bien caracterizados, punto de corte predefinido (>5% de núcleos positivos) y lectura independiente por dos observadores, por lo que el riesgo de sesgo en el dominio de prueba índice se considera bajo, aunque no se describe de forma detallada el cegamiento frente al estándar histológico. El estándar de referencia fue el diagnóstico histopatológico del tumor primario (tiroideo vs. distintos tumores torácicos), adecuado para la pregunta de investigación, pero el diseño de comparación cruzada y la ausencia de un flujo prospectivo de pacientes con evaluación secuencial de prueba índice y estándar condicionan un riesgo alto en el dominio de flujo y tiempos y una aplicabilidad indirecta a la práctica asistencial. En conjunto, a pesar de que el riesgo global de sesgo es moderado y se reconocen las limitaciones descritas, el estudio aporta evidencia relevante sobre el desempeño comparativo de PAX8 monoclonal y policlonal en tumores tiroideos y torácicos.

De este modo, los resultados de Toriyama *et al.* muestran que el anticuerpo PAX8 monoclonal mantiene una sensibilidad muy alta para tumores tiroideos (equivalente a la del policlonal) pero con especificidad prácticamente completa frente a carcinomas pulmonares, mesotelioma pleural y tumores tímicos, mientras que el PAX8 policlonal conserva la sensibilidad, pero presenta reactividad cruzada significativa en tumores torácicos no tiroideos, con pérdida relevante de especificidad. A pesar de que se trata de una serie retrospectiva de tumores ya clasificados, estos resultados respaldan el uso preferente de PAX8 monoclonal como marcador de linaje tiroideo en paneles inmunohistoquímicos dirigidos a diferenciar tumores tiroideos de neoplasias torácicas primarias.

Müleriano, renal y tiroideo

El estudio de Gorbokon *et al.* (Gorbokon et al. 2024), fue un estudio observacional de prueba diagnóstica con revisión retrospectiva de muestras histopatológicas archivadas, multicéntrico, basado en microarreglos tisulares (TMAs, por sus siglas en inglés), realizado en varios hospitales de Alemania, cuyo objetivo fue caracterizar de forma sistemática la prevalencia y utilidad diagnóstica de la expresión de PAX8 en una amplia gama de tumores humanos y tejidos normales bajo condiciones inmunohistoquímicas altamente estandarizadas. La prueba índice fue la expresión nuclear de PAX8 por inmunohistoquímica en secciones de TMAs, utilizando anticuerpo recombinante anti-PAX8 MSVA-708R (1:150) en muestras fijadas en formalina tamponada al 4% e incluidas en parafina, con recuperación antigénica mediante *Dako Target Retrieval Solution™* pH 7.8 en autoclave a 121°C durante cinco minutos. La positividad para PAX8 se evaluó según intensidad de tinción nuclear, siendo que los casos sin tinción nuclear fueron considerados negativos. El patrón de referencia fue el diagnóstico anatomopatológico definitivo de cada tumor según la clasificación histológica vigente, establecido previamente en los archivos de patología de los centros participantes.

En este estudio, se incluyeron retrospectivamente remanentes tisulares archivados provenientes de los institutos de patología de *University Hospital Hamburg*, *Clinical Center Osnabrueck* y *Academic Hospital Fuerth*, requiriéndose muestras interpretables con presencia inequívoca de células tumorales (no se especifica el periodo de estos registros). Con ello, se analizaron 17 386 tumores primarios (de los cuales 15 223 [87.6%] fueron evaluables en la TMA) y 608 muestras de 76 tejidos normales, procedentes de series diagnósticas archivadas. Además, en subcohortes de tumores renales y uroteliales se dispuso de información adicional sobre otros marcadores (CDH16, GATA3, p63) que permitió calcular sensibilidad y especificidad de PAX8 y de combinaciones de marcadores para origen renal y para discriminar entre carcinoma renal y urotelial.

Como resultados, PAX8 fue detectable en 3400 de 15 223 tumores evaluables (22.3%). La positividad fue muy frecuente en neoplasias de tiroides de origen folicular (98.6-100%), en adenocarcinomas ginecológicos (endometriales, ováricos y de cérvix interno) y en tumores renales (82.6-97.8% según subtipo), mientras que fue prácticamente ausente (<1%) en entidades que con frecuencia aparecen en el diagnóstico diferencial de primario desconocido, como carcinomas de mama, adenocarcinomas gástricos, hepatocarcinomas, colangiocarcinomas, adenocarcinomas pancreáticos, adenocarcinomas pulmonares y la mayoría de tumores neuroendocrinos y carcinomas de célula pequeña. Para la distinción entre tumores de origen renal (carcinomas renales de células claras, papilares, cromóforos y oncocitomas) y todos los demás tumores de la cohorte, la sensibilidad de PAX8 frente al estándar histológico fue del 88.1% y la especificidad del 87.2%. Asimismo, en el análisis específico restringido a la comparación entre carcinoma renal y carcinoma urotelial, PAX8 mostró una sensibilidad de 86.7% para carcinoma renal y una especificidad de 91.3% frente a carcinomas uroteliales. En este último grupo, la positividad de PAX8 fue infrecuente y predominantemente focal, observándose en aproximadamente 8.7% de carcinomas uroteliales de bajo grado y

2.2% de carcinomas uroteliales invasivos de alto grado. El estudio no calculó valores predictivos ni razones de verosimilitud.

