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

VERSIÓN EN EXTENSO

I. Lista de recomendaciones y puntos de BPC

Enunciado	Tipo *	Certeza **
Evaluación histopatológica		
Pregunta 1. En pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama, ¿se debería utilizar la biopsia core como método para la obtención de la muestra para la evaluación del estado de HER-2?		
En pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama, sugerimos realizar biopsia core para obtener el tejido del tumor primario para la evaluación del estado de HER-2.	**Recomendación condicional a favor**	**Muy baja (⊕⊖⊖⊖)**
Priorizar la obtención del tejido del tumor primario para la evaluación del estado de HER-2 utilizando una guía ecográfica, en caso de tener disponible el dispositivo y contar con el personal capacitado.	**BPC**	
Utilizar la pieza quirúrgica (es decir el producto de la biopsia por incisión, escisión, cirugía conservadora o mastectomía) para la evaluación del estado de HER-2, cuando solo se cuente con esta pieza como única muestra del tejido.	**BPC**	
Obtener una segunda muestra de tejido del tumor en los siguientes casos: • La evaluación del HER-2 no sea interpretable en la biopsia core, debido artefactos técnicos (procesamiento o tinción sub-óptimos) o exista dudas acerca el manejo del espécimen. • Se interprete el estado HER-2 como dudoso tanto en la inmunohistoquímica como en la hibridación in situ. • El tumor de la pieza quirúrgica sea morfológicamente diferente al de la biopsia core, sin considerar diferencias mínimas como el conteo mitótico o la proporción de áreas sólidas. • Existan características sugestivas de posible discordancia histopatológica. • La tinción de la biopsia core sea heterogénea y muestre un foco de positividad para HER-2 menor del 10% de células neoplásicas.	**BPC**	
El diagnóstico de cáncer de mama HER-2 positivo se debe realizar en base a lo reportado de la biopsia obtenida previo al tratamiento.	**BPC**	
Pregunta 2. En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, ¿se debería utilizar la Inmunohistoquímica (IHC) vs la hibridación in situ (ISH) para determinar el estado de HER-2?		
En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, sugerimos realizar la detección del estado de HER-2 utilizando la Inmunohistoquímica (IHC).	**Recomendación condicional a favor**	**Baja (⊕⊕⊖⊖)**
En caso de haber obtenido un resultado de IHC de 2+, definida como una débil-moderada tinción completa de la membrana observada en más del 10% de las células tumorales, recomendamos realizar hibridación in situ (ISH) para determinar el estado de HER-2.	**Recomendación fuerte a favor**	**Baja (⊕⊕⊖⊖)**
En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en los que se indique la realización de la ISH, se debe utilizar las técnicas de FISH o CISH, tomando en cuenta la disponibilidad del establecimiento.	**BPC**	
La prueba se rechaza y se repite en cualquiera de los siguientes casos:	**BPC**	

<table>
<tr>
<td>IHC
• 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
ISH
• 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.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>En caso de que la determinación del estado de HER-2 se realice mediante el IHC se considerá lo siguiente:
• 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:
- 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+).</td>
<td>BPC</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>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.
• 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.</td>
<td>BPC</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>La determinación del estado de HER-2 mediante el ISH clasificará el resultado en alguno de los siguientes grupos:
<table>
<tr><th>Grupo 1</th><th>Grupo 2</th><th>Grupo 3</th><th>Grupo 4</th><th>Grupo 5</th></tr>
<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>
</table>
• De contar con los criterios del grupo 1, el diagnóstico será HER-2 positivo
• De contar con los criterios del grupo 2, el diagnóstico definitivo se basará en estudios adicionales utilizando una</td>
<td>BPC</td>
<td></td>
</tr>
</table>

prueba IHC en la misma muestra del tejido que se utilizó para la evaluación de ISH. - 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+. ○ 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 utilizo para la evaluación de ISH. - 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+. ○ 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 utilizo para la evaluación de ISH. - 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.		

