

IV.6 Pregunta 6. En mujeres con cáncer de mama invasivo, ¿se debería utilizar la prueba de inmunohistoquímica en comparación con la prueba de hibridación in situ para determinar el estado de HER-2?

Introducción

La detección de marcadores moleculares en el manejo de las enfermedades oncológicas ha representado un provechoso avance. El descubrimiento del oncogén HER-2/neu, en 1987, en un primer momento, significó la identificación de una característica que empeoraba el pronóstico de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama (94). Slamon et al encontró una relación clara entre la expresión de este oncogén y un peor pronóstico, traducido en, un doble riesgo de recurrencia y un riesgo de mortalidad 4 veces mayor (94). En sintonía, estudios posteriores mostraron que los tumores mamarios que expresaban HER-2 tenían una menor respuesta a intervenciones terapéuticas a base de taxanos y antraciclinas (regímenes quimioterapéuticos frecuentes) (95). Asimismo, los pacientes en estadio metastásico HER-2 positivo tenían una supervivencia media de alrededor de 18 meses (96).

A inicios de la primera década del siglo XXI, se introdujo un tratamiento específico para los tumores mamarios que expresaban o sobreexpresaban HER-2, denominado Trastuzumab (96). Nuevos reportes a más de una década de la introducción del medicamento continúan mostrando beneficios en supervivencia y control de la recurrencia con esta terapia biológica (97). Asimismo, el Ministerio de Salud ha incluido esta terapia como parte de las opciones disponibles para las pacientes con cáncer de mama que cumplan las características necesarias para su uso (98).

Por lo tanto, en la actualidad, la identificación de HER-2 en las pacientes con cáncer de mama implica una mayor importancia, ya que, no solamente permite identificar una característica de peor pronóstico, sino que también facilita la identificación de aquellas pacientes que podrían, potencialmente, beneficiarse de una terapia con gran capacidad de curación y mejora de la calidad de vida. En ese sentido, un adecuado método de determinación de HER-2 es necesario para poder mejorar el manejo y acceso de las pacientes adecuadas.

Actualmente en nuestro contexto se dispone de dos métodos para la identificación y determinación de HER-2: la inmunohistoquímica (IHQ) y la hibridación in situ (ISH). De manera que, la elección del método más adecuado y accesible es relevante en el manejo de este grupo de pacientes. Sin embargo, en el desarrollo de la presente pregunta, se encontró que no existe una prueba de referencia (gold standard) adecuadamente validada para poder evaluar HER-2, lo cual es una dificultad para determinar la sensibilidad y especificidad de ambas pruebas (99). Por lo que, la mayoría de los estudios disponibles en la literatura científica abordan esta cuestión desde la perspectiva de la concordancia (100,101). Finalmente, el GEG decidió considerar a la hibridación in situ por fluorescencia (FISH) como prueba de referencia, lo cual va de acuerdo con las recomendaciones de otras instituciones con amplia experiencia.

En esta sección se evaluará el desempeño de la inmunohistoquímica (IHQ) en la determinación de HER-2 utilizando a FISH como prueba de referencia.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / comparador	Desenlaces
6	Mujeres con cáncer de mama invasivo	Inmunohistoquímica / No realizar inmunohistoquímica	<u>Críticos:</u> • Mortalidad

			<ul style="list-style-type: none"> • Progresión de la enfermedad • Calidad de vida • Eventos adversos <p><u>Subrogados:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad
--	--	--	--

* La prueba FISH fue utilizada como prueba de referencia para evaluar la sensibilidad y especificidad de la inmunohistoquímica (IHQ).

