

Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama HER2+: Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Peruana de Cancerología

Diagnosis and treatment of HER2 + breast cancer: Clinical Practice Guide of the Peruvian Society of Cancerology

Zaida D. Morante^{1,2,a}, Lia P. Rebaza^{2,3,b}, Carlos A. Castañeda^{1,2,4,c}, Gustavo D. Luyo^{3,4,d}, Silvia P. Neciosup^{1,5,e}, Luis A. Vera^{5,6,f}, Rolig A. Aliaga^{5,g}, Karina M. Aliaga^{1,2,h}, José M. Cotrina^{1,2,i}, Rolando H. Guerra^{1,2,j}, Hugo A. Fuentes^{1,2,k}, Jenny Malca^{1,2,l}, Karinthia Ballón^{1,2,m}, Paola Fuentes Rivera^{1,2,n}, Tatiana Negreiros^{1,2,o}, Zulma K. Mendoza^{1,2,p}, Gisely Hjar^{3,q}, Adolfo Aramburu^{7,r}, Henry L. Gómez^{1,2,s}

¹ Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.

² Sociedad Peruana de Cancerología. Lima, Perú.

³ Auna. Lima, Perú.

⁴ Sociedad Peruana de Mastología. Lima, Perú.

⁵ Sociedad Peruana de Oncología Médica. Lima, Perú.

⁶ Clínica San Felipe. Lima, Perú.

⁷ Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima, Perú

^a Médico oncólogo, ORCID: 0000-0003-2952-6068

^b Médico cirujano de mama, ORCID: 0000-0002-9620-9460

^c Médico oncólogo, ORCID: 0000-0001-6200-0856

^d Médico radioncólogo, ORCID: 0000-0001-9353-7867

^e Médico oncólogo, doctora en medicina, ORCID: 0000-0002-2657-9853

^f Médico oncólogo, ORCID: 0000-0001-9284-9551

^g Médico oncólogo, ORCID: 0000-0002-6661-0165

^h Médico oncólogo, ORCID: 0000-0002-1495-4396

ⁱ Médico cirujano de mama, ORCID: 0000-0002-8330-803X

^j Médico patólogo, ORCID: 0000-0002-4894-5631

^k Médico oncólogo, ORCID: 0000-0002-2747-7381

^l Médico radioncólogo, ORCID: 0000-0003-2258-6113

^m Médico radioncólogo, ORCID: 0000-0001-8591-3973

ⁿ Médico radioncólogo, ORCID: 0000-0003-2054-2360

^o Médico oncólogo, ORCID: 0000-0002-4099-9053

^p Médico cirujano de mama, ORCID: 0000-0003-4278-9866

^q Magister en epidemiología, ORCID: 0000-0002-2665-8658

^r Magister en salud pública, ORCID: 0000-0002-1855-156X

^s Médico oncólogo, doctor en medicina ORCID: 0000-0002-3415-9701

An Fac med. 2020; 81(4):458-65. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i4.18839>.

Correspondencia:

Lia Pamela Rebaza Vasquez
rebazavasquezlia@gmail.com

Recibido: 27 de diciembre 2020

Aprobado: 20 de enero 2021

Publicación en línea: 15 de febrero 2021

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Sociedad Peruana de Cancerología.

Contribuciones de autoría: Todos los autores participaron del proceso de elaboración de la Guía. AA redactó la versión preliminar del manuscrito. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del artículo.

Citar como: Morante Z, Rebaza L, Castañeda C, Luyo G, Neciosup S, Vera L, et al. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama HER2+: Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Peruana de Cancerología. An Fac med. 2020;81(4):458-65. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i4.18839>

Resumen

Introducción. En Perú, el cáncer de mama representa el tipo de cáncer más frecuente en mujeres y el sexto tipo de cáncer más letal en la población general. La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER2+) ocurre en 20% a 30% de los cánceres de mama, y se asocia con tumores más agresivos, con mayor recurrencia y mayor mortalidad. **Objetivo.** Elaborar un conjunto de recomendaciones basadas en evidencias para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama HER2+, con la finalidad de contribuir a reducir la mortalidad, progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida. **Métodos.** Se conformó un panel de especialistas clínicos y metodólogos, quienes identificaron preguntas clínicas relevantes sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama HER2+. Se desarrolló una búsqueda sistemática de GPC en Medline (PubMed), y en organismos elaboradores y recopiladores. Para la formulación de recomendaciones, el panel de especialistas discutió la evidencia y elementos del contexto de implementación de la recomendación, siguiendo la metodología propuesta por el Ministerio de Salud del Perú. **Resultados.** Se priorizó nueve preguntas clínicas. Se formuló un total de 25 recomendaciones clínicas. **Conclusiones.** Se elaboró una GPC basada en evidencias, a través de un proceso sistemático, riguroso y transparente desarrollado por un equipo multidisciplinario.