<table>
<tr><td>

Si la revisión del recuento por parte del observador adicional cambia el resultado a otra categoría de ISH, el resultado debe adjudicarse según los procedimientos internos para definir la categoría final.
Si en el recuento se obtiene una relación del promedio de señales HER-2/célula es ≥4.0 y <6.0, y una relación HER-2/CEP17 <2.0, el diagnóstico es HER-2 negativo.

- Si el resultado de IHC es 0 o 1+, el diagnóstico es HER-2 negativo.

De contar con los criterios del grupo 5, el diagnóstico será HER-2 negativo.

</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>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.</td><td>BPC</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Tratamiento</td></tr>
<tr><td colspan="3">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?</td></tr>
<tr><td>En pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo que recibieron terapia neoadyuvante, utilizar la escala Residual Cancer Burden para la evaluación del pronóstico de la enfermedad posterior a la terapia.
<table>
<tr><th colspan="2">Clasificación de escala Residual Cancer Burden</th></tr>
<tr><td>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>
</table>
</td><td>BPC</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">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?</td></tr>
<tr><td>En personas con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica y alta probabilidad de recaída, brindar trastuzumab adyuvante por 12 meses</td><td colspan="2">Recomendación por consenso de expertos clínicos</td></tr>
<tr><td>En personas con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica y baja probabilidad de recaída, sugerimos brindar trastuzumab adyuvante por 6 meses.</td><td>Recomendación condicional a favor</td><td>Moderada (⊕⊕⊕⊖)</td></tr>
<tr><td>Los criterios para definir “alta probabilidad de recaída” incluyen -pero no se limitan- a:

Edad de la paciente (menor a 50 años)
La presencia de nódulos linfáticos positivos
La presencia de invasión linfovascular
La ausencia de receptores hormonales (para progesterona y estrógeno)
La presencia de márgenes positivos
Tamaño de tumor inicial
Grado de enfermedad residual medido con el Residual Cancer Burden