Búsqueda de evidencia

Con el objeto de poder responder a esta pregunta, se realizó una búsqueda nueva. Se priorizó la búsqueda de RS que incluyeran metanálisis de ECA y/o estudios observacionales (**Anexo 2**). Se pre-seleccionó 5 RS las cuales fueron evaluadas a texto completo. Sin embargo, estas RS presentaron en su mayoría resultados de "concordancia", mas no de sensibilidad y especificidad (100–102). El equipo metodológico consideró que la "concordancia" es útil para entender la correlación entre los casos negativos y positivos de ambas pruebas, sin embargo, no determina la capacidad para diferenciar adecuadamente entre sanos y enfermos (103). La ausencia de una prueba de referencia validada impide poder abordar de forma metodológicamente adecuada el desempeño real de cualquier prueba (104). Por lo tanto, no se incluyó ninguna RS y se procedió a evaluar estudios primarios de exactitud diagnóstica (EED) que evaluarán la sensibilidad y especificidad.

Se realizó una búsqueda de estudios primarios de exactitud diagnóstica que evalúen la sensibilidad y especificidad de inmunohistoquímica (IHQ) utilizando como prueba de referencia a la Hibridación in situ por Fluorescencia (FISH). Se pre-seleccionaron 10 estudios observacionales que respondían a la pregunta PICO, los cuales fueron evaluados en su totalidad con la herramienta QUADAS-2. Finalmente, el equipo metodológico decidió incluir 01 estudio el cual presentó bajo riesgo de sesgo y un tamaño de muestra representativo (**Anexo 2 y 3**):

Se realizó una evaluación del sesgo del estudio, a través, de la herramienta QUADAS – 2:

Estudio	Probabilidad de sesgo												
	Selección de estudios			Prueba índice			Prueba de referencia			Flujo y tiempos			
	Se enroló una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes	Se evitó un diseño de casos y controles	Se evitaron exclusiones inapropiadas	La selección de pacientes podría haber introducido sesgos en la comparación	Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocimiento de los resultados de la prueba de referencia	Se utilizó un umbral, se especificó previamente	Podría la realización o interpretación de las pruebas índice haber introducido sesgos en la comparación	Es probable que la prueba de referencia clasifique correctamente la condición diana	Se interpretaron los resultados de la prueba de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice	Podría el estándar de referencia, su conducta o su interpretación haber introducido sesgos en la comparación	Hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia	Recibieron todos los pacientes la misma prueba de referencia	Se incorporaron todos los pacientes al análisis
Press 2005	😊			😊			😊			😊			

Evidencia por cada desenlace

Se evaluó los siguientes desenlaces:

- Sensibilidad y especificidad global para la prueba de inmunohistoquímica (IHQ) para la determinación del estado de HER-2:
 - El estudio de referencia fue el EED de Press et al (2005) (105) debido a que se corresponde con las características de la pregunta PICO.
 - El EED de Press et al (2005) (105) presentó las siguientes características:
 - El estudio incluyó 862 participantes.
 - El estudio incluyó mujeres que participaron en 3 ensayos clínicos: BCIRG005, BCIRG006 y BCIRG007. Se utilizaron los datos de estos ECA, ya que, tuvieron como criterio de inclusión mayor, la confirmación del estado de HER-2 en un laboratorio central por Hibridación in situ por Fluorescencia (FISH). Estos especímenes fueron posteriormente evaluados por los autores del estudio para ser sometidos a IHQ sin conocer previamente los resultados de la evaluación por FISH.
 - La prueba índice fue IHQ para la determinación de HER-2 con la metodología DAKO – Herceptest, y, la prueba de referencia fue FISH.

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings - SoF*)

Población: Mujeres con cáncer de mama invasivo Intervención: Inmunohistoquímica Comparador: No realizar inmunohistoquímica Autor: J. Franco Rodriguez-Alarcon Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad y especificidad: Press et al 2005 									
Prueba índice	Número estudios (Número de participantes)	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Riesgo de base*	Número de resultados por 100 pacientes estudiados (IC 95%)				Certeza de evidencia
					Verdaderos positivos (VP)	Falsos negativos (FN)	Verdaderos negativos (VN)	Falsos positivos (FP)	
Inmunohistoquímica	1 EED (862 participantes)	0.92 (IC 95%: 0.88 - 0.95) †	0.73 (IC 95%: 0.69 - 0.77) †	25%	23 (22 a 24)	2 (1 a 3)	55 (52 a 58)	20 (17 a 23)	Sensibilidad ⊕⊕○○ BAJA ^a Especificidad ⊕⊕○○ BAJA ^a
IC: Intervalo de confianza * Según Slamon et al (106). † La evaluación de sensibilidad y especificidad global fue evaluada por la cantidad de muestras. Explicaciones de la certeza de la evidencia: a. Se disminuyó dos niveles de certeza por evidencia indirecta.									