En la evaluación con QUADAS-2, la selección de casos se basó en grandes series de tumores primarios ya diagnosticados e incluidos a partir de archivos de patología, sin cohorte consecutiva de pacientes con tumor de origen incierto ni descripción del espectro clínico. La prueba índice (PAX8) se aplicó con protocolos inmunohistoquímicos altamente estandarizados (mismas condiciones, mismo lote de anticuerpo y sección fresca para todas las TMAs) y se validó mediante comparación con un segundo anticuerpo (MRQ-50) y con datos de expresión de RNA, lo que sugiere bajo riesgo de sesgo en el dominio de prueba índice, aunque no se especifica el cegamiento de los lectores respecto al tipo tumoral. El estándar de referencia correspondió al diagnóstico histopatológico definitivo de cada tumor, adecuado para las comparaciones planteadas (origen renal vs. no renal, renal vs. urotelial), pero sin detallar la independencia formal entre los patólogos diagnósticos y quienes evaluaron PAX8/CDH16, lo que introduce cierta incertidumbre en este dominio. En cuanto al flujo y tiempos, el estudio analizó de forma transversal TMAs con una tasa de casos no evaluables del 12.4%, principalmente por ausencia de tumor o pérdida del cilindro, sin detallar la secuencia temporal entre la obtención de tejidos, la construcción de las TMAs y la inmunotinción, lo que supone limitaciones adicionales y contribuye a un riesgo global de sesgo moderado.

En conjunto, los resultados de Gorbokon *et al.* confirman que PAX8 se expresa de forma muy frecuente y, a menudo, intensa en neoplasias de riñón, tiroides y tracto genital femenino, y que está ausente o es extremadamente infrecuente en la mayoría de los carcinomas de mama, tubo digestivo, hígado, páncreas, pulmón y en muchos tumores neuroendocrinos, lo que apoya su papel como marcador de linaje para estos órganos en el contexto de tumores primarios y metastásicos. En particular, las sensibilidades cercanas al 90% para tumores renales, junto con especificidades de 87-91% frente a otros tumores y carcinomas uroteliales, respaldan el uso de PAX8, solo o en combinación con CDH16, como marcador central para sugerir origen renal en masas renales y metástasis de primario desconocido. Aunque el empleo de TMAs y la selección retrospectiva de casos condicionan la validez externa de los resultados en contextos de carcinoma de primario desconocido, la amplitud muestral y el grado de estandarización técnica permiten considerar este estudio como una evidencia para la estimación de la sensibilidad y especificidad de PAX8 por localización tumoral en el marco del presente dictamen.

Análisis de la evidencia

En las neoplasias de origen mülleriano, la evidencia identificada sugiere que PAX8 constituye un marcador inmunohistoquímico con utilidad diagnóstica relevante para orientar el origen tumoral dentro del abordaje anatomopatológico integral. Los estudios incluidos muestran resultados consistentes respecto a la expresión de este marcador en tumores ginecológicos primarios y metastásicos, particularmente en escenarios con

diferenciación limitada o compromiso metastásico, donde la evaluación morfológica aislada puede resultar insuficiente. En este contexto, el uso de PAX8 podría contribuir a reducir la incertidumbre diagnóstica y complementar la interpretación de paneles inmunohistoquímicos utilizados en la práctica clínica habitual. Asimismo, la evidencia disponible sugiere que la utilidad de PAX8 no depende exclusivamente del tipo de muestra analizada, habiéndose observado desempeño consistente en biopsias, piezas quirúrgicas, citología y derrames serosos. Este aspecto podría resultar particularmente relevante en pacientes con enfermedad avanzada o cáncer de origen primario desconocido, donde con frecuencia se dispone únicamente de muestras pequeñas o material citológico. En conjunto, estos hallazgos respaldan la plausibilidad clínica del uso de PAX8 como marcador complementario para apoyar origen mülleriano en el contexto institucional de EsSalud.

No obstante, la sensibilidad de PAX8 en neoplasias müllerianas parece variar de manera importante según el subtipo histológico evaluado. Mientras que los carcinomas serosos y endometrioides de ovario y endometrio muestran sensibilidades generalmente altas, frecuentemente superiores al 90%, los carcinomas mucinosos ováricos y algunos adenocarcinomas endocervicales presentan sensibilidades considerablemente menores, incluso cercanas al 0% en algunas series retrospectivas incluidas en la presente revisión (Heidarpour y Tavanafar 2014; Strickland et al. 2016; Yemelyanova et al. 2014). Estos hallazgos sugieren que una tinción negativa para PAX8 no excluiría completamente origen mülleriano, particularmente en subtipos mucinosos, por lo que la interpretación diagnóstica debería realizarse siempre dentro de paneles inmunohistoquímicos integrados y en correlación con la morfología tumoral. Asimismo, algunos estudios no reportaron estimaciones completas de especificidad frente a tumores extraginecológicos, lo que limita la interpretación integral de la exactitud diagnóstica en determinados escenarios clínicos.

En las neoplasias renales, los estudios identificados muestran que PAX8 podría representar una herramienta útil para apoyar el reconocimiento del origen renal en tumores primarios y metastásicos evaluados mediante inmunohistoquímica. La evidencia disponible muestra resultados concordantes entre distintos escenarios clínicos y subtipos histológicos, sugiriendo que este marcador podría complementar la evaluación diagnóstica convencional en casos complejos o pobremente diferenciados. Adicionalmente, la aplicabilidad potencial de PAX8 en lesiones metastásicas y tumores de origen incierto podría resultar clínicamente relevante debido a que el reconocimiento del origen renal condiciona estrategias terapéuticas específicas y decisiones pronósticas diferenciadas. En este sentido, el uso de PAX8 como parte de paneles inmunohistoquímicos integrados parecería alinearse con la necesidad institucional de optimizar la caracterización diagnóstica de neoplasias metastásicas complejas en anatomía patológica. Sin embargo, la sensibilidad observada para PAX8 en neoplasias renales tampoco parece homogénea entre todos los subtipos histológicos. Algunos estudios mostraron sensibilidades cercanas al 100% en carcinomas papilares y de células claras, mientras que otros subtipos, incluyendo componentes sarcomatoides o

