

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

**Introducción**

Según la normativa peruana, se considera adultos mayores a las personas con 60 años a más. Este grupo poblacional tiene mayor probabilidad de ser diagnosticado con cáncer de mama y mayor riesgo de toxicidad debido a la edad y disminución de la función renal (58, 59).

El tratamiento representa un reto debido a que las personas de este grupo poblaciones pueden variar ampliamente en cuanto a su estado físico y de salud. Además, suelen estar subrepresentadas en los ensayos clínicos, debido a que los criterios de elegibilidad suelen incluir un rango de edad corto y excluir a personas con comorbilidades cardíacas, presentes, generalmente, en este grupo poblacional (59, 60).

El GEG decidió priorizar esta pregunta debido a que existen pocas directrices sobre el tratamiento en esta población.

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
1	Personas adultas mayores (60 a más) con cáncer de mama HER-2 positivos estadios tempranos no metastásico	Quimioterapia + trastuzumab	Quimioterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Sobrevida General</li> <li>• Sobrevida libre de enfermedad</li> <li>• Recurrencia</li> <li>• Efectos adversos</li> </ul>

**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 encontró una RS publicadas como artículos científicos: Brollo 2012 (58). 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
Brollo 2012	4/16	Octubre de 2011	3 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida libre de enfermedad</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

El GEG consideró que la búsqueda de Brollo 2012 estaba desactualizada, por lo que se realizó una búsqueda de ECA de actualización (**Anexo N°1**). No se hallaron ECA que evaluaran las intervenciones buscadas. Sin embargo, se halló un ECA (61) que evaluaba trastuzumab adyuvante contra quimioterapia + trastuzumab, pero las limitaciones del estudio impiden concluir el beneficio, equivalencia o daño de uno u otro estudio, por lo que se decidió no añadir esta comparación a la discusión de esta pregunta.

**Evidencia por cada desenlace:**

Quimioterapia + Trastuzumab vs Quimioterapia solo.:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Sobrevida libre de enfermedad:
  - Para este desenlace se contó con la RS de Brollo 2012.
  - Para este desenlace, la RS de Brollo 2012 incluyó 3 ECA (n=1084). A continuación, se detalla las características del estudio:
    - La población fueron personas con diagnóstico histológico de cáncer de mama invasivo estadios tempranos con sobreexpresión de HER-2.
    - La intervención fue terapia adyuvante con quimioterapia (generalmente basado en antraciclinas con la adición de taxanos) más trastuzumab 12 meses.
    - El comparador fue terapia adyuvante con quimioterapia (generalmente basado en antraciclinas con la adición de taxanos) por 12 meses.
    - El desenlace fue definido como el tiempo a la ocurrencia de alguno de los siguientes eventos: recurrencia, cáncer contralateral, carcinoma ductal, otro cáncer, o muerte por cualquier causa.
  - El GEG consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente, pero no se hallaron estudios posteriores que evaluarán la población estudiada.
- Eventos cardiovasculares:
  - Para este desenlace se contó con la RS de Brollo 2012.
  - Para este desenlace, la RS de Brollo 2012 incluyó 3 ECA (n=1084). A continuación, se detalla las características del estudio:
    - La población fueron personas con diagnóstico histológico de cáncer de mama invasivo estadios tempranos con sobreexpresión de HER-2.
    - La intervención fue terapia adyuvante con quimioterapia (generalmente basado en antraciclinas con la adición de taxanos) más trastuzumab 12 meses.
    - El comparador fue terapia adyuvante con quimioterapia (generalmente basado en antraciclinas con la adición de taxanos) por 12 meses.
    - El desenlace fue definido como falla cardíaca severa sintomática (NYHA III o IV y una disminución significativa de FEVI) confirmada por cardiólogo, ecocardiograma o MUGA o muerte cardiovascular.
  - El GEG consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente, pero no se hallaron estudios posteriores que evaluarán la población estudiada.

