



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE
CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO
NO METASTÁSICO**

GUÍA EN VERSIÓN CORTA

**GPC N°3
Enero 2017**

IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

SEGURO SOCIAL DE SALUD ESSALUD

Gabriel del Castillo Mory

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Manuel Roberto De la Flor Matos

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

Víctor Dongo Zegarra

Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Patricia Pimentel Álvarez

Asesora de la Dirección del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Lely Solari Zerpa

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Víctor Suarez Moreno

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Timaná Ruiz

Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Grupo elaborador

- Víctor Suárez Moreno, Médico Gerente, IETSI.
- Raúl Timaná Ruiz, Médico Gestor, IETSI.
- Patricia Pimentel Álvarez, Médico, IETSI.
- Maria del Pilar Benites Benites, Médico, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud.
- Daniel Castro Vela, Médico, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.
- Erika Marcial Carranza, Médico, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud.
- Carlos Farfán Tello, Médico, Hospital Nacional María Auxiliadora, MINSA.
- Reina Isabel Bustamante Coronado, Médico, Hospital Nacional María Auxiliadora, MINSA.
- Melvin Guerrero Quiroga, Médico, Hospital Nacional María Auxiliadora, MINSA.
- Danny Moisés Barrientos Imán, Médico, Consultor metodológico de GCP.
- Yesenia Núñez Coronado, Médico, Consultora metodológica de GCP.
- Carlos Alexander Alva Díaz, Médico, Consultor metodológico de GCP.
- Mariela Inés Huerta Rosario, Médico, Consultora metodológica de GCP.

Revisión

PhD. Eva María Ciruelos Gil, Médico Oncóloga, Unidad de Cáncer de Mama del Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. Profesora de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Conflicto de intereses.

La declaración del conflicto fue firmada por todos los integrantes del equipo elaborador de la GPC. No hubo conflictos de interés declarados por los integrantes del equipo elaborador de la GPC con relación a los temas descritos en el presente documento.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Seguro Social de Salud, EsSalud, de Perú.

Guía de Práctica Clínica

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica.

Citación

Este documento debe ser citado como: IETSI. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama HER2 Positivo No Metastásico. Versión corta. GPC N°3. Perú, Enero 2017.

Datos de contacto

Víctor Suárez Moreno. Correo electrónico: victor.suarezm@essalud.gob.pe. Teléfono: +511-2656000, Anexo 2349.

Tabla de contenido

I. Finalidad.....	5
II. Objetivos.....	5
III. Ámbito de aplicación	5
IV. Proceso o procedimiento a estandarizar	5
V. Consideraciones Generales	5
5.1. Definición	5
5.2. Etiología	6
5.3. Fisiopatología	6
5.4. Aspectos epidemiológicos	6
5.5. Factores de riesgo asociado	7
VI. Consideraciones Específicas	10
6.1. Cuadro clínico	10
6.2. Diagnóstico	11
6.3. Exámenes auxiliares	11
6.4. Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive	14
6.5. Complicaciones	17
6.6. Criterios de referencia y contrareferencia	17
6.7. Flujogramas	18
VII. Anexos	20
VIII. Referencias bibliográficas	31

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE
CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO NO METASTASICO**

I. FINALIDAD

Contribuir a la reducción de la morbilidad y mortalidad de la persona con cáncer de mama HER 2 positivo.

II. OBJETIVOS

- Mejorar la supervivencia y calidad de vida de la persona con cáncer de mama no metastásico.
- Optimizar el manejo integral y estandarizado de la persona con cáncer de mama no metastásico mediante recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible y adecuada al contexto nacional.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente Guía de Práctica Clínica es aplicable a las pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo no metastásico. La Guía se enfoca en el proceso diagnóstico y tratamiento sistémico del cáncer de mama HER 2 positivo no metastásico con receptores hormonales negativos.

La Guía está dirigida a los profesionales de la salud que participan de los equipos multidisciplinarios de manejo de pacientes con cáncer de mama, incluyendo médicos internistas, oncólogos, cirujanos, radiólogos y patólogos de los Hospitales del tercer nivel del ámbito nacional. Esta Guía se encuentra en el marco de la normativa para la elaboración de Guías de Práctica Clínica aprobada por el Ministerio de Salud. (1)

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR:

Diagnóstico y tratamiento sistémico del cáncer de mama HER 2 positivo no metastásico con receptores hormonales negativos.

4.1. Nombre y código de la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ma. Versión (CIE 10):

- Cáncer de mama (C50).

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

El cáncer de mama es el crecimiento anormal y desordenado de células del epitelio de los conductos o lobulillos mamarios y que tiene la capacidad de diseminarse.(2) Estas células normalmente forman un tumor que a menudo se puede observar en una

radiografía o se puede palpar como una protuberancia. El cáncer de mama ocurre casi exclusivamente en las mujeres, pero los hombres también lo pueden padecer.(3)

5.2. ETIOLOGÍA

Hoy en día, no está claro por qué se produce el cáncer de mama. Se han identificado algunos factores que aumentan el riesgo de producir cáncer, pero no es suficiente ni necesario para causarlo por sí solo. (4)

Algunas mujeres con estos factores de riesgo nunca desarrollarán cáncer de mama y otras mujeres sin ninguno de estos factores de riesgo desarrollarán cáncer de mama. (4) Es por ello que el factor o la combinación de factores que actúan como desencadenante primario no han sido establecidos de forma definitiva. (5)

El cáncer de mama es el resultado de mutaciones, o cambios anómalos en los genes que regulan el crecimiento de las células y las mantienen sanas o en fallas en el mecanismo reparador del ADN fallado o en el fracaso del sistema inmunocompetente en reconocer y eliminar las células cancerosas. (5)

Sólo un 5-10% de los casos son producto de una anomalía heredada de la madre o el padre. En cambio, el 85-90% de los casos de cáncer de mama tienen su origen en anomalías genéticas vinculadas al proceso de envejecimiento y el "desgaste natural" de la vida. (6)

5.3. FISIOPATOLOGÍA

El cáncer de mama se origina en las células de los lobulillos, que son las glándulas productoras de leche, o en los conductos. Con menos frecuencia, el cáncer de mama puede originarse en los tejidos estromales, que incluyen a los tejidos conjuntivos grasos y fibrosos de la mama (6), los cuales ocurren por mutaciones, o cambios anómalos, resultantes en el crecimiento descontrolado y anormal de las células.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El cáncer es un problema de salud pública a nivel mundial. (2) Es el cáncer más frecuentemente diagnosticado a nivel mundial y es la causa principal de muerte relacionada a cáncer en mujeres en países desarrollados y en vías de desarrollo. (2, 3, 7)

De acuerdo a la OMS en los últimos años se ha duplicado el número de nuevos casos anuales, aunque la mortalidad ha disminuido en países desarrollados debido a los programas de detección oportuna, a la disminución en la prescripción de la terapia de reemplazo hormonal (6) y tratamientos más efectivos. (2)

Las tasas de incidencia de cáncer de mama se diferencian en 8.1 veces entre las regiones del mundo: las tasas más altas están en las regiones de Norte América, Europa

Occidental y Australia (115.2 - 118.9); mientras que las tasas de incidencia más bajas se han encontrado en África, Asia y Medio Oriente (14.6 - 15.4). (8)

En América Latina y el Caribe, es la segunda neoplasia maligna más frecuente en ambos sexos, y la primera en las mujeres; sin embargo es la primera causa de muerte. (8) A nivel mundial, la tasa de mortalidad se estima en 458,000 muertes en el año 2008, siendo la quinta causa de muerte por cáncer en ambos sexos. (8)

En países desarrollados, la tasa de incidencia varía entre 60 y 100 casos por 100,000 mujeres, mientras que en los países en desarrollo, en aquellos que tienen registros de cáncer continuos, se observa una tendencia creciente, pero con una incidencia menor a 40 por 100,000. (8)

