



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 CORTA

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: Guía en Versión Corta. 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.	Tabla 1. Lista de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)	5
II.	Flujogramas	10
III.	Introducción	13
IV.	Objetivo y población de la GPC	13
	Usuarios y ámbito de la GPC	13
	Procedimiento o proceso a estandarizar	13
V.	Metodología	14
VI.	Desarrollo de recomendaciones.....	16
VII.	Referencias	20

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

VERSIÓN CORTA

I. Tabla 1. Lista de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (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	

<p>La prueba se rechaza y se repite en cualquiera de los siguientes casos:</p> <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. 	BPC											
<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 ≤ 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 1653 1007 1917"> <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 	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								

<ul style="list-style-type: none"> • 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 HER-2 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 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 		
--	--	--

<p>resultados anteriores de ISH, contando al menos 20 células.</p> <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>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" style="text-align: left; background-color: #f2f2f2;">Clasificación de escala <i>Residual Cancer Burden</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="width: 35%;">RCB-0 (puntaje de RCB = 0)</td> <td>Ausencia de tumor mamario y ganglionar</td> </tr> <tr> <td>RCB-I (puntaje de RCB ≤ 1.36)</td> <td>Respuesta parcial</td> </tr> <tr> <td>RCB-II (puntaje de RCB > 1.36 y ≤ 3.28)</td> <td>Respuesta parcial</td> </tr> <tr> <td>RCB-III (puntaje de RCB > 3.28)</td> <td>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 	BPC											

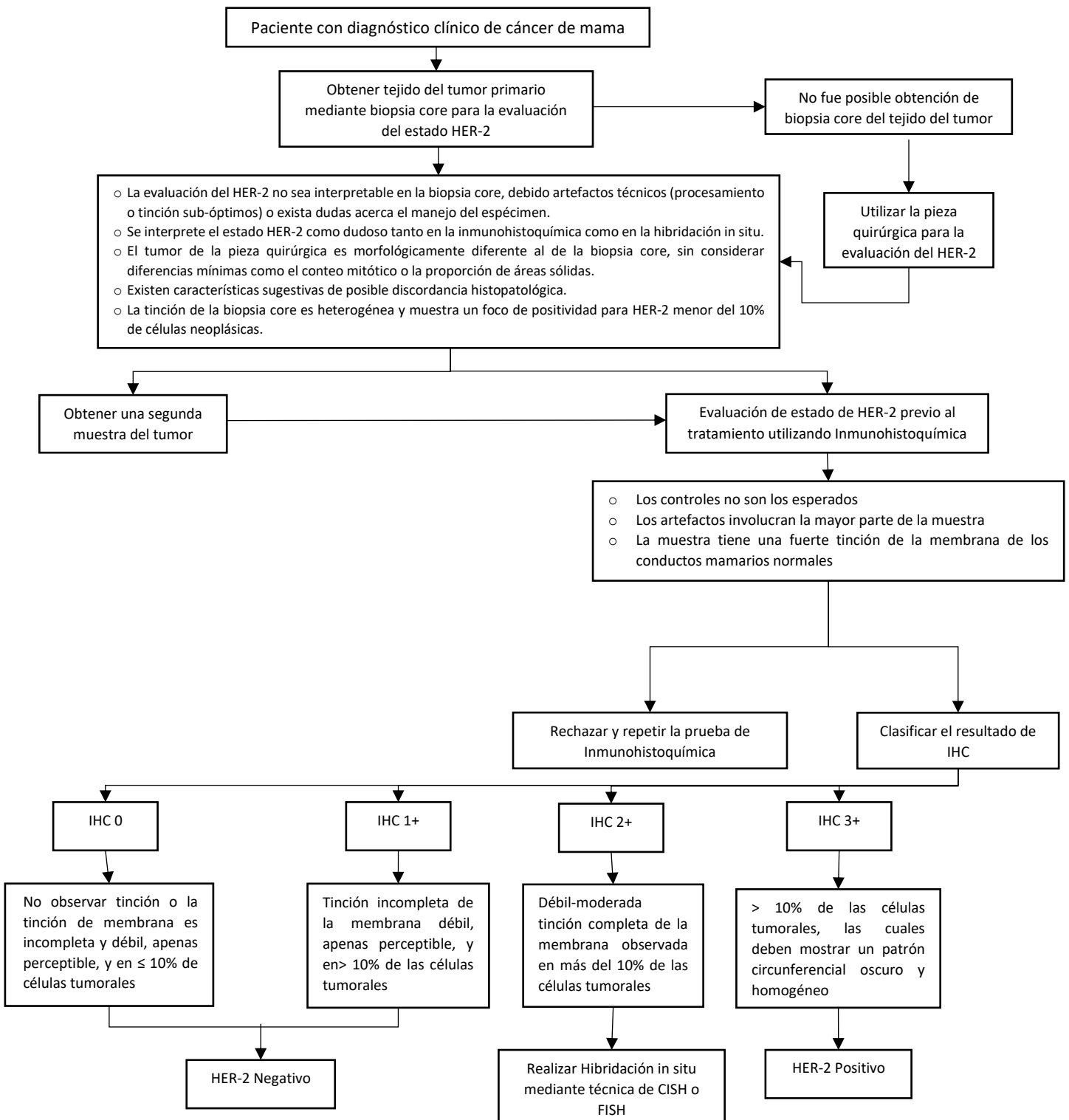
<ul style="list-style-type: none"> Grado de enfermedad residual medido con el Residual Cancer Burden 		
<p>La dosis concomitante a quimioterapia semanal será 4 mg/kg de carga y 2 mg/kg semanal por 12 semanas. La dosis de 8 mg/kg será la dosis de inicio, seguida de 6 mg/kg como dosis de mantenimiento, cada 3 semanas.</p>	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	
<p>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>	BPC	
<p>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>	BPC	
<p>Pregunta 5. En pacientes adultos mayores con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico, ¿se debería añadir trastuzumab a la quimioterapia adyuvante?</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>	Recomendación condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
<p>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>	BPC	
<p>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>	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. <p>La dosis de 8 mg / kg como dosis de inicio, seguida de 6 mg / kg como dosis de mantenimiento, cada 3 semanas, respectivamente.</p>	BPC	