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

<b>Autores:</b> Naysha Becerra-Chauca <b>Bibliografía por desenlace:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Sobrevida libre de enfermedad: RS Brollo 2012</i></li> <li>• <i>Eventos cardiovasculares: RS Brollo 2012</i></li> </ul>							
<b>Beneficios:</b>							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Quimioterapia adyuvante	Quimioterapia más trastuzumab adyuvante	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Sobrevida libre de enfermedad (seguimiento de 1 a 2 años)	3 ECA	526	558	HR 0.53 (0.36 a 0.77)	NA	⊕○○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	SUBROGADO
<b>Daños:</b>							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Resumen de resultados				Certeza	Importancia
Eventos cardiovasculares (seguimiento de 1 a 3.75 años)	3 ECA	<p><u>ECA HERA</u>: No se presenta datos por el subgrupo de edad; sin embargo, señala que la incidencia de eventos cardiovasculares fue mayor en el grupo de intervención (falla cardíaca sintomática 2.15% vs 0.12%; disminución significativa de FEVI 3.04% vs 0.53%).</p> <p><u>ECA NSABP B-31</u>: No se presenta datos por el subgrupo de edad; sin embargo, señala que la incidencia de eventos cardiovasculares fue mayor en el grupo de intervención (4.1% vs 0.8%)</p> <p><u>ECA N9831</u>: No se presenta datos por el subgrupo de edad; sin embargo, señala que la incidencia de eventos cardiovasculares fue mayor en el grupo de intervención (3.3% vs 0.3%)</p>				⊕⊕○○○ BAJA <sup>a</sup>	CRÍTICO
<p><b>IC:</b> Intervalo de confianza; <b>RR:</b> Razón de riesgo, <b>DM:</b> Diferencia de medias</p> <p><b>Explicaciones de riesgo de sesgo:</b></p> <p>a. Se decidió disminuir dos niveles por limitaciones metodológicas debido a que los tres estudios incluidos tenían alto riesgo de sesgo según la herramienta Cochrane.</p> <p>b. Se decide disminuir un nivel por imprecisión debido a que los datos provienen de análisis interinos lo que significa que la muestra es insuficiente para obtener resultados certeros y el IC 95% es muy amplio.</p> <p>c. Se decide disminuir un nivel por evidencia indirecta dado que es un desenlace subrogado.</p>							

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

Presentación:

<b>Pregunta 5: En pacientes adultos mayores con cáncer de mama HER 2 positivo no metastásica, ¿Se debería añadir trastuzumab a la quimioterapia adyuvante?</b>	
<b>Población:</b>	Personas adultas mayores (65 a más) con cáncer de mama HER-2 positivos estadios tempranos no metastásico
<b>Intervención y comparador:</b>	Quimioterapia + trastuzumab / Quimioterapia
<b>Desenlaces principales:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida libre de enfermedad</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica – poblacional
<b>Conflictos de intereses:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

<b>Beneficios:</b>											
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?											
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales							
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Pequeño</li> <li>○ Moderado</li> <li>● Grande</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Desenlaces (outcomes)</th> <th style="text-align: center;">Número y Tipo de estudios</th> <th style="text-align: center;">Efecto relativo (IC 95%)</th> <th style="text-align: center;">Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Sobrevida libre de enfermedad (seguimiento de 1 a 2 años)</td> <td style="text-align: center;">3 ECA</td> <td style="text-align: center;">HR 0.53 (0.36 a 0.77)</td> <td style="text-align: center;">NA</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Sobrevida libre de enfermedad (seguimiento de 1 a 2 años)	3 ECA	HR 0.53 (0.36 a 0.77)	NA	<p>La evidencia señala que el uso el tratamiento adyuvante con trastuzumab más quimioterapia tendría mayor probabilidad de sobrevida libre de enfermedad (seguimiento de 1 a 2 años) que solo quimioterapia adyuvante.</p> <p>Se toma en cuenta que el desenlace SLE es un desenlace subrogado que, no cumple con los criterios validación para serlo (correlación media y fiabilidad baja), es decir no es posible establecer que la SLP sea un desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida (41).</p> <p>El GEG considera que los beneficios del tratamiento adyuvante con trastuzumab más quimioterapia en pacientes mayores de 60 años serían grandes.</p>	
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)								
Sobrevida libre de enfermedad (seguimiento de 1 a 2 años)	3 ECA	HR 0.53 (0.36 a 0.77)	NA								
<b>Daños:</b>											
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?											
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales							