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

Presentación

Pregunta 6. En mujeres con cáncer de mama invasivo, ¿se debería utilizar la prueba de inmunohistoquímica en comparación con la prueba de hibridación in situ para determinar el estado de HER-2?	
Población:	Mujeres con cáncer de mama invasivo
Intervención:	Inmunohistoquímica
Comparador:	No realizar inmunohistoquímica
Desenlaces:	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Progresión de la enfermedad • Calidad de vida • Eventos adversos <p>Subrogados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad
Contexto:	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación de cada criterio

1. Hallazgos de precisión diagnóstica: ¿Cuán sustancial es la exactitud diagnóstica de la prueba de inmunohistoquímica (IHQ) para la determinación de HER-2?																			
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																	
<input type="radio"/> Muy impreciso <input type="radio"/> Impreciso <input checked="" type="radio"/> Preciso <input type="radio"/> Muy preciso <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<p style="text-align: center;">Sensibilidad y especificidad</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pruebas</th> <th>Número de estudios (participantes)</th> <th>Resumen de sensibilidad % (IC 95%)</th> <th>Resumen de especificidad % (IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inmunohistoquímica</td> <td>1 EED (862 participantes)</td> <td>92 (88 a 95)</td> <td>73 (69 a 77)</td> </tr> </tbody> </table> <p>También se calcularon las razones de verosimilitud: Likelihood ratio positivo (LR+) = 3.41 (regular) Likelihood ratio negativo (LR-) = 0.11 (Buena)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Razón de verosimilitud</th> <th>Probabilidad post test</th> <th>Interpretación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LR (+) = 3.41</td> <td>53%</td> <td>En mujeres con cáncer de mama invasivo, considerando una probabilidad pre-test de 25%, la probabilidad post-test de determinar HER 2 + luego de obtener un resultado positivo con la prueba IHQ es de 53%</td> </tr> <tr> <td>LR (-) = 0.11</td> <td>4%</td> <td>En mujeres con cáncer de mama invasivo, considerando una probabilidad pre-test de 25%, la probabilidad post -test de determinar HER 2+ luego de obtener un resultado negativo con la prueba IHQ es de 4%</td> </tr> </tbody> </table>	Pruebas	Número de estudios (participantes)	Resumen de sensibilidad % (IC 95%)	Resumen de especificidad % (IC95%)	Inmunohistoquímica	1 EED (862 participantes)	92 (88 a 95)	73 (69 a 77)	Razón de verosimilitud	Probabilidad post test	Interpretación	LR (+) = 3.41	53%	En mujeres con cáncer de mama invasivo, considerando una probabilidad pre-test de 25%, la probabilidad post-test de determinar HER 2 + luego de obtener un resultado positivo con la prueba IHQ es de 53%	LR (-) = 0.11	4%	En mujeres con cáncer de mama invasivo, considerando una probabilidad pre-test de 25%, la probabilidad post -test de determinar HER 2+ luego de obtener un resultado negativo con la prueba IHQ es de 4%	<p>El GEG considera que la inmunohistoquímica (IHC) para la determinación de HER-2 es una prueba con una adecuada sensibilidad y especificidad para el contexto específico de las pacientes evaluadas. Además, se observó los valores de LR + y LR -. Con esa información, el GEG consideró, por mayoría, que la prueba era precisa.</p>
	Pruebas	Número de estudios (participantes)	Resumen de sensibilidad % (IC 95%)	Resumen de especificidad % (IC95%)															
	Inmunohistoquímica	1 EED (862 participantes)	92 (88 a 95)	73 (69 a 77)															
	Razón de verosimilitud	Probabilidad post test	Interpretación																
	LR (+) = 3.41	53%	En mujeres con cáncer de mama invasivo, considerando una probabilidad pre-test de 25%, la probabilidad post-test de determinar HER 2 + luego de obtener un resultado positivo con la prueba IHQ es de 53%																
LR (-) = 0.11	4%	En mujeres con cáncer de mama invasivo, considerando una probabilidad pre-test de 25%, la probabilidad post -test de determinar HER 2+ luego de obtener un resultado negativo con la prueba IHQ es de 4%																	