Palabras clave: Neoplasias de la mama; Receptor ErbB-2; Guía de Práctica Clínica (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction. In Peru, breast cancer represents the most common type of cancer in women and the sixth most lethal type of cancer in the general population. Overexpression of the epidermal growth factor receptor (HER2+) occurs in 20% to 30% of breast cancers, and is associated with more aggressive tumors, with greater recurrence and greater mortality. **Objective.** Prepare a set of evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of HER2 + breast cancer, in order to help reduce mortality, disease progression and improve quality of life. **Methods.** A panel of clinical specialists and methodologists was formed, who identified relevant clinical questions about the diagnosis and treatment of HER2 + breast cancer. A systematic search for CPGs was carried out in Medline (PubMed), and in developing and compiling agencies. For the formulation of recommendations, the panel of specialists discussed the evidence and elements of the context of implementation of the recommendation, following the methodology proposed by the Ministry of Health of Peru. **Results.** Nine clinical questions were prioritized. A total of 25 clinical recommendations were made. **Conclusions.** An evidence-based CPG was developed through a systematic, rigorous and transparent process developed by a multidisciplinary team.

Keywords: Breast Neoplasms; Receptor, ErbB-2; Practice Guideline (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

En el Perú, el cáncer de mama constituye la neoplasia más frecuente en mujeres y el sexto tipo de cáncer más letal en la población general ⁽¹⁾, con una incidencia anual estimada de 28 casos por cada cien mil habitantes y una tasa de mortalidad anual de 9,2 por cada cien mil habitantes, siendo además responsable de la pérdida de 27929 años de vida saludable, principalmente por su componente de muerte prematura ⁽²⁾. La sobreexpresión del receptor del factor epidérmico humano (HER2), una tirosina quinasa de membrana cuya activación promueve la proliferación y supervivencia celular, ocurre en un 20%-30% de los cánceres de mama y se asocia con tumores más agresivos, con mayor tasa de recurrencia y mayor mortalidad ^(3,4).

El desarrollo e implementación de una guía de práctica clínica (GPC) constituye una herramienta valiosa para mejorar la calidad de cuidado y promover el cambio de comportamiento profesional relacionado con la atención de salud ^(5,6). En ese sentido, la Sociedad Peruana de Cancerología conformó un equipo multidisciplinario con el propósito de elaborar una GPC que brinde a los profesionales de salud recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para orientar las decisiones sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama HER2+, contribuyendo a disminuir la mortalidad, morbilidad, mejorar el pronóstico y calidad de vida de la población afectada.

METODOLOGÍA

La metodología de elaboración de la GPC se describe con detalle en el material suplementario que acompaña a la presente publicación. Así, se conformó un grupo elaborador compuesto por un panel de metodólogos y especialistas clínicos quienes suscribieron previamente una declaración de conflictos de interés, se formuló preguntas clínicas relevantes según juicio clínico y priorizó desenlaces importantes para la toma de decisiones, se realizó una búsqueda de GPC similares al tópico de interés en PubMed y organismos elaboradores o recopiladores de GPC, y se evaluó la calidad metodológica

de las GPC identificadas mediante AGREE II. Las recomendaciones de las GPC identificadas fueron analizadas y discutidas por el panel de especialistas sobre la base de la pertinencia de la recomendación y la adaptación a diferentes elementos del contexto de implementación, particularmente sobre el balance entre beneficios y riesgos, costos y uso de recursos, valores y preferencias de los pacientes. Para cada etapa de la elaboración de la GPC, se siguieron los lineamientos propuestos por el Ministerio de Salud del Perú ⁽⁷⁾.

RECOMENDACIONES

Se priorizaron nueve preguntas clínicas: tres preguntas de diagnóstico y seis preguntas de tratamiento de cáncer de mama HER2+. Se formuló un total de 25 recomendaciones clínicas. Ocho GPC, elaboradas por NCCN ⁽⁸⁾, ASCO ⁽⁹⁾, NICE ⁽¹⁰⁾, ASCO/CAP ⁽¹¹⁾, ASTRO ⁽¹²⁾, IETSI ⁽¹³⁾, ESMO ⁽¹⁴⁾ y SIGN ⁽¹⁵⁾ sirvieron como insumo principal para la elaboración de la presente GPC Tabla 1.

Proceso de formulación de recomendaciones

Pregunta 1. ¿Cuál es el mejor método para realizar el diagnóstico de HER2 en pacientes con cáncer de mama?

Se identificaron tres GPC que aportaron elementos para responder a la pregunta de investigación. ASCO ⁽⁹⁾ e IETSI ⁽¹³⁾ establecieron que el tejido del tumor primario puede obtenerse por biopsia core o de la pieza quirúrgica procedente del tumor primario mediante biopsia por escisión o incisión, cirugía conservadora, o mastectomía. SIGN ⁽¹⁵⁾ indicó que en caso no contar con biopsia core o contar sólo con muestra de citología, se puede evaluar el estado de HER2 en la pieza quirúrgica, debiendo repetir la prueba en caso de dudas en su confiabilidad o representatividad. IETSI ⁽¹³⁾ coincidió con la recomendación de SIGN ⁽¹⁵⁾.

Recomendación

El panel de especialistas clínicos, recomienda por consenso utilizar preferentemente biopsia core por ser menos traumática e invasiva, permitir una recuperación más rápida, ser un procedimiento conocido y empleado por los es-

pecialistas, y no requerir sala quirúrgica, equipos o mayor cantidad de personal.