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

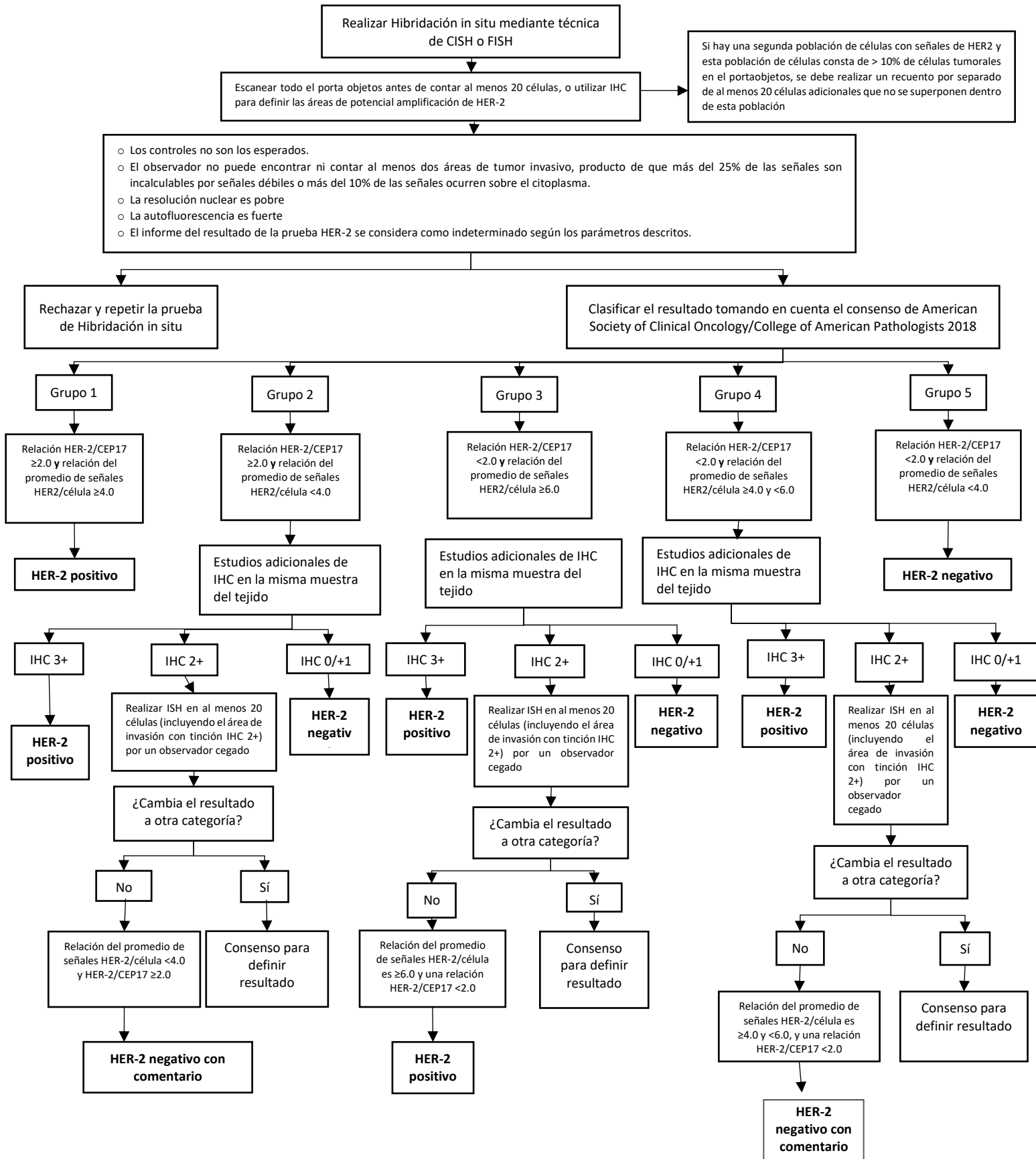
** La certeza de la evidencia solo se establece para las recomendaciones, mas no para las BPC.