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Grande</li> <li><input type="radio"/> Moderado</li> <li><input checked="" type="radio"/> Pequeño</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> Se desconoce</li> </ul>	<b>Desenlaces (outcomes)</b>	<b>Número y Tipo de estudios</b>	<b>Efecto relativo (IC 95%)</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<p>La evidencia señala que el uso del tratamiento adyuvante con trastuzumab más quimioterapia tendría mayor riesgo de eventos cardiovasculares (seguimiento de 1 a 3.75 años) que solo quimioterapia adyuvante.</p> <p>Así mismo, los ensayos NSABP B-31 y N9831 encontraron que, entre las personas que recibieron trastuzumab y quimioterapia adyuvante, las de 60 años o más tienen más riesgo de eventos cardiovasculares que las personas de menos de 50 años. (HR 2.73 IC 95% [1.13 a 6.60]; HR 3.2 IC 95% [1.55 a 6.81]; respectivamente) (62, 63).</p> <p>El GEG considera que la incidencia de eventos adversos se encuentra de los rangos esperables y por ende los daños de la adyuvante con trastuzumab más quimioterapia serían pequeños.</p>
	Eventos cardiovasculares (seguimiento de 1 a 3.75 años)	3 ECA	<p><u>ECA HERA</u>: No se presenta datos por el subgrupo de edad; sin embargo, señala que la incidencia de eventos cardiovasculares fue mayor en el grupo de intervención (falla cardíaca sintomática 2.15% vs 0.12%; disminución significativa de FEVI 3.04% vs 0.53%).</p> <p><u>ECA NSABP B-31</u>: No se presenta datos por el subgrupo de edad; sin embargo, señala que la incidencia de eventos cardiovasculares fue mayor en el grupo de intervención (4.1% vs 0.8%)</p> <p><u>ECA N9831</u>: No se presenta datos por el subgrupo de edad; sin embargo, señala que la incidencia de eventos cardiovasculares fue mayor en el grupo de intervención (3.3% vs 0.3%)</p>		
<b>Certeza de la evidencia:</b>					
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No se evaluaron estudios</li> </ul>	<b>Desenlaces (outcomes)</b>	<b>Certeza</b>	<b>Importancia</b>	Entre los desenlaces críticos, se consideró el que tuvo menor certeza de evidencia (muy baja).	
	Sobrevida libre de enfermedad	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	CRÍTICO		
	Eventos cardiovasculares	⊕⊕○○ BAJA <sup>a</sup>	CRÍTICO		
<b>Desenlaces importantes para los pacientes:</b>					
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probablemente no</li> <li><input type="radio"/> Probablemente sí</li> <li><input type="radio"/> Sí</li> </ul>				<p>El GEG consideró que los desenlaces evaluados son importantes para los pacientes; sin embargo, no se evaluaron otros desenlaces que también son valorados por los pacientes, mortalidad por todas las causas, calidad de vida, ansiedad, depresión, polifarmacia, entre otros.</p> <p>Por ende, el GEG considera que probablemente no se han evaluado los desenlaces importantes para los pacientes.</p>	
<b>Balace de los efectos:</b>					
¿El balace entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorece al comparador</li> <li><input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador</li> <li><input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador</li> <li><input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención</li> <li><input checked="" type="radio"/> Favorece a la intervención</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> Se desconoce</li> </ul>	<p>Según la evidencia, los beneficios de un tratamiento adyuvante con trastuzumab más quimioterapia serían mayores que solo quimioterapia adyuvante.</p> <p>Por otro lado, la evidencia señala que el riesgo de eventos cardiovasculares es mayor en el grupo de trastuzumab más quimioterapia que en el grupo de quimioterapia sola.</p>			<p>El GEG señala que debido al potencial de salvar más vidas con la adición de trastuzumab a quimioterapia adyuvante, los potenciales beneficios superarían a los riesgos en esta población, por ende, el balance favorecería a la intervención.</p>	