</td><td>BPC</td><td></td></tr>
</table>

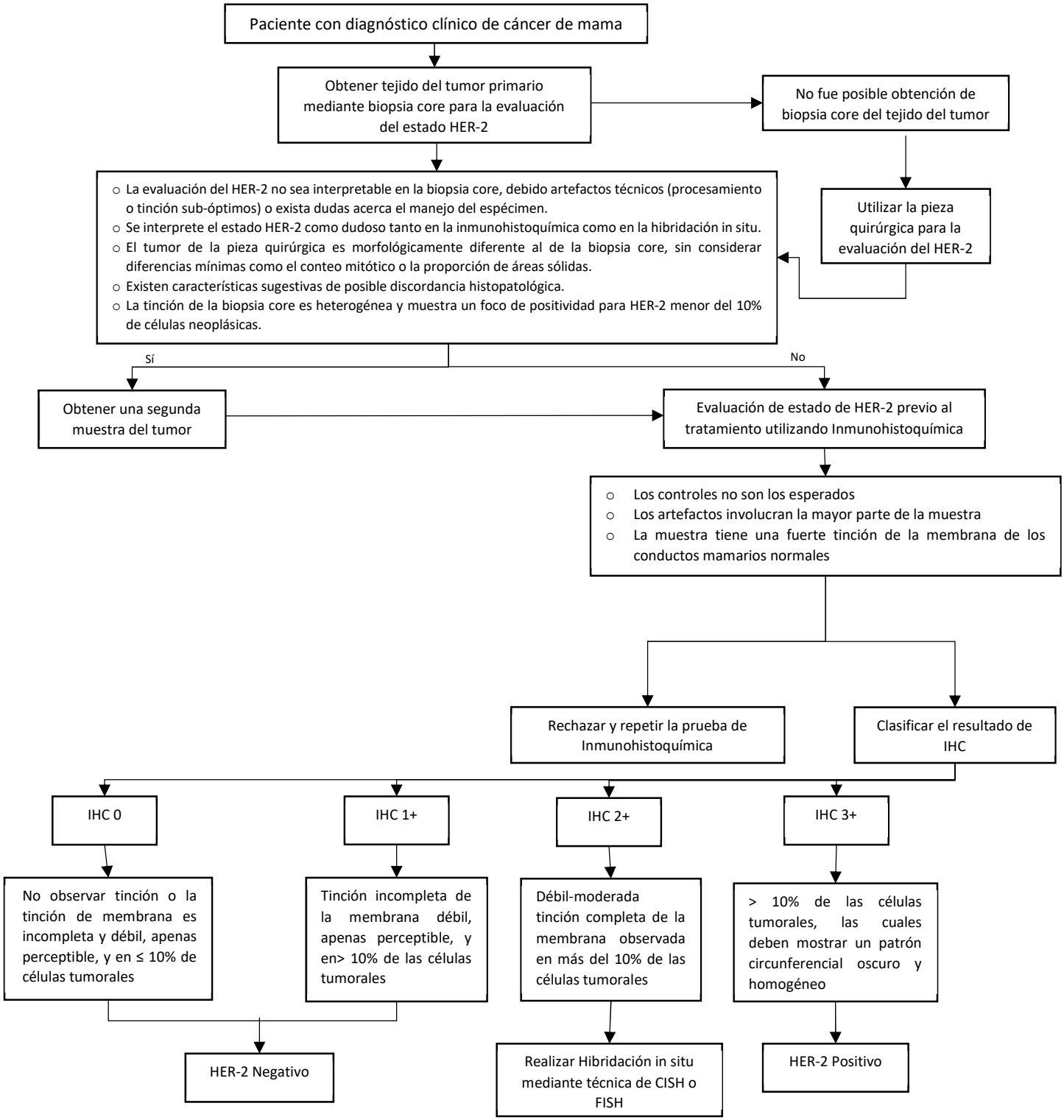
La dosis concomitante a quimioterapia semanal será 4 mg/kg de carga y 2 mg/kg semanal por 12 semanas. La dosis de 8 mg/kg será la dosis de inicio, seguida de 6 mg/kg como dosis de mantenimiento, cada 3 semanas.	**BPC**	
Previo al tratamiento se debe realizar un examen físico general, con precaución en 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. • Se debe suspender el trastuzumab si la FEVI se reduce un 10% o más de la basal, o si cae por debajo del 50%, aún si la paciente se encuentra asintomática. • Posterior a la recuperación de la FEVI, se puede reiniciar el uso del trastuzumab.	**BPC**	
En pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado no metastásico HER-2 positivo, se evitará administrar trastuzumab de manera concomitante a la administración de antraciclinas.	**BPC**	
En pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo, se evitará retrasar el inicio de trastuzumab adjuvante debido a la potencial disminución de sus beneficios.	**BPC**	
Pregunta 5. En pacientes adultos mayores con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico, ¿se debería añadir trastuzumab a la quimioterapia adyuvante?		
En adultos mayores (60 años a más) con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico, sugerimos adicionar trastuzumab a la quimioterapia adyuvante.	**Recomendación condicional a favor**	**Muy baja (⊕⊖⊖⊖)**
En adultos mayores (60 años a más) con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico, la decisión sobre el tratratamiento dependerá de la evaluación geriátrica y cardiológica; que incluye la evaluación de la expectativa de vida, tolerancia a los medicamentos, comorbilidades, funcionalidad, cognición, depresión, nutrición, polifarmacia y situación social; y no solo de la edad cronológica.	**BPC**	
En adultos mayores (60 años a más) con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico, se evitará administrar trastuzumab de manera concomitante a la administración de antraciclinas.	**BPC**	
La dosis de trastuzumab para esta población será la misma que para la población general: • La dosis concomitante a quimioterapia semanal será 4 mg/kg de carga y 2 mg/kg semanal por 12 semanas. • La dosis de 8 mg / kg como dosis de inicio, seguida de 6 mg / kg como dosis de mantenimiento, cada 3 semanas, respectivamente.	**BPC**	