II. Flujogramas

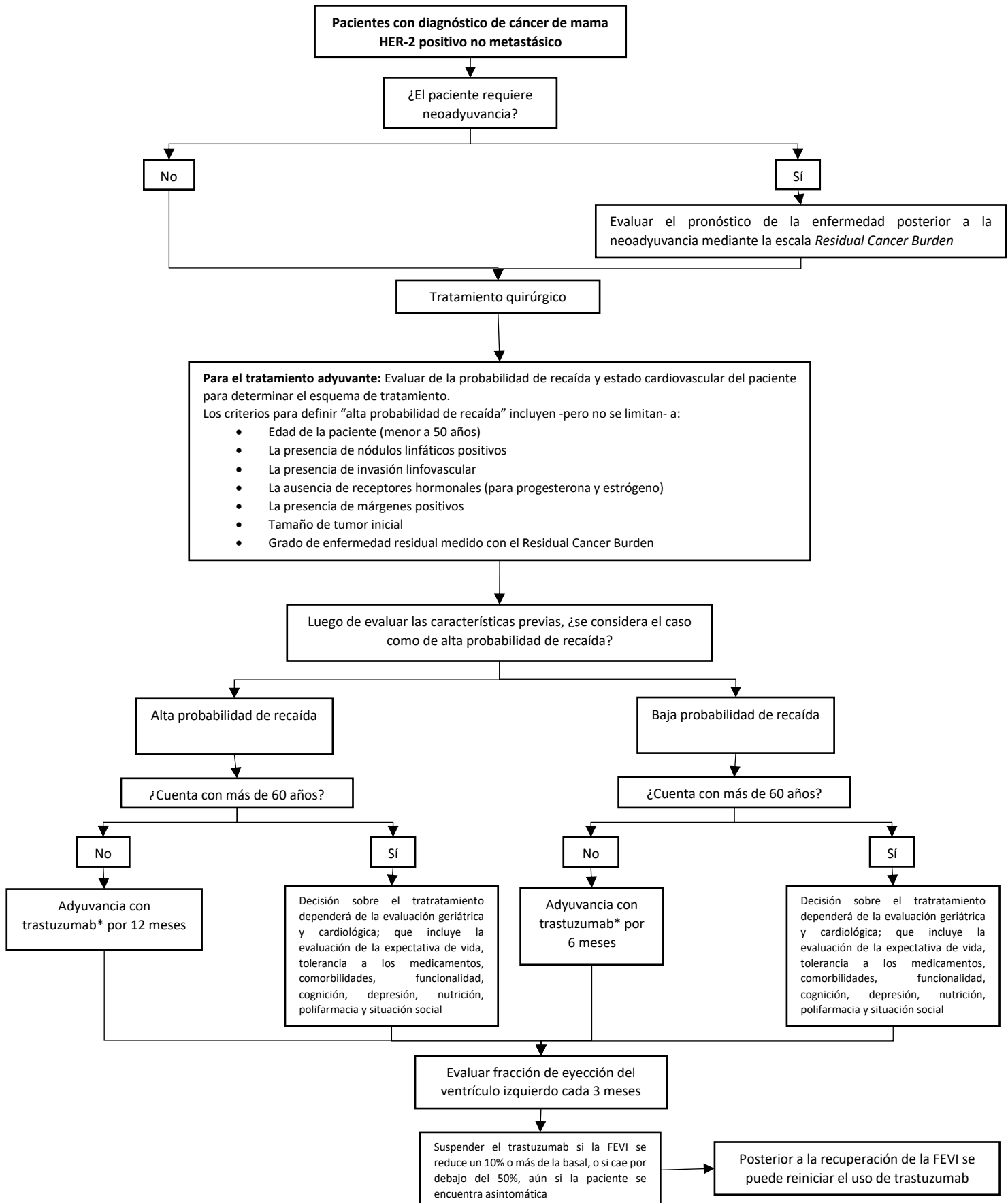
Flujograma 1. Flujograma para el diagnóstico de cáncer de mama HER-2 positivo (Parte 1)



