

HER2 en la selección de candidatas a tratamiento con Trastuzumab

Determinación del estado de HER2 en mujeres con cáncer de mama

HER2 in selecting candidates to treatment with Trastuzumab.
Determining HER2 status in breast cancer women. *Executive abstract*

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2008

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

AETSA 2006/06



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



HER2 en la selección de candidatas a tratamiento con Trastuzumab

Determinación del estado de
HER2 en mujeres con cáncer
de mama

HER2 in selecting candidates
to treatment with Trastuzumab.
Determining HER2 status in
breast cancer women.

Executive abstract

Cuadros Celorrio, Marta

HER2 en la selección de candidatas a tratamiento con Trastuzumab. Determinación del estado de HER2 en mujeres con cáncer de mama./ Marta Cuadros Celorrio y Román Villegas Portero. - Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008.

98 p.; 24 cm.

1 Oncogenes 2. Neoplasias de la Mama 3. Genes erbB-2 4. Inmunohistoquímica 5. Hibridación Fluorescente In Situ 6. Trastuzumab
I. Villegas Portero, R II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad y Consumo

Autores: Marta Cuadros Celorrio y Román Villegas Portero.

Evaluación económica: Elisa Hernández y Patricia Lacampa.

Dirección Técnica: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

Avda. de la Innovación s/n
Edificio Renta Sevilla, 2ª planta
41020 Sevilla
España – Spain

© de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo.

© de los contenidos: Consejería de Salud – JUNTA DE ANDALUCÍA

ISBN: 978-84-96990-02-9

NIPO:354-07-044-9

Depósito Legal: SE-2903/08

Imprime: Tecnographic, S.L.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

HER2 en la selección de candidatas a tratamiento con Trastuzumab

Determinación del estado de HER2 en mujeres con cáncer de mama

HER2 in selecting candidates to treatment with Trastuzumab.
Determining HER2 status in breast cancer women. *Executive abstract*



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

Plan de Calidad
para el Sistema Nacional
de Salud



ISC
Instituto
de Salud
Carlos III

Ministerio de Sanidad y Consumo

AIE Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias



JUNTA DE ANDALUCÍA
COMISIÓN DE SALUD

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores reconocen y agradecen a los revisores su dedicación y aportaciones. Los revisores han sido:

Interna: José Antonio Navarro Caballero, Belén Corbacho Martín, Sergio Márquez Peláez.

Externa: Ángel Concha López. *Director del Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada).*

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Agradecimientos	9
Índice de Tablas y Figuras	13
Abreviaturas	15
Resumen ejecutivo	17
Executive abstract	19
Introducción	21
Material y Métodos	35
Resultados	47
Discusión	65
Conclusiones	69
Recomendaciones	71
Limitaciones y comentarios	73
Referencias	75
Anexos	81
ANEXO 1 Datos sobre trastuzumab, IHC y FISH	81
ANEXO 2. Estrategias de búsquedas	83
ANEXO 3. Escala de valoración de los estudios sobre FISH vs. IHC	85
ANEXO 4. Estudios seleccionados para la evaluación de las pruebas diagnósticas de HER2, IHC y FISH, en cáncer de mama	87
ANEXO 5. Estudios excluidos para la evaluación de las pruebas diagnósticas de HER2, IHC y FISH, en cáncer de mama	89
ANEXO 6. Tabla de datos de los documentos seleccionados	91

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1.	Recomendaciones para la determinación del estado de HER2 en cáncer de mama	28
Tabla 2.	Interpretación de los resultados inmunohistoquímicos de Hercep Test TM y Pathway TM	30
Tabla 3.	Estrategias de diagnóstico y terapéuticas consideradas	39
Tabla 4.	Distribución de los resultados de IHC y FISH	41
Tabla 5.	Efectividad de trastuzumab frente no adyuvancia	43
Tabla 6.	Probabilidades de transición entre estados según diagnóstico y tratamiento	44
Tabla 7.	Utilidades asociadas a los estados de salud	45
Tabla 8.	Artículos excluidos de la revisión sistemática	47
Tabla 9.	Tabla resumen de los estudios que emplean para el análisis IHC Hercep Test TM	52
Tabla 10.	Tabla resumen de los estudios que calculan el porcentaje de FISH (PathVysion TM) positivos en todas las categorías inmunohistoquímicas según Hercep Test TM , observación IHC manual y con pérdidas inferiores al 30%	53
Tabla 11.	Resumen análisis de supervivencia	55
Tabla 12.	Coste de la determinación del estado de HER2	56
Tabla 13.	Coste anual de la medicación	56
Tabla 14.	Coste de los estados de salud	56
Tabla 15.	Análisis coste-efectividad	58
Tabla 16.	Variables sobre las que se realiza AS	60
Tabla 17.	Costes asociados al mal diagnóstico de HER2	62
Tabla 18.	Costes y pérdidas de AVAC debidos al mal diagnóstico	63
Tabla 19.	Análisis coste-efectividad corregido por pérdida de AVAC	63

