

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

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

**GPC N°3
Enero 2017**

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 (IETSI)

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 Suárez 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.

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés 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 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 para el Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer de Mama HER2 Positivo No Metastásico. Versión en Extenso. GPC N°3. Perú, Enero 2017.

Agradecimientos

Sra. Rosario Torres Salas

Datos de contacto

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

Tabla de contenido

I. Generalidades	
- Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía.....	10
- Conformación del grupo elaborador de la guía GEG.....	10
- Siglas y acrónimos	12
- Declaración de conflicto de interés	13
- Antecedentes.....	13
II. Métodos	
- Alcances y objetivos de la GPC.....	13
- Ámbito asistencial.....	14
- Formulación de las preguntas.....	14
- Identificación de desenlaces.....	18
- Búsqueda de la evidencia.....	18
- Evaluación de la Calidad Metodológica de las Guías de Práctica Clínica identificadas.....	22
- Construcción de la matriz general Pregunta-Recomendación.....	22
- Evaluación de la estrategia de búsqueda y criterios de selección.....	22
- Revisión y síntesis de la evidencia identificada.....	23
- Graduación de la evidencia.....	25
- Formulación de las recomendaciones.....	25
- Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	26
- Revisión Externa.....	29
III. Resumen de la GPC	
- Flujogramas del manejo de problemas.....	30
- Lista completa de las recomendaciones.....	32
IV. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones basadas en la evidencia	
- Factores de riesgo y prevención.....	38
- Diagnóstico.....	38
- Tratamiento y Rehabilitación.....	54
- Seguimiento y monitoreo del paciente.....	74
V. Plan de actualización de la guía de práctica clínica.....	75
VI. Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica.....	75
VII. Referencias.....	76
VIII. Glosario.....	81
IX. Anexos.....	82

Recomendaciones Claves
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
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".	Recomendación fuerte a favor
En los casos donde la calidad de tejido es cuestionable, no se excluye el uso de ISH como prueba primaria.	Recomendación condicional 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 <i>bright-field</i> ISH (CISH o SISH).	Recomendación fuerte a favor.
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.	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>Óptimo 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>	
<p>Se sugiere utilizar sistemas de clasificación para la evaluación de piezas quirúrgicas de mama después de la terapia sistémica neoadyuvante.</p>	Recomendación condicional a favor.
<p>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".</p>	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), IIIB (T4, N0, M0; T4, N1, M0; T4, N2, M0), IIIC (cualquier T, N3, M0). b. Inflamatorio 	Recomendación fuerte a favor.
	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.	
Se recomienda evaluar la función cardiaca antes de iniciar tratamiento con trastuzumab por vía endovenosa.	Recomendación fuerte a favor.
Se recomienda que la función cardiaca 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 cardiaca 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.
<p>Se recomienda el uso de los siguientes regímenes de terapia sistémica neoadyuvante 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 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.
<p>Se recomienda que la terapia sistémica adyuvante (TSA) debe considerarse:</p> <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. En el 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 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.
<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>	Recomendación fuerte a favor
<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>	Recomendación condicional a favor
<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>	Recomendación fuerte a favor

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

VERSIÓN EN EXTENSO

I. Generalidades

a. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía.

El cáncer de mama continúa siendo una de las principales causas de muerte relacionadas al cáncer alrededor del mundo.¹ En el Perú el cáncer de mama es el tercer cáncer más frecuente en la población general y el segundo en las mujeres.² Por otro lado, el cáncer de mama es considerado una patología de prioridad en nuestro país.³ Aunque la quimioterapia ha mejorado el desenlace final de las pacientes, el beneficio marginal logrado con los agentes citotóxicos parece haber alcanzado una meseta. Por otro lado, las técnicas diagnósticas y terapias biológicas desarrolladas en los últimos años han logrado un gran avance en el tratamiento y mejora del pronóstico de esta enfermedad. Este avance implica un conocimiento adecuado de los métodos diagnósticos y de las indicaciones y alcances de la terapia biológica.

Actualmente el Seguro Social de Salud atiende a una gran cantidad de mujeres con esta condición, y el presupuesto asignado a la compra de medicamentos para su tratamiento es bastante alto. En ese sentido, es de suma importancia gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales en aras de brindar la mejor atención posible a los asegurados.

b. Conformación del grupo elaborador de la guía.

La conformación del grupo elaborador de la presente Guía de Práctica Clínica (GPC) estuvo a cargo de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud. Se conformó el Grupo Elaborador de la Guía (GEG) mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos de cáncer de mama. (**Anexo 1**). El GEG quedó conformado por los siguientes miembros:

Tabla N°1: Grupo Elaborador de la Guía

Nombre	Institución	Profesión/Cargo	Conformación Del GEG
Víctor Suárez Moreno	IETSI, EsSalud	Médico Gerente IETSI	Líder del Grupo Elaborador
Raúl Timaná Ruiz	IETSI, EsSalud	Médico Gestor en Salud	Coordinador del Grupo Elaborador
Patricia Pimentel Alvarez	IETSI, EsSalud	Médico Oncólogo	Asesora de la Dirección del IETSI
Maria del Pilar Benites Benites	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Médico Oncólogo	Experta clínica
Daniel Castro Vela	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud	Médico Patólogo	Experto clínico
Erika Marcial Carranza	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud	Médico Oncólogo	Experta clínica
Carlos Farfán Tello	Hospital Nacional María Auxiliadora, MINSA	Médico Oncólogo	Experto clínico
Reina Isabel Bustamante Coronado	Hospital Nacional María Auxiliadora, MINSA	Médico Oncólogo	Experta clínica
Melvin Guerrero Quiroga	Hospital Nacional María Auxiliadora, MINSA	Médico Patólogo	Experto clínico
Danny Moisés Barrientos Imán	Consultor Metodológico de GPC	Médico Neurólogo Epidemiólogo	Experto metodólogo
Yesenia Núñez Coronado	Consultora Metodológica de GPC	Médico Neurólogo Epidemiólogo	Experta metodóloga
Carlos Alexander Alva Díaz	Consultor Metodológico de GPC	Médico	Experto metodólogo
Mariela Inés Huerta Rosario	Consultora Metodológica de GPC	Médico	Experta metodóloga

Los roles en el GEG fueron los siguientes:

Tabla N°2: Roles de los miembros del Grupo Elaborador de Guías

Nombre	Rol en el GEG
Víctor Suárez Moreno	Planificación del desarrollo de la Guía. Colaboraron en la formulación de recomendaciones, evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones y en la redacción del borrador de GPC.
Raúl Timaná Ruiz	
Patricia Pimentel Alvarez	
Maria del Pilar Benites Benites	Formulación de preguntas clínicas de la GPC, formulación de recomendaciones y evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones. Colaboraron también en la redacción del borrador de GPC.
Daniel Castro Vela	
Erika Marcial Carranza	
Carlos Farfán Tello	
Reina Isabel Bustamante	
Melvin Guerrero Quiroga	
Danny Moisés Barrientos Imán	
Yesenia Núñez Coronado	
Carlos Alexander Alva Díaz	
Mariela Inés Huerta Rosario	

c. Siglas y acrónimos

- **IETSI:** Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.
- **GPC:** Guía de Práctica Clínica.
- **HER 2:** Human epidermal growth factor receptor 2.
- **PICO:** Population, Intervention, Comparator, Outcome (Población, Intervención, Comparador, Desenlace).
- **ASCO-CAP:** American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologist.
- **SIGN:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Red de Guías entre Colegios Escoceses).
- **NCCN:** National Comprehensive Cancer Network.
- **ESMO:** European Society for Medical Oncology.
- **PUBMED:** Public Library of Medicine (Biblioteca Pública de EEUU).
- **EMBASE:** Excerpta Medica dataBASE.

- **AGREE:** Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (Valoración de Guías para Investigación y Evaluación).
- **GRADE:** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Clasificación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones).
- **MINSA:** Ministerio de Salud.

d. Declaración de conflicto de interés.

La declaración de conflicto de interés 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 (**Anexo 2**).

e. Antecedentes

El desarrollo de nuevas tecnologías diagnósticas ha permitido caracterizar subtipos moleculares del cáncer de mama. Un subtipo que ha sido identificado es el que amplifica el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (*human epidermal growth factor receptor 2-HER2*). Este subtipo aparece en el 20 al 30% del cáncer de mama invasivo y está asociado a una reducción de la sobrevida libre de enfermedad, incremento del riesgo de metástasis y menor sobrevida global.⁵ El descubrimiento del HER 2, su rol en la fisiopatología del cáncer de mama y el subsecuente desarrollo de terapias anti HER 2, han revolucionado el tratamiento de las mujeres con cáncer de mama HER 2 positivo y constituye un éxito histórico en la oncología.⁶ En tal sentido, tanto a nivel mundial como en nuestro país, se han elaborado esfuerzos para abordar esta patología. En el Perú el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el 2011 elaboró la Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama, basada en la Guía del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Es importante mencionar que en el 2015 se publicó el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica del MINSA⁴, que establece un sistema basado en recomendaciones internacionales para la elaboración de GPC de Novo, adaptadas o adoptadas. En tal sentido, se hace necesario contar con una nueva GPC que cumpla los criterios establecidos en el documento en mención.

II. Métodos

a. Alcances y objetivos de la Guía de Práctica Clínica.

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.

Los objetivos de la Guía son:

- Mejorar la supervivencia y calidad de vida de las personas con cáncer de mama HER 2 positivo no metastásico.
- Optimizar el manejo integral de las personas con cáncer de mama HER 2 positivo no metastásico mediante recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica actual, disponible y adecuada a nuestro contexto nacional.

b. Ámbito asistencial.

La presente Guía está dirigida a los profesionales de la salud que participan de los equipos multidisciplinarios de manejo de pacientes con cáncer de mama, incluyendo todos los profesionales de la salud (oncólogos clínicos, cirujanos oncólogos, patólogos, internistas e intensivistas) de los Hospitales del tercer nivel del ámbito nacional.

c. Formulación de las preguntas.

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, se formularon 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, y una vez elaborada la lista definitiva de preguntas, se procedió a formularlas en el formato PICO.

Tabla N°3: Preguntas Clínicas para 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?

Una vez elaborada la lista de preguntas, se procedió a formularlas según el formato PICO, de la siguiente manera:

Tabla N°4: Preguntas en formato PICO

Diagnóstico		
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?		
Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
Pacientes con cáncer de mama no metastásico	Biopsia core Biopsia por resección quirúrgica o biopsia por escisión	Sensibilidad Especificidad Valor predictivo positivo Valor predictivo negativo Concordancia Proporción
Pregunta 2 ¿Cuál es el algoritmo de pruebas óptimo para evaluar la condición de HER 2 en pacientes con cáncer de mama no metastásico?		
Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
Pacientes con cáncer de mama no metastásico	Métodos y/o algoritmo diagnóstico HER 2: Inmunohistoquímica (IHC) Hibridación en situ con cromógeno (CISH) Hibridación en situ con fluorescencia (FISH)	Sensibilidad Especificidad Valor predictivo positivo Valor predictivo negativo Concordancia Exactitud

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 ++?

Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
Pacientes con cáncer de mama no metastásico con resultado de Inmunohistoquímica ++	Método diagnóstico de hibridación in situ: FISH o CISH o SISH	Sensibilidad Especificidad Exactitud Valor predictivo positivo Valor predictivo negativo Concordancia

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?

Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
Pacientes con cáncer de mama no metastásico	Rendimiento óptimo, interpretación y el reporte de las pruebas establecidas en el diagnóstico HER 2	Concordancia Acreditación Profesionales acreditados

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?

Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama no metastásico	Comparación de sistemas de clasificación de la respuesta patológica	Reproducibilidad Aplicabilidad Impacto en el pronóstico Correlación entre escalas

Tratamiento

Pregunta 5 ¿Cuál es el óptimo esquema de terapia sistémica neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico?

Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER 2 no metastásico	Terapia sistémica neoadyuvante	Sobrevida libre de enfermedad Sobrevida global Efectos adversos Respuesta patológica completa Costo Duración Adherencia Tasa de cirugías de conservación

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?		
Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
Pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico que no recibieron neoadyuvancia	Terapia sistémica adyuvante	Sobrevida libre de enfermedad Sobrevida global Efectos adversos Costos Duración Adherencia
Pregunta 8 ¿Cuál es el óptimo esquema de terapia sistémica adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico que recibieron neoadyuvancia?		
Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER 2 no metastásico que recibieron neoadyuvancia	Terapia sistémica adyuvante	Sobrevida libre de enfermedad Sobrevida global Efectos adversos Costos Duración Adherencia
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?		
Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER 2 no metastásico	Momento óptimo del inicio de la terapia sistémica adyuvante	Sobrevida libre de enfermedad Sobrevida global Efectos adversos Costos Duración Adherencia
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?		
Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER 2 no metastásico	Óptimo tiempo de tratamiento con trastuzumab por vía endovenosa en la terapia sistémica adyuvante	Sobrevida libre de enfermedad Sobrevida global Efectos adversos Costos Duración Adherencia

d. Identificación de los desenlaces.

Mediante la revisión de la literatura y reuniones con el panel de expertos clínicos, se elaboró una lista de desenlaces por pregunta clínica PICO. Para las preguntas de diagnóstico se utilizaron desenlaces estándar, como sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Para las preguntas de tratamiento se utilizaron desenlaces como sobrevida libre de enfermedad, sobrevida global, respuesta patológica y efectos adversos. Mediante otra reunión con los expertos clínicos se procedió a calificar los desenlaces por pregunta clínica PICO. Los desenlaces con puntaje de 1 a 3 fueron clasificados como poco importantes; los desenlaces con puntaje 4 a 6 fueron clasificados como importantes y los desenlaces con puntaje 7 a 10 fueron clasificados como críticos. Fueron escogidos los desenlaces importantes y críticos. (**Anexo 3**). En la reunión con los expertos del día 14 de setiembre de 2016 se reevalúa el puntaje de los desenlaces de la pregunta clínica 5, dando como resultado la respuesta patológica como desenlace importante y la tasa de cirugía de conservación como desenlace crítico.

e. Búsqueda de la evidencia.

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 (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), www.sign.ac.uk/index.html
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 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: Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: A clinical practice guideline, Current Oncology 2015⁷; 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, Journal of Clinical Oncology 2013⁸ y Treatment of primary breast cancer, Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2013.⁹

En el segundo paso, correspondiente a los Organismos elaboradores de GPCs encontramos 1 GPC: NCCN clinical practice guidelines in oncology breast cáncer, National Comprehensive Cancer Network 2016.¹⁰

En el tercer paso, correspondiente a las Bases de datos biomédicas, encontramos 6 GPC: Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013,¹¹ The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guideline for systemic treatment of breast cancer. Japanese Breast Cancer Society Guidelines 2013. Breast Cancer 2015,¹² The japanese breast cancer society clinical practice guideline for pathological diagnosis of breast cancer. Breast cancer. 2015,¹³ 2014 update of the GEPICs' recommendations for HER2 status determination in breast cancers in france, Ann Pathol. 2014,¹⁴ SEOM clinical guidelines for the systemic treatment of early breast cancer 2013. Clin Transl Oncol. 2013¹⁵ y 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. 2014.¹⁶

En el cuarto y último paso, correspondiente a recomendaciones de expertos, se agregó 1 GPC: Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5). 2015.¹⁷ Fueron un total de 11 GPC las 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 nuestra población objetivo y por último coincidencia con nuestro tópico de estudio.

Fueron 8 GPC que cumplieron con los criterios de evaluación preliminar: Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: A clinical practice guideline, Current Oncology 2015; 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; Treatment of primary breast cancer, Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2013; NCCN clinical practice guidelines in oncology breast cáncer, National Comprehensive Cancer Network 2016; Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013, The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guideline for pathological diagnosis of breast cáncer. Breast cancer. 2015; The japanese breast cancer society clinical practice guideline for pathological diagnosis of breast cancer. Breast cancer. 2015; y SEOM

clinical guidelines for the systemic treatment of early breast cancer 2013. Clin Transl Oncol. 2013. (Tabla 5).

Tabla N°5: Guías de Práctica Clínica preseleccionadas

Nombre	Año	País	Institución	Población	Enfoque
Optimal Systemic Therapy for Early Female Breast Cancer	2014	Canadá	Cancer Care Ontario	Personas con cáncer de mama precoz	Acciones de tratamiento
Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer	2014	Estados Unidos	American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists	Personas con cáncer de mama	Acciones de diagnóstico
Treatment of primary breast cancer	2013	Escocia	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Personas con cáncer de mama primario	Acciones de tratamiento
Breast Cancer	2016	Estados Unidos	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology	Personas con cáncer de mama	Acciones de diagnóstico y tratamiento
Primary breast cancer	2015	Europa	ESMO European Society for Medical Oncology	Personas con cáncer de mama primario	Acciones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento
The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guideline for systemic treatment of breast cancer	2015	Japon	Japanese Breast Cancer Society Guidelines	Personas con cáncer de mama	Acciones de tratamiento
The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guideline for pathological diagnosis of breast cancer.	2015	Japon	Japanese Breast Cancer Society Guidelines	Personas con cáncer de mama	Acciones de diagnóstico
Clinical guidelines for the systemic treatment of early breast cancer	2013	España	SEOM	Personas con cáncer de mama precoz	Acciones de tratamiento

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

Los consultores metodológicos procedieron a evaluar las GPC preseleccionadas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>). Posteriormente, los consultores discutieron los ítems de AGREE – II con diferencias mayores a 2 puntos en cada GPC para llegar a un consenso, y un tercer consultor participaría cuando no hubiese acuerdo. Sólo aquellas GPC con un puntaje aprobatorio, es decir, puntaje mayor de 60% según AGREE-II, fueron incluidas en el proceso de adaptación. Para ello se consideró que deben cumplir las siguientes condiciones:

- a) Que la puntuación de la calidad sea mayor al 60% en el dominio 1, alcance y objetivos; y,
- b) Que la puntuación de la calidad sea mayor al 60% en el dominio 30, rigor metodológico.

