



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo de Cáncer de Mama HER-2 positivo no metastásico

“Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia”
“Decenio de la igualdad de oportunidades para mujeres y hombres”

**RESOLUCIÓN DE INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN N° 140 -IETSI-ESSALUD-2021**

Lima, 30 DIC. 2021

VISTA:

La Nota N° 57-DGPCFyT-IETSI-ESSALUD-2021 de fecha 30 de diciembre de 2021, elaborada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI; y,

CONSIDERANDO:

Que, el numeral 1.2 del artículo 1 de la Ley N° 27056, Ley de Creación del Seguro Social de Salud, establece que EsSalud tiene por finalidad dar cobertura a los asegurados y sus derechohabientes, a través del otorgamiento de prestaciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, prestaciones económicas y prestaciones sociales que corresponden al régimen contributivo de la Seguridad Social en Salud, así como otros seguros de riesgos humanos”;

Que, el artículo 200 del Reglamento de Organización y Funciones del Seguro Social de Salud (ESSALUD), aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 656-PE-ESSALUD-2014 y sus modificatorias, señala que el IETSI es el órgano desconcentrado responsable, entre otras funciones, del petitorio de medicamentos y del listado de bienes de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica en la institución;

Que, mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015 se aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del IETSI, el cual establece en su artículo 5, inciso j, como una de sus funciones “Evaluar y aprobar guías de práctica clínica, así como elaborar las mismas en casos se traten de temas priorizados en ESSALUD”;

Que, el artículo 8 del Reglamento de Organización y Funciones del IETSI, incisos d y e respectivamente, establece que la Dirección del Instituto es el órgano responsable de “Aprobar las prioridades en la evaluación de tecnologías sanitarias, la elaboración de guías de práctica clínica y el desarrollo de la investigación” y “Conducir la evaluación sistemática y objetiva de tecnologías sanitarias, la elaboración de guías de práctica clínica y el desarrollo de la investigación en salud en ESSALUD”;

Que, asimismo, el artículo 16 del citado Reglamento, inciso f, establece que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia es el órgano de línea encargado de “Elaborar o adaptar y proponer la aprobación de las guías de práctica clínicas priorizadas” (sic);

Que, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA del Ministerio de Salud, se aprueba el Documento Técnico “Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica”, el cual es de obligatorio cumplimiento para el Ministerio de Salud y los establecimientos de salud públicos, entre los cuales este documento normativo considera a EsSalud;



Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 12-IETSI-ESSALUD-2016 se aprueba la Directiva N° 02-IETSI-ESSALUD-2016 "Directiva para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en ESSALUD", la cual establece las normas, criterios y procedimientos que regulan la priorización, elaboración, evaluación, aprobación y difusión de Guías de Práctica Clínica en EsSalud, acorde con la normativa sectorial;


Que, mediante el documento de Vista, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia remite el Informe N° 028-DGPCFVyTV/2021 y sus anexos, el cual contiene el sustento de la propuesta de "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo de Cáncer de Mama HER 2 Positivo No Metastásico" en sus versiones extensa, corta, y anexos, y solicita la emisión del acto resolutorio respectivo para su aprobación;

Que, por tanto, toda vez que la propuesta remitida se ha efectuado de conformidad con la normativa institucional, así como con las demás normas de nuestro ordenamiento jurídico que guardan relación con la materia, corresponde proceder con la aprobación de la Guía de Práctica Clínica citada;

En ese sentido, estando a lo propuesto por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, y en uso de las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015;

SE RESUELVE:

1. **APROBAR** la "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo de Cáncer de Mama HER 2 Positivo No Metastásico" que, en sus versiones extensa, corta, y anexos, forma parte integrante de la presente Resolución.
2. **DISPONER** que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia haga de conocimiento la presente Resolución a todos los órganos de EsSalud, incluyendo los órganos desconcentrados, órganos prestadores nacionales, establecimientos de salud y demás órganos que correspondan; así como que realice las acciones pertinentes para la difusión de la presente Guía a nivel nacional.
3. **DISPONER** que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia coordine con la Gerencia Central de Tecnologías de Información y Comunicaciones la publicación de la presente Resolución en la página web de EsSalud.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE
.....
CRISTIAN DÍAZ VÉLEZ
Director del Instituto de Evaluación
de Tecnologías en Salud e Investigación
IETSI - ESSALUDNIT

8300	2021	325
------	------	-----

F-21



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

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N° 49

Diciembre 2021

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Mario Carhuapoma Yance

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Christian Rafael Miranda Orrillo

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Cristian Díaz Vélez

Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (e)

Eric Ricardo Peña Sánchez

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Moisés Alexander Apolaya Segura

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Moisés Alexander Apolaya Segura

Gerente (e) de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Asesores del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Salinas Alva, Edgardo Octaviano. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Alarcón Rozas, Ashley Efraín. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Auqui Flores, Rodrigo. Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo, EsSalud
- Carnero Fuentes, Oscar Felipe. Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, EsSalud
- Castro Vela, Daniel Enrique. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Nieto Gutiérrez, Wendy Carolina. IETSI, EsSalud
- Becerra Chauca, Naysha Yamilet. IETSI, EsSalud
- Carrera Acosta, Lourdes del Rocío, IETSI, EsSalud

Revisor Metodológico

Alvaro Taype Rondán

Maestría en Ciencias en Investigación Epidemiológica, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Lima, Perú

Revisor Externo

Luis T. Campos

Especialista en oncología médica en Health Sciences Center, Houston, Estados Unidos.
Profesor clínico de medicina, Universidad de Texas, Texas, Estados Unidos.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico: Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud; 2021”

Datos de contacto

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Correo electrónico: ietsi.gpc@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I.	Lista de recomendaciones y puntos de BPC.....	6
II.	Flujogramas	11
III.	Generalidades	14
	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	14
	Objetivo y población de la GPC.....	14
	Usuarios y ámbito de la GPC	14
IV.	Métodos	15
	a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía	15
	b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor	16
	c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces.....	16
	d. Búsqueda de GPC previas.....	16
	e. Búsqueda y selección de la evidencia para cada pregunta PICO	17
	i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:.....	18
	ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:.....	18
	iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:	18
	f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.....	19
	i. Evaluación de riesgo de sesgo.....	19
	ii. Evaluación de la certeza de la evidencia	20
	g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas.	20
	h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	21
	i. Revisión externa.....	22
V.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones	23
	Pregunta 1. En pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama, ¿se debería utilizar la biopsia core como método para la obtención de la muestra para la evaluación del estado de HER-2?	23
	Pregunta 2. En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, ¿se debería utilizar la Inmunohistoquímica (IHC) vs la hibridación in situ (ISH) para determinar el estado de HER-2?	32
	Pregunta 3. En pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo que recibieron terapia neoadyuvante ¿se debería usar la escala Residual Cancer Burden para la evaluación del pronóstico de la enfermedad?	42
	Pregunta 4. En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica, ¿se debería dar tratamiento adyuvante con trastuzumab por 6 meses o por 12 meses?	44
	Pregunta 5. En pacientes adultos mayores con cáncer de mama HER 2 positivo no metastásica, ¿Se debería añadir trastuzumab a la quimioterapia adyuvante?	56

VI.	Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica.....	63
VII.	Referencias.....	64

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

VERSIÓN EN EXTENSO

I. Lista de recomendaciones y puntos de BPC

Enunciado	Tipo *	Certeza **
Evaluación histopatológica		
Pregunta 1. En pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama, ¿se debería utilizar la biopsia core como método para la obtención de la muestra para la evaluación del estado de HER-2?		
En pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama, sugerimos realizar biopsia core para obtener el tejido del tumor primario para la evaluación del estado de HER-2.	Recomendación condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
Priorizar la obtención del tejido del tumor primario para la evaluación del estado de HER-2 utilizando una guía ecográfica, en caso de tener disponible el dispositivo y contar con el personal capacitado.	BPC	
Utilizar la pieza quirúrgica (es decir el producto de la biopsia por incisión, escisión, cirugía conservadora o mastectomía) para la evaluación del estado de HER-2, cuando solo se cuente con esta pieza como única muestra del tejido.	BPC	
Obtener una segunda muestra de tejido del tumor en los siguientes casos: <ul style="list-style-type: none"> • La evaluación del HER-2 no sea interpretable en la biopsia core, debido artefactos técnicos (procesamiento o tinción sub-óptimos) o exista dudas acerca el manejo del espécimen. • Se interprete el estado HER-2 como dudoso tanto en la inmunohistoquímica como en la hibridación in situ. • El tumor de la pieza quirúrgica sea morfológicamente diferente al de la biopsia core, sin considerar diferencias mínimas como el conteo mitótico o la proporción de áreas sólidas. • Existan características sugestivas de posible discordancia histopatológica. • La tinción de la biopsia core sea heterogénea y muestre un foco de positividad para HER-2 menor del 10% de células neoplásicas. 	BPC	
El diagnóstico de cáncer de mama HER-2 positivo se debe realizar en base a lo reportado de la biopsia obtenida previo al tratamiento.	BPC	
Pregunta 2. En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, ¿se debería utilizar la Inmunohistoquímica (IHC) vs la hibridación in situ (ISH) para determinar el estado de HER-2?		
En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, sugerimos realizar la detección del estado de HER-2 utilizando la Inmunohistoquímica (IHC).	Recomendación condicional a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
En caso de haber obtenido un resultado de IHC de 2+, definida como una débil-moderada tinción completa de la membrana observada en más del 10% de las células tumorales, recomendamos realizar hibridación in situ (ISH) para determinar el estado de HER-2.	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en los que se indique la realización de la ISH, se debe utilizar las técnicas de FISH o CISH, tomando en cuenta la disponibilidad del establecimiento.	BPC	
La prueba se rechaza y se repite en cualquiera de los siguientes casos:	BPC	

<p>IHC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los controles no son los esperados • Los artefactos involucran la mayor parte de la muestra • La muestra tiene una fuerte tinción de la membrana de los conductos mamarios normales <p>ISH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los controles no son los esperados. • El observador no puede encontrar ni contar al menos dos áreas de tumor invasivo, producto de que más del 25% de las señales son incalculables por señales débiles o más del 10% de las señales ocurren sobre el citoplasma. • La resolución nuclear es pobre • La autofluorescencia es fuerte • El informe del resultado de la prueba HER-2 se considera como indeterminado según los parámetros descritos. 												
<p>En caso de que la determinación del estado de HER-2 se realice mediante el IHC se considerará lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La prueba de IHC se debe interpretar usando un umbral > 10% de las células tumorales, las cuales deben mostrar un patrón circunferencial oscuro y homogéneo para definir al resultado como HER-2 positivo (IHC 3+). • Se considerará como un resultado negativo en la IHC en cualquiera de los siguientes casos: <ul style="list-style-type: none"> - No observar tinción o la tinción de membrana es incompleta y débil, apenas perceptible, y en $\leq 10\%$ de células tumorales (IHC 0). - Tinción incompleta de la membrana débil, apenas perceptible, y en $> 10\%$ de las células tumorales (IHC 1+). 	BPC											
<p>En caso de que la determinación del estado de HER-2 se realice mediante ISH, el patólogo debe escanear todo el porta objetos antes de contar al menos 20 células, o utilizar IHC para definir las áreas de potencial amplificación de HER-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si hay una segunda población de células con señales de HER-2 y esta población de células consta de > 10% de células tumorales en el portaobjetos, se debe realizar un recuento por separado de al menos 20 células adicionales que no se superponen dentro de esta población. 	BPC											
<p>La determinación del estado de HER-2 mediante el ISH clasificará el resultado en alguno de los siguientes grupos:</p> <table border="1" data-bbox="188 1619 1007 1883"> <thead> <tr> <th>Grupo 1</th> <th>Grupo 2</th> <th>Grupo 3</th> <th>Grupo 4</th> <th>Grupo 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Relación HER-2/CEP17 ≥ 2.0 Y Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 4.0</td> <td>Relación HER-2/CEP17 ≥ 2.0 Y Relación del promedio de señales HER2/célula < 4.0</td> <td>Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 6.0</td> <td>Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 4.0 y < 6.0</td> <td>Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y Relación del promedio de señales HER2/célula < 4.0</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • De contar con los criterios del grupo 1, el diagnóstico será HER-2 positivo • De contar con los criterios del grupo 2, el diagnóstico definitivo se basará en estudios adicionales utilizando una 	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Relación HER-2/CEP17 ≥ 2.0 Y Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 4.0	Relación HER-2/CEP17 ≥ 2.0 Y Relación del promedio de señales HER2/célula < 4.0	Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 6.0	Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 4.0 y < 6.0	Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y Relación del promedio de señales HER2/célula < 4.0	BPC	
Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5								
Relación HER-2/CEP17 ≥ 2.0 Y Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 4.0	Relación HER-2/CEP17 ≥ 2.0 Y Relación del promedio de señales HER2/célula < 4.0	Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 6.0	Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 4.0 y < 6.0	Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y Relación del promedio de señales HER2/célula < 4.0								

<p>prueba IHC en la misma muestra del tejido que se utilizó para la evaluación de ISH.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si el resultado de IHC es 3+, el diagnóstico es positivo para HER-2. - Si el resultado de IHC es 2+, el resultado debe ser nuevamente evaluado por un observador cegado a los resultados anteriores de ISH, contando al menos 20 células que incluyen el área de invasión con tinción IHC 2+. <ul style="list-style-type: none"> o Si al realizar una prueba de ISH cambia el resultado a otra categoría, el resultado debe ser adjudicado por procedimientos internos para definir la categoría final. o Si en el recuento se obtiene una relación del promedio de señales HER-2/célula <4.0 y una relación HER-2/CEP17 ≥ 2.0, el diagnóstico es HER-2 negativo. - Si el resultado de IHC es 0 o 1+, el diagnóstico es HER-2 negativo. <ul style="list-style-type: none"> • De contar con los criterios del grupo 3, el diagnóstico definitivo se basará en estudios adicionales utilizando una nueva prueba de IHC en la misma muestra de tejido utilizado para la evaluación de ISH. <ul style="list-style-type: none"> - Si el resultado de IHC es 3+, el diagnóstico es positivo para HER-2. - Si el resultado de IHC es 2+, el resultado debe ser nuevamente evaluado por un observador cegado a los resultados anteriores de ISH, contando al menos 20 células que incluyen el área de invasión con tinción IHC 2+. <ul style="list-style-type: none"> o Si al realizar una prueba de ISH cambia el resultado a otra categoría, el resultado debe ser adjudicado por procedimientos internos para definir la categoría final. o Si en el recuento se obtiene una relación del promedio de señales HER-2/célula es ≥ 6.0 y una relación HER-2/CEP17 <2.0, el diagnóstico es HER-2 positivo. - Si el resultado de IHC es 0 o 1+, el diagnóstico es HER-2 negativo • De contar con los criterios del grupo 4, el diagnóstico definitivo se basará en estudios adicionales utilizando una nueva prueba de IHC en la misma muestra de tejido utilizado para la evaluación de ISH. <ul style="list-style-type: none"> - Si el resultado de IHC es 3+, el diagnóstico es positivo para HER-2 - Si el resultado de IHC es 2+, el resultado debe ser nuevamente evaluado por un observador cegado a los resultados anteriores de ISH, contando al menos 20 células. 		
---	--	--

<ul style="list-style-type: none"> ○ Si la revisión del recuento por parte del observador adicional cambia el resultado a otra categoría de ISH, el resultado debe adjudicarse según los procedimientos internos para definir la categoría final. ○ Si en el recuento se obtiene una relación del promedio de señales HER-2/célula es ≥ 4.0 y < 6.0, y una relación HER-2/CEP17 < 2.0, el diagnóstico es HER-2 negativo. - Si el resultado de IHC es 0 o 1+, el diagnóstico es HER-2 negativo. ● De contar con los criterios del grupo 5, el diagnóstico será HER-2 negativo. 												
<p>Las muestras citológicas deben ser fijadas lo más pronto posible posterior a la obtención. Se deben fijar en formalina tamponada neutra al 10% durante 6-72 horas, y deben tener un tamaño de 5 a 10 mm.</p>	BPC											
Tratamiento												
Pregunta 3. En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo que recibieron terapia neoadyuvante, ¿se debería usar la escala <i>Residual Cancer Burden</i> para la evaluación del pronóstico de la enfermedad?												
<p>En pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo que recibieron terapia neoadyuvante, utilizar la escala <i>Residual Cancer Burden</i> para la evaluación del pronóstico de la enfermedad posterior a la terapia.</p>	BPC											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="185 1032 1007 1068" style="text-align: left;">Clasificación de escala <i>Residual Cancer Burden</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="185 1068 596 1144">RCB-0 (puntaje de RCB = 0)</td> <td data-bbox="596 1068 1007 1144">Ausencia de tumor mamario y ganglionar</td> </tr> <tr> <td data-bbox="185 1144 596 1180">RCB-I (puntaje de RCB ≤ 1.36)</td> <td data-bbox="596 1144 1007 1180">Respuesta parcial</td> </tr> <tr> <td data-bbox="185 1180 596 1256">RCB-II (puntaje de RCB > 1.36 y ≤ 3.28)</td> <td data-bbox="596 1180 1007 1256">Respuesta parcial</td> </tr> <tr> <td data-bbox="185 1256 596 1292">RCB-III (puntaje de RCB > 3.28)</td> <td data-bbox="596 1256 1007 1292">Quimioresistencia</td> </tr> </tbody> </table>			Clasificación de escala <i>Residual Cancer Burden</i>		RCB-0 (puntaje de RCB = 0)	Ausencia de tumor mamario y ganglionar	RCB-I (puntaje de RCB ≤ 1.36)	Respuesta parcial	RCB-II (puntaje de RCB > 1.36 y ≤ 3.28)	Respuesta parcial	RCB-III (puntaje de RCB > 3.28)	Quimioresistencia
Clasificación de escala <i>Residual Cancer Burden</i>												
RCB-0 (puntaje de RCB = 0)	Ausencia de tumor mamario y ganglionar											
RCB-I (puntaje de RCB ≤ 1.36)	Respuesta parcial											
RCB-II (puntaje de RCB > 1.36 y ≤ 3.28)	Respuesta parcial											
RCB-III (puntaje de RCB > 3.28)	Quimioresistencia											
Pregunta 4. En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica, ¿se debería dar tratamiento adyuvante con trastuzumab por 6 meses o por 12 meses?												
<p>En personas con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica y alta probabilidad de recaída, brindar trastuzumab adyuvante por 12 meses</p>	Recomendación por consenso de expertos clínicos											
<p>En personas con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica y baja probabilidad de recaída, sugerimos brindar trastuzumab adyuvante por 6 meses.</p>	Recomendación condicional a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)										
<p>Los criterios para definir “alta probabilidad de recaída” incluyen -pero no se limitan- a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Edad de la paciente (menor a 50 años) ● La presencia de nódulos linfáticos positivos ● La presencia de invasión linfovascular ● La ausencia de receptores hormonales (para progesterona y estrógeno) ● La presencia de márgenes positivos ● Tamaño de tumor inicial ● Grado de enfermedad residual medido con el Residual Cancer Burden 	BPC											

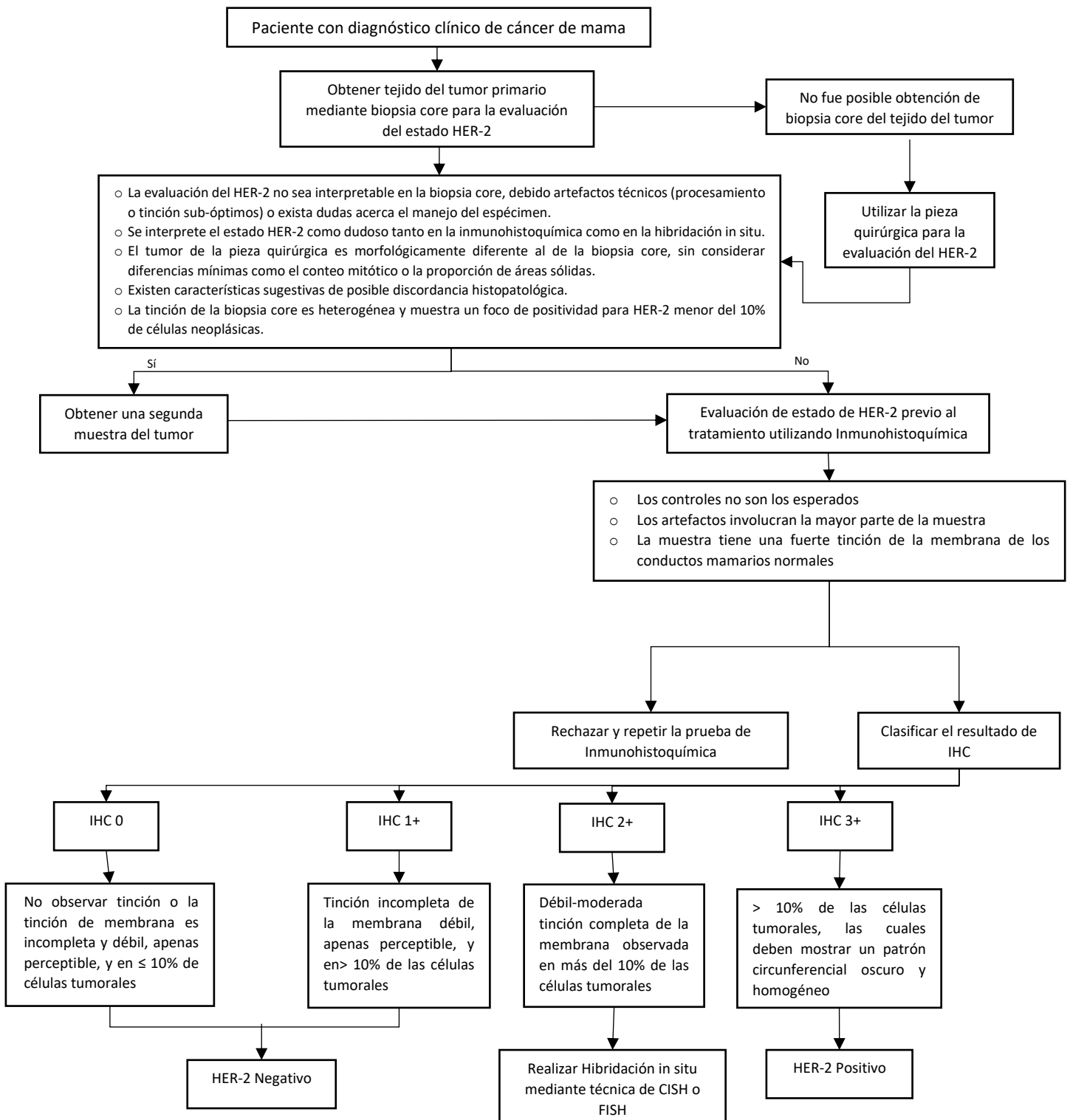
La dosis concomitante a quimioterapia semanal será 4 mg/kg de carga y 2 mg/kg semanal por 12 semanas. La dosis de 8 mg/kg será la dosis de inicio, seguida de 6 mg/kg como dosis de mantenimiento, cada 3 semanas.	BPC	
<p>Previo al tratamiento se debe realizar un examen físico general, con precaución en la evaluación neurológica, y de ser necesario considerar la necesidad de exámenes adicionales. Así mismo, se debe evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes del inicio del tratamiento con trastuzumab y cada 3 meses durante el mismo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se debe suspender el trastuzumab si la FEVI se reduce un 10% o más de la basal, o si cae por debajo del 50%, aún si la paciente se encuentra asintomática. • Posterior a la recuperación de la FEVI, se puede reiniciar el uso del trastuzumab. 	BPC	
En pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado no metastásico HER-2 positivo, se evitará administrar trastuzumab de manera concomitante a la administración de antraciclinas.	BPC	
En pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo, se evitará retrasar el inicio de trastuzumab adyuvante debido a la potencial disminución de sus beneficios.	BPC	
Pregunta 5. En pacientes adultos mayores con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico, ¿se debería añadir trastuzumab a la quimioterapia adyuvante?		
En adultos mayores (60 años a más) con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico, sugerimos adicionar trastuzumab a la quimioterapia adyuvante.	Recomendación condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
En adultos mayores (60 años a más) con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico, la decisión sobre el tratamiento dependerá de la evaluación geriátrica y cardiológica; que incluye la evaluación de la expectativa de vida, tolerancia a los medicamentos, comorbilidades, funcionalidad, cognición, depresión, nutrición, polifarmacia y situación social; y no solo de la edad cronológica.	BPC	
En adultos mayores (60 años a más) con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico, se evitará administrar trastuzumab de manera concomitante a la administración de antraciclinas.	BPC	
<p>La dosis de trastuzumab para esta población será la misma que para la población general:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La dosis concomitante a quimioterapia semanal será 4 mg/kg de carga y 2 mg/kg semanal por 12 semanas. • La dosis de 8 mg / kg como dosis de inicio, seguida de 6 mg / kg como dosis de mantenimiento, cada 3 semanas, respectivamente. 	BPC	

* Recomendación basada en evidencias, (R) o buenas prácticas clínicas (BPC) basadas en consenso.