determinados tumores cromófobos, podrían presentar expresión más heterogénea (Knoepp et al. 2012; Tong et al. 2009; Gorbokon et al. 2024). De manera adicional, el estudio de Gorbokon *et al.* identificó positividad ocasional de PAX8 en carcinomas uroteliales, observándose expresión en aproximadamente 8.7% de tumores uroteliales de bajo grado y 2.2% de carcinomas uroteliales invasivos de alto grado. Estos hallazgos sugieren que, aunque la expresión de PAX8 se observa predominantemente en tumores renales, podrían existir casos aislados de neoplasias uroteliales con positividad para este marcador, lo que debería considerarse durante la interpretación diagnóstica en escenarios histológicamente complejos.

En relación con neoplasias tiroideas, la evidencia identificada sugiere que PAX8 podría aportar utilidad diagnóstica particularmente en tumores pobremente diferenciados o anaplásicos, escenarios donde otros marcadores tiroideos pueden presentar pérdida de expresión asociada a dediferenciación tumoral. Los estudios incluidos muestran resultados consistentes respecto a la preservación de expresión de PAX8 en una proporción importante de estas neoplasias, lo que podría favorecer su uso como marcador complementario para apoyar origen tiroideo dentro del diagnóstico diferencial de tumores indiferenciados. Asimismo, considerando que las neoplasias tiroideas avanzadas pueden compartir características morfológicas con carcinomas escamosos y otras neoplasias metastásicas de cabeza y cuello, la incorporación de PAX8 podría contribuir a mejorar la orientación diagnóstica en escenarios de elevada complejidad anatomopatológica. En conjunto, los hallazgos disponibles sugieren que este marcador podría representar una herramienta complementaria de utilidad clínica dentro de paneles inmunohistoquímicos dirigidos a la identificación del sitio primario tumoral. A pesar de estos resultados favorables, algunos estudios incluidos en la revisión no reportaron de manera completa medidas de especificidad o valores predictivos para neoplasias tiroideas, lo que limita la interpretación integral de la exactitud diagnóstica del marcador en este grupo tumoral. Asimismo, la sensibilidad parecería variar según el grado de diferenciación tumoral y el tipo histológico, observándose mejor rendimiento en carcinomas diferenciados y una mayor heterogeneidad de expresión en tumores anaplásicos o pobremente diferenciados (Bishop et al. 2011; Toriyama et al. 2014). Estos elementos sugieren que la utilidad de PAX8 en neoplasias tiroideas debe interpretarse considerando el contexto morfológico y el panel inmunohistoquímico utilizado.

De manera global, la evidencia identificada en la presente revisión muestra resultados consistentes respecto a la utilidad diagnóstica de PAX8 para apoyar origen mülleriano, renal y tiroideo en diferentes contextos clínicos y tipos de muestra. En la evaluación metodológica de la evidencia, los estudios disponibles comparten limitaciones que justifican cierta cautela en la interpretación cuantitativa de los estimados de exactitud, considerando que correspondieron principalmente a series transversales retrospectivas, basadas en casos previamente clasificados, sin inclusión de cohortes consecutivas de pacientes con cáncer de origen primario desconocido y con escasa documentación sistemática sobre cegamiento en la interpretación de la inmunohistoquímica. Estos

elementos podrían traducirse en riesgo de sesgo en los dominios de selección de pacientes y flujo/tiempos evaluados mediante QUADAS-2, configurando un riesgo global de sesgo que podría considerarse moderado. No obstante, la consistencia interna de los hallazgos observados, la reproducibilidad entre diferentes centros especializados y la concordancia con el patrón de expresión biológicamente esperado de PAX8 reducen la probabilidad de que los resultados identificados respondan exclusivamente a artefactos metodológicos o sesgos extremos de selección. En este contexto, la concordancia observada entre múltiples escenarios diagnósticos sugiere que PAX8 podría aportar valor clínico como herramienta complementaria dentro de paneles inmunohistoquímicos utilizados en la evaluación de neoplasias metastásicas y tumores de origen primario desconocido. Asimismo, los hallazgos identificados se encuentran en línea con las recomendaciones generales incluidas en la guía NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Occult Primary, versión 1.2026, la cual reconoce el papel de paneles inmunohistoquímicos apropiados como parte fundamental del abordaje diagnóstico de tumores de origen primario desconocido en múltiples escenarios anatómicos (National Comprehensive Cancer Network 2026). Aunque la guía no emite una recomendación exclusiva para PAX8, sí reconoce la utilidad de marcadores inmunohistoquímicos dirigidos para orientar el sitio primario tumoral dentro del proceso diagnóstico integral, lo que resulta concordante con los hallazgos observados en los estudios incluidos para neoplasias müllerianas, renales y tiroideas (National Comprehensive Cancer Network 2026).