Pregunta 2. ¿Cuál es el método óptimo de diagnóstico de HER2 mediante hibridación in situ en pacientes con cáncer de mama con resultado de inmunohistoquímica (IHQ) ++?

Se identificaron tres GPC que aportaron elementos para responder a la pregunta de investigación. ASCO ⁽⁹⁾ recomendó ante un resultado ambiguo (IHQ++) solicitar pruebas de hibridación in situ (ISH) en la misma muestra o en una muestra nueva, ya sean cromogénicas (CISH o SISH) o con fluorescencia (FISH). Adicionalmente, ESMO ⁽¹⁴⁾ sostuvo que las pruebas de ISH pueden reemplazar a la IHQ para evaluar el estado de HER2. La GPC de IETSI desarrolló una actualización de evidencias que demuestra, en general, una buena concordancia entre FISH y CISH, o SISH, aunque destaca que ASCO ⁽⁹⁾ sugiere precaución con el uso de pruebas cromogénicas.

Recomendación

En la discusión del panel de especialistas, se sostuvo que FISH ha mostrado alta sensibilidad y especificidad para la detección de HER2, con menor variabilidad entre observadores. Sin embargo, es una prueba más laboriosa, cara, y requiere un microscopio de campo oscuro, por lo cual debe admitirse la posibilidad de emplear alternativamente CISH o SISH.

Pregunta 3. ¿Qué estrategias pueden ayudar a asegurar el rendimiento óptimo, interpretación y reporte de las pruebas de diagnóstico de HER2 en pacientes con cáncer de mama?

Se identificaron dos GPC que aportaron elementos para responder a la pregunta de investigación. ASCO ⁽⁹⁾ planteó medidas relacionadas con la inclusión de controles, métodos de evaluación de laboratorio apropiados, validación de la metodología de los ensayos estandarizados, establecimiento de un número mínimo de casos evaluados por año, y cumplimiento de principios generales de fijación y manejo de muestras, como medidas para el aseguramiento de la calidad del diagnóstico de HER2. IETSI ⁽¹³⁾ desarrolló una búsqueda actualizada ratificando la validez de estas recomendaciones.

Tabla 1. Recomendaciones clínicas para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama HER2+.

N°	Recomendación	Nivel de recomendación
Pregunta 1. ¿Cuál es el mejor método para realizar el diagnóstico de HER2 en pacientes con cáncer de mama?		
1.1	<p>El diagnóstico de HER2 debe realizarse con tejido del tumor primario obtenido preferentemente por biopsia core. El estudio de HER 2 debe ser realizado en la pieza quirúrgica procedente del tumor primario (producto de biopsia por escisión o incisión, cirugía conservadora o mastectomía) cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se cuente con biopsia core o sólo se cuente con muestra de citología. • La evaluación de HER 2 no sea interpretable en la biopsia core debido a artefactos técnicos (procesamiento o tinción sub-óptimos) o existan dudas acerca del manejo del espécimen. • Se interprete el estado del HER 2 como dudoso, tanto en la inmunohistoquímica (IHQ), como en la hibridación in situ (ISH). • El tumor de la pieza quirúrgica sea morfológicamente diferente al de la biopsia core, por ejemplo, de un tipo histológico claramente diferente. No se considera para este caso diferencias mínimas, como conteo mitótico o proporción de áreas sólidas. • La tinción en la biopsia core es heterogénea y muestra un foco de fuerte positividad para HER2 menor del 10 % de células neoplásicas. • Existen características sugestivas de posible discordancia histopatológica. 	Fuerte a favor, calidad de evidencia moderada
Pregunta 2. ¿Cuál es el método óptimo de diagnóstico de HER 2 mediante hibridación in situ en pacientes con cáncer de mama con resultado de IHQ ++?		
2.1	En caso de un resultado de IHQ ++ para el diagnóstico HER 2, se recomienda utilizar preferentemente las pruebas de hibridación in situ (ISH): FISH o bright-field ISH (CISH o SISH).	Fuerte a favor, calidad de evidencia moderada
Pregunta 3. ¿Qué estrategias pueden ayudar a asegurar el rendimiento óptimo, interpretación y reporte de las pruebas de diagnóstico de HER 2 en pacientes con cáncer de mama?		
Interpretación de IHQ		
3.1	<p>IHQ 3+: más de 10% de células tumorales que muestren patrón homogéneo y circunferencial intenso (malla de gallinero o en tela metálica). Adicionalmente, en casos de cáncer de mama de tipo mucinoso la tinción no será circunferencial completa, sino basolateral.</p> <p>IHQ 2+: más de 10% de células tumorales invasivas que muestren tinción de membrana circunferencial incompleta y/o débil/moderada; o 10% o menos de células tumorales invasivas con tinción de membrana circunferencial completa e intensa.</p> <p>IHQ 1+: tinción de membrana incompleta débil/apenas perceptible y mayor del 10% de células tumorales invasivas.</p> <p>IHQ 0: ninguna tinción observada o tinción de membrana que es incompleta y es débil/apenas perceptible y con ≤10% de las células tumorales invasivas.</p>	Fuerte a favor, basado en consenso de expertos
Interpretación de ISH		
3.2	El patólogo debe escanear toda la lámina ISH antes del recuento de al menos 20 células o utilizar la IHQ para definir áreas potenciales de la amplificación del HER2. Si hay una segunda población de células con un incremento de señal HER2 por célula, y esta población de células consiste en más del 10% de las células tumorales en la lámina, se debe realizar y reportar un recuento separado de al menos 20 células que no se superponen dentro de esta población de células. Se debe interpretar ISH de campo brillante sobre la base de una comparación entre los patrones en células de mama normales y células tumorales. Si el patrón de células tumorales no es ni normal, ni claramente amplificado, la prueba deberá someterse a opinión de expertos.	Fuerte a favor, basado en consenso de expertos
Requisitos de manipulación óptima de los tejidos		
3.3	El tiempo desde la adquisición del tejido hasta la fijación debe ser el más corto posible. Las muestras para determinación de HER2 deben ser fijadas en formol tamponado neutro al 10% en un plazo de 6-72 horas. Los extendidos de las láminas de las muestras obtenidas para citología deben ser fijadas en alcohol. Si se procesa un bloque celular, debe ser fijado en formol. Las muestras deben ser cortadas a intervalos de 5 a 10 mm, tras una apropiada inspección macroscópica y denominación de márgenes, y colocadas en suficiente cantidad de formol tamponado neutro.	Fuerte a favor, basado en consenso de expertos
Requisitos óptimos del tejido cortado		
3.4	Los bloques de parafina idealmente no deben ser utilizados para la determinación de HER2 si se han cortado hace más de 6 semanas; esto puede variar con la fijación primaria o condiciones de almacenamiento.	Fuerte a favor, basado en consenso de expertos
Monitoreo óptimo del test de concordancia entre los métodos		
3.5	Se debe realizar autoinspección anual y se sugiere inspección in situ cada dos años por una entidad competente de control de calidad de laboratorio. Se debe evaluar la validación del laboratorio, procedimientos, resultados y procesos del control de calidad. El rendimiento insatisfactorio podría resultar en suspensión de pruebas de laboratorio para HER2.	Fuerte a favor, basado en consenso de expertos
Procedimientos de validación interna óptimos		
3.6	Se debe validar el test antes de ofrecer el test diagnóstico.	Fuerte a favor, basado en consenso de expertos