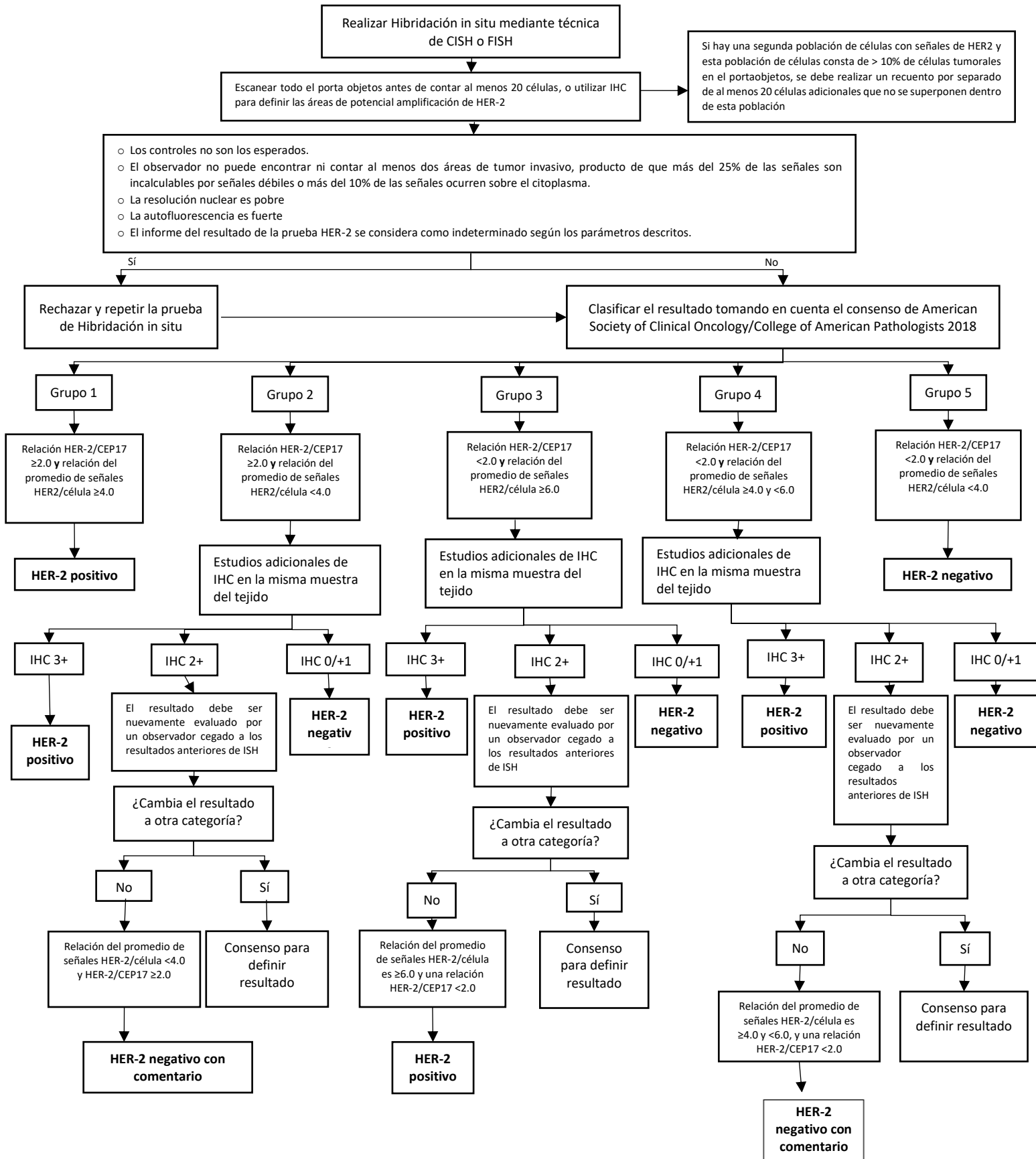
** La certeza de la evidencia solo se establece para las recomendaciones, mas no para las BPC.

II. Flujogramas

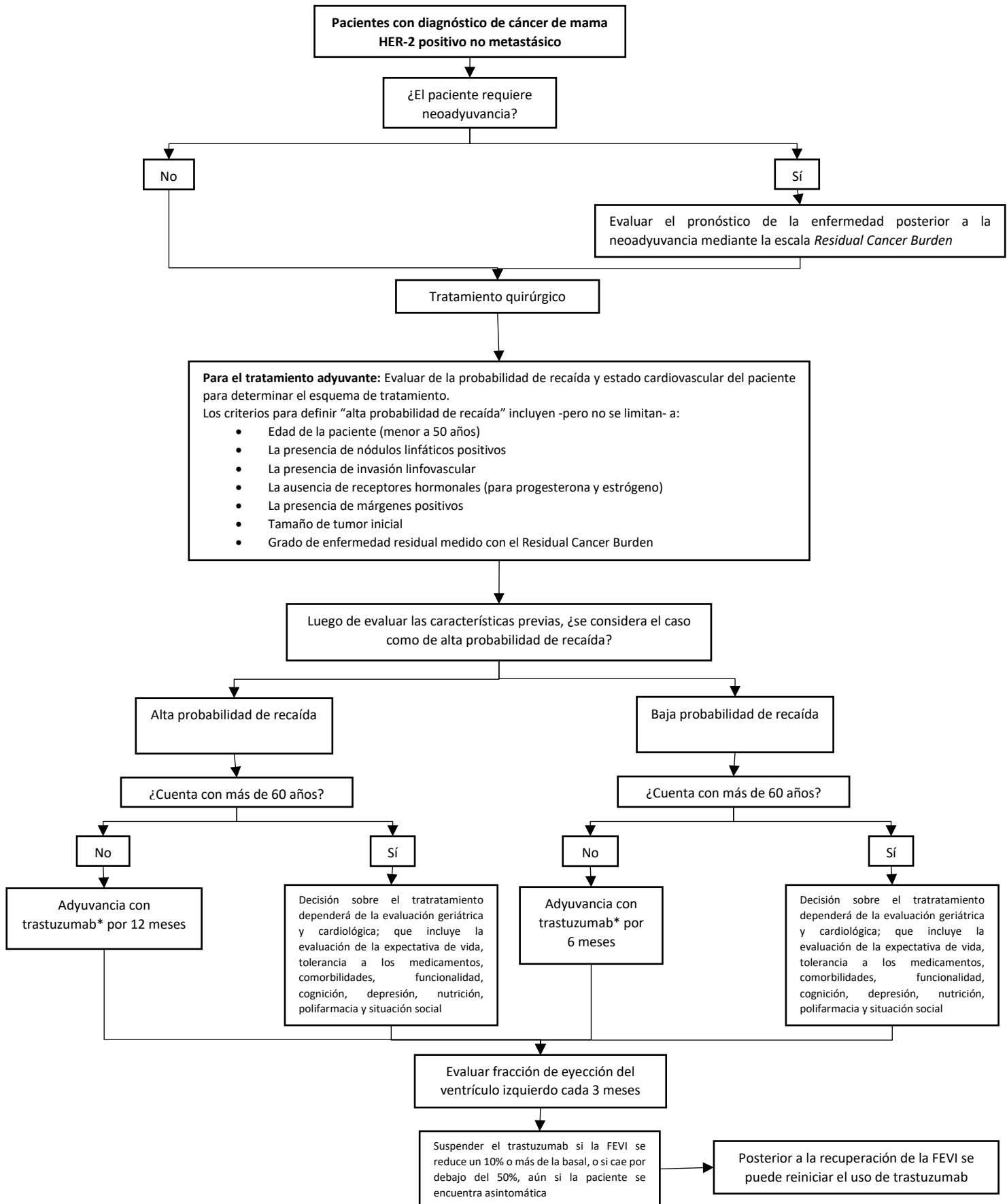
Flujograma 1. Flujograma para el diagnóstico de cáncer de mama HER-2 positivo (Parte 1)



Flujograma 2. Flujograma para el diagnóstico de cáncer de mama HER-2 positivo (Parte 2)



Flujograma 3. Flujograma para el tratamiento de cáncer de mama HER-2 positivo



* La dosis de trastuzumab concomitante a quimioterapia semanal será 4 mg/kg de carga y 2 mg/kg semanal por 12 semanas. La dosis de 8 mg/kg será la dosis de inicio, seguida de 6 mg/kg como dosis de mantenimiento, cada 3 semanas tanto para la población adulta como adulta mayor (mayores de 60 años).

III. Generalidades

Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en todo el mundo, afectando a aproximadamente a 2 millones de mujeres, según cifras internacionales en el 2020 (1). De estos, aproximadamente el 25% de las pacientes son clasificadas como HER-2 positivo (2).

El HER-2 es una proteína presente en ciertos casos de cáncer, que se caracteriza por promover el crecimiento celular, conllevando a presentar una tendencia de aumento en el tamaño del tumor maligno y una diseminación más veloz, comparado con otros cánceres (3).

El diagnóstico en estadios precoces y el manejo adecuado de los de cáncer de mama HER-2 positivo conduciría a la reducción de la mortalidad y las complicaciones de esta condición (3). Por ello, el Seguro Social de Salud (EsSalud) priorizó la realización de la presente guía de práctica clínica (GPC) para establecer lineamientos basados en evidencia para gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales de la presente condición.

Esta GPC fue realizada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud.

Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
 - Brindar recomendaciones para el diagnóstico y manejo del cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico, con el fin de contribuir a reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, y reducir las complicaciones de los pacientes con esta condición
- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
 - Pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico, que incluye estadios tempranos y localmente avanzados de la enfermedad.

Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**
 - Esta GPC está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico.
 - Las recomendaciones serán aplicadas por médicos oncólogos, patólogos, médicos residentes de las especialidades antes mencionadas, enfermeros y personal técnico. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.
- **Ámbito asistencial:**
 - El ámbito asistencial incluye los servicios o unidades de oncología del III nivel de atención, de EsSalud.

IV. Métodos

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC (GEG) convocando a metodólogos con experiencia en la metodología de elaboración de GPC y especialistas clínicos con experiencia en el diagnóstico y manejo de cáncer de mama HER-2.

El GEG se conformó con fecha de octubre del 2021 y mediante Resolución de IETSI N° 102–IETSI-ESSALUD-2021.

La lista y el rol de los miembros del GEG se detallan a continuación:

Nombre	Institución	Rol o profesión	Funciones
Salinas Alva, Edgardo Octaviano	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Especialista Clínico – médico oncólogo	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC. Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Alarcón Rozas, Ashley Efraín	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Especialista Clínico – médico oncólogo e internista	
Auqui Flores, Rodrigo	Hospital Almazor Aguinaga Asenjo, EsSalud	Especialista Clínico – médico oncólogo	
Carnero Fuentes, Oscar Felipe	Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, EsSalud	Especialista Clínico – médico oncólogo	
Castro Vela, Daniel Enrique	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud	Especialista Clínico – médico patólogo	
Nieto Gutiérrez, Wendy Carolina	IETSI, EsSalud	Metodólogo	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía durante la realización de los marcos de la evidencia a la decisión. Redacción de las versiones finales de la GPC.
Becerra Chauca, Naysha Yamilet.	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Carrera Acosta, Lourdes del Rocío	IETSI, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	Planificación del desarrollo de la GPC.

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG firmaron una declaración de conflictos de interés antes de iniciar las reuniones en las que se formularon las recomendaciones:

- Todos los integrantes del GEG afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC. Asimismo, afirmaron no tener ningún tipo de relación financiera o laboral ni haber recibido financiación alguna por cualquier actividad (en el ámbito profesional, académico o científico) de alguna institución o empresa que pueda tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC; en los últimos 24 meses previos a la elaboración de la GPC.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG realizó discusiones periódicas para formular un listado de preguntas clínicas que aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC.

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención/exposición definidas.

Finalmente, el GEG, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces (*outcomes*) por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG usando un puntaje de 1 a 9, para poder categorizarlos en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más). Los desenlaces para cada pregunta se presentan en la descripción de las preguntas PICO de cada pregunta clínica.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

d. Búsqueda de GPC previas

Se realizó una búsqueda sistemática de GPC previas que puedan adoptarse. Para ello, durante enero del 2021 se revisaron las GPC que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- La GPC emitió recomendaciones
- La población de la GPC fue pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico
- El ámbito de la GPC fue diagnóstico o manejo
- La GPC fue publicada entre enero del 2016 y enero del 2021
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura
- Presentó un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II* (AGREE-II) (<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>) (4). El punto de corte fue el propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú (5)

Los detalles de la búsqueda y selección de las GPC se detallan en el **Anexo N° 1**. Se identificaron 3 GPC que obtuvieron un puntaje mayor a 60% en el dominio 3 del instrumento AGREE-II:

- National Institute for Health and Clinical Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. UK: 2018; NICE.
- Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Colombia: 2017; IETS.
- Ministerio de Salud del Gobierno de Chile. Guía clínicas AUGE: Cáncer de mama. Chile: 2019; Ministerio de Salud del Gobierno de Chile.

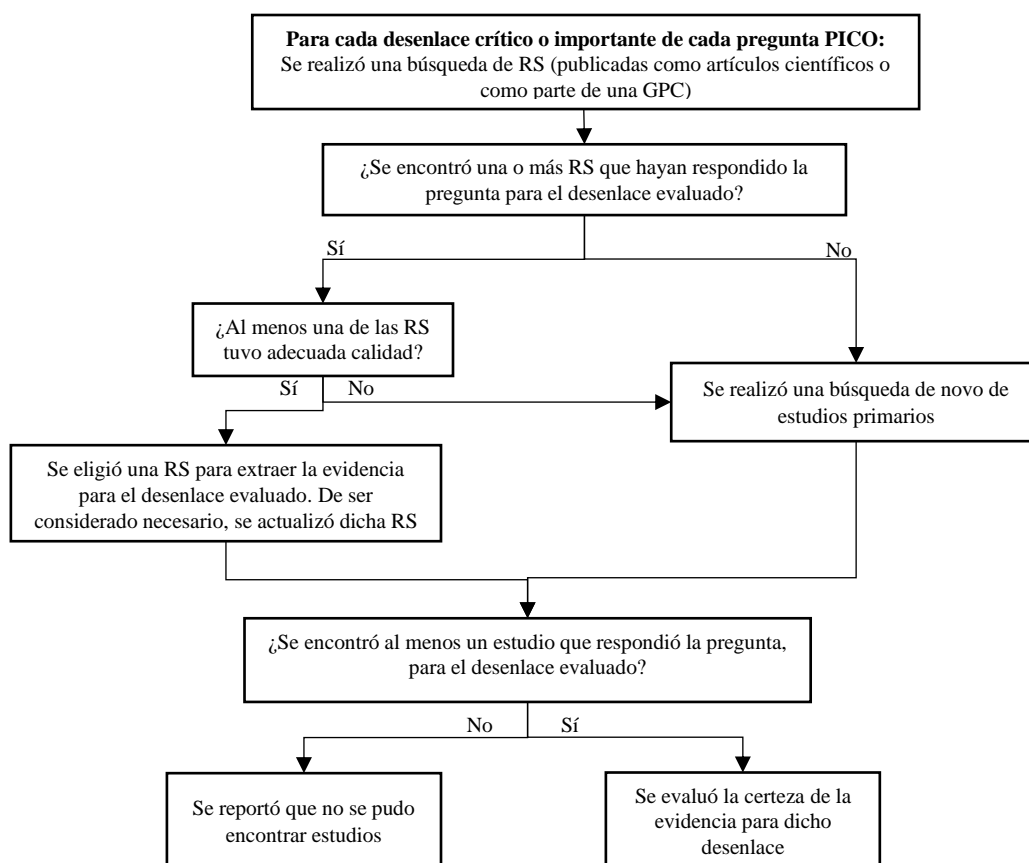
Sin embargo, el GEG consideró que, debido a que fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro, y a que existe nueva evidencia que pudieron no haber considerado, no era posible adoptar ninguna de estas GPC. Por ello, se decidió elaborar una GPC *de novo*.

e. Búsqueda y selección de la evidencia para cada pregunta PICO

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos (que se detallarán posteriormente):

1. Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) realizadas como parte de alguna GPC o publicadas como artículos científicos.
2. Cuando no se encontró ninguna RS de adecuada calidad que responda a nuestra PICO, se realizó una RS de novo.
3. Cuando se encontró RS que respondieron a nuestro PICO y calidad aceptable, se eligió una RS por cada uno de los desenlaces críticos e importantes priorizados.
4. Si la RS elegida realizó su búsqueda sistemática con una antigüedad mayor de 2 años, se evaluó la necesidad de actualizar la RS según el criterio del GEG.

Este proceso de selección de la evidencia se muestra en el siguiente flujograma:



A continuación, se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:

Se revisó si alguna de las GPC identificadas realizó una RS para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG. Para ello, se tomaron en cuenta las RS realizadas por las GPC incluidas en el subtítulo **II-d (búsqueda de GPC previas)**.

ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:

Para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos Pubmed y CENTRAL. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda sistemática *de novo* de estudios

primarios en Pubmed y CENTRAL. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas *de novo* se detallan en el **Anexo N° 2**.

Cuando para un desenlace se encontró al menos una RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se procedió a seleccionar una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-II* (AMSTAR-II) (6), la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada)
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios)
- La certeza de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales tuvieran una baja o muy baja certeza de la evidencia)

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en Pubmed y CENTRAL, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un MA, que a consideración del GEG haya sido correctamente realizado, se usó dicho MA.
- Si la RS seleccionada no realizó un MA o realizó un MA que a consideración del GEG no haya sido correctamente realizado, o si no se encontró una RS y se realizó una búsqueda de estudios primarios, se realizó un MA siempre que sea considerado útil y siempre que sea posible realizarlo con los datos recolectados. Para ello, se prefirió usar modelos aleatorios, debido a la heterogeneidad de los estudios.
- Si no se encontró ni se pudo realizar un MA, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.

i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó,

o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (7)
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (8)
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (9)

ii. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (10). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia, se usaron tablas de *Summary of Findings* para cada pregunta PICO. Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas.

Para la formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC), el GEG realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los especialistas clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y llegar a una decisión por mayoría simple.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología *Evidence to Decision* (EtD) (11, 12) que valora: beneficios, daños, certeza, valoración de los desenlaces, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad; para las intervenciones u

opciones a ser evaluadas. Para la presente GPC, el GEG consideró que no era imperativo realizar búsquedas sistemáticas de costos, de valoración de los *outcomes* por los pacientes, ni de factibilidad de implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (13).

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG emite estos puntos en base a su experiencia clínica), una recomendación basada en consenso, y se diseñaron los flujogramas que resumen las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC. Así mismo, como una medida extraordinaria, se estructuró únicamente una recomendación basada en consenso, la cual no se encontraba basada en revisiones sistemáticas ni ha seguido la metodología GRADE para su desarrollo. Dicha recomendación fue justificada por parte de los expertos clínicos.

h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Validación con especialistas clínicos

Se realizó una reunión con un grupo de especialistas clínicos en la condición a tratar, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC. Seguidamente, se realizó la técnica Delphi para que los especialistas puedan evaluar qué tan adecuada fue cada una de las recomendaciones y puntos de BPC. Las observaciones y los puntajes obtenidos fueron tomados en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen a continuación:

Nombre	Institución	Especialidad	Profesión/Cargo
Ericka Cutipa Alarcón	Hospital EsSalud III de Juliaca	Oncología médica	Médico especialista
Toño Tecsi Montaña	Hospital EsSalud III de Juliaca	Radiología	Médico especialista
Cynthia Figueroa Farfán	Hospital Almanzor Aguinaga	Oncología médica	Médico especialista

Validación con tomadores de decisiones.