Las GPC seleccionadas mediante esta herramienta fueron 5 y son las siguientes: Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: A clinical practice guideline, Current Oncology 2015; 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; Treatment of primary breast cancer, Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2013; NCCN clinical practice guidelines in oncology breast cáncer, National Comprehensive Cancer Network 2016; y Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013. **(Anexo 4).**

g. Construcción de la matriz general Pregunta-Recomendación.

Los consultores metodológicos construyeron una matriz general de preguntas y recomendaciones por cada pregunta clínica PICO. Esta información fue importante para detectar cuál de las GPC seleccionadas responden las preguntas clínicas PICO y además informan sobre coincidencias o diferencias entre las GPC seleccionadas **(Anexo 5).**

h. Evaluación de la estrategia de búsqueda y criterios de selección.

Evaluación de la estrategia de búsqueda por pregunta.

Posteriormente a la selección de GPC de calidad adecuada realizada mediante la evaluación preliminar de GPC y la aplicación de la herramienta AGREE-II, se procedió a la evaluación de las estrategias de búsqueda por pregunta clínica PICO. Las preguntas, cuyas estrategias de búsqueda son juzgadas como adecuadas o insuficientes de acuerdo al Anexo 12 del Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica del MINSA ⁴, deben ser escogidas para la actualización de la evidencia, y las preguntas cuyas estrategias de búsqueda son

juzgadas como inadecuadas o ausentes de acuerdo al mismo documento, deben ser escogidas para una búsqueda de Novo.

Para este fin, se construyeron las tablas de evaluación de la estrategia de búsqueda de las preguntas clínica PICO por dos evaluadores. Esta evaluación se basó en el planteamiento de la pregunta clínica, términos de las búsquedas, número y bases de datos, revisión por pares e idiomas incluidos en la búsqueda de las GPC que respondieron las respectivas preguntas clínicas PICO. Los resultados finales en esta etapa fueron adecuados e insuficientes para las GPC seleccionadas por cada pregunta clínica PICO. No se obtuvieron resultados inadecuados o ausentes (**Anexo 6**).

Para la actualización de la evidencia científica se usaron las bases de datos biomédicos Pubmed y EMBASE, cubriendo el período desde el momento final de la búsqueda de las GPC seleccionadas por pregunta clínica PICO hasta la elaboración de la presente GPC.

i. Revisión y síntesis de la evidencia identificada.

Actualización de la búsqueda por pregunta.

Los consultores metodológicos procedieron a realizar una actualización de la evidencia científica para las preguntas 1 a 10, debido a que todas ellas presentaron un resultado adecuado e insuficiente en la evaluación de la estrategia de búsqueda. Los consultores metodológicos construyeron las estrategias de búsqueda para cada pregunta clínica PICO (**Anexo 7**).

El número de referencias encontradas por pregunta clínica PICO fueron: pregunta 1: 74; pregunta 2: 218; pregunta 3: 164; pregunta 4: 205; pregunta 5: 1514; pregunta 6: 34; pregunta 7: 291; pregunta 8: 291; pregunta 9: 291 y pregunta 10: 125 dando un total de 3207 referencias. Luego de la selección de las referencias en forma independiente por dos revisores, y luego de evaluar las discrepancias, los números finales para la evaluación en texto completo fueron: pregunta 1: 7; pregunta 2: 13; pregunta 3: 34; pregunta 4: 44; pregunta 5: 28; pregunta 6: 5; pregunta 7: 24; pregunta 8: 23; pregunta 9: 151 y pregunta 10: 12 dando un total de 341 referencias. Posteriormente se procedió a una evaluación independiente de los textos completos. Los números de referencias finales incluidos en la actualización fueron: pregunta 1: 6; pregunta 2: 5; pregunta 3: 4; pregunta 4: 1; pregunta 5: 9; pregunta 6: 2; pregunta 7: 5; pregunta 8: 1; pregunta 9: 1 y pregunta 10: 2 dando un total de 36 referencias (**Anexo 7**). Los consultores metodológicos tuvieron acceso a todas las referencias. No fue necesario elaborar nuevas estrategias de búsqueda debido a no se obtuvieron resultados inadecuados o ausentes en el evaluación de la estrategia de búsqueda por pregunta clínica PICO.

Evaluación de la calidad de la evidencia.

Los consultores metodológicos siguieron la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para la evaluación de

la calidad de la evidencia. La calidad de la evidencia de la información de los Ensayos Clínicos Randomizados (ECR) se basa en 5 puntos: riesgo de sesgo, inconsistencia de los resultados, evidencia no directa, imprecisión y sesgo de publicación.¹⁸ Se asume que un ECR tiene una calidad de evidencia alta y que disminuye por cada punto inadecuado a una calidad intermedia, baja o muy baja. Los estudios observacionales son de baja calidad y sólo pueden aumentar si es que presentan las características de tener efectos grandes y si se observa una clara relación dosis respuesta.

Los ECR y las revisiones sistemáticas fueron evaluadas para riesgo de sesgo usando las herramientas riesgo de sesgo de Cochrane¹⁹ y AMSTAR²⁰ respectivamente. La herramienta Cochrane evalúa los siguientes criterios: 1. Generación de secuencia de aleatorización; 2. Ocultamiento de la asignación; 3. Cegamiento de participantes, personal y evaluadores de desenlaces; 4. Datos de desenlaces incompletos; 5. Reporte selectivo de desenlaces; y, 6. Otras fuentes de sesgo. La herramienta AMSTAR evalúa 11 preguntas correspondientes a: 1. Diseño a priori; 2. Selección de estudios y extracción de información en forma independiente por al menos dos revisores; 3. Búsqueda amplia de literatura; 4. Búsqueda de literatura gris (no publicada, idiomas diferentes al inglés); 5. Provisión de lista de estudios incluidos y excluidos; 8. Uso adecuado de la calidad de estudios; 9. Los métodos para combinar los efectos correctos; 10. Evaluación de sesgo de publicación; y, 11. Declaración de conflicto de intereses. Además, para la evaluación de la calidad de estudio de diagnóstico, se utilizó la herramienta QUADAS (**Anexo 10**).

Evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones.

Los consultores metodológicos y expertos temáticos evaluaron las GPC seleccionadas para evaluar la aceptabilidad y aplicabilidad de sus recomendaciones siguiendo el Anexo 13 del Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica del MINSa.⁴ Este Anexo 13 corresponde a la herramienta 15 del instrumento ADAPTE.²¹ Los resultados de las evaluaciones de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones de las GPC mostraron una alta aceptación de las recomendaciones formuladas en la GPC por parte de todos los expertos (**Anexo 8**). Sólo se presentaron algunas respuestas dudosas sobre que el grado de recomendación se sustente adecuadamente en la fortaleza de las evidencias y en la magnitud del efecto, sobre la compatibilidad de las recomendaciones con la cultura y valores del medio donde se usarán, sobre la disponibilidad de las intervenciones y/o equipos en el contexto donde se van a utilizar y sobre la ausencia de limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de las recomendaciones. Los comentarios que se establecieron fueron en relación al número de dosis de terapia sistémica que sugieren que debe ser de 17 y que los patólogos puedan realizar la técnica de Inmunohistoquímica para el diagnóstico inicial de pacientes con cáncer de mama HER2. Estas opiniones y sugerencias fueron tomadas en cuenta y no se encontraron discrepancias con lo establecido en la presente GPC.

j. Graduación de la evidencia.

La actualización de la evidencia por pregunta clínica PICO encontró una gran variedad de estudios de tipo revisión sistemática, ensayo clínico randomizado, estudios observacionales y revisiones narrativas. En los casos en que se obtuvieron revisiones sistemáticas y ensayos clínicos randomizados, se realizó la graduación de la evidencia mediante el sistema GRADE PRO. Esta graduación se realizó para las preguntas clínicas 1, 3, 5, 6 y 7, ya que la actualización de la evidencia de estas preguntas clínicas arrojó revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. (**Anexo 9**). Para realizar todo este proceso fue necesaria la evaluación de la calidad de la evidencia descrita en los pasos previos (**Anexo 10**). Por otro lado, se confeccionaron tablas de las características metodológicas y de resultado de todos los estudios seleccionados en la actualización de la evidencia.

k. Formulación de las recomendaciones.

Las recomendaciones de la presente GPC fueron realizadas en base a las recomendaciones de las GPC que contestaron las preguntas clínicas PICO y la información encontrada en la actualización de la evidencia. Estas recomendaciones fueron evaluadas en reuniones periódicas por el GEG y modificadas de acuerdo a sugerencias y evidencia proporcionadas en cada una de las reuniones. Se añadieron artículos de acuerdo a las diferentes opiniones vertidas y se modificaron cuando hubo evidencia suficiente.

La confección de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base al sistema GRADE (Tabla 6). 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, costos y uso de recursos y valores y preferencias de los pacientes.¹⁸ La fuerza de la recomendación es el grado en el que se puede confiar que aplicando una recomendación los efectos positivos serán mayores de los negativos; la recomendación es de dos tipos: fuerte o débil (condicional). Una recomendación es fuerte cuando los efectos deseables de una intervención son claramente mayores a los indeseables o también cuando sucede lo contrario. Una recomendación es débil cuando el balance entre los beneficios y riesgos es incierto. Además, se sugiere agregar la dirección de la recomendación, sea a favor o en contra de la intervención.

22

Tabla N°6: Significado de recomendación 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.

I. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Validación con expertos.

En esta etapa se realizó una reunión con expertos temáticos donde, en primer lugar, se expusieron los objetivos y alcances de la presente GPC y luego se procedió a exponer las preguntas clínicas PICO y las recomendaciones. Como siguiente paso, se procedió a realizar una discusión con preguntas y observaciones de los expertos. Todas las preguntas fueron respondidas por el grupo expositor. Como último paso, se procedió a sintetizar las observaciones que se tomaron en cuenta.

También se realizó la técnica Delphi para establecer el consenso y recoger los aportes de los expertos temáticos en relación a las recomendaciones basadas en buenas prácticas clínicas. La recomendación evaluada fue la que establece que la función cardíaca debe ser monitoreada en pacientes tratados con antraciclina y/o trastuzumab por vía endovenosa. 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 si se recupera la FEVI. No administrar trastuzumab en caso de 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. El resultado de aplicar la técnica Delphi generó un consenso del 91% para esta recomendación con la participación de 11 expertos. Algunos de los expertos opinaron que, en relación a la FEVI, el punto de corte para

establecer el control de la función cardiaca debe ser de 55%. Sin embargo, los ensayos clínicos utilizaron el criterio de fracción de eyección ventricular izquierda superior a 50% para iniciar terapia sistémica adyuvante/neoadyuvante, que incluye quimioterapia a base de taxanos/antraciclinas.²³

Los asistentes a la validación de expertos temáticos se presentan en la siguiente tabla.

Tabla N° 7: Asistentes a la reunión de validación de expertos

Nombre	Institución
Raúl Timaná Ruiz	IETSI, EsSalud
Patricia Pimentel Álvarez	IETSI, EsSalud
Diego Venegas Ojeda	Ex Coordinador del Plan Esperanza, MINSA
Brady Beltran Garate	Asociación de Médicos Ex Residentes en Oncología Médica de EsSalud – AMEROM
Jenny Geronimo Meza	Asociación de Médicos Ex Residentes en Oncología Médica de EsSalud - AMEROM
Edgardo Salinas Alva	Asociación de Médicos Ex Residentes en Oncología Médica de EsSalud - AMEROM
Atilio Romero Pineda	Asociación de Médicos Ex Residentes en Oncología Médica de EsSalud - AMEROM
Daniel Castro Vela	Hospital Nacional Guillermo Almenara, EsSalud
Erika Jessica Marcial Carranza	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
Reina Isabel Bustamante	Hospital Nacional María Auxiliadora MINSA
Melvy Guerrero Quiroga	Hospital Nacional María Auxiliadora, MINSA
Carlos Alberto Farfán Tello	Hospital Nacional María Auxiliadora, MINSA
Patricia del Pilar Benítez	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
Danny Moisés Barrientos Iman	Consultor Metodológico
Carlos Alexander Alva Díaz	Consultor Metodológico

Validación con tomadores de decisiones.

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. Se solicitó que los participantes completaran una matriz de aceptabilidad/aplicabilidad. En tercer lugar, se procedió a sintetizar las observaciones que se consideraron puedan aportar a la Guía. Los asistentes a la reunión de validación con decisores fue la siguiente:

Tabla N° 8: Asistentes a la reunión de validación con decisores

Nombre	Institución
Víctor Suárez Moreno	IETSI, EsSalud
Raúl Timaná Ruiz	IETSI, EsSalud
Carlos Zeballos Palacios	Gerencia de Prestaciones Económicas - Sub Gerencia de Control de la Gestión de la Incapacidad Temporal.
Juan Carlos Ortega Ñaccha	Gerencia de Auditoría de Seguros y Verificación - Sub Gerencia de Auditoría de Seguros.
Paola Paredes Rojas	Gerencia Central de Operaciones.
Carmen Mesa Luis	Gerencia Central de Prestaciones de Salud.
Jorge Ferrandiz Salazar	Dirección de Prevención de Enfermedades No Trasmisibles y Oncológicas, MINSA.
Graciela Balbin	Instituto Nacional de Salud – INS, MINSA.

Validación con pacientes.

En esta etapa se realizó una reunión con pacientes con cáncer de mama, donde, en primer lugar, se expusieron los objetivos y alcances de la presente GPC y luego se procedió a exponer las preguntas clínicas PICO y las recomendaciones. Como siguiente paso, se procedió a realizar una discusión con preguntas y observaciones de los pacientes. Todas las preguntas fueron respondidas por el grupo expositor. Como último paso se procedió a sintetizar las observaciones que se tomaron en cuenta. Los asistentes a la validación de pacientes se presentan en la siguiente tabla.

Tabla N° 9: Asistentes a la reunión de validación con pacientes

Nombre	Institución
Víctor Dongo Zegarra	IETSI, EsSalud
Patricia Pimentel Álvarez	IETSI, EsSalud
Raúl Timaná Ruiz	IETSI, Essalud
Sra. Rosa Muñoz E.	Grupo de apoyo a las pacientes mastectomizadas – GAMAS.
Sra. Maritza Morales B.	Grupo de apoyo a las pacientes mastectomizadas – GAMAS.
Sra. Carmen Julca D.	Grupo de apoyo a las pacientes mastectomizadas – GAMAS.
Sra. Nila Guzmán	Grupo de apoyo a las pacientes mastectomizadas – GAMAS.
Sra. Lucila Dreyfus	Grupo de apoyo a las pacientes mastectomizadas – GAMAS.
Sra. Jenny G.	Grupo de apoyo a las pacientes mastectomizadas – GAMAS.
Jenny Gerónimo Meza	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud.
Daniel Castro Vela	Hospital Nacional Guillermo Almenara, EsSalud.
Carlos Alexander Alva Díaz	Consultor Metodológico.

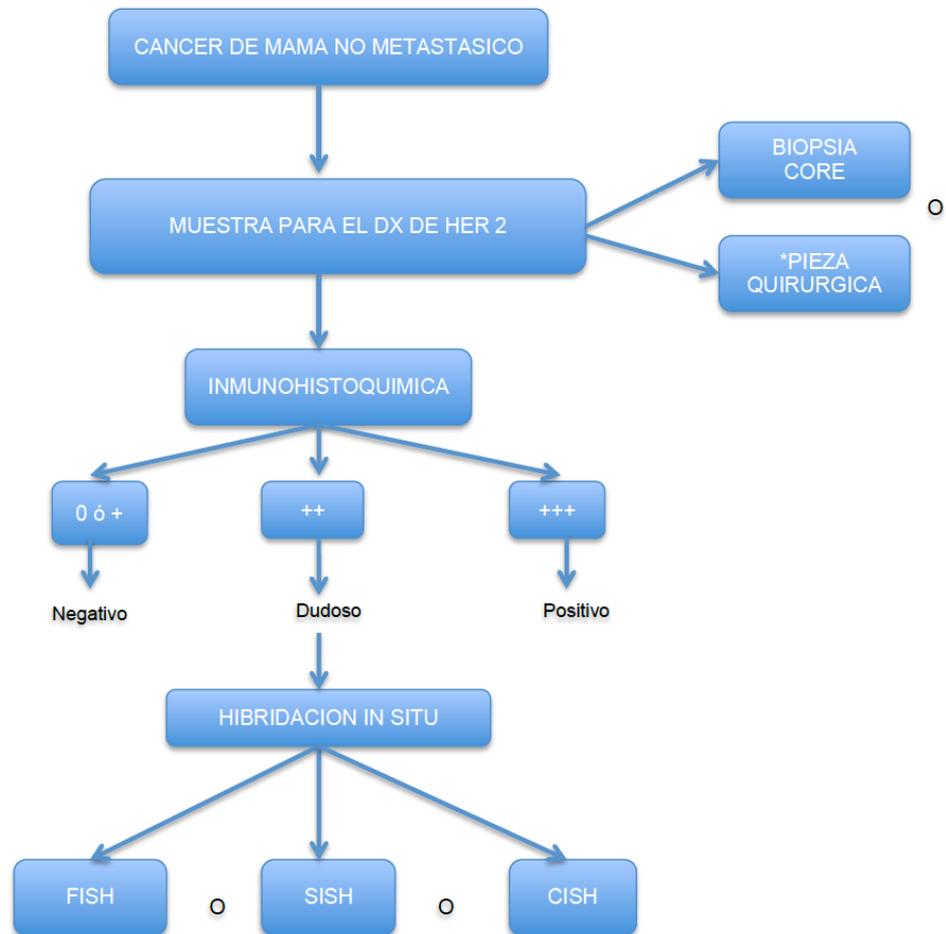
m. Revisión externa.

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.

III. Resumen de la Guía de Práctica Clínica

a. Flujogramas del manejo de problemas.