2. Magnitud de los Beneficios:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios de realizar la inmunohistoquímica (IHC) para la determinación de HER-2?						
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Pequeño ● Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 		Desenlaces clínicamente relevantes extrapolados (consecuencias)	Efectos de realizar IHQ a 100 personas	Certeza	Interpretación: Considerando la prevalencia de HER-2 es de 25%, si a 100 mujeres con cáncer de mama invasivo se les realiza inmunohistoquímica (IHC), en lugar de no realizarlo...	<p>En aquellas mujeres con cáncer de mama invasivo, el GEG consideró que los beneficios de realizar la inmunohistoquímica (IHC) para la determinación de HER-2 son moderados. Por lo que, el GEG consideró, por mayoría simple, que los beneficios de la intervención fueron moderados.</p>
	V	Correctamente e clasificadas como enfermas (positivo para HER-2)	23	⊕⊕○ ○ BAJA	Probablemente 23 mujeres serían correctamente clasificadas como HER-2 + y se procedería a realizar inicio de tratamiento (terapia neoadyuvante, cirugía según su clasificación TNM). Consecuentemente, en algunas de ellas se reduciría la progresión de la enfermedad, mortalidad.	
	N	Correctamente e clasificadas como sanas (negativo para HER-2)	55		Probablemente 55 mujeres serían correctamente clasificadas como HER-2 - y se procedería evitaría iniciar tratamiento innecesario.	
3. Magnitud de los Daños:						
¿Cuán sustanciales son los daños de realizar la inmunohistoquímica (IHQ) para la determinación de HER-2?						
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ● Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Se desconoce 		Desenlaces clínicamente relevantes extrapolados (consecuencias)	Efectos de realizar IHQ 100 personas	Certeza de evidencia	Interpretación: Considerando la prevalencia de HER-2 es de 25%, si a 100 mujeres con cáncer de mama invasivo se les realiza inmunohistoquímica (IHC), en lugar de no realizarlo...	<p>En aquellas mujeres con cáncer de mama invasivo, el GEG considero que los daños de realizar inmunohistoquímica (IHC) para la determinación de HER-2 son pequeños. Con una calidad de evidencia considerada como moderada.</p>
	F	Incorrectamente e clasificados como sanos (negativo para HER-2)	2	⊕⊕○○ BAJA	Probablemente 2 mujeres serán incorrectamente clasificadas como HER-2 - y se procedería a no iniciar tratamiento (terapia neoadyuvante, terapia adyuvante, cirugía según su clasificación	

				TNM) de manera oportuna. Consecuentemente, en algunas de ellas se incrementaría la progresión de la enfermedad, o mortalidad.	
	F P	Incorrectamente clasificados como enfermos (positivo para HER-2)	20	Probablemente 20 mujeres serán incorrectamente clasificadas como HER-2 + y se procedería a iniciar tratamiento de manera inapropiada. En consecuencia, algunas de ellas podrían presentar eventos adversos propios del tratamiento.	
4. Certeza global de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido					La certeza de la evidencia para los desenlaces evaluados fue baja.
		Desenlaces	Importancia	Certeza	
	Inmunohistoquímica	Sensibilidad	SUBROGADO	⊕⊕○○ BAJA	
	Inmunohistoquímica	Especificidad	SUBROGADO	⊕⊕○○ BAJA	
5. Información disponible de los desenlaces: ¿la tabla SoF considera todos los desenlaces críticos e importantes para los pacientes?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí	No se contó con RS ni ECA para el desenlace críticos de <i>mortalidad, progresión de la enfermedad, calidad de vida.</i>				La tabla SoF sólo consideró los desenlaces de <i>sensibilidad</i> y <i>especificidad</i> , en ausencia de estudios que evalúen mortalidad, progresión de la enfermedad, calidad de vida o complicaciones de la IHQ. Por lo tanto, el GEG decidió que no se consideró todos los desenlaces importantes para los pacientes.