Se realizó una reunión con tomadores de decisiones de EsSalud, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC; con especial énfasis en la su aceptabilidad y aplicabilidad para el contexto de EsSalud. Las observaciones brindadas fueron tomadas en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen a continuación:

Nombre	Institución
Sonia Elizabeth Simon Romero	Gerencia Central de Operaciones - EsSalud
Margot Blas Aedo	Gerencia Central de Prestaciones de Salud - EsSalud
Hector Joaquin Ojeda Gonzales	Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas - EsSalud

i. Revisión externa.

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

- Dr. Luis T. Campos, médico especialista en oncología, Hospital Health Sciences Center at Houston.

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

Pregunta 1. En pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama, ¿se debería utilizar la biopsia core como método para la obtención de la muestra para la evaluación del estado de HER-2?

Introducción

La biopsia es el método de elección para el diagnóstico confirmatorio de cáncer de mama (14). En este caso, existen diferentes estrategias para la realización de dichas biopsias, siendo las más utilizadas la biopsia core y la biopsia por resección quirúrgica (14). Si bien la biopsia por resección quirúrgica es considerada como la prueba de referencia (15), por su bajo margen de error al momento del diagnóstico, esta no suele encontrar disponible en ciertos contextos.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	Pacientes con cáncer de mama no metastásico	Biopsia core / Biopsia por resección quirúrgica	Sensibilidad Especificidad Accuracy AUC Odds ratio

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Se encontraron cuatro RS publicadas como artículos científicos: Chen 2012 (16), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2014 (15), Knuttel 2016 (17), y Wang 207 (18). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Chen 2012	10	Mayo 2011	15 estudios	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • AUC • Odds ratio diagnóstico
AHRQ 2014	12	Diciembre 2013	161 estudios	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad
Knuttel 2016	12	Julio 2015	33 estudios	<ul style="list-style-type: none"> • Concordancia • Kappa de Cohen
Wang 2017	10	Febrero 2016	12 estudios	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • AUC

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Sensibilidad y Especificidad:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Chen 2012, AHRQ 2014, y Wang 2017.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Chen 2012, debido a que evaluaba a una población específica de pacientes con cáncer de mama HER2.
 - Para la sensibilidad y especificidad, la RS de Chen 2012 incluyó 15 estudios observacionales. Estos tuvieron las siguientes características:
 - La población fue los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.
 - La prueba índice fue la biopsia core.
 - La prueba de referencia fue la biopsia por resección quirúrgica.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Chen 2012 debido a que no se conoce nuevos estudios que aborden la comparación de dichas biopsias en la población con cáncer de mama HER2 positivo.
- Área bajo la curva
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Chen 2012 y Wang 2017.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Chen 2012, debido a que evaluaba a una población específica de pacientes con cáncer de mama HER2.
 - Para el área bajo la curva, la RS de Chen 2012 incluyó 15 estudios observacionales. Estos tuvieron las siguientes características:
 - La población fue los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.
 - La prueba índice fue la biopsia core.
 - La prueba de referencia fue la biopsia por resección quirúrgica.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Chen 2012 debido a que no se conoce nuevos estudios que aborden la comparación de dichas biopsias en la población con cáncer de mama HER2 positivo.
- Odds ratio diagnóstico
 - Para este desenlace se contó únicamente con la RS de Chen 2012.
 - Para el odds ratio diagnóstico, la RS de Chen 2012 incluyó 15 estudios observacionales. Estos tuvieron las siguientes características:
 - La población fue los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.
 - La prueba índice fue la biopsia core.
 - La prueba de referencia fue la biopsia por resección quirúrgica.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Chen 2012 debido a que no se conoce nuevos estudios que aborden la comparación de dichas biopsias en la población con cáncer de mama HER2 positivo.
- Concordancia
 - Para este desenlace se contó únicamente con la RS de Knuttel 2016.
 - Para el desenlace de concordancia, la RS de Knuttel 2016 incluyó 33 estudios observacionales (n= 4980). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La población fue los pacientes con cáncer de mama con positividad al receptor de estrógeno, receptor de progesterona, y HER2.
 - La prueba índice fue la biopsia core.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Knuttel 2016 debido a que la búsqueda fue reciente (menor e igual a 5 años).
- Kappa de cohen
 - Para este desenlace se contó únicamente con la RS de Knuttel 2016.
 - Para el desenlace de kappa de cohen, la RS de Knuttel 2016 incluyó 33 estudios observacionales (n= 4980). Estos tuvieron las siguientes características:

- La población fue los pacientes con cáncer de mama con positividad al receptor de estrógeno, receptor de progesterona, y HER2.
- La prueba índice fue la biopsia core.
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Knuttel 2016 debido a que la búsqueda fue reciente (menor e igual a 5 años).

Tabla de Resumen de Evidencia (*Summary of Findings, SoF*):

<p>Población: Mujeres con cáncer de mama HER-2 positivo Prueba diagnóstica 1: Biopsia core Autores: Wendy Nieto-Gutierrez Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad: RS de Chen 2012 • Especificidad: RS de Chen 2012 • Área bajo la curva: RS de Chen 2012 • Odds ratio diagnóstico: RS de Chen 2012 • Concordancia: RS de Knuttel 2016 • Kappa de cohen: RS de Knuttel 2016 				
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Prueba evaluada / Prueba de referencia	Estimado global (IC 95%)	Certeza
Sensibilidad	15 estudios	Biopsia core / Biopsia por resección quirúrgica	0,81 (0,76 - 0,86)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}
Especificidad	15 estudios	Biopsia core / Biopsia por resección quirúrgica	0,98 (0,97 - 0,98)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}
AUC	15 estudios	Biopsia core / Biopsia por resección quirúrgica	0,95	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}
OR diagnóstico	15 estudios	Biopsia core / Biopsia por resección quirúrgica	202,06 (91,98 - 443,88)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}
Concordancia	33 estudios	Biopsia core / Biopsia por resección quirúrgica	71% (69% - 73%)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}
Kappa de cohen	33 estudios	Biopsia core / Biopsia por resección quirúrgica	54% (50% - 58%)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}
<p>IC: Intervalo de confianza</p> <p>Explicaciones de riesgo de sesgo:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel de certeza debido al riesgo de sesgo de los estudios incluidos</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de certeza debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos.</p> <p>c. Se disminuyó un nivel de certeza debido a la imprecisión en el intervalo de confianza del resultado</p>				

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 1. En pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama, ¿se debería utilizar la biopsia core como método para la obtención de la muestra para la evaluación del estado de HER-2?	
Población:	Población adulta
Prueba diagnóstica	Biopsia core
Prueba de referencia/estándar:	Biopsia por resección quirúrgica
Propósito	Diagnóstico confirmatorio de cáncer de mama
Consecuencias del resultado de la prueba	<ul style="list-style-type: none"> • Positivo: inicio de tratamiento para cáncer de mama HER-2 positivo • Negativo: monitoreo.
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Hallazgos de la exactitud diagnóstica:				
¿Cuán sustancial es la exactitud diagnóstica de las pruebas diagnósticas?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Muy inexacto <input type="radio"/> Inexacto <input checked="" type="radio"/> Exacto <input type="radio"/> Muy exacto <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto absoluto (IC 95%)	El GEG considera que la biopsia core tiene una buena sensibilidad y especificidad con respecto a la biopsia por resección quirúrgica, el cual podría considerar una exactitud grande. Sin embargo, la concordancia y la kappa de cohen evidencia discrepancias en los resultados entre ambas pruebas por parte de los observadores, pero que podrían ser manejados con la capacitación pertinente. Por este motivo el GEG consideró que la prueba fue exacta.
	Sensibilidad	15 estudios	0,81 (0,76 - 0,86)	
	Especificidad	15 estudios	0,98 (0,97 - 0,98)	
	AUC	15 estudios	0,95	
	OR diagnóstico	15 estudios	202,06 (91,98 - 443,88)	
	Concordancia	33 estudios	71% (69% - 73%)	
	Kappa de cohen	33 estudios	54% (50% - 58%)	
Certeza de la evidencia de la precisión de la prueba				
¿Cuál es la certeza general de la evidencia de la precisión de la prueba?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	Desenlaces (outcomes)	Efecto absoluto (IC 95%)	Certeza de la evidencia	La certeza de la evidencia para los desenlaces fue baja y muy baja.
	Sensibilidad	0,81 (0,76 - 0,86)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Especificidad	0,98 (0,97 - 0,98)	⊕⊕○○ BAJA	
	AUC	0,95	⊕⊕○○ BAJA	
	OR diagnóstico	202,06 (91,98 - 443,88)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Concordancia	71% (69% - 73%)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Kappa de cohen	54% (50% - 58%)	⊕⊕○○ BAJA	

Desenlaces importantes para los pacientes:		
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí		El GEG consideró que se abordó todos los desenlaces importantes para los pacientes.
Balance de los efectos:		
¿El balance entre beneficios y daños favorece a alguna de las pruebas diagnósticas? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece a la prueba de referencia <input type="radio"/> Probablemente favorece a la prueba de referencia <input type="radio"/> No favorece a la prueba índice ni a la prueba de referencia <input type="radio"/> Probablemente favorece a la prueba índice <input checked="" type="radio"/> Favorece a la prueba índice <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que tanto los beneficios como los daños posiblemente favorezcan a la biopsia core.
Uso de recursos:		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos extensos <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input checked="" type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		La realización de una biopsia core puede ser de manera ambulatoria; sin embargo, para realización de la biopsia por resección quirúrgica es necesario una sala para intervenciones menores. Por este motivo, el GEG consideró que la realización de biopsias core generarían ahorros extensos.
Equidad:		
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input checked="" type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Se consideró que en ciertos tumores de pequeño tamaño el uso de la biopsia core amerita una guía imagenológica, lo cual puede estar ausente en ciertas instituciones de salud o inclusive no se cuente con personal capacitado para este tipo de toma de muestra. Sin embargo, debido a que la biopsia por resección quirúrgica necesita ser realizada en salas de intervención menor y esta pueda no encontrarse disponible en los diferentes centros, atrasando el diagnóstico de la enfermedad, el GEG consideró que la biopsia core probablemente incrementa la equidad.
Aceptabilidad:		

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Paciente: Al ser la biopsia core una técnica menos invasiva que la biopsia por resección quirúrgica, se consideró que el paciente aceptaría la realización de la biopsia core</p> <p>Médicos: La biopsia core es una técnica indicada por muchas instituciones internacionales de prestigio, por lo que se considera que los médicos aceptarían su uso.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>El GEG considera que es factible la implementación de la biopsia core, sin embargo, es necesario hacer hincapié en la necesidad de la compra de los insumos y brindar la capacitación del personal para el correcto desenvolvimiento de la técnica.</p>

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
	Muy inexacto	Inexacto	Exacto	Muy exacto		Varía	Se desconoce
EXACTITUD DIAGNÓSTICA	Muy inexacto	Inexacto	Exacto	Muy exacto		Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no	Posiblemente sí	Sí			
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece a la prueba de referencia	Probablemente favorece a la prueba de referencia	No favorece a la prueba índice ni a la prueba de referencia	Probablemente favorece a la prueba índice	Favorece a la prueba índice	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente no tenga impacto	Probablemente incremente la equidad	Incrementa a la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	Se desconoce

RECOMENDACIÓN FINAL:	Recomendación fuerte a favor de la prueba de referencia	Recomendación condicional a favor de la prueba de referencia	Recomendación condicional a favor de la prueba de referencia y la prueba índice	Recomendación condicional a favor de la prueba índice	Recomendación fuerte a favor de la inprueba índice	No emitir recomendación
-----------------------------	--	---	--	--	---	-------------------------

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: Tomando en cuenta que la biopsia core tiene un buen performance con respecto a la biopsia por resección quirúrgica y que conllevaría a menores costos debido a su posibilidad de realización de manera ambulatoria, se decidió realizar una recomendación a favor de la biopsia core para obtener el tejido primario.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza de la evidencia es muy baja se decidió realizar una recomendación condicional.</p>	<p>En pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama, sugerimos realizar biopsia core para obtener el tejido del tumor primario para la evaluación del estado de HER-2.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
Una revisión sistemática identificó que la realización de la biopsia core utilizando una guía ecográfica mejoraba la sensibilidad y especificidad de la prueba, observándose una alta sensibilidad (0.99, IC95% 0.98 – 0.99) y especificidad (0.97, IC95% 0.95 – 0.98) cuando se comparaba con la biopsia por resección quirúrgica (15).	Priorizar la obtención del tejido del tumor primario para la evaluación del estado de HER-2 utilizando una guía ecográfica, en caso de tener disponible el dispositivo y contar con el personal capacitado.
El GEG consideró que en ciertas circunstancias donde la pieza quirúrgica se la primera y única muestra de tejido, podrá ser utilizada para el diagnóstico de cáncer de mamá HER-2, con el objetivo de no retrasar el diagnóstico y consecuentemente el tratamiento.	Utilizar la pieza quirúrgica (es decir el producto de la biopsia por incisión, escisión, cirugía conservadora o mastectomía) para la evaluación del estado de HER-2, cuando solo se cuente con esta pieza como única muestra del tejido.
Se consideró la necesidad de obtener una segunda muestra de tejido del tumor para la evaluación del HER-2, cuando existan dudas, discordancias, y fallos en el procesamiento de la	Obtener una segunda muestra de tejido del tumor en los siguientes casos: <ul style="list-style-type: none"> • La evaluación del HER-2 no sea interpretable en la biopsia core,

<p>muestra. Tomando en cuenta las consideraciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (American Society of Clinical Oncology – ASCO) (19).</p>	<p>debido artefactos técnicos (procesamiento o tinción sub-óptimos) o exista dudas acerca el manejo del espécimen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se interprete el estado HER-2 como dudoso tanto en la inmunohistoquímica como en la hibridación in situ. • El tumor de la pieza quirúrgica es morfológicamente diferente al de la biopsia core, sin considerar diferencias mínimas como el conteo mitótico o la proporción de áreas sólidas. • Existen características sugestivas de posible discordancia histopatológica. • La tinción de la biopsia core es heterogénea y muestra un foco de positividad para HER-2 menor del 10% de células neoplásicas.
<p>El GEG consideró necesario especificar que el diagnóstico del cáncer de mama HER-2 positivo debe realizarse tomando en cuenta los hallazgos previos al tratamiento dirigido, principalmente debido a las alteraciones del estado de HER-2 producto del tratamiento.</p>	<p>El diagnóstico de cáncer de mama HER-2 positivo se debe realizar en base a lo reportado de la biopsia obtenida previo al tratamiento.</p>

Pregunta 2. En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, ¿se debería utilizar la Inmunohistoquímica (IHC) vs la hibridación in situ (ISH) para determinar el estado de HER-2?

Introducción

La inmunohistoquímica (IHC) y la hibridación in situ (ISH) son métodos para la detección del estado del HER-2. Si bien el ISH se propone como un método con ventajas para determinar poblaciones de células anormales dentro del tejido, este consume más tiempo y costos para su realización (20), por lo que en algunos contextos, la IHC puede considerarse el método de primera línea (21). Sin embargo, no se conoce el performance diagnóstico al comparar dichas pruebas.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	Pacientes con cáncer de mama no metastásico	Inmunohistoquímica (IHC) / Hibridación in situ (ISH)	Sensibilidad Especificidad Concordancia Accuracy AUC Odds ratio

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Se encontraron dos RS publicadas como artículos científicos: Cuadros 2009 (21), Baherini 2015 (22). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Cuadros 2009	5/16	Noviembre 2018	11 estudios	• Concordancia
Baherini 2015	10/16	Diciembre 2011	25 estudios	• Concordancia

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Concordancia
 - Para este desenlace se contó con la RS de Baherini 2015 y Cuadros 2009.
 - Se decidió seleccionar como referencia la RS de Bahernini debido a que evaluaba alguno de los desenlaces priorizados, la que realizó su búsqueda más recientemente, y la que incluyó el mayor número de estudios.

- Para la concordancia, la RS de Baherini 2015 evaluó cada categoría de los resultados de la inmunohistoquímica (0/+1, +2, y +3) frente a la hibridación in situ en pacientes con cáncer de mama. Esta RS incluyó 21 y 25 estudios observacionales que compararon la categoría de IHC del score 0/1 (21 estudios), +2 (25 estudios, n=1346), y +3 (21 estudio, n=1434) con el FISH. Estos tuvieron las siguientes características:
 - La población fue los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.
 - La prueba índice fue la Inmunohistoquímica.
 - La prueba de referencia fue la Hibridación in situ.
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Baherini 2015 debido a que su búsqueda fue reciente.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

Población: Mujeres con cáncer de mama Prueba diagnóstica 1: Inmunohistoquímica (IHC) Prueba diagnóstica 2: Hibridación in situ (ISH) Autores: Wendy Nieto Gutierrez Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Concordancia: RS Bahreini 2014 				
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Prueba evaluada / Prueba de referencia	Estimado global (IC 95%)	Certeza
Concordancia	21 estudios	IHC (score 0/1) / FISH	96% (95% – 97%)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}
Concordancia	25 estudios (N=1346)	IHC (score 2) / FISH	36% (30% – 43%)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}
Concordancia	21 estudios (N=1434)	IHC (score 3) / FISH	91% (89% – 93%)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}
IC: Intervalo de confianza; ES: Proporción Explicaciones de riesgo de sesgo: a. Se disminuyó un nivel de certeza por el alto riesgo de sesgo de los estudios incluidos b. Se disminuyó un nivel de certeza por la heterogeneidad estadística de los estudios incluidos				

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 2. En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, ¿se debería utilizar la Inmunohistoquímica (IHC) vs la hibridación in situ (ISH) para determinar el estado de HER-2?	
Población:	Mujeres con cáncer de mama
Prueba diagnóstica	Inmunohistoquímica (IHC) / Hibridación in situ (ISH)
Propósito	Determinación de estado HER-2 positivo
Consecuencias del resultado de la prueba	<ul style="list-style-type: none"> • Positivo: comenzar tratamiento dirigido • Negativo: evaluar otros tipos de cáncer de mama
Escenario:	Primer nivel de atención - EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Exactitud de la prueba diagnóstica: ¿Qué tan exacta es la prueba diagnóstica?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Muy inexacto <input type="radio"/> Inexacto <input checked="" type="radio"/> Exacto <input type="radio"/> Muy exacto <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Prueba evaluada / Prueba de referencia	Efecto relativo (IC 95%)	El GEG consideró una alta discordancia cuando el resultado es 2, mediante la IHC, y se compara con el FISH. A pesar de esto, se observó una buena concordancia cuando se evalúa los scores de IHC 0/1 y 3 contra el FISH. Por este motivo, se decidió que la prueba de IHC era exacta con respecto al FISH.
	Concordancia	21 estudios (N=3958)	IHC (score 0/1) / FISH	96% (95% – 97%)	
	Concordancia	25 estudios (N=1346)	IHC (score 2) / FISH	36% (30% – 43%)	
	Concordancia	21 estudios (N=1434)	IHC (score 3) / FISH	91% (89% – 93%)	
Certeza de la evidencia de la precisión de la prueba ¿Cuál es la certeza general de la evidencia de la precisión de la prueba?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	Desenlaces (outcomes)	Prueba evaluada / Prueba de referencia	Efecto absoluto (IC 95%)	Certeza de la evidencia	La certeza de la evidencia fue baja para todos los desenlaces.
	Concordancia	IHC (score 0/1) / FISH	96% (95% – 97%)	⊕⊕○○ BAJA	
	Concordancia	IHC (score 2) / FISH	36% (30% – 43%)	⊕⊕○○ BAJA	
	Concordancia	IHC (score 3) / FISH	91% (89% – 93%)	⊕⊕○○ BAJA	
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?					
Juicio	Juicio			Juicio	
<input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí				Se consideró que no se abordaron todos los desenlaces importantes, como es el caso de la sensibilidad y especificidad.	

