

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

ANEXOS

GPC N°3
Enero 2017

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. Anexos. 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. | Anexo N°1: Grupo elaborador de la GPC..... | 4 |
| II. | Anexo N°2: Declaración de conflictos de interés..... | 6 |
| III. | Anexo N°3: Puntaje y clasificación de desenlaces | 7 |
| IV. | Anexo N°4: Evaluación AGREE-II | 10 |
| V. | Anexo N°5: Matriz general de las preguntas y recomendaciones..... | 11 |
| VI. | Anexo N°6: Evaluación de la estrategia de búsqueda..... | 17 |
| VII. | Anexo N°7: Actualización de la búsqueda..... | 27 |
| VIII. | Anexo N°8: ADAPTE aceptabilidad y aplicabilidad | 75 |
| IX. | Anexo N°9: Tablas GRADE PRO..... | 85 |
| X. | Anexo N°10: Tablas de evaluación de calidad | 95 |

Anexo N° 1: Grupo elaborador de la GCP

| 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 Dirección de IETSI |
| Maria del Pilar Benites Benites | Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud | Médico Oncóloga | Experta Clínica |
| Daniel Castro Vela | Hospital Nacional Guillermo Almenara, 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 |

Con fecha de febrero del 2016 se conformó el Grupo Elaborador de Guías mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 029–IETSI-ESSALUD-2016. Esta resolución se encuentra en la siguiente dirección electrónica:
http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini_farmacov_tecnov.html

Anexo N° 2: Declaración de conflictos de interés

Los responsables y participantes en la generación de las recomendaciones de esta Guía declararon no tener conflictos de interés frente a las mismas, no estar involucrados en actividades remuneradas o financiadas por instituciones privadas relacionadas al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación en cáncer de mama en los últimos 24 meses, no estar involucrados como investigadores en ensayos clínicos en curso sobre el tema o en los últimos 24 meses, no haber recibido donaciones o beneficios por parte de los grupos interesados en las recomendaciones y no ser parte de grupos profesionales con conflictos de interés. La elaboración, desarrollo y publicación de las recomendaciones contaron con el soporte financiero exclusivo del Seguro Social de Salud (EsSalud), y los derechos de autor son propiedad de los mismos.

Anexo N° 3: Puntaje y clasificación de desenlaces

Clasificación de desenlaces

| 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? | |
|---|----------------------|
| Outcome | Clasificación |
| Sensibilidad | Crítico |
| Especificidad | Crítico |
| Valor predictivo positivo | Importante |
| Valor predictivo negativo | Importante |
| Concordancia entre diferentes tipos de obtención de muestra | Crítico |
| Proporción de muestras rechazadas | Poco importante |

| Pregunta: 2. ¿Cuál es el algoritmo de pruebas óptimo para evaluar la condición de HER 2 en pacientes con cáncer de mama no metastásico? | |
|--|----------------------|
| Outcome | Clasificación |
| Sensibilidad | Crítico |
| Especificidad | Crítico |
| Valor predictivo positivo | Importante |
| Valor predictivo negativo | Importante |
| Concordancia entre plataformas | Importante |
| Accuracy | Crítico |

| Pregunta: 3. ¿Cuál es el óptimo método diagnóstico de hibridación in situ de HER 2 en pacientes con cáncer de mama no metastásico con resultado de inmunohistoquímica ++? | |
|--|----------------------|
| Outcome | Clasificación |
| Sensibilidad | Crítico |
| Especificidad | Crítico |
| Valor predictivo positivo | Importante |
| Valor predictivo negativo | Importante |
| Concordancia entre plataformas | Importante |
| Accuracy | Crítico |

| 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? | |
|--|----------------------|
| Outcome | Clasificación |
| Concordancia entre laboratorios | Importante |
| Laboratorio acreditado | Crítico |
| Profesionales acreditados | Importante |

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

| | |
|----------------------------------|------------|
| Respuesta patológica completa | Crítico |
| Tasa de cirugías de conservación | Importante |
| Eventos adversos | Crítico |
| Sobrevida libre de enfermedad | Crítico |
| Sobrevida global | Crítico |
| Costo | Importante |
| Duración | Importante |
| Adherencia | Importante |

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?

| Outcome | Clasificación |
|---------------------------|---------------|
| Reproducibilidad | Crítico |
| Aplicabilidad | Crítico |
| Impacto en el pronóstico | Crítico |
| Correlación entre escalas | Importante |

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?

| Outcome | Clasificación |
|-------------------------------|---------------|
| Eventos adversos | Crítico |
| Sobrevida libre de enfermedad | Crítico |
| Sobrevida global | Crítico |
| Costo | Importante |
| Duración | Importante |
| Adherencia | Importante |

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

| Outcome | Clasificación |
|-------------------------------|---------------|
| Eventos adversos | Crítico |
| Sobrevida libre de enfermedad | Crítico |
| Sobrevida global | Crítico |
| Costo | Importante |
| Duración | Importante |
| Adherencia | Importante |

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?

| Outcome | Clasificación |
|-------------------------------|---------------|
| Eventos adversos | Importante |
| Sobrevida libre de enfermedad | Crítico |

| | |
|------------------|------------|
| Sobrevida global | Crítico |
| Costo | Importante |
| Duración | Importante |
| Adherencia | Importante |

| | |
|---|----------------------|
| Pregunta: 10. ¿Cuál es el óptimo tiempo de tratamiento con trastuzumab en la terapia sistémica adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico? | |
| Outcome | Clasificación |
| Eventos adversos | Importante |
| Sobrevida libre de enfermedad | Crítico |
| Sobrevida global | Crítico |
| Costo | Importante |
| Duración | Importante |
| Adherencia | Importante |

Anexo N° 4: Evaluación AGREE-II: Resumen de los puntajes por dominios del instrumento AGREE-II de las Guías preseleccionadas

| Dominios | CANCER CARE ONTARIO | ASCO | SIGN | NCCN | ESMO | JAPON DIAGNOST | JAPON TRATAM | SEOM ESP |
|--|----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------|---------------------|-----------------|
| Alcance y Objetivos | 72.22% | 72.22% | 69.44% | 69.44% | 61.11% | 61.11% | 50.00% | 61.11% |
| Participación de los implicados | 61.11% | 66.67% | 66.67% | 66.67% | 66.67% | 61.11% | 61.11% | 50.00% |
| Rigor en la elaboración | 61.46% | 67.71% | 65.63% | 68.75% | 64.58% | 50.00% | 55.21% | 55.21% |
| Claridad en la presentación | 63.89% | 69.44% | 61.11% | 72.22% | 61.11% | 61.11% | 61.11% | 55.56% |
| Aplicabilidad | 60.42% | 64.58% | 60.42% | 64.58% | 52.08% | 50.00% | 60.42% | 60.42% |
| Independencia editorial | 66.67% | 79.17% | 66.67% | 70.83% | 62.50% | 62.50% | 62.50% | 62.50% |

Anexo N° 5: Matriz general de las preguntas y recomendaciones

| Pregunta | GUIA ASCO 2014 |
|---|---|
| 1. ¿Cuál es el mejor método para la obtención de muestra para realizar el diagnóstico de HER 2? | El tejido del tumor primario puede ser obtenido de la biopsia core, o de la pieza quirúrgica procedente del tumor primario. |

| Pregunta | GUIA ASCO 2014 |
|--|---|
| 2. ¿Cuál es el algoritmo de pruebas óptimo para evaluar la condición de HER 2? | La recomendación actual está basada en un sistema de dos pruebas mediante Inmunohistoquímica (IHQ) e Hibridación in situ (ISH) si es necesario, empleando el algoritmo que se muestra en la figura 1 (ver Guía ASCO/CAP 2014), esto no excluye el uso de ISH como prueba primaria, en especial si la calidad de la fijación del tejido es cuestionable. |

| Pregunta | GUIA ASCO 2014 | GUIA ESMO 2015 |
|---|---|---|
| 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 ++? | En 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. Se recomienda utilizar preferentemente bright-field ISH (CISH o SISH) o FISH. | El estado de amplificación del gen HER2 puede determinarse directamente a partir de todo tumor invasivo utilizando ISH (fluorescente, cromogénico o plata), en sustitución de IHQ o sólo para los tumores con una puntuación de IHQ ambigua (2+). |

| Pregunta | GUIA ASCO 2014 |
|---|--|
| <p>4. ¿Qué estrategias pueden ayudar a asegurar el rendimiento óptimo, interpretación y el reporte de las pruebas establecidas en el diagnóstico HER 2?</p> | <p>Recomendación 1: En la Interpretación de ISH: El patólogo debe escanear toda la lámina ISH antes del recuento de al menos 20 células o utilizar IHQ para definir las áreas potenciales de la amplificación de HER2. Si hay una segunda población de células con aumento de señales / célula HER2, y esta población de células consiste en más de 10% de las células tumorales en la lámina, un recuento separado de al menos 20 células que no se superponen también se deben realizar dentro de ésta población de células. Debe interpretar ISH de campo brillante sobre la base de una comparación entre los patrones en células de mama normal y tumoral. Si el patrón de las células tumorales es ni normal ni claramente amplificado, la prueba deberá someterse a la opinión de los expertos.</p> <p>Recomendación 2: Interpretación de IHQ: Deben interpretar la prueba IHC utilizando un umbral de más de 10% de las células tumorales que debe mostrar un patrón homogéneo, circunferencial oscuro (tela metálica) para denominar un resultado 3+, HER2 positivo.</p> <p>Recomendación 3: Requisitos de manipulación de tejidos óptimos: El tiempo desde la adquisición del tejido a la fijación debe ser lo más corto posible; las muestras para la determinación de HER2 deben ser estar fijadas en 10% formalina tamponada neutra de 6-72 horas; las muestras de citología deben ser fijadas en formalina. Las muestras deben ser cortadas a intervalos de 5 a 10 mm después de una apropiada inspección macroscópica y denominación de los márgenes y se coloca en suficiente volumen de formalina tamponada neutra.</p> <p>Recomendación 4: Requisitos de óptimo tejido seccionado: Las secciones no deben idealmente ser utilizadas para la determinación de HER2 si se corta más de 6 semanas antes; esto puede variar con la fijación primaria o condiciones de almacenamiento.</p> <p>Recomendación 5: Supervisión óptima de concordancia entre los métodos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inspección in situ cada dos años con el requisito anual para la auto inspección. • Comentarios de validación de laboratorio, procedimientos, resultados y control de calidad de procesos, resultados e informes. • Los resultados de rendimiento insatisfactorio en suspensión de pruebas de laboratorio para HER2 en cada método. <p>Debe asegurarse de que el laboratorio se ajusta a las normas establecidas para la acreditación CAP o una autoridad de acreditación equivalente, incluyendo la validación de la prueba inicial.</p> <p>Si se observa una discordancia histopatológica evidente en cualquier determinación de HER2, el patólogo debe considerar pedir 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 pedir la determinación de un test HER2 adicional sin conferir con el oncólogo.</p> <p>Recomendación 6: Evaluación de competencias en curso: El Comité insta a la actualización de competencias en curso. La competencia de los profesionales de laboratorio y patólogos interpretando ensayos deben estar abordado de forma continua según lo dispuesto en el Laboratorio Clínico de Mejoras. El estándar de rendimiento aceptable para este tipo de pruebas de competencia sigue siendo el mismo que en la Guía original.</p> |

| Pregunta | GUIA SIGN 2013 | GUIA NCCN 2016 | GUIA ESMO 2015 |
|---|--|--|--|
| <p>5. ¿Cuál es el óptimo esquema de terapia sistémica neoadyuvante?</p> | <p>Recomendación 1: La quimioterapia neoadyuvante se debe considerar para todos los pacientes con cáncer de mama cuya enfermedad es o bien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inoperable (localmente avanzado o inflamatorio) pero localizado a los grupos de ganglios linfáticos mamarios / locorregional, o - La única opción quirúrgica es la mastectomía o que se podría ofrecer a la paciente la oportunidad de conservación de la mama. <p>Recomendación 2: Las combinaciones de quimioterapia preoperatoria basadas en antraciclina/taxanos deben ser consideradas para todos los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante.</p> <p>Recomendación 3: 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. La función cardíaca debe ser monitoreada en pacientes tratados con antraciclina y/o trastuzumab.</p> <p>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.</p> <p>Recomendación 4: La quimioterapia neoadyuvante de bloqueo dual anti-HER2 no ha demostrado ser superior que la quimioterapia asociada con un solo agente anti-HER2.</p> | <p>Regímenes para cáncer de mama HER2+ Regímenes preferidos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AC seguido por T + trastuzumab ± pertuzumab (doxorubicin/ciclofosfamida seguido por paclitaxel más trastuzumab ± pertuzumab, varios esquemas). 2. TCH (docetaxel / carboplatin/trastuzumab) ± pertuzumab. <p>Otros regímenes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. | <p>Recomendación 1: 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.</p> <p>Recomendación 2: 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.</p> <p>Recomendación 3: Todas las modalidades (quimioterapia, TE y la terapia dirigida) utilizadas en el tratamiento adyuvante también se pueden utilizar antes de la operación.</p> <p>Recomendación 4: 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.</p> <p>Recomendación 5: 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.</p> <p>Recomendación 6: 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 no puede ser recomendado.</p> |

| Pregunta | GUIA ESMO 2015 |
|---|--|
| 6. ¿Cuál es la escala óptima de valoración de la respuesta patológica de la terapia sistémica neoadyuvante? | La 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 regionales. |

| Pregunta | GUIA ONTARIO 2014 | GUIA SIGN 2013 | GUIA NCCN 2016 | GUIA ESMO 2015 |
|--|--|---|---|--|
| 7. ¿Cuál es el óptimo esquema de terapia sistémica adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico que no recibieron neoadyuvancia? | <p>Sólo los pacientes con cáncer de mama HER2 + (IHQ 3+, relación de ISH ≥ 2, o 6+ copias del gen HER2 por núcleo celular) deben ofrecerse terapia con trastuzumab adyuvante. El trastuzumab más quimioterapia se recomienda para todos los pacientes con cáncer de mama con HER2 + y nodo positivo y para los pacientes HER2 + nodo negativo con cáncer de mama mayor de 1 cm de tamaño. Trastuzumab se puede administrar con un régimen de quimioterapia adyuvante aceptable.</p> <p>La administración de trastuzumab simultáneamente con antraciclina por lo general no se recomienda debido a la posibilidad de un aumento de la cardiotoxicidad. Trastuzumab adyuvante se puede iniciar ya sea simultáneamente o secuencialmente con un taxano.</p> <p>TCH (docetaxel / carboplatino / trastuzumab) es menos cardiotoxico que AC \rightarrow TH (doxorubicina / ciclofosfamida-docetaxel / trastuzumab) y se recomienda para</p> | <p>La quimioterapia adyuvante se debe considerar para todos los pacientes con cáncer de mama donde el beneficio supera el riesgo. Trastuzumab adyuvante debe ser considerado 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</p> | <p>Regímenes para cáncer de mama HER2+ Regímenes preferidos:</p> <p>Los regímenes preferidos según su eficacia relativa y su toxicidad son:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AC seguido por T + trastuzumab \pm pertuzumab (doxorubicin/ciclofosfamida seguido por paclitaxel más trastuzumab \pm pertuzumab, varios esquemas). 2. TCH (docetaxel / carboplatin/trastuzumab) \pm pertuzumab. <p>Otros regímenes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AC seguido por docetaxel + trastuzumab \pm 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. | <p>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 de 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). Vigilancia periódica (por lo general cada 3-4 meses) de la función cardíaca durante el tratamiento es necesario.</p> |

| | | | | |
|--|---|---|---|---|
| | <p>los pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad.</p> | <p>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.</p> | <p>En la terapia anti-HER2, en los casos de tumor $\geq T2$ o $\geq N1$ se puede utilizar pertuzumab</p> <p>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.</p> <p>El uso de antraciclinas con trastuzumab es cardiotóxico.</p> <p>El uso simultáneo de trastuzumab y pertuzumab con antraciclinas debe ser evitado.</p> | <p>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.</p> |
|--|---|---|---|---|

| Pregunta | GUIA NCCN 2016 |
|---|--|
| 8. ¿Cuál es el óptimo esquema de terapia sistémica adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico que recibieron neoadyuvancia? | Completar la quimioterapia planificada referida en la pregunta 7, y en relación a la terapia anti-HER2, completar Trastuzumab por 1 año. |

| Pregunta | GUIA SIGN 2013 | GUIA ESMO 2015 |
|---|---|---|
| 9. ¿Cuál es el momento óptimo del inicio de la terapia sistémica adyuvante después de la cirugía? | 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. | El tratamiento debería empezar preferentemente a las 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. |

| Pregunta | GUIA ONTARIO 2014 | GUIA NCCN 2016 | GUIA ESMO 2015 |
|---|--|--|---|
| 10. ¿Cuál es el óptimo tiempo de tratamiento con trastuzumab en la terapia sistémica adyuvante? | 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. | 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. | 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. |