Tabla 1. Recomendaciones clínicas para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama HER2+.

N°	Recomendación	Nivel de recomendación
Pregunta 3. ¿Qué estrategias pueden ayudar a asegurar el rendimiento óptimo, interpretación y reporte de las pruebas de diagnóstico de HER 2 en pacientes con cáncer de mama?		
Óptimo test de validación inicial		
3.7	Debe asegurarse que el laboratorio se ajusta a normas establecidas por una autoridad de acreditación. En el país se sugiere que la acreditación de laboratorios esté a cargo de una institución pública sectorial competente que realice control de calidad de laboratorio. Esta acreditación debe incluir la validación del test inicial.	Fuerte a favor, basado en consenso de expertos
Discordancia histopatológica		
3.8	Si se observa discordancia histopatológica evidente en cualquier determinación de HER2, el patólogo debe considerar solicitar un test de HER2 adicional y consultar con el oncólogo, y documentar la toma de decisiones del proceso y los resultados en el informe de patología. Como parte de la determinación de HER2, el patólogo puede solicitar un test HER2 adicional sin consultar con el oncólogo.	Fuerte a favor, basado en consenso de expertos
Pregunta 4. ¿Cuál es el óptimo esquema de terapia sistémica neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 + ?		
Se recomienda terapia sistémica neoadyuvante:		
4.1	1. En el grupo de pacientes con cáncer de mama operable: a) Con estadio IIA (T2, N0, M0), estadio IIB (T2, N1, M0 y T3, N0, M0), estadio IIIA (T3, N1, M0) y que cumpla criterios para cirugía de conservación de mama, excepto por el tamaño tumoral. b) Donde la única opción quirúrgica es la mastectomía y la aplicación de terapia sistémica neoadyuvante podría ofrecer al paciente la oportunidad de conservación de la mama. 2. En el grupo de pacientes con cáncer de mama inoperable, pero localizado en la mama y/o grupos de ganglios linfáticos loco regionales, pudiendo ser: a) Localmente avanzado: estadio IIIA (T0, N2, M0; T1, N2, M0; T2, N2, M0; T3, N2, M0), IIIB (T4, N0, M0; T4, N1, M0; T4, N2, M0), IIIC (cualquier T, N3, M0). b) Inflamatorio	Fuerte a favor, calidad de evidencia baja
4.2	Se recomienda la combinación de trastuzumab, pertuzumab y quimioterapia basada en taxanos en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en estadio temprano con alto riesgo de recurrencia. De no contar con capacidad resolutive, emplear de forma alternativa terapia sistémica neoadyuvante con trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos.	Fuerte a favor, calidad de evidencia moderada
4.3	Se recomienda evaluar la función cardíaca antes de iniciar tratamiento con trastuzumab	Fuerte a favor, punto de buena práctica clínica
4.4	Se recomienda monitorizar la función cardíaca en pacientes tratados con antraciclina y/o trastuzumab. Se debe monitorizar la fracción de eyección (FEVI) cada 3 meses y suspender trastuzumab si la FEVI se reduce un 10% o más de la basal, o es <50%, aún en pacientes asintomáticos, pudiendo reiniciar si se recupera la FEVI. No administrar trastuzumab si la FEVI es < 50% y existe historia documentada de falla cardíaca congestiva, arritmias no controladas, enfermedad coronaria sintomática, hipertensión arterial no controlada y enfermedad valvular clínicamente significativa.	Fuerte a favor, punto de buena práctica clínica
Pregunta 5. ¿Cuál es la escala óptima de valoración de respuesta patológica posterior a la neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama HER2+?		
5.1	Se sugiere utilizar sistemas de clasificación para la evaluación de respuesta patológica después de la terapia sistémica neoadyuvante.	Débil a favor, calidad de evidencia baja
5.2	Se recomienda evaluar la respuesta patológica empleando preferentemente el sistema de clasificación "carga de cáncer residual" (RCB, del inglés residual cancer burden). Si no hubiera todos los parámetros que permitan la aplicación del RCB, se recomienda utilizar los sistemas de "enfermedad residual en mama y ganglios linfáticos" (RDBN, del inglés residual disease in breast and nodes), o la utilización conjunta de los sistemas de clasificación de "ganglios linfáticos de Sataloff" para la evaluación ganglionar y del sistema de Miller y Payne para la evaluación tumoral.	Débil a favor, basada en consenso de expertos
Pregunta 6. ¿Cuál es el óptimo esquema de terapia sistémica adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2+?		
Se recomienda considerar terapia sistémica adyuvante:		
6.1	1. En el grupo de pacientes con cáncer de mama operable con tumores de 0,5 a 2 cm, ganglios linfáticos clínicamente negativos (T1bN0, T1cN0). 2. En el grupo de pacientes con cáncer de mama potencialmente resecable (T1N1, T2N0 y T2N1), en quienes se decide por la cirugía.	Fuerte a favor, calidad de evidencia baja