Balance de los efectos:		
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Juicio	Juicio
<input type="radio"/> Favorece al ISH <input type="radio"/> Probablemente favorece al ISH <input type="radio"/> No favorece ni al ISH ni al IHC <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al IHC <input type="radio"/> Favorece a la IHC <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que en el balance de los efectos, probablemente se favorezca al IHC debido a la alta concordancia con el ISH para determinar la presencia y no presencia del estado de HER-2.
Uso de recursos:		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos extensos <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input checked="" type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que el IHC tiene un menor costo que el ISH, pudiendo generar ahorros extensos. Sin embargo, debido a que, de obtener un resultado 2+ se amerita una prueba adicional, esto podría generar mayores costos, disminuyendo los ahorros iniciales. Por este motivo se consideró que el uso de IHC generaría ahorros moderados.
Equidad:		
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input checked="" type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Si bien la mayoría de hospitales de referencia en Lima cuentan con la disponibilidad de ambos métodos, las instituciones de salud en provincia tienen un mayor acceso al IHC debido a los costos que involucran su implementación. Por lo que se consideró que el uso del IHC probablemente incrementaría la equidad.
Aceptabilidad:		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Paciente: Se considera que los pacientes aceptarían ambos métodos. Médicos: Se considera que los pacientes aceptarían ambos métodos, debido a que ambos se encuentran avalados por guías de práctica clínica internacionales.
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		<p>El GEG consideró que el IHC sería más factible de implementar, tomando en cuenta que, en la actualidad, los hospitales cuentan con la logística para la realización de dicho método. Por el contrario, el ISH requiere de mayor tecnología con más inversiones para su implementación</p>
--	--	--

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
EXACTITUD DIAGNÓSTICA	Muy inexacto	Inexacto	Exacto	Muy exacto		Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no	Posiblemente sí	Sí			
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece a la prueba de referencia	Probablemente favorece a la prueba de referencia	No favorece a la prueba índice ni a la prueba de referencia	Probablemente favorece a la prueba índice	Favorece a la prueba índice	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente no tenga impacto	Probablemente incremente la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL:	Recomendación fuerte a favor de la prueba de referencia	Recomendación condicional a favor de la prueba de referencia	Recomendación condicional a favor de la prueba de referencia y la prueba índice	Recomendación condicional a favor de la prueba índice	Recomendación fuerte a favor de la prueba índice	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: Tomando en cuenta que observamos una alta concordancia entre ambas pruebas para la discriminación de casos HER2 positivo y negativo, y</p>	<p>En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, sugerimos realizar la detección del estado de HER-2</p>

<p>que el IHC implica menor uso de recursos y ya se encuentra implementado sobre todo en las provincias de Perú, se consideró establecer una recomendación a favor del uso de IHC.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza de la evidencia es baja se decidió estipular una fuerza condicional a la recomendación.</p>	<p>utilizando la Inmunohistoquímica (IHC).</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>
<p>Dirección: Se observó una discordancia marcada entre los resultados de IHC 2+ con el resultado de ISH, por lo que el GEG consideró que, en estos casos, la exactitud del método de IHC no es fiable. Estableciendo de esta manera una recomendación a favor del uso de ISH en aquellos que previamente obtuvieron un resultado de IHC de 2+.</p> <p>Fuerza: A pesar de que la certeza de evidencia fue baja, la inexactitud de este resultado puede conllevar daños en los pacientes por una mala clasificación a causa del método utilizado. Frente a esto se decidió a establecer una fuerza fuerte a la recomendación.</p>	<p>En caso de haber obtenido un resultado de IHC de 2+, definida como una débil-moderada tinción completa de la membrana observada en más del 10% de las células tumorales, recomendamos realizar hibridación in situ (ISH) para determinar el estado de HER-2.</p> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
<p>Una revisión sistemática identificó una concordancia alta (mayor e igual al 92%) entre los diferentes tipos de hibridación in-situ, como la cromogénica (CISH) y fluorescente (FISH). Así mismo, reportó una sensibilidad (0.97, IC95% 0.83 - 1.00) y especificidad (0.99; IC95% 0.96 - 1.00) al comparar las pruebas de CISH y FISH (23). Tomando en cuenta que dentro del seguro social de salud se encuentran disponible ambos métodos, el GEG decidió especificar un punto de buena práctica al respecto según la disponibilidad del establecimiento de salud.</p>	<p>En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en los que se indique la realización de la ISH, se debe utilizar las técnicas de FISH o CISH, tomando en cuenta la disponibilidad del establecimiento.</p>
<p>El GEG consideró necesario especificar las circunstancias de cuando se debe rechazar y repetir la prueba de detección del estado de HER-2, tomando en cuenta las recomendaciones especificadas por la Sociedad America de Oncología Clínica y el Colegio Americano de Patólogos Clínicos del año 2018 (24).</p>	<p>La prueba se rechaza y se repite si:</p> <p><u>IHC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Los controles no son los esperados • Los artefactos involucran la mayor parte de la muestra • La muestra tiene una fuerte tinción de la membrana de los conductos mamarios normales <p><u>ISH</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Los controles no son los esperados. • El observador no puede encontrar ni contar al menos dos áreas de tumor invasivo, producto de que más del 25% de las señales son incalculables por señales débiles o más del 10% de las señales ocurren sobre el citoplasma. • La resolución nuclear es pobre • La autofluorescencia es fuerte • El informe del resultado de la prueba HER-2 se considera como indeterminado según los parámetros descritos. 															
<p>Se consideró importante mencionar sobre la interpretación del resultado del IHC, tomando en cuenta las recomendaciones especificadas por la Sociedad America de Oncología Clínica y el Colegio Americano de Patólogos Clínicos del año 2018 (24).</p>	<p>En caso de que la determinación del estado de HER-2 se realice mediante el IHC se considerará lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La prueba de IHC se debe interpretar usando un umbral > 10% de las células tumorales, las cuales deben mostrar un patrón circunferencial oscuro y homogéneo para definir al resultado como HER-2 positivo (IHC 3+). • Se considerará como un resultado negativo en la IHC en cualquiera de los siguientes casos: <ul style="list-style-type: none"> - No observar tinción o la tinción de membrana es incompleta y débil, apenas perceptible, y en $\leq 10\%$ de células tumorales (IHC 0). - Tinción incompleta de la membrana débil, apenas perceptible, y en $> 10\%$ de las células tumorales (IHC 1+). 															
<p>El GEG refirió necesario especificar indicaciones en caso de realizar la detección de HER-2 utilizando la prueba de ISH, con el objetivo de minimizar errores en la detección, siguiendo las recomendaciones especificadas por la Sociedad America de Oncología Clínica y el Colegio Americano de Patólogos Clínicos según su última actualización del año 2018 (24).</p>	<p>En caso de que la determinación del estado de HER-2 se realice mediante ISH, el patólogo debe escanear todo el porta objetos antes de contar al menos 20 células, o utilizar IHC para definir las áreas de potencial amplificación de HER-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si hay una segunda población de células con señales de HER-2 y esta población de células consta de $> 10\%$ de células tumorales en el portaobjetos, se debe realizar un recuento por separado de al menos 20 células adicionales que no se superponen dentro de esta población 															
<p>Se consideró importante mencionar sobre la interpretación del resultado del ISH, tomando en cuenta las recomendaciones especificadas por la Sociedad America de Oncología Clínica y el Colegio Americano de Patólogos Clínicos según su última actualización del año 2018 (24).</p>	<p>La determinación del estado de HER-2 mediante el ISH clasificará el resultado en alguno de los siguientes grupos:</p> <table border="1" data-bbox="810 1682 1466 2000"> <thead> <tr> <th>Grupo 1</th> <th>Grupo 2</th> <th>Grupo 3</th> <th>Grupo 4</th> <th>Grupo 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Relación HER-2/CEP17 ≥ 2.0 Y</td> <td>Relación HER-2/CEP17 ≥ 2.0 Y</td> <td>Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y</td> <td>Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y</td> <td>Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y</td> </tr> <tr> <td>Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 4.0</td> <td>Relación del promedio de señales HER2/célula < 4.0</td> <td>Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 6.0</td> <td>Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 4.0 y < 6.0</td> <td>Relación del promedio de señales HER2/célula < 4.0</td> </tr> </tbody> </table>	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Relación HER-2/CEP17 ≥ 2.0 Y	Relación HER-2/CEP17 ≥ 2.0 Y	Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y	Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y	Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y	Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 4.0	Relación del promedio de señales HER2/célula < 4.0	Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 6.0	Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 4.0 y < 6.0	Relación del promedio de señales HER2/célula < 4.0
Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5												
Relación HER-2/CEP17 ≥ 2.0 Y	Relación HER-2/CEP17 ≥ 2.0 Y	Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y	Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y	Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y												
Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 4.0	Relación del promedio de señales HER2/célula < 4.0	Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 6.0	Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 4.0 y < 6.0	Relación del promedio de señales HER2/célula < 4.0												

	<ul style="list-style-type: none"> • De contar con los criterios del grupo 1, el diagnóstico será HER-2 positivo • De contar con los criterios del grupo 2, el diagnóstico definitivo se basará en estudios adicionales utilizando una prueba IHC en la misma muestra del tejido que se utilizó para la evaluación de ISH. <ul style="list-style-type: none"> - Si el resultado de IHC es 3+, el diagnóstico es positivo para HER-2. - Si el resultado de IHC es 2+, el resultado debe ser nuevamente evaluado por un observador cegado a los resultados anteriores de ISH, contando al menos 20 células que incluyen el área de invasión con tinción IHC 2+. <ul style="list-style-type: none"> ○ Si al realizar una prueba de ISH cambia el resultado a otra categoría, el resultado debe ser adjudicado por procedimientos internos para definir la categoría final. ○ Si en el recuento se obtiene una relación del promedio de señales HER-2/célula <4.0 y una relación HER-2/CEP17 ≥ 2.0, el diagnóstico es HER-2 negativo - Si el resultado de IHC es 0 o 1+, el diagnóstico es HER2 negativo • De contar con los criterios del grupo 3, el diagnóstico definitivo se basará en estudios adicionales utilizando una nueva prueba de IHC en la misma muestra de tejido utilizado para la evaluación de ISH. <ul style="list-style-type: none"> - Si el resultado de IHC es 3+, el diagnóstico es positivo para HER-2. - Si el resultado de IHC es 2+, el resultado debe ser nuevamente evaluado por un observador cegado a los resultados anteriores de ISH, contando al menos 20 células que incluyen el área de invasión con tinción IHC 2+ . <ul style="list-style-type: none"> ○ Si al realizar una prueba de ISH cambia el resultado a otra categoría, el resultado debe ser adjudicado por procedimientos internos para definir la categoría final. ○ Si en el recuento se obtiene una relación del promedio de señales HER-2/célula es ≥ 6.0 y una relación
--	--

	<p style="text-align: center;">HER-2/CEP17 <2.0, el diagnóstico es HER2 positivo.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si el resultado de IHC es 0 o 1+, el diagnóstico es HER-2 negativo • De contar con los criterios del grupo 4, el diagnóstico definitivo se basará en estudios adicionales utilizando una nueva prueba de IHC en la misma muestra de tejido utilizado para la evaluación de ISH. <ul style="list-style-type: none"> - Si el resultado de IHC es 3+, el diagnóstico es positivo para HER2 - Si el resultado de IHC es 2+, el resultado debe ser nuevamente evaluado por un observador cegado a los resultados anteriores de ISH, contando al menos 20 células. <ul style="list-style-type: none"> ○ Si la revisión del recuento por parte del observador adicional cambia el resultado a otra categoría de ISH, el resultado debe adjudicarse según los procedimientos internos para definir la categoría final. ○ Si en el recuento se obtiene una relación del promedio de señales HER-2/célula es ≥ 4.0 y < 6.0, y una relación HER-2/CEP17 < 2.0, el diagnóstico es HER2 negativo - Si el resultado de IHC es 0 o 1+, el diagnóstico es HER2 negativo • De contar con los criterios del grupo 5, el diagnóstico será HER-2 negativo
<p>El GEG consideró necesario especificar parte los procedimientos básicos para las muestras citológicas, con el objetivo de evitar errores en la detección, tomando en cuenta los lineamientos del Colegio Americano de Patólogos (College of American Pathologists – CAP) (25).</p>	<p>Las muestras citológicas deben ser fijadas lo más pronto posible posterior a la obtención. En este caso, se deben fijar en formalina tamponada neutra al 10% durante 6-72 horas, y deben tener un tamaño de 5 a 10 mm.</p>

Pregunta 3. En pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo que recibieron terapia neoadyuvante ¿se debería usar la escala Residual Cancer Burden para la evaluación del pronóstico de la enfermedad?

Introducción

La quimioterapia neoadyuvante conlleva a reducir la carga tumoral y permitir una cirugía de mama conservadora, ofreciendo una oportunidad para evaluar la respuesta del tratamiento de las pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo (26). Si bien se espera que posterior a esta terapia se observe una respuesta patológica completa, en la mayoría de los casos, esto no es posible, conllevando a la necesidad de predecir su pronóstico a corto y largo plazo para determinar el manejo necesario (27). En este caso, existen diferentes escalas para la evaluación del pronóstico de los pacientes con cáncer de mama, siendo la más conocida la escala Residual Cancer Burden.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	Pacientes con cáncer de mama HER-2 no metastásico que recibieron terapia neoadyuvante	Escala Residual Cancer Burden / Otras escalas de pronóstico	Sensibilidad Especificidad Accuracy Área bajo la curva Mortalidad

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Sin embargo, no se encontró ninguna RS que respondiera nuestra pregunta de interés, por lo que el GEG decidió realizar un punto de buena práctica clínica al respecto

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC	
En pacientes con cáncer de mama, estudios primarios identificaron una clara diferencia entre las categorías de la escala Residual Cancer Burden con respecto a la sobrevida sin recaídas a los 5 (p< 0.001) (28), 12 (p< 0.001) (26), y 14 años (p= 0.02) (29) de seguimiento; observándose una disminución de dicha sobrevida conforme aumenta el puntaje de la escala (Clase I: HR 1.43, IC95% 0.44 – 4.68; Clase II: HR 1.45, IC95% 0.54 – 3.87; Clase III: HR 6.66, IC95% 2.66 – 16.70) (28). Inclusive resultados similares fueron observados en la población específica de pacientes con cáncer de mama	En pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo que recibieron terapia neoadyuvante, utilizar la escala <i>Residual Cancer Burden</i> para la evaluación del pronóstico de la enfermedad posterior a la terapia.	
	Clasificación de escala <i>Residual Cancer Burden</i>	
	RCB-0 (puntaje de RCB=0)	Ausencia de tumor mamario y ganglionar
RCB-I (puntaje de RCB<=1.36)	Respuesta parcial	

HER-2 positivo (26, 30). Tomando en cuenta que dicha escala es conocida y frecuentemente utilizada dentro del contexto del seguro social, se decidió realizar un punto de buena práctica clínica al respecto	RCB-II (puntaje de RCB>1.36 y ≤ 3.28)	Respuesta parcial
	RCB-III (puntaje de RCB>3.28)	Quimioresistencia

Pregunta 4. En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica, ¿se debería dar tratamiento adyuvante con trastuzumab por 6 meses o por 12 meses?

Introducción

Trastuzumab es un tipo de anticuerpo monoclonal que se une al receptor HER2 y es usado junto con quimioterapia para el tratamiento de cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 (31). La introducción de este fármaco ha convertido un tipo de cáncer bastante agresivo en uno con altas probabilidades de curación (32). Sin embargo, aún existe incertidumbre sobre la duración del tratamiento adyuvante con este agente, la recomendación de prolongar el tratamiento adyuvante por 12 meses fue por consenso (31, 32); por ende, en esta sección evaluamos la eficacia y seguridad de un régimen de tratamiento de menor duración, seis meses.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
4	Personas con cáncer de mama HER-2 positivos estadios tempranos no metastásico	6 meses de tratamiento con agente Anti-HER2	12 meses de tratamiento con agente Anti-HER2	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Sobrevida General • Sobrevida libre de enfermedad • Recurrencia • Efectos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (Anexo N° 1) y de RS publicadas como artículos científicos (Anexo N° 2). Se encontraron seis RS publicadas como artículos científicos: Stewart 2020 (33), Deng 2020 (31), Eiger 2020 (32), y Golvaser 2019 (34), Chenn 2019 (35), e Inno 2019 (36) . A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Stewart 2020	7/16	Junio 2019	3 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de enfermedad
Deng 2020	10/16	Agosto 2019	3 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Supervivencia general • Supervivencia libre de enfermedad • Recaída total • Cáncer de mama contralateral • Efectos adversos
Eiger 2020	10/16	Julio 2019	3 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción cardíaca • Falla cardíaca congestiva • Fracción de eyección ventricular
Goldvaser 2019	7/16	Diciembre 2018	3 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia general • Supervivencia libre de enfermedad • Cardiotoxicidad • Disfunción cardíaca

				<ul style="list-style-type: none"> • Falla cardíaca congestiva
Chen 2019	7/16	Diciembre 2018	3 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia general • Supervivencia libre de enfermedad • Cardiotoxicidad
Inno 2019	8/16	Junio 2018	3 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia general • Supervivencia libre de enfermedad • Cardiotoxicidad

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- **Mortalidad:**
 - Para este desenlace se contó con la RS de Deng 2020 (31).
 - Para mortalidad, la RS de Deng 2020 incluyó 3 ECA (n=7949). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La población fueron personas con diagnóstico histológico de cáncer de mama invasivo estadíos tempranos con sobreexpresión de HER-2.
 - La intervención fue terapia adyuvante con quimioterapia más trastuzumab por 6 meses. La quimioterapia consistió en antraciclinas solas, antraciclinas y taxanos o taxanos solos.
 - El comparador fue terapia adyuvante con quimioterapia más trastuzumab por 12 meses.
 - El desenlace fue definido como el número de muertes en cada grupo.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente.
- **Recaída total:**
 - Para este desenlace se contó con la RS de Deng 2020 (31).
 - Para mortalidad, la RS de Deng 2020 incluyó 3 ECA (n=7949). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La población fueron personas con diagnóstico histológico de cáncer de mama invasivo estadíos tempranos con sobreexpresión de HER-2.
 - La intervención fue terapia adyuvante con quimioterapia más trastuzumab por 6 meses. La quimioterapia consistió en antraciclinas solas, antraciclinas y taxanos o taxanos solos.
 - El comparador fue terapia adyuvante con quimioterapia más trastuzumab por 12 meses.
 - El desenlace fue definido como la recaída loco regional o distante.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente.
- **Cardiotoxicidad**
 - Para este desenlace se contó con la RS de Deng 2020 (31).
 - Para mortalidad, la RS de Deng 2020 incluyó 3 ECA (n=7823). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La población fueron personas con diagnóstico histológico de cáncer de mama invasivo estadíos tempranos con sobreexpresión de HER-2.
 - La intervención fue terapia adyuvante con quimioterapia más trastuzumab por 6 meses. La quimioterapia consistió en antraciclinas solas, antraciclinas y taxanos o taxanos solos.

- El comparador fue terapia adyuvante con quimioterapia más trastuzumab por 12 meses.
- El desenlace fue definido como el descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo del 50%, o disminución absoluta de FEVI de 15% o 10% de línea base, o la presencia de factores predictivos de daño cardíaco.
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente.
- Descontinuación por eventos adversos
 - Para este desenlace se contó con la RS de Deng 2020 (31).
 - Para mortalidad, la RS de Deng 2020 incluyó 3 ECA (n=7514). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La población fueron personas con diagnóstico histológico de cáncer de mama invasivo estadíos tempranos con sobreexpresión de HER-2.
 - La intervención fue terapia adyuvante con quimioterapia más trastuzumab por 6 meses. La quimioterapia consistió en antraciclinas solas, antraciclinas y taxanos o taxanos solos.
 - El comparador fue terapia adyuvante con quimioterapia más trastuzumab por 12 meses.
 - El desenlace fue definido como la descontinuación de la terapia con trastuzumab debido a efectos adversos.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente.
- Supervivencia libre de enfermedad
 - Para este desenlace se contó con la RS de Deng 2020 (31).
 - Para mortalidad, la RS de Deng 2020 incluyó 3 ECA (n=7949). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La población fueron personas con diagnóstico histológico de cáncer de mama invasivo estadíos tempranos con sobreexpresión de HER-2.
 - La intervención fue terapia adyuvante con quimioterapia más trastuzumab por 6 meses. La quimioterapia consistió en antraciclinas solas, antraciclinas y taxanos o taxanos solos.
 - El comparador fue terapia adyuvante con quimioterapia más trastuzumab por 12 meses.
 - El desenlace fue definido como la descontinuación de la terapia con trastuzumab debido a efectos adversos.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente.

Tabla de Resumen de Evidencia (*Summary of Findings, SoF*):

Autores: Naysha Becerra-Chauca Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS Deng 2020 • Recaída total: RS Deng 2020 • Cardiotoxicidad: RS Deng 2020 • Descontinuación por eventos adversos: RS Deng 2020 							
Beneficios:							
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	12 meses (control)	6 meses (intervención)	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Recaída total (seguimiento de 4 a 7.5 años)	3 ECA	580/3976 (14,6%)	621/3973 (15,6%)	RR 1,07 (0,97 a 1,19)	10 más por 1,000 (4 menos a 28 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Mortalidad (seguimiento de 4 a 7.5 años)	3 ECA	190/3976 (4,8%)	205/3972 (5,2%)	RR 1,08 (0,89 a 1,38)	4 más por 1,000 (5 menos a 18 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	CRÍTICO
Cardiotoxicidad (3.9 a 5.4 años)	3 ECA	338/3899 (8,7%)	224/3924 (5,7%)	RR 0.66 (0,56 a 0,77)	29 menos por 1,000 (38 menos a 20 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Descontinuación debido a efectos adversos (3.9 a 5.4 años)	3 ECA	285/3825 (7,5%)	101/3689 (2,67%)	RR 0,36 (0,22 a 0,59)	48 menos por 1,000 (58 menos a 31 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de enfermedad (seguimiento de 4 a 7.5 años)	3 ECA	3976	3973	HR 1,10 (0,99 a 1,23)	NA	⊕⊕○○ BAJA ^{c,d}	SUBROGADO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo, DM: Diferencia de medias

Explicaciones de riesgo de sesgo:

a. Se decide disminuir un nivel por imprecisión debido a que el límite superior del IC al 95% de la diferencia absoluta (+28 en 1000) es 7 veces mayor que el límite inferior (-4 en 1000), así mismo, de tomar como valor verdadero uno u otro límite del intervalo de confianza, modificaría la dirección de la recomendación.

b. Se decide disminuir un nivel por imprecisión debido a que el número de eventos reportados es menor al número de eventos necesarios para cumplir con el criterio del tamaño de información óptima.

c. Se decide disminuir un nivel por evidencia indirecta, debido a que es un desenlace subrogado.

d. Se decide disminuir un nivel por imprecisión debido a que el límite inferior del IC 95% es muy cercano al valor de no efecto y un cambio en la reducción de la razón de Hazard de tan solo +2% modificaría la dirección de la recomendación.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

Pregunta 4: En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica, ¿se debería dar tratamiento adyuvante con el agente anti-HER2 por seis meses o por 12 meses?	
Población:	Personas con cáncer de mama HER-2 positivos estadios tempranos no metastásico
Intervención y comparador:	6 meses de tratamiento con agente Anti-HER2/ 12 meses de tratamiento con agente Anti-HER2
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Recaída total • Cardiotoxicidad • Descontinuación por eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención (6 meses) frente a brindar el comparador (12 meses)?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Si se observa de manera individual, la evidencia por cada ECA presenta diferentes conclusiones, debido a que pretendían probar la no inferioridad del régimen de 6 meses en comparación con el de 12 meses en base a diferentes puntos de corte de no inferioridad para el desenlace de sobrevida libre de enfermedad (SLE). El punto de corte del estudio de PHARE (37, 38) fue un HR de DFS de 1,15, del estudio de HORG (39) fue un HR de 1,53 y del estudio de PERSEPHONE (40) fue un HR de 1,32. Los estudios de PHARE y HORG, no lograron demostrar la no inferioridad del régimen de 6 meses en base a sus puntos de corte, mientras que el estudio de PERSEPHONE sí lo logró. Sin embargo, al meta-analizar los tres estudios (resultados mostrados en la tabla), se puede interpretar que con el desenlace SLE, se logra demostrar la no inferioridad del régimen de seis meses si se toma en cuenta los puntos de corte del estudio de HORG y de PERSEPHONE, pero no se logra determinar la no inferioridad con el punto de corte del estudio de PHARE. Así mismo, se toma en cuenta que el desenlace SLE es un desenlace subrogado que, no cumple con los criterios validación para serlo (correlación media y fiabilidad baja), es decir no es posible establecer que la SLP sea un desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida (41).
	Recaída total	3 ECA	RR 1.07 (0.97 a 1.19)	10 más por 1,000 (4 menos a 28 más)	
	Mortalidad	3 ECA	RR 1.08 (0.89 a 1.38)	4 más por 1,000 (5 menos a 18 más)	
	Cardiotoxicidad	3 ECA	RR 0.66 (0.56 a 0.77)	29 menos por 1,000 (38 menos a 20 menos)	
	Descontinuación debido a efectos adversos	3 ECA	RR 0.36 (0.22 0.59)	48 menos por 1,000 (58 menos a 31 menos)	
	Sobrevida libre de enfermedad (seguimiento de 4 a 7.5 años)	3 ECA	HR 1,1 (0,99 a 1,23)	NA	