En la interpretación de los resultados de la evidencia identificada, se debe considerar que la mayor parte de los estudios incluidos presentó tamaños muestrales relativamente pequeños y poblaciones altamente seleccionadas, particularmente en subtipos histológicos menos frecuentes y en análisis de muestras metastásicas. A pesar de ello, la evidencia mostró consistencia razonable entre estudios respecto a la sensibilidad observada para PAX8, especialmente en neoplasias müllerianas serosas, carcinomas renales y tumores tiroideos diferenciados. Esta reproducibilidad entre diferentes centros y tipos de muestra podría fortalecer la plausibilidad externa de los hallazgos, aunque la ausencia de cohortes prospectivas y multicéntricas limita la precisión de las estimaciones de exactitud diagnóstica. También debe considerarse la escasa representación de pacientes con cáncer de origen primario verdaderamente desconocido dentro de los estudios incluidos. En los estudios evaluados, las muestras correspondieron a tumores previamente caracterizados mediante histopatología convencional, aspecto que constituye una limitación frecuente y metodológicamente esperable en estudios de prueba diagnóstica basados en archivos histopatológicos retrospectivos, particularmente en investigaciones de inmunohistoquímica diagnóstica donde el estándar anatomopatológico requiere clasificación previa del tumor. No obstante, los procedimientos utilizados para la evaluación de PAX8 fueron descritos de manera clara en los estudios, incluyendo criterios de positividad nuclear, procesamiento inmunohistoquímico y estándar anatomopatológico de referencia. Asimismo, considerando que la interpretación de la tinción inmunohistoquímica se basa predominantemente en la detección objetiva de expresión nuclear, el conocimiento

previo del diagnóstico probablemente tendría impacto limitado sobre la medición analítica del marcador. En conjunto, aunque persisten limitaciones relacionadas con la selección de muestras y ausencia de cohortes prospectivas de cáncer de origen primario desconocido, la evidencia identificada mostró resultados consistentemente favorables entre diferentes centros, subtipos tumorales y tipos de muestra, lo que sugiere que PAX8 podría aportar utilidad clínica como marcador inmunohistoquímico complementario dentro del abordaje diagnóstico integral de neoplasias.

Desde la perspectiva de plausibilidad biológica, estos hallazgos resultan coherentes con el patrón de expresión conocido de PAX8 como factor de transcripción implicado en el desarrollo embrionario y mantenimiento fenotípico de tejidos derivados del epitelio mülleriano, del epitelio tubular renal y de la glándula tiroides. Estudios de caracterización inmunohistoquímica y molecular han mostrado que la expresión nuclear de PAX8 se conserva en una proporción importante de neoplasias derivadas de estos linajes, incluso durante la progresión tumoral y el desarrollo de enfermedad metastásica, lo que sugiere relativa estabilidad fenotípica del marcador a lo largo de la evolución biológica del tumor. Esta persistencia de expresión en lesiones secundarias podría explicar la utilidad observada de PAX8 en muestras metastásicas complejas, incluyendo efusiones pleurales o peritoneales, ascitis, citología y metástasis en órganos distantes, donde la arquitectura tisular suele encontrarse limitada o parcialmente perdida. Asimismo, el valor potencial de PAX8 parecería ser particularmente relevante en escenarios de diferenciación tumoral limitada o morfología inespecífica, donde la evaluación basada exclusivamente en hematoxilina-eosina puede no permitir discriminar adecuadamente entre distintos sitios primarios posibles. En la práctica anatomopatológica, tumores metastásicos pobremente diferenciados localizados en pleura, pulmón, sistema nervioso central, retroperitoneo o cavidad peritoneal suelen compartir características morfológicas superpuestas con adenocarcinomas gastrointestinales, pulmonares, mamarios o mesoteliales, lo que puede dificultar la orientación diagnóstica inicial. En este contexto, la incorporación de marcadores de linaje relativamente restringido, como PAX8, podría aportar información complementaria para acotar el diagnóstico diferencial dentro de paneles inmunohistoquímicos integrados. De manera adicional, la utilidad potencial de PAX8 parecería relacionarse no solo con su capacidad de identificar positividad en tumores de origen mülleriano, renal o tiroideo, sino también con su expresión limitada o ausente en múltiples neoplasias no relacionadas con dichos linajes, incluyendo gran parte de adenocarcinomas colorrectales, carcinomas hepatobiliares, mesotelioma y carcinomas escamosos de cabeza y cuello (Laury et al. 2011; Tacha et al. 2011; Ozcan et al. 2011). Esta distribución relativamente restringida podría conferir valor práctico para reducir incertidumbre diagnóstica en casos complejos, particularmente cuando los marcadores inmunohistoquímicos convencionales muestran patrones superpuestos o de baja especificidad.

Puntos adicionales que considerar de la evidencia evaluada para PAX8 incluyen el hecho de que los estudios incluidos emplearon distintos anticuerpos anti-PAX8, incluyendo anticuerpos policlonales y monoclonales, observándose diferencias

potencialmente relevantes en el rendimiento diagnóstico reportado. Los anticuerpos policlonales mostraron sensibilidades elevadas en tumores müllerianos, renales y tiroideos. Por ejemplo, estudios como los de Heidarpour *et al.*, Ordóñez *et al.* y Bishop *et al.*, que utilizaron anticuerpos policlonales, reportaron alta sensibilidad para neoplasias müllerianas, carcinoma renal metastásico y carcinoma tiroideo anaplásico, respectivamente. Sin embargo, algunos estudios identificaron reactividad cruzada ocasional en neoplasias no relacionadas, particularmente en tumores neuroendocrinos, linfomas y determinados carcinomas uroteliales, posiblemente debido al reconocimiento de epítomos compartidos con otros miembros de la familia PAX (Laury *et al.* 2011; Tacha *et al.* 2011). En contraste, estudios comparativos como el de Toriyama *et al.*, sugirieron que ciertos anticuerpos monoclonales podrían presentar mayor especificidad diagnóstica y menor reactividad inespecífica, aunque en algunos escenarios con ligera reducción de sensibilidad frente a anticuerpos policlonales, particularmente en tumores con expresión focal o débil. Asimismo, Gorbokon *et al.* observaron diferencias entre clones monoclonales respecto a sensibilidad y reactividad cruzada en determinadas neoplasias no renales. En conjunto, la evidencia revisada sugeriría que los anticuerpos policlonales podrían resultar particularmente útiles en contextos donde se prioriza sensibilidad diagnóstica, como tumores pobremente diferenciados o metástasis con limitada expresión antigénica, mientras que los anticuerpos monoclonales podrían aportar ventajas en escenarios donde se requiere mayor especificidad diagnóstica y menor riesgo de reactividad cruzada. Estos hallazgos indicarían que el rendimiento diagnóstico de PAX8 podría variar parcialmente según el clon utilizado, el protocolo técnico y el contexto histológico evaluado, por lo que la interpretación clínica de los resultados debería considerar las características del anticuerpo empleado en cada laboratorio.