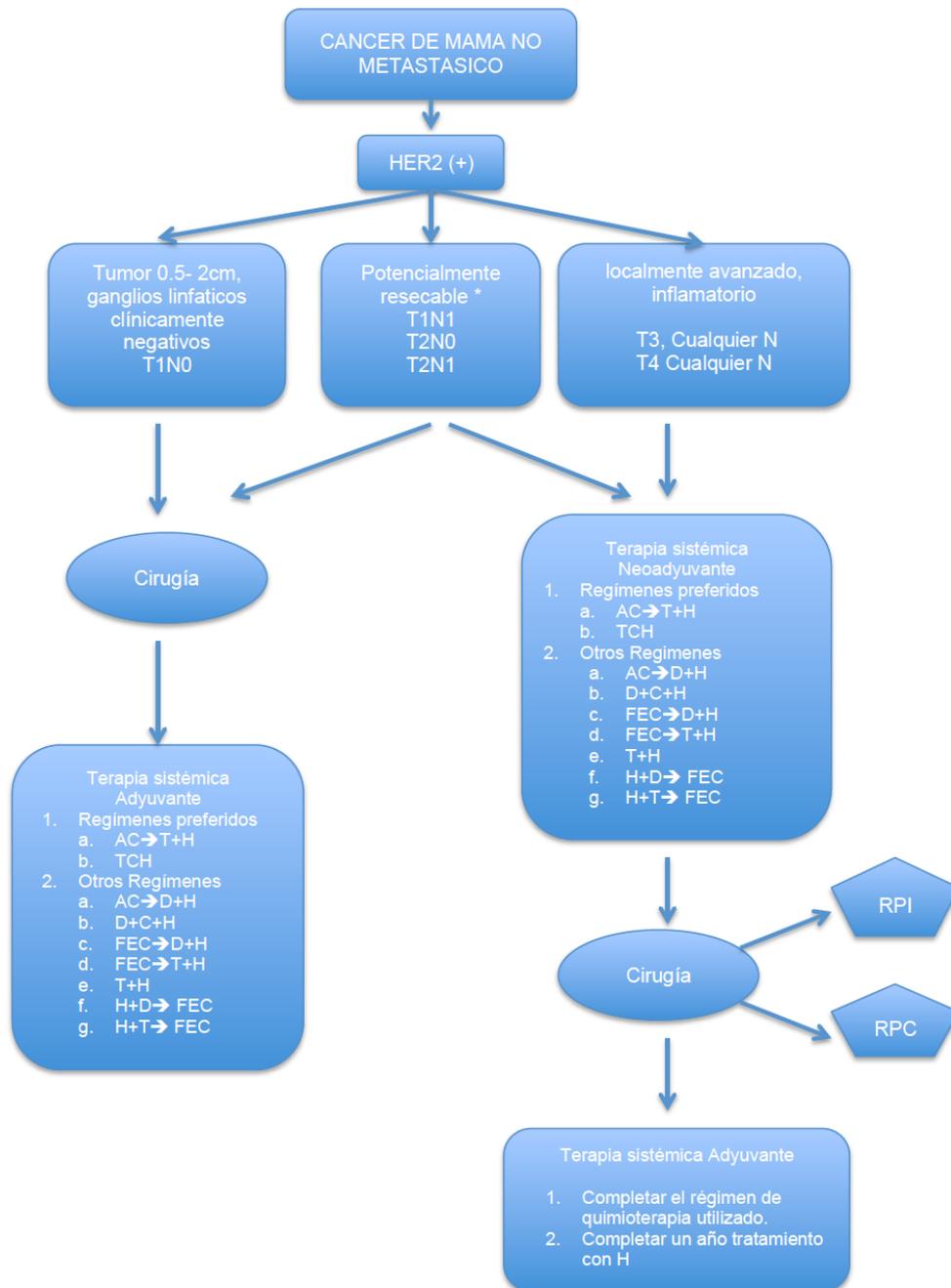
FLUJOGRAMA DE DIAGNOSTICO DE HER2 EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA NO METASTASICO



FISH: *Fluorescence In situ hybridization* (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.

b. Lista completa de las recomendaciones.

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?

Recomendaciones:

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)**.

Pregunta 2. ¿Cuál es el algoritmo de pruebas óptimo para evaluar la condición de HER 2 en pacientes con cáncer de mama no metastásico?

Recomendaciones:

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” **(Recomendación fuerte a favor)**.

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

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 ++?

Recomendaciones:

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)**.

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?

Recomendaciones:

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 ésta 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 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 deben ser colocadas 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**).

Pregunta 5. ¿Cuál es el óptimo esquema de terapia sistémica neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico?

Recomendaciones:

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), IIB (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 reciban 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 de 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 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)**.

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?

Recomendaciones:

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**).

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?

Recomendaciones:

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. 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)

Se recomienda el uso de los siguientes regímenes de terapia sistémica adyuvante 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)

Pregunta 8. ¿Cuál es el óptimo esquema de terapia sistémica adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico que recibieron neoadyuvancia?

Recomendaciones:

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)**.

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?

Recomendaciones:

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)**.

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?

Recomendaciones:

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)**.

IV. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones basadas en la evidencia

a. Factores de riesgo y prevención.

i. Conceptos generales y específicos.

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 son la obesidad, la dieta occidental y el consumo de alcohol.²⁴ Para detectar el cáncer de mama en una etapa pre-clínica se deben establecer programas de cribado de mamografía en la población en general.¹⁷ En una revisión del Reino Unido, el uso de la mamografía estimó una reducción de la mortalidad por cáncer de mama del 20% en mujeres de edades comprendidas entre los 50 y 70 años de edad.²⁵ En las mujeres con cáncer de mama familiar, con o sin mutaciones BRCA, se debe realizar un cribado anual con resonancia magnética de mama, en combinación con la mamografía, para detectar la enfermedad en una etapa más temprana. Sin embargo, no se sabe si con estas medidas la mortalidad del cáncer de mama disminuye.²⁶

b. Diagnóstico

i. Conceptos generales y específicos.

El diagnóstico de cáncer de mama se basa en el examen clínico en combinación con las imágenes, y es confirmado por la evaluación patológica. Las imágenes que se incluyen son la mamografía y la ecografía bilateral de la mama y de los ganglios linfáticos regionales. La resonancia magnética de mama no se recomienda de forma rutinaria, pero se debe considerar en los casos de cáncer de mama familiar asociados con mutaciones BRCA, los implantes de mama, cáncer lobular, sospecha de multifocalidad / multicentricidad o grandes discrepancias entre la exploración convencional y el examen clínico.¹⁷ Aproximadamente del 15% al 20% de los pacientes con cáncer de mama tienen tumores que sobre expresan la proteína HER2 (receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano), y estos pacientes pueden beneficiarse de tratamiento anti HER2.²⁷

Un estado de HER2 positivo significa que el paciente con cáncer de mama sobre expresa HER2 / neu (> 10% de células positivas con fuerte intensidad en la tinción), el cual se determina mediante técnicas de Inmunohistoquímica (IHQ)⁷ o el gen HER2 / neu que se amplifica por hibridación in situ (fluorescente, cromogénico o plata).¹⁷

ii. Presentación de la pregunta y resumen de la evidencia identificada.

Se construyeron 5 preguntas correspondientes al diagnóstico de cáncer de mama HER 2 positivo no metastásico con su respectiva actualización de la evidencia identificada (**Anexo 7**).

iii. **Graduación de la calidad de la evidencia según GRADE**

Se graduó la evidencia utilizando el sistema GRADE (**Anexo 9**).

iv. **Recomendaciones**

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?

Resumen de la evidencia: Se encontró que una de las guías identificadas y seleccionadas mediante la evaluación AGREE II establecía recomendación para esta pregunta (ASCO 2014).¹⁶ En esta guía se establece que el tejido del tumor primario puede ser obtenido de la biopsia core o de la pieza quirúrgica procedente del tumor primario. Además, se identifican las características histopatológicas sugestivas de posible discordancia en la biopsia core y la necesidad de ampliar el estudio en la pieza quirúrgica.

Características histopatológicas sugestivas de posible discordancia para el HER 2. Tomado de ASCO 2014.

<p>No se debe ordenar un nuevo test HER2 si se encuentran los siguientes hallazgos histopatológicos y el resultado del test HER2 fue negativo:</p> <p>Carcinoma de grado histológico 1 de los siguientes tipos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma ductal o lobular infiltrante, RE y RP positivo. • Tubular (al menos 90% puro). • Mucinoso (al menos 90% puro). • Cribiforme (al menos 90% puro). • Carcinoma adenoide quístico (al menos 90% puro) y frecuentemente triple negativo.
<p>Similarmente un nuevo test para HER2 debe ser considerado si los siguientes hallazgos histopatológicos se encuentran, y el resultado del test HER2 inicial fue positivo.</p> <p>Carcinoma de grado histológico 1 de los siguientes tipos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma ductal o lobular infiltrante, RE y RP negativo. • Tubular (al menos 90% puro). • Mucinoso (al menos 90% puro). • Cribiforme (al menos 90% puro). • Carcinoma adenoide quístico (al menos 90% puro).
<p>Si el resultado del test HER2 inicial en la biopsia core del carcinoma primario es negativo, un nuevo test HER2 debe ser ordenado en la pieza quirúrgica si una de las siguientes características son observadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor de grado 3. • La cantidad de tumor invasivo en la biopsia core es pequeña. • La pieza quirúrgica contiene carcinoma de alto grado que es morfológicamente distinto al de la biopsia core.

- La biopsia core fue interpretada como dudoso en ISH e IHC.
- Hay dudas acerca de la manipulación del espécimen de la biopsia core (larga isquemia fría, corto tiempo de fijación, fijación deficiente) o el patólogo tiene la sospecha que la negatividad es debido a un error de la prueba.

Adicionalmente, también se identificó mediante la actualización de la búsqueda el consenso de expertos de recomendaciones del Reino Unido del 2015, que es coincidente con lo establecido por la Guía ASCO 2014, y declara que existe una excelente concordancia entre la biopsia core y la pieza quirúrgica, usando tanto Inmunohistoquímica como hibridación in situ. Además, en este consenso se precisa que no es necesario repetir la prueba en la pieza quirúrgica si el test es claramente positivo o negativo en la biopsia core. Se puede evaluar el HER2 en la pieza quirúrgica en caso que no se cuente con una biopsia core, o si sólo se cuenta con una muestra de citología. Asimismo, se precisa cuándo considerar repetir la prueba en la pieza quirúrgica si hay la posibilidad que la evaluación del HER2 en la biopsia core no sea confiable o representativa del tumor, como en los siguientes casos:

1. Cuando la evaluación del HER2 es no interpretable en la biopsia core, debido a artefactos técnicos (procesamiento o tinción subóptimos) o hay dudas acerca del manejo del espécimen.
2. Cuando se interpretó el estado del HER2 como equívoco tanto en la Inmunohistoquímica como en la hibridación in situ.
3. El tumor en la escisión es morfológicamente diferente 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 en la proporción de áreas sólidas.
4. Si la tinción en la biopsia core es heterogénea y muestra un foco de fuerte positividad para HER2 en menos del 10 % de células neoplásicas.
5. Cuando existen características sugestivas de posible discordancia histopatológica.

También se declara que las biopsias con aguja fina no son adecuadas para la evaluación de HER2 ya que no distinguen entre enfermedad in situ de invasiva.²⁸

Se realizó la actualización de la búsqueda de evidencias hasta el 31 de agosto de 2016. Se identificaron 74 potenciales estudios. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión para esta pregunta, se seleccionaron 6. Se excluyó uno por tratarse de un estudio de test diagnóstico en muestras de cáncer de mama HER2 negativo.²⁹ Estos 6 estudios fueron de diseño test diagnóstico y de corte transversal, utilizaron muestras de tejido de pacientes con cáncer de mama y compararon la biopsia core con algunas de las técnicas ya sea de Inmunohistoquímica (IHQ) o moleculares, mediante técnica de hibridación in situ fluorescencia (FISH, en sus siglas en inglés) hibridación in situ de plata (SISH, en sus siglas en inglés) y cromogénico (CISH, en sus siglas en inglés) con la pieza

quirúrgica como prueba de referencia (Gold estándar) utilizando las mismas técnicas.

El estudio de Arnauld fue realizado en 260 muestras de pacientes con cáncer de mama donde se comparó la biopsia core mediante técnicas de IHQ, SISH, CISH, con la pieza quirúrgica mediante técnica FISH para evaluar el estado HER2 y se encontró una sensibilidad, especificidad y concordancia de la biopsia core y la pieza quirúrgica mediante la IHC de 98%, 97% y 96% respectivamente; para SISH, de 96%, 98% y 94% respectivamente; y para CISH, de 99%, 98% y 96% respectivamente.³⁰ El estudio de Wojnar y col. de 49 muestras de cancer de mama ductal invasivo comparó la biopsia core con la pieza quirúrgica y se encontró una tasa de discrepancias de 22.45% de los pares de muestras analizados.³¹ El estudio de Chen y col. fue realizado en 298 muestras de pacientes con cáncer de mama invasivo, donde se comparó la biopsia core con la pieza quirúrgica mediante técnicas de IHQ y FISH para evaluar el estado HER2 y se encontró una sensibilidad, especificidad y concordancia de 98.2%, 89.7% y 96.3% respectivamente.³² Dekker estudió 648 muestras de pacientes con cáncer de mama donde se comparó la biopsia core con la pieza quirúrgica mediante técnicas de IHQ y SISH para evaluar el estado HER2 y se encontró una sensibilidad, especificidad y concordancia de 94%, 98% y 96.2% respectivamente.³³ Munch-Petersen estudió 129 muestras de pacientes con cáncer de mama donde se comparó la biopsia core con la pieza quirúrgica mediante técnicas de IHQ y FISH para evaluar el estado HER2 y se encontró una sensibilidad, especificidad y concordancia de 85%, 100% y 84% respectivamente.³⁴ Petrau estudió 163 muestras de pacientes con cáncer de mama donde se comparó la biopsia core con la pieza quirúrgica mediante técnicas de IHQ y CISH para evaluar el estado HER2 y se encontró una sensibilidad, especificidad y concordancia de 86%, 100% y 91% respectivamente.³⁵ Finalmente, se extrajo los resultados de Arnedos y col. de la guía seleccionada (ASCO 2013), quienes realizaron un estudio de 327 muestras de pacientes con cáncer de mama donde se comparó la biopsia core con la pieza quirúrgica mediante técnicas de IHC y FISH para evaluar el estado HER2 y se encontró una sensibilidad y especificidad de 93% y 100% respectivamente.³⁶ Sin embargo el estudio de Wojnar no reportó datos suficientes de sensibilidad, especificidad, VPP o VPN necesarios para su comparabilidad con el resto de estudios y tampoco fue posible obtenerlos manualmente desde sus resultados por carecer de sus tablas de doble entrada donde se localizan los datos fuentes. La evaluación de calidad de estos estudios se realizó mediante la aplicación del instrumento para la evaluación de sesgos de estudios de pruebas diagnósticas QUADAS 2 donde sólo se valoró un mayor riesgo de sesgo en uno de los criterios de posibilidad de sesgo en el estudio de Chen, el de Petrau y el de Arnedos por haber realizado la captación de sus casos retrospectivamente. La fortaleza de todos estos estudios es que realizaron su metodología con presentación de prueba índice (biopsia core) y prueba de referencia (pieza quirúrgica) común a todos y el tiempo entre el estudio de una y otro fue concurrente sin que por tanto este interfiera en los resultados, por lo que

los resultados que muestran tienen la potencia para ser extrapolados a la población de estudio (Cancer de Mama HER2+ no metastásico).

Por tanto, sólo 6 de los 7 estudios evaluados reportaron resultados necesarios para poder actualizar la recomendación existente (n = 1438 muestras de pacientes mujeres con cáncer de mama).^{30, 32-36} Con los datos de estos estudios se realizó un metanálisis utilizando la herramienta Revman versión 5. Esto permitió obtener un valor sintético de los indicadores de validez de todos los estudios incorporados y seleccionados en la actualización de la búsqueda de evidencia, generando como ventaja para el análisis una ampliación de la muestra por la sumatoria de cada uno de los estudios primarios, y una mayor precisión de estas estimaciones teniendo mayor confianza en los indicadores globales calculados, nos permite valorar la heterogeneidad de los estudios primarios y valorar la validez global del test a través de sus razones de verosimilitud positiva y negativa. Los valores globales de sensibilidad y especificidad de la biopsia core y la pieza quirúrgica bajo cualquier técnica utilizada fueron 92% y 98% respectivamente (ver Tablas 4 y 5 y Gráfico 1) con una baja heterogeneidad de los estudios primarios y valores de razón de verosimilitud positivo de 82 y negativo de 0.08, que nos permite calificar a la biopsia core como un excelente test diagnóstico comparado con la prueba de referencia bajo las condiciones de los estudios primarios.

También se realizó una síntesis de los hallazgos mediante la herramienta Grade-pro y la evaluación global de la calidad de evidencia fue moderada (ver Anexo 9). Utilizando el enfoque de evaluación de calidad GRADE para evaluar la evidencia que responde a la cuestión si la biopsia core es útil para el diagnóstico de cáncer de mama HER 2 positivo no metastásico, la valoración de calidad global resultó moderada por el riesgo de sesgo identificado en los estudios primarios.

Tabla N° 10: Metaanálisis de estudios de sensibilidad y especificidad de la biopsia core y la pieza quirúrgica.