En el Perú, es el tercer cáncer más frecuente en la población general (10.3%), y el segundo más frecuente en mujeres (16.6%). (7) De acuerdo a Globocan 2008, en el Perú habrían ocurrido 4,300 casos de cáncer de mama en ese año, con una tasa de incidencia estandarizada de 34.0 casos por 100,000 mujeres. Se estima que fallecieron 1,365 pacientes por esta causa. (8) Según el registro de cáncer de Lima Metropolitana, durante el período 2010-2012, la tasa de la incidencia estandarizada fue de 40.9 casos por 100,000, y representó el 18.3% de todas las neoplasias malignas en mujeres. (9)

La probabilidad que una mujer muera a causa de cáncer de mama es aproximadamente de 1 en 36 (alrededor de 3%). (3)

El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno y satisfactorio hacen que en Estados Unidos el cáncer de mama alcance tasas de sobrevida a cinco años, en estadios iniciales de 99% en las mujeres de raza blanca y 94% en mujeres afro americanas. (8)

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Los factores de riesgo más importantes para cáncer de mama son la predisposición genética, la exposición a los estrógenos (endógena y exógena), las radiaciones ionizantes, la paridad baja y una historia de hiperplasia mamaria atípica. Otros factores que contribuyen a un aumento de la incidencia:

5.5.1. Medio Ambiente

Las sustancias encontradas en algunos plásticos, ciertos cosméticos y productos del cuidado personal, pesticidas y PCBs (bifenilos policlorinados) son factores con un efecto no bien definido sobre el riesgo de padecer cáncer de mama. En teoría, estos podrían afectar el riesgo de padecer cáncer de mama, pero actualmente ninguna investigación muestra una clara asociación entre el riesgo de cáncer de mama y la exposición a estas sustancias. (3)

Exposición al dietilestilbestrol (DES)

Desde los años 40 a los 70, a algunas mujeres embarazadas se les administraba un medicamento parecido al estrógeno llamado dietilestilbestrol (DES) para disminuir las probabilidades de un aborto espontáneo. Estas mujeres tienen un riesgo ligeramente mayor de padecer cáncer de mama. Las mujeres cuyas madres tomaron dietilestilbestrol durante el embarazo también pudieran tener un riesgo ligeramente mayor de cáncer de mama (3).

5.5.2. Estilos de Vida

Ciertos factores de riesgo del cáncer de mama están en relación con conductas personales, tales como la alimentación y el ejercicio. Otros factores de riesgo relacionados con el estilo de vida incluyen decisiones acerca de tener hijos y tomar anticonceptivos. (3)

Consumo de bebidas alcohólicas

El consumo de bebidas alcohólicas está claramente asociado a un aumento en el riesgo de padecer cáncer de mama y este riesgo aumenta con la cantidad de alcohol consumido. (3) La ingesta de alcohol produce un aumento de 7% de riesgo de cáncer de mama por cada 10 gr. de alcohol adicional consumido diariamente. El consumo de alcohol se asocia a mayor riesgo de desarrollar tumores Receptores de estrógeno (RE) (+). Una ingesta mayor o igual a 10 gr/día representa un RR=1.35, 95% CI 1.02 - 1.80, $p<0.049$ para tumores RE+RP (receptores de progesterona)+; y RR 2.96, 95% CI=1.56-3.56, $p<0.001$ para tumores RE+RP. (10)

La Sociedad Americana Contra el Cáncer recomienda que las mujeres no beban más de un trago por día. Una bebida con alcohol se define como una cerveza común de 235 ml (12 oz), una copa de vino de 150 ml (5 oz), o un trago de 50 ml (1.5 oz) de licores destilados con alcohol al 40% (graduación etílica de 80) (3)

Sobrepeso u obesidad

El sobrepeso o la obesidad después de la menopausia aumentan el riesgo de cáncer de mama. Un exceso de tejido adiposo después de la menopausia puede elevar los niveles de estrógeno y aumenta su probabilidad de padecer cáncer de mama. (3) Existe relación entre Índice Masa Corporal (IMC) elevado y riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. El riesgo relativo es 1.26 con IMC sobre 21. (10)

Actividad física

La evidencia que indica que la actividad física en forma de ejercicio reduce el riesgo de cáncer de mama está aumentando. (3)

Para reducir su riesgo de cáncer de mama, la Sociedad Americana Contra el Cáncer recomienda a los adultos realizar al menos 150 minutos de actividad física

de intensidad moderada o 75 minutos de intensidad vigorosa por semana (o una combinación de ambas), preferiblemente repartidos a través de la semana. (3)

Tener hijos

La nuliparidad y el primer parto después de los 30 años se asocian con aumento del riesgo en un tercio. (10) Los embarazos múltiples y el embarazo a una edad temprana reducen el riesgo del cáncer de mama en general. Aun así, el efecto del embarazo es diferente para los distintos tipos de cáncer de mama. Para cierto tipo de cáncer de mama conocido como triple negativo, el embarazo parece aumentar el riesgo. (3)

Control de la natalidad

Píldoras anticonceptivas: Los estudios han reportado que las mujeres que usan anticonceptivos orales tienen un riesgo ligeramente mayor de tener cáncer de mama comparado con las que nunca los han usado. Una vez que se suspenden las pastillas, este riesgo parece regresar a la normalidad con el paso del tiempo. (3)

Algunas terapias de restitución hormonal: El aumento del riesgo de cáncer de mama con el uso de terapias de restitución hormonal ha variado en el transcurso de los últimos años de acuerdo a los diferentes preparados estudiados. El riesgo relativo oscila entre 0.7 y 2.0 dependiendo del estudio y de las formulaciones empleadas. Según la literatura, se puede concluir que el aumento del riesgo de cáncer de mama con tratamiento de estrógenos es mínimo o ninguno. El mayor riesgo observado con terapias de restitución hormonal combinadas es de responsabilidad de ciertas progestinas. (10) El riesgo de cáncer de mama en la mujer aparenta igualarse con el de la población general 5 años después de suspender el tratamiento. (3)

Lactancia

Algunos estudios sugieren que la lactancia podría disminuir ligeramente el riesgo de cáncer de mama, especialmente si se prolonga por 1½ a 2 años. (3)

Humo del tabaco

Según el Informe de la Dirección General de Salud Pública de los Estados Unidos, emitido, en el 2014, la evidencia es “sugestiva, pero no suficiente” para establecer el vínculo entre el hábito de fumar y el riesgo de cáncer de mama. (3)

Trabajo nocturno

Las mujeres que trabajan durante la noche, podrían tener un mayor riesgo de padecer cáncer de mama. Este es un hallazgo reciente, y se están realizando más estudios para analizarlo. (3)

5.5.3. Factores hereditarios

Alrededor del 5 al 10% de los casos de cáncer de mama son hereditarios, producidos por defectos genéticos (mutaciones) que se adquieren de uno de los padres. Los portadores de mutaciones de alta penetrancia en los genes BRCA1 y BRCA2 es la causa más común de cáncer de mama hereditario. En las células normales estos genes ayudan a prevenir el cáncer al producir proteínas que ayudan a evitar el crecimiento anormal de las células. Las versiones mutantes de estos genes no pueden detener el crecimiento anormal, y pueden ocasionar el cáncer. (3)

Antecedente familiar de cáncer de mama

La mayoría de las mujeres (alrededor de 8 de cada 10) que padecen cáncer de mama no tienen antecedentes familiares de esta enfermedad, pero:

- Las mujeres con parientes consanguíneos cercanos con cáncer de mama tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad.
- Si tienen un familiar de primer grado (madre, hermana o hija) con cáncer de mama casi duplica el riesgo de una mujer. El riesgo aumenta aproximadamente tres veces, si dos familiares de primer grado padecen la enfermedad.
- Las mujeres con un hermano o padre que haya tenido cáncer de mama también tienen un mayor riesgo de padecerlo. (3)

Antecedente personal de cáncer de mama

Una mujer con cáncer en una mama tiene un mayor riesgo de padecer un nuevo cáncer en la otra mama o en otra parte de la misma mama. (Esto es diferente a la recurrencia o regreso del primer cáncer). Este riesgo es aún mayor para las mujeres jóvenes con cáncer de mama. (3)