Anexo N° 6: Evaluación de la estrategia de búsqueda

| Guía ASCO 2014 | | | | | | | | |
|---|---------------------------------------|----|---|----|---|----|---|----|
| Evaluador: Danny Barrientos Imán | | | | | | | | |
| Criterios | Cumple el criterio | | | | | | | |
| | Pregunta N° 1 | | Pregunta N° 2 | | Pregunta N° 3 | | Pregunta N° 4 | |
| | Sí | No | Sí | No | Sí | No | Sí | No |
| Planteamiento de la pregunta según estructura PICO | x | | x | | x | | x | |
| Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres) | x | | x | | x | | x | |
| Número y bases de datos consultadas | MedlineCochrane Collaboration Library | | Medline Cochrane Collaboration Library | | Medline Cochrane Collaboration Library | | Medline Cochrane Collaboration Library | |
| La revisión se hizo por pares y de manera independiente | x | | x | | x | | x | |
| Idiomas incluidos en la búsqueda | Inglés | | Inglés | | Inglés | | Inglés | |
| Resultado de la evaluación | Adecuada | | Adecuada | | Adecuada | | Adecuada | |

| Guía ASCO 2014 | | | | | | | | |
|---|--|----|--|----|--|----|--|----|
| Evaluador: Yesenia Núñez Coronado | | | | | | | | |
| Criterios | Cumple el criterio | | | | | | | |
| | Pregunta N° 1 | | Pregunta N° 2 | | Pregunta N° 3 | | Pregunta N° 4 | |
| | Sí | No | Sí | No | Sí | No | Sí | No |
| Planteamiento de la pregunta según estructura PICO | x | | x | | | x | x | |
| Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres) | x | | x | | x | | x | |
| Número y bases de datos consultadas | Medline Cochrane Collaboration Library | |
| La revisión se hizo por pares y de manera independiente | x | | x | | x | | x | |
| Idiomas incluidos en la búsqueda | Inglés | | Inglés | | Inglés | | Inglés | |
| Resultado de la evaluación | Adecuada | | Adecuada | | Adecuada | | Adecuada | |

| Guía SIGN 2013 | | | | | | |
|---|---|----|---|----|---|----|
| Evaluador: Danny Barrientos Imán | | | | | | |
| Criterios | Cumple el criterio | | | | | |
| | Pregunta N° 5 | | Pregunta N° 7 | | Pregunta N° 9 | |
| | Sí | No | Sí | No | Sí | No |
| Planteamiento de la pregunta según estructura PICO | x | | x | | x | |
| Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres) | x | | x | | x | |
| Número y bases de datos consultadas | Medline, Embase, Cinahl, PsyclINFO y Cochrane Library | | Medline, Embase, Cinahl, PsyclINFO y Cochrane Library | | Medline Cochrane Collaboration Library | |
| La revisión se hizo por pares y de manera independiente | x | | x | | x | |
| Idiomas incluidos en la búsqueda | Inglés | | Inglés | | Inglés | |
| Resultado de la evaluación | Adecuada | | Adecuada | | Adecuada | |

| Guía SIGN 2013 | | | | | | |
|---|---|----|---|----|---|----|
| Evaluador: Yesenia Núñez Coronado | | | | | | |
| Criterios | Cumple el criterio | | | | | |
| | Pregunta N° 5 | | Pregunta N° 7 | | Pregunta N° 9 | |
| | Sí | No | Sí | No | Sí | No |
| Planteamiento de la pregunta según estructura PICO | x | | x | | x | |
| Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres) | x | | x | | x | |
| Número y bases de datos consultadas | Medline, Embase, Cinahl, PsyclINFO y Cochrane Library | | Medline, Embase, Cinahl, PsyclINFO y Cochrane Library | | Medline, Embase, Cinahl, PsyclINFO y Cochrane Library | |
| La revisión se hizo por pares y de manera independiente | x | | x | | x | |
| Idiomas incluidos en la búsqueda | Inglés | | Inglés | | Inglés | |
| Resultado de la evaluación | Adecuada | | Adecuada | | Adecuada | |

| Guía NCCN 2016 | | | | | | | | |
|---|--------------------|----|---------------|----|---------------|----|----------------|----|
| Evaluador: Danny Barrientos Imán | | | | | | | | |
| Criterios | Cumple el criterio | | | | | | | |
| | Pregunta N° 5 | | Pregunta N° 7 | | Pregunta N° 8 | | Pregunta N° 10 | |
| | Sí | No | Sí | No | Sí | No | Sí | No |
| Planteamiento de la pregunta según estructura PICO | X | | X | | X | | X | |
| Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres) | X | | X | | X | | X | |
| Número y bases de datos consultadas | Medline | | Medline | | Medline | | Medline | |
| La revisión se hizo por pares y de manera independiente | X | | X | | X | | X | |
| Idiomas incluidos en la búsqueda | Inglés | | Inglés | | Inglés | | Inglés | |
| Resultado de la evaluación | Adecuada | | Adecuada | | Adecuada | | Adecuada | |

| Guía NCCN 2016 | | | | | | | | |
|---|--------------------|----|---------------|----|---------------|----|----------------|----|
| Evaluador: Yesenia Núñez Coronado | | | | | | | | |
| Criterios | Cumple el criterio | | | | | | | |
| | Pregunta N° 5 | | Pregunta N° 7 | | Pregunta N° 8 | | Pregunta N° 10 | |
| | Sí | No | Sí | No | Sí | No | Sí | No |
| Planteamiento de la pregunta según estructura PICO | X | | X | | X | | X | |
| Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres) | X | | X | | X | | X | |
| Número y bases de datos consultadas | Medline | | Medline | | Medline | | Medline | |
| La revisión se hizo por pares y de manera independiente | X | | X | | X | | X | |
| Idiomas incluidos en la búsqueda | Inglés | | Inglés | | Inglés | | Inglés | |
| Resultado de la evaluación | Adecuada | | Adecuada | | Adecuada | | Adecuada | |

| Guía ESMO 2015 | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|----|---------------|----|---------------|----|---------------|----|---------------|----|----------------|----|
| Evaluador: Danny Barrientos Imán | | | | | | | | | | | | |
| Criterios | Cumple el criterio | | | | | | | | | | | |
| | Pregunta N° 3 | | Pregunta N° 5 | | Pregunta N° 6 | | Pregunta N° 7 | | Pregunta N° 9 | | Pregunta N° 10 | |
| | Sí | No | Sí | No | Sí | No | Sí | No | Sí | No | Sí | No |
| Planteamiento de la pregunta según estructura PICO | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres) | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Número y bases de datos consultadas | | X | | X | | X | | X | | X | | X |
| La revisión se hizo por pares y de manera independiente | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Idiomas incluidos en la búsqueda | Inglés | | Inglés | | Inglés | | Inglés | | Inglés | | Inglés | |
| Resultado de la evaluación | Insuficiente | | Insuficiente | | Insuficiente | | Insuficiente | | Insuficiente | | Insuficiente | |

| Guía ESMO 2015 | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|----|---------------|----|---------------|----|---------------|----|---------------|----|----------------|---|
| Evaluador: Yesenia Núñez Coronado | | | | | | | | | | | | |
| Criterios | Cumple el criterio | | | | | | | | | | | |
| | Pregunta N° 3 | | Pregunta N° 5 | | Pregunta N° 6 | | Pregunta N° 7 | | Pregunta N° 9 | | Pregunta N° 10 | |
| | Sí | No | Sí | No | Sí | No | Sí | No | Sí | No | | |
| Planteamiento de la pregunta según estructura PICO | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres) | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Número y bases de datos consultadas | | X | | X | | X | | X | | X | | X |
| La revisión se hizo por pares y de manera independiente | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Idiomas incluidos en la búsqueda | Inglés | | Inglés | | Inglés | | Inglés | | Inglés | | Inglés | |
| Resultado de la evaluación | Insuficiente | | Insuficiente | | Insuficiente | | Insuficiente | | Insuficiente | | Insuficiente | |

| Guía Cancer Care Ontario 2014 | | | | |
|---|--------------------|----|-----------------|----|
| Evaluador: Danny Barrientos Imán | | | | |
| Criterios | Cumple el criterio | | | |
| | Pregunta N° 7 | | Pregunta N° 10 | |
| | Sí | No | Sí | No |
| Planteamiento de la pregunta según estructura PICO | x | | x | |
| Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres) | x | | x | |
| Número y bases de datos consultadas | Medline, Embase | | Medline, Embase | |
| La revisión se hizo por pares y de manera independiente | x | | x | |
| Idiomas incluidos en la búsqueda | Inglés | | Inglés | |
| Resultado de la evaluación | Adecuada | | Adecuada | |

| Guía Cancer Care Ontario 2014 | | | | |
|---|--------------------|----|-----------------|----|
| Evaluador: Yesenia Núñez Coronado | | | | |
| Criterios | Cumple el criterio | | | |
| | Pregunta N° 7 | | Pregunta N° 10 | |
| | Sí | No | Sí | No |
| Planteamiento de la pregunta según estructura PICO | x | | x | |
| Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres) | x | | x | |
| Número y bases de datos consultadas | Medline, Embase | | Medline, Embase | |
| La revisión se hizo por pares y de manera independiente | x | | x | |
| Idiomas incluidos en la búsqueda | Inglés | | Inglés | |
| Resultado de la evaluación | Adecuada | | Adecuada | |

Anexo N° 7: Actualización de la búsqueda

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?

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

Tipo de Estudios: Revisiones sistemáticas con o sin metanálisis. Estudios de test diagnósticos observacionales o tipo ensayos clínicos, estudios observacionales tipo cohorte o transversales. Consensos de expertos internacionales.

Tipo de Participantes

- Inclusión
Pacientes con cáncer de mama no metastásico.

Tipo de Intervenciones

Biopsia core, biopsia por resección quirúrgica o biopsia escisional.

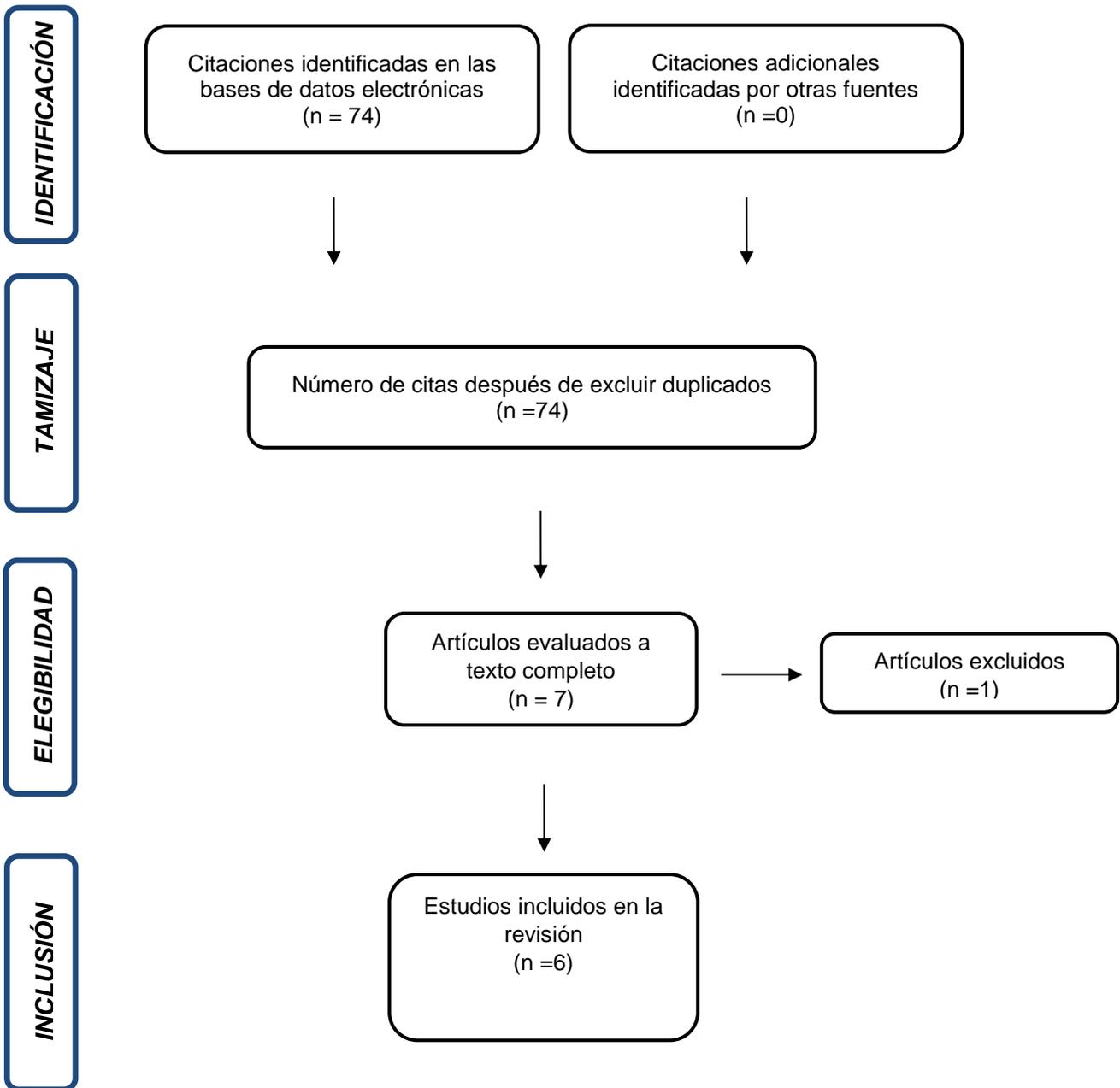
Tipo de desenlaces

- Desenlaces Críticos.
Concordancia y/o exactitud para el diagnóstico de HER 2.
Sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de HER 2.
 - Desenlaces Importantes
VPP y VPN para el diagnóstico de HER 2.
 - Desenlaces poco importantes.
Proporción de muestras rechazadas para el diagnóstico de HER 2.
-

Estrategia de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas.

| Base de datos | Términos de búsqueda |
|---------------|---|
| MEDLINE | <p>P: (((((((Breast Neoplasms[Mesh] OR Breast Neoplas*[tiab] OR Breast Tumor*[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Tumor*[tiab]))) AND ((Genes, erbB-2[Mesh] OR ERBB2 protein, human[Supplementary Concept])).</p> <p>I/C: ((“Biopsy, Large-Core Needle”[Mesh] OR Biops*[tiab] OR Core Needle[tiab] OR Core Biops*[tiab])).</p> <p>O: ((Sensitivity and Specificity[Mesh] OR Diagnosis[Subheading:noexp] OR ROC[tiab] OR Predictive value*[tiab] OR Specifit*[tiab] OR Sensitivit*[tiab])).</p> |

Flujograma del proceso de selección de estudios



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?

| Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia. | | | | | | |
|---|-------------------------------|---|---|--|-----------------------------------|---|
| Estudio | Diseño | Población/pacientes | Intervención/exposición | Comparación | Desenlaces | Resultados |
| Arnould 2012 | Test diagnóstico transversal | Muestras de tejido de 260 pacientes con cáncer de mama. | En biopsia core: IHC CISH SISH | Pieza quirúrgica con estado de HER2 (FISH) | Concordancia del estado de HER2 | S, E, k ICH: 98%, 97%, 96% CISH: 99%, 98%, 96% SISH: 96%, 98%, 94% |
| Wojnar 2013 | Test diagnóstico transversal | Muestras de tejido de 49 con cáncer de mama ductal invasivo | Biopsia core | Pieza quirúrgica | Tasa de concordancia discordancia | Discrepancias 11 (22,45%) de los pares de muestras analizadas |
| Chen 2013 | Test diagnóstico transversal. | 298 muestras de pacientes con cáncer de mama invasivo | Biopsia core Con IHC y FISH | Pieza quirúrgica con IHC y FISH | Concordancia del estado de HER2 | Concordancia: 96.3% S:98.2% E: 89.7% |
| Dekker 2013 | Test diagnóstico transversal | 648 muestras de pacientes con cáncer de mama. | Biopsia core con IHC y SISH | Pieza quirúrgica con IHC y SISH | Concordancia del estado de HER2 | Concordancia: 96.2% S: 94% E: 98% |
| Munch-Petersen 2014 | Test diagnóstico transversal. | 129 muestras de pacientes con cáncer de mama. | Biopsia core Con IHC y FISH | Pieza quirúrgica con IHC y FISH | Concordancia del estado de HER2 | Concordancia: 84% S: 85% E: 100% |
| Petrau 2015 | Test diagnóstico transversal. | 163 muestras de pacientes con cancer de mama. | Biopsia core con IHC y CISH | Pieza quirúrgica con IHC y CISH | Concordancia del estado de HER2 | Concordancia: 0.91 S: 86% E: 100% |

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

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

Tipo de Estudios: Revisiones sistemáticas con o sin metanálisis. Estudios de test diagnósticos observacionales o tipo ensayos clínicos, estudios observacionales tipo cohorte o transversales. Consensos de expertos internacionales.