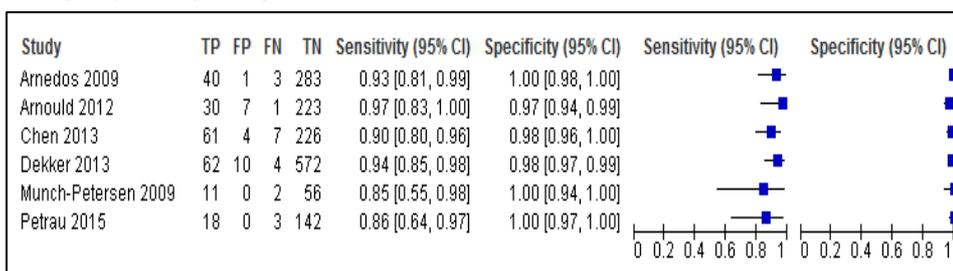
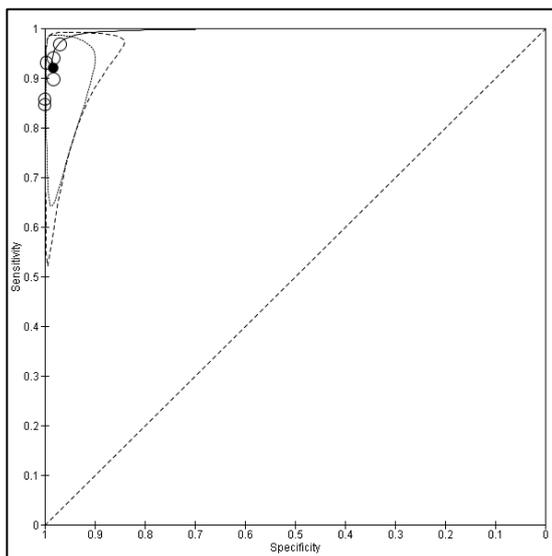


Tabla N° 11: Medidas meta-analizadas de estudios de sensibilidad y especificidad de la biopsia core y la pieza quirúrgica.

INDICADOR	VALOR	IC95%
Sensibilidad (Se)	91.6%	86.8% - 94.7%
Especificidad (Es)	98.8%	97.3% - 99.5%
Razón de verosimilitud + (RV+)	82.15	34.9 – 193.18
Razón de verosimilitud – (RV-)	0.08	0.05 – 0.13

Gráfico N° 1: Curva ROC de medidas y meta-análisis de estudios de sensibilidad y especificidad de la biopsia core y la pieza quirúrgica.



Beneficios y daños de las opciones: La realización del test de HER2 en biopsia core presenta una excelente concordancia con la pieza quirúrgica, usando cualquier técnica (IHQ, FISH, SISH y CISH). La biopsia core resulta ser un excelente test diagnóstico para HER2 cuando se le compara con el estudio en pieza quirúrgica (Se, Es, RV+ y RV-). Además, el test HER2 es realizado en la biopsia core, principalmente para asegurar la disponibilidad oportuna de los resultados y el planeamiento del tratamiento por parte del equipo multidisciplinario.²⁸ Los beneficios superan los daños de realizar el diagnóstico sobre biopsia core, el estudio sobre la pieza quirúrgica o la no realización del diagnóstico.

Valores y preferencias: El panel de expertos acordó que era probable que exista preferencia por la biopsia core por ser un procedimiento menos traumático, menos invasivo, de mayor rapidez de realización y de recuperación rápida sin necesidad que el paciente regrese para curaciones o riesgos de infecciones.

Aceptabilidad y factibilidad: El panel de expertos acordó que la biopsia core es un procedimiento que los especialistas conocen y ya se realiza en nuestro medio. Además, su realización es aceptada por los pacientes por su menor efecto traumático, tiempo y complicaciones.

Uso de recursos: El panel de expertos acordó que la biopsia core generaría menores costos que la obtención de la pieza quirúrgica para realizar la determinación de HER2 en pacientes con cáncer de mama no metastásico. Esto se basa en que, comparado con la realización del estudio de HER2 sobre la pieza

quirúrgica, ésta requiere contar con sala quirúrgica, equipos, personal y mayor tiempo de duración.

Balance entre efectos deseables e indeseables: La evidencia muestra que la biopsia core presenta una excelente concordancia y es un excelente test diagnóstico para HER2, mostrando menores riesgos y costos cuando se le compara con el estudio en pieza quirúrgica en pacientes con cáncer de mama no metastásico.

Recomendación:

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. Calidad de evidencia: moderada).

Pregunta 2: ¿Cuál es el algoritmo de pruebas óptimo para evaluar la condición de HER 2 en pacientes con cáncer de mama no metastásico?

Resumen de la evidencia: Se encontró que una de las guías seleccionadas que pasó la evaluación AGREE II establecía recomendación para esta pregunta (ASCO 2014).¹⁶ En esta guía se establece que las técnicas recomendadas para determinar el estado de HER2, son la Inmunohistoquímica para la detección de la sobreexpresión de la proteína y la hibridación in situ para la detección del estado

de amplificación génica. La recomendación actual está basada en un sistema de dos pruebas mediante IHQ e hibridación in situ si es necesario, empleando el algoritmo de la guía ASCO 2013. Esto no excluye el uso de hibridación in situ como prueba primaria en especial si la calidad de la fijación del tejido es cuestionable.

Se realizó la actualización de la búsqueda de evidencias hasta el 31 de agosto de 2016. Se identificaron 218 potenciales estudios. Luego de aplicar los criterios de inclusión, exclusión, tipo de estudio y desenlaces, se seleccionaron 5 estudios, 4 de los cuales fueron de diseño test diagnóstico y 1 fue una revisión sistemática con metanálisis.

En el estudio realizado por Furrer D. y col. se evaluaron 64 muestras de cáncer de mama y se comparó la técnica FISH utilizando un software de análisis de imagen automatizado "*nuclei-sampling classifier*" frente a la técnica FISH utilizando una medición manual y se encontró una tasa de concordancia del 98.4% hasta 100%.³⁷ El estudio realizado por Jacquemier J. y col. evaluó 840 muestras de cáncer de mama, se compararon las técnicas SISH, CISH, qPCR frente a FISH y se encontraron tasas de concordancia superiores al 95% cuando los estudios se basaban en HER2 / CEN17 o el número de copias de HER 2.³⁸ El estudio de Unal B. y col evaluó 40 muestras de cáncer de mama, se compararon las técnicas dual color silver del SISH (dc-SISH) frente a FISH y se encontró una tasa de concordancia que fue del 92%.³⁹ El estudio realizado por Wang y col. evaluó 237 muestras de cáncer de mama, se compararon las técnicas tipo BrightGen HER2 RT-qDx (tipo de RT-qPCR) frente a RT-qPCR convencional frente a los resultados de ICH/FISH y se encontraron medidas de predictibilidad mediante el área bajo la curva de 97% y 94%; sensibilidad de 92.1% para ambos; y una especificidad de 98.4% y 71.9% respectivamente.⁴⁰ En la revisión sistemática realizada por Bahreini y col. se meta-analizaron los resultados de 6629 casos de pacientes de 18 estudios donde se comparó la IHQ frente al FISH y se determinó una tasa de concordancia y discordancia de acuerdo al resultado de IHQ (0/1+, 2+ y 3+). Para IHQ 0/1+ se encontró una tasa de concordancia y discordancia de 96% y 4%; para IHQ 2+ de 36% y 64%; y para un IHQ 3+ de 91% y 9%.⁴¹ Sin embargo, ninguno de estos estudios evalúan cambios ni nuevas técnicas en el algoritmo diagnóstico propuesto por la guía ASCO 2013, por lo que sus resultados no modifican la recomendación establecida por la misma.

Beneficios y daños de las opciones: Para muestras de tejido de pacientes con cáncer de mama el algoritmo diagnóstico establecido por la guía de ASCO 2013 genera beneficios para el diagnóstico oportuno de HER2 y la decisión de terapia específica contra HER2. Los riesgos son derivados de un diagnóstico dudoso que puede ser disminuido mediante la correcta aplicación del algoritmo en la biopsia core y si hay necesidad en la pieza quirúrgica.

Valores y preferencias: El panel de expertos acordó que no existirían conflictos de valores y preferencias, puesto que las pruebas se realizan sobre una misma

muestra y bajo un algoritmo diagnóstico. Se prefiere estandarizar y garantizar la calidad de los procesos técnicos para la realización del algoritmo diagnóstico y de este modo reducir al mínimo los posibles errores.

Acceptabilidad: El panel de expertos acordó que el algoritmo diagnóstico establecido por la guía de ASCO 2013 sería aceptable para su realización por los pacientes y para los especialistas, puesto que es un procedimiento que ya se realiza.

Factibilidad: El panel de expertos acordó que el algoritmo diagnóstico establecido por la Guía ASCO 2013 es un procedimiento que los especialistas ya realizan rutinariamente en diferentes centros especializados. Sin embargo es necesario que se cuente o implementen los recursos técnicos para el desarrollo completo del algoritmo, tanto para el estudio de Inmunohistoquímica como de hibridación in situ. Podrían existir diferentes técnicas utilizadas para la hibridación in situ (FISH, CISH o SISH) en los diferentes centros especializados, pero esto no afecta la confianza que se tenga en los resultados.

Uso de recursos: Según el panel de expertos, la técnica FISH es más cara para su implementación. Sin embargo, en la puesta en marcha de la prueba los costos unitarios se equipararían entre las diferentes técnicas.

Balance entre efectos deseables e indeseables: El panel de expertos acordó que el algoritmo diagnóstico establecido por la guía ASCO 2013 muestra claros beneficios para su uso en la determinación de estado HER2 en pacientes con cáncer de mama no metastásico.

Recomendación:

Se recomienda para el diagnóstico HER2 usar un sistema de dos pruebas mediante Inmunohistoquímica (IHC) e hibridación in situ (ISH), empleando el algoritmo que se muestra en el anexo 13. (Recomendación fuerte a favor, calidad de evidencia baja)

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

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 ++?

Resumen de la evidencia: Se encontró que dos de las guías seleccionadas y que pasaron la evaluación AGREE II establecían recomendaciones para esta pregunta

(ASCO 2013 y ESMO 2015).^{16,17} La guía ASCO 2013 establece que para un resultado de Inmunohistoquímica 2+ se debe solicitar una prueba de hibridación in situ (ISH) usando la misma muestra o solicitar una nueva muestra y repetir la inmunohistoquímica o ISH y se recomienda utilizar preferentemente bright-field ISH (CISH o SISH) o FISH. La guía ESMO 2015 menciona que el estado de amplificación del gen HER2 puede determinarse directamente a partir de todo tumor invasivo utilizando ISH (FISH< CISH o SISH), en sustitución de IHQ o sólo para los tumores con una puntuación de IHQ ambigua (2+).

Se realizó la actualización de la búsqueda de evidencias hasta el 31 de agosto de 2016. Se identificaron 164 potenciales estudios. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión de esta pregunta se seleccionaron 4 estudios, de los cuales 2 fueron revisiones narrativas, 1 fue un estudio observacional prospectivo y 1 fue una revisión sistemática con metanálisis. En la revisión realizada por Ballinger T y col. 2015, refieren que las pruebas *Bright field* han mostrado una buena concordancia con el FISH, incluso en casos difíciles de ICH 2+. Sin embargo, las directrices de la ASCO y de estudios recientes han sugerido con precaución su uso debido a los diferentes niveles de confort entre los patólogos con respecto a la interpretación de los casos difíciles.⁴²

El estudio realizado por Jacquemier J. y col., 2013, evaluó 840 muestras de cáncer de mama por IHQ, y se compararon las técnicas SISH, CISH, qPCR frente a FISH. De estas muestras, 109 (13%) fueron 2+ y encontraron una tasa de concordancia con FISH del 89% para SISH, 100% para CISH y 93% para la qPCR.³⁸ En la revisión de Rakha y col., 2015, el objetivo era mejorar aún más la validez analítica y la utilidad clínica de las pruebas HER2, proporcionando guías de los parámetros de rendimiento de las pruebas y recomendaciones sobre la interpretación post analítica de los resultados. Refieren que un score Borderline (2+) es considerado equívoco y obliga a evaluar usando hibridación in situ (FISH o *bright field* ISH).²⁸

La revisión sistemática realizada por Rosa F.E. y col. 2013., utilizando la base de datos Pubmed, encontró 112 estudios. De estos, 67 presentaron datos adecuados que permitieron comparaciones entre CISH y otros métodos, lo cual comprendió más de 7000 casos de cáncer de mama. En los casos con IHQ 2+ se determinó una concordancia entre la IHQ y CISH de 21-69%.⁴³

Beneficios y daños de las opciones: La prueba FISH ha demostrado que es altamente sensible y específica para la detección de HER2 y produce resultados equívocos en aproximadamente 5% de los casos. En contraste con ICH, FISH es más laboriosa, más cara, y requiere de un personal especializado y un equipo de microscopio. Sin embargo, el FISH tiene la ventaja de una menor variabilidad entre observadores y se considera más exacta, ya que se correlaciona mejor con el anticuerpo directo, ARNm, y las copias de ADN HER2 que la IHQ. La FDA ha aprobado los métodos de doble sonda, *Bright-field* e hibridación in situ, los cuales han sido desarrollados para superar el gasto, tiempo, y la necesidad de un

microscopio de campo oscuro asociados con el FISH. *Bright-field* (CISH o SISH) ha mostrado una buena concordancia con el FISH, incluso en casos con IHQ 2+, por lo que pueden ser utilizados en dichos casos.⁴²

Valores y preferencias: El panel de expertos acordó que no existirían conflictos de valores y preferencias de las diferentes pruebas utilizadas en un paciente con un resultado IHQ2+ bajo un algoritmo diagnóstico.

Aceptabilidad: El panel de expertos acordó que los métodos diagnósticos en pacientes con cáncer de mama no metastásico con un resultado de IHQ 2+ establecidos por la ASCO 2013 serían aceptables por los especialistas por cuanto es un procedimiento que ya se realiza.

Factibilidad: El panel de expertos acordó que los métodos diagnósticos en pacientes con cáncer de mama no metastásico con un resultado de IHQ 2+ establecidos por la Guía ASCO 2013 son métodos ya realizados por los especialistas, por lo tanto, es de elevada factibilidad la realización de las pruebas.

Uso de recursos: El panel de expertos acordó que los métodos diagnósticos en pacientes con cáncer de mama no metastásico con un resultado de IHQ 2+ establecidos por la ASCO 2013 son procedimientos que ya se realizan por los especialistas rutinariamente y existen actualmente establecimientos con capacidad instalada para realizar dichas pruebas, por lo tanto, no se elevarían los costos por estos procedimientos.

Balance entre efectos deseables e indeseables: El panel de expertos acordó que los métodos diagnósticos en pacientes con cáncer de mama no metastásico con un resultado de IHQ 2+ establecidos por la ASCO 2013 muestran claros beneficios para su uso en la valoración del estado HER2, lo cual va predecir mejor el pronóstico y la respuesta a la terapia dirigida anti HER2.

Recomendación:

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. Calidad de evidencia: moderada)

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?

Resumen de la evidencia: Se encontró que una de las Guías seleccionadas y que pasó la evaluación AGREE II establecía recomendación para esta pregunta (ASCO 2013). Esta Guía establece recomendaciones para una buena interpretación de la IHQ, ISH, acerca de la manipulación óptima de los tejidos, de la manipulación de los tejidos cortados, de la concordancia entre los métodos, de los procedimientos de validación interna óptimos y de la validación inicial óptima de los test.

Se realizó la actualización de la búsqueda de evidencias hasta el 31 de agosto de 2016. Se identificaron 205 potenciales estudios. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión de esta pregunta, se seleccionó un estudio, el cual fue una revisión narrativa. Este estudio de Rakha y colaboradores realiza una actualización de las recomendaciones en la evaluación del cáncer de mama HER 2 y presenta dentro de sus recomendaciones medidas que aseguran la calidad del diagnóstico HER 2. Estas medidas incluyen inclusión de controles, métodos de evaluación de laboratorio apropiados, validación de la metodología de los ensayos estandarizados, establecimiento de un número mínimo de casos evaluados por año y cumplimiento de los principios generales de fijación y manejo de las muestras.²⁸

Beneficios y daños de las opciones: Continuar con las recomendaciones encontradas para asegurar el rendimiento: continuar con las recomendaciones encontradas para asegurar el rendimiento óptimo, interpretación y el reporte del diagnóstico HER 2, lo cual permitirá una adecuada identificación de pacientes candidatos a recibir terapia anti-HER2. Los riesgos derivados de un diagnóstico erróneo pueden ser debidos a los falsos negativos, que podrían conducir a que el paciente no se beneficie de la terapia anti HER2 y, en el caso de los falsos positivos, podrían conducir a la administración de la terapia anti HER2 aumentando efectos tóxicos, costos e ineficacia de dicha terapia por 1 año. Mediante un control de calidad de dichas pruebas se puede asegurar un correcto diagnóstico y tratamiento posterior.

Valores y preferencias: El panel de expertos acordó que era probable que exista preferencia por seguir con las recomendaciones encontradas para asegurar el rendimiento óptimo, interpretación y el reporte del diagnóstico HER 2, ya que éstas permiten estandarizar los procesos en todos los establecimientos y así garantizar la calidad de los procesos técnicos para reducir al mínimo los posibles errores.

Aceptabilidad: El panel de expertos acordó que las recomendaciones para asegurar el rendimiento óptimo, interpretación y el reporte en el diagnóstico HER 2 serían aceptables para los especialistas, pues son procedimientos que ya se realizan en el medio.

Factibilidad: El panel de expertos acordó que las recomendaciones para asegurar el rendimiento óptimo, interpretación y el reporte en el diagnóstico HER 2 serían

factibles para los especialistas debido a que muchos de estos procedimientos se realizan habitualmente. Se sugiere que se implemente un programa de control de calidad de las pruebas de laboratorio a través de una Institución pública sectorial competente.

Uso de recursos: El panel de expertos acordó que las recomendaciones para asegurar el rendimiento óptimo, interpretación y el reporte en el diagnóstico HER 2 no generarían un mayor costo para la institución, con excepción del control de calidad anual, pero su ejecución conllevaría a un riguroso control de las pruebas diagnósticas que asegurarían un diagnóstico preciso y por lo tanto tratamientos más adecuados.

Balance entre efectos deseables e indeseables: La evidencia muestra claros beneficios del uso de las recomendaciones de la Guía ASCO 2013 porque permite estandarizar los procedimientos en todos los laboratorios para asegurar un correcto diagnóstico.

Recomendación:

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 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.

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 ajuste a las normas establecidas por una autoridad de acreditación. En nuestro 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)

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?