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y Síntomas

El síntoma más común del cáncer de mama es una masa o protuberancia no dolorosa, dura y con bordes irregulares, la cual tiene más probabilidades de ser cáncer, aunque los tumores cancerosos de mama pueden ser sensibles a la palpación, ser blandos y de forma redondeada e incluso pueden causar dolor. Por ello, es importante que un médico con experiencia en las enfermedades de las mamas examine cualquier masa o protuberancia nueva, o cualquier cambio en las mamas. Otros posibles síntomas del cáncer de mama incluyen:

- Hinchazón de parte o de toda la mama (aunque no se sienta una protuberancia definida).
 - Irritación o hendiduras en la piel.
 - Dolor en la mama o en el pezón.
 - Retracción de los pezones.
 - Enrojecimiento, descamación o engrosamiento de la piel de la mama o del pezón.
 - Secreción del pezón que no sea leche materna.
 - Algunas veces un cáncer de mama se puede propagar a los ganglios linfáticos de las axilas o alrededor de la clavícula y causar una protuberancia o inflamación ahí, aun antes que el tumor original en el tejido de la mama sea lo suficientemente grande como para poderlo palpar. Al doctor también se le debe notificar cualquier inflamación de los ganglios linfáticos.
- (3)

6.1.2. Interacción cronológica

No aplica

6.1.3. Gráficos, diagramas, fotografías

No aplica

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de Diagnóstico

El gen de HER2 se encuentra amplificado/sobre expresado en alrededor de 15 a 20% de los carcinomas mamarios. Debido a su valor pronóstico y predictivo, expresión de la proteína HER2 debe ser evaluada en los pacientes con cáncer de mama invasivo primario recién diagnosticado, ya sea mediante técnicas de Inmunohistoquímica (IHQ) o hibridación in situ (ISH).

6.2.2. Diagnóstico diferencial

No aplica

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

Diagnóstico de HER 2

Se recomienda que, para realizar el diagnóstico HER 2, el tejido del tumor primario se debe obtener por biopsia core. El estudio de HER 2 deberá ser realizado en la pieza quirúrgica* procedente del tumor primario cuando:

1. No se cuente con una biopsia core o sólo se cuenta con una muestra de citología.
 2. La evaluación del HER 2 no sea interpretable en la biopsia core, debido a artefactos técnicos (procesamiento o tinción sub-óptimos) o hay dudas acerca del manejo del espécimen.
 3. Se interprete el estado del HER 2 como dudoso tanto en la Inmunohistoquímica como en la hibridación in situ.
 4. El tumor de la pieza quirúrgica* es morfológicamente diferente al de la biopsia core, por ejemplo, de un tipo histológico claramente diferente. No se consideran para este caso diferencias mínimas como el conteo mitótico o la proporción de áreas sólidas.
 5. La tinción en la biopsia core es heterogénea y muestra un foco de fuerte positividad para HER2 menor del 10 % de células neoplásicas.
 6. Existen características sugestivas de posible discordancia histopatológica.
- *Pieza quirúrgica es el producto de la biopsia por escisión, por incisión, cirugía conservadora o mastectomía **(Recomendación fuerte a favor)**.

Se recomienda para el diagnóstico HER2 usar un sistema de dos pruebas mediante Inmunohistoquímica (IHC) e hibridación in situ (ISH), empleando el “Flujograma de diagnóstico de HER2 en pacientes con cáncer de mama no metastásico”.

En los casos donde la calidad de tejido es cuestionable no se excluye el uso de ISH como prueba primaria **(Recomendación débil a favor)**.

En los casos de un resultado de Inmunohistoquímica ++ para el diagnóstico HER 2 se recomienda utilizar preferentemente las pruebas de hibridación in situ: FISH o *bright-field* ISH (CISH o SISH) **(Recomendación fuerte a favor)**.

Estrategias pueden ayudar a asegurar el rendimiento óptimo, interpretación y el reporte de las pruebas establecidas en el diagnóstico HER 2

Se sugiere implementar las pautas encontradas en la evidencia actual para la interpretación de IHQ e ISH, la manipulación y selección de los tejidos, la supervisión de la concordancia entre métodos y evaluación de competencias para asegurar el rendimiento óptimo, interpretación y el reporte en el diagnóstico de HER 2.

- *Interpretación de IHQ:* Se debe interpretar la prueba IHQ utilizando un umbral de más del 10% de las células tumorales que debe mostrar un patrón homogéneo y circunferencial intenso (malla de gallinero o en tela metálica) para denominar un resultado 3+, como HER2 positivo. La definición de IHQ 2+ se basa en la tinción de membrana circunferencial que es incompleta y/o débil/moderada y mayor del 10% de las células tumorales invasivas o tinción de la membrana completa y circunferencial que es intensa y menor o igual al 10% de las células tumorales invasivas. La definición de IHQ 1+ se define como una tinción de membrana incompleta que es débil/apenas perceptible y mayor del 10% de las células tumorales invasivas. La definición de IHQ 0 se define por ninguna tinción observada o tinción de membrana que es incompleta y es débil/apenas perceptible y con $\leq 10\%$ de las células tumorales invasivas.

- *Interpretación de ISH:* El patólogo debe escanear toda la lámina ISH antes del recuento de al menos 20 células o utilizar la IHC para definir las áreas potenciales de la amplificación del HER2. Si hay una segunda población de células con un incremento de señal HER2 por célula, y esta población de células consiste en más del 10% de las células tumorales en la lámina, se debe realizar y reportar también un recuento separado de al menos 20 células que no se superponen dentro de esta población de células. Se debe interpretar ISH de campo brillante sobre la base de una comparación entre los patrones en células de mama normales y células tumorales. Si el patrón de las células tumorales no es ni normal ni claramente amplificado, la prueba deberá someterse a la opinión de los expertos.
- *Requisitos de manipulación de los tejidos óptimos:* El tiempo desde la adquisición del tejido hasta la fijación debe ser el más corto posible. Las muestras para la determinación de HER2 deben estar fijadas en formol tamponado neutro al 10%, dentro de un plazo de 6-72 horas. Las muestras de citología deben ser fijadas en formol. Las muestras deben ser cortadas a intervalos de 5 a 10 mm después de una apropiada inspección macroscópica y denominación de los márgenes y debe ser colocada en suficiente cantidad de formol tamponado neutro.
- *Requisitos óptimos del tejido cortado:* Los bloques de parafina idealmente no deben ser utilizados para la determinación de HER2 si se han cortado hace más de 6 semanas; esto puede variar con la fijación primaria o condiciones de almacenamiento.
- *Monitoreo óptimo del test de concordancia entre los métodos:* Se debe realizar una autoinspección anual y se sugiere una inspección in situ cada dos años por una entidad competente de control de calidad de laboratorio. Se debe evaluar la validación del laboratorio, los procedimientos, los resultados y procesos del control de calidad. El rendimiento insatisfactorio podría resultar en suspensión de pruebas de laboratorio para HER2.
- *Procedimientos de validación interna óptimos:* Se debe validar el test antes de ofrecer el test diagnóstico.
- *Óptimo test de validación inicial:* Debe asegurarse que el laboratorio se ajusta a las normas establecidas por una autoridad de acreditación. En el país, se sugiere que la acreditación de los laboratorios esté a cargo de una Institución pública sectorial competente que realice control de calidad de laboratorio. Esta acreditación debe incluir la validación del test inicial.
- *Discordancia histopatológica:* Si se observa una discordancia histopatológica evidente en cualquier determinación de HER2, el patólogo debe considerar solicitar un test de HER2 adicional y consultar con el oncólogo, y debe documentar la toma de decisiones del proceso y los resultados en el informe de patología. Como parte de la determinación de HER2, el patólogo puede solicitar la determinación de un test HER2 adicional sin consultar con el oncólogo (**Recomendación débil a favor**).

Escala óptima de valoración de la respuesta patológica de la terapia sistémica neoadyuvante

Se sugiere utilizar sistemas de clasificación para la evaluación de piezas quirúrgicas de mama después de la terapia sistémica neoadyuvante (**Recomendación débil a favor**).

Los sistemas de clasificación con mayor capacidad pronóstico de sobrevida son "enfermedad residual en mama y ganglios linfáticos" (RDBN, del inglés residual *disease in breast and nodes*), Carga de cáncer residual (RCB, del inglés *residual cancer burden*) y "ganglios linfáticos de Sataloff" (**Recomendación débil a favor**).