Asimismo, los estudios incluidos utilizaron criterios heterogéneos para definir positividad nuclear de PAX8, variando desde cualquier tinción nuclear detectable hasta puntos de corte basados en el porcentaje mínimo de células tumorales positivas e intensidad de tinción. Esta variabilidad metodológica podría influir directamente sobre las estimaciones de sensibilidad y especificidad reportadas. En términos generales, los estudios que emplearon umbrales bajos o consideraron cualquier tinción nuclear identificable tendieron a mostrar sensibilidades más elevadas, particularmente en tumores pobremente diferenciados o con expresión focal. Por el contrario, los puntos de corte más estrictos, basados en porcentajes mínimos de células positivas o intensidad moderada/fuerte, podrían incrementar la especificidad diagnóstica, aunque potencialmente a expensas de reducir la detección de tumores con expresión débil o heterogénea. En este contexto, parte de la heterogeneidad observada entre estudios podría relacionarse no solo con diferencias poblacionales o histológicas, sino también con variaciones en la definición operativa de positividad inmunohistoquímica para PAX8. No obstante, pese a estas diferencias metodológicas, la evidencia identificada mostró resultados relativamente consistentes respecto al valor diagnóstico global de PAX8 en las neoplasias evaluadas (müllerianas, renales y tiroideas). Aunque los distintos puntos de corte y criterios de positividad podrían modificar parcialmente las estimaciones de

sensibilidad y especificidad entre estudios, la mayoría de las investigaciones continuó mostrando un patrón concordante de expresión de PAX8 en los linajes tumorales esperados y baja expresión en gran parte de neoplasias no relacionadas. Esto sugiere que, más allá de las variaciones técnicas en la definición de positividad nuclear, el comportamiento diagnóstico general del marcador se mantendría relativamente estable y clínicamente útil como herramienta complementaria dentro de paneles inmunohistoquímicos integrados utilizados en la práctica anatomopatológica.

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) en EsSalud, los pacientes con neoplasias müllerianas, renales o tiroideas que se presentan con enfermedad metastásica o con tumor de primario incierto disponen actualmente de esquemas inmunohistoquímicos convencionales, los cuales pueden mostrar perfiles superpuestos en carcinomas de alto grado y limitar la capacidad para discriminar de forma confiable el origen tumoral en escenarios complejos; ii) la evidencia clínica disponible, procedente de los estudios observacionales de prueba diagnóstica incluidos en la presente evaluación, muestra una expresión consistente de PAX8 en tumores epiteliales de ovario, carcinomas renales y neoplasias tiroideas, así como preservación de su expresión en el contexto metastásico, junto con negatividad frente a varios diagnósticos diferenciales relevantes, incluyendo mesotelio, adenocarcinomas gastrointestinales, hemangioblastoma, carcinomas escamosos de cabeza y cuello y diversos tumores torácicos no tiroideos, lo que sugiere potencial utilidad diagnóstica del marcador como parte de paneles inmunohistoquímicos orientados a la identificación del sitio primario tumoral; adicionalmente, aunque algunos subtipos histológicos, particularmente carcinomas mucinosos ováricos y determinados adenocarcinomas endocervicales, mostraron sensibilidades menores, los patrones globales de expresión observados respaldarían el uso de PAX8 como marcador complementario dentro de algoritmos diagnósticos integrados para la orientación del origen mülleriano; iii) asimismo, pese a variaciones técnicas relacionadas con el tipo de anticuerpo utilizado en los estudios evaluados, incluyendo anticuerpos policlonales y monoclonales, y los distintos criterios empleados para definir positividad nuclear, los estudios mostraron resultados globalmente consistentes respecto al patrón diagnóstico de expresión de PAX8 en los principales linajes tumorales evaluados; aunque algunos estudios identificaron diferencias potenciales en sensibilidad, especificidad y reactividad cruzada según el clon utilizado o el punto de corte aplicado, la mayoría de las investigaciones mantuvo un patrón concordante de expresión en neoplasias müllerianas, renales y tiroideas, junto con baja expresión en gran parte de tumores no relacionados, lo que sugiere estabilidad relativa del comportamiento diagnóstico del marcador en distintos contextos histológicos y tipos de muestra; iv) aunque la evidencia procede predominantemente de series retrospectivas y presenta limitaciones metodológicas inherentes, incluyendo riesgo de sesgo moderado relacionado con selección de pacientes, ausencia de cohortes consecutivas y limitada información sobre cegamiento diagnóstico, estas limitaciones corresponden a aspectos frecuentemente observados en estudios de inmunohistoquímica diagnóstica basados en archivos histopatológicos retrospectivos; no obstante, los resultados observados muestran consistencia entre

distintos centros, tipos de muestra y escenarios clínicos, lo que podría respaldar la plausibilidad clínica de su uso en situaciones alineadas con la presente PICO, particularmente en muestras citológicas y lesiones metastásicas donde la identificación del sitio primario resulta clínicamente relevante; v) la plausibilidad biológica de PAX8 como marcador asociado al desarrollo embrionario y mantenimiento fenotípico de tejidos tiroideos, renales y müllerianos respalda adicionalmente su potencial utilidad en esta población, considerando que su expresión podría mantenerse incluso en tumores pobremente diferenciados, favoreciendo su aplicación como marcador complementario cuando la morfología y los paneles inmunohistoquímicos básicos resultan no concluyentes.

VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación — IETSI aprueba el uso de PAX8 mediante inmunohistoquímica como marcador complementario dentro de paneles inmunohistoquímicos dirigidos a la identificación del origen tumoral en pacientes con neoplasias müllerianas, renales o tiroideas, particularmente en escenarios de enfermedad metastásica, tumores pobremente diferenciados o cáncer de origen primario desconocido.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albadine, Roula, Luciana Schultz, Peter Illei, et al. 2010. «PAX8 (+)/P63 (-) Immunostaining Pattern in Renal Collecting Duct Carcinoma (CDC): A Useful Immunoprofile in the Differential Diagnosis of CDC versus Urothelial Carcinoma of Upper Urinary Tract». *The American Journal of Surgical Pathology* 34 (7): 965-69. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181dc5e8a>.
- Aldaoud, Najla, Madiha Erashdi, Sohaib AlKhatib, Nour Abdo, Alia Al-Mohtaseb, y Ashley Graboski-Bauer. 2019. «The Utility of PAX8 and SATB2 Immunohistochemical Stains in Distinguishing Ovarian Mucinous Neoplasms from Colonic and Appendiceal Mucinous Neoplasm». *BMC Research Notes* 12 (1): 770. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4816-9>.
- Bishop, Justin A., Rajni Sharma, y William H. Westra. 2011. «PAX8 Immunostaining of Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Reliable Means of Discerning Thyroid Origin for Undifferentiated Tumors of the Head and Neck». *Human Pathology* 42 (12): 1873-77. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.02.004>.
- 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>.
- Cabanillas, Maria E., David G. McFadden, y Cosimo Durante. 2016. «Thyroid Cancer». *The Lancet* 388 (10061): 2783-95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30172-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30172-6).
- Carney, Erin M., Priya Banerjee, Carla L. Ellis, et al. 2011. «PAX2(-)/PAX8(-)/Inhibin A(+) Immunoprofile in Hemangioblastoma: A Helpful Combination in the Differential Diagnosis with Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma to the Central Nervous System». *The American Journal of Surgical Pathology* 35 (2): 262-67. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3182064d11>.
- Coleman, Robert E. 2006. «Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity». *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 12 (20 Pt 2): 6243s-49. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0931>.
- Fizazi, K., F. A. Greco, N. Pavlidis, et al. 2015. «Cancers of Unknown Primary Site: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 26 Suppl 5 (septiembre): v133-138. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv305>.
- Gorbokon, Natalia, Sarah Baltruschat, Maximilian Lennartz, et al. 2024. «PAX8 Expression in Cancerous and Non-Neoplastic Tissue: A Tissue Microarray Study on More than 17,000 Tumors from 149 Different Tumor Entities». *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology* 485 (3): 491-507. <https://doi.org/10.1007/s00428-024-03872-y>.
- Heidarpour, Mitra, y Zahra Tavanafar. 2014. «Diagnostic Utility of PAX8 in Differentiation of Mullerian from Non-Mullerian Tumors». *Advanced Biomedical Research* 3: 96. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.129366>.
- Hsieh, James J., Mark P. Purdue, Sabina Signoretti, et al. 2017. «Renal Cell Carcinoma». *Nature Reviews Disease Primers* 3 (1): 17009. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.9>.

- Kandukuri, Shivani R., Fan Lin, Lizhen Gui, et al. 2017. «Application of Immunohistochemistry in Undifferentiated Neoplasms: A Practical Approach». *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 141 (8): 1014-32. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0518-RA>.
- Knoepp, Stewart M., Lakshmi P. Kunju, y Michael H. Roh. 2012. «Utility of PAX8 and PAX2 Immunohistochemistry in the Identification of Renal Cell Carcinoma in Diagnostic Cytology». *Diagnostic Cytopathology* 40 (8): 667-72. <https://doi.org/10.1002/dc.21590>.
- Laury, Anna R., Ruth Perets, Huiying Piao, et al. 2011. «A Comprehensive Analysis of PAX8 Expression in Human Epithelial Tumors». *The American Journal of Surgical Pathology* 35 (6): 816-26. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318216c112>.
- Lheureux, Stephanie, Marsela Braunstein, y Amit M. Oza. 2019. «Epithelial Ovarian Cancer: Evolution of Management in the Era of Precision Medicine». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 69 (4): 280-304. <https://doi.org/10.3322/caac.21559>.
- Massard, Christophe, Yohann Loriot, y Karim Fizazi. 2011. «Carcinomas of an Unknown Primary Origin--Diagnosis and Treatment». *Nature Reviews. Clinical Oncology* 8 (12): 701-10. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.158>.
- McKnight, Ryan, Cynthia Cohen, y Momin T. Siddiqui. 2010. «Utility of Paired Box Gene 8 (PAX8) Expression in Fluid and Fine-Needle Aspiration Cytology: An Immunohistochemical Study of Metastatic Ovarian Serous Carcinoma». *Cancer Cytopathology* 118 (5): 298-302. <https://doi.org/10.1002/cncy.20089>.
- Moustafa, Manar, Marwa Ahmed Mohamed Abdalrahman, y Heba Mahmoud Abdelgeleel. 2026. «SOX17/PAX8 Dual Immunohistochemical Expression in the Diagnosis of Müllerian Carcinomas». *Diagnostic Pathology* 21 (1): 23. <https://doi.org/10.1186/s13000-026-01746-2>.
- National Comprehensive Cancer Network. 2026. «Occult Primary». <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1451>.
- Ordóñez, Nelson G. 2013. «Value of PAX8, PAX2, Napsin A, Carbonic Anhydrase IX, and Claudin-4 Immunostaining in Distinguishing Pleural Epithelioid Mesothelioma from Metastatic Renal Cell Carcinoma». *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 26 (8): 1132-43. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.34>.
- Ozcan, Ayhan, Gustavo de la Roza, Jae Y. Ro, Steven S. Shen, y Luan D. Truong. 2012. «PAX2 and PAX8 Expression in Primary and Metastatic Renal Tumors: A Comprehensive Comparison». *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 136 (12): 1541-51. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0072-OA>.
- Ozcan, Ayhan, Steven S. Shen, Candice Hamilton, et al. 2011. «PAX 8 Expression in Non-Neoplastic Tissues, Primary Tumors, and Metastatic Tumors: A Comprehensive Immunohistochemical Study». *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 24 (6): 751-64. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.3>.
- Pavlidis, Nicholas, y George Pentheroudakis. 2012. «Cancer of Unknown Primary Site». *Lancet (London, England)* 379 (9824): 1428-35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61178-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61178-1).
- Stiekema, Anna, Koen K. Van de Vijver, Henk Boot, et al. 2017. «Human Epididymis Protein 4 Immunostaining of Malignant Ascites Differentiates Cancer of Müllerian Origin from Gastrointestinal Cancer». *Cancer Cytopathology* 125 (3): 197-204. <https://doi.org/10.1002/cncy.21811>.