Resumen de la evidencia: Se encontró que una de las Guías seleccionadas que pasó la evaluación AGREE II establecía recomendación para esta pregunta (ESMO 2015).¹⁷ Esta Guía establece que la escala carga de cáncer residual (RCB) es el método preferido para la cuantificación de la enfermedad residual en ensayos clínicos después del tratamiento sistémico neoadyuvante. Otros métodos se pueden utilizar de acuerdo con las preferencias locales.

Se realizó la actualización de la búsqueda de evidencias hasta el 31 de agosto de 2016. Se identificaron 34 potenciales estudios. Luego de aplicar los criterios de inclusión, exclusión, tipo de estudio y desenlaces, se seleccionaron 2 estudios, de los cuales uno de ellos fue producto de un ensayo clínico aleatorizado, y el segundo fue un estudio observacional retrospectivo.

El estudio observacional retrospectivo realizado por Hee Jin Lee y col. se realizó sobre 588 pacientes y comparó 6 escalas para evaluar la respuesta patológica (ypTNM, residual cancer burden (RCB), residual disease in breast and nodes (RDBN), tumor response ratio (TRR), Sataloff's classification, Miller—Payne grading system) y medir su utilidad para predecir resultados clínicos. Para el desenlace sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama HR+/HER2+ tratados con antraciclina con/sin quimioterapia neoadyuvante basada en taxano, ninguno de los sistemas de evaluación dio distintas curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, mientras RDBN, clasificación de Sataloff y Miller-Payne mostraron significación estadística ($p < 0.05$). Para pacientes con cáncer de mama HR-/HER2+ tratados con antraciclina con/sin quimioterapia neoadyuvante basada en taxano, ninguna de las escalas dio distintas curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, mientras que las escalas TRR y Miller-Payne mostraron significación estadística ($p < 0,05$).⁴⁴ Este estudio observacional no mostró resultados en términos de curvas de sobrevida para ninguna de las escala. Tampoco mostró resultados indicadores en términos numéricos útiles para establecer comparaciones entre las escalas, y su diseño de estudio fue observacional retrospectivo, lo cual aumenta más su riesgo de sesgos, por lo que no resulta útil para establecer comparaciones entre las escalas.

El ensayo clínico realizado por Corben A.D. y col. se realizó sobre 62 pacientes y comparó 6 escalas para evaluar la respuesta patológica de pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento neoadyuvante (Residual Disease in Breast and Nodes (RDBN), Residual Cancer Burden (RCB), Sataloff nodes, Sataloff tumor, Miller-Payne grading (MPG), National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

(NSABP)) para medir su utilidad para predecir los desenlaces sobrevida global (del inglés, OS) y sobrevida libre de enfermedad (del inglés, DDFS). Para el desenlace sobrevida global, se encontraron que las mejores escalas fueron la RBDN, RCB y ganglios linfáticos de Sataloff, que presentaron un Hazard Ratio (HR) de 2.06, 2.38 y 1.71 respectivamente. Para el desenlace sobrevida libre de enfermedad, fueron las escalas RBDN, RCB y ganglios linfáticos de Sataloff las que presentaron un HR de 2.56, 2.08 y 1.77 respectivamente. ⁴⁵ Por tanto, sólo el estudio de Corben mostró resultados necesarios para evaluar la relación de las escalas con desenlaces clínicos críticos (sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad). Sin embargo, en su evaluación de calidad realizada con la herramienta Cochrane se determinó que, al ser un estudio producto de la realización de un ensayo clínico abierto, presentó riesgo de sesgos de selección (generación de secuencias y ocultamiento de la asignación) y sesgo de realización (cegamiento de los participantes y el personal), además que sus resultados son generalizables indirectamente, puesto que el ensayo clínico tuvo un objetivo primario diferente (objetivo terapéutico), siendo la valoración de las escalas un objetivo secundario y por tanto indirecto. Utilizando el enfoque de evaluación de calidad GRADE para evaluar los sistemas de clasificación de respuesta patológica (escalas) en la valoración de la respuesta patológica de la terapia sistémica neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico, la valoración de calidad global resultó baja, mientras que algunos de los indicadores de riesgo de las escalas resultaron imprecisos, por lo que su valoración de calidad global resultó muy baja (ver Anexo 9).

Beneficios y daños de las opciones: Los sistemas de clasificación mediante escalas permiten determinar la enfermedad residual, luego terapia sistémica neoadyuvante en los pacientes y, por tanto, establecer el pronóstico de los pacientes. Su uso genera los beneficios de determinar la enfermedad residual en los pacientes frente a un mínimo o ningún riesgo de su uso, puesto que no implica nuevas intervenciones sobre los pacientes.

Valores y preferencias: Los pacientes no mostraron desacuerdo con el uso de escalas. Se prefiere estandarizar y garantizar la calidad de los procesos técnicos para la aplicación de escalas y, de este modo, reducir al mínimo los posibles errores.

Aceptabilidad: El panel de expertos acordó que el uso de escalas sería aceptable para su realización para los especialistas, puesto que son conocidas e incluso algunas ya se utilizan, aunque no de forma estandarizada.

Factibilidad: El panel de expertos acordó que la implementación de escalas de clasificación de respuesta patológica requiere estandarización y difusión de las mismas que, mediante estrategias de capacitación, podrían realizarse.

Uso de recursos: El panel de expertos acordó que el uso de escalas es un procedimiento que los especialistas ya realizan rutinariamente, pero que requiere de estandarización y un proceso de capacitación necesaria para su implementación.

Balance entre efectos deseables e indeseables: El panel de expertos acordó que el uso de escalas muestra beneficios para evaluar la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 no metastásico.

Recomendación:

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

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. Calidad de evidencia baja).

c. Tratamiento y rehabilitación.

i. Conceptos generales y específicos.

El tratamiento sistémico del cáncer de mama en la fase inicial implica decisiones en base a las características del paciente y de la enfermedad.⁷ Desde el 2005, varios ensayos de terapia adyuvante se han actualizado y han confirmado el beneficio del tratamiento (neo) adyuvante en la supervivencia libre de enfermedad o en la supervivencia global.⁴⁶

ii. Presentación de la pregunta y resumen de la evidencia identificada.

Se construyeron 5 preguntas correspondientes al tratamiento de cáncer de mama HER 2 positivo no metastásico con su respectiva actualización de la evidencia identificada (Anexo 7).

iii. Graduación de la calidad de la evidencia según GRADE.

Se graduó la evidencia utilizando el sistema GRADE (Anexo 9).

iv. Recomendaciones

Pregunta 5: ¿Cuál es el óptimo esquema de terapia sistémica neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico?

Resumen de la evidencia: Se encontró que tres de las Guías seleccionadas que pasaron la evaluación AGREE II establecían recomendaciones para esta pregunta (SIGN 2013, NCCN 2016, ESMO 2015).^{9, 10, 17} La guía SIGN 2013 establece que la quimioterapia neoadyuvante se debe considerar para todos los pacientes con cáncer de mama cuya enfermedad es, o bien inoperable (localmente avanzado o inflamatorio) pero localizado a los grupos de ganglios linfáticos mamarios / loco regional, o que la única opción quirúrgica es la mastectomía y que se pueda ofrecer a la paciente la oportunidad de conservación de mama. Establece que las combinaciones de quimioterapia preoperatoria basada en antraciclina/taxanos deben ser consideradas para todos los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante; que los pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo que reciben quimioterapia neoadyuvante deben recibir trastuzumab, ya sea como tratamiento adyuvante o con quimioterapia neoadyuvante no basada en antraciclina; que la función cardíaca debe ser monitoreada en pacientes tratados con antraciclinas y/o trastuzumab; que el trastuzumab se debe utilizar con precaución en pacientes con comorbilidad cardíaca significativa. Los beneficios de la quimioterapia adyuvante, con o sin trastuzumab, deben ser ponderados con los daños potenciales en estos pacientes, y el tratamiento sólo debe recomendarse después de una cuidadosa consideración. Asimismo, la quimioterapia neoadyuvante de bloqueo dual anti-HER2 no ha demostrado ser superior que la quimioterapia asociada con un solo agente anti-HER2.

La guía NCCN 2016 establece que los regímenes para cáncer de mama HER2+ preferidos son:

1. AC seguido por T + trastuzumab ± pertuzumab (doxorubicin/ciclofosfamida seguido por paclitaxel más trastuzumab ± pertuzumab, varios esquemas).
2. TCH (docetaxel / carboplatin/trastuzumab) ± pertuzumab.

Y otros regímenes considerados son:

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

La guía ESMO 2015 establece que, en los cánceres operables localmente avanzados y grandes, en particular, cuando se requiere una mastectomía debido al tamaño del tumor, la terapia sistémica primaria (utilizada antes del tratamiento local) puede disminuir la extensión de la cirugía necesaria. En los casos en que se operan, el tiempo de tratamiento (pre frente a postoperatorio) no tiene ningún efecto sobre los resultados a largo plazo. Todas las modalidades (quimioterapia,

TE y la terapia dirigida) utilizados en el tratamiento adyuvante también se pueden utilizar antes de la operación. En el cáncer de mama positivo para HER2, la terapia con trastuzumab debe iniciarse en el tratamiento neoadyuvante, en asociación con el régimen de quimioterapia basada en taxano. Esto aumenta la probabilidad de lograr una RPC. El papel del bloqueo dual HER2 (incluyendo una combinación de trastuzumab y pertuzumab) no está bien contrastado, por lo que este tratamiento no se recomienda para uso rutinario, aunque puede ser discutido en una base de caso por caso. Para la neoadyuvancia, el bloqueo dual anti-HER2 asociado con quimioterapia (trastuzumab + lapatinib, trastuzumab + pertuzumab) ha dado lugar a mejoras en la tasa de RPC en comparación con la quimioterapia asociada con sólo un agente anti-HER2. Sin embargo, esto no se tradujo en la mejora de los resultados a largo plazo para la combinación de trastuzumab + lapatinib, por lo que dicho tratamiento, a la luz de la evidencia analizada, no podría ser recomendado.

Se realizó la actualización de la búsqueda de evidencias hasta el 31 de agosto de 2016. Se identificaron 1546 potenciales estudios. Luego de aplicar los criterios de inclusión, exclusión, tipo de estudio y desenlaces, se seleccionaron 9 estudios. Sin embargo, 2 de los estudios se trataron de estudios de fase II en ejecución. El estudio de Park y col. es un ensayo de fase II adaptativo que probó el neratinib frente a la terapia estándar con paclitaxel y trastuzumab EV seguido de un tratamiento doxorubicina y ciclofosfamida en función de HR / HER-2 para lograr la respuesta patológica completa, y el estudio de Miller K. y col., que es un ensayo clínico de fase II, etiqueta abierta en 250 mujeres con cáncer de mama localmente avanzado/ metastásico HER2 que prueba el MM-302 más trastuzumab EV frente a la quimioterapia de elección del médico (gemcitabina, capecitabina, o vinorelbina) más trastuzumab para lograr supervivencia libre de progresión.^{47, 48} Siendo que son estudios que aún se encuentran en ejecución, aún no reportan resultados de eficacia que nos permitan valorar la eficacia de esta terapia.

Otros 3 ensayos también son de fase II. El de Gianni L. y col. que además utilizaron un diseño de etiqueta abierta en 417 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, inflamatoria, o en etapa temprana en 4 grupos; Grupo A, cuatro ciclos neoadyuvante de trastuzumab EV (8 mg / dosis de carga kg, seguido de 6 mg / kg cada 3 semanas) más docetaxel (75 mg / m² cada 3 semanas, aumentando a 100 mg / m² de ciclo de 2 si tolerado; Grupo B, pertuzumab (dosis de carga de 840 mg, seguido de 420 mg cada 3 semanas) y trastuzumab EV más docetaxel; Grupo C, pertuzumab y trastuzumab EV; Grupo D, pertuzumab y docetaxel; en los grupos A, B, C y D se alcanzó una supervivencia libre de progresión a los 5 años de 81%, 86%, 73% y 73% respectivamente pero con IC95% que se traslapan entre todos y atraviesen el valor de indiferencia y para respuesta patológica completa (RPC) se obtuvo un HR de 0.67, 0.77, 0.26 y 0.68 respectivamente pero con IC95% que también se traslapan y atraviesen el valor de indiferencia.⁴⁹

El ensayo de A L-Tweigeri T en 80 Mujeres con cáncer de mama unilateral localmente avanzado no inflamatorio (T2 ≥ 4 cm, T3 o T4, N0-N2, M0) en estadios IIB, IIIA, IIIB que aplica terapias diferentes según sea HER2+ (epirrubicina, ciclofosfamida y 5-fluorouracilo (FEC100) seguido de cisplatino y docetaxel, más trastuzumab EV), HR+ (terapia endocrina adyuvante), mujeres postmenopáusicas (Inhibidores de aromatasa) y mujeres premenopáusicas (tamoxifeno) y se logró alcanzar respuesta patológica completa en mama y axila según HR+/HER2- el 11%, HR+/HER+ el 56%, HR-/HER2- el 36% y en HR-/HER2+ el 62%.⁵⁰

El ensayo etiqueta abierta de Pizzuti en 45 pacientes con CA de mama fase IIB-IIIa HER2 positivo en un solo brazo con 4 ciclos de docetaxel neoadyuvante, 100 mg/m² por vía EV, además de trastuzumab EV 6 mg / kg (dosis de carga de 8 mg / kg) cada 3 semanas, seguido de cuatro ciclos semanales de epirubicina 120 mg / m (2) y ciclofosfamida, 600 mg / m (2), más trastuzumab EV, logró una RPC en 28 pacientes (62,2%) en general, así como en 6 (66,7%) del subgrupo inflamatoria. El análisis de regresión mostró una tasa de respuesta patológica completa de 100% en los pacientes con un IMC ≥25 y con receptores hormonales negativos.⁵¹ Por tanto, se trata de estudios de fase II que no evalúan principalmente eficacia terapéutica, no realizan una comparación directa entre alguno de estos esquemas con el tratamiento estándar (quimioterapia y trastuzumab), no se concluye superioridad para ninguno de los esquemas ensayados, los grupos tratados no son la población objetivo a donde se dirigen las recomendaciones y los desenlaces alcanzados no son críticos (sobrevida global o tasa de cirugía de conservación de mama).

Una revisión sistemática realizada por Chen y col. de 13 ensayos clínicos con un total de 14546 pacientes, de los cuales 4 fueron de neoadyuvancia, encontró que, en el grupo tratado con trastuzumab EV más quimioterapia, se alcanza un 61% de RPC frente a un 48% en el grupo tratados sólo con quimioterapia [RR = 1,29; IC95% (1,12 a 1,49); P = 0,0005].⁵² (ver Tabla 6). A pesar que el desenlace evaluado en este metaanálisis RPC es importante pero no crítico, los resultados confirmaron las recomendaciones de las guías SIGN 2013, NCCN 2016 y ESMO 2015, donde se establece que agregar trastuzumab a la quimioterapia mejora la RPC sin toxicidad adicional en la terapia sistémica neoadyuvante.

Tabla N° 12: Revman de terapia sistémica neoadyuvante en paciente con cáncer de mama HER 2 positivo.⁵²

Study or Subgroup	Trastuzumab + QT		QT		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	Risk Ratio
Buzdar 2007	15	23	5	19	4.7%	2.48 [1.10, 5.57]	
Gianni 2010	102	117	87	118	74.8%	1.18 [1.04, 1.34]	
Pierga 2010	16	62	11	58	9.8%	1.36 [0.69, 2.68]	
Steger 2014	17	44	13	49	10.6%	1.46 [0.80, 2.64]	
Total (95% CI)		246		244	100.0%	1.29 [1.12, 1.49]	
Total events		150	116				
Heterogeneity: Chi ² = 4.46, df = 3 (P = 0.22); I ² = 33%							
Test for overall effect: Z = 3.49 (P = 0.0005)							

Se identificaron 2 revisiones sistemáticas con metanálisis sobre terapia sistémica de la combinación lapatinib y trastuzumab frente a trastuzumab solo. La revisión

sistemática de Clavarezza M. y col, que incluyó a 6 ensayos clínicos y 1115 pacientes que compararon la terapia dual con lapatinib y trastuzumab EV con quimioterapia frente a trastuzumab EV con quimioterapia, mostró resultados a favor de terapia dual en términos de RPC con un incremento significativo del mismo en un 13% (SRD: 0,13; IC95%: 0,08 a 0,19) y este incremento fue mayor del 25% en pacientes con receptores hormonales negativos (SRD: 0,25; IC95%: 0,13 a 0,37) ⁵³.