6.3.1. De Patología Clínica

No aplica

6.3.2. De Imágenes

No aplica

6.3.3. De Exámenes especializados complementarios

No aplica

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

No aplica

6.4.2. Terapéutica

Terapia Sistémica Neoadyuvante

Se recomienda que la terapia sistémica neoadyuvante (TSN) debe considerarse:

1. En el grupo de pacientes con cáncer de mama operable:
 - a. Con estadio IIA (T2, N0, M0), estadio IIB (T2, N1, M0 y T3, N0, M0), estadio IIIA (T3,N1,M0) y que cumpla criterios para cirugía de conservación de mama, excepto por el tamaño tumoral.
 - b. Donde la única opción quirúrgica es la mastectomía y la aplicación de TSN podría ofrecer al paciente la oportunidad de conservación de la mama.
 2. En el grupo de pacientes con cáncer de mama inoperable pero localizado en la mama y/o grupos de ganglios linfáticos loco regionales, y pueden ser:
 - a. Localmente avanzado: estadio IIIA (T0, N2, M0; T1, N2, M0; T2, N2, M0; T3, N2, M0), IIIB (T4, N0, M0; T4, N1, M0; T4, N2, M0), IIIC (cualquier T, N3, M0).
 - b. Inflamatorio
- (Recomendación fuerte a favor)**

Se recomienda que los pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo que reciben quimioterapia neoadyuvante deben recibir trastuzumab por vía endovenosa **(Recomendación fuerte a favor)**.

Se recomienda evaluar la función cardíaca antes de iniciar tratamiento con trastuzumab por vía endovenosa **(Recomendación fuerte a favor)**.

Se recomienda que la función cardíaca deba ser monitoreada en pacientes tratados con antraciclinas y/o trastuzumab. Se debe realizar seguimiento de la fracción de eyección (FEVI) cada 3 meses. Se debe suspender trastuzumab si la FEVI se reduce un 10% o más de la basal o cae por debajo del 50%, aún si la paciente se encuentra asintomática. Se puede reiniciar trastuzumab por vía endovenosa si se recupera la FEVI. No administrar trastuzumab en caso que la fracción de eyección sea del 50% o menos. Existe historia documentada de falla cardíaca congestiva, arritmias no controladas, enfermedad coronaria sintomática, hipertensión arterial no controlada y enfermedad valvular clínicamente significativa **(Recomendación fuerte a favor)**.

Se recomienda que todas las modalidades utilizadas en el tratamiento adyuvante también puedan ser utilizadas como terapia neoadyuvante **(Recomendación fuerte a favor)**.

Se recomienda el uso de los siguientes regímenes de terapia sistémica neoadyuvante para cáncer de mama HER 2 positivo:

1. AC seguido por T + H (doxorubicin / ciclofosfamida seguido por paclitaxel más trastuzumab).
2. TCH (docetaxel / carboplatin / trastuzumab).

Otros regímenes recomendados son:

1. AC seguido por docetaxel + trastuzumab.
2. Docetaxel + ciclofosfamida + trastuzumab.
3. FEC seguido por docetaxel + trastuzumab.
4. FEC seguido por paclitaxel + trastuzumab.
5. Paclitaxel + trastuzumab.
6. Trastuzumab + docetaxel seguido por FEC.
7. Trastuzumab + paclitaxel seguido por FEC.

(Recomendación fuerte a favor)

La terapia sistémica neoadyuvante de bloqueo dual anti-HER 2 no ha demostrado ser superior que la quimioterapia asociada con un solo agente anti-HER 2 **(Recomendación fuerte en contra)**.

Terapia Sistémica Adyuvante

Se recomienda que la terapia sistémica adyuvante (TSA) debe considerarse:

1. En el grupo de pacientes con cáncer de mama operable con tumores de 0.5 - 2 cm, ganglios linfáticos clínicamente negativos (T1bN0, T1cN0).
2. En el grupo de pacientes con cáncer de mama potencialmente resecable (T1N1, T2N0 y T2N1), en quienes el comité evaluador decide por la cirugía.

Se recomienda el uso de los siguientes regímenes de terapia sistémica adyuvante para cáncer de mama HER 2 positivo.

(Recomendación fuerte a favor)

1. AC seguido por T + H (doxorubicin / ciclofosfamida seguido por paclitaxel más trastuzumab).
2. TCH (docetaxel / carboplatin / trastuzumab).

Otros regímenes recomendados:

1. AC seguido por docetaxel + trastuzumab.
2. Docetaxel + ciclofosfamida + trastuzumab.
3. FEC seguido por docetaxel + trastuzumab.
4. FEC seguido por paclitaxel + trastuzumab.
5. Paclitaxel + trastuzumab.
6. Trastuzumab + docetaxel seguido por FEC.
7. Trastuzumab + paclitaxel seguido por FEC.

(Recomendación fuerte a favor)

En los pacientes con cáncer de mama no metastásico HER 2 positivo que recibieron neoadyuvancia, se recomienda completar la quimioterapia planificada previamente para el paciente, y en relación a la terapia anti-HER 2, se recomienda completar el uso de trastuzumab por vía endovenosa por 1 año **(Recomendación fuerte a favor)**.

Se sugiere que el inicio de la quimioterapia después de la cirugía no debe retrasarse más allá de los tres meses, ya que puede tener un resultado negativo en los pacientes mayores (mayores de 65 años), de preferencia, se debe iniciar antes de las 7 semanas **(Recomendación débil a favor)**.

Se recomienda que el tratamiento con trastuzumab por vía endovenosa en la terapia sistémica adyuvante debe ser de 12 meses como el tratamiento estándar lo que equivale a 17 dosis de trastuzumab. El uso de trastuzumab aumenta la supervivencia libre de recurrencia en esta población **(Recomendación fuerte a favor)**.

6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

Quimioterapia neoadyuvante

No existen diferencias significativas entre quimioterapia adyuvante y neoadyuvante para las complicaciones post-operatorio, náuseas / vómitos o alopecia. Eventos de leucopenia e infecciones (RR 0,69, IC del 95%: 0,56 a 0,84; p = 0,0003) fueron significativamente menores con la quimioterapia neoadyuvante. (11)

Trastuzumab neoadyuvante

Un análisis combinado de ensayos neoadyuvantes y adyuvantes informó de un aumento significativo del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva (RR 5,11, IC del 90% 3,00 a 8,72, p <0,00001) y disminución de la FEVI (RR 1,83, IC del 90% 1,36 a la 2,47 p = 0,0008) cuando se añade trastuzumab a quimioterapia. No hubo diferencias en las toxicidades hematológicas. (12)

6.4.4. Signos de alarma

No aplica

6.4.5. Criterios de alta

El tratamiento con TSN se debe realizar durante 12 meses.