Tipo de Participantes

- Inclusión
Pacientes con cáncer de mama no metastásico.

Tipo de Intervenciones

Métodos y/o algoritmo diagnóstico HER 2: Inmunohistoquímica (IHC), Hibridación in situ con cromógeno (CISH), Hibridación in situ con fluorescencia (FISH).

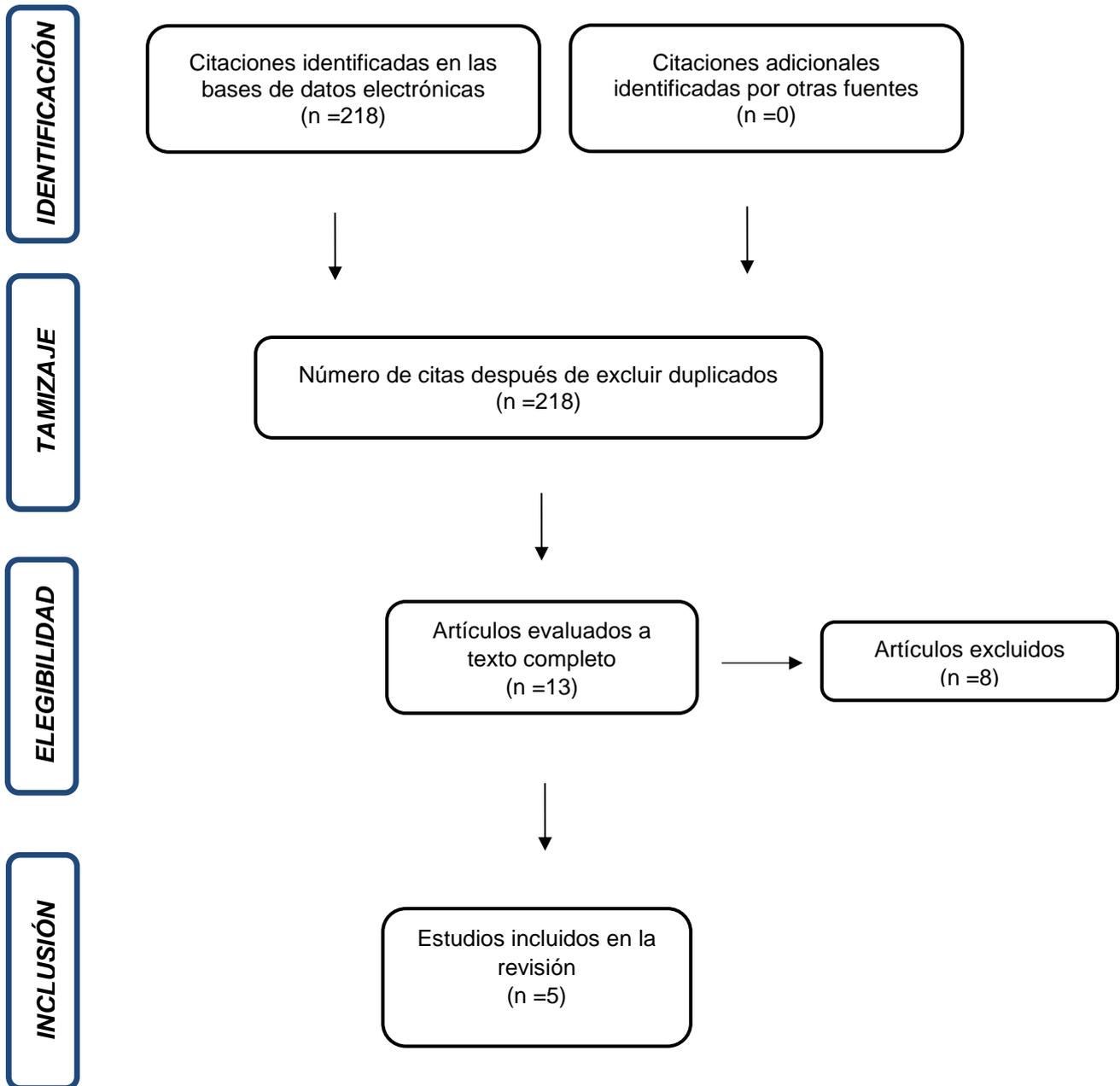
Tipo de desenlaces

- Desenlaces Críticos.
Sensibilidad
Especificidad
Exactitud
 - Desenlaces Importantes.
Valor predictivo positivo.
Valor predictivo negativo.
Concordancia
-

Estrategia de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas.

| Base de datos | Términos de búsqueda |
|---------------|--|
| MEDLINE | <p>P: (((((((Breast Neoplasms[Mesh] OR Breast Neoplas*[tiab] OR Breast Tumor*[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Tumor*[tiab]))) AND ((Genes, erbB-2[Mesh] OR ERBB2 protein, human[Supplementary Concept] OR ERBB2[tiab] OR HER 2[tiab] OR HER2[tiab])))).</p> <p>I: Immunolabeling Techni*[tiab] OR Immunogold[tiab] OR Immunohistochemistry[tiab] OR Immunogold-Silver[tiab] OR Immunocytochemistry[tiab] OR In Situ Hybridization, Fluorescence*[Mesh] OR Hybridization in Situ, Fluorescen*[tiab] OR FISH Techni*[tiab] OR In Situ Hybridization[tiab]).</p> <p>O: (Sensitivity and Specificity[Mesh] OR Diagnosis[Subheading:noexp] OR ROC[tiab] OR Predictive value*[tiab] OR Specifit*[tiab] OR Sensitivit*[tiab]).</p> |

Flujograma del proceso de selección de estudios



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

| Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia. | | | | | | |
|---|------------------------------------|--------------------------------|---|--------------------------------------|--|---|
| Estudio | Diseño | Población/pacientes | Intervención/ exposición | Comparación | Desenlaces | Resultados |
| Furrer D 2013 | Test diagnóstico, transversal | 64 muestras de cáncer de mama | Software "nuclei-sampling classifier" | FISH | Tasa de concordancia (C) | C: 98,4% C: 100% (no amplificados) C: 96,9% casos amplificados). C: 100% (corrección) |
| Jacquemier J 2013 | Test diagnóstico, prospectivo | 840 muestras de cáncer de mama | SISH CISH qPCR | FISH (HER2 / CEN17 o copias de HER2) | Tasa de concordancia (C) Sensibilidad (S) | C: 97% y 98% (SISH) C: 98% y 75% (CISH) C: 95% y 93% (qPCR) S: 99% a 95% (SISH) S: 100% a 99% (CISH) S: 89% a 80% (qPCR) Casos 2 +: C: 89% SISH C: 100% CISH C: 93% qPCR |
| Unal B 2013 | Test diagnóstico | 40 muestras de cáncer de mama | dual-color silver: dc- SISH | FISH | Tasa de concordancia (C) | C: 92% |
| Wang 2014 | Test diagnóstico, transversal | 237 muestras de cáncer de mama | BrightGen HER2 RT-qDx (tipo de RT-qPCR) | RT-qPCR convencional con ICH/FISH | Predictibilidad (AUC) Sensibilidad (S) Especificidad (E) | BrightGen y RT-qPCR AUC: 97% y 94% S: 92.1% y 92.1% E: 98,4% y 71,9% |
| Bahreini 2015 | Revisión sistemática y metanálisis | 6629 casos 18 estudios | IHC | FISH | Concordancia y discordancia | ICH 0/1+: 96 y 4% ICH 2+: 36 y 64% ICH 3+: 91 y 9% |

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 ++?

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

Tipo de Estudios: Revisiones sistemáticas con o sin metanálisis. Estudios de test diagnósticos observacionales o tipo ensayos clínicos, estudios observacionales tipo cohorte o transversales. Revisiones narrativas. Consensos de expertos internacionales.

Tipo de Participantes

- Inclusión de pacientes con cáncer de mama no metastásico con resultado de inmunohistoquímica ++.

Tipo de Intervenciones

- Método diagnóstico de hibridación in situ: FISH, CISH o SISH.

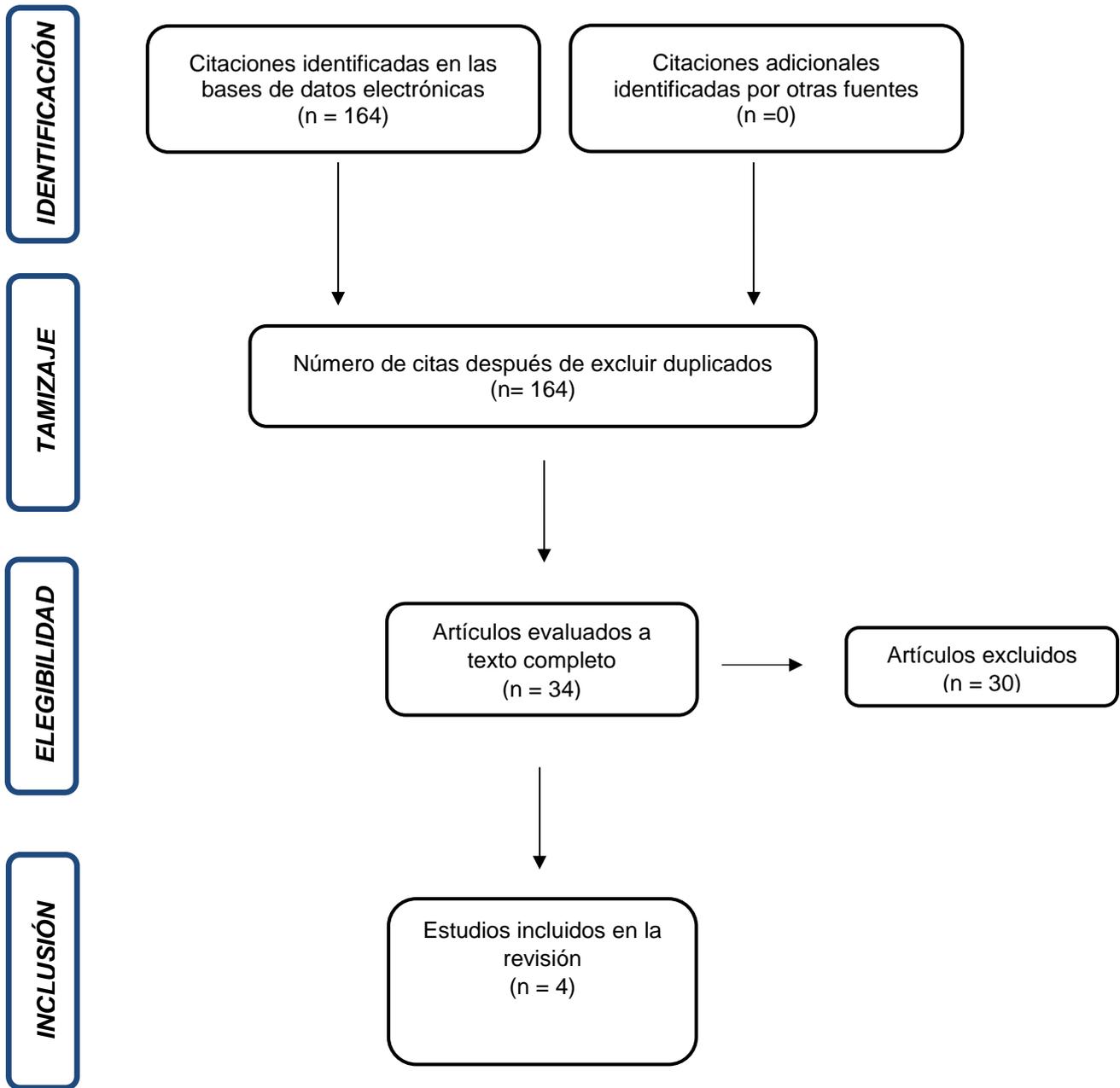
Tipo de desenlaces

- Desenlaces Críticos:
Sensibilidad
Especificidad
Exactitud
 - Desenlaces Importantes:
Valor predictivo positivo
Valor predictivo negativo
Concordancia
-

Estrategia de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas.

| Base de datos | Términos de búsqueda |
|---------------|---|
| MEDLINE | <p>P: (((("Genes, erbB-2"[Mesh] OR Receptor, erbB-2[Mesh] OR "Her-2"[tiab] OR "Her2"[tiab] OR "HER-2"[tiab] OR "erbB-2"[tiab] OR "erbB2"[tiab] OR "epidermal groth factor receptor 2"[tiab] OR receptor, epidermal groth factor[mh] OR epidermal groth factor receptor-neu receptor[nm] AND (Breast Neoplasms[Mesh] OR "Breast Neoplasms*" [tiab] OR "Breast cancer*" [tiab] OR "Breast tumor*" [tiab] OR "Breast tumour*" [tiab])) NOT (animal [mh] NOT human [mh]))).</p> <p>I/O: (("Immunohistochemistry"[Mesh] OR immunohistochemistry[tiab] OR immunocytochemistry[tiab] OR "IHC"[tiab] OR "In Situ Hybridization, Fluorescence"[Mesh] OR "fluorescence in situ hybridization"[tiab] OR "fluorescence in-situ hybridization"[tiab] OR "FISH"[tiab] OR (chromogenic[tiab] AND hybridization[tiab] OR "CISH"[tiab] OR ((gold-facilitated[tiab] OR autometallographic[tiab] OR "bright field"[tiab] OR bright-field [tiab]) AND hybridization[tiab]) OR "GOLDFISH"[tiab]))).</p> <p>O: ((Sensitivity and Specificity[Mesh] OR Diagnosis[Subheading:noexp] OR ROC[tiab] OR Predictive value* [tiab] OR Specifit* [tiab] OR Sensitivit* [tiab]) AND (Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb] OR Validation Studies[ptyp])).</p> |

Flujograma del proceso de selección de estudios



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 ++?

| Características de los estudios primarios incluidos en la síntesis de evidencia. | | | | | | |
|--|---|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--|---|
| Estudio | Diseño | Población/ Pacientes | Intervención/ exposición | Comparación | Desenlaces | Resultados |
| Tarah J. Ballinger. 2015 | Revisión narrativa | Pacientes con cáncer de mama HER 2 | NA | NA | NA | En un resultado de Inmunohistoquímica ++ los métodos sugeridos son FISH, CISH o SISH. |
| Jacquemier J 2013 | Test diagnóstico, observacional prospectivo | 840 casos | SISH CISH qPCR | FISH con HER2 / CEN17 o HER2 | Tasa de concordancia (C) Sensibilidad (S) | Inmunohistoquímica 2 + C: 89% SISH S: 80% SISH E: 91% SISH VPP: 67% SISH VPN: 95% SISH C100% CISH S: 100% SISH E: 100% SISH VPP:100% SISH VPN: 00% SISH |

| Características de los estudios primarios incluidos en la síntesis de evidencia. | | | | | | |
|--|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-------------|--------------------------|--|
| Estudio | Diseño | Población/ Pacientes | Intervención/ exposición | Comparación | Desenlaces | Resultados |
| Emad A Rakha et al. 2015 | Revisión narrativa | Pacientes con cáncer de mama HER 2 | NA | NA | NA | Un score Borderline (2++) es considerado equívoco y obliga a evaluar usando hibridación in situ (FISH o bright field ISH) |
| Rosa F.E. et al. 2013 | Revisión sistemática/Meta-analisis | Pacientes con cáncer de mama HER 2 | CISH | FISH ICH | Tasa de concordancia (C) | C: 52-100% (CISH con ICH) C: 82-100% (CISH con FISH) Para los casos ICH 2+, la concordancia entre la ICH y CISH fue de 21-69%. |

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?