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. Introducción

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.

IV. 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.

Procedimiento o proceso a estandarizar

- **Nombre y código CIE – 10:**
 - Tumor maligno de la mama (C50)

V. Metodología

El procedimiento seguido para la elaboración de la presente GPC está detallado en su versión “in extenso”, la cual puede descargarse de la página web del IETSI de EsSalud (http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html).

En resumen, se aplicó la siguiente metodología:

Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG):

Se conformó un GEG, que incluyó metodólogos y especialistas clínicos con experiencia en el diagnóstico y manejo de cáncer de mama HER-2.

Formulación de preguntas:

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG formuló 5 preguntas clínicas (Tabla 1), cada una de las cuales pudo tener una o más preguntas PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*). A su vez, cada pregunta PICO pudo tener uno o más desenlaces (*outcomes*) de interés.

Búsqueda y selección de la evidencia:

Para cada pregunta PICO, durante abril-agosto del 2021, se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos (mediante búsquedas sistemáticas en PubMed y Central) o realizadas como parte de una GPC previa (mediante una búsqueda sistemática de GPC). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable según el instrumento *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews-II* (AMSTAR II) (4), se escogió una para cada desenlace de interés, la cual fue actualizada cuando el GEG lo consideró necesario. Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable, se realizó una búsqueda *de novo* de estudios primarios.

Evaluación de la certeza de la evidencia:

Para cada desenlace de cada pregunta PICO, se evaluó la certeza de la evidencia siguiendo la metodología de *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (5).

Formulación de las recomendaciones:

El GEG revisó la evidencia seleccionada para cada pregunta clínica en reuniones periódicas, usando los marcos *Evidence to Decision* (EtD) de la metodología GRADE (6, 7). Para ello, tuvo en consideración: 1) Beneficios y daños de las opciones, 2) Valores y preferencias de los pacientes, 3) Aceptabilidad por parte de los profesionales de salud y pacientes, 4) Equidad, 5) Factibilidad de las opciones en EsSalud, y 6) Uso de recursos. Luego de discutir estos criterios para cada pregunta, el GEG, por consenso o por mayoría simple, formuló cada recomendación, asignándole una fuerza (fuerte o condicional) y una certeza de la evidencia (alta, moderada, baja, o muy baja) (**Tabla 2**).

Tabla 2. Significado de los niveles de certeza de la evidencia y de la fuerza de la recomendación

Enunciado		Significado
Certeza de la evidencia	Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
	Moderada (⊕⊕⊕⊖)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.