6.4.6. Pronóstico

No aplica

6.5. COMPLICACIONES

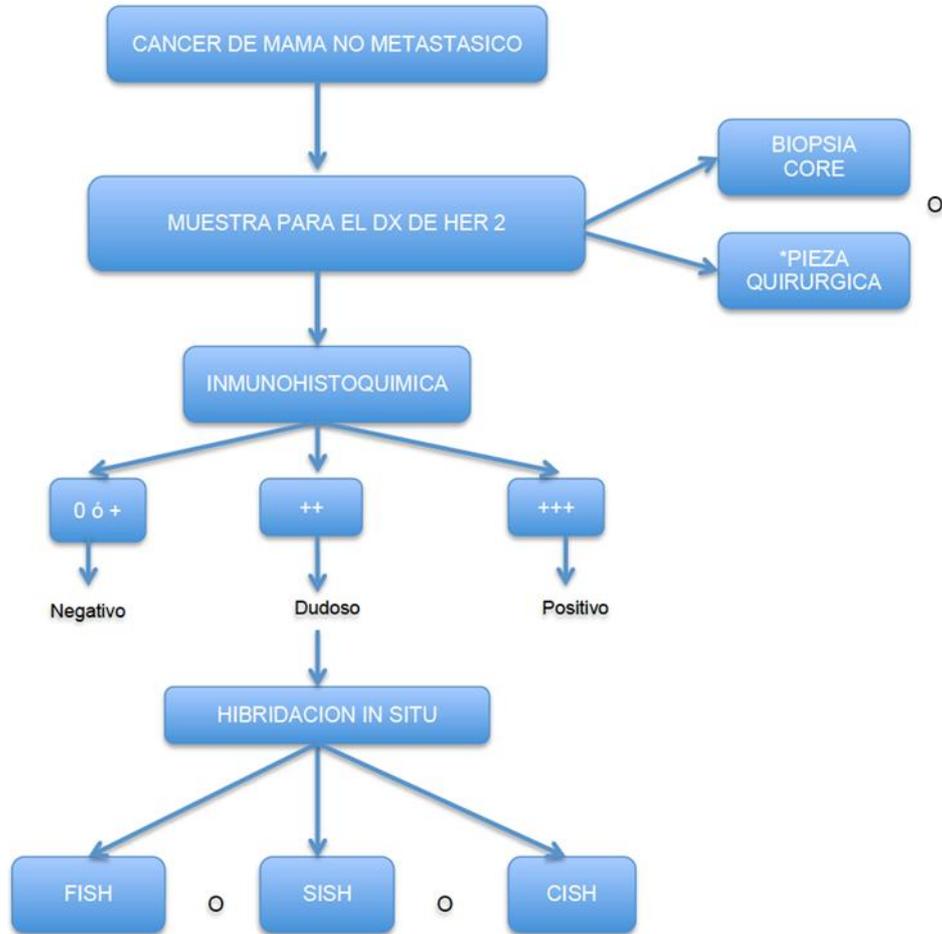
No aplica

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

No aplica

6.7. FLUJOGRAMAS

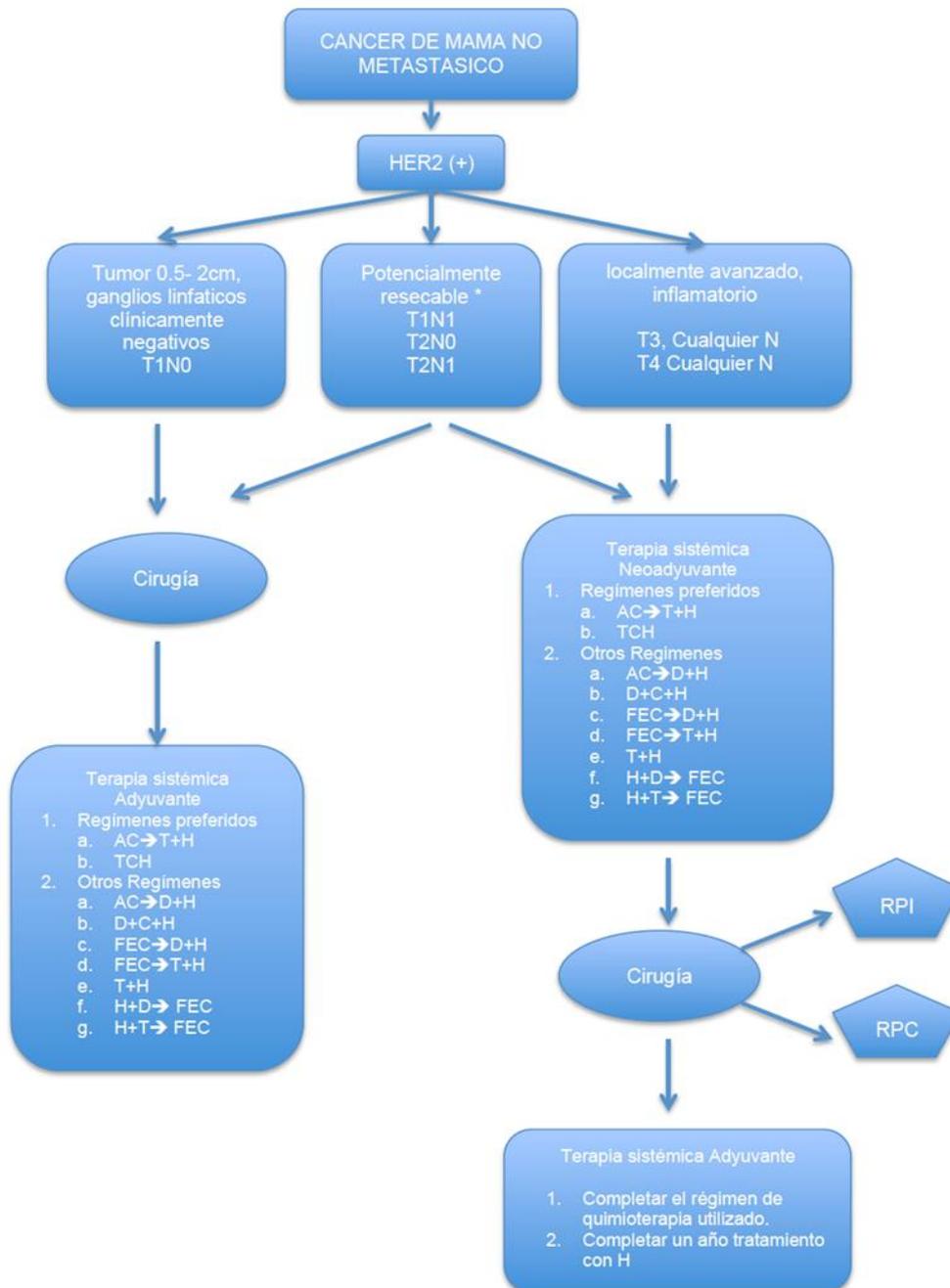
FLUJOGRAMA DE DIAGNOSTICO DE HER2 EN PACIENTES CON
CANCER DE MAMA NO METASTASICO



FISH: *Fluorescence In situ hybridation* (Hibridación fluorescente *in situ*), SISH: *Silver in situ hybridization* (Hibridación en plata *in situ*); CISH: *Chromogenic in situ hybridization* (Hibridación in-situ cromogénica)

* La pieza quirúrgica será utilizada bajo ciertos criterios establecidos en la guía en extenso.

FLUJOGRAMA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA HER 2 POSITIVO NO METASTASICO



AC: Doxorubicin, ciclofosfamida; T: Paclitaxel; H: Trastuzumab; TCH: docetaxel/carboplatin/trastuzumab; D: Docetaxel; C: Ciclofosfamida; FEC: Fluorouracil/Epirubicin/Ciclofosfamida; RPI: Respuesta patológica incompleta; RPC: Respuesta patológica completa.

* Este grupo de pacientes requiere la discusión de un comité evaluador para decisión del manejo.

VII. ANEXOS

Anexo 1: Formalina Tamponada Neutra al 10 %

OBJETIVO: Es un buen fijador de rutina. Esta solución es hipotónica en buffer iónico y tiene un pH de 6,8.

REACTIVOS:

FORMALINA TAMPONADA NEUTRA AL 10 %

- El fosfato de sodio, monobásico 4,0 gm.
- Fosfato de sodio, dibásico 6,5 gm.
- Formaldehído, 37% 100,0 ml.
- Agua destilada 900,0 ml.

1. Preparar el buffer disolviendo ambas sales en los 900ml de agua destilada.
2. Dejar reposar 24 horas
3. Medir el pH y anotar fecha de preparación en el envase.

PRECAUCIÓN: CARCINOGENICO

SEGURIDAD: Trabajar en un área bien ventilada, usar gafas de protección, guantes y bata de laboratorio. Llamar a servicios de seguridad para grandes derrames, use equipo para derrames de formaldehído en los derrames pequeños de 1000 ml.

El formaldehído: Severa irritación en los ojos y la piel. Sensibilizado por el contacto con la piel y las vías respiratorias. Es tóxico por ingestión e inhalación. Tiene efectos sobre los órganos de sistema respiratorio. Es corrosivo. Es carcinógeno.

Etiquetar en la ADVERTENCIA DEL FORMALDEHIDO.

TIEMPO DE FIJACIÓN: Las biopsias deben fijarse durante 1-4 horas como mínimo, más largo para mayores especímenes.

