V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

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

Introducción

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

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

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

Búsqueda de RS:

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

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Chen 2012	10	Mayo 2011	15 estudios	• Sensibilidad • Especificidad • AUC • Odds ratio diagnóstico
AHRQ 2014	12	Diciembre 2013	161 estudios	• Sensibilidad • Especificidad
Knuttel 2016	12	Julio 2015	33 estudios	• Concordancia • Kappa de Cohen
Wang 2017	10	Febrero 2016	12 estudios	• Sensibilidad • Especificidad • AUC

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

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

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

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

Población: Mujeres con cáncer de mama HER-2 positivo
Prueba diagnóstica 1: Biopsia core
Autores: Wendy Nieto-Gutierrez
Bibliografía por desenlace:

- **Sensibilidad:** RS de Chen 2012
- **Especificidad:** RS de Chen 2012
- **Área bajo la curva:** RS de Chen 2012
- **Odds ratio diagnóstico:** RS de Chen 2012
- **Concordancia:** RS de Knuttel 2016
- **Kappa de cohen:** RS de Knuttel 2016

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	Prueba evaluada / Prueba de referencia	Estimado global (IC 95%)	Certeza
Sensibilidad	15 estudios	Biopsia core / Biopsia por resección quirúrgica	0,81 (0,76 - 0,86)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]
Especificidad	15 estudios	Biopsia core / Biopsia por resección quirúrgica	0,98 (0,97 – 0,98)	⊕⊕◯◯ BAJA [a,b]
AUC	15 estudios	Biopsia core / Biopsia por resección quirúrgica	0,95	⊕⊕◯◯ BAJA [a,b]
OR diagnóstico	15 estudios	Biopsia core / Biopsia por resección quirúrgica	202,06 (91,98 - 443,88)	⊕◯◯◯ MUY BAJA[a,b,c]
Concordancia	33 estudios	Biopsia core / Biopsia por resección quirúrgica	71% (69% - 73%)	⊕◯◯◯ MUY BAJA[a,b,c]
Kappa de cohen	33 estudios	Biopsia core / Biopsia por resección quirúrgica	54% (50% - 58%)	⊕⊕◯◯ BAJA [a,b]

IC: Intervalo de confianza

Explicaciones de riesgo de sesgo:
a. Se disminuyó un nivel de certeza debido al riesgo de sesgo de los estudios incluidos
b. Se disminuyó un nivel de certeza debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos.
c. Se disminuyó un nivel de certeza debido a la imprecisión en el intervalo de confianza del resultado

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

Presentación:

Pregunta 1. En pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama, ¿se debería utilizar la biopsia core como método para la obtención de la muestra para la evaluación del estado de HER-2?	
Población:	Población adulta
Prueba diagnóstica	Biopsia core
Prueba de referencia/estándar:	Biopsia por resección quirúrgica
Propósito	Diagnóstico confirmatorio de cáncer de mama
Consecuencias del resultado de la prueba	• Positivo: inicio de tratamiento para cáncer de mama HER-2 positivo • Negativo: monitoreo.
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Hallazgos de la exactitud diagnóstica:
¿Cuán sustancial es la exactitud diagnóstica de las pruebas diagnósticas?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
○ Muy inexacto ○ Inexacto ● Exacto ○ Muy exacto ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*outcomes*)**	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto absoluto (IC 95%)**	El GEG considera que la biopsia core tiene una buena sensibilidad y especificidad con respecto a la biopsia por resección quirúrgica, el cual podría considerar una exactitud grande. Sin embargo, la concordancia y la kappa de cohen evidencia discrepancias en los resultados entre ambas pruebas por parte de los observadores, pero que podrían ser manejados con la capacitación pertinente. Por este motivo el GEG consideró que la prueba fue exacta.
	Sensibilidad	15 estudios	0,81 (0,76 - 0,86)	
	Especificidad	15 estudios	0,98 (0,97 – 0,98)	
	AUC	15 estudios	0,95	
	OR diagnóstico	15 estudios	202,06 (91,98 - 443,88)	
	Concordancia	33 estudios	71% (69% - 73%)	
	Kappa de cohen	33 estudios	54% (50% - 58%)	

Certeza de la evidencia de la precisión de la prueba
¿Cuál es la certeza general de la evidencia de la precisión de la prueba?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios	**Desenlaces (*outcomes*)**	**Efecto absoluto (IC 95%)**	**Certeza de la evidencia**	La certeza de la evidencia para los desenlaces fue baja y muy baja.
	Sensibilidad	0,81 (0,76 - 0,86)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Especificidad	0,98 (0,97 – 0,98)	⊕⊕◯◯ BAJA	
	AUC	0,95	⊕⊕◯◯ BAJA	
	OR diagnóstico	202,06 (91,98 - 443,88)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Concordancia	71% (69% - 73%)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Kappa de cohen	54% (50% - 58%)	⊕⊕◯◯ BAJA	

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

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

Resumen de los juicios:

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

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

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
Dirección: Tomando en cuenta que la biopsia core tiene un buen performance con respecto a la biopsia por resección quirúrgica y que conllevaría a menores costos debido a su posibilidad de realización de manera ambulatoria, se decidió realizar una recomendación a favor de la biopsia core para obtener el tejido primario. **Fuerza:** Debido a que la certeza de la evidencia es muy baja se decidió realizar una recomendación condicional.	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** **Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)**

Puntos de BPC:

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

Justificación	Punto de BPC
Una revisión sistemática identificó que la realización de la biopsia core utilizando una guía ecográfica mejoraba la sensibilidad y especificidad de la prueba, observandose una alta sensibilidad (0.99, IC95% 0.98 – 0.99) y especificidad (0.97, IC95% 0.95 – 0.98) cuando se comparaba con la biopsia por resección quirúrgica (15).	Priorizar la obtención del tejido del tumor primario para la evaluación del estado de HER-2 utilizando una guía ecográfica, en caso de tener disponible el dispositivo y contar con el personal capacitado.
El GEG consideró que en ciertas circunstancias donde la pieza quirúrgica se la primera y única muestra de tejido, podrá ser utilizada para el diagnóstico de cáncer de mamá HER-2, con el objetivo de no retrasar el diagnóstico y consecuentemente el tratamiento.	Utilizar la pieza quirúrgica (es decir el producto de la biopsia por incisión, escisión, cirugía conservadora o mastectomía) para la evaluación del estado de HER-2, cuando solo se cuente con esta pieza como única muestra del tejido.
Se consideró la necesidad de obtener una segunda muestra de tejido del tumor para la evaluación del HER-2, cuando existan dudas, discordancias, y fallos en el procesamiento de la	Obtener una segunda muestra de tejido del tumor en los siguientes casos: • La evaluación del HER-2 no sea interpretable en la biopsia core,

muestra. Tomando en cuenta las consideraciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (American Society of Clinical Oncology – ASCO) (19).	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 es morfológicamente diferente al de la biopsia core, sin considerar diferencias mínimas como el conteo mitótico o la proporción de áreas sólidas. • Existen características sugestivas de posible discordancia histopatológica. • La tinción de la biopsia core es heterogénea y muestra un foco de positividad para HER-2 menor del 10% de células neoplásicas.
El GEG consideró necesario especificar que el diagnóstico del cáncer de mama HER-2 positivo debe realizarse tomando en cuenta los hallazgos previos al tratamiento dirigido, principalmente debido a las alteraciones del estado de HER-2 producto del tratamiento.	El diagnóstico de cáncer de mama HER-2 positivo se debe realizar en base a lo reportado de la biopsia obtenida previo al tratamiento.