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

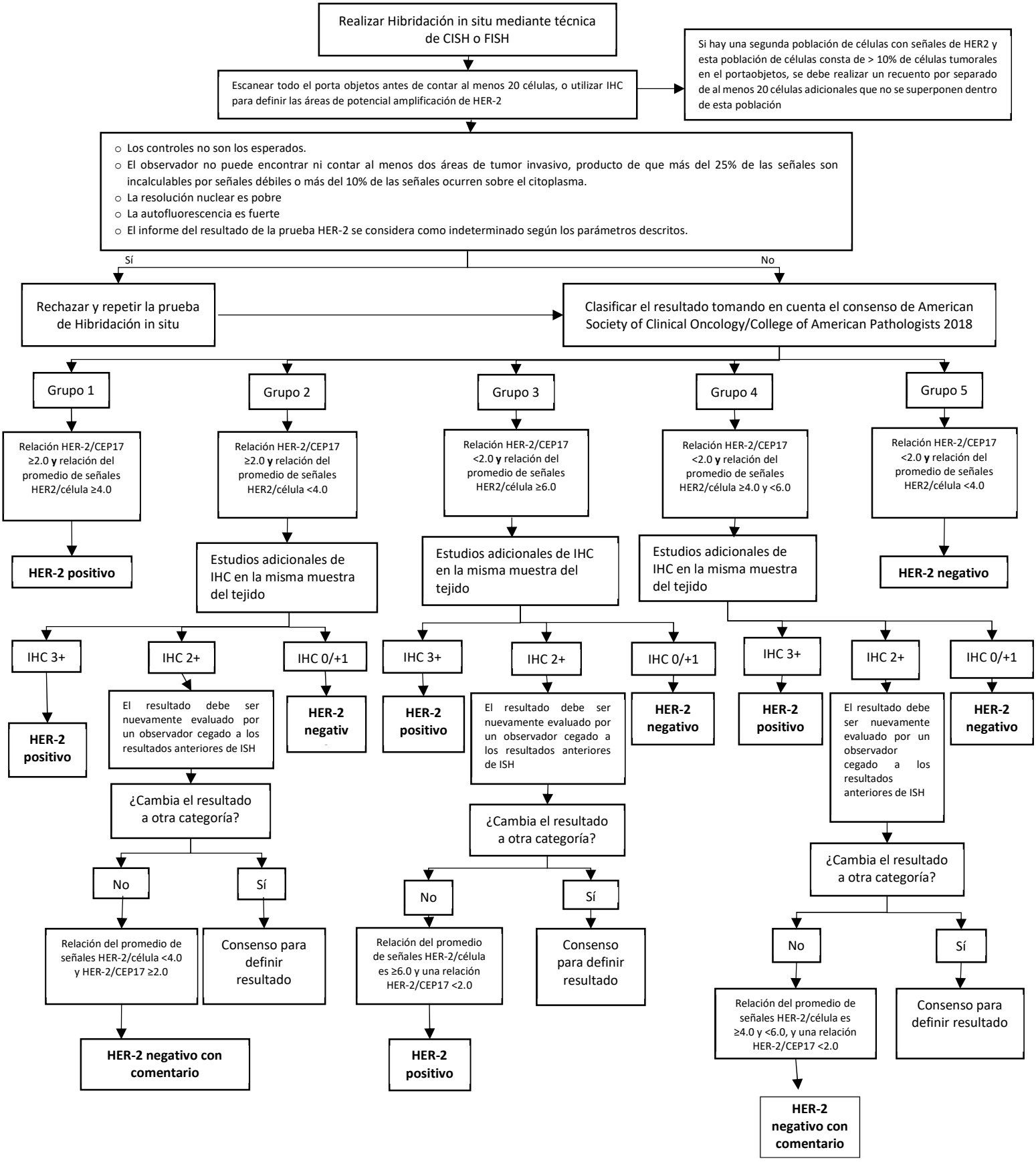
** La certeza de la evidencia solo se establece para las recomendaciones, mas no para las BPC.