PROCEDIMIENTO:

1. La mayoría de los especímenes en Patología Quirúrgica se reciben en formalina.
2. Las primeras dos estaciones en todos los procesadores de tejidos son formalina al 10%.
3. Las muestras pueden conservarse en formol al 10% de forma indefinida o transferirse a un 70% alcohol.

REFERENCIAS:

- Sheehan,D,Hrapchak,B: Theory and practice of Histotechnology, 2nd Ed, 1980, pp.46, Battelle Press, Ohio.
- Carson, R, Histotechnology: A Self-Instructional Text, 1st Ed, 1992, pp12-13, ASCP Press Gaete F., Amaro J, Calfuman A et al. Procedimiento preparación de formalina neutra al 10 %.

Anexo N°2: Recomendaciones claves para el diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama
HER2 positivo no metastásico

Recomendaciones	Fuerza y dirección de la recomendación
Criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de cáncer de mama HER 2 positivo	
<p>Se recomienda que, para realizar el diagnóstico HER 2, el tejido del tumor primario se debe obtener por biopsia core. El estudio de HER 2 deberá ser realizado en la pieza quirúrgica* procedente del tumor primario cuando:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No se cuente con una biopsia core o sólo se cuenta con una muestra de citología. 2. La evaluación del HER 2 no sea interpretable en la biopsia core, debido a artefactos técnicos (procesamiento o tinción sub-óptimos) o hay dudas acerca del manejo del espécimen. 3. Se interprete el estado del HER 2 como dudoso tanto en la Inmunohistoquímica como en la hibridación in situ. 4. El tumor de la pieza quirúrgica* es morfológicamente diferente al de la biopsia core, por ejemplo, de un tipo histológico claramente diferente. No se consideran para este caso diferencias mínimas como el conteo mitótico o la proporción de áreas sólidas. 5. La tinción en la biopsia core es heterogénea y muestra un foco de fuerte positividad para HER2 menor del 10 % de células neoplásicas. 6. Existen características sugestivas de posible discordancia histopatológica. <p>*Pieza quirúrgica es el producto de la biopsia por escisión, por incisión, cirugía conservadora o mastectomía.</p>	Recomendación fuerte a favor
<p>Se recomienda para el diagnóstico HER2 usar un sistema de dos pruebas mediante Inmunohistoquímica (IHC) e hibridación in situ (ISH), empleando el “Flujograma de diagnóstico de HER2 en pacientes con cáncer de mama no metastásico”.</p>	Recomendación fuerte a favor
<p>En los casos donde la calidad de tejido es cuestionable, no se excluye el uso de ISH como prueba primaria.</p>	Recomendación condicional a favor
<p>En los casos de un resultado de Inmunohistoquímica ++ para el diagnóstico HER 2, se recomienda utilizar preferentemente las pruebas de hibridación in situ: FISH o <i>bright-field</i> ISH (CISH o SISH).</p>	Recomendación fuerte a favor.
<p>Se sugiere implementar las pautas encontradas en la evidencia actual para la interpretación de IHQ e ISH, la manipulación y selección de los tejidos, la supervisión de la concordancia entre métodos y evaluación de competencias para asegurar el rendimiento óptimo, interpretación y el reporte en el diagnóstico de HER 2.</p>	Recomendación condicional a favor

Recomendaciones	Fuerza y dirección de la recomendación
<p><i>Interpretación de IHQ:</i> Se debe interpretar la prueba IHQ utilizando un umbral de más del 10% de las células tumorales que debe mostrar un patrón homogéneo y circunferencial intenso (malla de gallinero o en tela metálica) para denominar un resultado 3+, como HER2 positivo. La definición de IHQ 2+ se basa en la tinción de membrana circunferencial que es incompleta y/o débil/moderada y mayor del 10% de las células tumorales invasivas o tinción de la membrana completa y circunferencial que es intensa y menor o igual al 10% de las células tumorales invasivas. La definición de IHQ 1+ se define como una tinción de membrana incompleta que es débil/apenas perceptible y mayor del 10% de las células tumorales invasivas. La definición de IHQ 0 se define por ninguna tinción observada o tinción de membrana que es incompleta y es débil/apenas perceptible y con $\leq 10\%$ de las células tumorales invasivas.</p> <p><i>Interpretación de ISH:</i> El patólogo debe escanear toda la lámina ISH antes del recuento de al menos 20 células o utilizar la IHC para definir las áreas potenciales de la amplificación del HER2. Si hay una segunda población de células con un incremento de señal HER2 por célula, y esta población de células consiste en más del 10% de las células tumorales en la lámina, se debe realizar y reportar también un recuento separado de al menos 20 células que no se superponen dentro de esta población de células. Se debe interpretar ISH de campo brillante sobre la base de una comparación entre los patrones en células de mama normales y células tumorales. Si el patrón de las células tumorales no es ni normal ni claramente amplificado, la prueba deberá someterse a la opinión de los expertos.</p> <p><i>Requisitos de manipulación de los tejidos óptimos:</i> El tiempo desde la adquisición del tejido hasta la fijación debe ser el más corto posible. Las muestras para la determinación de HER2 deben ser estar fijadas en formol tamponado neutro al 10%, dentro de un plazo de 6-72 horas. Las muestras de citología deben ser fijadas en formol. Las muestras deben ser cortadas a intervalos de 5 a 10 mm después de una apropiada inspección macroscópica y denominación de los márgenes y debe ser colocada en suficiente cantidad de formol tamponado neutro.</p> <p><i>Requisitos óptimos del tejido cortado:</i> Los bloques de parafina idealmente no deben ser utilizados para la determinación de HER2 si se han cortado hace más de 6 semanas; esto puede variar con la fijación primaria o condiciones de almacenamiento.</p> <p><i>Monitoreo óptimo del test de concordancia entre los métodos:</i> Se debe realizar una autoinspección anual y se sugiere una inspección in situ cada dos años por una entidad competente de control de calidad de laboratorio. Se debe evaluar la validación del laboratorio, los procedimientos, los resultados y procesos del control de calidad. El rendimiento insatisfactorio podría resultar en suspensión de pruebas de laboratorio para HER2</p>	

Recomendaciones	Fuerza y dirección de la recomendación
<p><i>Procedimientos de validación interna óptimos:</i> Se debe validar el test antes de ofrecer el test diagnóstico.</p> <p><i>Optimo test de validación inicial:</i> Debe asegurarse que el laboratorio se ajusta a las normas establecidas por una autoridad de acreditación. En el país, se sugiere que la acreditación de los laboratorios esté a cargo de una Institución pública sectorial competente que realice control de calidad de laboratorio. Esta acreditación debe incluir la validación del test inicial.</p> <p><i>Discordancia histopatológica:</i> Si se observa una discordancia histopatológica evidente en cualquier determinación de HER2, el patólogo debe considerar solicitar un test de HER2 adicional y consultar con el oncólogo, y debe documentar la toma de decisiones del proceso y los resultados en el informe de patología. Como parte de la determinación de HER2, el patólogo puede solicitar la determinación de un test HER2 adicional sin consultar con el oncólogo.</p>	
Se sugiere utilizar sistemas de clasificación para la evaluación de piezas quirúrgicas de mama después de la terapia sistémica neoadyuvante.	Recomendación condicional a favor.
Los sistemas de clasificación con mayor capacidad pronóstico de sobrevida son "enfermedad residual en mama y ganglios linfáticos" (RDBN, del inglés <i>residual disease in breast and nodes</i>), Carga de cáncer residual (RCB, del inglés <i>residual cancer burden</i>) y "ganglios linfáticos de Sataloff".	Recomendación condicional a favor.
Manejo de pacientes con cáncer de mama no metastásico	
<p>Se recomienda que la terapia sistémica neoadyuvante (TSN) debe considerarse:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. En el grupo de pacientes con cáncer de mama operable: <ol style="list-style-type: none"> a. Con estadio IIA (T2,N0,M0), estadio IIB (T2,N1,M0 y T3,N0,M0), estadio IIIA (T3,N1,M0) y que cumpla criterios para cirugía de conservación de mama, excepto por el tamaño tumoral. b. Donde la única opción quirúrgica es la mastectomía y la aplicación de TSN podría ofrecer al paciente la oportunidad de conservación de la mama. 2. En el grupo de pacientes con cáncer de mama inoperable pero localizado en la mama y/o grupos de ganglios linfáticos loco regionales y pueden ser: <ol style="list-style-type: none"> a. Localmente avanzado: estadio IIIA (T0, N2, M0; T1, N2, M0; T2, N2, M0; T3, N2, M0), IIB (T4, N0, M0; T4, N1, M0; T4, N2, M0), IIIC (cualquier T, N3, M0). b. Inflamatorio 	Recomendación fuerte a favor.