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

Tipo de Estudios: Revisiones sistemáticas con o sin metanálisis. Estudios de test diagnósticos observacionales o tipo ensayos clínicos, estudios observacionales tipo cohorte o transversales. Revisiones narrativas. Consensos de expertos internacionales.

Tipo de Participantes

- Inclusión de pacientes con cáncer de mama no metastásico.

Tipo de Intervenciones

- Rendimiento óptimo, interpretación y el reporte de las pruebas establecidas en el diagnóstico HER2.

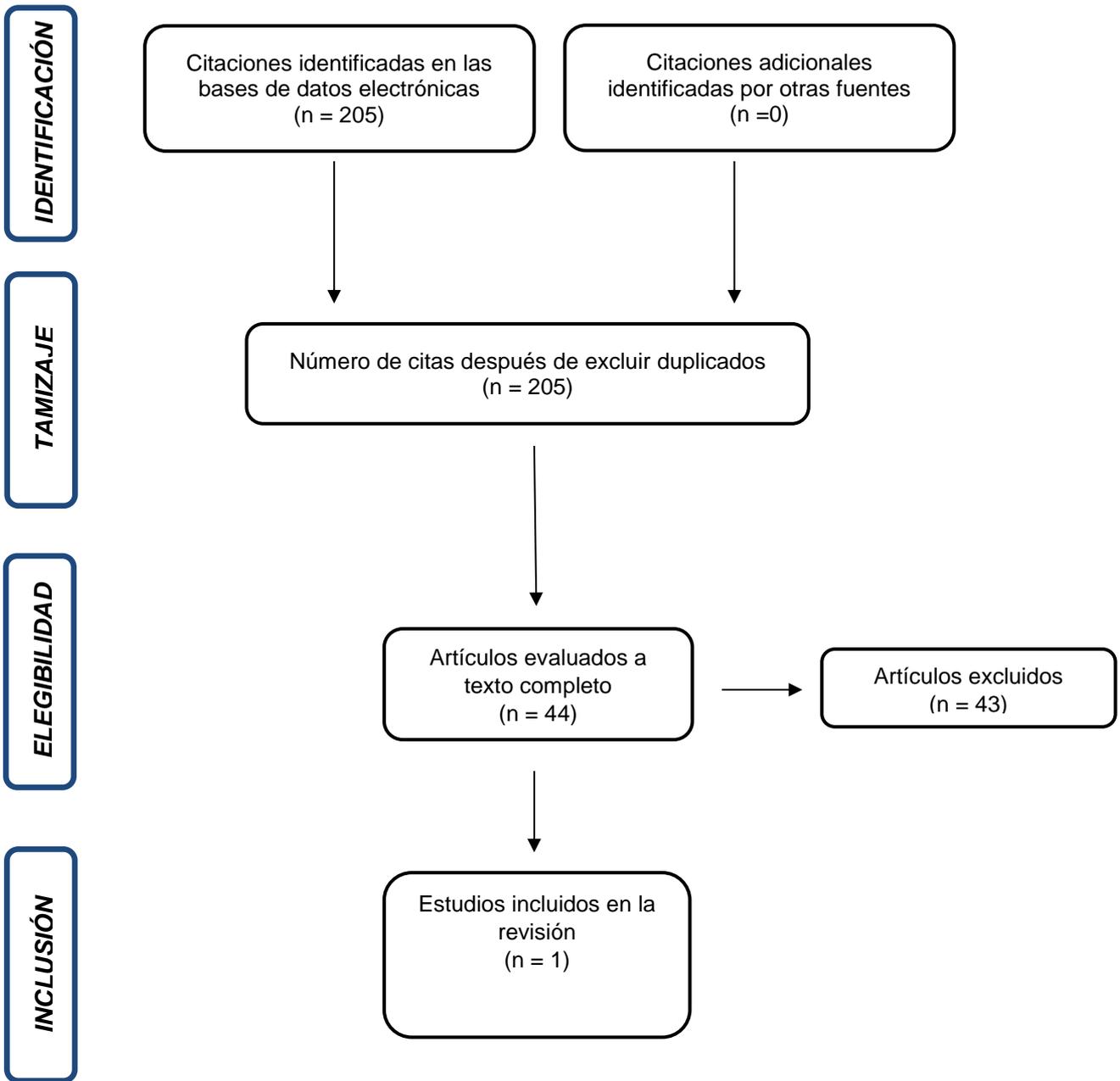
Tipo de desenlaces

- Desenlaces Críticos.
Acreditación
 - Desenlaces Importantes.
Concordancia
Profesionales acreditados
-

Estrategia de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas.

| Base de datos | Términos de búsqueda |
|---------------|--|
| MEDLINE | <p>P: (((("Genes, erbB-2"[Mesh] OR Receptor, erbB-2[Mesh] OR "Her-2"[tiab] OR "Her2"[tiab] OR "HER-2"[tiab] OR "erbB-2"[tiab] OR "erbB2"[tiab] OR "epidermal groth factor receptor 2"[tiab] OR receptor, epidermal groth factor[mh] OR epidermal groth factor receptor-neu receptor[nm] AND (Breast Neoplasms[Mesh] OR "Breast Neoplasms*"[tiab] OR "Breast cancer*"[tiab] OR "Breast tumor*"[tiab] OR "Breast tumour*"[tiab])) NOT (animal [mh] NOT human [mh])))).</p> <p>I/O: (("Immunohistochemistry"[Mesh] OR immunohistochemistry[tiab] OR immunocytochemistry[tiab] "IHC"[tiab] OR "In Situ Hybridization, Fluorescence"[Mesh] OR "fluorescence in situ hybridization"[tiab] OR "fluorescence in-situ hybridization"[tiab] OR "FISH"[tiab] OR (chromogenic[tiab] AND hybridization[tiab] OR "CISH"[tiab] OR ((gold-facilitated[tiab] OR autometallographic[tiab] OR "bright field"[tiab] OR bright-field [tiab]) AND hybridization[tiab]) OR "GOLDFISH"[tiab]))).</p> <p>O: ((Sensitivity and Specificity[Mesh] OR Diagnosis[Subheading:noexp] OR ROC[tiab] OR Predictive value*[tiab] OR Specifit*[tiab] OR Sensitivit*[tiab] OR "Laboratory Proficiency Testing"[Mesh] OR "Accreditation"[Mesh] OR "Concordance") AND (Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb] OR Validation Studies[ptyp])).</p> |

Flujograma del proceso de selección de estudios



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?

| Características de los estudios primarios incluidos en la síntesis de evidencia. | | | | | | |
|--|--------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------|------------|---|
| Estudio | Diseño | Población/Pacientes | Intervención/exposición | Comparación | Desenlaces | Resultados |
| Emad A Rakha et al. 2015 | Revisión narrativa | Pacientes con cáncer de mama HER 2 | NA | NA | NA | <p>Estricto control de calidad y control de calidad externo de ensayos validados son esenciales.</p> <p>Los test de laboratorio deben realizar pruebas de evaluación de aptitud y competencia y garantizar la fiabilidad y exactitud del ensayo.</p> <p>El tiempo desde la retirada del paciente para la colocación en fijador de la muestra (tiempo de isquemia fría) debe ser lo más corto posible, ciertamente menos de 1 hora.</p> <p>Las muestras de tejido de tumor en fijación con formalina, embebidos en parafina son apropiadas para el ensayo.</p> <p>Al menos 6 horas de fijación se recomienda para biopsias con aguja gruesa.</p> <p>Los tejidos deben ser colocados en un volumen adecuado (idealmente 10: 1; fijador: de tejido) de fijador durante al menos 24 h y no más de 72 h utilizando los Centros de fijación y procesamiento rápido que deben validar su metodología para la evaluación de HER2.</p> |

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

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

Tipo de Estudios

- Ensayos clínicos. Revisiones sistemáticas con o sin metanálisis.

Tipo de Participantes

- Inclusión:
Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER 2 no metastásico.

Tipo de Intervenciones

- Terapia sistémica neoadyuvante.

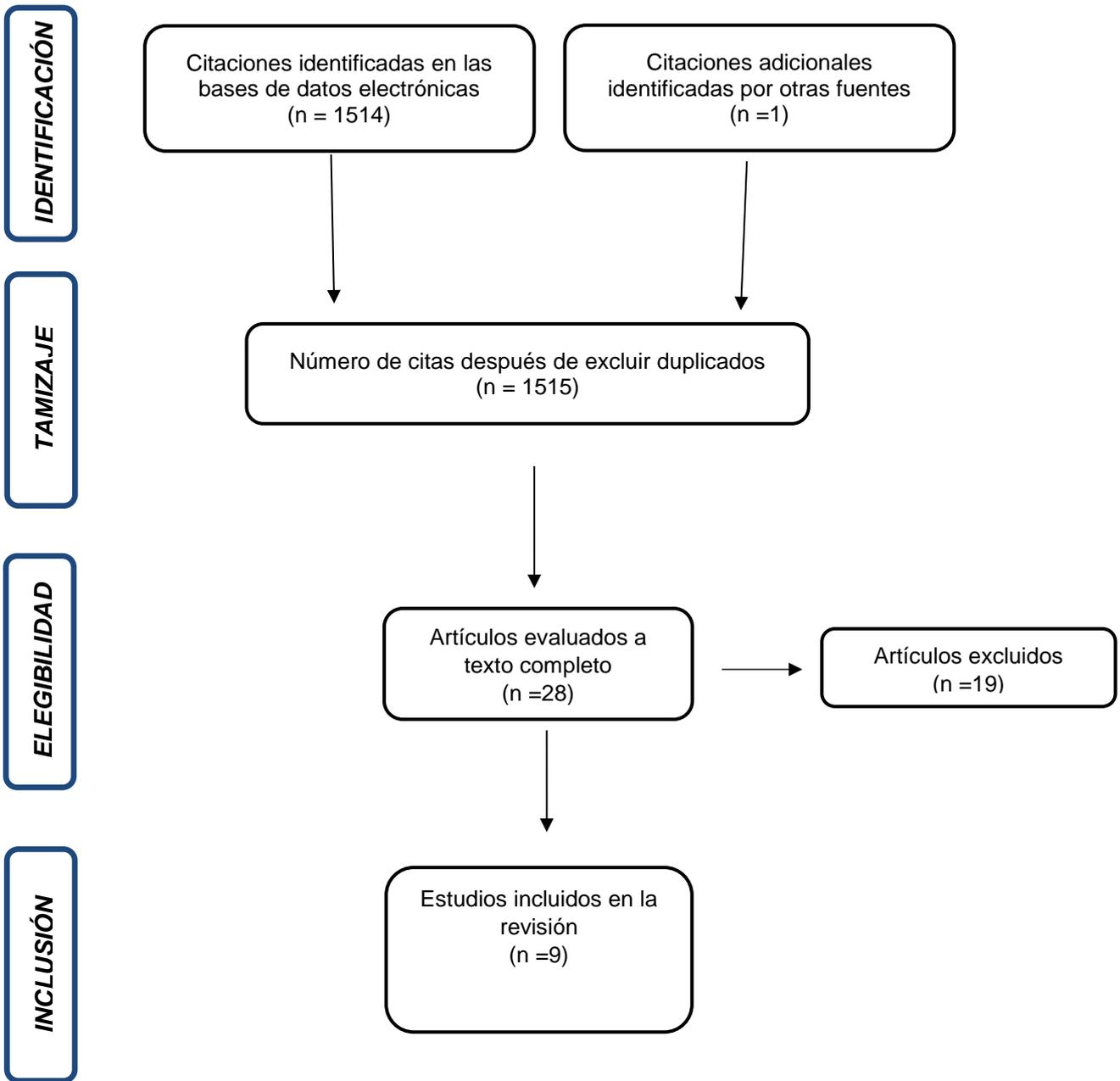
Tipo de desenlaces

- Desenlaces Críticos:
Sobrevida global.
Tasa de cirugías de conservación.
Efectos adversos.
 - Desenlaces Importantes:
Respuesta patológica completa.
Sobrevida libre de enfermedad.
Costo
Duración
Adherencia
-

Estrategia de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas.

| Base de datos | Términos de búsqueda |
|----------------------|---|
| MEDLINE | <p>P: ((Breast Neoplasms[Mesh] OR Breast Neoplas*[tiab] OR Breast Tumor*[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Tumor*[tiab]) AND (Genes, erbB-2[Mesh] OR ERBB2 protein, human[Supplementary Concept] OR ERBB2[tiab] OR HER 2[tiab] OR HER2[tiab])).</p> <p>I: (Neoadjuvant Therapy[Mesh] OR Neoadjuvant[tiab]).</p> <p>O: (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti])).</p> |

Flujograma del proceso de selección de estudios



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

| Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia. | | | | | | |
|---|-------------------------|---|---|---|---|---|
| Estudio | Diseño | Población/ pacientes | Intervención/ exposición | Comparación | Desenlaces | Resultados |
| Park 2016 | ECA adaptativo Fase II | Cáncer de mama HER2+ y RH+ | Neratinib | La terapia estándar Paclitaxel, Trastuzumab seguido de un tratamiento doxorubicina y ciclofosfamida en función de HR / HER-2. | 1) Respuesta patológica Completa (RPC) | Neratinib (115 pacientes) RPC del 56% (IC95%, 37-73%) Controles (78) 33% (IC95%, 11-54%). ONGOING |
| Miller K 2016 | ECA Fase II, Open Label | 250 mujeres con cáncer de mama localmente avanzado/ metastásico HER2 | MM-302 más trastuzumab | Quimioterapia de elección del médico (gemcitabina, capecitabina, o vinorelbina) más trastuzumab | 1) Supervivencia Libre de Progresión (SLP) | En ejecución |
| Gianni L 2016 | ECA Fase II, Open Label | 417 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, inflamatoria, o en etapa temprana | Grupo A: cuatro ciclos neoadyuvante de trastuzumab (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 más docetaxel Grupo C: pertuzumab y trastuzumab Grupo D: pertuzumab y docetaxel. | 1) Respuesta patológica Completa (RPC). 2) Supervivencia Libre de Progresión a 5 años (SLP) | SLP - A: 81% (IC95%: 71-87) SLP - B: 86% (77-91) SLP - C: 73% (64-81) SLP - D: 73% (63 -81) HR B-A: 0.69 [IC95%: 0.34-1.40] HR C-A: 1.25 [0.68-2.30] HR D-B: 2.05 [1.07-3.93] | |
| Clavarezza M 2016 | RS y MA | 1) 6 ECA y 1115 pacientes 2) n: > 30 pacientes | Lapatinib + trastuzumab + QT | trastuzumab + QT | RPC | A favor de terapia dual aumento absoluto significativo en la tasa RPC del 13% (SRD: 0,13; |

| Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia. | | | | | | |
|---|--------------------------|---|--|-------------------------------|------------|---|
| Estudio | Diseño | Población/ pacientes | Intervención/ exposición | Comparación | Desenlaces | Resultados |
| | | | | | | IC95%: 0,08 a 0,19). Mayor en hormoreceptor negativo, 25%. SRD: 0,25; IC95%: 0,13 a 0,37) |
| A L-Tweigeri 2015 | ECA fase II | 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. | HER2+: epirrubicina, ciclofosfamida y 5-fluorouracilo (FEC100) seguido de cisplatino y docetaxel, más trastuzumab. HR+: terapia endocrina adyuvante para una mínima de 5 años. Mujeres postmenopáusicas: Inhibidores de aromatasa Mujeres premenopáusicas tamoxifeno. | | RPC | La PCR en mama y axila: HR+/HER2-: 11% HR+/HER+: 56% HR-/HER2-: 36% HR-/HER2+: 62% |
| Zhe-ling chen 2016 | Metanálisis 8 ensayos | 2,349 casos | Trastuzumab o trastuzumab y lapatinib | Lapatinib o trastuzumab | RPC | RPC: Trastuzumab frente a Lapatinib sólo en mama: 41% contra 33% (OR, 1.41, IC95% CI 1.14–1.73, P=0.001). trastuzumab frente a Lapatinib en mama y ganglio: 38% contra 29% (OR, 1.50, IC95% 1.22–1.85, P=0.0001). combinación frente a trastuzumab en mama: 57.6% versus 44.6% (OR, 1.70, IC95% 1.33–2.19, P=0.0001) combinación frente a trastuzumab en mama y ganglio: 54% versus 41% (OR, 1.80, IC95% 1.39–2.32, P=0.00001) Respuesta clínica completa: Trastuzumab frente a Lapatinib (82,8% frente a 82,4%, OR, 0,99; IC95%: 0,75 a 1,32, P=0.95). |

| Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia. | | | | | | |
|---|---------------------------------|--|--|-------------|------------|--|
| Estudio | Diseño | Población/ pacientes | Intervención/ exposición | Comparación | Desenlaces | Resultados |
| | | | | | | <p>Combinación frente a trastuzumab (85,4% frente a 82,2%, OR, 1,34; IC95%: 0,91 a 1,98, P=0.14)</p> <p>Conservación de mama: trastuzumab frente a lapatinib (50,5% frente a 47,5%, O, 1,812; IC95% 0,91 a 1,38, P=0.27)</p> <p>Combinación frente a trastuzumab (45,7% frente a 44,3%, OR, 1,05; IC95% 0,79 a 1,40, P=0.73)</p> <p>Lapatinib: mayores proporciones de diarrea, trastornos de la piel, cambios bioquímicos hepáticos, infecciones e inflamación (P=0 0,05)</p> <p>Combinación: mayores proporciones de diarrea, otros síntomas del tracto digestivo, alteraciones bioquímicas hepáticas y trastornos de la piel.</p> |
| Pizzuti 2016 | ECA fase II Etiqueta abierta | 45 pacientes con CA de mama fase IIb-IIIa HER2 positivo | 4 ciclos de docetaxel neoadyuvante, 100 mg/m ² por vía intravenosa, además de trastuzumab 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. | | RPC | <p>RPC en 28 pacientes (62,2%) en general como en 6 (66,7%) del subgrupo inflamatoria.</p> <p>El análisis de regresión mostró una tasa de pCR 100% en los pacientes con un IMC ≥25 y con receptores hormonales negativos.</p> |
| Chen 2016 | RS y MA | 13 ECA, 9 en Adjuvante 4 en Neo 14546 pacientes | T + QT | QT | RPC | <p>Trastuzumab mejoró la RPC sin toxicidad adicional en el tratamiento neoadyuvante.</p> <p>T (61%; 150/246) fue significativamente mayor en comparación con el grupo C [48%; 116/244; RR = 1,29; IC95% (1,12 a 1,49); P = 0,0005].</p> |

| Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia. | | | | | | |
|---|--------|--------------------------|--|-------------|--|---|
| Estudio | Diseño | Población/ pacientes | Intervención/ exposición | Comparación | Desenlaces | Resultados |
| IETSI 2016: N° 007-SDEPFyOTS- DETS-IETSI-2016 | ETS | Cáncer de mama HER2 + | Seguridad y eficacia de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel en el tratamiento neoadyuvante de cáncer de mama localmente avanzando en pacientes con receptores her2 positivo, que no hayan recibido tratamiento previo. | | RPC Calidad de vida (cirugía conservadora de la mama) Eventos adversos | 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. |

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?

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

Tipo de Estudios

- Estudios de test diagnósticos, ensayos clínicos, estudios observacionales tipo cohorte o transversales. Revisiones sistemáticas con o sin metanálisis.

Tipo de Participantes

- Inclusión:
Pacientes con Ca de mama her 2 positivo no metastasico.

Tipo de Intervenciones

- Sistemas de clasificación de respuesta patológica.

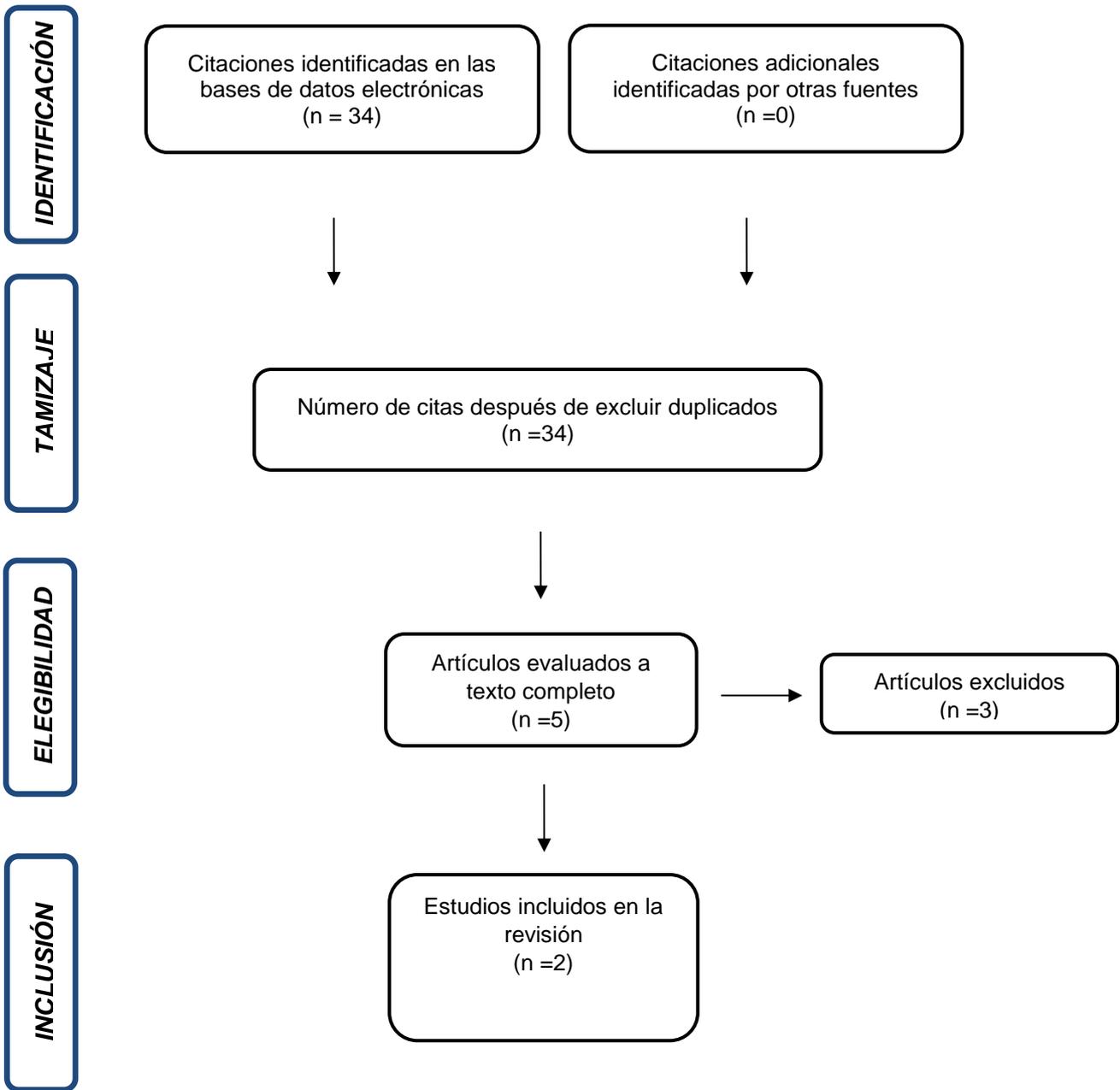
Tipo de desenlaces

- Desenlaces críticos.
Impacto en el pronóstico.
Reproducibilidad
Aplicabilidad
 - Desenlaces importantes.
Correlación entre escalas.
-

Estrategia de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas.

| Base de datos | Términos de búsqueda |
|----------------------|--|
| MEDLINE/EMBASE | <p>P: Breast Neoplasms[Mesh] OR Breast Neoplas*[tiab] OR Breast Tumor*[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Tumor*[tiab]).</p> <p>I: Pathologic Response*[Text Word]) AND (Comparison*[Text Word] OR Classifications*[Text Word]).</p> |

Flujograma del proceso de selección de estudios



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?

| Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia. | | | | | | |
|---|-------------------------------------|-------------------------|--|-------------|---|---|
| Estudio | Diseño | Población/ pacientes | Intervención/ exposición | Comparación | Desenlace | Resultados |
| Corben AD 2013 | ECA | 62 pacientes | <ul style="list-style-type: none"> 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) | | DDFS (distant disease-free survival) OS (overall survival) | OS HR: 2.06 (0.99 - 4.79), RDBN HR: 2.38 (0.84 - 8.15), RCB HR: 1.71 (0.90 - 3.45), Sataloff nodes DDFS HR: 2.56 (1.34 - 5.33), RDBN HR: 2.08 (0.89 - 5.83), RCB HR: 1.77 (1.04 - 3.15), Sataloff nodes |
| Hee Jin Lee 2015 | Estudio observacional retrospectivo | 588 pacientes | <ul style="list-style-type: none"> ypTNM residual cancer burden (RCB) residual disease in breast and nodes (RDBN) tumor response ratio Sataloff's classification Miller—Payne grading system | | Concordancia supervivencia | Para los tumores HER2 +, la asociación entre la supervivencia del paciente y los resultados de evaluación de la respuesta patológica variaron según el sistema utilizado, y ninguno dio lugar a distintas curvas de Kaplan-Meier. |

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?

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

Tipo de Estudios: Ensayos clínicos, estudios observacionales tipo cohorte o transversales. Revisiones sistemáticas con o sin meta análisis.

Tipo de Participantes

- Pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico que no recibieron neoadyuvancia.

Tipo de Intervenciones

- Terapia sistémica adyuvante.

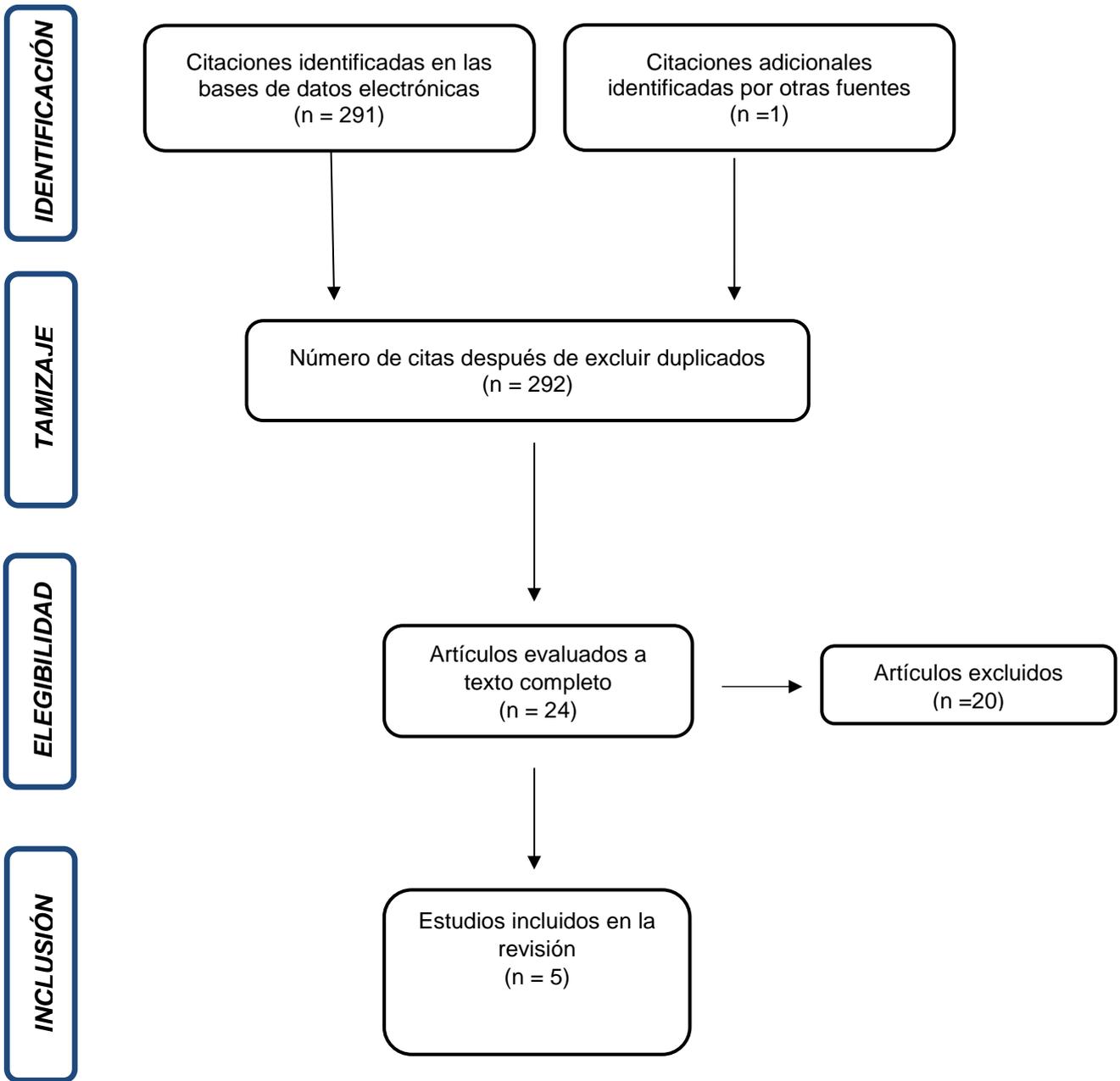
Tipo de desenlaces

- Desenlaces críticos.
 - Sobrevida libre de enfermedad.
 - Sobrevida global.
 - Efectos adversos.
 - Desenlaces Importantes.
 - Costos
 - Duración
 - Adherencia
-

Estrategia de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas.

| Base de datos | Términos de búsqueda |
|---------------|---|
| MEDLINE | <p>P: (((Breast Neoplasms[Mesh] OR Breast Neoplas*[tiab] OR Breast Tumor*[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Tumor*[tiab]) AND (Genes, erbB-2[Mesh] OR ERBB2 protein, human[Supplementary Concept] OR ERBB2[tiab] OR HER 2[tiab] OR HER2[tiab]])).</p> <p>I: ((Adjuvant Therapy[Mesh] OR Adjuvant[tiab]]).</p> <p>O: ("Survival"[Mesh]) OR "Mortality"[Mesh] OR "Disease-Free Survival"[Mesh])) AND ((Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb])).</p> |

Flujograma del proceso de selección de estudios



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?

| Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia. | | | | | | |
|---|-------------------------|--|--------------------------|-----------------------|---|---|
| Estudio | Diseño | Población/ pacientes | Intervención/ exposición | Comparación | Desenlaces | Resultados |
| Chan et al. 2016 | ECA fase 3, doble ciego | 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 hasta 2 años antes de la asignación al azar, sin evidencia de recurrencia. | Neratinib | Placebo | Supervivencia libre de enfermedad (DFS) a los 2 años Calidad de vida | HR: 0.67 [IC95%: 0.50-0.91] p=0.0091 DFS en Neratinib (1420 pacientes): 93.9% [IC95%: 92.4-95.2] p=0.009 DFS en Placebo (1420 pacientes): 91.6% [IC95%: 90.0-93.0] |
| O'Sullivan C., et al. 2015 | MA | 1) Diseño de estudio: 5 ensayos clínicos de trastuzumab 2) Tamaño de la muestra: 4220 pacientes con cáncer de mama HER2+ con tumores ≤ 2 cm | Trastuzumab (T) | No trastuzumab (No T) | DFS La supervivencia global (OS) | HR positivo (2263 pacientes): DFS T: 17.3% vs DFS no T: 24.3%, p<0.001 OS T: 7.8% vs OS no T: 11.6%, p=0.005 HR positivo con 0 ó 1 nodo+ (1092 pacientes): |

| Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia. | | | | | | |
|---|--------|--|--------------------------|-------------|------------|--|
| Estudio | Diseño | Población/ pacientes | Intervención/ exposición | Comparación | Desenlaces | Resultados |
| | | | | | | DFS T: 12.7% vs DFS no T: 19.4%, p=0.005 OS T:5.3% vs OS no T: 7.4%, p =0.12 HR negativo (1957 pacientes) DFS T: 24.0% vs DFS no T: 33.4%, p<0.001 OS T:12.4% vs OS no T: 21.2%, p<0.001 HR negativo con 0 ó 1 nodo+ (1040 pacientes): DFS T: 20.4% vs DFS no T: 26.3%, p=0.05 OS T:8.2% vs OS no T: 12.2%, p=0.84 |
| Strasser-Weippl K., et al. 2016 | ECA | 3161 mujeres con cáncer de mama precoz HER2+, libres | Lapatinib oral | Placebo | DFS | HR: 0.64, P=0.003 |

| Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia. | | | | | | |
|---|----------------------|--|--|-------------|--|--|
| Estudio | Diseño | Población/ pacientes | Intervención/ exposición | Comparación | Desenlaces | Resultados |
| | | de la enfermedad después de la quimioterapia adyuvante sin trastuzumab | | | Número necesario a tratar (NNT) | HR-, inicio de Lapatinib \leq 1 año del diagnóstico, DFS a los 2 años: 12.1%(2.1-22.1) DFS a los 5 años: 15.7% (4.1-27.2) NNT dependiendo del estado del nodo y el tiempo desde el diagnóstico fue de 5.9-15.9 |
| Chen 2016 | RS y MA | 13 ECA, 9 en Adjuvante 4 en Neo 14546 pacientes | T + QT | QT | DFS OS Respuesta patológica completa (RPC) | Trastuzumab redujo significativamente el riesgo de mortalidad comparado con el grupo C: HR = 0,79; IC 95% (0,68 a 0,92); P = 0,002. Riesgo de recurrencia en el grupo C (26,1%; 1.370 / 5.246) fue mayor en comparación con el grupo T [18,8%; 987 / 5.257; HR = 0,66; IC95% (0,58 a 0,75), p $2 < 0,00001$. |
| Kumler et al 2014 | Revisión sistemática | 9 ECA 2 en adyuvancia 7 en neoadyuvancia | Pertuzumab + T Lapatinib + T Trastuzumab DM1 | Trastuzumab | DFS Respuesta patológica completa (RPC) | Doble terapia anti HER 2 es probable que tenga avances sustanciales. Se necesita mayores estudios para identificar el subgrupo de pacientes que se beneficiaría de esta doble terapia los cuales no fueron |

| Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia. | | | | | | |
|--|---------------|-----------------------------|---------------------------------|--------------------|-------------------|--|
| Estudio | Diseño | Población/ pacientes | Intervención/ exposición | Comparación | Desenlaces | Resultados |
| | | | | | Eventos cardiacos | informados en esta revisión. Asimismo, los efectos adversos, incluida la cardiotoxicidad podría ser un factor limitante de su uso. |

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

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

Tipo de Estudios: Ensayos clínicos, estudios observacionales tipo cohorte o transversales. Revisiones sistemáticas con o sin meta análisis.

Tipo de Participantes

- Pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico que recibieron neoadyuvancia.

Tipo de Intervenciones

- Terapia sistémica adyuvante.

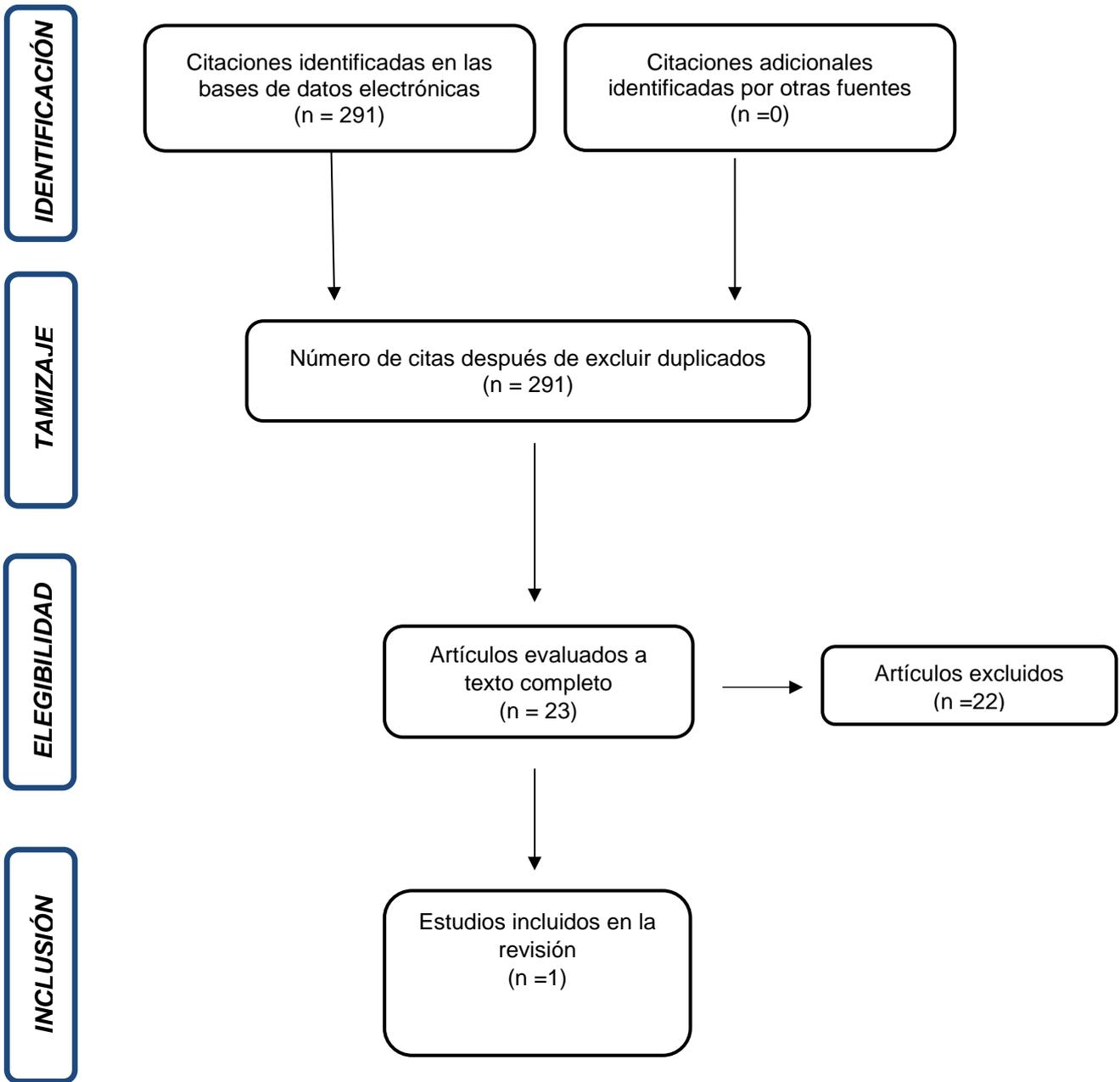
Tipo de desenlaces

- Desenlaces críticos.
Sobrevida libre de enfermedad.
Sobrevida global.
Efectos adversos.
 - Desenlaces Importantes.
Costos
Duración
Adherencia
-

Estrategia de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas.

| Base de datos | Términos de búsqueda |
|----------------------|--|
| MEDLINE | <p>P: (((Breast Neoplasms[Mesh] OR Breast Neoplas*[tiab] OR Breast Tumor*[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Tumor*[tiab]) AND (Genes, erbB-2[Mesh] OR ERBB2 protein, human[Supplementary Concept] OR ERBB2[tiab] OR HER 2[tiab] OR HER2[tiab]])).</p> <p>I: ((Adjuvant Therapy[Mesh] OR Adjuvant[tiab]]).</p> <p>O: (("Survival"[Mesh]) OR "Mortality"[Mesh] OR "Disease-Free Survival"[Mesh])) AND ((Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb])).</p> |

Flujograma del proceso de selección de estudios



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

| Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia. | | | | | | |
|---|--------------------------|---|-------------------------|-------------|---|---|
| Estudio | N° de estudios incluidos | Población/pacientes | Intervención/exposición | Comparación | Desenlaces | Resultados |
| Chan et al. 2016 | ECA fase 3, doble ciego | Mujeres \geq 18 años, o \geq 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 hasta 2 años antes de la asignación al azar, sin evidencia de recurrencia. | Neratinib | Placebo | Supervivencia libre de enfermedad (DFS) a los 2 años. | HR: 0.67 [IC95%: 0.50-0.91] p=0.0091 DFS en Neratinib (1420 pacientes): 93.9% [IC95%: 92.4-95.2] p=0.009 DFS en Placebo (1420 pacientes): 91.6% [IC95%: 90.0-93.0] |

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?

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

Tipo de Estudios: Ensayos clínicos, estudios observacionales tipo cohorte o transversales. Revisiones sistemáticas con o sin metanálisis.

Tipo de Participantes

- Pacientes con diagnóstico cáncer de mama HER 2 no metastásico.

Tipo de Intervenciones

- Momento óptimo del inicio de la terapia sistémica adyuvante.

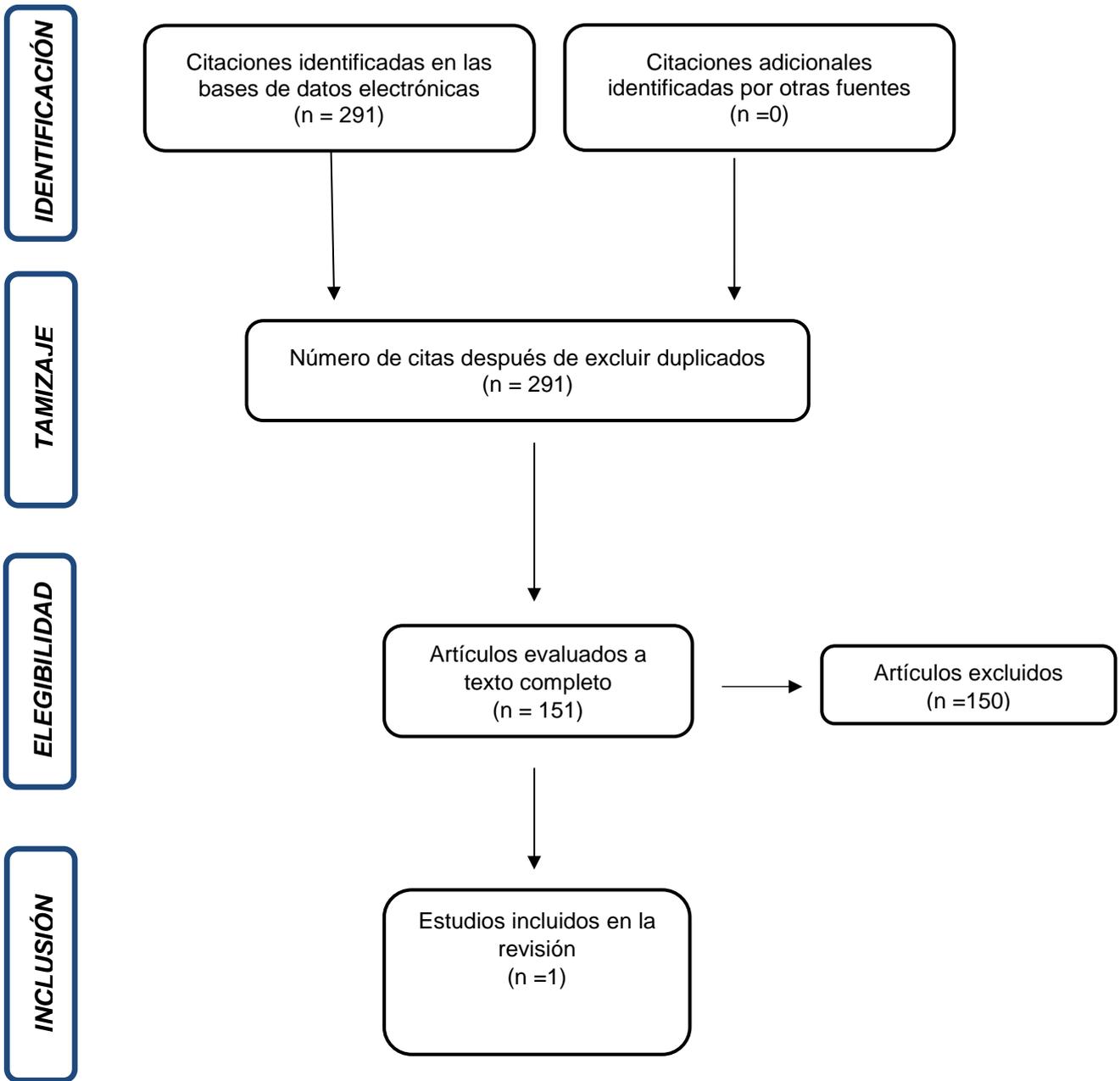
Tipo de desenlaces

- Desenlaces críticos.
Sobrevida libre de enfermedad.
Sobrevida global.
 - Desenlaces Importantes.
Efectos adversos.
Costos
Duración
Adherencia
-

Estrategia de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas.

| Base de datos | Términos de búsqueda |
|---------------|---|
| MEDLINE | <p>P: (((Breast Neoplasms[Mesh] OR Breast Neoplas*[tiab] OR Breast Tumor*[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Tumor*[tiab]) AND (Genes, erbB-2[Mesh] OR ERBB2 protein, human[Supplementary Concept] OR ERBB2[tiab] OR HER 2[tiab] OR HER2[tiab]])).</p> <p>I: ((Adjuvant Therapy[Mesh] OR Adjuvant[tiab]]).</p> <p>O: ("Survival"[Mesh]) OR "Mortality"[Mesh] OR "Disease-Free Survival"[Mesh])) AND ((Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb])).</p> |

Flujograma del proceso de selección de estudios



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?

| Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia. | | | | | | |
|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|
| Estudio | Diseño | Población/ pacientes | Intervención/ exposición | Comparación | Desenlaces | Resultados |
| Farolfi et al. | ECA fase III | 921 pacientes (18-70 años) con cáncer de mama precoz o de cualquier tamaño con 1-3 ganglios axilares positivos o tumores > 1 cm con ganglios negativos. | Tiempo de Iniciación de la quimioterapia adyuvante (TIQA)<7 semanas | Tiempo de Iniciación de la quimioterapia adyuvante ≥7 semanas | La supervivencia global (OS) | <p>HR: 1.15 (IC95%:1.02–1.30, p= 0.019).</p> <p>hasta las 7 semanas</p> <p>TIQA <7 semanas:</p> <p>OS a los 8-años: 88% (IC95%: 85–90) (p= 0.043)</p> <p>DFS:74% (IC95%:70-77) (p= 0.076)</p> <p>TIQA≥7 semanas:</p> <p>OS a los 8 años: 78% (IC95%:68–87)</p> <p>DFS: 62% (IC95%:52-73)</p> |

Pregunta 10. ¿Cuál es el óptimo tiempo de tratamiento con trastuzumab en la terapia sistémica adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico?

Criterios de Elegibilidad de los Estudios

Tipo de Estudios: Ensayos clínicos, estudios observacionales tipo cohorte o transversales. Revisiones sistemáticas con o sin metanálisis.

Tipo de Participantes

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER 2 no metastásico.

Tipo de Intervenciones

- Optimo tiempo de tratamiento con trastuzumab en la terapia sistémica adyuvante.