Tabla 1. Recomendaciones clínicas para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama HER2+.

N°	Recomendación	Nivel de recomendación
Pregunta 6. ¿Cuál es el óptimo esquema de terapia sistémica adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2+?		
	En pacientes con respuesta patológica completa a terapia neoadyuvante o en quienes no recibieron terapia neoadyuvante previa:	
	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda trastuzumab adyuvante para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo T1c (tumor >10 mm, pero < 20 mm en la mayor dimensión), sin compromiso ganglionar (N0), administrado a intervalos de 3 semanas durante 1 año (o 18 ciclos), en combinación con cirugía, quimioterapia y radioterapia, según corresponda. 	Fuerte a favor, calidad de evidencia moderada
6.2	<ul style="list-style-type: none"> Se sugiere considerar el uso de trastuzumab adyuvante para personas con cáncer de mama HER2 positivo T1a/T1b (tumores >1 mm pero < 10 mm) sin compromiso ganglionar (N0), en combinación con cirugía, quimioterapia y radioterapia, según corresponda, teniendo en cuenta comorbilidades, características pronósticas y posible toxicidad de la quimioterapia. Se recomienda la combinación de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, con receptores hormonales negativos o enfermedad ganglionar positiva (N>1). 	Fuerte a favor, calidad de evidencia moderada
6.3	En pacientes que recibieron terapia sistémica neoadyuvante y no alcanzaron respuesta completa: Se recomienda terapia con Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) cada 21 días durante 14 ciclos. Si el tratamiento con T-DM1 es descontinuado por toxicidad, se debe continuar con trastuzumab + pertuzumab hasta completar un año de terapia. La terapia dirigida a HER2 puede ser administrada concurrentemente con radiación y con terapia endocrina si estuviera indicado.	Fuerte a favor, calidad de evidencia alta
Pregunta 7. ¿Cuál es el momento óptimo del inicio de terapia sistémica adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de mama HER2+ temprano?		
7.1	Se sugiere que el inicio de la quimioterapia después de la cirugía no debe retrasarse más allá de los tres meses, ya que puede tener un resultado negativo. De preferencia, debe iniciarse antes de las siete semanas.	Débil a favor, basada en consenso de expertos
Pregunta 8. ¿Qué terapia dirigida a HER2 debe ser ofrecida a pacientes con cáncer de mama HER2+ avanzado?		
8.1	Se recomiendan combinaciones basadas en terapia dirigida a HER2 asociado a quimioterapia para el tratamiento de primera línea. En pacientes seleccionados con receptores de estrógenos positivos y/o receptores de progesterona positivos y HER2 positivos, se puede usar como terapia de mantenimiento solo terapia endocrina y trastuzumab en caso de demostrar enfermedad estable	Fuerte a favor, calidad de evidencia alta
8.2	Se recomienda la combinación de trastuzumab, pertuzumab y un taxano para el tratamiento de primera línea, a menos que la paciente tenga una contraindicación para los taxanos.	Fuerte a favor, calidad de evidencia alta
8.3	Si el cáncer de mama avanzado HER2 positivo ha progresado durante o después de la terapia dirigida a HER2, se recomienda trastuzumab emtansine (T-DM1) como tratamiento de segunda línea.	Fuerte a favor, calidad de evidencia alta
	Si el cáncer es receptor de hormonas positivo y HER2 positivo, se puede recomendar:	
	<ul style="list-style-type: none"> Terapia dirigida a HER2 más quimioterapia 	Fuerte a favor, calidad de evidencia alta
8.4	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento endocrino más trastuzumab o lapatinib (en casos seleccionados) Terapia endocrina sola (en casos seleccionados) 	Fuerte a favor, calidad de evidencia alta Débil a favor, calidad de evidencia moderada
Pregunta 9. En pacientes que reciben irradiación completa de la mama sin incluir ganglios linfáticos regionales ¿cuáles son los esquemas de fraccionamiento de dosis preferidos y como deben variar en función de la sobreexpresión de HER2?		
9.1	En pacientes que reciben irradiación completa de la mama sin incluir ganglios linfáticos regionales, la decisión de ofrecer hipofraccionamiento puede ser independiente del estado del receptor hormonal, del estado del receptor HER2, pero considerando un estado de márgenes negativo.	Débil a favor, calidad de evidencia moderada