		<p>Dada la heterogeneidad de puntos de corte, y que el desenlace de SLE no está validado, el GEG, decide evaluar, además, otros desenlaces priorizados como mortalidad y recaída total, para los que no se plantearon dichos puntos de corte y sus resultados son interpretados bajo una hipótesis de superioridad, en la que el 1 es el valor de no efecto.</p> <p>De esta manera, la evidencia señala que el uso el tratamiento adyuvante con trastuzumab por 6 meses tendría similar riesgo de mortalidad y de recaída total (seguimiento de 4 a 7.5 años) que el tratamiento por 12 meses, pero menor riesgo de cardiotoxicidad y discontinuación debida a efectos adverso.</p> <p>Por ende, considerando la heterogeneidad de puntos de corte de no inferioridad, el GEG decide considerar la interpretación de superioridad y señala que los beneficios de la terapia adyuvante con trastuzumab por seis meses sobre la terapia de 12 meses serían pequeños, debido a que el régimen de seis meses ofrece menores daños, pero similares beneficios.</p>															
Daños:																	
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención (6 meses) frente a brindar el comparador (12 meses)?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	No se hallaron evidencias de daños del régimen de seis meses sobre el de 12 meses	El GEG considera que los daños de la terapia por 6 meses serían menores que la terapia por 12 meses.															
Certeza de la evidencia:																	
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Desenlaces (outcomes)</th> <th style="width: 30%;">Certeza</th> <th style="width: 40%;">Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕⊕○ MODERADA^a</td> <td style="text-align: center;">CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Recaída total</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕⊕○ MODERADA^a</td> <td style="text-align: center;">CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Cardiotoxicidad</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕⊕○ MODERADA^a</td> <td style="text-align: center;">CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Descontinuación debido a efectos adversos</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕⊕○ MODERADA^a</td> <td style="text-align: center;">CRÍTICO</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Mortalidad	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO	Recaída total	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO	Cardiotoxicidad	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO	Descontinuación debido a efectos adversos	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO	Entre los desenlaces críticos, se consideró el que tuvo menor certeza de evidencia (moderado).
Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia															
Mortalidad	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO															
Recaída total	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO															
Cardiotoxicidad	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO															
Descontinuación debido a efectos adversos	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO															
Desenlaces importantes para los pacientes:																	
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí		El GEG consideró que los desenlaces evaluados son importantes para los pacientes; sin embargo, no se evaluaron otros desenlaces que															

		también son valorados por los pacientes como calidad de vida, ansiedad, depresión, entre otros. Por ende, el GEG considera que probablemente sí se han evaluado los desenlaces importantes para los pacientes.																				
Balance de los efectos:																						
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención (6 meses) o al comparador (12 meses)? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																						
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																				
<p>○ Favorece al comparador</p> <p>○ Probablemente favorece al comparador</p> <p>○ No favorece a la intervención ni al comparador</p> <p>● Probablemente favorece a la intervención</p> <p>○ Favorece a la intervención</p> <p>○ Varía</p> <p>○ Se desconoce</p>	<p>Según la evidencia, los beneficios de un tratamiento adyuvante con trastuzumab por seis meses sería similares a un tratamiento por 12 meses.</p> <p>Por otro lado, la evidencia señala que el riesgo de cardiotoxicidad y eventos adversos es menor con el tratamiento por seis meses que con el tratamiento por 12 meses.</p>	<p>El GEG considera que la cantidad de la muestra y de eventos en los estudios evaluados aún son insuficientes para asegurar que el tratamiento adyuvante con trastuzumab por seis meses es equivalente a uno de 12 meses, aunque considera que el riesgo de efectos adversos es claramente menor.</p> <p>Con todo, el GEG considera que el balance entre los beneficios y daños el probablemente favorece a la intervención, es decir, el tratamiento por seis meses.</p>																				
Uso de recursos:																						
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?																						
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																				
<p>○ Costos extensos</p> <p>○ Costos moderados</p> <p>○ Costos y ahorros insignificantes</p> <p>○ Ahorros moderados</p> <p>● Ahorros extensos</p> <p>○ Varía</p> <p>○ Se desconoce</p>	<p>Gastos de la intervención (trastuzumab por seis meses) frente al comparador (trastuzumab por 12 meses):</p> <p>Para el cálculo del costo de trastuzumab se usó la información señalada en Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 014-DETS-IETSI-2021.</p> <p>El costo del tratamiento por 8 ciclos, es decir, seis meses es:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Marca</th> <th>Precio/ unidad S/.</th> <th>Costo por ciclo S/.</th> <th>Costo por ocho ciclos (6 meses) por paciente S/.</th> <th>Costo por 18 ciclos (6 meses) por paciente S/.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Trastuzumab (Herceptin®) 440mg</td> <td>4,212.29 a 4,680.32</td> <td>8,424.58 a 9,360.64 en el ciclo 1 luego 4,212.29 a 4,680.32 en ciclos subsecuentes</td> <td>37,910.61 a 42,122.88</td> <td>80 033.51 a 88 926.08</td> </tr> <tr> <td>Bisintex® 420mg</td> <td>2,147.00 a 2,400.00</td> <td>4,294.00 a 4,800.00 en el ciclo 1 luego 2,147.00 a 2,400.00 en ciclos subsecuentes</td> <td>19,323.00 a 21,600.00</td> <td>40 793.00 a 45 600.00</td> </tr> <tr> <td>Kanjinti® 420mg</td> <td>2,360.00</td> <td>4,720.00 en el ciclo 1 luego 2,360.00 en ciclos subsecuentes</td> <td>21,240.00</td> <td>44 840.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>Para el cálculo del costo total anual de trastuzumab en casos de Ca. Mama HER2 se usaron los siguientes datos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Población total del Perú: 32 626 000 habitantes (+) ● Tasa Anual Nacional de Ca Mama: 28 casos por cada cien mil habitantes (*), es decir, 9 135 casos totales anuales ● Casos de Ca Mama HER2: 20 a 30% (25% en promedio) del total de cánceres (*), es decir, 2283 casos de Ca mama HER2 totales al año ● Porcentaje de pacientes asegurados: 24.8% de la población total (**), es decir, 567 casos de Ca mama HER2 totales al año en EsSalud 	Marca	Precio/ unidad S/.	Costo por ciclo S/.	Costo por ocho ciclos (6 meses) por paciente S/.	Costo por 18 ciclos (6 meses) por paciente S/.	Trastuzumab (Herceptin®) 440mg	4,212.29 a 4,680.32	8,424.58 a 9,360.64 en el ciclo 1 luego 4,212.29 a 4,680.32 en ciclos subsecuentes	37,910.61 a 42,122.88	80 033.51 a 88 926.08	Bisintex® 420mg	2,147.00 a 2,400.00	4,294.00 a 4,800.00 en el ciclo 1 luego 2,147.00 a 2,400.00 en ciclos subsecuentes	19,323.00 a 21,600.00	40 793.00 a 45 600.00	Kanjinti® 420mg	2,360.00	4,720.00 en el ciclo 1 luego 2,360.00 en ciclos subsecuentes	21,240.00	44 840.00	<p>Tomando en consideración que trastuzumab integra la lista de medicamentos de alto costo dentro de EsSalud, que un régimen de 12 meses, significaría un poco más del doble del costo del régimen de seis meses, además del gasto de bolsillo que los pacientes deberán invertir para acceder al tratamiento en términos de transporte o la pérdida de ingresos por la imposibilidad de trabajar y producir ganancias, así como muchos otros gastos indirectos, el GEG considera que el tratamiento por seis meses produciría ahorros extensos en comparación el régimen de 12 meses.</p>
Marca	Precio/ unidad S/.	Costo por ciclo S/.	Costo por ocho ciclos (6 meses) por paciente S/.	Costo por 18 ciclos (6 meses) por paciente S/.																		
Trastuzumab (Herceptin®) 440mg	4,212.29 a 4,680.32	8,424.58 a 9,360.64 en el ciclo 1 luego 4,212.29 a 4,680.32 en ciclos subsecuentes	37,910.61 a 42,122.88	80 033.51 a 88 926.08																		
Bisintex® 420mg	2,147.00 a 2,400.00	4,294.00 a 4,800.00 en el ciclo 1 luego 2,147.00 a 2,400.00 en ciclos subsecuentes	19,323.00 a 21,600.00	40 793.00 a 45 600.00																		
Kanjinti® 420mg	2,360.00	4,720.00 en el ciclo 1 luego 2,360.00 en ciclos subsecuentes	21,240.00	44 840.00																		

<p>El costo del tratamiento por la cantidad total de casos de Ca mama HER2 al año en EsSalud, según duración de tratamiento es:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Marca</th> <th>Costo por ocho ciclos (6 meses) para total de casos anuales S/.</th> <th>Costo por 18 ciclos (12 meses) para total de casos anuales S/.</th> <th>Diferencia en S/. por total de casos anuales</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Trastuzumab (Herceptin®) 440mg</td> <td>21 495 315.87 a 23 883 672.96</td> <td>45 379 000.17 a 50 421 087.36</td> <td>-23 883 684.3 a -26 537 414.4</td> </tr> <tr> <td>Bisintex® 420mg</td> <td>10 956 141 a 12 247 200</td> <td>23 129 631.00 a 25 855 200.00</td> <td>-12 173 490.00 a -13 608 000.00</td> </tr> <tr> <td>Kanjinti® 420mg</td> <td>12 043 080</td> <td>25 424 280.00</td> <td>-13 381 200.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>(+) Instituto Nacional de Estadística e Informática. Estado de la población peruana 2020. 2020 (*) Ministerio de Salud del Perú. Plan Nacional para la prevención y control del cáncer de mama en el Perú 2017-2021. Lima, Perú: MINSA; 2017 (**) https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/statistics (***) Instituto Nacional de Estadística e Informática. Población Afiliada a algún seguro de Salud. Censo 2017</p>			Marca	Costo por ocho ciclos (6 meses) para total de casos anuales S/.	Costo por 18 ciclos (12 meses) para total de casos anuales S/.	Diferencia en S/. por total de casos anuales	Trastuzumab (Herceptin®) 440mg	21 495 315.87 a 23 883 672.96	45 379 000.17 a 50 421 087.36	-23 883 684.3 a -26 537 414.4	Bisintex® 420mg	10 956 141 a 12 247 200	23 129 631.00 a 25 855 200.00	-12 173 490.00 a -13 608 000.00	Kanjinti® 420mg	12 043 080	25 424 280.00	-13 381 200.00
Marca	Costo por ocho ciclos (6 meses) para total de casos anuales S/.	Costo por 18 ciclos (12 meses) para total de casos anuales S/.	Diferencia en S/. por total de casos anuales															
Trastuzumab (Herceptin®) 440mg	21 495 315.87 a 23 883 672.96	45 379 000.17 a 50 421 087.36	-23 883 684.3 a -26 537 414.4															
Bisintex® 420mg	10 956 141 a 12 247 200	23 129 631.00 a 25 855 200.00	-12 173 490.00 a -13 608 000.00															
Kanjinti® 420mg	12 043 080	25 424 280.00	-13 381 200.00															
Equidad:																		
<p>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</p>																		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input checked="" type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		<p>En base a los criterios evaluados, el GEG considera que, debido el probable menor riesgo de daños en los pacientes, beneficiaría a poblaciones vulnerables, especialmente aquellas con comorbilidades cardíacas o adultas mayores.</p> <p>Por otro lado, el menor régimen de duración beneficiaría a los pacientes de origen rural que deben viajar largas distancias para acceder al tratamiento, u hospedarse en lugares ajenos a su familia, asumiendo un costo extra al tratamiento.</p> <p>Por ende, el GEG considera que la equidad posiblemente se vea incrementada.</p>																
Aceptabilidad:																		
<p>¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?</p>																		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		<p>El GEG considera que el personal de salud probablemente no aceptaría administrar una terapia menor a la de 12 meses debido a que ésta es considerada como estándar en las guías internacionales (42-44) ; mientras que el régimen de seis meses, aún no ha sido usada a gran escala fuera de contextos de ensayos clínicos, solo ha sido aprobado por el Comité Nacional de Listado de Medicinas Esenciales de Sudáfrica (NEMLC siglas en inglés) (45).</p> <p>Sin embargo, una encuesta realizada a 117 miembros de UK Breast Cancer Group (UKBCG) en enero de 2020, reveló que el 78% de ellos (91/117) estaba de acuerdo con que "las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que están recibiendo trastuzumab como agente único adyuvante con quimioterapia (simultánea o</p>																

		<p>secuencial) deben ser consideradas para 6 meses de trastuzumab como estándar". Algunos de ellos (11/91) señalaron que estarían de acuerdo con indicarlo en pacientes con bajo riesgo de recaída, usualmente con nódulos negativos (46). Lamentablemente no se tienen datos para el contexto peruano, pero el GEG considera que la mayoría de profesionales no lo aceptaría.</p> <p>El GEG considera que, en el caso de los pacientes, se desconoce el nivel de aceptabilidad de una terapia de seis meses en comparación con una de 12 meses. Cabe señalar que algunos autores discuten sobre el costo emocional que implica el doble de todo lo relacionado al tratamiento (transporte, citas, cese de trabajo, entre otros) (47). Por ende, el GEG considera que la aceptabilidad de esta terapia Varía entre los involucrados.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Debido a que la intervención implica el uso de fármacos que están disponibles en EsSalud y son de uso regular, la intervención sí sería factible.

Resumen de los juicios:

JUICIOS SOBRE LA INTERVENCIÓN (6 MESES) FRENTE AL COMPARADOR (12 MESES)							
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce

JUICIOS SOBRE LA INTERVENCIÓN (6 MESES) FRENTE AL COMPARADOR (12 MESES)						
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: El GEG considera que, en términos de prevención de muerte y recaídas, ambos regímenes son, probablemente, similares; mientras que, en cuanto a daños, el régimen de 6 meses es mucho menos dañino, por ende, el balance de los beneficios y daños probablemente favorecería a un tratamiento de seis meses. Así mismo, se toma en cuenta los extensos recursos económicos ahorrados y el incremento de la equidad que potencialmente se traduzcan en beneficios para una población más amplia, por lo que decide emitir una recomendación a favor de optar por un régimen de seis meses.</p> <p>Fuerza: A pesar que la evidencia es moderada, el GEG consideró que, debido a que es un tratamiento que aún no se ha extendido en contextos fuera de ensayos clínicos, y no se ha evaluado su impacto en base a diferentes niveles de riesgo de recaída, debe ser reservado a pacientes con características que sugieran, a criterio médico, baja probabilidad de recaída. Así mismo; toma en cuenta la poca aceptabilidad del régimen entre los profesionales de salud, por lo que decide emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En personas con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica y baja probabilidad de recaída, sugerimos brindar trastuzumab adyuvante por 6 meses.</p> <p>Recomendación condicional a favor. Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)</p>

Observación: Esta recomendación no está basada en revisiones sistemáticas ni ha seguido la metodología GRADE para su desarrollo.

Justificación de recomendación basada en consenso de expertos clínicos	
El grupo de expertos clínicos, después de haber evaluado todos los criterios para formular una recomendación con metodología GRADE, entiende que la terapia de 6 meses con trastuzumab probablemente sea beneficiosa,	En personas con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica y alta probabilidad de recaída, brindar trastuzumab adyuvante por 12 meses (*).

<p>más viable, factible, menos costosa y mejora la equidad. Sin embargo, debido a que el tratamiento con 12 meses ha sido el estándar y es recomendado por guías de práctica clínica internacionales como IETS 2017 (43), ASCO 2018 (48), NICE 2018 (44), ESMO 2019 (42), SEOM 2018 (49) (publicadas antes de las recientes RS (31-34)), el grupo de expertos clínicos considera que el tratamiento de 12 meses debería continuar siendo un régimen recomendado.</p> <p>Tomando esto en consideración, el grupo de expertos clínicos recomienda que un régimen de 12 meses para pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica la alta probabilidad de recaída y al estado cardiovascular.</p>	<p>Recomendación por consenso de expertos clínicos</p> <p>Observación: Esta recomendación por consenso de expertos clínicos, se redactó de manera excepcional, debido a que, a la fecha, continúa el debate a nivel internacional sobre el descalamamiento del tratamiento con trastuzumab adyuvante.</p>
--	---

(*) Esta recomendación se mantendrá bajo vigilancia de nueva evidencia.

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
<p>Diferentes GPC y estudios señalan que la positividad ganglionar, la invasión linfovascular, los márgenes positivos, la ausencia de receptores hormonales (43, 50-54) y grado de enfermedad residual son factores pronósticos de recaída (26, 29). Así mismo se señala que a mayor tamaño tumoral, y menor edad, el riesgo de recaída aumenta (43, 52).</p> <p>El GEG señala que estos, así como la presencia de comorbilidad cardíaca previa o actual, deben ser tomados en cuenta para la evaluación de la alta probabilidad de recaída y, consecuentemente, justificar el uso de un régimen de 12 meses.</p>	<p>La alta probabilidad de recaída deberá basarse en, pero no limitarse, a los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad de la paciente (menor a 50 años) • La presencia de nódulos linfáticos positivos • La presencia de invasión linfovascular • La ausencia de receptores hormonales (para progesterona y estrógeno) • La presencia de márgenes positivos • Tamaño de tumor inicial • Grado de enfermedad residual medido con el Residual Cancer Burden
<p>El GEG consideró importante señalar las dosis y la frecuencia del tratamiento con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica, en base a los ensayos clínicos aleatorizados evaluados (37, 39, 40) y el esquema usual en nuestro contexto.</p>	<p>La dosis concomitante a quimioterapia semanal será 4 mg/kg de carga y 2 mg/kg semanal por 12 semanas.</p> <p>La dosis de 8 mg/kg será la dosis de inicio, seguida de 6 mg/kg como dosis de mantenimiento, cada 3 semanas.</p>
<p>Debido al alto riesgo de desarrollo de complicaciones cardíacas en pacientes en tratamiento con trastuzumab, el GEG señala que estas pacientes deben ser evaluadas periódicamente (42). Así mismo,</p>	<p>Previo al tratamiento se debe realizar un examen físico general, con precaución en la evaluación neurológica, y de ser necesario considerar la necesidad de exámenes</p>

<p>el tratamiento con trastuzumab debe suspenderse si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se reduce un 10% o más de la basal o cae por debajo del 50%, aún si la paciente se encuentra asintomática y se podrá reiniciar el tratamiento cuando se recupere la FEVI (38, 40).</p>	<p>adicionales. Así mismo, se debe evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes del inicio del tratamiento con trastuzumab y cada 3 meses durante el mismo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se debe suspender el trastuzumab si la FEVI se reduce un 10% o más de la basal, o si cae por debajo del 50%, aún si la paciente se encuentra asintomática. • Posterior a la recuperación de la FEVI, se puede reiniciar el uso del trastuzumab.
<p>Debido a que la administración concurrente de trastuzumab y antraciclina aumenta el riesgo de cardiotoxicidad, el GEG considera que estos componentes no deben administrarse de manera concomitante, siguiendo los lineamientos de ASCO 2021 (55) y ESMO 2019 (42).</p>	<p>En pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado no metastásico HER-2 positivo, se evitará administrar trastuzumab de manera concomitante a la administración de antraciclina.</p>
<p>El GEG consideró importante remarcar que el retraso en el inicio de la terapia con trastuzumab podría tener impacto en el éxito del tratamiento según lo han reportado algunos estudios (56, 57).</p>	<p>En pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo, se evitará retrasar el inicio de trastuzumab adyuvante después del diagnóstico debido a la potencial disminución de sus beneficios.</p>

Pregunta 5. En pacientes adultos mayores con cáncer de mama HER 2 positivo no metastásica, ¿Se debería añadir trastuzumab a la quimioterapia adyuvante?

Introducción

Según la normativa peruana, se considera adultos mayores a las personas con 60 años a más. Este grupo poblacional tiene mayor probabilidad de ser diagnosticado con cáncer de mama y mayor riesgo de toxicidad debido a la edad y disminución de la función renal (58, 59).

El tratamiento representa un reto debido a que las personas de este grupo poblaciones pueden variar ampliamente en cuanto a su estado físico y de salud. Además, suelen estar subrepresentadas en los ensayos clínicos, debido a que los criterios de elegibilidad suelen incluir un rango de edad corto y excluir a personas con comorbilidades cardíacas, presentes, generalmente, en este grupo poblacional (59, 60).

El GEG decidió priorizar esta pregunta debido a que existen pocas directrices sobre el tratamiento en esta población.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
1	Personas adultas mayores (60 a más) con cáncer de mama HER-2 positivos estadios tempranos no metastásico	Quimioterapia + trastuzumab	Quimioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Sobrevida General • Sobrevida libre de enfermedad • Recurrencia • Efectos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Se encontró una RS publicadas como artículos científicos: Brollo 2012 (58). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Brollo 2012	4/16	Octubre de 2011	3 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida libre de enfermedad • Eventos adversos

El GEG consideró que la búsqueda de Brollo 2012 estaba desactualizada, por lo que se realizó una búsqueda de ECA de actualización (**Anexo N°1**). No se hallaron ECA que evaluaran las intervenciones buscadas. Sin embargo, se halló un ECA (61) que evaluaba trastuzumab adyuvante contra quimioterapia + trastuzumab, pero las limitaciones del estudio impiden concluir el beneficio, equivalencia o daño de uno u otro estudio, por lo que se decidió no añadir esta comparación a la discusión de esta pregunta.