	Baja (⊕⊕⊖⊖)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja. El verdadero efecto podría ser sustancialmente diferente al efecto estimado.
	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja. Existe mucha incertidumbre sobre los efectos evaluados.
Fuerza de la recomendación	Recomendación fuerte (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación debe seguirse en todos los casos, salvo excepciones puntuales y bien justificadas.
	Recomendación condicional (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación se seguirá en la gran mayoría de casos, aunque podría ser oportuno no aplicarlas en algunos casos, siempre que esto sea justificado.

Formulación de buenas prácticas clínicas y recomendación basada en consenso:

El GEG formuló buenas prácticas clínicas (BPC) y una recomendación basada en consenso, usualmente en base a su experiencia clínica o a adopciones de otras guías o protocolos (**Tabla 1**).

Revisión por expertos externos:

La presente GPC fue revisada en reuniones con especialistas representantes de otras instituciones y tomadores de decisiones de EsSalud. Asimismo, su versión extensa fue enviada por vía electrónica a expertos externos para su revisión (mencionados en la sección de agradecimientos). Cuando fue pertinente, el GEG tuvo en cuenta los resultados de estas revisiones para modificar las recomendaciones finales.

Actualización de la GPC:

La presente GPC tiene una vigencia de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a realizar una RS 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.

VI. Desarrollo de recomendaciones

La presente GPC abordó 5 preguntas clínicas, en base a las cuales se formularon 5 recomendaciones (1 fuerte y 4 condicionales), 18 BPC, 1 recomendación por consenso, y 3 flujogramas (dos de diagnóstico y uno de manejo) (**Tabla 1, Figuras 1 y 2**).

A continuación, se expondrán las recomendaciones para cada pregunta clínica, así como un resumen del razonamiento seguido para llegar a cada recomendación. A excepción de la BPC para la pregunta 3, no se incluyó la justificación de las BPC, las cuales se pueden leer en el documento in-extenso.

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?

La biopsia es el método de elección para el diagnóstico confirmatorio de cáncer de mama (8). En este caso, existen diferentes estrategias para la realización de dichas biopsias, siendo las mpsas utilizadas la biopsia core y la biopsia por resección quirúrgica (8). Si bien la biopsia por resección quirúrgica es considerada como la prueba de referencia (9), por su bajo margen de error al momento del diagnóstico, esta no suele encontrar disponible en ciertos contextos.

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontraron cuatro RS (9-12), de las cuales se eligió específicamente a una población de mujeres de mama con HER-2 positivo (10).

Exactitud de la prueba: La biopsia core tiene un buen performance cuando se compara con la biopsia por resección quirúrgica. Observándose una alta sensibilidad (0,81; IC95% 0,76 - 0,86), especificidad (0,98; IC95% 0,97 – 0,98), odds ratio diagnóstico (202,06; IC95% 91,98 - 443,88), y área bajo la curva (0,95). Sin embargo, se ha evidenciado discrepancias en los resultados entre ambas pruebas por parte de los observadores (kappa de cohen 0,54; IC95% 0,50 - 0,58), pero que podrían ser manejados con la capacitación pertinente.

Recomendación: Se consideró que la biopsia core era exacta (puesto a que se evidenció una alta sensibilidad, especificidad, odds ratio diagnóstico, y área bajo la curva) y que su uso conllevaría a menores costos y a un aumento de la equidad, debido a su posibilidad de realización de manera ambulatoria. Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de la biopsia core. Puesto que la certeza general de evidencia fue muy baja, esta recomendación fue **condicional**.

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?

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 (13), por lo que en algunos contextos, la IHC puede considerarse el método de primera línea (14).

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontraron dos RS (14, 15), de las cuales se seleccionó una debido a que evaluaba alguno de los desenlaces priorizados, realizó una búsqueda más recientemente, e incluyó el mayor número de estudios (15).

Exactitud de la prueba: Se observó una buena concordancia cuando se clasifica como score de IHC 0/1 (0,96; IC95% 0,95 – 0,97) y 3 (0,91; IC95% 0,89 – 0,93), mediante la inmunohistoquímica, y se compara con la hibridación in situ. Sin embargo, se observó una alta discordancia cuando el resultado es 2 en la inmunohistoquímica, y se compara con la hibridación in situ.