También la revisión sistemática de Zhe-ling Chen de 8 ensayos con 2,349 pacientes tratados con trastuzumab EV frente a lapatinib o la combinación de trastuzumab EV y lapatinib frente a trastuzumab EV mostró resultados favorables en términos de RPC. En el grupo de trastuzumab frente a Lapatinib se encontró RPC en mama de 41% contra 33% (OR, 1.41, IC95% CI 1.14–1.73, P=0.001). En los pacientes con trastuzumab frente a Lapatinib se encontró una RPC en mama y ganglios de 38% frente a un 29% (OR, 1.50, IC95% 1.22–1.85, P=0.0001). La combinación frente a trastuzumab logró una RPC en mama de 57.6% frente a un 44.6% (OR, 1.70, IC95% 1.33–2.19, P=0.0001), y la combinación frente a trastuzumab en mama y ganglio fue de 54% frente a un 41% (OR, 1.80, IC95% 1.39–2.32, P=0.0001). Sin embargo, cuando se evaluó respuesta clínica completa no se encontró diferencias significativas en los pacientes tratados con Trastuzumab frente a Lapatinib, presentaron 82,8% frente a 82,4% (OR, 0,99; IC95%: 0,75 a 1,32, P=0.95), ni en la combinación frente a trastuzumab 85,4% frente a 82,2% (OR, 1,34; IC95%: 0,91 a 1,98, P=0.14). Tampoco se encontraron diferencias significativas cuando se evaluó la conservación de mama, en los pacientes tratados con trastuzumab frente a lapatinib presentaron 50,5% frente a 47,5% (OR, 1,81; IC95% 0,91 a 1,38, P=0.27) y la combinación frente a trastuzumab un 45,7% frente a 44,3% (OR, 1,05; IC95% 0,79 a 1,40, P=0.73). Además, en pacientes tratados con lapatinib fueron mayores las proporciones de eventos adversos, como diarrea, trastornos de la piel, cambios bioquímicos hepáticos, infecciones e inflamación (P=0 0,05), y también quienes recibieron la combinación presentaron mayores proporciones de diarrea, otros síntomas del tracto digestivo, alteraciones bioquímicas hepáticas y trastornos de la piel. ⁵⁴

A pesar que ambas revisiones sistemáticas muestran resultados concordantes para el desenlace RPC para la combinación de trastuzumab y lapatinib frente a trastuzumab, los resultados no fueron diferentes para los desenlaces críticos conservación de mama o respuesta clínica completa, además que la combinación presenta mayores eventos adversos. También se identificó una evaluación de tecnología sanitaria realizada en IETSI (N° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016) con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento neoadyuvante con pertuzumab en combinación con trastuzumab EV y quimioterapia basada en taxanos (docetaxel) comparado con tratamiento neoadyuvante con trastuzumab EV y quimioterapia basada en taxanos en pacientes con cáncer de mama localmente avanzando con receptores her2 positivo, que no hayan recibido tratamiento previo, con desenlaces primarios como respuesta patológica

completa, calidad de vida (incluyendo posibilidad de cirugía conservadora de la mama) y eventos adversos; se incluyó como estudios primarios 2 ensayos clínicos de fase II, una revisión sistemática con metanálisis en red y 3 Guías de Práctica Clínica; se determinó que la evidencia disponible al momento no justifica el uso de pertuzumab para el tratamiento neoadyuvante de cáncer de mama, pues ya se cuenta con un tratamiento (i.e., trastuzumab-quimioterapia basada en taxanos) con beneficio demostrado y que se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.⁵⁵

Para valorar la función cardíaca en los pacientes que reciben TSN, que incluye quimioterapia a base de taxanos/antraciclinas, los ensayos clínicos midieron la función cardíaca mediante ecocardiograma y determinaron que la fracción de eyección ventricular izquierda debe ser superior al 50% antes de iniciar la terapia. Se debe monitorizar la misma cada 3 meses y al finalizar el tratamiento con trastuzumab.²³

Beneficios y daños de las opciones: Los beneficios de la terapia sistémica neoadyuvante (TSN) superan los daños de no realizarla en pacientes con cáncer de mama HER2 que cumple los criterios para su uso. Estos beneficios se alcanzan principalmente en resultados como tasas de conservación de mama y respuesta patológica completa, desenlaces críticos e importantes valorados para las recomendaciones de esta Guía. Existen riesgos, principalmente los referidos a la cardiotoxicidad por el uso de quimioterapia basados en taxanos y/o antraciclinas como parte de la terapia sistémica neoadyuvante, que deben ser considerados y minimizados mediante su evaluación periódica que debe implementarse para tomar las medidas de control adecuadas.

Valores y preferencias: Los pacientes se mostraron a favor de la TSN cuando esta genera potenciales beneficios en términos de tasas de cirugía conservadora de mama y estos beneficios podrían superar a los daños siempre que se excluyan adecuadamente a los pacientes con potenciales riesgos para su uso, principalmente los riesgos referidos a la función cardíaca alterada que contraindican el uso de quimioterapia a base de taxanos/antraciclinas.

Aceptabilidad: El panel de expertos acordó que el uso de TSN sería aceptable para su realización por los pacientes y para los especialistas, puesto que es un procedimiento con beneficios demostrados, que ya se realiza en nuestro medio y que es aceptado por los pacientes. Además, la valoración de la función cardíaca mediante ecocardiograma es un procedimiento que también se realiza rutinariamente en nuestro medio.

Factibilidad: El panel de expertos acordó que la TSN que incluye el uso de trastuzumab EV y la monitorización cardíaca mediante ecocardiograma son tecnologías que los especialistas ya utilizan, por lo que su implementación es

factible. Sin embargo, es importante estandarizar su uso y garantizar la adecuada calidad de la implementación en el uso de estas tecnologías.

Uso de recursos: El panel de expertos acordó que la TSN es un procedimiento de alto costo pero que los especialistas ya realizan rutinariamente, y que si se usa racionalmente y de acuerdo a estrictos criterios de selección no se elevarían los costos. La utilización de ecocardiograma es necesaria para definir los criterios de ingreso a esta terapia y controlar los riesgos del uso de la TSN, por lo que, a pesar de incrementar los costos del tratamiento, estos estarían justificados.

Balance entre efectos deseables e indeseables: El panel de expertos acordó que existe suficiente evidencia que la TSN muestra claros beneficios para su uso en pacientes con cáncer de mama HER2 no metastásico sin dejar de tener algunos efectos indeseables y riesgos cardiovasculares. Sin embargo, el uso racional y de acuerdo a los criterios establecidos para su uso mejoraría el balance entre efectos deseables e indeseables.

Recomendación:

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. Calidad de evidencia baja).

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. Calidad de evidencia moderada).

Se recomienda evaluar la función cardiaca antes de iniciar tratamiento con trastuzumab (Recomendación fuerte a favor. Calidad de evidencia baja).

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 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. Punto de buena práctica clínica).

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

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:

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. Calidad de evidencia baja).

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. Calidad de evidencia moderada).

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?

Resumen de la evidencia: Se encontró que cuatro de las Guías seleccionadas y que pasaron la evaluación AGREE II establecían recomendaciones para esta pregunta (ONTARIO, SIGN, NCCN y ESMO 2015). La Guía Ontario 2014 establece que sólo a los pacientes con cáncer de mama HER2 + (IHQ 3+, relación de ISH ≥ 2 , o 6+ copias del gen HER2 por núcleo celular) debe ofrecerse terapia con trastuzumab

adyuvante. El trastuzumab más quimioterapia se recomienda para todos los pacientes con cáncer de mama con HER2 + ganglio positivo y para los pacientes con cáncer de mama HER2 + ganglio negativo y tumor mayor de 1 cm de tamaño. La administración de trastuzumab simultáneamente con antraciclina por lo general no se recomienda, debido a la posibilidad de un aumento de la cardiotoxicidad. El trastuzumab adyuvante se puede iniciar ya sea simultáneamente o secuencialmente con un taxano. TCH (docetaxel / carboplatino / trastuzumab) es menos cardiotoxico que AC seguido de TH (doxorubicina / ciclofosfamida-docetaxel / trastuzumab) y se recomienda para los pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad.

La guía SIGN 2013 establece que la quimioterapia adyuvante se debe considerar para todos los pacientes con cáncer de mama donde el beneficio supera el riesgo. Trastuzumab adyuvante debe ser considerada en todos los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que reciben quimioterapia adyuvante. El trastuzumab adyuvante no se debe administrar simultáneamente con antraciclinas, pero se puede administrar simultáneamente con los regímenes basados en taxanos o secuencialmente. La función cardíaca debe ser monitorizada en pacientes en tratamiento con antraciclinas y/o trastuzumab. El trastuzumab se debe utilizar con precaución en pacientes con comorbilidad cardíaca significativa. Los beneficios de la quimioterapia adyuvante con o sin trastuzumab pueden ser superados por el potencial daño en estos pacientes, y el tratamiento sólo debe recomendarse después de una cuidadosa consideración.

La guía NCCN 2016 recomienda los siguientes regímenes para cáncer de mama HER2+:

- 1.AC seguido por T + trastuzumab ± pertuzumab (doxorubicin/ciclofosfamida seguido por paclitaxel más trastuzumab ± pertuzumab, varios esquemas)
- 2.TCH (docetaxel / carboplatin/trastuzumab) ± pertuzumab

Otros regímenes considerados son:

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

En la terapia anti-HER2, en los casos de tumor $\geq T2$ o $\geq N1$, se puede utilizar pertuzumab el trastuzumab de manera óptima. Se debe administrar simultáneamente con paclitaxel como parte del régimen AC seguido de paclitaxel, y debe ser administrado por la duración total de un año. El uso de antraciclinas

con trastuzumab es cardiotoxicóxico. El uso simultáneo de trastuzumab y pertuzumab con antraciclinas debe ser evitado.

La Guía ESMO 2015 establece que los tumores luminal B HER2-positivos son tratados con quimioterapia, ET y trastuzumab [I, A]. No existen datos aleatorizados que apoyen la omisión de la quimioterapia en este grupo. Trastuzumab en combinación con la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo disminuye aproximadamente a la mitad el riesgo de recurrencia, en comparación con la quimioterapia sola, que se traduce en un 10% de mejora absoluta del aumento de la supervivencia libre de enfermedad y en el 9% incrementa en 10 años la supervivencia global. Trastuzumab es generalmente bien tolerado, aunque la disfunción cardíaca (normalmente reversible) puede ocurrir. La selección de los pacientes debe basarse en la función cardíaca basal (expresada por la fracción de eyección del ventrículo izquierdo). La vigilancia periódica (por lo general cada 3-4 meses) de la función cardíaca durante el tratamiento es necesaria. Debido a su cardiotoxicidad, trastuzumab no debe ser administrada concomitantemente con antraciclinas de forma rutinaria. La combinación con taxanos es segura y ha demostrado ser más eficaz que el tratamiento secuencial.

Se realizó la actualización de la búsqueda de evidencias hasta el 31 de agosto de 2016. Se identificaron 291 potenciales estudios. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión de esta pregunta, se seleccionaron 4 estudios, de los cuales 2 fueron ensayos clínicos y 2 fueron revisiones sistemáticas con metanálisis.

El ensayo clínico de Chan y col. 2016, un estudio en fase 3 realizado en 495 centros de Europa, Asia, Australia, Nueva Zelanda y América del Norte y del Sur, evaluó a mujeres ≥ 18 años, o ≥ 20 años en Japón con cáncer de mama invasivo en etapa temprana HER2 +, estadios 1-3 que han completado la terapia neoadyuvante y adyuvante con trastuzumab EV hasta 2 años antes de la asignación al azar, sin evidencia de recurrencia. Su objetivo primario fue evaluar los efectos en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 12 meses de neratinib frente al placebo en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo en etapa temprana que habían recibido trastuzumab EV y quimioterapia. Asignaron al azar a 2840 mujeres para recibir neratinib (n = 1420) o placebo (n = 1420). La tasa de SLE incluyendo carcinoma ductal in situ mejoró significativamente con neratinib, comparado con placebo (93.9% [95% IC 92.4-95.2] vs 91.0 [89.3 – 92.5]; HR 0,63 [95% CI 0,46 - 0,84]; P = 0,0017). No hubo diferencias significativas entre la SLE en el tiempo de recidiva a distancia (0.71 [0, 50-1.00]; P = 0.054). La incidencia acumulada de recurrencias en el sistema nervioso central (SNC) a los 2 años fue de 0.91% (0.49-1.59) en el grupo de neratinib y 1.25% (0.75-1.99) en el grupo placebo (p = 0.44). Los grados 3-4 tuvieron más eventos adversos en los pacientes del grupo neratinib, los cuales fueron: diarrea, vómitos, y las náuseas. La prolongación del intervalo QT se produjo en 49 (3%) pacientes con neratinib y 93 (7%) los pacientes que recibieron placebo, y la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (\geq grade 2) en 19 (1%) y 15 (1%) pacientes, respectivamente. Se

registraron graves eventos adversos en 103 (7%) pacientes en el grupo de neratinib y 85 (6%) pacientes en el grupo de placebo. Siete (<1%) muertes (4 pacientes en el grupo de neratinib y 3 pacientes en el grupo placebo) no relacionadas con la progresión de la enfermedad se produjeron después de la interrupción del fármaco del estudio. Las causas de muerte en el grupo neratinib fueron desconocidas (n = 2), un segundo tumor cerebral primario (n = 1), y leucemia mieloide aguda (n = 1); y en el grupo placebo fueron una hemorragia cerebral (n = 1), infarto de miocardio (n = 1), y cáncer gástrico (n = 1). Ninguna de las muertes se atribuyó al tratamiento del estudio en ambos grupos. La administración de Neratinib durante 12 meses mejoró significativamente la SLE a los 2 años cuando se administró después la quimioterapia y trastuzumab para mujeres con cáncer de mama HER2-positivo, pero no mejoró significativamente en la eficacia de la SLE en el tiempo de la recidiva a distancia y en la recurrencia en el SNC. Además, es necesario un seguimiento más largo para asegurar que el resultado se mantiene en el tiempo.⁵⁶

En el estudio de Strasser-Weippl K., et al. 2016, un ensayo clínico fase III, doble ciego, desarrollado en 3161 mujeres con cáncer de mama precoz HER2+ libres de la enfermedad después de la quimioterapia adyuvante sin trastuzumab, dichas pacientes fueron randomizadas para recibir lapatinib o placebo por 12 meses. Usaron los datos de 2489 pacientes con confirmación central de HER2 enroladas en el ensayo TEACH. Las pacientes con receptor de la hormona negativa (HR-) en tratamiento con lapatinib tenían una SLE significativamente prolongada en comparación con los pacientes tratados con placebo HR- (HR 0,64; P=0.003). Para las pacientes con HR-, iniciar el tratamiento con lapatinib ≤1 año a partir del diagnóstico mejora la SLE en un 12,1% [2.1-22.1] a los 2 años y el 15,7% [4.1-27.2] a los 5 años. Dependiente del estado de los ganglios linfáticos y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, el NNT para la recurrencia (a los 5 años) fue entre 5.9 (pacientes con ganglios positivos <1 año desde el diagnóstico) y 15.9.⁵⁷ Sin embargo, es importante recalcar que, en los países donde el tratamiento con trastuzumab EV está disponible y asequible, el lapatinib no sustituirá al trastuzumab.

El metanálisis realizado por O'Sullivan C y col. 2015 evalúa la eficacia del tratamiento adyuvante con trastuzumab EV para pacientes de cáncer de mama precoz y en tumores ≤ 2 cm, HER 2 positivo. Se utilizaron los datos de cinco de los seis ensayos con trastuzumab. La duración de la terapia con trastuzumab varió de 9 semanas en FINHER hasta 2 años en uno de los dos brazos de trastuzumab del estudio HERA. Los regímenes de quimioterapia también variaron; sin embargo, la mayoría de los pacientes (96%) recibieron tratamiento basado en antraciclina (por mandato de B31, N9831, y PACS-04; 94% de los pacientes recibieron antraciclina en el estudio HERA). El tiempo medio de seguimiento varió de 5,0 años en PACS-04 a 9,4 años en NSABP B31. De 2.263 pacientes con enfermedad HR-positivo, las tasas de incidencia acumulativa en 8 años comparando trastuzumab vs no trastuzumab fue de 17,3% frente al 24,3% (p<001) para SLE y el 7,8% frente al

11,6% (P=.005) para la SG, respectivamente; de 1.092 pacientes de RH positivo con cero o uno ganglios linfáticos positivos, los resultados fueron del 12,7% frente al 19,4% (P=.005) para SLE y el 5,3% frente a 7,4% (P=.12) para la SG, respectivamente. De 1.957 pacientes con HR negativo, las tasas de incidencia acumulada en 8 años fueron del 24,0% frente al 33,4% (p<.001) para SLE y el 12,4% frente al 21,2% (p<.001) para la SG, respectivamente; de 1.040 pacientes de RH negativo con cero o un ganglios linfáticos positivos, los resultados fueron de 20,4% frente a 26,3% (P=.05) para la SLE y el 8,2% frente al 12,2% (p=0.084) para la SG, respectivamente. ⁵⁸ Los pacientes con tumores HER2-positivos de ≤ 2 cm tienen un beneficio significativo de la adición de trastuzumab a su tratamiento, aunque la mayoría de los pacientes incluidos en su análisis tenían T1c, con ganglio positivo y, por tanto, eran un grupo seleccionado. Este beneficio fue similar en los pacientes con HR-positivo y HR-negativo, aunque en el momento de las recaídas y la magnitud absoluta del beneficio parecía diferir con el tiempo.