Recomendaciones	Fuerza y dirección de la recomendación
Se recomienda que los pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo que reciben quimioterapia neoadyuvante deben recibir trastuzumab por vía endovenosa.	Recomendación fuerte a favor.
Se recomienda evaluar la función cardíaca antes de iniciar tratamiento con trastuzumab por vía endovenosa.	Recomendación fuerte a favor.
Se recomienda que la función cardíaca deba ser monitoreada en pacientes tratados con antraciclinas y/o trastuzumab. Se debe realizar seguimiento de la fracción de eyección (FEVI) cada 3 meses. Se debe suspender trastuzumab si la FEVI se reduce un 10% o más de la basal o cae por debajo del 50%, aún si la paciente se encuentra asintomática. Se puede reiniciar trastuzumab por vía endovenosa si se recupera la FEVI. No administrar trastuzumab en caso que la fracción de eyección es del 50% o menos, existe historia documentada de falla cardíaca congestiva, arritmias no controladas, enfermedad coronaria sintomática, hipertensión arterial no controlada y enfermedad valvular clínicamente significativa.	Recomendación fuerte a favor.
Se recomienda que los regímenes de terapia sistémica adyuvante también sean utilizados como terapia sistémica neoadyuvante.	Recomendación fuerte a favor.
Se recomienda el uso de los siguientes regímenes de terapia sistémica neoadyuvante para cáncer de mama HER 2 positivo: <ol style="list-style-type: none"> 1. AC seguido por T + H (doxorubicin / ciclofosfamida seguido por paclitaxel más trastuzumab). 2. TCH (docetaxel / carboplatin / trastuzumab). <p>Otros regímenes recomendados son:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AC seguido por docetaxel + trastuzumab. 2. Docetaxel + ciclofosfamida + trastuzumab. 3. FEC seguido por docetaxel + trastuzumab. 4. FEC seguido por paclitaxel + trastuzumab. 5. Paclitaxel + trastuzumab. 6. Trastuzumab + docetaxel seguido por FEC. 7. Trastuzumab + paclitaxel seguido por FEC. 	Recomendación fuerte a favor.
La terapia sistémica neoadyuvante de bloqueo dual anti-HER 2 no ha demostrado ser superior que la quimioterapia asociada con un solo agente anti-HER 2.	Recomendación fuerte en contra.
Se recomienda que la terapia sistémica adyuvante (TSA) debe considerarse: <ol style="list-style-type: none"> 1. En el grupo de pacientes con cáncer de mama operable con tumores de 0.5 - 2 cm, ganglios linfáticos clínicamente negativos (T1bN0,T1cN0). 	Recomendación fuerte a favor.

Recomendaciones	Fuerza y dirección de la recomendación
<p>2. Grupo de pacientes con cáncer de mama potencialmente resecable (T1N1, T2N0 y T2N1), en quienes el comité evaluador decide por la cirugía.</p>	
<p>Se recomienda el uso de los siguientes regímenes de terapia sistémica adyuvante para cáncer de mama HER 2 positivo.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AC seguido por T + H (doxorubicin / ciclofosfamida seguido por paclitaxel más trastuzumab). 2. TCH (docetaxel / carboplatin / trastuzumab). <p>Otros regímenes recomendados:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AC seguido por docetaxel + trastuzumab. 2. Docetaxel + ciclofosfamida + trastuzumab. 3. FEC seguido por docetaxel + trastuzumab. 4. FEC seguido por paclitaxel + trastuzumab. 5. Paclitaxel + trastuzumab. 6. Trastuzumab + docetaxel seguido por FEC. 7. Trastuzumab + paclitaxel seguido por FEC. 	<p>Recomendación fuerte a favor.</p>
<p>En los pacientes con cáncer de mama no metastásico HER 2 positivo que recibieron neoadyuvancia, se recomienda completar la quimioterapia planificada previamente para el paciente, y en relación a la terapia anti-HER 2, se recomienda completar el uso de trastuzumab por vía endovenosa por 1 año.</p>	<p>Recomendación fuerte a favor</p>
<p>Se sugiere que el inicio de la quimioterapia después de la cirugía no debe retrasarse más allá de los tres meses, ya que puede tener un resultado negativo en los pacientes mayores (mayores de 65 años), de preferencia, se debe iniciar antes de las 7 semanas.</p>	<p>Recomendación condicional a favor</p>
<p>Se recomienda que el tratamiento con trastuzumab por vía endovenosa en la terapia sistémica adyuvante debe ser de 12 meses como el tratamiento estándar, lo que equivale a 17 dosis de trastuzumab. El uso de trastuzumab aumenta la supervivencia libre de recurrencia en esta población.</p>	<p>Recomendación fuerte a favor</p>

Anexo N°3: Desarrollo metodológico

El desarrollo metodológico, la síntesis de la evidencia, así como todos los puntos señalados en el Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica, aprobado con Resolución Ministerial 414-2015/MINSA, se encuentran en la versión en extenso y sus anexos de esta Guía. Para revisar estos documentos, dirigirse a la siguiente dirección electrónica: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini_farmacov_tecnov.html.

A. Conformación del Grupo Elaborador de Guías (GEG)

La conformación del grupo elaborador de la presente GPC es tuvo a cargo de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud. Se conformó el GEG mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos de cáncer de mama. El GEG quedó conformado por los siguientes miembros:

- Expertos del Seguro Social de Salud.
- Expertos del Ministerio de Salud.
- Expertos Metodólogos.
- Profesionales del IETSI.

B. Declaración de conflictos de intereses

La declaración del conflicto fue firmada por todos los integrantes del equipo elaborador de la GPC. No hubieron conflictos de interés declarados por los integrantes del equipo elaborador de la GPC con relación a los temas descritos en el presente documento.

C. Formulación de preguntas clínicas

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, se formuló un listado de preguntas clínicas mediante discusiones periódicas con el panel de expertos clínicos y luego se sometieron a la consideración del panel, quienes eligieron y modificaron las que consideraron pertinentes en base al objetivo de la presente GPC. Para cumplir con esta etapa, se llevaron a cabo las siguientes acciones: Definición del flujograma de manejo del problema clínico, identificación y selección de las preguntas y formulación de las preguntas clínicas en formato PICO (Población, Intervención, Comparador, Desenlace). Se definieron 10 preguntas clínicas PICO. Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas, se procedió a colocarlas en el formato PICO (Tabla N°1).

Tabla N° 1: Preguntas Clínicas de la Guía

N°	Preguntas
Pregunta 1	¿Cuál es el mejor método para la obtención de muestra para realizar el diagnóstico de HER 2 en pacientes con cáncer de mama no metastásico?
Pregunta 2	¿Cuál es el algoritmo de pruebas óptimo para evaluar la condición de HER 2 en pacientes con cáncer de mama no metastásico?

Pregunta 3	¿Cuál es el óptimo método diagnóstico de HER 2 mediante hibridación in situ en pacientes con cáncer de mama no metastásico con resultado de Inmunohistoquímica ++?
Pregunta 4	¿Qué estrategias pueden ayudar a asegurar el rendimiento óptimo, interpretación y el reporte de las pruebas establecidas en el diagnóstico HER 2 en pacientes con cáncer de mama no metastásico?
Pregunta 5	¿Cuál es el óptimo esquema de terapia sistémica neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico?
Pregunta 6	¿Cuál es la escala óptima de valoración de la respuesta patológica de la terapia sistémica neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico?
Pregunta 7	¿Cuál es el óptimo esquema de terapia sistémica adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico que no recibieron neoadyuvancia?
Pregunta 8	¿Cuál es el óptimo esquema de terapia sistémica adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico que recibieron neoadyuvancia?
Pregunta 9	¿Cuál es el momento óptimo del inicio de la terapia sistémica adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico?
Pregunta 10	¿Cuál es el óptimo tiempo de tratamiento con trastuzumab por vía endovenosa en la terapia sistémica adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico?