Recomendación: Se observó una alta concordancia entre la inmunohistoquímica y la hibridación in situ para la discriminación de casos HER2 positivo (score 3) y negativo (score 0/1). Sin embargo, se consideró que el uso de la inmunohistoquímica implica un menor uso de recursos y un aumento de la equidad en los pacientes, ya se encuentra implementado sobre todo en las provincias de Perú. Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de la inmunohistoquímica. Puesto que la certeza general de evidencia fue baja, esta recomendación fue **condicional**. Así mismo, debido a que se observó una discordancia marcada entre los resultados de la inmunohistoquímica score 2 con el resultado de la hibridación in situ, se consideró que, en estos casos, la exactitud del método de inmunohistoquímica no es fiable. Por lo que se emitió una recomendación **a favor** del uso de la hibridación in situ en aquellos que previamente obtuvieron un resultado de 2 en la inmunohistoquímica. 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.

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?

Evidencia: Se realizó una búsqueda sistemática para responder esta pregunta, sin encontrar RS ni ECA. Por ello, se decidió emitir una BPC al respecto.

Justificación de la BPC: Se consideró que estudios primarios en pacientes con cáncer de mama identificaron una clara diferencia entre las categorías de la escala Residual Cancer Burden con respecto a la sobrevida sin recaídas a los 5 ($p < 0.001$) (16), 12 ($p < 0.001$) (17), y 14 años ($p = 0.02$) (18) 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) (16). Inclusive resultados similares fueron observados en la población específica de pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo (17, 19). 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

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?

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontraron seis RS (20-25), de las cuales se eligió la de mejor calidad, más reciente, y la que evaluó alguno de los desenlaces priorizados (21).

Beneficios: Sí brindamos la terapia de trastuzumab por 6 meses a 1000 personas en lugar de brindarlo por 12 meses, posiblemente evitaríamos 29 casos de cardiotoxicidad (-38 a -20) y 48 casos de discontinuación debido a efectos adversos (-58 a -31). Sin embargo, no modificaría la sobrevida libre de enfermedad, las recaídas totales, y la mortalidad (21).

Daños: No se encontraron daños del uso de la terapia de trastuzumab por 6 meses en lugar de brindarlo por 12 meses

Recomendación: 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. 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**. Sin embargo, el grupo de expertos clínicos, después de haber evaluado todos los criterios para formular una recomendación con metodología GRADE, considera que el tratamiento con 12 meses ha sido el estándar y es recomendado por guías de práctica clínica internacionales como IETS 2017 (26), ASCO 2018 (27), NICE 2018 (28), ESMO 2019 (29), SEOM 2018 (30) (publicadas antes de las recientes RS (21-23, 25)) y por ende debe ser recomendado. 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.

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

Los adultos mayores con diagnóstico de cáncer de mama presentan un mayor riesgo de toxicidad debido a la edad y disminución de la función renal (31, 32), por lo que el tratamiento representa un reto, variando ampliamente en cuanto a su estado físico y de salud.

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontraron una RS (31), la cual se eligió por evaluar los desenlaces priorizados.

Beneficios: Si añadimos el trastuzumab a la quimioterapia adyuvante aumenta la probabilidad de sobrevida libre de enfermedad (HR 0.53; IC95% 0.36 - 0.77) comparado con el uso de sólo la quimioterapia adyuvante.

Daños: El tratamiento adyuvante con trastuzumab más quimioterapia tendría mayor riesgo de eventos cardiovasculares que solo quimioterapia adyuvante; sin embargo, se encuentran en rangos esperables.

Recomendación: Los beneficios el uso de trastuzumab más la la quimioterapia adyuvante se consideraron grandes (puesto que se observó un aumento de la sobrevida). Si bien se observó una incidencia mayor del riesgo de eventos cardiovasculares, estos se consideraron pequeños

(debido a que se encuentra de los rangos esperables), por lo que los beneficios superan a los riesgos. Por este motivo se emitió una recomendación ***a favor*** del uso de trastuzumab más la la quimioterapia adyuvante en la población de adultos mayores. Debido a que la certeza de la evidencia es muy baja se emitió una recomendación ***condicional***.

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. 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.
5. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Cuadros M, Villegas R. Systematic review of HER2 breast cancer testing. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM*. 2009;17(1):1-7.
15. 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.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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).
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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 Treat Rev*. 2013;39(1):44-50.
32. 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.



EsSalud

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