Recomendaciones

El panel de especialistas consideró adecuadas todas las recomendaciones. Sin embargo, decidió extender la recomendación sobre la definición de IHQ

+++ incluyendo la tinción basolateral en el caso de cáncer de mama de tipo mucinoso, así como la precisión sobre los requisitos de manipulación de tejidos, en cuanto a la fijación en alcohol para la

muestras obtenidas para citología y en formol para los bloques celulares, toda vez que la recomendación original de IETSI⁽¹³⁾ podría interpretarse de forma ambigua.

Pregunta 4. ¿Cuál es el óptimo esquema de terapia sistémica neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2+?

Se identificaron cinco GPC que aportaron elementos para responder a la pregunta de investigación. SIGN⁽¹⁵⁾ recomendó terapia sistémica neoadyuvante (TSN) para pacientes con cáncer de mama inoperable (localmente avanzado o inflamatorio), y para pacientes con cáncer de mama temprano $\geq T2$ (independientemente del N) o $\geq N1$ (independientemente del T), pero localizado a los grupos de ganglios linfáticos mamarios/loco regional, o cuando la única opción quirúrgica es la mastectomía y se pueda ofrecer a la paciente la oportunidad de conservación de mama. ESMO⁽¹⁴⁾ recomendó TSN en tumores operables localmente avanzados y grandes. La recomendación de IETSI⁽¹³⁾ sobre candidatos a recibir TSN se basa en lo recomendado por NCCN⁽⁸⁾.

Recomendaciones

El panel de especialistas, por consenso manifestó su acuerdo con esta última recomendación. En cuanto a los esquemas de terapia, SIGN⁽¹⁵⁾ recomendó que sean acompañados por quimioterapia basada en antraciclina/taxanos. La recomendación sobre el bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab difiere, siendo recomendada por ESMO⁽¹⁴⁾, pero no por SIGN⁽¹⁵⁾ ni IETSI⁽¹³⁾. Al respecto, el panel de especialistas sostiene que dos meta-análisis^(16,17) de publicación posterior a la actualización de evidencias de la GPC de IETSI⁽¹³⁾, muestran que el bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab produjo mejoría de la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y probabilidad de alcanzar respuesta completa, en comparación con solo trastuzumab, por lo cual el panel recomienda como alternativa preferida el bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab.

Pregunta 5. ¿Cuál es la escala óptima de valoración de respuesta patológica posterior a la neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama HER2+?

Se identificaron dos GPC que aportaron elementos para responder a la pregunta de investigación. IETSI⁽¹³⁾ actuali-

zó la evidencia de la recomendación de ESMO⁽¹⁴⁾, incluyendo información de un ensayo clínico de etiqueta abierta que concluyó que las mejores escalas para predecir los desenlaces de sobrevida global y libre de enfermedad fueron los sistemas de clasificación "enfermedad residual en mama y ganglios linfáticos" (RDBN, por sus siglas en inglés), "carga de cáncer residual" (RCB, por sus siglas en inglés) y "ganglios linfáticos de Sataloff".

Recomendación

El panel de especialistas consideró modificar la recomendación de IETSI⁽¹³⁾ dando un lugar preferente a la evaluación mediante RCB, por ser la técnica actualmente empleada a nivel internacional y tener la ventaja de permitir calificar numéricamente la respuesta patológica. En caso de no contar con los parámetros para la aplicación de RCB, utilizar RDBN, o utilizar de manera conjunta los sistemas de clasificación de "ganglios linfáticos de Sataloff" para evaluación ganglionar, y del sistema de Miller y Payne para la evaluación tumoral.

Pregunta 6. ¿Cuál es el óptimo esquema de terapia sistémica adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2+?