Figura 1.	Árbol de decisión y estrategias diagnósticas	40
Figura 2.	Diagrama de flujo del proceso de la enfermedad	41
Figura 3.	Modelo de Markov de progresión de la enfermedad	42
Figura 4.	Resultados de la estrategia de búsqueda	50
Figuras 5 a 8.	Probabilidad de encontrarse en cada uno de los estados de salud considerados a medida que avanzan los ciclos (el tiempo), según el estado de HER2 y el tratamiento recibido	54
Figuras 9 a 12.	Supervivencia en pacientes HER2 positivos y negativos según el tratamiento recibido	55
Figura 13.	Árbol de decisión. Valor esperado de coste-efectividad de las estrategias consideradas	57
Figura 14.	Análisis coste-efectividad	59
Figura 15.	Árbol de decisión. Valor esperado de coste-efectividad de las estrategias consideradas. DAP=30.000	59
Figura 16.	AS del coste de FISH	61
Figura 17.	AS de la prevalencia de HER2	61
Figura 18.	AS del descuento de costes	61
Figura 19.	AS del descuento de efectividad	61
Figura 20.	Árbol de intervención en pacientes con cáncer de mama	67

Abreviaturas

ADN. Abreviatura del ácido desoxirribonucleico (en inglés, **DNA**. Deoxyribonucleic Acid).

Amplificación. Aumento del número de copias de un fragmento de material genético particular.

ARN. Abreviatura del ácido ribonucleico (en inglés, **RNA**. Ribonucleic Acid).

ARNm. Abreviatura del ácido ribonucleico mensajero (en inglés, **mRNA**. Messenger Ribonucleic Acid).

ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Método inmunoenzimático que detecta un antígeno inmovilizado sobre una fase sólida mediante anticuerpos que directa o indirectamente producen una reacción cuyo producto, por ejemplo un colorante, puede ser medido espectrofotométricamente. Es un método versátil, robusto, y simple en su realización, que emplea reactivos económicos y consigue mediante el uso de la fase sólida, una separación fácil entre la fracción retenida y la fracción libre.

FDA. Food and Drugs Administration.

FISH. Hibridación in situ fluorescente (en inglés, **Fluorescence In Situ Hybridization**).

HER2. Receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

IHC. Inmunohistoquímica realizada sobre tejido (en inglés **Immunohistochemical**) que sirve para demostrar la expresión de una determinada proteína en la muestra mediante el uso de anticuerpos específicos frente a antígenos titulares, utilizando posteriormente un sistema de visualización.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Técnica de biología molecular, cuyo objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular.

RT-PCR. Reacción de PCR que amplifica un ADN complementario (ADNc) obtenido por transcripción inversa de un ARNm, que permite detectar la expresión de un gen particular. Otras técnicas, usadas también para detectar la expresión de genes, como el Northern blot, no llegan a tener la sensibilidad de la RT-PCR. Así, esta técnica es usada ampliamente para caracterizar los patrones de expresión de los ARN mensajeros.

UDLT. Unidades ducto-lobulillares terminales.

Resumen ejecutivo

El cáncer de mama es un problema de salud pública muy importante, tanto por su alta incidencia como por la mortalidad que ocasiona. Es la primera causa de cáncer en la mujer de entre 35 y 45 años con más 16.000 casos anuales en España.

El oncogen HER2 se encuentra amplificado en alrededor del 20%-30% de los cánceres de mama, desempeñando un importante papel en su patogénesis y agresividad biológica. Por ello, la detección del estado de HER2 forma parte del diagnóstico anatomopatológico rutinario del cáncer de mama.

La importancia de la determinación del estado de HER2 radica en que aquellos pacientes que tienen cáncer de mama con amplificación de HER2 presentan una resistencia mayor a los tratamientos convencionales de quimioterapia y tratamiento hormonal, además de una tasa de supervivencia menor. Por tanto, el análisis del estado de HER2 es un requisito esencial para la selección de pacientes tratados con trastuzumab. No obstante, aún hoy no existe un consenso sobre cual es el método más adecuado, aunque los más utilizados son las técnicas inmunohistoquímicas (IHC) y la hibridación in situ fluorescente (FISH).