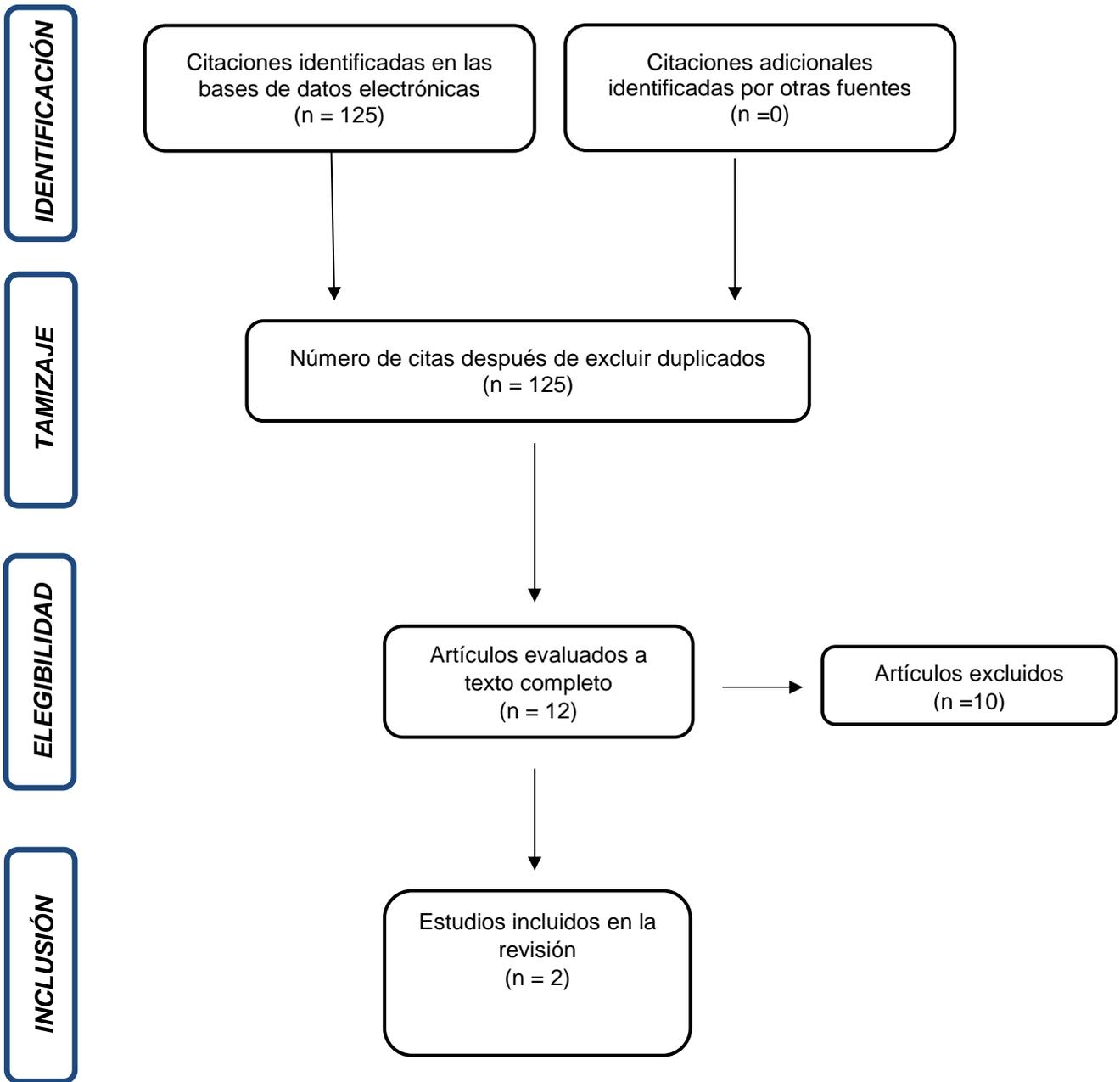
Tipo de desenlaces

- Desenlaces críticos.
 - Sobrevida libre de enfermedad.
 - Sobrevida global.
 - Desenlaces importantes.
 - Efectos adversos.
 - Costos
 - Duración
 - Adherencia
-

Estrategia de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas.

| Base de datos | Términos de búsqueda |
|---------------|---|
| MEDLINE | <p>P: (((Breast Neoplasms[Mesh] OR Breast Neoplas*[tiab] OR Breast Tumor*[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Tumor*[tiab]) AND (Genes, erbB-2[Mesh] OR ERBB2 protein, human[Supplementary Concept] OR ERBB2[tiab] OR HER 2[tiab] OR HER2[tiab]))).</p> <p>I: ((Adjuvant Therapy[Mesh] OR Adjuvant[tiab]) AND ("Trastuzumab"[Mesh]))).</p> <p>O: ("Survival"[Mesh] OR "Mortality"[Mesh] OR "Disease-Free Survival"[Mesh])) AND ((Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb])).</p> |

Flujograma del proceso de selección de estudios



Pregunta 10. ¿Cuál es el óptimo tiempo de tratamiento con trastuzumab en la terapia sistémica adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico?

| Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia. | | | | | | |
|---|--|---|---------------------------------|-------------------------------------|--|--|
| Estudio | Diseño | Población/ pacientes | Intervención/ exposición | Comparación | Desenlaces | Resultados |
| Mavroudis, D., et al. (2015) | Estudio multicéntrico randomizado por el Hellenic Oncology Research Group (HORG) | 481 mujeres de 18–75 años con cáncer de mama temprano invasivo confirmado histológicamente con sobreexpresión HER2 fueron randomizadas. | Trastuzumab por 12 meses | Trastuzumab por 6 meses | Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (DFS a los 3 años) La supervivencia global (OS) Toxicidad | 12 meses: recaída: 7.1% (P = 0.08). DFS a los 3 años: 95.7%, 6 meses: recaída: 11.7%. DFS a los 3 años: 93.3%. HR= 1.57; IC95%:0.86–2.10; P = 0.137). No hubo diferencia en términos de OS y de cardiotoxicidad en los dos grupos. El estudio no pudo demostrar la no inferioridad para el brazo de 6 meses. Los resultados apoyan aún más el tratamiento adyuvante actual estándar de trastuzumab por 12 meses. |
| Icli, F., et al. (2015) | Observacional | 680 pacientes con cáncer de mama temprano HER2 | Trastuzumab por 1 año (T 1 año) | Trastuzumab por 9 semanas (T 9 sem) | Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (DFS a los 3 años) Efectos adversos | HR: 0.675; (IC95 %: 0.370–1.231; p = 0.200). DFS a los 3 años de T 1año: 86.4%; p = 0.617 DFS a los 3 años de T 9 sem: 88.3%). Cardiotoxicidad T |

| Características de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia. | | | | | | |
|---|--------|----------------------|--------------------------|-------------|------------|-----------------------------------|
| Estudio | Diseño | Población/ pacientes | Intervención/ exposición | Comparación | Desenlaces | Resultados |
| | | | | | | 1año:7.8%; T 9 sem:2%; p = 0.004. |

Anexo N° 8: ADAPTE aceptabilidad y aplicabilidad

| Pregunta clínica 1: | ASCO 2014 |
|---|------------------|
| ¿Cuál es el mejor método para la obtención de muestra para realizar el diagnóstico de HER 2? | ASCO 2014 |
| En general, la recomendación es aceptable. | SI |
| El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto. | SI |
| El beneficio de la intervención es suficiente comparado con otro manejo disponible. | SI |
| La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados. | SI |
| Comentarios: | |
| En general, la recomendación es aplicable. | SI |
| La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso. | SI |
| La intervención / equipo está disponible en el contexto de uso. | SI |
| La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso. | SI |
| No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la recomendación. | SI |
| Comentarios: | |

| Pregunta clínica 2: | ASCO 2014 |
|--|------------------|
| ¿Cuál es el algoritmo de pruebas óptimo para evaluar la condición HER 2? | |
| En general, la recomendación es aceptable. | SI |
| El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto. | SI |
| El beneficio de la intervención es suficiente comparado con otro manejo disponible. | SI |
| La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados. | SI |
| Comentarios: | |
| En general, la recomendación es aplicable. | SI |
| La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso. | SI |
| La intervención / equipo está disponible en el contexto de uso. | SI |
| La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso. | SI |
| No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la recomendación | SI |
| Comentarios: | |

| Pregunta clínica 3: | | |
|--|------------------|------------------|
| ¿Cuál es el óptimo método diagnóstico de hibridación in situ de HER 2 con resultado de inmunohistoquímica ++? | ASCO 2014 | ESMO 2015 |
| En general, la recomendación es aceptable. | SI | SI |
| El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto. | SI | SI |
| El beneficio de la intervención es suficiente comparado con otro manejo disponible. | SI | SI |
| La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados. | SI | SI |
| Comentarios: | | |
| En general, la recomendación es aplicable. | SI | SI |
| La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso. | SI | SI |
| La intervención / equipo está disponible en el contexto de uso. | Dudoso | Dudoso |
| La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso. | SI | SI |
| No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la recomendación. | SI | SI |
| Comentarios: Los métodos recomendados con un resultado inmunohistoquímica ++ son preferentemente bright-field ISH (CISH o SISH) o FISH, los cuales deben implementarse en cada unidad ejecutora. | | |

| Pregunta clínica 4: | ASCO 2014 |
|---|-----------|
| ¿Qué estrategias pueden ayudar a asegurar el rendimiento óptimo, interpretación y el reporte de las pruebas establecidas en el diagnóstico HER 2? | |
| En general, la recomendación es aceptable. | SI |
| El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto. | DUDOSO |
| El beneficio de la intervención es suficiente comparado con otro manejo disponible. | SI |
| La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados. | SI |
| Comentarios: | |
| En general, la recomendación es aplicable. | SI |
| La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso. | SI |
| La intervención / equipo está disponible en el contexto de uso. | SI |
| La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso. | SI |
| No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la recomendación. | SI |
| Comentarios: | |

| Pregunta clínica 5: | SIGN 2015 | NCCN 2016 | ESMO 2015 |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| ¿Cuál es el óptimo esquema de terapia sistémica neoadyuvante? | | | |
| En general, la recomendación es aceptable. | SI | SI | SI |
| El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto. | SI | SI | SI |
| El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible. | SI | SI | SI |
| La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados. | SI | SI | SI |
| Comentarios: | | | |
| En general, la recomendación es aplicable. | SI | SI | SI |
| La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso. | SI | SI | SI |
| La intervención / equipo está disponible en el contexto de uso. | SI | SI | SI |
| La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso. | SI | SI | SI |
| No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la recomendación. | SI | SI | SI |
| Comentarios: | | | |

| Pregunta clínica 6: | ESMO 2015 |
|---|------------------|
| ¿Cuál es la escala óptima de valoración de la respuesta patológica de la terapia sistémica neoadyuvante? | |
| En general, la recomendación es aceptable. | SI |
| El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto. | DUDOSO |
| El beneficio de la intervención es suficiente comparado con otro manejo disponible. | DUDOSO |
| La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados. | SI |
| Comentarios: | |
| En general, la recomendación es aplicable. | SI |
| La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso. | SI |
| La intervención / equipo está disponible en el contexto de uso. | SI |
| La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso. | SI |
| No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la recomendación. | SI |
| Comentarios: | |

| Pregunta clínica 7: | ONTA 2014 | SIGN 2013 | NCCN 2016 | ESMO 2015 |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ¿Cuál es el óptimo esquema de terapia sistémica adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico que no recibieron neoadyuvancia? | | | | |
| En general, la recomendación es aceptable. | SI | SI | SI | SI |
| El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto. | SI | SI | SI | SI |
| El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible. | SI | SI | SI | SI |
| La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados. | SI | SI | SI | SI |
| Comentarios: | | | | |
| En general, la recomendación es aplicable. | SI | SI | SI | SI |
| La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso. | SI | SI | SI | SI |
| La intervención / equipo está disponible en el contexto de uso. | SI | SI | SI | SI |
| La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso. | SI | SI | SI | SI |
| No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la recomendación. | SI | SI | SI | SI |
| Comentarios: | | | | |

| Pregunta clínica 8: | NCCN 2016 |
|---|------------------|
| ¿Cuál es el óptimo esquema de terapia sistémica adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico que recibieron neoadyuvancia? | |
| En general, la recomendación es aceptable. | SI |
| El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto. | SI |
| El beneficio de la intervención es suficiente comparado con otro manejo disponible. | SI |
| La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde seran usados. | SI |
| Comentarios: | |
| En general, la recomendación es aplicable. | SI |
| La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso. | SI |
| La intervención / equipo está disponible en el contexto de uso. | SI |
| La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso. | SI |
| No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la recomendación. | SI |
| Comentarios: | |

| Pregunta clínica 9: | | |
|--|------------------|------------------|
| ¿Cuál es el momento óptimo del inicio de la terapia sistémica adyuvante después de la cirugía? | SIGN 2013 | ESMO 2015 |
| En general, la recomendación es aceptable. | SI | SI |
| El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto. | SI | SI |
| El beneficio de la intervención es suficiente comparado con otro manejo disponible. | SI | SI |
| La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados. | SI | SI |
| Comentarios: | | |
| En general, la recomendación es aplicable. | SI | SI |
| La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso. | SI | SI |
| La intervención / equipo está disponible en el contexto de uso. | DUDOSO | DUDOSO |
| La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso. | SI | SI |
| No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la recomendación. | SI | SI |
| Comentarios: Los metodos recomendados con un resultado inmunohistoquímica ++ son preferentemente bright-field ISH (CISH o SISH) o FISH, los cuales deben implementarse en cada unidad ejecutora. | | |

| Pregunta clínica 10: | ONTA 2014 | NCCN 2016 | ESMO 2015 |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| ¿Cuál es el óptimo tiempo de tratamiento con trastuzumab en la terapia sistémica adyuvante? | | | |
| En general, la recomendación es aceptable. | SI | SI | SI |
| El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto. | SI | SI | SI |
| El beneficio de la intervención es suficiente comparado con otro manejo disponible. | SI | SI | SI |
| La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados. | SI | SI | SI |
| Comentarios: | | | |
| En general, la recomendación es aplicable. | SI | SI | SI |
| La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso. | SI | SI | SI |
| La intervención / equipo está disponible en el contexto de uso. | SI | SI | SI |
| La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso. | SI | SI | SI |
| No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la recomendación. | SI | SI | SI |
| Comentarios: | | | |

Anexo N° 9: Tablas GRADE

Pregunta 1: ¿Debería usarse biopsia core para diagnosticar HER2 positivo en cáncer de mama?

| | |
|--------------------|-----------------------------|
| Sensitivity | 0.92 (95% CI: 0.86 a 0.95). |
| Specificity | 0.98 (95% CI: 0.97 a 0.99). |

| Resultado | Nº de estudios (Nº de pacientes) | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia | | | | | Efecto por 1000 pacientes/año | QoE de precisión de la prueba |
|---|----------------------------------|----------------------|--|---------------------|----------------|-------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | probabilidad pre-test de 10% | |
| Verdaderos positivos (pacientes con) | 6 estudios 1505 pacientes | corte transversal | serio ¹ | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | 92 (86 a 95) | ⊕⊕⊕○ MODERADO |
| Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener) | | | | | | | | 8 (5 a 14) | |

| Resultado | Nº de estudios (Nº de pacientes) | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia | | | | | Efecto por 1000 pacientes/año | QoE de precisión de la prueba |
|---|-----------------------------------|----------------------|--|---------------------|----------------|-------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | probabilidad pre-test de 10% | |
| Verdaderos negativos (pacientes sin) | 6 estudios 1505 pacientes | corte transversal | serio ¹ | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | 882 (873 a 891) | ⊕⊕⊕○ MODERADO |
| Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como) | | | | | | | | 18 (9 a 27) | |

Pregunta 3: Debería usarse CISH para diagnosticar HER 2 positivo en cáncer de mama no metastasico?

| | |
|-------------|----------------------------|
| Sensitivity | 1.00 (95% CI: 0.16 a 1.00) |
| Specificity | 1.00 (95% CI: 0.79 a 1.00) |

| | | | |
|--------------|-----|--|--|
| Prevalencias | 10% | | |
|--------------|-----|--|--|

| Resultado | Nº de estudios (Nº de pacientes) | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia | | | | | Effect per 1,000 patients tested | QoE de precisión de la prueba |
|---|--------------------------------------|--|--|---------------------|--------------------|-------------|----------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | probabilidad pre-test de 10% | |
| verdaderos positivos (pacientes con) | 1 estudio 16 pacientes | corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte) | no es serio | no es serio | serio ¹ | no es serio | ninguno | 100 (16 a 100) | ⊕⊕⊕○ MODERADO |
| Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener) | | | | | | | | 0 (0 a 84) | |
| Verdaderos negativos (pacientes sin) | 1 estudio 18 pacientes | corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte) | no es serio | no es serio | serio ¹ | no es serio | ninguno | 900 (711 a 900) | ⊕⊕⊕○ MODERADO |
| Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como) | | | | | | | | 0 (0 a 189) | |