Para profundizar en la estructura de las preguntas clínicas en formato PICO, ver la versión en extenso de la guía.

D. Búsqueda y selección de Guías de Práctica Clínica

Búsqueda de Guías de Práctica Clínica

Para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica se utilizaron los términos “Breast cáncer and HER 2”. Como primer paso, se buscaron GPC en los Organismos recopiladores de GPC:

- Tripdatabase, <https://www.tripdatabase.com/>
- National Guideline Clearinghouse, <http://www.guideline.gov>

Como segundo paso, se buscó en los Organismos elaboradores de GPCs:

- National Institute for Clinical Excellence, <https://www.nice.org.uk/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, www.sign.ac.uk/index.html
- National Comprehensive Cancer Network, www.nccn.org

Como tercer paso, se buscó en las Bases de datos biomédicas:

- Pubmed

-Embase

Como último paso, se consultó a los expertos sobre GPC no encontradas en los sistemas de búsquedas antes descritos.

En el primer paso, correspondiente a la búsqueda en los Organismos recopiladores de GPC, encontramos 3 GPC. En el segundo paso, correspondiente a los Organismos elaboradores de GPCs, encontramos 1 GPC. En el tercer paso, correspondiente a las bases de datos biomédicas, encontramos 6 GPC. En el cuarto y último paso, correspondiente a recomendaciones de expertos, se agregó 1 GPC. Fueron un total de 11 GPC encontradas.

Evaluación preliminar de las Guías de Práctica Clínica

La evaluación preliminar de las GPC identificadas fue calificada en base a la búsqueda de información de múltiples bases de datos, replicabilidad de la búsqueda de evidencia primaria, descripción del proceso de desarrollo de la Guía, información de conformación del grupo de autores, recomendaciones basadas en la evidencia encontrada, año de publicación, similitud con la población objetivo y por último coincidencia con el tópico de estudio. Fueron 8 GPC que cumplieron con los criterios de evaluación preliminar.

Evaluación de la calidad metodológica de las Guías de Práctica Clínica identificadas

Los dos consultores procedieron a evaluar las GPC escogidas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>).

Luego de la discusión final, se calcularon los promedios de los dominios de cada Guía según lo descrito en la normativa del MINSA, y se obtuvo como resultado final que 5 guías alcanzaron más del 60% en el promedio de los dominios Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: A clinical practice guideline, Current Oncology 2015 (13), Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. Arch Pathol Lab Med. 2014 (14), Treatment of primary breast cancer. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2013 (15), NCCN clinical practice guidelines in oncology breast cancer, National Comprehensive Cancer Network 2016 (16) y Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 (17).

Para profundizar en la estructura de la evaluación de las Guías, ver la versión en extenso de la misma.

E. Actualización de la búsqueda por pregunta clínica

Luego de la selección de las Guías, se procedió a la evaluación de las estrategias de búsqueda por pregunta. Aquellas preguntas cuyas estrategias de búsqueda fueron juzgadas adecuadas o insuficientes, de acuerdo al Anexo N°12 de la Guía Metodológica del MINSA 2015 (1), fueron escogidas para la actualización de la evidencia.

La actualización de las búsquedas se realizó para todas las preguntas, ya que presentaron estrategias de búsqueda adecuadas o insuficientes en la evaluación. Las estrategias de búsqueda por pregunta están disponibles en los anexos de la versión en extenso de la Guía.

Para la evaluación de la calidad de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para la evaluación de la calidad de la evidencia (18). La calidad de la evidencia de la información de los RCTs se basa en 5 puntos: riesgo de sesgo, inconsistencia de los resultados, evidencia de no directa, imprecisión y sesgo de publicación. Se asume que un RCT tiene una calidad de evidencia alta y que disminuye por cada punto inadecuado a intermedia, baja o muy baja. Los estudios observacionales son de baja calidad y sólo pueden aumentar si es que presentan dos características: si los efectos son grandes y si se observa una clara relación dosis respuesta.

Para profundizar en la actualización de la búsqueda, ver la versión en extenso y sus anexos de la Guía.

F. Formulación de las Recomendaciones

Las recomendaciones se formularon en base a las recomendaciones de las Guías que contestaron cada pregunta. Luego fueron evaluadas en reuniones sucesivas por el GEG y modificadas de acuerdo a sus opiniones y a la evidencia proporcionada. Se adicionaron artículos de acuerdo a las diferentes opiniones vertidas y se modificaron cuando hubo evidencia suficiente disponible.

De acuerdo a la metodología GRADE, las recomendaciones de las GPC se basan en la calidad de la evidencia, balance entre efectos deseables e indeseables, costes y uso de recursos, y valores y preferencias de los pacientes (18).

Tabla N° 2: Significado de recomendaciones según GRADE

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Condicional a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO
Condicional en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
Punto de Buena Práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del GEG.

G. Validación

La metodología utilizada para este propósito fue, en primer lugar, exponer los objetivos y alcances de la Guía, seguido de las preguntas y recomendaciones. En segundo lugar, se

procedió a abrir la discusión con preguntas y observaciones de los expertos, las cuales fueron respondidas por el grupo expositor. En tercer lugar, se procedió a sintetizar las observaciones que se consideraron puedan aportar a la Guía. La validación se realizó con tres grupos: un grupo ampliado de expertos, los pacientes y los decisores.

H. Revisión externa

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a la PhD. Eva María Ciruelos Gil, Médico Oncóloga, Unidad de Cáncer de Mama del Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. Profesora de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

I. Actualización de la Guía

La presente Guía tiene una validez de dos años. Antes de finalizar el período se procederá a una revisión sistemática de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la Guía o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo a la cantidad de información nueva que se encuentre.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica. Resolución Ministerial 414-2015/MINSA. Julio 2015.
2. CENETEC. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en segundo y tercer nivel de atención. México 2009. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>.
3. American Cancer Society. Cáncer de seno (mama). 2014. Available from: www.cancer.org/cancer-de-seno.
4. ESMO/ACF Patient Guide Series. Cáncer de mama: Una guía para pacientes. - Basada en la Guía de Práctica Clínica de la ESMO. 2013. www.fundacioncontraelcancer.org, www.esmo.org.
5. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Departamento de Oncología Médica. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama. 2013. www.igss.gob.pe/portal/.
6. Breast cancer. Estadísticas del cáncer de mama en los Estados Unidos. 2013. www.Breastcancer.org.
7. Fiestas. A., Castro M., Burela A. et al. Seguridad y eficacia de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel en el tratamiento neoadyuvante de cáncer de mama localmente avanzando en pacientes con receptores HER2 positivo, que no hayan recibido tratamiento previo. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación —IETSI. 2016.
8. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama. 2011.
9. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, 2010-2012. Informe Ejecutivo. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Departamento de Epidemiología y Estadística, enero 2013.
10. Ministerio de Salud. Guía clínica cáncer de mama. Santiago: MINSAL, 2011. Available from: www.minsal.cl/portal.
11. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(2):Cd005002.
12. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2012(4):Cd006243.
13. Eisen A, Fletcher GG, Gandhi S, Mates M, Freedman OC, Dent SF, et al. Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: A clinical practice guideline. *Current oncology (Toronto, Ont.)*. 2015;22:S67-81.
14. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/college of american pathologists clinical practice guideline update. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2014;138:241-256.
15. Group GD. Treatment of primary breast cancer. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. 2013.
16. Williams JG, Anderson BO, Balassanian R, al. e. Nccn clinical practice guidelines in oncology breast cancer. National Comprehensive Cancer Network. 2016.

17. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24 Suppl 6:vi7-23.
18. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 726-35.

*Ver lista completa de referencias bibliográficas en la versión en extenso de esta guía.