Evidencia por cada desenlace:

Quimioterapia + Trastuzumab vs Quimioterapia solo.:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- **Sobrevida libre de enfermedad:**
 - Para este desenlace se contó con la RS de Brollo 2012.
 - Para este desenlace, la RS de Brollo 2012 incluyó 3 ECA (n=1084). A continuación, se detalla las características del estudio:
 - La población fueron personas con diagnóstico histológico de cáncer de mama invasivo estadios tempranos con sobreexpresión de HER-2.
 - La intervención fue terapia adyuvante con quimioterapia (generalmente basado en antraciclinas con la adición de taxanos) más trastuzumab 12 meses.
 - El comparador fue terapia adyuvante con quimioterapia (generalmente basado en antraciclinas con la adición de taxanos) por 12 meses.
 - El desenlace fue definido como el tiempo a la ocurrencia de alguno de los siguientes eventos: recurrencia, cáncer contralateral, carcinoma ductal, otro cáncer, o muerte por cualquier causa.
 - El GEG consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente, pero no se hallaron estudios posteriores que evaluarán la población estudiada.
- **Eventos cardiovasculares:**
 - Para este desenlace se contó con la RS de Brollo 2012.
 - Para este desenlace, la RS de Brollo 2012 incluyó 3 ECA (n=1084). A continuación, se detalla las características del estudio:
 - La población fueron personas con diagnóstico histológico de cáncer de mama invasivo estadios tempranos con sobreexpresión de HER-2.
 - La intervención fue terapia adyuvante con quimioterapia (generalmente basado en antraciclinas con la adición de taxanos) más trastuzumab 12 meses.
 - El comparador fue terapia adyuvante con quimioterapia (generalmente basado en antraciclinas con la adición de taxanos) por 12 meses.
 - El desenlace fue definido como falla cardíaca severa sintomática (NYHA III o IV y una disminución significativa de FEVI) confirmada por cardiólogo, ecocardiograma o MUGA o muerte cardiovascular.
 - El GEG consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente, pero no se hallaron estudios posteriores que evaluarán la población estudiada.

Tabla de Resumen de Evidencia (*Summary of Findings, SoF*):

<p>Autores: Naysha Becerra-Chauca Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Sobrevida libre de enfermedad: RS Brollo 2012</i> • <i>Eventos cardiovasculares: RS Brollo 2012</i> 							
Beneficios:							
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Quimioterapia adyuvante	Quimioterapia más trastuzumab adyuvante	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Sobrevida libre de enfermedad (seguimiento de 1 a 2 años)	3 ECA	526	558	HR 0.53 (0.36 a 0.77)	NA	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,b}	SUBROGADO
Daños:							
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Resumen de resultados				Certeza	Importancia
Eventos cardiovasculares (seguimiento de 1 a 3.75 años)	3 ECA	<p><u>ECA HERA</u>: No se presenta datos por el subgrupo de edad; sin embargo, señala que la incidencia de eventos cardiovasculares fue mayor en el grupo de intervención (falla cardíaca sintomática 2.15% vs 0.12%; disminución significativa de FEVI 3.04% vs 0.53%).</p> <p><u>ECA NSABP B-31</u>: No se presenta datos por el subgrupo de edad; sin embargo, señala que la incidencia de eventos cardiovasculares fue mayor en el grupo de intervención (4.1% vs 0.8%)</p> <p><u>ECA N9831</u>: No se presenta datos por el subgrupo de edad; sin embargo, señala que la incidencia de eventos cardiovasculares fue mayor en el grupo de intervención (3.3% vs 0.3%)</p>				⊕⊕○○○ BAJA ^a	CRÍTICO
<p>IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo, DM: Diferencia de medias</p> <p>Explicaciones de riesgo de sesgo:</p> <p>a. Se decidió disminuir dos niveles por limitaciones metodológicas debido a que los tres estudios incluidos tenían alto riesgo de sesgo según la herramienta Cochrane.</p> <p>b. Se decide disminuir un nivel por imprecisión debido a que los datos provienen de análisis interinos lo que significa que la muestra es insuficiente para obtener resultados certeros y el IC 95% es muy amplio.</p> <p>c. Se decide disminuir un nivel por evidencia indirecta dado que es un desenlace subrogado.</p>							

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

Pregunta 5: En pacientes adultos mayores con cáncer de mama HER 2 positivo no metastásica, ¿Se debería añadir trastuzumab a la quimioterapia adyuvante?	
Población:	Personas adultas mayores (65 a más) con cáncer de mama HER-2 positivos estadios tempranos no metastásico
Intervención y comparador:	Quimioterapia + trastuzumab / Quimioterapia
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida libre de enfermedad • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:											
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?											
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales							
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ● Grande ○ Varía ○ Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>outcomes</i>)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sobrevida libre de enfermedad (seguimiento de 1 a 2 años)</td> <td>3 ECA</td> <td>HR 0.53 (0.36 a 0.77)</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Sobrevida libre de enfermedad (seguimiento de 1 a 2 años)	3 ECA	HR 0.53 (0.36 a 0.77)	NA		La evidencia señala que el uso el tratamiento adyuvante con trastuzumab más quimioterapia tendría mayor probabilidad de sobrevida libre de enfermedad (seguimiento de 1 a 2 años) que solo quimioterapia adyuvante. Se toma en cuenta que el desenlace SLE es un desenlace subrogado que, no cumple con los criterios validación para serlo (correlación media y fiabilidad baja), es decir no es posible establecer que la SLP sea un desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida (41). El GEG considera que los beneficios del tratamiento adyuvante con trastuzumab más quimioterapia en pacientes mayores de 60 años serían grandes.
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)								
Sobrevida libre de enfermedad (seguimiento de 1 a 2 años)	3 ECA	HR 0.53 (0.36 a 0.77)	NA								
Daños:											
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?											
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales							

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<p>Desenlaces (outcomes)</p>	<p>Número y Tipo de estudios</p>	<p>Efecto relativo (IC 95%)</p>	<p>Diferencia (IC 95%)</p>	<p>La evidencia señala que el uso el tratamiento adyuvante con trastuzumab más quimioterapia tendría mayor riesgo de eventos cardiovasculares (seguimiento de 1 a 3.75 años) que solo quimioterapia adyuvante.</p> <p>Así mismo, los ensayos NSABP B-31 y N9831 encontraron que, entre las personas que recibieron trastuzumab y quimioterapia adyuvante, las de 60 años o más tienen más riesgo de eventos cardiovasculares que las personas de menos de 50 años. (HR 2.73 IC 95% [1.13 a 6.60]; HR 3.2 IC 95% [1.55 a 6.81]; respectivamente) (62, 63).</p> <p>El GEG considera que la incidencia de eventos adversos se encuentra de los rangos esperables y por ende los daños de la adyuvante con trastuzumab más quimioterapia serían pequeños.</p>								
<p>Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?</p>													
<p>Juicio</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios 	<p>Evidencia</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="451 947 647 1021">Desenlaces (outcomes)</th> <th data-bbox="647 947 834 1021">Certeza</th> <th data-bbox="834 947 1066 1021">Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="451 1021 647 1111">Sobrevida libre de enfermedad</td> <td data-bbox="647 1021 834 1111">⊕○○○ MUY BAJA^{a,b}</td> <td data-bbox="834 1021 1066 1111">CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td data-bbox="451 1111 647 1200">Eventos cardiovasculares</td> <td data-bbox="647 1111 834 1200">⊕⊕○○ BAJA^a</td> <td data-bbox="834 1111 1066 1200">CRÍTICO</td> </tr> </tbody> </table>			Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Sobrevida libre de enfermedad	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO	Eventos cardiovasculares	⊕⊕○○ BAJA ^a	CRÍTICO	<p>Consideraciones adicionales</p> <p>Entre los desenlaces críticos, se consideró el que tuvo menor certeza de evidencia (muy baja).</p>
Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia											
Sobrevida libre de enfermedad	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO											
Eventos cardiovasculares	⊕⊕○○ BAJA ^a	CRÍTICO											
<p>Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?</p>													
<p>Juicio</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí 	<p>Evidencia</p>			<p>Consideraciones adicionales</p> <p>El GEG consideró que los desenlaces evaluados son importantes para los pacientes; sin embargo, no se evaluaron otros desenlaces que también son valorados por los pacientes, mortalidad por todas las causas, calidad de vida, ansiedad, depresión, polifarmacia, entre otros.</p> <p>Por ende, el GEG considera que probablemente no se han evaluado los desenlaces importantes para los pacientes.</p>									
<p>Balace de los efectos: ¿El balace entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)</p>													
<p>Juicio</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input checked="" type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<p>Evidencia</p> <p>Según la evidencia, los beneficios de un tratamiento adyuvante con trastuzumab más quimioterapia serían mayores que solo quimioterapia adyuvante.</p> <p>Por otro lado, la evidencia señala que el riesgo de eventos cardiovasculares es mayor en el grupo de trastuzumab más quimioterapia que en el grupo de quimioterapia sola.</p>			<p>Consideraciones adicionales</p> <p>El GEG señala que debido al potencial de salvar más vidas con la adición de trastuzumab a quimioterapia adyuvante, los potenciales beneficios superarían a los riesgos en esta población, por ende, el balance favorecería a la intervención.</p>									

Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Costos extensos ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Gastos de la intervención (trastuzumab + quimioterapia) frente al comparador (quimioterapia):</p> <p>En comparación con el comparador, el costo del tratamiento adyuvante con quimioterapia más trastuzumab sería mucho mayor.</p>	Tomando en consideración que trastuzumab integra la lista de medicamentos de alto costo dentro de EsSalud, el GEG considera que la adición de este medicamento al régimen de quimioterapia significaría costos extensos.
Equidad: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente no tenga impacto ● Probablemente incremente la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		El GEG considera que, al brindar la intervención en esta población específica, la equidad incrementaría debido a que se le está dando la misma oportunidad de tratamiento que a pacientes con el mismo diagnóstico, pero de menor edad.
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		El GEG considera que el tratamiento adyuvante con trastuzumab sería aceptado tanto por el personal de salud como por los pacientes debido a su potencial para disminuir el riesgo de mortalidad.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		Debido a que la intervención implica el uso de fármacos que están disponibles en EsSalud y son de uso regular, la intervención sí sería factible.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce

	JUICIOS						
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: El GEG considera que, a pesar de los daños, el balance probablemente favorecería a la adición de trastuzumab a la quimioterapia adyuvante.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza de la evidencia es muy baja, que el balance de beneficios y daños no sería similar en todos los pacientes, los costos son mayores y la equidad se vería disminuida, el GEG decide emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En adultos mayores (60 años a más) con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico, sugerimos adicionar trastuzumab a la quimioterapia adyuvante.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
El GEG considera, así como la GPC de Australia (64) y la ESMO (42) que los tratamientos deben ser basados en una evaluación geriátrica y cardiológica de cada paciente adulto mayor, en los que se evalúe el no solo los factores asociados al tumor sino el estado de salud en general.	En adultos mayores (60 años a más) con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico, la decisión sobre el tratamiento dependerá de la evaluación geriátrica y cardiológica; que incluye la evaluación de la expectativa de vida, tolerancia a los medicamentos, comorbilidades, funcionalidad, cognición, depresión, nutrición, polifarmacia y situación social; y no solo de la edad cronológica.
El GEG concuerda con las recomendaciones de ESMO (42) y Cancer Australia (64), en la que se señala que debido al mayor riesgo de cardiotoxicidad al usar antraciclinas y	En adultos mayores (60 años a más) con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico, se evitará administrar trastuzumab de manera concomitante a la administración de antraciclinas.

<p>trastuzumab de manera concomitante (65), este esquema debe ser evitado.</p>	
<p>El GEG consideró importante señalar las dosis y la frecuencia del tratamiento con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica, en base a los ensayos clínicos aleatorizados evaluados (37, 39, 40) y el esquema usual en nuestro contexto</p>	<p>La dosis de trastuzumab para esta población será la misma que para la población general:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La dosis concomitante a quimioterapia semanal será 4 mg/kg de carga y 2 mg/kg semanal por 12 semanas. • La dosis de 8 mg / kg como dosis de inicio, seguida de 6 mg / kg como dosis de mantenimiento, cada 3 semanas, respectivamente.

VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

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

VII. Referencias

1. World Health Organization [Internet]. WHO: 2021; Suecia [citado 4 oct 2021] Breast Cancer [Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>].
2. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989;244(4905):707-12.
3. Callahan R, Hurvitz S. Human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: Current management of early, advanced, and recurrent disease. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;23(1):37-43.
4. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*. 2010;182(18):E839-E42.
5. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSA; 2015.
6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
7. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
8. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
9. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
10. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
11. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *bmj*. 2016;353:i2016.
12. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *bmj*. 2016;353:i2089.
13. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.
14. Wöckel A, Albert U-S, Janni W, Scharl A, Kreienberg R, Stüber T. The Screening, Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Breast Cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(18):316-23.
15. Agency for Healthcare Research and Quality. Core Needle and Open Surgical Biopsy for Diagnosis of Breast Lesions. In: Department of Health and Human Services, editor. USA: Brown Evidence-Based Practice Center; 2014.
16. Chen X, Yuan Y, Gu Z, Shen K. Accuracy of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status between core needle and open excision biopsy in breast cancer: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2012;134(3):957-67.
17. Knuttel FM, Menezes GL, van Diest PJ, Witkamp AJ, van den Bosch MA, Verkooijen HM. Meta-analysis of the concordance of histological grade of breast cancer between core needle biopsy and surgical excision specimen. *The British journal of surgery*. 2016;103(6):644-55.

18. Wang M, He X, Chang Y, Sun G, Thabane L. A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2017;31:157-66.
19. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(31):3997-4013.
20. Pauletti G, Dandekar S, Rong H, Ramos L, Peng H, Seshadri R, et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(21):3651-64.
21. Cuadros M, Villegas R. Systematic review of HER2 breast cancer testing. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM*. 2009;17(1):1-7.
22. Bahreini F, Soltanian AR, Mehdipour P. A meta-analysis on concordance between immunohistochemistry (IHC) and fluorescence in situ hybridization (FISH) to detect HER2 gene overexpression in breast cancer. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2015;22(6):615-25.
23. Grazziotin LR, Dada BR, de la Rosa Jaimes C, Cheung WY, Marshall DA. Chromogenic and Silver in Situ Hybridization for Identification of HER 2 Overexpression in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM*. 2020;28(6):411-21.
24. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(20):2105-22.
25. Bui MM, Riben MW, Allison KH, Chlipala E, Colasacco C, Kahn AG, et al. Quantitative Image Analysis of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Immunohistochemistry for Breast Cancer: Guideline From the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(10):1180-95.
26. Hamy A-S, Darrigues L, Laas E, De Croze D, Topciu L, Lam G-T, et al. Prognostic value of the Residual Cancer Burden index according to breast cancer subtype: Validation on a cohort of BC patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234191-e.
27. Hatzis C, Gould R, Zhang Y, Abu-Khalaf M, Chung G, Sanft T, et al. Abstract P6-06-37: Predicting improvements in survival based on improvements in pathologic response rate to neoadjuvant chemotherapy in different breast cancer subtypes. *Cancer Research*. 2013;73(24 Supplement):P6-06-37-P6-06-37.
28. Müller HD, Posch F, Suppan C, Bargfrieder U, Gumpoldsberger M, Hammer R, et al. Validation of Residual Cancer Burden as Prognostic Factor for Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):4274-83.
29. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(10):1049-60.
30. Campbell JI, Yau C, Krass P, Moore D, Carey LA, Au A, et al. Comparison of residual cancer burden, American Joint Committee on Cancer staging and pathologic complete response in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Breast cancer research and treatment*. 2017;165(1):181-91.
31. Deng H, Du X, Wang L, Chen M. Six Months vs. 12 Months of Adjuvant Trastuzumab Among Women With HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in oncology*. 2020;10:288.

32. Eiger D, Franzoi MA, Pondé N, Brandão M, de Angelis C, Schmitt Nogueira M, et al. Cardiotoxicity of trastuzumab given for 12 months compared to shorter treatment periods: a systematic review and meta-analysis of six clinical trials. *ESMO open*. 2020;5(1).
33. Stewart P, Blanchette P, Shah PS, Ye XY, Boldt RG, Fernandes R, et al. Do all patients with HER2 positive breast cancer require one year of adjuvant trastuzumab? A systematic review and meta-analysis. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2020;54:203-10.
34. Goldvaser H, Korzets Y, Shepshelovich D, Yerushalmi R, Sarfaty M, Ribnikar D, et al. Deescalating Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. *JNCI cancer spectrum*. 2019;3(2):pkz033.
35. Chen L, Zhou W, Hu X, Yi M, Ye C, Yao G. Short-duration versus 1-year adjuvant trastuzumab in early HER2 positive breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer treatment reviews*. 2019;75:12-9.
36. Inno A, Barni S, Ghidini A, Zaniboni A, Petrelli F. One year versus a shorter duration of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2019;173(2):247-54.
37. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10191):2591-8.
38. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(8):741-8.
39. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, Kakolyris S, Boukovinas I, Papakotoulas P, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(7):1333-40.
40. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10191):2599-612.
41. Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación. DICTAMEN METODOLÓGICO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 004-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 VALIDEZ DE LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN COMO DESENLACE SUBROGADO DE LA SOBREVIDA GLOBAL O CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO. Lima: Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación; 2017.
42. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio I, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30(8):1194-220.
43. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. 2ª ed. Bogotá D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social; 2017.
44. National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2018.
45. Wiseman R, Riddin J, Jugathpal J, Parrish A, Ruff P, Blockman M. Adjuvant trastuzumab in early HER2-positive breast cancer: Journeying towards the optimal duration of therapy in South Africa. *South African Medical Journal*. 2020;110(4):271-3.

46. Earl HM, Hiller L, Dunn J, Macpherson I, Rea D, Hughes-Davies L, et al. Optimising the Duration of Adjuvant Trastuzumab in Early Breast Cancer in the UK. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021;33(1):15-9.
47. Taylor MA, Byers KF, Meisel JL. Optimizing the Duration of Trastuzumab: A Fresh Perspective. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2020;34(8):296-301.
48. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(23):2433-43.
49. de la Peña FA, Andrés R, Garcia-Saenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology*. 2019;21(1):18-30.
50. Sabel M, Hirsch A, Bellon J. Clinical manifestations and evaluation of locoregional recurrences of breast cancer: UpToDate; 2021 [Available from: https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/clinical-manifestations-and-evaluation-of-locoregional-recurrences-of-breast-cancer?search=BREAST%20CANCER%20RELAPSE&source=search_result&selectedTitle=4~129&usage_type=default&display_rank=4].
51. Cheng SH, Horng CF, Clarke JL, Tsou MH, Tsai SY, Chen CM, et al. Prognostic index score and clinical prediction model of local regional recurrence after mastectomy in breast cancer patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;64(5):1401-9.
52. de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, van de Velde CJ. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2006;42(3):351-6.
53. Lupe K, Truong PT, Alexander C, Lesperance M, Speers C, Tyldesley S. Subsets of women with close or positive margins after breast-conserving surgery with high local recurrence risk despite breast plus boost radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;81(4):e561-8.
54. Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, Gentilini O, Disalvatore D, Bazolli B, et al. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010;21(4):723-8.
55. Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, Comander AH, Dayao Z, Eisen A, et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(6):685-93.
56. Gallagher CM, More K, Kamath T, Masaquel A, Guerin A, Ionescu-Iltu R, et al. Delay in initiation of adjuvant trastuzumab therapy leads to decreased overall survival and relapse-free survival in patients with HER2-positive non-metastatic breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2016;157(1):145-56.
57. Gullo G, Walsh N, Fennelly D, Bose R, Walshe J, Tryfonopoulos D, et al. Impact of timing of trastuzumab initiation on long-term outcome of patients with early-stage HER2-positive breast cancer: the "one thousand HER2 patients" project. *British journal of cancer*. 2018;119(3):374-80.
58. Brollo J, Curigliano G, Disalvatore D, Marrone BF, Criscitiello C, Bagnardi V, et al. Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Cancer treatment reviews*. 2013;39(1):44-50.
59. Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(20):2055-65.
60. Kimmick G, Seo P, Hans W. Overview of the approach to early breast cancer in older women: UpToDate; 2021 [

61. Sawaki M, Taira N, Uemura Y, Saito T, Baba S, Kobayashi K, et al. Randomized Controlled Trial of Trastuzumab With or Without Chemotherapy for HER2-Positive Early Breast Cancer in Older Patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(32):3743-52.
62. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(8):1231-8.
63. Romond EH, Jeong J-H, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE, Jr., Ewer MS, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(31):3792-9.
64. Cancer Australia. *Guidance for the management of early breast cancer: Recommendations and practice points*. Surry Hills: Cancer Australia; 2020.
65. Du XL, Xia R, Burau K, Liu CC. Cardiac risk associated with the receipt of anthracycline and trastuzumab in a large nationwide cohort of older women with breast cancer, 1998-2005. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2011;28 Suppl 1:S80-90.