Pregunta 3: Debería usarse SISH para diagnosticar HER 2 positivo en cáncer de mama no metastásico?

| | |
|-------------|----------------------------|
| Sensitivity | 0.80 (95% CI: 0.44 a 0.97) |
| Specificity | 0.91 (95% CI: 0.78 a 0.97) |

| | | | |
|--------------|-----|--|--|
| Prevalencias | 10% | | |
|--------------|-----|--|--|

| Resultado | Nº de estudios (Nº de pacientes) | Diseño de estudio | Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia | | | | | Effect per 1,000 patients tested | QoE de precisión de la prueba |
|---|-----------------------------------|--|--|---------------------|----------------|-------------|----------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | probabilidad pre-test de 10% | |
| verdaderos positivos (pacientes con) | 1 estudio 54 pacientes | corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte) | no es serio | no es serio | serio | no es serio | ninguno | 80 (44 a 97) | ⊕⊕⊕○ MODERADO |
| Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener) | | | | | | | | 20 (3 a 56) | |
| Verdaderos negativos (pacientes sin) | 1 estudio 54 pacientes | corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte) | no es serio | no es serio | serio | no es serio | ninguno | 819 (702 a 873) | |
| Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como) | | | | | | | | 81 (27 a 198) | |

Pregunta 5: Traztuzumab + quimioterapia comparado con quimioterapia para cáncer de mama HER 2+

| Evaluación de la calidad | | | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|---|--------------------|-----------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------|--|---------------|-------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Traztuzumab + Quimioterapia | Quimioterapia | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Respuesta Patológica Completa (seguimiento: rango 36.1 meses a 38.4 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | ensayos aleatorios | no es serio | no es serio | no es serio | serio ¹ | ninguno | 150/246 (61.0%) | 116/244 (47.5%) | RR 1.29 (1.12 a 1.49) | 138 más por 1.000 (de 57 más a 233 más) | ⊕⊕⊕○ MODERADA | IMPORTANTE |

Pregunta 6: ¿Deberían usarse sistemas de clasificación de respuesta patológica vs. estándar para valoración de la respuesta patológica de la terapia sistémica neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 no metastásico?

| Evaluación de la calidad | | | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|--|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|---|---------------|-----------------------|--|------------------|-------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Sistemas de clasificación de respuesta patológica | estándar | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| sobrevida global (seguimiento: media 93 meses ; evaluado con : RBDN) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensayos aleatorios | serio ¹ | no es serio | serio ¹ | serio ² | ninguno | 12/60 (20.0%) | 13/62 (21.0%) | HR 2.06 (0.99 a 4.79) | 174 más por 1.000 (de 2 menos a 466 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| sobrevida global (seguimiento: media 93 meses ; evaluado con : RCB) | | | | | | | | | | | | |

| Evaluación de la calidad | | | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|--|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|---|------------------|---------------------------------|---|------------------|-------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Sistemas de clasificación de respuesta patológica | estándar | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| 1 | ensayos aleatorios | serio ¹ | no es serio | serio ¹ | serio ² | ninguno | 11/56 (19.6%) | 13/62 (21.0%) | HR 2.38 (0.84 a 8.15) | 219 más por 1.000 (de 30 menos a 643 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| sobrevida global (seguimiento: media 93 meses ; evaluado con : Sataloff nodes) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensayos aleatorios | serio ¹ | no es serio | serio ¹ | serio ² | ninguno | 11/58 (19.0%) | 13/62 (21.0%) | HR 1.71 (0.90 a 3.45) | 122 más por 1.000 (de 19 menos a 346 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| sobrevida global (seguimiento: media 93 meses ; evaluado con : Sataloff tumor) | | | | | | | | | | | | |

| Evaluación de la calidad | | | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|---|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|---|------------------|---------------------------------|--|------------------|-------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Sistemas de clasificación de respuesta patológica | estándar | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| 1 | ensayos aleatorios | serio ¹ | no es serio | serio ¹ | serio ² | ninguno | 11/57 (19.3%) | 13/62 (21.0%) | HR 0.58 (0.29 a 1.06) | 82 menos por 1.000 (de 11 más a 144 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| sobrevida global (seguimiento: media 93 meses ; evaluado con : MPG) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensayos aleatorios | serio ¹ | no es serio | serio ¹ | serio ² | ninguno | 11/57 (19.3%) | 13/62 (21.0%) | HR 1.41 (0.85 a 2.39) | 73 más por 1.000 (de 28 menos a 220 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

Pregunta 7: Trastuzumab más quimioterapia comparado con quimioterapia sola para tratamiento adyuvante en cancer de mama no metastásico

| Evaluación de la calidad | | | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|-------------------------------|--------------------|-----------------|----------------|---------------------|-------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------------------|---|------------------|-------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | trastuzumab más quimioterapia | quimioterapia sola | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Sobrevida Global | | | | | | | | | | | | |
| 8 | ensayos aleatorios | no es serio | no es serio | serio ¹ | no es serio | ninguno | 518/5493 (9.4%) | 817/6559 (12.5%) | RR 0.79 (0.68 a 0.92) | 26 menos por 1,000 (de 10 menos a 40 menos) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | CRÍTICO |
| Sobrevida libre de enfermedad | | | | | | | | | | | | |

| Evaluación de la calidad | | | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|--------------------------|--------------------|-----------------|----------------|---------------------|-------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------|-----------------------|--|------------------|-------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | trastuzumab más quimioterapia | quimioterapia sola | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| 6 | ensayos aleatorios | no es serio | no es serio | serio ¹ | no es serio | ninguno | 987/5257 (18.8%) | 1370/5246 (26.1%) | HR 0.66 (0.58 a 0.75) | 80 menos por 1,000 (de 58 menos a 100 menos) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | CRÍTICO |

Pregunta 3. QUADAS

| Evaluación de riesgo de sesgos de estudios de pruebas diagnósticas mediante el instrumento QUADAS-2 | | | | | | | |
|---|-----------------------------|---------------|----------------------|------------------|--|---------------|----------------------|
| Estudio | Probabilidad de sesgos | | | | Preocupación de la aplicabilidad de los resultados | | |
| | Selección de los individuos | Prueba Índice | Prueba de referencia | Flujos y tiempos | Selección de los pacientes | Prueba Índice | Prueba de referencia |
| Jacquemier J 2013 | alta | baja | baja | baja | baja | baja | baja |

Pregunta 5. AMSTAR

| Nombre: Chen 2016 | | |
|---|-----------------------|---|
| <p>1 ¿Existe un protocolo previo?</p> <p>La pregunta de investigación y los criterios de inclusión deben estar determinados antes de realizar la revisión.</p> | Sí | X |
| | No | |
| | No se puede contestar | |
| | No aplicable | |
| <p>2 ¿Se realizó extracción de los datos y selección de estudios duplicados?</p> <p>Deben existir por lo menos dos revisores independientes para la extracción de los datos y un procedimiento de consenso para las discordancias.</p> | Sí | X |
| | No | |
| | No se puede contestar | |
| | No aplicable | |
| <p>3 ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica?</p> <p>Se deben utilizar por lo menos dos bases de datos. El reporte debe incluir los años y las bases (Central, EMBASE, MEDLINE), así como los términos MESH de texto libre utilizados en la estrategia de búsqueda. Estos contenidos deben estar como suplementos.</p> | Sí | X |
| | No | |
| | No se puede contestar | |
| | No aplicable | |
| <p>4 ¿Se utilizó como criterio de inclusión el estado de publicación de la literatura?</p> <p>Los autores deben manifestar si incluyeron en su búsqueda todos los reportes independientemente del tipo de publicación. Los autores deben especificar si excluyeron o no algunos reportes (de la revisión sistemática), basados en el tipo de publicación.</p> | Sí | X |
| | No | |
| | No se puede contestar | |
| | No aplicable | |
| <p>5 ¿Se ha incluido una lista de los estudios (incluidos y no incluidos)?</p> <p>Una lista de estudios incluidos y excluidos debería ser provista.</p> <p>Nota: Es aceptable si los estudios excluidos son referenciados. Si hay un enlace electrónico a la lista, pero el vínculo no se encuentra, seleccionar "no".</p> | Sí | |
| | No | |
| | No se puede contestar | X |
| | No aplicable | |
| <p>6 ¿Se provee información de las características de los estudios?</p> <p>Esta información deberá ser presentada en una tabla, con descripción de los participantes, las intervenciones y los desenlaces. Asimismo, características como edad, sexo, raza, datos socioeconómicos, duración de la enfermedad, gravedad y comorbilidad</p> | Sí | X |
| | No | |
| | No se puede contestar | |
| | No aplicable | |

| | | |
|--|-----------------------|---|
| <p>7 ¿Se evaluó la calidad de los estudios incluidos?</p> <p>La metodología deberá estar descrita a priori, es decir, si los autores sólo incluirán ECAs, doble ciego, uso de placebo, etc.</p> | Sí | X |
| | No | |
| | No se puede contestar | |
| | No aplicable | |
| <p>8 ¿La calidad científica de los estudios científicos fue utilizada apropiadamente para formular conclusiones?</p> <p>Los resultados del rigor metodológico y calidad científica deben ser considerados en el análisis y las conclusiones de la revisión y manifestados explícitamente en la formulación de las recomendaciones.</p> | Sí | X |
| | No | |
| | No se puede contestar | |
| | No aplicable | |
| <p>9 ¿Los métodos para combinar los resultados fueron apropiados?</p> <p>Se deben combinar estudios homogéneos (chi square).</p> | Sí | X |
| | No | |
| | No se puede contestar | |
| | No aplicable | |
| <p>10 ¿Se evaluó la posibilidad de sesgo de publicación?</p> <p>Una evaluación del sesgo de publicación debería incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráficos en embudo como funnel plot, otras pruebas disponibles) y/o pruebas estadísticas (ejemplo prueba de regresión de Egger, Hedges-Olken).</p> | Sí | X |
| | No | |
| | No se puede contestar | |
| | No aplicable | |
| <p>11 ¿Se declararon los conflictos de interés?</p> <p>Las fuentes potenciales de apoyo deben estar claramente reconocidas tanto en la revisión sistemática como en los estudios incluidos.</p> | Sí | |
| | No | X |
| | No se puede contestar | |
| | No aplicable | |
| Puntaje | 8 | |

Pregunta 6. Cochrane

| Tabla 5.2.b.1 | | | |
|---|-------------------------------|---|--|
| Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane) | | | |
| Evaluaciones del riesgo de sesgo | | | |
| Nombre: Corben 2013 | | | |
| Item | Descripción (cita) | Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación | Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, bajo riesgo, riesgo poco claro) |
| Sesgo de selección | | | |
| Generación de la secuencia de aleatorización | Open Label | Uso de generador de números aleatorios por ordenador. | Alto riesgo |
| Ocultación de la asignación | Open Label | Asignación central basada en la web. Dosis indistinguibles en aparición externa. | Alto riesgo |
| Sesgo de realización | | | |
| Cegamiento de los participantes y del personal | Open Label | Cegamiento asegurado de los participantes y del personal. | Alto riesgo |
| Sesgo de detección | | | |
| Cegamiento de los evaluadores del resultado | Open Label | Cegamiento asegurado de los evaluadores. | Bajo riesgo |
| Sesgo de desgaste | | | |
| Manejo de los datos de resultado incompletos | No sesgo identificado. | Datos faltantes son por el mismo motivo (alta precoz) y lo que puede haberse alterado no es la comparación de eficacia sino la | Bajo riesgo |

| | | | |
|---|------------------------|---|-------------|
| | | incidencia de eventos adversos. | |
| Sesgo de notificación | | | |
| Notificación selectiva de resultados | No sesgo identificado. | La publicación incluyó todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron. | Bajo riesgo |
| Otros sesgos | | | |
| | | | |

Pregunta 7. AMSTAR

| Nombre: Chen 2016 | | |
|---|-----------------------|---|
| <p>1 ¿Existe un protocolo previo?</p> <p>La pregunta de investigación y los criterios de inclusión deben estar determinados antes de realizar la revisión.</p> | Sí | X |
| | No | |
| | No se puede contestar | |
| | No aplicable | |
| <p>2 ¿Se realizó extracción de los datos y selección de estudios duplicados?</p> <p>Deben existir por lo menos dos revisores independientes para la extracción de los datos y un procedimiento de consenso para las discordancias.</p> | Sí | X |
| | No | |
| | No se puede contestar | |
| | No aplicable | |
| <p>3 ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica?</p> <p>Se deben utilizar por lo menos dos bases de datos. El reporte debe incluir los años y las bases (Central, EMBASE, MEDLINE) así como los términos MESH de texto libre utilizados en la estrategia de búsqueda. Estos contenidos deben estar como suplementos</p> | Sí | X |
| | No | |
| | No se puede contestar | |
| | No aplicable | |
| <p>4 ¿Se utilizó como criterio de inclusión el estado de publicación de la literatura?</p> <p>Los autores deben manifestar si incluyeron en su búsqueda todos los reportes independientemente del tipo de publicación. Los autores deben especificar si excluyeron o no algunos reportes (de la revisión sistemática), basados en el tipo de publicación.</p> | Sí | X |
| | No | |
| | No se puede contestar | |
| | No aplicable | |
| <p>5 ¿Se ha incluido una lista de los estudios (incluidos y no incluidos)?</p> <p>Una lista de estudios incluidos y excluidos debería ser provista.</p> <p>Nota: Es aceptable si los estudios excluidos son referenciados. Si hay un enlace electrónico a la lista, pero el vínculo no se encuentra, seleccionar "no".</p> | Sí | |
| | No | |
| | No se puede contestar | X |
| | No aplicable | |
| <p>6 ¿Se provee información de las características de los estudios?</p> <p>Esta información deberá ser presentada en una tabla, con descripción de los participantes, las intervenciones y los desenlaces. Asimismo, características como edad, sexo, raza, datos socioeconómicos, duración de la enfermedad, gravedad y comorbilidad.</p> | Sí | X |
| | No | |
| | No se puede contestar | |
| | No aplicable | |

| | | |
|--|-----------------------|---|
| <p>7 ¿Se evaluó la calidad de los estudios incluidos?</p> <p>La metodología deberá estar descrita a priori, es decir, si los autores sólo incluirán ECAs, doble ciego, uso de placebo, etc.</p> | Sí | X |
| | No | |
| | No se puede contestar | |
| | No aplicable | |
| <p>8 ¿La calidad científica de los estudios científicos fue utilizada apropiadamente para formular conclusiones?</p> <p>Los resultados del rigor metodológico y calidad científica deben ser considerados en el análisis y las conclusiones de la revisión y manifestados explícitamente en la formulación de las recomendaciones.</p> | Sí | X |
| | No | |
| | No se puede contestar | |
| | No aplicable | |
| <p>9 ¿Los métodos para combinar los resultados fueron apropiados?</p> <p>Se deben combinar estudios homogéneos (chi square).</p> | Sí | X |
| | No | |
| | No se puede contestar | |
| | No aplicable | |
| <p>10 ¿Se evaluó la posibilidad de sesgo de publicación?</p> <p>Una evaluación del sesgo de publicación debería incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráficos en embudo como funnel plot, otras pruebas disponibles) y/o pruebas estadísticas (ejemplo prueba de regresión de Egger, Hedges-Olken)</p> | Sí | |
| | No | X |
| | No se puede contestar | |
| | No aplicable | |
| <p>11 ¿Se declararon los conflictos de interés?</p> <p>Las fuentes potenciales de apoyo deben estar claramente reconocidas tanto en la revisión sistemática como en los estudios incluidos</p> | Sí | |
| | No | X |
| | No se puede contestar | |
| | No aplicable | |
| Puntaje | 8 | |