Se identificaron cinco GPC que aportaron elementos para responder a la pregunta de investigación. IETSI⁽¹³⁾ recomendó terapia sistémica adyuvante en pacientes con tumores operables de 0,5 a 2 cm y ganglios linfáticos clínicamente negativos (T1bN0, T1cN0), y en pacientes con tumores potencialmente resecables (T1N1, T2N0 y T2N1) en quienes se decidió por la cirugía.

Recomendaciones

El panel de especialistas adoptó por consenso la recomendación de IETSI. En relación a los esquemas de terapia sistémica, el panel de especialistas consideró importante diferenciar dos grupos de pacientes: ⁽¹⁾ aquellos que alcanzaron respuesta patológica completa en neoadyuvancia o no recibieron terapia neoadyuvante previa; y ⁽²⁾ aquellos pacientes que recibieron terapia sistémica y no alcanzaron respuesta patológica com-

pleta. En el primer grupo de pacientes, se decidió por consenso adoptar la recomendación de NICE⁽¹⁰⁾ que estableció el uso de trastuzumab en tumores T1a/T1b/T1c sin compromiso ganglionar. Esta recomendación se apoya además en resultados de un meta-análisis reciente⁽¹⁸⁾ que estableció que el uso de trastuzumab y quimioterapia como terapia adyuvante en estadio temprano redujo la probabilidad de muerte en un 33%, y la probabilidad de recurrencia en un 35%, en comparación con solo quimioterapia. Por otra parte, los resultados del ensayo APHINITY mostraron que la combinación de pertuzumab, trastuzumab, y quimioterapia, mejora significativamente la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con alto riesgo de recurrencia (enfermedad ganglionar positiva o receptores hormonales negativos), debiendo ser la alternativa preferida para este tipo de pacientes. Finalmente, el ensayo KATHERINE⁽¹⁹⁾ en pacientes con cáncer de mama HER2+ y enfermedad invasiva residual después de completar terapia neoadyuvante conteniendo un taxano (con o sin antraciclina) y trastuzumab, mostró que trastuzumab emtansine (T-DM1) redujo en un 50% el riesgo de recurrencia de cáncer de mama invasivo o muerte, por lo cual el panel de especialistas recomienda T-DM1 en este grupo de pacientes.

Pregunta 7. ¿Cuál es el momento óptimo del inicio de terapia sistémica adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de mama HER2+ temprano?

Se identificaron tres GPC que aportaron elementos para responder a la pregunta de investigación. SIGN⁽¹⁵⁾ estableció que retrasar la quimioterapia más de tres meses después de la cirugía puede tener un resultado negativo en mayores de 65 años, mientras que ESMO⁽¹⁴⁾ estableció que el tratamiento debe empezar preferentemente de 2 a 6 semanas después de la cirugía. La búsqueda de evidencia actualizada de IETSI reportó siete semanas como el mejor umbral para alcanzar el tiempo de sobrevida global más largo (8 años). El panel de especialistas incorporó y discutió los hallazgos de una revisión sistemática publicada en fecha posterior

a la actualización del IETSI, en la cual dos estudios incluidos mostraron que en comparación con el inicio de quimioterapia antes de 30 días, el riesgo de muerte se incrementó en un 19% cuando se inició después de los 60 días⁽²⁰⁾ y en 34% cuando se inició después de los 90 días⁽²¹⁾.

Recomendación

Los resultados de estos estudios son congruentes con la recomendación planteada por IETSI⁽¹³⁾, por lo cual se acordó por consenso adoptar dicha recomendación, en el sentido de iniciar quimioterapia adyuvante de preferencia antes de las siete semanas después de la cirugía, y no después de los tres meses.

Pregunta 8. ¿Qué terapia dirigida a HER2 debe ser ofrecida a pacientes con cáncer de mama HER2+ avanzado?

Se identificaron dos GPC que aportaron elementos para responder a la pregunta de investigación. ASCO⁽⁹⁾ recomendó terapia anti-HER2 asociada a quimioterapia como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama HER2+ avanzado. En tumores HER2+ con receptores de estrógenos positivos y/o receptores de progesterona positivos, se propone considerar terapia endocrina y trastuzumab como terapia de mantenimiento en caso de lograr control de enfermedad. En cuanto a los esquemas de terapia, recomienda la combinación de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel basados en resultados del ensayo clínico CLEOPATRA. El reporte final del ensayo⁽²²⁾ publicado en forma posterior a la GPC de ASCO, mostró una reducción del 32% en el riesgo de muerte y una diferencia de 6,3 meses en la supervivencia libre de progresión a favor del tratamiento con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel, en comparación con el tratamiento con trastuzumab más docetaxel.

Recomendación

En función a estos resultados, el panel de especialistas decidió por consenso adoptar la recomendación de la GPC de ASCO para la terapia de primera línea en cáncer de mama HER2+ metastásico. Respecto a la segunda línea de tratamiento, ASCO⁽⁹⁾ discutió los resultados del segundo análisis interino del ensayo clínico EMILIA, que comparó el tratamiento

con capecitabina y lapatinib, respecto a trastuzumab emtansine (T-DM1) en pacientes con cáncer de mama irreseccable, localmente avanzado o metastásico, previamente tratados con trastuzumab y un taxano. El panel de especialistas discutió los resultados finales de este ensayo⁽²³⁾, publicados posteriormente a la GPC de ASCO, los cuales mostraron una reducción del riesgo de muerte en un 25% y una menor frecuencia de eventos adversos de grado 3 o 4 en el grupo tratado con TDM-1, respecto al grupo tratado con capecitabina y lapatinib. En base a estos resultados, el panel de especialistas decidió por consenso recomendar T-DM1 como segunda línea de tratamiento para el cáncer de mama HER2+ metastásico.