El metanálisis realizado por Chen Y. y col. 2016, evaluó la eficacia, seguridad y momento de administración de trastuzumab EV en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. De un total de 14.546 pacientes, 13 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se incluyeron en el análisis; 9 ECA lo utilizaron en el tratamiento adyuvante y 4 ECA, en el tratamiento neoadyuvante. En el análisis de los ECA con tratamiento adyuvante, demostraron que el tratamiento con trastuzumab EV y quimioterapia en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo, en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola, mejoraron la supervivencia libre de enfermedad (SLE), la supervivencia en general (SG) y la respuesta global. En la terapia adyuvante 6 ensayos clínicos con 10503 pacientes evaluaron la recurrencia de enfermedad, en los modelos de efectos aleatorios indicaron que el riesgo de recurrencia de la enfermedad en el grupo control (26,1%; 1.370 / 5.246) fue mayor en comparación que en el grupo de trastuzumab [18,8%; 987 / 5.257; HR = 0,66; IC del 95% (0,58 a 0,75), p <0,00001]. (ver Tabla 13). Hubieron 8 ensayos clínicos con evaluación de sobrevida global en comparación con el grupo control. Hubo una reducción significativa en la reducción del riesgo de mortalidad en el grupo de trastuzumab [21%; HR = 0,79; CI 95% (0,68 a 0,92); P = 0,002; I² = 62%] (ver Tabla 14). En cuanto a los efectos adversos, en el grupo T se observó una mayor incidencia de la neutropenia (p <0,0001), leucopenia (P <0,0001), diarrea (P = 0,002), cambio de uñas/piel (P = 0,02), reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (P = 0,007) y la insuficiencia cardiaca congestiva (p <0,00001). La incidencia de la mortalidad y la toxicidad cardiaca tras el uso concurrente y semanal de trastuzumab fue significativamente menor en comparación con el tratamiento secuencial y cada 3 semanas de trastuzumab, respectivamente.⁵²

Tabla N° 13: Revman 5 de terapia sistémica adyuvante en paciente con cáncer de mama HER 2 positivo para supervivencia libre de enfermedad. ⁵²

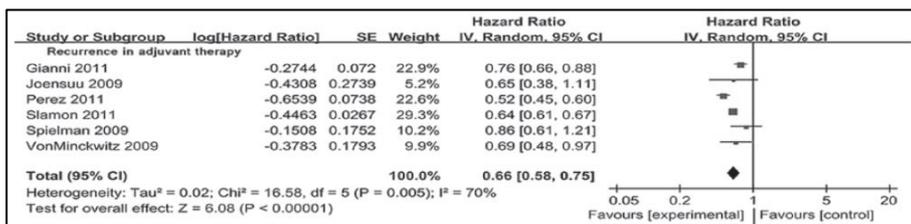
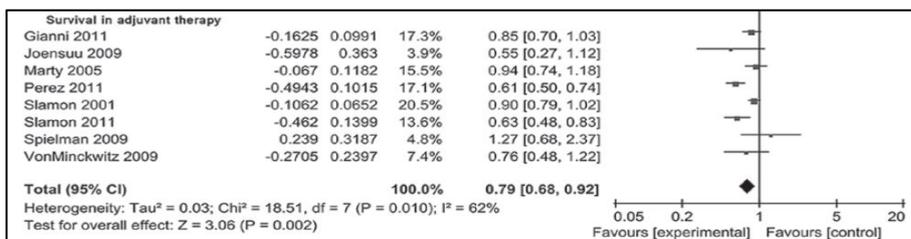


Tabla N° 14: Revman 5 de terapia sistémica adyuvante en paciente con cáncer de mama HER 2 positivo para sobrevida global.⁵²



Beneficios y daños de las opciones: Los beneficios de la terapia sistémica adyuvante (TSA) superan los daños de no realizarla en pacientes con cáncer de mama HER2 que cumple los criterios para su uso. Estos beneficios se alcanzan principalmente en una mayor SLE y SG. El trastuzumab EV en combinación con la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo disminuye aproximadamente a la mitad el riesgo de recurrencia, en comparación con la quimioterapia sola, que se traduce en un 10% de mejora absoluta del aumento de la sobrevida libre de enfermedad y en el 9% incrementa en 10 años la sobrevida global.¹⁷ Existen riesgos, principalmente los referidos a la cardiotoxicidad por el uso de quimioterapia basados en taxanos y/o antraciclinas como parte de la terapia sistémica adyuvante, que deben ser considerados y minimizados mediante su evaluación periódica que debe implementarse para tomar las medidas de control adecuadas. Asimismo, existen riesgos por el uso de trastuzumab, que puede disminuir la FEVI e insuficiencia cardiaca congestiva, los cuales pueden minimizarse con los controles periódicos en dichos pacientes.

Valores y preferencias: El panel de expertos acordó que no existiría conflicto de valores y preferencias, puesto que la TSA genera beneficios potenciales en términos de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global y estos podrían superar a los daños siempre que se excluyan adecuadamente a los pacientes con potenciales riesgos para su uso, principalmente los riesgos referidos a la función cardiaca alterada que contraindican el uso de quimioterapia a base de taxanos/antraciclinas.

Aceptabilidad: El panel de expertos acordó que el uso de TSA sería aceptable para su realización por los pacientes y para los especialistas, puesto que es un procedimiento con beneficios demostrados, que ya se realiza en nuestro medio y que es aceptado por los pacientes. Además, la valoración de la función cardíaca

mediante ecocardiograma es un procedimiento que también se realiza rutinariamente en nuestro medio.

Factibilidad: El panel de expertos acordó que la TSA que incluye el uso de trastuzumab, el cual está incluido en el petitorio del MINSA y EsSalud y está aprobado para pacientes con cáncer de mama HER2 +++, así como la monitorización cardíaca mediante ecocardiograma son tecnologías que los especialistas ya utilizan, por lo que su implementación es factible; sin embargo, es importante estandarizar su uso y garantizar la adecuada calidad de la implementación de estas tecnologías.

Uso de recursos: El panel de expertos acordó que la TSA es un procedimiento de alto costo pero ya es realizado rutinariamente por los especialistas y que, si se usa racionalmente y de acuerdo a estrictos criterios de selección, no se elevarían los costos. La utilización de ecocardiograma es necesaria para definir los criterios de ingreso a esta terapia y controlar los riesgos del uso de la TSA, por lo que a pesar de ser parte de los altos costos de la misma, estos estarían justificados.

Balance entre efectos deseables e indeseables: El panel de expertos acordó que existe suficiente evidencia que la TSA muestra claros beneficios para su uso en pacientes con cáncer de mama HER2 no metastásico, sin dejar de tener algunos efectos indeseables y riesgos cardiovasculares. Sin embargo, el uso racional, y de acuerdo a los criterios establecidos para su uso, mejoraría el balance entre efectos deseables e indeseables.

Recomendación:

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 cm-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. Calidad de evidencia: moderada)

Pregunta 8: ¿Cuál es el óptimo esquema de terapia sistémica adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico que recibieron neoadyuvancia?

Resumen de la evidencia: Se encontró que la Guía NCCN 2016 ¹⁰ estableció recomendaciones para esta pregunta. Esta Guía estableció que se debe completar la quimioterapia adyuvante planificada, y en relación a la terapia anti-HER2, se debe completar Trastuzumab EV por 1 año.

Se realizó la actualización de la búsqueda de evidencias hasta el 31 de agosto de 2016. Se identificaron 291 potenciales estudios. Luego de aplicar los criterios de inclusión, exclusión, tipo de estudio y desenlaces se seleccionó un estudio. El ensayo clínico de Chan y col. 2016, un estudio en fase 3, realizado en 495 centros de Europa, Asia, Australia, Nueva Zelanda y América del Norte y del Sur, evaluó a mujeres ≥ 18 años, o ≥ 20 años en Japón, con cáncer de mama invasivo en etapa temprana HER2 +, estadios 1-3 que han completado la terapia neoadyuvante y adyuvante con trastuzumab EV hasta 2 años antes de la asignación al azar, sin evidencia de recurrencia. Su objetivo primario fue evaluar los efectos en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 12 meses de neratinib frente al placebo en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo en etapa temprana que habían recibido trastuzumab EV y quimioterapia. Asignaron al azar a 2840 mujeres para recibir neratinib (n = 1420) o placebo (n = 1420). La tasa de SLE incluyendo carcinoma ductal in situ mejoró significativamente con neratinib, comparado con placebo (93.9% [95% IC 92.4-95.2] vs 91.0 [89.3 – 92.5]; HR 0,63 [95% CI 0,46 - 0,84]; P = 0,0017). No hubo diferencias significativas entre la SLE en el tiempo de recidiva a distancia (0.71 [0, 50-1.00]; P = 0.054). La incidencia acumulada de recurrencias en el sistema nervioso central (SNC) a los 2 años fue de 0.91% (0.49-1.59) en el grupo de neratinib y 1.25% (0.75-1.99) en el grupo placebo (p = 0.44). Los grados 3-4 tuvieron más eventos adversos en los pacientes del grupo neratinib, los cuales fueron: diarrea, vómitos, y las náuseas. La administración de Neratinib durante 12 meses mejoró significativamente la SLE a los 2 años cuando se administró después la quimioterapia y trastuzumab para mujeres con cáncer de mama HER2-positivo, pero no mejoró significativamente en la eficacia de la SLE en el tiempo de la recidiva a distancia y en la recurrencia en el SNC. Además, es necesario un seguimiento más largo para asegurar que el resultado se mantiene en el tiempo.⁵⁶

Beneficios y daños de las opciones: Los beneficios de la terapia sistémica adyuvante (TSA) superan los daños de no realizarla en pacientes con cáncer de

mama HER2 que cumplen los criterios para su uso. Estos beneficios se alcanzan principalmente en una mayor SLE y SG. El trastuzumab EV en combinación con la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo disminuye aproximadamente a la mitad el riesgo de recurrencia, en comparación con la quimioterapia sola, que se traduce en un 10% de mejora absoluta del aumento de la supervivencia libre de enfermedad, y en el 9% incrementa en 10 años la supervivencia global.¹⁷ Existen riesgos, principalmente los referidos a la cardiotoxicidad por el uso de quimioterapia basados en taxanos y/o antraciclinas como parte de la terapia sistémica adyuvante, que deben ser considerados y minimizados mediante su evaluación periódica que debe implementarse para tomar las medidas de control adecuadas. Asimismo, existen riesgos por el uso de trastuzumab, que puede disminuir la FEVI e insuficiencia cardíaca congestiva, los cuales pueden minimizarse con los controles periódicos en dichos pacientes.

Valores y preferencias: El panel de expertos acordó que no existiría conflicto de valores y preferencias, puesto que la TSA genera beneficios potenciales en términos de SLE y SG y éstos podrían superar a los daños siempre que se excluyan adecuadamente a los pacientes con potenciales riesgos para su uso. Se prefiere estandarizar el tratamiento adyuvante en pacientes que recibieron neoadyuvancia planificada antes de la cirugía, el mismo que sería continuado después de ésta hasta completar con el esquema; así se garantizaría la calidad y eficacia de los mismos.

Aceptabilidad: El panel de expertos acordó que el uso de TSA sería aceptable para su realización por los pacientes y para los especialistas, puesto que es un procedimiento con beneficios demostrados, que ya se realiza en nuestro medio y que es aceptado por los pacientes. Además, la valoración de la función cardíaca mediante ecocardiograma es un procedimiento que también se realiza rutinariamente en nuestro medio.

Factibilidad: El panel de expertos acordó que la TSA, que incluye el uso de trastuzumab EV, el cual está incluido en el petitorio del MINSa y EsSalud y está aprobado para pacientes con cáncer de mama HER2 +++, así como la monitorización cardíaca mediante ecocardiograma, son tecnologías que los especialistas ya utilizan, por lo que su implementación es factible; sin embargo, es importante estandarizar su uso y los esquemas.

Uso de recursos: El panel de expertos acordó que la TSA es un procedimiento de alto costo pero ya es realizado rutinariamente por los especialistas, y que si se usa racionalmente y de acuerdo a estrictos criterios de selección, no se elevarían los costos innecesariamente. La quimioterapia adyuvante es la misma que fue planificada durante la neoadyuvancia y después de la cirugía se completa dicho esquema, así como el tratamiento iniciado con trastuzumab EV se completa después de la cirugía, por lo tanto, no se elevarían los costos. Los esquemas de tratamiento estandarizados disminuirían el gasto de recursos innecesariamente

sin beneficio adicional, así como disminuirían los potenciales efectos adversos de los fármacos. La utilización de ecocardiograma es necesaria para definir los criterios de ingreso a esta terapia y controlar los riesgos del uso de la TSA por lo que, a pesar de ser parte de los altos costes de la misma estos estarían justificados.

Balance entre efectos deseables e indeseables: El panel de expertos acordó que existe suficiente evidencia que la TSA muestra claros beneficios para su uso en pacientes con cáncer de mama HER2 no metastásico sin dejar de tener algunos efectos indeseables y riesgos cardiovasculares. Sin embargo, el uso racional, y de acuerdo a los criterios establecidos para su uso, mejoraría el balance entre efectos deseables e indeseables.

Recomendación:

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).

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?

Resumen de la evidencia: Se encontró que dos de las Guías seleccionadas que pasaron la evaluación AGREE II establecían recomendaciones para esta pregunta (SIGN 2013 y ESMO 2015). La Guía SIGN 2013 establece que el retraso de la quimioterapia más allá de tres meses después de la cirugía puede tener un resultado negativo en los pacientes mayores (mayores de 65 años), pero la evidencia para esta asociación es débil.

La Guía ESMO 2015 establece que el tratamiento debería empezar preferentemente de 2 a 6 semanas después de la cirugía. Los datos muestran que existe un importante decremento de la efectividad de la terapia sistémica adyuvante cuando ella se administra después de las 12 semanas de la cirugía.

Se realizó la actualización de la búsqueda de evidencias hasta el 31 de agosto de 2016. Se identificaron 291 potenciales estudios. Luego de aplicar los criterios de inclusión, exclusión, tipo de estudio y desenlaces se seleccionó 1 estudio.

En el estudio de Farolfi A. Et al. 2015 se realizó un análisis secundario de un ensayo abierto fase III, aleatorizado, multicéntrico, que comparó la eficacia de tres brazos de tratamiento en pacientes con rápida proliferación de cáncer de mama precoz,

que habían sido previamente reportados. El objetivo fue evaluar el intervalo de tiempo óptimo para comenzar la quimioterapia luego de la cirugía definitiva en pacientes con cáncer de mama precoz (CMP). La relación entre el tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante (TIQ), calculada en semanas, y la SLE o la SG, fue evaluada en 921 pacientes de 1066 pacientes enrolados con CMP con tumores de proliferación rápida (índice de timidina > 3% o G3 o Ki67 > 20%). Se asignó al azar en un ensayo clínico de fase III (NCT01031030) para recibir quimioterapia con o sin antraciclinas (epirubicina, ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (CMF) vs CMF seguido de epirubicina vs CMF). La mediana de seguimiento fue de 105 meses (rango de 2-188), un prolongado TIQ resultó en un incremento de riesgo de recaída: HR 1.15 (IC 95%: 1.02-1.30, p=0.019). El análisis de las curvas ROC fue utilizado subsecuentemente para evaluar el mejor punto de corte del TIQ, identificándose 7 semanas como el mejor umbral para la SG más larga (p= 0.043): la SG a los 8 años: 88% (IC95%: 85-90) para pacientes con un TIQ < 7 semanas y 78% (IC95% 68-87) para el otro grupo.⁵⁹

Beneficios y daños de las opciones: El retraso de la quimioterapia más allá de tres meses después de la cirugía puede tener un resultado negativo en los pacientes mayores (mayores de 65 años),⁹ pudiendo alterar su SLE⁵⁹, pero la evidencia para esta asociación es débil. El tratamiento debería empezar preferentemente de 2 a 6 semanas después de la cirugía. Los datos muestran que existe un importante decremento de la efectividad de la terapia sistémica adyuvante cuando ella se administra después de las 12 semanas de la cirugía.¹⁷ Aunque es probable que el inicio temprano de la quimioterapia adyuvante no es igualmente importante para todos los pacientes, en los que tienen enfermedades más agresivas, como tumores que proliferan rápidamente, vale la pena darse tan pronto como sea posible.⁵⁹

Valores y preferencias: Se estuvo de acuerdo con el inicio temprano de la terapia sistémica adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico. Ello permitiría estandarizar el tiempo de inicio y así garantizar un tratamiento oportuno, sobretodo en las enfermedades más agresivas.

Aceptabilidad: Se acordó que el inicio temprano de la terapia sistémica adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de mama HER 2 sería aceptable para su realización por los especialistas, ya que existe evidencia que lo respalda.

Factibilidad: El panel de expertos acordó que el inicio temprano de la terapia sistémica adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de mama HER 2 es deseable por los especialistas y los pacientes; por lo tanto, es de elevada factibilidad la realización de la misma.

Uso de recursos: El panel de expertos acordó que el inicio temprano de la terapia sistémica adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de mama HER 2 es un procedimiento de alto costo pero ya es realizado por los especialistas. Su uso racional e inicio temprano no elevaría los costes innecesariamente.

Balance entre efectos deseables e indeseables: El panel de expertos acordó que el inicio de la terapia sistémica adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de mama HER 2 tiene evidencia que podría mostrar beneficios para su uso temprano.

Recomendación:

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).

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?

Resumen de la evidencia: Se encontró que tres de las Guías seleccionadas que pasaron la evaluación AGREE II establecían recomendaciones para esta pregunta (ONTARIO 2015, NCCN 2016 y ESMO 2015). La Guía Ontario 2015 establece que a los pacientes se les debe ofrecer un año en total de tratamiento adyuvante con trastuzumab, con las evaluaciones funcionales cardíacas regulares durante este período. La Guía NCCN 2016 establece que el tratamiento con trastuzumab en la terapia sistémica debe ser de 12 meses como el tratamiento estándar. El uso de trastuzumab aumenta la supervivencia libre de recurrencia en esta población. La Guía ESMO 2015 establece que, en la mayoría de estudios, trastuzumab fue administrado durante 1 año. No se ha demostrado beneficio adicional para la administración de trastuzumab por 2 años en el estudio HERA.

Se realizó la actualización de la búsqueda de evidencias hasta el 31 de agosto de 2016. Se identificaron 125 potenciales estudios. Luego de aplicar los criterios de inclusión, exclusión, tipo de estudio y desenlaces se seleccionaron 2 estudios.

El estudio de Mavroudis D. y col. 2015 es un estudio multicéntrico randomizado por el Hellenic Oncology Research Group (HORG). El objetivo fue comparar la eficacia de 12 meses frente a 6 meses de trastuzumab EV adyuvante administrado conjuntamente con quimioterapia de dosis densa en las mujeres con ganglios positivos o ganglios negativos de alto riesgo de cáncer de mama temprano. 481 mujeres de 18–75 años con cáncer de mama temprano invasivo confirmado histológicamente con sobreexpresión HER2 fueron randomizadas. Un total de 481 pacientes fueron asignados al azar para recibir 12 meses (n = 241) o 6 meses (n = 240) de trastuzumab adyuvante. La quimioterapia se completó en 99% y 98% de los pacientes, mientras que la terapia trastuzumab en 100% y 96% de pacientes

en los grupos de 12 y 6 meses, respectivamente. Después de 47 y 51 meses de seguimiento medio, hubo 17 (7,1%) y 28 (11,7%) recidivas de la enfermedad en los grupos de 12 y 6 meses ($P = 0,08$). La SLE a los 3 años fue del 95,7% frente a 93,3% en favor del grupo de tratamiento de 12 meses (razón de riesgo = 1,57; IC95% 0,86 a 2,10; $p = 0,137$). No hubo diferencia en términos de supervivencia global y la toxicidad cardíaca entre los dos grupos.²³ Sin embargo, este estudio no demostró la no inferioridad para el brazo de 6 meses. Por lo tanto, los resultados apoyan el tratamiento estándar, que es la administración de trastuzumab EV adyuvante durante 12 meses.