<b>Uso de recursos:</b> ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Costos extensos</li> <li>○ Costos moderados</li> <li>○ Costos y ahorros insignificantes</li> <li>○ Ahorros moderados</li> <li>○ Ahorros extensos</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<p><b>Gastos de la intervención (trastuzumab + quimioterapia) frente al comparador (quimioterapia):</b></p> <p>En comparación con el comparador, el costo del tratamiento adyuvante con quimioterapia más trastuzumab sería mucho mayor.</p>	Tomando en consideración que trastuzumab integra la lista de medicamentos de alto costo dentro de EsSalud, el GEG considera que la adición de este medicamento al régimen de quimioterapia significaría costos extensos.
<b>Equidad:</b> ¿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
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reducido</li> <li>○ Probablemente reducido</li> <li>○ Probablemente no tenga impacto</li> <li>● Probablemente incremente la equidad</li> <li>○ Incrementa la equidad</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		El GEG considera que, al brindar la intervención en esta población específica, la equidad incrementaría debido a que se le está dando la misma oportunidad de tratamiento que a pacientes con el mismo diagnóstico, pero de menor edad.
<b>Aceptabilidad:</b> ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>○ Probablemente sí</li> <li>● Sí</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		El GEG considera que el tratamiento adyuvante con trastuzumab sería aceptado tanto por el personal de salud como por los pacientes debido a su potencial para disminuir el riesgo de mortalidad.
<b>Factibilidad:</b> ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>○ Probablemente sí</li> <li>● Sí</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		Debido a que la intervención implica el uso de fármacos que están disponibles en EsSalud y son de uso regular, la intervención sí sería factible.

**Resumen de los juicios:**

	<b>JUICIOS</b>						
<b>BENEFICIOS</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>DAÑOS</b>	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
<b>CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES</b>	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS</b>	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
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce

	JUICIOS						
<b>EQUIDAD</b>	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN</b>	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

**Recomendaciones y justificación:**

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección:</b> El GEG considera que, a pesar de los daños, el balance probablemente favorecería a la adición de trastuzumab a la quimioterapia adyuvante.</p> <p><b>Fuerza:</b> Debido a que la certeza de la evidencia es muy baja, que el balance de beneficios y daños no sería similar en todos los pacientes, los costos son mayores y la equidad se vería disminuida, el GEG decide emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En adultos mayores (60 años a más) con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico, sugerimos adicionar trastuzumab a la quimioterapia adyuvante.</p> <p><b>Recomendación condicional a favor</b>  <b>Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</b></p>

**Puntos de BPC:**

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

Justificación	Punto de BPC
El GEG considera, así como la GPC de Australia (64) y la ESMO (42) que los tratamientos deben ser basados en una evaluación geriátrica y cardiológica de cada paciente adulto mayor, en los que se evalúe el no solo los factores asociados al tumor sino el estado de salud en general.	En adultos mayores (60 años a más) con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásico, la decisión sobre el tratamiento dependerá de la evaluación geriátrica y cardiológica; que incluye la evaluación de la expectativa de vida, tolerancia a los medicamentos, comorbilidades, funcionalidad, cognición, depresión, nutrición, polifarmacia y situación social; y no solo de la edad cronológica.
El GEG concuerda con las recomendaciones de ESMO (42) y Cancer Australia (64), en la que se señala que debido al mayor riesgo de cardiotoxicidad al usar antraciclinas y	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.