Pregunta 9. En pacientes que reciben irradiación completa de la mama sin incluir ganglios linfáticos regionales, ¿cuáles son los esquemas de fraccionamiento de dosis preferidos y como deben variar en función de la sobreexpresión de HER2?

Se identificó una GPC que aportó elementos para responder a la pregunta de investigación. ASTRO⁽²⁴⁾ recomendó que la decisión de ofrecer radioterapia hipofraccionada puede ser independiente del estado del receptor HER2 y del estado de márgenes. La recomendación se basa en resultados del ensayo clínico NCT00156052⁽²⁵⁾ que no identificó diferencias significativas en el riesgo de recurrencia local en pacientes con sobreexpresión de HER2 (HR: 0,91; IC 95% 0,22 a 3,81). A pesar de ello, debido a la presencia de un número reducido de casos (solo 39 pacientes HER2+) no se puede demostrar de forma concluyente diferencias en el riesgo de recurrencia local entre la radioterapia hipofraccionada y con fraccionamiento convencional. Respecto a los márgenes de resección, la revisión sistemática de literatura no identificó ninguna evidencia que evaluara si el ancho del margen negativo interactuaba con el fraccionamiento de la dosis.

Recomendación

El panel de especialistas discutió estos hallazgos, decidiendo adoptar la recomendación de ofrecer hipofraccionamiento independiente del estado del

receptor de HER2. Sin embargo, por consenso se decidió modificar la recomendación respecto al estado de márgenes, considerando necesaria la presencia de un estado de márgenes negativos como condición para ofrecer tratamiento con radioterapia, debido a que no se garantiza un control local adecuado con la dosis de radiación estándar para enfermedad sub-clínica en el caso de que los márgenes estén comprometidos.

Plan de actualización de la GPC

La presente GPC debe actualizarse a los cinco años de su elaboración, o previamente en caso de disponer de nueva evidencia que modifique de forma significativa sus recomendaciones. Para la identificación de nueva evidencia relevante, se desarrollará una búsqueda sistemática de literatura.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

El material suplementario del presente artículo, se encuentra disponible en formato electrónico en la página web de la revista Anales de la Facultad de Medicina: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/issue/view/1445>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization [Internet]. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory, [citado el 2 de junio de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
2. 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.
3. Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. *Chemother Res Pract.* 2012;2012:743193. DOI: 10.1155/2012/743193
4. Spiegel DR, Burstein HJ. HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2002;3(2):163-74. DOI: 10.1007/s11864-002-0062-8
5. Johnson MJ, May CR. Promoting professional behaviour change in healthcare: what interventions work, and why? A theory-led overview of systematic reviews. *BMJ Open.* 2015;5(9):e008592. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008592
6. Grol R. Successes and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Med Care.* 2001;39(8 Suppl 2):II46-54. DOI: 10.1097/00005650-200108002-00003
7. Ministerio de Salud del Perú. Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica. Lima, Perú: MINSa; 2015. 56 p.

8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer version 2.2019. Pennsylvania, Estados Unidos: NCCN; 2019.
9. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(26):2736-2740. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.2697
10. National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Reino Unido: NICE; 2018.
11. 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. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2105-2122. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.8738
12. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2018;8(3):145-52. DOI: 10.1016/j.proro.2018.01.012
13. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama HER 2 positivo no metastásico. Lima, Perú: IETSI; 2017.
14. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v8-30. DOI: 10.1093/annonc/mdv298
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Treatment of primary breast cancer: A national clinical guideline. Edinburgh UK: SIGN; 2013.
16. Xie B-J, Zhu L-N, Ma C, Li J-B, Dong L, Zhu Z-N, et al. A network meta-analysis on the efficacy of HER2-targeted agents in combination with taxane-containing regimens for treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn.* 2020;27(2):186-96. DOI: 10.1007/s12282-019-01007-9
17. Nakashoji A, Hayashida T, Yokoe T, Maeda H, Toyota T, Kikuchi M, et al. The updated network meta-analysis of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018;62:9-17. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.10.009
18. Genuino AJ, Chaikledkaew U, The DO, Reungwetwattana T, Thakkinstian A. Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019;12(8):815-24. DOI: 10.1080/17512433.2019.1637252
19. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017
20. Gagliato D de M, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Theriault RL, Giordano SH, Valero V, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014;32(8):735-44. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.7693
21. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients With Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(3):322-9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.3856
22. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724-34. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0
23. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732-42. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1
24. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2018;8(3):145-52. DOI: 10.1016/j.proro.2018.01.012
25. Whelan TJ, Pignol J-P, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(6):513-20. DOI: 10.1056/NEJMoa0906260