EsSalud

Domingo Cueto 120, Jesús María
Lima - Perú. Tel. 265-6000 / 265-7000



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

ANEXOS

GPC N° 49

Diciembre 2021

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Mario Carhuapoma Yance

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Christian Rafael Miranda Orrillo

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Cristian Díaz Vélez

Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (e)

Eric Ricardo Peña Sánchez

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Moisés Alexander Apolaya Segura

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Moisés Alexander Apolaya Segura

Gerente (e) de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Asesores del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Salinas Alva, Edgardo Octaviano. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Alarcón Rosas, Ashley Efraín. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Auqui Flores, Rodrigo. Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo, EsSalud
- Carnero Fuentes, Oscar Felipe. Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, EsSalud
- Castro Vela, Daniel Enrique. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Nieto Gutiérrez, Wendy Carolina. IETSI, EsSalud
- Becerra Chauca, Naysha Yamilet. IETSI, EsSalud
- Carrera Acosta, Lourdes del Rocío, IETSI, EsSalud

Revisor Metodológico

Alvaro Taype Rondán

Maestría en Ciencias en Investigación Epidemiológica, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Lima, Perú

Revisor Externo

Luis T. Campos

Especialista en oncología médica en Health Sciences Center, Houston, Estados Unidos.
Profesor clínico de medicina, Universidad de Texas, Texas, Estados Unidos.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico: Anexos. Lima: EsSalud; 2021”

Datos de contacto

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Correo electrónico: ietsi.gpc@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

Anexo N° 1: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica 5

Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica 7

 Pregunta 1. En pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama, ¿se debería utilizar la biopsia core como método para la obtención de la muestra para la evaluación del estado de HER-2? 7

 Pregunta 2. En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, ¿se debería utilizar la Inmunohistoquímica (IHC) vs la hibridación in situ (ISH) para determinar el estado de HER-2? 10

 Pregunta 3. En pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo que recibieron terapia neoadyuvante ¿se debería usar la escala Residual Cancer Burden para la evaluación del pronóstico de la enfermedad? 13

 Pregunta 4. En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica, ¿Se debería dar tratamiento adyuvante con el agente anti-Her2 por seis meses o por 12 meses? 15

 Pregunta 5. En pacientes adultos mayores con cáncer de mama HER 2 positivo no metastásica, ¿se debería añadir trastuzumab a la quimioterapia adyuvante? 18

Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios 20

 Pregunta 1. En pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama, ¿se debería utilizar la biopsia core como método para la obtención de la muestra para la evaluación del estado de HER-2? 20

 Pregunta 2. En pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama, ¿cuál es el mejor método para la obtención de muestra? 21

 Pregunta 4. En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica, ¿se debería dar tratamiento adyuvante con el agente anti-Her2 por seis meses o por 12 meses? 22

 Pregunta 5. En pacientes adultos mayores con cáncer de mama HER 2 positivo no metastásica, ¿se debería añadir trastuzumab a la quimioterapia adyuvante? 23

Anexo N° 4: Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC... 24

Anexo N° 5: Prioridades de investigación 32

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE CÁNCER DE MAMA HER-2 POSITIVO NO METASTÁSICO

ANEXOS

Anexo N° 1: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica

Criterios de inclusión de las guías de práctica clínica (GPC):

- La GPC emitió recomendaciones
- La población de la GPC fue pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico
- El ámbito de la GPC incluye diagnóstico o manejo
- La GPC fue publicada entre enero 2016 y enero 2021
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura

Detalles de la búsqueda:

Buscador, repositorio, u organismo elaborador	Términos de búsqueda	Observaciones	Resultados que cumplieron con los criterios de inclusión
Buscadores o repositorios:			
Trip database (https://www.tripdatabase.com)	<ul style="list-style-type: none"> • Breast cáncer • HER2-positive breast cancer • Early breast cancer 		2
Base internacional de guías GRADE (http://sites.bvsalud.org/biggg/biblio)	<ul style="list-style-type: none"> • Breast cáncer • HER2-positive breast cancer • Early breast cancer 		2
Pubmed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)	(HER2-positive[TIAB] AND "breast cancer"[TIAB]) AND (guideline[Publication Type] OR guideline*[TI] OR recommendation*[TI])		7
Google Scholar (https://scholar.google.com.pe/)	HER2-positive breast cáncer guideline guidelines	<i>Se revisaron solo los primeros 100 resultados</i>	
Google (https://www.google.com)	HER2-positive breast cáncer guideline guidelines	<i>Se revisaron solo los primeros 100 resultados</i>	
Organismos elaboradores			
National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE) (https://www.nice.org.uk/)	<ul style="list-style-type: none"> • Breast cáncer • HER2-positive breast cancer 	<i>Se usó el filtro "Clinical Guidelines"</i>	1
Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud de España (http://portal.guiasalud.es)	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de mama 		0
IETS Colombia (http://www.iets.org.co/)	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de mama 		1
Ministerio de salud de Chile (https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/guias-clinicas/)	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de mama 		1

Evaluación preliminar de las GPC identificadas:

Luego de eliminar los duplicados, se identificaron 6 GPC que cumplieron con los criterios de inclusión:

Institución o autor	Título	País o región	Año de publicación
Ministerio de Salud del Gobierno de Chile	Guía clínicas AUGE: Cáncer de mama	Chile	2015 (actualizada 2019)
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)	Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama	Colombia	2017
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients with Early-Stage Breast Cancer	USA	2017
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management	UK	2018
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer	USA	2020
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer	USA	2021

Seguidamente, dos metodólogos procedieron a evaluar estas GPC en forma independiente utilizando el dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II* (AGREE-II). Se discutieron los ítems de AGREE-II con diferencias mayores a 2 puntos para llegar a un consenso, y un tercer metodólogo participó cuando no hubiese acuerdo. Los puntajes de las GPC se muestran a continuación:

Ítems	IETS 2017	ASCO 2017	NICE 2018	Chile 2019	ASCO 2020	ASCO 2021
1 Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	100%	71.4%	100%	100%	71.4%	71.4%
2 Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	100%	71.4%	100%	85.7%	71.4%	71.4%
3 Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	71.4%	85.7%	85.7%	85.7%	85.7%	85.7%
4 Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	100%	71.4%	100%	100%	71.4%	71.4%
5 Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	85.7%	57.1%	85.7%	71.4%	57.1%	57.1%
6 Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	100%	85.7%	100%	85.7%	85.7%	85.7%
7 La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	28.6%	42.8%	71.4%	42.8%	42.8%	42.8%
8 Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	71.4%	14.3%	71.4%	57.1%	14.3%	14.3%
Total	79%	56%	88%	75%	56%	56%

Como se observa, se identificaron 3 GPC que obtuvieron un puntaje mayor a 60% en el dominio 3 del instrumento AGREE-II. Sin embargo, el GEG consideró que, debido a que fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro, no era posible adoptar ninguna de estas GPC. Por ello, se decidió elaborar una GPC *de novo*, y tomar en cuenta las revisiones sistemáticas realizadas por las GPC incluidas en esta búsqueda cuando sea necesario.

Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica

Para todas las preguntas, se buscaron documentos cuya versión a texto completo se encuentre en español o inglés.

Abreviaturas:

- ECA: Ensayos clínicos aleatorizados
- RS: Revisiones sistemáticas

Pregunta 1. En pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama, ¿se debería utilizar la biopsia core como método para la obtención de la muestra para la evaluación del estado de HER-2?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	Pacientes con cáncer de mama no metastásico	Biopsia core / Biopsia por resección quirúrgica	Sensibilidad Especificidad Accuracy AUC Odds ratio

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente una búsqueda bibliográfica:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 1	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a abril 2021	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 45 • CENTRAL: 0 • Total de citas después de excluir duplicados: 45 	PICO N° 1	7	3

A continuación se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: abril 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	"Breast Neoplasms"[Mesh] OR (Breast[tiab] AND (Neoplas*[tiab] OR Tumor*[tiab] OR Cancer[tiab] OR Carcinom*[tiab])) OR (Mammary[tiab] AND (Neoplas*[tiab] OR Carcinom*[tiab] OR Cancer[tiab] OR Tumor*[tiab]))

#2	Intervención	"Biopsy, Large-Core Needle"[Mesh] OR (Core[tiab] AND (Needle[tiab] OR Biops*[tiab])) OR "core needle biopsy"[tiab]
#3	Desenlace	("Sensitivity and Specificity"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "ROC Curve"[Mesh] or "Signal-To-Noise Ratio"[Mesh] or "diagnosis"[Subheading] or "Diagnosis"[Mesh] or "Diagnostic Tests, Routine"[Mesh] or "Direct-To-Consumer Screening and Testing"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "Likelihood Functions"[Mesh] or "Area Under Curve"[Mesh]) or ((Sensitivit*[tiab] or specificit*[tiab]) or ((pre test[tiab] or pretest[tiab] or post test[tiab] or posttest[tiab]) and probability[tiab]) or (predictive value*[tiab] or PPV[tiab] or NPV[tiab]) or (likelihood ratio[tiab] or likelihood functions[tiab]) or (ROC curv*[tiab] or AUC[tiab] or receiver operative characteristic[tiab]) or (performance*[tiab] or accurac*[tiab] or utilit*[tiab] or value*[tiab] or efficien*[tiab] or effectiveness[tiab]) or (diagnostic accuracy[tiab] or diagnostic test[tiab] or accuracy stud*[tiab]) or (differential[tiab] and diagnos*[tiab]))
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB])
#5	Término final	#1 AND 2 AND #3
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: abril 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Cochrane reviews 		
	Descripción	Término
#1	Población	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees OR ((Breast AND (Neoplas* OR Tumor* OR Cancer OR Carcinom*)) OR (Mammary AND (Neoplas* OR Carcinom* OR Cancer OR Tumor*))) :ti,ab,kw
#2	Intervención	MeSH descriptor: [Biopsy, Large-Core Needle] explode all trees OR ((Core AND (Needle OR Biops*)) OR "core needle biopsy") :ti,ab,kw
#3	Término final	#1 AND #2

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 1:		
<ul style="list-style-type: none"> Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, Treadwell JR, Launderers J, Schoelles K. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. Annals of internal medicine. 2010;152(4):238-46. 	RS	No evalúa outcomes prioritizados
<ul style="list-style-type: none"> Li S, Yang X, Zhang Y, Fan L, Zhang F, Chen L, et al. Assessment accuracy of core needle biopsy for hormone receptors in breast cancer: a meta-analysis. Breast cancer research and treatment. 2012;135(2):325-34. 	RS	No evalúa una población general o que incluya HER2
<ul style="list-style-type: none"> Verkooijen HM, Peeters PH, Buskens E, Koot VC, Borel Rinkes IH, Mali WP, et al. Diagnostic accuracy of large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: a meta-analysis. British journal of cancer. 2000;82(5):1017-21. 	RS	No evalúa outcomes prioritizados

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 1:	
<ul style="list-style-type: none"> Chen X, Yuan Y, Gu Z, Shen K. Accuracy of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status between core needle and open excision biopsy in breast cancer: a meta-analysis. <i>Breast cancer research and treatment.</i> 2012;134(3):957-67. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Agency for Healthcare Research and Quality. Core Needle and Open Surgical Biopsy for Diagnosis of Breast Lesions. In: Department of Health and Human Services, editor. USA: Brown Evidence-Based Practice Center; 2014. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Knuttel FM, Menezes GL, van Diest PJ, Witkamp AJ, van den Bosch MA, Verkooijen HM. Meta-analysis of the concordance of histological grade of breast cancer between core needle biopsy and surgical excision specimen. <i>The British journal of surgery.</i> 2016;103(6):644-55. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Wang M, He X, Chang Y, Sun G, Thabane L. A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: A systematic review and meta-analysis. <i>Breast (Edinburgh, Scotland).</i> 2017;31:157-66. 	RS

Pregunta 2. En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, ¿se debería utilizar la Inmunohistoquímica (IHC) vs la hibridación in situ (ISH) para determinar el estado de HER-2?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	Pacientes con cáncer de mama no metastásico	Inmunohistoquímica (IHC) / Hibridación in situ (ISH)	Sensibilidad Especificidad Accuracy AUC Odds ratio

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente una búsqueda bibliográfica:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 1	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a mayo 2021	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 45 • CENTRAL: 0 • Total de citas después de excluir duplicados: 45 	PICO N° 1	2	2

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: abril 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Carcinoma In Situ"[Mesh] OR (Breast[tiab] AND (Neoplas*[tiab] OR Tumor*[tiab] OR Cancer[tiab] OR Carcinom*[tiab]))) OR (Mammary[tiab] AND (Neoplas*[tiab] OR Carcinom*[tiab] OR Cancer[tiab] OR Tumor*[tiab]))) AND ("Genes, erbB-2"[Mesh] OR "ERBB2 protein, human" [Supplementary Concept] OR "Receptor, ErbB-2"[Mesh] OR ERBB2[tiab] OR "HER 2"[tiab] OR HER2[tiab] OR "HER2 positive"[tiab])
#2	Intervención	"Immunohistochemistry"[Mesh] OR "In Situ Hybridization, Fluorescence"[Mesh] OR "In Situ Hybridization"[Mesh] OR "Chromosome Painting"[Mesh] OR (Immunolabeling[tiab] AND Techni*[tiab]) OR Immunogold[tiab] OR Immunohistochemistry[tiab] OR Immunogold-Silver[tiab] OR Immunocytochemistry[tiab] OR ("In Situ"[tiab] AND Hybridization[tiab] AND Fluorescence*[tiab]) OR "In Situ

		Hybridization"[tiab] OR "Chromosome Painting"[tiab] OR IHC[tiab] OR FISH[tiab] OR CISH[tiab]
#3	Desenlace	("Sensitivity and Specificity"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "ROC Curve"[Mesh] or "Signal-To-Noise Ratio"[Mesh] or "diagnosis"[Subheading] or "Diagnosis"[Mesh] or "Diagnostic Tests, Routine"[Mesh] or "Direct-To-Consumer Screening and Testing"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "Likelihood Functions"[Mesh] or "Area Under Curve"[Mesh]) or ((Sensitivit*[tiab] or specificit*[tiab]) or ((pre test[tiab] or pretest[tiab] or post test[tiab] or posttest[tiab]) and probability[tiab]) or (predictive value*[tiab] or PPV[tiab] or NPV[tiab]) or (likelihood ratio[tiab] or likelihood functions[tiab]) or (ROC curv*[tiab] or AUC[tiab] or receiver operative characteristic[tiab]) or (performance*[tiab] or accurac*[tiab] or utilit*[tiab] or value*[tiab] or efficien*[tiab] or effectiveness[tiab]) or (diagnostic accuracy[tiab] or diagnostic test[tiab] or accuracy stud*[tiab]) or (differential[tiab] and diagnos*[tiab]))
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB])
#5	Término final	#1 AND 2 AND #3 AND #4
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: abril 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Cochrane reviews 		
	Descripción	Término
#1	Población	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees OR ((Breast AND (Neoplas* OR Tumor* OR Cancer OR Carcinom*)) OR (Mammary AND (Neoplas* OR Carcinom* OR Cancer OR Tumor*))) :ti,ab,kw
#2		MeSH descriptor: [Genes, erbB-2] explode all trees OR MeSH descriptor: [Receptor, ErbB-2] explode all trees OR (ERBB2 OR "HER 2" OR HER2 OR "HER2 positive") :ti,ab,kw
#3	Intervención	MeSH descriptor: [Immunohistochemistry] explode all trees OR MeSH descriptor: [In Situ Hybridization] explode all trees OR MeSH descriptor: [In Situ Hybridization, Fluorescence] explode all trees OR ((Immunolabeling AND Techni*) OR Immunogold OR Immunohistochemistry OR Immunogold-Silver OR Immunocytochemistry OR ("In Situ" AND Hybridization AND Fluorescence*) OR "In Situ Hybridization" OR "Chromosome Painting" OR IHC OR FISH OR CISH) :ti,ab,kw
#4	Término final	(#1 AND #2) AND #3

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 1:		
• -		

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 1:	

Estudios	Diseño
<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="384 232 1241 331">• Cuadros M, Villegas R. Systematic review of HER2 breast cancer testing. Applied immunohistochemistry & molecular morphology: AIMM. 2009;17(1):1-7.	RS
<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="384 344 1241 510">• Bahreini F, Soltanian AR, Mehdipour P. A meta-analysis on concordance between immunohistochemistry (IHC) and fluorescence in situ hybridization (FISH) to detect HER2 gene overexpression in breast cancer. Breast cancer (Tokyo, Japan). 2015;22(6):615-25.	RS

Pregunta 3. En pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo que recibieron terapia neoadyuvante ¿se debería usar la escala Residual Cancer Burden para la evaluación del pronóstico de la enfermedad?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	Pacientes con cáncer de mama HER-2 no metastásico que recibieron terapia neoadyuvante	Escala Residual Cancer Burden / Otras escalas de pronóstico	Sensibilidad Especificidad Accuracy Área bajo la curva Supervivencia libre de enfermedad Mortalidad

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente una búsqueda bibliográfica:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 1	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a julio 2021	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 0 • CENTRAL: 0 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 0 	PICO N° 1	0	0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: julio 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Carcinoma In Situ"[Mesh] OR (Breast[tiab] AND (Neoplas*[tiab] OR Tumor*[tiab] OR Cancer[tiab] OR Carcinom*[tiab])) OR (Mammary[tiab] AND (Neoplas*[tiab] OR Carcinom*[tiab] OR Cancer[tiab] OR Tumor*[tiab]))) AND ("Genes, erbB-2"[Mesh] OR "ERBB2 protein, human" [Supplementary Concept] OR "Receptor, ErbB-2"[Mesh] OR ERBB2[tiab] OR "HER 2"[tiab] OR HER2[tiab] OR "HER2 positive"[tiab])
#2	Intervención	Residual Cancer Burden[TIAB]
#3	Desenlace	(("Prognosis"[Mesh]) OR "Treatment Failure"[Mesh]) OR "Disease-Free Survival"[Mesh] OR Prognostic[TIAB]
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR

		"Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB]
#5	Término final	#1 AND 2 AND #3
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: abril 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Cochrane reviews 		
	Descripción	Término
#1	Población	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees OR ((Breast AND (Neoplas* OR Tumor* OR Cancer OR Carcinom*)) OR (Mammary AND (Neoplas* OR Carcinom* OR Cancer OR Tumor*))) :ti,ab,kw
#3	Término final	#1

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 1:		
<ul style="list-style-type: none"> • - 		

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 1:	
<ul style="list-style-type: none"> • - 	-

Pregunta 4. En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica, ¿Se debería dar tratamiento adyuvante con el agente anti-Her2 por seis meses o por 12 meses?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Estas preguntas clínicas incluyen dos preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4	Personas con cáncer de mama HER-2 positivos estadios tempranos no metastásico	6 meses de tratamiento con agente Anti-HER2/ 12 meses de tratamiento con agente Anti-HER2	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Sobrevida General • Sobrevida libre de enfermedad • Recurrencia • Efectos adversos

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográfica:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 4	Búsqueda de novo de RS	Desde inicios de los tiempos Al 22 de julio de 2021	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 62 • Central: 3 	PICO N° 1	10	6

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 4:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: 22 de julio de 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR breast cancer[TIAB] OR breast tumor[TIAB] OR breast carcinoma[TIAB] OR breast neoplasms[TIAB] OR Breast Malignant Tumor[TIAB]) AND (HER2[TIAB] OR HER-2[TIAB]))
#2	Intervención	("Trastuzumab"[Mesh] OR anti-HER2[TIAB] OR trastuzumab[TIAB] OR herceptin[TIAB] OR Trazimera[TIAB]) AND (regimen[TIAB] OR timing[TIAB] OR duration[TIAB])
#3	Desenlace	
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[tiab] OR "Meta Analysis"[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Metaanalysis[tiab] OR "Meta Analyses"[TIAB] OR COCHRANE[tiab])
#5	Término final	((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR breast cancer[TIAB] OR breast tumor[TIAB] OR breast carcinoma[TIAB] OR breast neoplasms[TIAB] OR Breast Malignant Tumor[TIAB]) AND (HER2[TIAB] OR HER-2[TIAB])) AND ("Trastuzumab"[Mesh] OR anti-HER2[TIAB] OR

		trastuzumab[TIAB] OR herceptin[TIAB] OR Trazimera[TIAB]) AND (regimen[TIAB] OR timing[TIAB] OR duration[TIAB]) AND ("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[tiab] OR "Meta Analysis"[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Metaanalysis[tiab] OR "Meta Analyses"[TIAB] or COCHRANE[tiab])
--	--	---

Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: julio 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Cochrane reviews 		
	Descripción	Término
#1	Población	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees
#2		Breast:ti,ab,kw AND (Neoplas*:ti,ab,kw OR Tumor*:ti,ab,kw OR Cancer:ti,ab,kw OR Carcinom*:ti,ab,kw)
#3		Mammary:ti,ab,kw AND (Neoplas*:ti,ab,kw OR Carcinom*:ti,ab,kw OR Cancer:ti,ab,kw OR Tumor*:ti,ab,kw)
#4	Intervención	MeSH descriptor: [Trastuzumab] explode all trees
#5		anti-HER2:ti,ab,kw OR trastuzumab:ti,ab,kw OR herceptin:ti,ab,kw OR Trazimera:ti,ab,kw
#6		regimen:ti,ab,kw OR timing:ti,ab,kw OR duration:ti,ab,kw
#7		#1 OR #2 OR #3
#8		#4 OR #5
#9		#8 AND #6
#10	Término final	#7 AND #9

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 1:		
<ul style="list-style-type: none"> Li X, Yao L, Wang M, et al. Updated Bayesian Network Meta-Analysis of Adjuvant Targeted Treatment Regimens for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Positive Breast Cancer. J Breast Cancer. 2020;23(4):410-429. Published 2020 Aug 10. doi:10.4048/jbc.2020.23.e45 	RS	No realiza análisis por subgrupo en base a tiempo de terapia.
<ul style="list-style-type: none"> Pathak M, Deo SV, Dwivedi SN, Thakur B, Sreenivas V, Rath GK. Regimens of neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer: A systematic review & network meta-analysis with PRISMA-NMA compliance. Crit Rev Oncol Hematol. 2020;153:103015. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103015 	RS	No es la comparación buscada
<ul style="list-style-type: none"> Niraula S, Gyawali B. Optimal duration of adjuvant trastuzumab in treatment of early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Breast Cancer Res Treat. 2019;173(1):103-109. doi:10.1007/s10549-018-4967-8 	RS	No realiza análisis por subgrupo en base a tiempo de terapia.
<ul style="list-style-type: none"> Gyawali B, Niraula S. Duration of adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer: Overall and disease free survival results from meta-analyses of randomized controlled trials. Cancer Treat Rev. 2017;60:18-23. doi:10.1016/j.ctrv.2017.08.001 	RS	No realiza análisis por subgrupo en base a tiempo de terapia.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 1:	
<ul style="list-style-type: none"> Stewart P, Blanchette P, Shah PS, et al. Do all patients with HER2 positive breast cancer require one year of adjuvant trastuzumab? A systematic review and meta-analysis. <i>Breast</i>. 2020;54:203-210. doi:10.1016/j.breast.2020.10.003 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Deng H, Du X, Wang L, Chen M. Six Months vs. 12 Months of Adjuvant Trastuzumab Among Women With HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Front Oncol</i>. 2020;10:288. Published 2020 Mar 20. doi:10.3389/fonc.2020.00288 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Eiger D, Franzoi MA, Pondé N, et al. Cardiotoxicity of trastuzumab given for 12 months compared to shorter treatment periods: a systematic review and meta-analysis of six clinical trials. <i>ESMO Open</i>. 2020;5(1):e000659. doi:10.1136/esmoopen-2019-000659 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Goldvaser H, Korzets Y, Shepshelovich D, et al. Deescalating Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. <i>JNCI Cancer Spectr</i>. 2019;3(2):pkz033. Published 2019 May 11. doi:10.1093/jncics/pkz033 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Chen L, Zhou W, Hu X, Yi M, Ye C, Yao G. Short-duration versus 1-year adjuvant trastuzumab in early HER2 positive breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Cancer Treat Rev</i>. 2019;75:12-19. doi:10.1016/j.ctrv.2019.02.003 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Inno A, Barni S, Ghidini A, Zaniboni A, Petrelli F. One year versus a shorter duration of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Breast Cancer Res Treat</i>. 2019;173(2):247-254. doi:10.1007/s10549-018-5001-x 	RS