- Strickland, Sarah, Jason K. Wasserman, Ana Giassi, Bojana Djordjevic, y Carlos Parra-Herran. 2016. «Immunohistochemistry in the Diagnosis of Mucinous Neoplasms Involving the Ovary: The Added Value of SATB2 and Biomarker Discovery Through Protein Expression Database Mining». *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 35 (3): 191-208.
<https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000238>.
- Tacha, David, Ding Zhou, y Liang Cheng. 2011. «Expression of PAX8 in Normal and Neoplastic Tissues: A Comprehensive Immunohistochemical Study». *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology: AIMM* 19 (4): 293-99.
<https://doi.org/10.1097/PAI.0b013e3182025f66>.
- Tong, Guo-Xia, Kalpana Devaraj, Diane Hamele-Bena, et al. 2011. «Pax8: A Marker for Carcinoma of Müllerian Origin in Serous Effusions». *Diagnostic Cytopathology* 39 (8): 567-74. <https://doi.org/10.1002/dc.21426>.
- Tong, Guo-Xia, Woojin M. Yu, Nike T. Beaubier, et al. 2009. «Expression of PAX8 in Normal and Neoplastic Renal Tissues: An Immunohistochemical Study». *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 22 (9): 1218-27.
<https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.88>.
- Toriyama, Akane, Taisuke Mori, Shigeki Sekine, Akihiko Yoshida, Okio Hino, y Koji Tsuta. 2014. «Utility of PAX8 Mouse Monoclonal Antibody in the Diagnosis of Thyroid, Thymic, Pleural and Lung Tumours: A Comparison with Polyclonal PAX8 Antibody». *Histopathology* 65 (4): 465-72.
<https://doi.org/10.1111/his.12405>.
- Varadhachary, Gauri R. 2007. «Carcinoma of Unknown Primary Origin». *Gastrointestinal Cancer Research : GCR* 1 (6): 229-35.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2631214/>.
- World Health Organization. 2026. «Cancer». <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- Yemelyanova, Anna, Allen M. Gown, Lee-Shu-Fune Wu, Brittany J. Holmes, Brigitte M. Ronnett, y Russell Vang. 2014. «PAX8 Expression in Uterine Adenocarcinomas and Mesonephric Proliferations». *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 33 (5): 492-99.
<https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e3182a54afa>.

VIII. ANEXO

Anexo N°1. Condiciones de uso

Los pacientes considerados para recibir inmunohistoquímica con PAX8 deberán cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la tecnología:

Diagnóstico/condición de salud	Pacientes con neoplasias malignas primarias del tracto ginecológico (cérvix, endometrio, ovario o trompa de Falopio), riñón o tiroides, o pacientes con metástasis de origen primario desconocido con sospecha de origen ginecológico, renal o tiroideo, en quienes se requiera caracterización inmunohistoquímica para orientar el origen tumoral.
Grupo etario	Adultos
Condición clínica del paciente elegible para ser apto de uso de PAX8	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico histopatológico de neoplasia maligna primaria o metastásica con necesidad de determinar el origen tumoral con sospecha de origen ginecológico (cérvix, endometrio, ovario o trompa de Falopio), renal o tiroideo. • Neoplasias pobremente diferenciadas, indiferenciadas o con patrones histológicos superpuestos, en las que la evaluación con hematoxilina-eosina y/o inmunohistoquímica convencional no permita definir con suficiente certeza el sitio primario tumoral.
Presentar la siguiente información en el expediente de la solicitud	<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica del paciente con diagnóstico oncológico y sospecha clínica del origen tumoral ginecológico (cérvix, endometrio, ovario o trompa de Falopio), renal o tiroideo. • Informe anatomopatológico con descripción morfológica mediante hematoxilina-eosina.
Presentar la siguiente información para seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico anatomopatológico final posterior al uso de PAX8. • Resultado de expresión de PAX8 (positivo/negativo) y patrón de tinción reportado por anatomía patológica.