II. Flujogramas

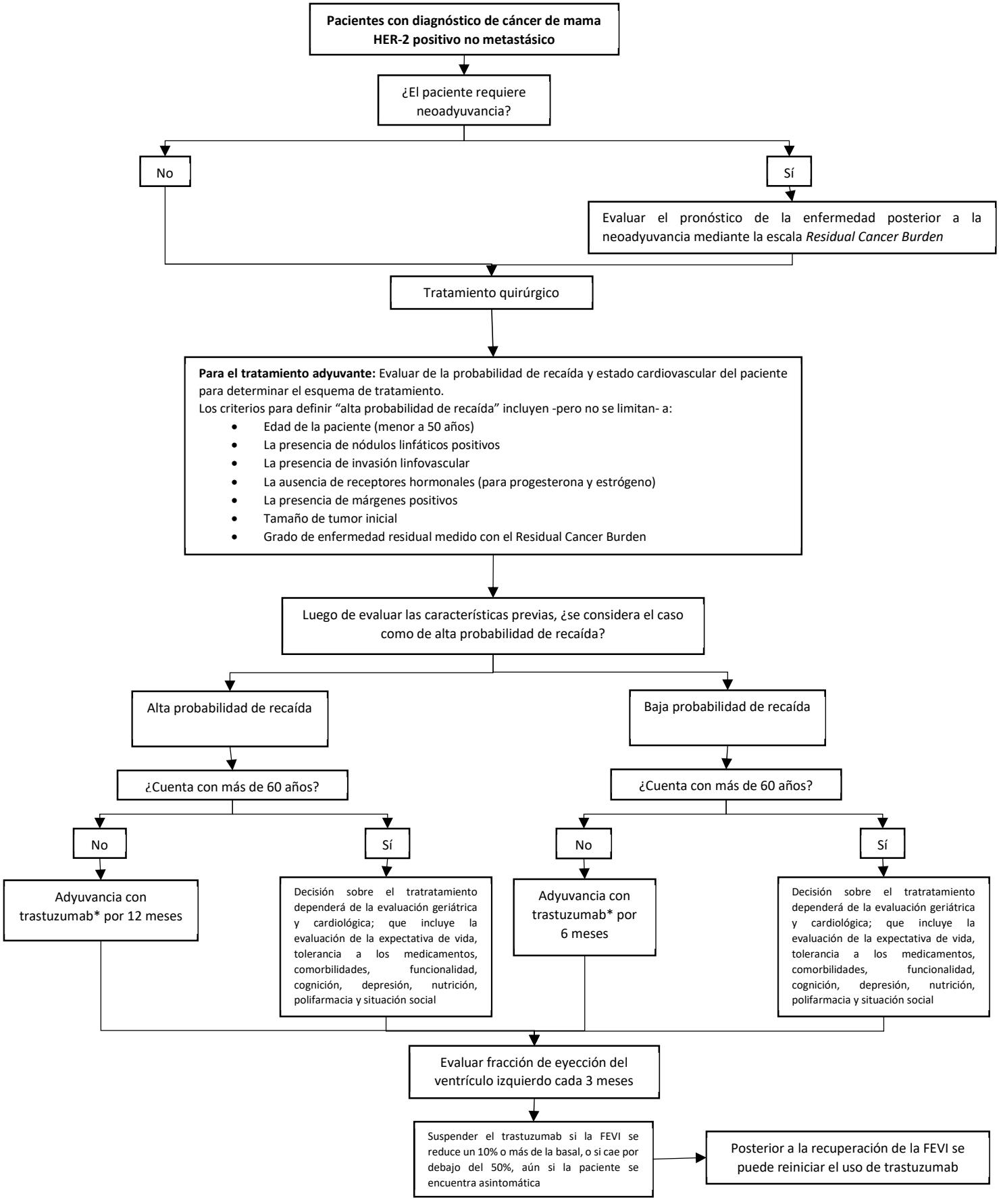
Flujograma 1. Flujograma para el diagnóstico de cáncer de mama HER-2 positivo (Parte 1)



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



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



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