En el estudio observacional de Icli, F., et al. 2015, en 36 centros de Turquía, obtuvieron 740 registros. 60 pacientes fueron excluidos debido a: insuficiencia de los datos en los registros (16 pacientes), el tratamiento con trastuzumab EV neoadyuvante (36 pacientes) y el tratamiento con trastuzumab EV adyuvante más corto de 9 semanas (8 pacientes). Por lo tanto, el análisis se realizó en 680 pacientes que recibieron trastuzumab adyuvante entre noviembre de 2006 y diciembre de 2009. Nueve semanas y 1 año de trastuzumab fue dado a 202 (29,7%) y 478 (70,3%) pacientes, respectivamente. Hubo una tasa significativamente menor de pacientes con ganglios linfáticos negativo en el grupo de trastuzumab de 9 semanas. A la mediana de 3 años de seguimiento desde la fecha de inicio de trastuzumab, las tasas de SLE fueron 88,6 y 85,6%, respectivamente ($p = 0,670$). Cuando se ajustó por todos los factores pronóstico que fueron significativos en el análisis univariado, no hubo diferencia significativa en la SLE entre los grupos (HR 0,675; IC95%: 0,370-1,231; $p = 0,200$). La toxicidad cardíaca definida como una disminución de FEVI $\geq 15\%$ fue significativamente mayor en el grupo de trastuzumab de 1 año (1,88% vs a ninguno en los grupos de 1 año y 9 semanas de trastuzumab, respectivamente; $p = 0,050$).⁶⁰

Beneficios y daños de las opciones: El tratamiento con trastuzumab EV en la terapia sistémica debe ser de 12 meses como el tratamiento estándar. El uso de trastuzumab aumenta la supervivencia libre de recurrencia en esta población.¹⁰ No se ha demostrado beneficio adicional para la administración de trastuzumab por 2 años en el estudio HERA y esto podría conllevar a un incremento de efectos adversos sobre todo la cardiotoxicidad.¹⁷

Valores y preferencias: El panel de expertos acordó que era probable que se prefiera el tratamiento estándar de trastuzumab por 12 meses, ya que hay evidencia que lo respalda y esto permitiría estandarizar el tratamiento en los diferentes establecimientos.

Aceptabilidad: El panel de expertos acordó que el uso de trastuzumab en la terapia sistémica por 12 meses sería aceptable para su realización por los especialistas y pacientes, puesto que es un procedimiento que ya se realiza.

Factibilidad: El panel de expertos acordó que el uso de trastuzumab en la terapia sistémica por 12 meses es un tratamiento ya realizado por los especialistas, pero requiere estar estandarizado para su ejecución en todos los establecimientos.

Uso de recursos: El panel de expertos acordó que el uso de trastuzumab en la terapia sistémica por 12 meses es un procedimiento de alto costo pero que los especialistas ya lo realizan rutinariamente y que su uso racional y estandarizado no elevaría los costos innecesariamente.

Balance entre efectos deseables e indeseables: El panel de expertos acordó que existe evidencia del beneficio del uso de trastuzumab por 12 meses para su uso en pacientes con cáncer de mama HER2 no metastásico. Existen riesgos principalmente relacionados a la cardiotoxicidad. Sin embargo, el uso racional, y de acuerdo a los criterios establecidos para su uso, mejoraría el balance entre efectos deseables e indeseables. Asimismo, las evaluaciones cardíacas periódicas permitirían tomar las medidas de corrección adecuadas.

Recomendación:

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).

d. Seguimiento y monitoreo del paciente.

El panel de expertos no considero preguntas clínicas a resolver para este aspecto de la Guía.

V. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GCP tiene una validez de dos años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión sistemática de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo a la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

VI. Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica

Los indicadores de evaluación y monitoreo de la GCP serán los siguientes:

1. Porcentaje anual de pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo no metastásico diagnosticados.
2. Porcentaje anual de pacientes que inician tratamiento con trastuzumab EV por diagnóstico de cáncer de mama HER 2 positivo no metastásico.
3. Porcentaje anual de cumplimiento de tratamiento con trastuzumab EV por 12 meses.

VII. Referencias

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-2128.
2. Ministerio de Salud. Análisis de la situación del cáncer en el Perú. *Ministerio de Salud del Perú*. 2013.
3. Ministerio de Salud. La priorización del cáncer en el Perú. *Ministerio de Salud del Perú*. 2001.
4. Resolución Ministerial Nº 414-2015/MINSA, que aprueba el Documento Técnico "Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica.
5. Hurvitz SA, Hu Y, O'Brien N, Finn RS. Current approaches and future directions in the treatment of her2-positive breast cancer. *Cancer treatment reviews*. 2013;39:219-229.
6. Brown-Glaberman U, Dayao Z, Royce M. Her2-targeted therapy for early-stage breast cancer: A comprehensive review. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. 2014;28:281-289.
7. 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.
8. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31:3997-4013.
9. Group GD. Treatment of primary breast cancer. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. 2013.
10. Williams JG, Anderson BO, Balassanian R, al. e. Nccn clinical practice guidelines in oncology breast cancer. *National Comprehensive Cancer Network*. 2016.
11. 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.
12. Mukai H, Aihara T, Yamamoto Y, Takahashi M, Toyama T, Sagara Y, et al. The japanese breast cancer society clinical practice guideline for systemic treatment of breast cancer. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2015;22:5-15.
13. Horii R, Honma N, Ogiya A, Kozuka Y, Fukuda T, Yoshida M, et al. The japanese breast cancer society clinical practice guideline for pathological diagnosis of breast cancer. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2015;22:59-65.
14. Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, MacGrogan G, Roger P, Treilleux I, Valent A, et al. [2014 update of the gefpics' recommendations for her2 status determination in breast cancers in france]. *Annales de pathologie*. 2014;34:352-365.
15. Del Barco S, Ciruelos E, Tusquets I, Ruiz M, Barnadas A. Seom clinical guidelines for the systemic treatment of early breast cancer 2013. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2013;15:1011-1017.
16. 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.
17. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, 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.* 2015;26 Suppl 5:v8-30.
18. Andrews JC, Schunemann 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. *Journal of clinical epidemiology.* 2013;66:726-735.
 19. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.).* 2011;343:d5928.
 20. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of Amstar: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology.* 2007;7:10.
 21. The adapte collaboration. The adapte process: Resource toolkit for guideline adaptation. Version 2.0. 2009.
 22. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. Grade guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology.* 2013;66:719-725.
 23. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, Kakolyris S, Boukovinas I, Papakotoulas P, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with her2-positive breast cancer: A multicenter randomized study by the hellenic oncology research group (horg). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2015;26:1333-1340.
 24. McTiernan A. Behavioral risk factors in breast cancer: Can risk be modified? *The oncologist.* 2003;8:326-334.
 25. The benefits and harms of breast cancer screening: An independent review. *Lancet.* 2012;380:1778-1786.
 26. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: Using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Annals of internal medicine.* 2008;148:671-679.
 27. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2014;32:2078-2099.
 28. Rakha EA, Pinder SE, Bartlett JM, Ibrahim M, Starczynski J, Carder PJ, et al. Updated uk recommendations for her2 assessment in breast cancer. *Journal of clinical pathology.* 2015;68:93-99.
 29. Prendeville S, Feeley L, Bennett MW, O'Connell F, Browne TJ. Reflex repeat her2 testing of grade 3 breast carcinoma at excision using immunohistochemistry and in situ analysis: Frequency of her2 discordance and utility of core needle biopsy parameters to refine case selection. *American journal of clinical pathology.* 2016;145:75-80.
 30. Arnould L, Roger P, Macgrogan G, Chenard MP, Balaton A, Beauclair S, et al. Accuracy of her2 status determination on breast core-needle biopsies (immunohistochemistry, fish, cish and sish vs fish). *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2012;25:675-682.
 31. Wojnar A, Bartosz Pula B, Podhorska-Okolow M, Dziegiel P. Discrepancies between her2 assessment from core needle biopsies and surgical specimens of invasive ductal breast carcinoma. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University.* 2013;22:27-31.

32. Chen X, Sun L, Mao Y, Zhu S, Wu J, Huang O, et al. Preoperative core needle biopsy is accurate in determining molecular subtypes in invasive breast cancer. *BMC cancer*. 2013;13:390.
33. Dekker TJ, Smit VT, Hooijer GK, Van de Vijver MJ, Mesker WE, Tollenaar RA, et al. Reliability of core needle biopsy for determining er and her2 status in breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24:931-937.
34. Munch-Petersen HD, Rasmussen BB, Balslev E. Reliability of histological malignancy grade, er and her2 status on core needle biopsy vs surgical specimen in breast cancer. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2014;122:750-754.
35. Petrau C, Clatot F, Cornic M, Berghian A, Veresezan L, Callonnec F, et al. Reliability of prognostic and predictive factors evaluated by needle core biopsies of large breast invasive tumors. *American journal of clinical pathology*. 2015;144:555-562.
36. Arnedos M, Nerurkar A, Osin P, A'Hern R, Smith IE, Dowsett M. Discordance between core needle biopsy (cnb) and excisional biopsy (eb) for estrogen receptor (er), progesterone receptor (pgr) and her2 status in early breast cancer (ebc). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20:1948-1952.
37. Furrer D, Jacob S, Caron C, Sanschagrin F, Provencher L, Diorio C. Validation of a new classifier for the automated analysis of the human epidermal growth factor receptor 2 (her2) gene amplification in breast cancer specimens. *Diagnostic pathology*. 2013;8:17.
38. Jacquemier J, Spyrtos F, Esterni B, Mozziconacci MJ, Antoine M, Arnould L, et al. Sish/cish or qpcr as alternative techniques to fish for determination of her2 amplification status on breast tumors core needle biopsies: A multicenter experience based on 840 cases. *BMC cancer*. 2013;13:351.
39. Unal B, Karaveli FS, Pestereli HE, Erdogan G. Determination of her2 gene amplification in breast cancer using dual-color silver enhanced in situ hybridization (dc- sish) and comparison with fluorescence ish (fish). *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2013;14:6131-6134.
40. Wang HY, Kim S, Park S, Kim S, Jung D, Park KH, et al. Evaluation of a quantitative rt-pcr assay to detect her2 mrna overexpression for diagnosis and selection of trastuzumab therapy in breast cancer tissue samples. *Experimental and molecular pathology*. 2014;97:368-374.
41. Bahreini F, Soltanian AR, Mehdipour P. A meta-analysis on concordance between immunohistochemistry (ihc) and fluorescence in situ hybridization (fish) to detect her2 gene overexpression in breast cancer. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2015;22:615-625.
42. Ballinger TJ, Sanders ME, Abramson VG. Current her2 testing recommendations and clinical relevance as a predictor of response to targeted therapy. *Clinical breast cancer*. 2015;15:171-180.
43. Rosa FE, Santos RM, Rogatto SR, Domingues MA. Chromogenic in situ hybridization compared with other approaches to evaluate her2/neu status in breast carcinomas. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica ... [et al.]*. 2013;46:207-216.
44. Lee HJ, Park IA, Song IH, Kim SB, Jung KH, Ahn JH, et al. Comparison of pathologic response evaluation systems after anthracycline with/without taxane-based neoadjuvant chemotherapy among different subtypes of breast cancers. *PLoS one*. 2015;10:e0137885.
45. Corben AD, Abi-Raad R, Popa I, Teo CH, Macklin EA, Koerner FC, et al. Pathologic response and long-term follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: A comparison between classifications and their practical application. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2013;137:1074-1082.
46. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with her2-positive

- early breast cancer: A 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*. 2011;12:236-244.
47. Miller K, Cortes J, Hurvitz SA, Krop IE, Tripathy D, Verma S, et al. Hermione: A randomized phase 2 trial of mm-302 plus trastuzumab versus chemotherapy of physician's choice plus trastuzumab in patients with previously treated, anthracycline-naive, her2-positive, locally advanced/metastatic breast cancer. *BMC cancer*. 2016;16:352.
 48. Park JW, Liu MC, Yee D, Yau C, van 't Veer LJ, Symmans WF, et al. Adaptive randomization of neratinib in early breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375:11-22.
 49. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage her2-positive breast cancer (neosphere): A multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *The Lancet. Oncology*. 2016;17:791-800.
 50. A L-Tweigeri T, AlSayed A, Alawadi S, Ibrahim M, Ashour W, Jaafar H, et al. A multicenter prospective phase ii trial of neoadjuvant epirubicin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil (fec100) followed by cisplatin-docetaxel with or without trastuzumab in locally advanced breast cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2016;77:147-153.
 51. Pizzuti L, Barba M, Giannarelli D, Sergi D, Botti C, Marchetti P, et al. Neoadjuvant sequential docetaxel followed by high-dose epirubicin in combination with cyclophosphamide administered concurrently with trastuzumab. The dect trial. *Journal of cellular physiology*. 2016;231:2541-2547.
 52. Chen YY, Wang LW, Chen FF, Wu BB, Xiong B. Efficacy, safety and administration timing of trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer patients: A meta-analysis. *Experimental and therapeutic medicine*. 2016;11:1721-1733.
 53. Clavarezza M, Puntoni M, Gennari A, Paleari L, Provinciali N, D'Amico M, et al. Dual block with lapatinib and trastuzumab versus single agent trastuzumab combined with chemotherapy as neoadjuvant treatment of her2-positive breast cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016.
 54. Chen ZL, Shen YW, Li ST, Li CL, Zhang LX, Yang J, et al. The efficiency and safety of trastuzumab and lapatinib added to neoadjuvant chemotherapy in her2-positive breast cancer patients: A randomized meta-analysis. *OncoTargets and therapy*. 2016;9:3233-3247.
 55. Fiestas. F, Castro. M, Burela. A, Osada. J, Pimentel. P, Leiva. M. Seguridad y eficacia de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel en el tratamiento neoadyuvante de cáncer de mama localmente avanzado en pacientes con receptores her 2 positivo, que no hayan recibido tratamiento previo. *Instituto de Evaluacion de Tecnologias en Salud e Investigación-IETSI*. 2016.
 56. Chan A, Delalogue S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with her2-positive breast cancer (extenet): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. 2016;17:367-377.
 57. Strasser-Weippl K, Horick N, Smith IE, O'Shaughnessy J, Ejlertsen B, Boyle F, et al. Identification of early breast cancer patient cohorts who may benefit from lapatinib therapy. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2016;56:85-92.
 58. O'Sullivan CC, Bradbury I, Campbell C, Spielmann M, Perez EA, Joensuu H, et al. Efficacy of adjuvant trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer and tumors ≤ 2 cm: A meta-analysis of the randomized trastuzumab trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33:2600-2608.

59. Farolfi A, Scarpi E, Rocca A, Mangia A, Biglia N, Gianni L, et al. Time to initiation of adjuvant chemotherapy in patients with rapidly proliferating early breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2015;51:1874-1881.
60. Icli F, Altundag K, Akbulut H, Paydas S, Basaran G, Saip P, et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in patients with early breast cancer: An observational study by the turkish oncology group (tog). *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2015;22:480-485.

VIII. Glosario

- **AGREE II (APPRAISAL OF GUIDELINES RESEARCH & EVALUATION – EVALUACION DE GUIAS DE PRACTICA CLINICA):** Instrumento que permite evaluar el rigor metodológico y la transparencia con la cual se desarrolla una GPC.
- **ADAPTE:** Metodología creada por un grupo de trabajo de investigadores internacionales para la formulación de una GPC a través de la adaptación de GPC existentes.
- **FLUJOGRAMA:** Representación gráfica a través de un diagrama de flujo, de un conjunto finito de pasos, reglas o procedimientos lógicos, secuenciales y bien establecidos que deben seguirse para resolver un problema diagnóstico y/o terapéutico específico.
- **FUERZA DE RECOMENDACIÓN (GRADE):** La fuerza de recomendación refleja el grado en que se pueda confiar que los desenlaces deseables de una intervención sean superiores o inferiores a los desenlaces no deseables. El sistema GRADE divide las recomendaciones en dos categorías según su fuerza:
 - **Recomendación fuerte:** Cuando se dispone de confianza alta respecto a un balance favorable de los efectos deseables frente a los no deseables de una intervención frente a otra.
 - **Recomendación débil:** Cuando existen dudas sobre el balance entre los efectos deseables y los no deseables de una intervención frente a otra.
- **GRADE:** Acrónimo de “Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation”, grupo de trabajo dedicado a evaluar la calidad de la evidencia y la fortaleza de las recomendaciones en el área de salud.
- **GRADUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA (SISTEMA GRADE):** Sistema que define la calidad de la evidencia, como el grado de confianza que se tiene en que la estimación de un efecto es adecuada para apoyar una recomendación. Esta evaluación propone cuatro categorías:
 - **Calidad alta:** Confianza alta en que la estimación del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real.
 - **Calidad moderada:** Es probable que la estimación del efecto se encuentre cercana al efecto real aunque podrían existir diferencias sustanciales.
 - **Calidad baja:** La estimación del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real.
 - **Calidad muy baja:** Es muy probable que la estimación del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real.
- **GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC):** Conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a los 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.

IX. ANEXOS

- Anexo 1. Grupo elaborador de la GPC.
- Anexo 2. Declaración de conflicto de interés.
- Anexo 3. Puntaje y clasificación de desenlaces.
- Anexo 4. Evaluación AGREE-II. Resumen de los puntajes por dominios del instrumento
AGREE – II de las Guías preseleccionadas.
- Anexo 5. Matriz general de las preguntas y recomendaciones.
- Anexo 6. Evaluación de la estrategia de búsqueda.
- Anexo 7. Actualización de la búsqueda.
- Anexo 8. ADAPTE aceptabilidad y aplicabilidad.
- Anexo 9. Tablas GRADE PRO.
- Anexo 10. Tablas de evaluación de la calidad.