	<ul style="list-style-type: none">• Modificación o confirmación de la conducta diagnóstica o terapéutica posterior al resultado de PAX8.• Registro de necesidad de pruebas diagnósticas adicionales posteriores al uso de PAX8.
--	--

* Indicado por médico especialista en anatomía patológica con experiencia acreditada en interpretación de inmunohistoquímica oncológica.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ANEXO A: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda para PubMed.

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 23 de marzo de 2026	
Estrategia	#1 PAX8 protein, human [Supplementary Concept] OR PAX8[tiab] OR PAX-8[tiab] OR PAX 8[tiab]	2609
	#2 "Uterine Neoplasms"[Mesh] OR "Uterine Neoplasms"[tiab] OR "Uterus Neoplasms" [tiab] OR "Uterine Neoplasm" [tiab] OR "Uterus Neoplasm" [tiab] OR "Cancer of Uterus" [tiab] OR "Uterus Cancers" [tiab] OR "Uterine Cancer" [tiab] OR "Uterine Cancers" [tiab] OR "Cancer of the Uterus" [tiab] OR "Uterus Cancer" [tiab] OR "Endometrial Neoplasms"[Mesh] OR "Endometrial Neoplasms"[tiab] OR "Endometrial Neoplasm"[tiab] OR "Endometrial Carcinoma" [tiab] OR "Endometrial Carcinomas" [tiab] OR "Cancer of Endometrium" [tiab] OR "Endometrium Cancers" [tiab] OR "Endometrium Cancer" [tiab] OR "Cancer of the Endometrium" [tiab] OR "Carcinoma of Endometrium" [tiab] OR "Endometrium Carcinoma" [tiab] OR "Endometrium Carcinomas" [tiab] OR "Endometrial Cancer" [tiab] OR "Endometrial Cancers" [tiab] OR "Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR "Ovarian Neoplasms"[tiab] OR "Ovarian Neoplasm" [tiab] OR "Ovary Neoplasms" [tiab] OR "Ovary Neoplasm" [tiab] OR "Ovary Cancer" [tiab] OR "Ovary Cancers" [tiab] OR "Cancer of Ovary" [tiab] OR "Cancer of the Ovary" [tiab] OR "Ovarian Cancer" [tiab] OR "Ovarian Cancers" [tiab] OR "Uterine Cervical Neoplasms"[MeSH] OR "Uterine Cervical Neoplasms"[tiab] OR "Uterine Cervical Neoplasm" [tiab] OR "Cervix Neoplasm" [tiab] OR "Cervix Neoplasms" [tiab] OR "Cervical Neoplasms" [tiab] OR "Cervical Neoplasm" [tiab] OR "Cancer of the Uterine Cervix" [tiab] OR "Cancer of Cervix" [tiab] OR "Cancer of the Cervix" [tiab] OR "Cervix Cancer" [tiab] OR "Uterine Cervical Cancer" [tiab] OR "Uterine Cervical Cancers" [tiab] OR "Cervical Cancer" [tiab] OR "Cervical Cancers" [tiab] OR "Fallopian Tube Neoplasms"[Mesh] OR "Fallopian Tube Neoplasms"[tiab] OR "Fallopian Tube Neoplasm" [tiab] OR "Fallopian Tube Cancer" [tiab] OR "Fallopian Tube Cancers" [tiab] OR "Cancer of the Fallopian Tube" [tiab] OR "Kidney Neoplasms"[MeSH] OR "Kidney Neoplasms"[tiab] OR "Kidney Neoplasm" [tiab] OR "Renal Neoplasms" [tiab] OR "Renal Neoplasm" [tiab] OR "Cancer of Kidney" [tiab] OR "Kidney Cancers" [tiab] OR "Kidney Cancer" [tiab] OR "Renal Cancer" [tiab] OR "Renal Cancers" [tiab] OR "Cancer of the Kidney" [tiab] OR "Thyroid Neoplasms"[MeSH] OR "Thyroid Neoplasms"[tiab] OR "Thyroid Neoplasm" [tiab] OR "Thyroid Carcinoma" [tiab] OR "Thyroid Carcinomas" [tiab] OR "Cancer of the Thyroid" [tiab] OR "Cancer of Thyroid" [tiab] OR "Thyroid Cancers" [tiab] OR "Thyroid Cancer" [tiab] OR "Thyroid Adenoma" [tiab] OR "Thyroid Adenomas" [tiab]	498041
	#3 "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR sensitivity[tiab] OR specificity[tiab] OR "positive predictive value"[tiab] OR "negative predictive value"[tiab] OR PPV[tiab] OR NPV[tiab] OR VPP[tiab] OR VPN[tiab]	1974165

	#4	#1 AND #2 AND #3	170
--	----	------------------	-----

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda para Cochrane Library.

Base de datos	Cochrane Library		Resultado
	Fecha de búsqueda: 23 de marzo de 2026		
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [PAX8 Transcription Factor] explode all trees	0
	#2	"PAX8":ti,ab,kw OR "PAX-8":ti,ab,kw OR "PAX 8":ti,ab,kw	7
	#3	#1 AND #2	7

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda para LILACS.

Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 23 de marzo de 2026		
Estrategia	#1	(pax8) OR (pax-8) OR (pax 8) AND db:("LILACS") AND instance:"lilacsplus"	17

ANEXO B: ESTUDIOS EXCLUIDOS A TEXTO COMPLETO

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

Motivo de exclusión	Estudios
No presentan resultados específicos sobre PAX8	EO: (Moustafa et al. 2026; Albadine et al. 2010; Aldaoud et al. 2019)

EO: Estudio observacional