Pregunta 5. En pacientes adultos mayores con cáncer de mama HER 2 positivo no metastásica, ¿se debería añadir trastuzumab a la quimioterapia adyuvante?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Estas preguntas clínicas incluyen dos preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	Personas adultos mayores (de 65 años a más) con cáncer de mama HER-2 positivos estadios tempranos no metastásico	Quimioterapia + trastuzumab / Quimioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Sobrevida General • Sobrevida libre de enfermedad • Recurrencia • Efectos adversos

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográfica:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 5	Búsqueda de novo de RS	Desde inicios de los tiempos Al 11 de agosto de 2021	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 45 • Central : 0 	PICO N° 1	3	1

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: 11 de agosto de 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR breast cancer[TIAB] OR breast tumor[TIAB] OR breast carcinoma[TIAB] OR breast neoplasms[TIAB] OR Breast Malignant Tumor[TIAB]) AND (HER2[TIAB] OR HER-2[TIAB])) AND ("Aged"[Mesh] OR "Frail Elderly"[Mesh] OR Aged[TIAB] OR elderly[tiab] OR older[tiab])
#2	Intervención	("Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh] OR adjuvant[tiab] OR "Trastuzumab"[Mesh] OR anti-HER2[TIAB] OR trastuzumab[TIAB] OR herceptin[TIAB] OR Trazimera[TIAB])
#3	Desenlace	-
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[tiab] OR "Meta Analysis"[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Metaanalysis[tiab] OR "Meta Analyses"[TIAB] or COCHRANE[tiab])
#5	Término final	((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR breast cancer[TIAB] OR breast tumor[TIAB] OR breast carcinoma[TIAB] OR breast neoplasms[TIAB] OR Breast Malignant Tumor[TIAB]) AND (HER2[TIAB] OR HER-2[TIAB])) AND ("Aged"[Mesh] OR "Frail Elderly"[Mesh] OR Aged[TIAB]

		OR elderly[tiab] OR older[tiab]) AND ("Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh] OR adjuvant[tiab] OR "Trastuzumab"[Mesh] OR anti-HER2[TIAB] OR trastuzumab[TIAB] OR herceptin[TIAB] OR Trazimera[TIAB]) AND ("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[tiab] OR "Meta Analysis"[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Metaanalysis[tiab] OR "Meta Analyses"[TIAB] or COCHRANE[tiab])
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: agosto 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Cochrane reviews 		
	Descripción	Término
#1	Población	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees
#2		Breast:ti,ab,kw AND (Neoplas*:ti,ab,kw OR Tumor*:ti,ab,kw OR Cancer:ti,ab,kw OR Carcinom*:ti,ab,kw)
#3		Mammary:ti,ab,kw AND (Neoplas*:ti,ab,kw OR Carcinom*:ti,ab,kw OR Cancer:ti,ab,kw OR Tumor*:ti,ab,kw)
#4		MeSH descriptor: [Aged] explode all trees
#5		MeSH descriptor: [Aged] explode all trees
#6		aged:ti,ab,kw OR elderly:ti,ab,kw OR older:ti,ab,kw
#7	Intervención	MeSH descriptor: [Trastuzumab] explode all trees
#8		anti-HER2:ti,ab,kw OR trastuzumab:ti,ab,kw OR herceptin:ti,ab,kw OR Trazimera:ti,ab,kw
#9		(#1 OR #2 OR #3) AND (#4 OR #5 OR #6)
#10		#7 OR #8
#11	Término final	#9 AND #10

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 1:		
<ul style="list-style-type: none"> • Leung HW, Chan AL. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in elderly women with HER-2-positive breast cancer: a meta-analysis of real-world data. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(11):1661-71. doi: 10.1517/14740338.2015.1089231. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26461271. 	RS	No compara las intervenciones buscadas
<ul style="list-style-type: none"> • Doan TN, Barendregt J. Adjuvant trastuzumab chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of randomised trials and cost-effectiveness analysis. Swiss Med Wkly. 2019 May 19;149:w20082. doi: 10.4414/smw.2019.20082. PMID: 31104310. 	RS	No se pudo obtener a texto completo

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 1:	
<ul style="list-style-type: none"> • Brollo J, Curigliano G, Disalvatore D, Marrone BF, Criscitiello C, Bagnardi V, Kneubil MC, Fumagalli L, Locatelli M, Manunta S, Goldhirsch A. Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer: a systematic review of randomized controlled trials. Cancer Treat Rev. 2013 Feb;39(1):44-50. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.03.009. Epub 2012 Apr 27. PMID: 22541668. 	RS

Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios

Pregunta 1. En pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama, ¿se debería utilizar la biopsia core como método para la obtención de la muestra para la evaluación del estado de HER-2?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Chen (2012)	AHRQ (2014)	Knuttel (2016)	Wang (2017)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	X	X	X	X
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo		X	X	
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	X	X	X	X
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	X	X	X	X
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	X	X		X
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	X	X		X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno				
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	X	X	X	X
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado		X	X	
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido				
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (meta-análisis)	X	X	X	X
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del meta-análisis		X	X	
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados			X	
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	X	X	X	X
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados	X		X	X
16. Se declararon los conflictos de interés	X	X	X	X
Puntaje	10/16	12/16	12/16	10/16
Confianza General	Críticamen te baja	Críticamen te baja	Críticamen te baja	Críticamen te baja

Pregunta 2. En pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama, ¿cuál es el mejor método para la obtención de muestra?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Cuadros (2009)	Bahreini (2014)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	X	X
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo		
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión		
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	X	X
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	X	X
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	X	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	X	
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle		X
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado		X
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido		
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (meta-análisis)	No aplica	X
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del meta-análisis	No aplica	
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados		
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados		X
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados		X
16. Se declararon los conflictos de interés		X
Puntaje	5/14	10/16
Confianza General	Críticamente baja	Críticamente baja

Pregunta 4. En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica, ¿se debería dar tratamiento adyuvante con el agente anti-Her2 por seis meses o por 12 meses?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Stewart 2020	Deng 2020	Eiger 2020	Goldvaser 2019	Chen 2019	Inno 2018
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	x	x	x	x	x	x
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo		x				
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	x	x	x	x	x	x
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva		x	x			
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado			x			
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	x	x	x	x	x	x
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno						
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle		x		x		x
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	x		x		x	x
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido						
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (meta-análisis)	x	x	x	x	x	x
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del meta-análisis						
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados		x	x			
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	x	x	x	x	x	x
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados						
16. Se declararon los conflictos de interés	x	x	x	x	x	x
Puntaje	7/16	10/16	10/16	7/16	7/16	8/16
Confianza General	Críticamente bajo	Críticamente bajo	Críticamente bajo	Críticamente bajo	Críticamente bajo	Críticamente bajo

Pregunta 5. En pacientes adultos mayores con cáncer de mama HER 2 positivo no metastásica, ¿se debería añadir trastuzumab a la quimioterapia adyuvante?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Brollo 2012
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	x
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo	
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	x
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido	
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (meta-análisis)	
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del meta-análisis	
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	x
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados	
16. Se declararon los conflictos de interés	x
Puntaje	4/16
Confianza General	Críticamente bajo

Anexo N° 4: Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC

Con la finalidad de realizar un seguimiento a la implementación de la GPC el diagnóstico y tratamiento de hemofilia, es preciso seleccionar una recomendación trazadora, la cual es la más importantes a medir por los profesionales clínicos. La medición de la recomendación trazadora nos ayudará a evaluar la utilidad de la GPC y si su cumplimiento permite reducir la morbimortalidad de los pacientes a quienes está dirigida esta GPC.

Para elegir la recomendación trazadora, para cada recomendación emitida en la GPC, el GEG puntuó las recomendaciones y BPC considerando a la siguiente tabla y los criterios establecidos:

Criterios	Definición operacional	Valoración y Ponderación
Impacto clínico en el paciente	Se refiere a las consecuencias de la implementación de la recomendación sobre los problemas de salud del paciente.	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Impacto en el proceso de atención	Se refiere a qué tanto va a impactar la implementación de la recomendación en el actual proceso de atención del paciente. Por ejemplo: una recomendación que sólo implica brindar un fármaco disponible en todos los establecimientos tendría un bajo impacto, en tanto que una recomendación que requiere cambiar el flujo de atención y entrenar a un gran número de profesionales tendría un alto impacto.	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Costo de implementación	Se refiere a la estimación de costos que generará la implementación de la recomendación.	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Tipo de recomendación	Se refiere al tipo de recomendación según lo explicitado en la GPC.	<ul style="list-style-type: none"> • Puntos de buena práctica clínica (BPC): 2 • Recomendación condicional: 3 • Recomendación fuerte: 4 • Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS): 5

Luego, se sumaron los puntajes para cada recomendación. La recomendación trazadora fue aquella que obtuvo el mayor puntaje. A continuación, se muestran los resultados de la evaluación:

Recomendación	Coloque el puntaje				
	Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costo de implementación	Tipo de recomendación	Total
Pregunta 1. En pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama, ¿se debería utilizar la biopsia core como método para la obtención de la muestra para la evaluación del estado de HER-2?					
(R) En pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama, sugerimos realizar biopsia core para obtener el tejido del tumor primario para la evaluación del estado de HER-2.	5	3.5	3.5	3	15
(BPC) Priorizar la obtención del tejido del tumor primario para la evaluación del estado de HER-2 utilizando una guía ecográfica, en caso de tener disponible el dispositivo y contar con el personal capacitado.	4	3.5	3.5	2	13
(BPC) Utilizar la pieza quirúrgica (es decir el producto de la biopsia por incisión, escisión, cirugía conservadora o mastectomía) para la evaluación del estado de HER-2, cuando solo se cuente con esta pieza como única muestra del tejido.	4.5	3.5	3.5	2	13.5
(BPC) Obtener una segunda muestra de tejido del tumor en los siguientes casos: <ul style="list-style-type: none"> • La evaluación del HER-2 no sea interpretable en la biopsia core, debido artefactos técnicos (procesamiento o tinción sub-óptimos) o exista dudas acerca el manejo del espécimen. • Se interprete el estado HER-2 como dudoso tanto en la inmunohistoquímica como en la hibridación in situ. • El tumor de la pieza quirúrgica sea morfológicamente diferente al de la biopsia core, sin considerar diferencias mínimas como el conteo mitótico o la proporción de áreas sólidas. • Existan características sugestivas de posible discordancia histopatológica. La tinción de la biopsia core sea heterogénea y muestre un foco de positividad para HER-2 menor del 10% de células neoplásicas.	4.5	3.5	3.5	2	13.5
(BPC) El diagnóstico de cáncer de mama HER-2 positivo se debe realizar en base a lo reportado de la biopsia obtenida previo al tratamiento.	4.5	3.5	3.5	2	13.5

Pregunta 2. En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, ¿se debería utilizar la Inmunohistoquímica (IHC) vs la hibridación in situ (ISH) para determinar el estado de HER-2?					
(R) En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, sugerimos realizar la detección del estado de HER-2 utilizando la Inmunohistoquímica (IHC).	4.5	3.5	3.5	3	14.5
(R) En caso de haber obtenido un resultado de IHC de 2+, definida como una débil-moderada tinción completa de la membrana observada en más del 10% de las células tumorales, recomendamos realizar hibridación in situ (ISH) para determinar el estado de HER-2.	4.5	3.5	3.5	4	15.5
(BPC) En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en los que se indique la realización de la ISH, se debe utilizar las técnicas de FISH o CISH, tomando en cuenta la disponibilidad del establecimiento.	4.5	3.5	3.5	2	13.5
(BPC) <u>IHC</u> <ul style="list-style-type: none"> • Los controles no son los esperados • Los artefactos involucran la mayor parte de la muestra • La muestra tiene una fuerte tinción de la membrana de los conductos mamarios normales <u>ISH</u> <ul style="list-style-type: none"> • Los controles no son los esperados. • El observador no puede encontrar ni contar al menos dos áreas de tumor invasivo, producto de que más del 25% de las señales son incalculables por señales débiles o más del 10% de las señales ocurren sobre el citoplasma. • La resolución nuclear es pobre • La autofluorescencia es fuerte El informe del resultado de la prueba HER-2 se considera como indeterminado según los parámetros descritos.	4.5	3.5	3.5	2	13.5
(BPC) En caso de que la determinación del estado de HER-2 se realice mediante el IHC se considerará lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> • La prueba de IHC se debe interpretar usando un umbral > 10% de las células tumorales, las cuales deben mostrar un patrón circunferencial oscuro y homogéneo para definir al resultado como HER-2 positivo (IHC 3+). • Se considerará como un resultado negativo en la IHC en cualquiera de los siguientes casos: 	4.5	3.5	3.5	2	13.5

<ul style="list-style-type: none"> - No observar tinción o la tinción de membrana es incompleta y débil, apenas perceptible, y en $\leq 10\%$ de células tumorales (IHC 0). - Tinción incompleta de la membrana débil, apenas perceptible, y en $> 10\%$ de las células tumorales (IHC 1+). 					
<p>(BPC) En caso de que la determinación del estado de HER-2 se realice mediante ISH, el patólogo debe escanear todo el porta objetos antes de contar al menos 20 células, o utilizar IHC para definir las áreas de potencial amplificación de HER-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si hay una segunda población de células con señales de HER-2 y esta población de células consta de $> 10\%$ de células tumorales en el portaobjetos, se debe realizar un recuento por separado de al menos 20 células adicionales que no se superponen dentro de esta población. 	4.5	3.5	3.5	2	13.5
<p>(BPC) La determinación del estado de HER-2 mediante el ISH clasificará el resultado en alguno de los siguientes grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De contar con los criterios del grupo 1, el diagnóstico será HER-2 positivo • De contar con los criterios del grupo 2, el diagnóstico definitivo se basará en estudios adicionales utilizando una prueba IHC en la misma muestra del tejido que se utilizó para la evaluación de ISH. <ul style="list-style-type: none"> - Si el resultado de IHC es 3+, el diagnóstico es positivo para HER-2. - Si el resultado de IHC es 2+, el resultado debe ser nuevamente evaluado por un observador cegado a los resultados anteriores de ISH, contando al menos 20 células que incluyen el área de invasión con tinción IHC 2+. <ul style="list-style-type: none"> ○ Si al realizar una prueba de ISH cambia el resultado a otra categoría, el resultado debe ser adjudicado por procedimientos internos para definir la categoría final. ○ Si en el recuento se obtiene una relación del promedio de señales HER-2/célula < 4.0 y una relación HER-2/CEP17 	4.5	3.5	3.5	2	13.5

<p style="text-align: center;">≥ 2.0, el diagnóstico es HER-2 negativo.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si el resultado de IHC es 0 o 1+, el diagnóstico es HER-2 negativo. <ul style="list-style-type: none"> • De contar con los criterios del grupo 3, el diagnóstico definitivo se basará en estudios adicionales utilizando una nueva prueba de IHC en la misma muestra de tejido utilizado para la evaluación de ISH. <ul style="list-style-type: none"> - Si el resultado de IHC es 3+, el diagnóstico es positivo para HER-2. - Si el resultado de IHC es 2+, el resultado debe ser nuevamente evaluado por un observador cegado a los resultados anteriores de ISH, contando al menos 20 células que incluyen el área de invasión con tinción IHC 2+. <ul style="list-style-type: none"> ○ Si al realizar una prueba de ISH cambia el resultado a otra categoría, el resultado debe ser adjudicado por procedimientos internos para definir la categoría final. ○ Si en el recuento se obtiene una relación del promedio de señales HER-2/célula es ≥ 6.0 y una relación HER-2/CEP17 < 2.0, el diagnóstico es HER-2 positivo. - Si el resultado de IHC es 0 o 1+, el diagnóstico es HER-2 negativo <ul style="list-style-type: none"> • De contar con los criterios del grupo 4, el diagnóstico definitivo se basará en estudios adicionales utilizando una nueva prueba de IHC en la misma muestra de tejido utilizado para la evaluación de ISH. <ul style="list-style-type: none"> - Si el resultado de IHC es 3+, el diagnóstico es positivo para HER-2 - Si el resultado de IHC es 2+, el resultado debe ser nuevamente evaluado por un observador cegado a los resultados anteriores de ISH, contando al menos 20 células. 					
---	--	--	--	--	--

<ul style="list-style-type: none"> ○ Si la revisión del recuento por parte del observador adicional cambia el resultado a otra categoría de ISH, el resultado debe adjudicarse según los procedimientos internos para definir la categoría final. ○ Si en el recuento se obtiene una relación del promedio de señales HER-2/célula es ≥ 4.0 y < 6.0, y una relación HER-2/CEP17 < 2.0, el diagnóstico es HER-2 negativo. <ul style="list-style-type: none"> - Si el resultado de IHC es 0 o 1+, el diagnóstico es HER-2 negativo. ● De contar con los criterios del grupo 5, el diagnóstico será HER-2 negativo. 					
<p>(BPC) Las muestras citológicas deben ser fijadas lo más pronto posible posterior a la obtención. Se deben fijar en formalina tamponada neutra al 10% durante 6-72 horas, y deben tener un tamaño de 5 a 10 mm.</p>	4.5	3.5	3.5	2	13.5
Pregunta 3. En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo que recibieron terapia neoadyuvante, ¿se debería usar la escala <i>Residual Cancer Burden</i> para la evaluación del pronóstico de la enfermedad?					
<p>(BPC) En pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo que recibieron terapia neoadyuvante, utilizar la escala <i>Residual Cancer Burden</i> para la evaluación del pronóstico de la enfermedad posterior a la terapia.</p>	4.5	3.5	3.5	2	13.5
Pregunta 4. En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica, ¿se debería dar tratamiento adyuvante con trastuzumab por 6 meses o por 12 meses?					
<p>(R) En personas con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica y alta probabilidad de recaída, brindar trastuzumab adyuvante por 12 meses.</p>	4.5	5	5	3	17.5
<p>(R) En personas con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica y baja probabilidad de recaída, sugerimos brindar trastuzumab adyuvante por 6 meses.</p>	4	5	5	2	16
<p>(BPC) Los criterios para definir “alta probabilidad de recaída” incluyen -pero no se limitan- a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Edad de la paciente (menor a 50 años) ● La presencia de nódulos linfáticos positivos ● La presencia de invasión linfovascular 	4	3	3.5	2	12.5

<ul style="list-style-type: none"> • La ausencia de receptores hormonales (para progesterona y estrógeno) • La presencia de márgenes positivos • Tamaño de tumor inicial • Grado de enfermedad residual medido con el Residual Cancer Burden 					
<p>(BPC) La dosis concomitante a quimioterapia semanal será 4 mg/kg de carga y 2 mg/kg semanal por 12 semanas. La dosis de 8 mg/kg será la dosis de inicio, seguida de 6 mg/kg como dosis de mantenimiento, cada 3 semanas.</p>	4.5	2.5	3.5	2	12.5
<p>(BPC) Se debe evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes del inicio del tratamiento con trastuzumab y cada 3 meses durante el mismo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se debe suspender el trastuzumab si la FEVI se reduce un 10% o más de la basal, o si cae por debajo del 50%, aún si la paciente se encuentra asintomática. • Posterior a la recuperación de la FEVI, se puede reiniciar el uso del trastuzumab. 	4.5	2.5	3.5	2	12.5
<p>(BPC) En pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo, se evitará administrar trastuzumab de manera concomitante a la administración de antraciclinas.</p>	5	2.5	3.5	2	13
<p>(BPC) En pacientes que hayan sido diagnosticados con cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo, se evitará retrasar el inicio de trastuzumab adyuvante debido a la potencial disminución de sus beneficios.</p>	4.5	2.5	3.5	2	12.5
Pregunta 5. En pacientes adultos mayores con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico, ¿se debería añadir trastuzumab a la quimioterapia adyuvante?					
<p>(R) En adultos mayores (60 años a más) con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico, sugerimos adicionar trastuzumab a la quimioterapia adyuvante.</p>	4.5	2.5	3.5	3	13.5
<p>(BPC) En adultos mayores (60 años a más) con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico, la decisión sobre el tratamiento dependerá de la evaluación geriátrica y cardiológica; que incluye la evaluación de la expectativa de vida, tolerancia a los medicamentos, comorbilidades, funcionalidad, cognición, depresión, nutrición, polifarmacia y situación social; y no solo de la edad cronológica.</p>	4.5	2.5	3.5	2	12.5

(BPC) En adultos mayores (60 años a más) con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico, se evitará administrar trastuzumab de manera concomitante a la administración de antraciclinas.	5	2.5	3.5	2	13
---	---	-----	-----	---	----

Anexo N° 5: Prioridades de investigación

Prioridades de investigación:

El GEG consideró que para una mejor toma de decisiones respecto a la pregunta clínica en cuestión, es necesario realizar los siguientes trabajos de investigación:

Pregunta 1	Determinar la prevalencia de la toma de segundas muestras de tejido del tumor en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo debido a artefactos técnicos en hospitales de EsSalud
Pregunta 2	Describir la adherencia de los criterios para la determinación del estado de HER-2 mediante IHC e ISH en hospitales de EsSalud
Pregunta 3	Determinar la sensibilidad y especificidad de la escala <i>Residual Cancer Burden</i> para la evaluación del pronóstico de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama HER-2 en hospitales de EsSalud
Pregunta 4	Evaluar la supervivencia y seguridad de los pacientes con cáncer de mama HER-2 que recibieron tratamiento adyuvante con trastuzumab por 6 meses en hospitales de EsSalud
Pregunta 5	Evaluar la supervivencia y seguridad de los pacientes adultos mayores con cáncer de mama HER-2 que recibieron tratamiento adyuvante en hospitales de EsSalud