6. Balance de los beneficios y daños: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a alguna de las pruebas diagnósticas?												
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales										
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ● Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Criterios</th> <th>Juicio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Beneficios</td> <td>Moderados</td> </tr> <tr> <td>Daños</td> <td>Pequeño</td> </tr> <tr> <td>Desenlaces importantes</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td>Certeza de evidencia</td> <td>Baja</td> </tr> </tbody> </table>	Criterios	Juicio	Beneficios	Moderados	Daños	Pequeño	Desenlaces importantes	No	Certeza de evidencia	Baja	<p>Por unanimidad el GEG consideró que el balance probablemente favorece a la intervención, con un nivel de evidencia baja.</p>
	Criterios	Juicio										
	Beneficios	Moderados										
	Daños	Pequeño										
	Desenlaces importantes	No										
Certeza de evidencia	Baja											
7. Uso de recursos (costos): ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la inmunohistoquímica (IHQ) para la determinación de HER-2?												
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales										
<ul style="list-style-type: none"> ○ La IHQ implica costos extensos ● La IHQ implica costos moderados ○ La IHQ y la no intervención implican costos similares (diferencias pequeñas) ○ La IHQ implica ahorros moderados ○ La IHQ implica ahorros extensos 	<p>Esquema definido</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Prueba</th> <th>Costos[†]</th> <th>Diferencia en S/ por total de 100 pacientes por año</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inmunohistoquímica (IHC)**</td> <td>S/ 180.00</td> <td>S/ 18,000.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>† Tarifario Institucional del INEN (actualizado). ** Inmunohistoquímica o inmunocitoquímica, cada anticuerpo identificable por separado por bloque, preparación citológica, o frotis hematológico, primer anticuerpo identificable por lamina es equivalente a procedimiento: Inmunohistoquímica (Anexo N° 4).</p>	Prueba	Costos [†]	Diferencia en S/ por total de 100 pacientes por año	Inmunohistoquímica (IHC)**	S/ 180.00	S/ 18,000.00	<p>Por mayoría simple, el GEG consideró que la inmunohistoquímica a (IHC) para la determinación de HER-2 en pacientes con cáncer de mama representan costos moderados.</p>				
	Prueba	Costos [†]	Diferencia en S/ por total de 100 pacientes por año									
Inmunohistoquímica (IHC)**	S/ 180.00	S/ 18,000.00										
8. Aceptabilidad: ¿La inmunohistoquímica (IHQ) para la determinación de HER-2 es aceptable para el personal de salud y los pacientes?												
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales										
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí 		<p>El GEG consideró que la inmunohistoquímica a (IHC) para la determinación de HER-2 SI sería aceptable tanto para el personal de salud como para las pacientes.</p>										
9. Factibilidad: ¿La inmunohistoquímica (IHC) para la determinación de HER-2 es factible de implementar?												
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales										
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí 		<p>El GEG determinó que probablemente si sería factible implementar la inmunohistoquímica a (IHC) para la determinación de HER-2.</p>										

Resumen de los juicios

	JUICIOS					
PRECISIÓN DEL TEST	Se desconoce	Muy impreciso	Impreciso		Preciso	Muy preciso
BENEFICIOS	Se desconoce	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande
DAÑOS	Se desconoce	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial
CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA	Ningún estudio incluido	Muy baja	Baja		Moderada	Alta
INFORMACIÓN DISPONIBLE PARA LOS DESENLACES		No				Sí
BALANCES DE LOS BENEFICIOS Y DAÑOS	Se desconoce	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
USO DE RECURSOS		La intervención implica costos extensos con respecto al comparador	La intervención implica costos moderados con respecto al comparador	Intervención y comparador implican costos similares (diferencias pequeñas)	La intervención implica ahorros moderados respecto al comparador	La intervención implica ahorros extensos con respecto al comparador
ACEPTABILIDAD		No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí
FACTIBILIDAD		No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí
RECOMENDACIÓN FINAL	No emitir recomendación	Recomendación fuerte a favor del comparador	Recomendación condicional a favor del comparador	Recomendación condicional a favor de la intervención o del comparador	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención

Recomendaciones y consideraciones adicionales

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación y consideraciones adicionales
<p>Dirección: En mujeres con cáncer de mama, los beneficios de realizar inmunohistoquímica fueron considerados moderados y los daños se consideraron pequeños. Por lo tanto, el GEG decidió emitir una recomendación a favor de la inmunohistoquímica (IHQ) para la determinación de HER-2.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza global de la evidencia fue baja, esta recomendación fue condicional.</p>	<p>En mujeres con cáncer de mama, sugerimos utilizar la prueba de inmunohistoquímica (IHQ) para determinar el estado de HER-2.</p> <p>Recomendación condicional a favor</p> <p>Certeza de la evidencia: baja</p> <p>⊕⊕○○</p>

Buenas Prácticas Clínicas (BPC)

Justificación	BPC
<p>Evidencia: Las recomendaciones de la <i>American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologist</i> mencionan que en aquellos casos donde la prueba de inmunohistoquímica (IHQ) sea dudosa definida como una prueba de dos cruces (++) se debe proceder con una prueba de confirmación por Hibridación In Situ (HIS). Esta recomendación no especifica al tipo de método de HIS a utilizar, sino que, da libertad al método disponible y a los nuevos métodos que se puedan desarrollar (87,107).</p>	<p>En mujeres con cáncer de mama con un resultado 2+ (inequívoco o indeterminado) en la prueba de inmunohistoquímica (IHQ), considerar realizar una prueba confirmatoria de hibridación in situ (HIS).</p>
<p>Evidencia: Perou y Sorlie mostraron que el cáncer de mama podría ser clasificado en diferentes subtipos y estos dependían de la expresión de los receptores hormonales, así como, la determinación de HER-2 (108,109). Además, otros grupos e instituciones como <i>la American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i>, <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i> y el grupo St. Gallen han recomendado la implementación del análisis molecular como una herramienta útil para la estratificación de riesgo y el planeamiento del tratamiento (110–112).</p>	<p>En mujeres con cáncer de mama, considerar la evaluación del estado de HER-2, receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) y el índice de proliferación Ki-67 para determinar el subtipo molecular.</p>
<p>Evidencia: El Colegio Americano de Patólogos considera que los escenarios clínicos donde podría presentarse un resultado dudoso por una prueba de Hibridación in situ (HIS) representa el 5% de la totalidad de muestras evaluadas (113). A su vez, recomienda una serie de procesos para poder determinar el estado de HER-2 en base a protocolos propios validados (114).</p>	<p>En mujeres con cáncer de mama con resultado inequívoco o indeterminado en la prueba de hibridación in situ (HIS), considerar seguir las consideraciones de consenso de expertos, que incluyen la revisión de la muestra, repetición de la prueba en otra sección del tumor, uso de pruebas complementarias o consulta con un patólogo especializado, e involucrar al equipo de oncología médica para discutir los resultados y tomar decisiones clínicas sobre el tratamiento si el estado de HER-2 sigue siendo incierto.</p>

IV.7 Pregunta 7. En mujeres con cáncer de mama invasivo y con sospecha de metástasis axilar por estudios de imagen, ¿se debería realizar biopsia de ganglio linfático axilar guiada por ultrasonografía para determinar compromiso ganglionar?

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud, la clasificación histopatológica del carcinoma de mama establece que el cáncer invasivo se caracteriza por permitir que las células cancerosas se diseminen a través de los vasos linfáticos y sanguíneos, lo que provoca metástasis (115). Para la estadificación inicial del cáncer de mama, es crucial conocer la condición de los ganglios linfáticos axilares y de otros ganglios linfáticos