El objetivo de esta revisión sistemática es determinar la efectividad (validez analítica y validez clínica), utilidad clínica y coste de las pruebas diagnósticas de HER2 (IHC vs. FISH) para la correcta selección de pacientes con cáncer de mama candidatos a ser tratados con trastuzumab, para su valoración por el Sistema Nacional de Salud. Para abordar este objetivo general, hemos dividido su estudio en dos apartados que contestan específicamente a:

1. Evaluación de las pruebas diagnósticas comúnmente empleadas para la detección del estatus de HER2, IHC vs. FISH, y posterior selección de los pacientes susceptible de ser tratados con trastuzumab.
2. Análisis coste-efectividad de las pautas diagnósticas en pacientes con cáncer de mama según el estado HER2 mediante el:
 - 2.1. Cálculo del ratio coste-efectividad de las diferentes estrategias diagnósticas de HER2 para la asignación de tratamiento con trastuzumab.
 - 2.2. Cálculo del ratio coste-efectividad incremental de las diferentes estrategias diagnósticas de HER2 para la asignación de tratamiento con trastuzumab respecto del caso base.

- 2.3. Análisis de robustez de los resultados obtenidos mediante análisis de sensibilidad sobre los parámetros fundamentales del modelo.
- 2.4. Cálculo de los costes asociados al mal diagnóstico de la sobre-expresión de HER2.

El ratio coste-efectividad de las diferentes estrategias diagnósticas es de 6.495,04€/AVAC en el caso de diagnóstico solo mediante IHC, 6.545,36€/AVAC cuando solo se hace FISH y de 6.677,38€/AVAC y 6.868,13€/AVAC en las estrategias combinadas, confirmando mediante FISH los IHC+2 o los IHC+3 respectivamente.

La estrategia de realizar sólo IHC domina las estrategias combinadas de FISH confirmatorio para IHC+2 ó +2/+3. La estrategia de realizar sólo FISH no es dominada por IHC, siendo más costosa pero también más efectiva que ésta, suponiendo 11.641,20€ por AVAC adicional conseguido. No obstante, considerando los costes perdidos por el mal diagnóstico debido a la baja sensibilidad y especificidad de IHC, resulta un coste incremental de IHC respecto a FISH de 5.995,08€, resultando FISH como estrategia dominante sobre el resto de alternativas.

Las recomendaciones sobre la determinación del estado de HER2 ayudarán a garantizar que los médicos y sus pacientes dispongan de la información más precisa posible a la hora de elegir el mejor tratamiento para el cáncer de mama. Recomendamos el siguiente árbol de intervención:

- Cribado de HER2 en todos los casos de cáncer de mama con IHC, usando pruebas diagnósticos aprobados por la FDA y/o la CE o protocolos inmunohistoquímicos sumamente estandarizados y validados.
- En aquellos tumores clasificados como IHC+2, el estado de HER2 debe ser confirmado mediante la realización de FISH en Centros de Referencia convenientemente acreditados, quedando por determinar el porcentaje de IHC3+ susceptible de ser estudiados por FISH.
- Administración del trastuzumab sólo en pacientes HER2 positivos (FISH+).

Executive abstract

Breast cancer is a very important public health problem, because of its high incidence as the mortality it causes; and it gives rise to more than 16.000 cases a year in Spain.

Between 20 percent and 30 percent of breast cancers are characterized by amplification of HER2 gene, playing an important role in its pathogenesis and biologic aggressiveness. Hence HER2 status detection forms part in the general anatomical, pathological diagnosis of breast cancer.

The importance of determining HER2 status lays on the fact that breast cancer patients with HER2 amplification are more reluctant to conventional chemotherapy and hormonal treatments and they account for lower survival rate. Thus the HER2 analysis is an essential requisite to determine which patients are eligible to be treated with trastuzumab. Nonetheless, there has not been reached a consensus on the most appropriate method to use, although the most employed techniques are: Immunohistochemistry (IHC) and Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) techniques.

The aim of this systematic review is determining the effectiveness (analytical validity, and clinical validity), clinical utility and cost of HER2 diagnostic tests (IHC vs. FISH) to correctly select breast cancer patients who are candidates to be treated with trastuzumab, for the Health National System to assess it. In order to deal with this general objective, we divided its paper into two sections that respond, specifically, to:

1. Diagnostic tests assessment commonly used to detect HER2 status, IHC vs. FISH, and selecting patients subject to be treated with trastuzumab.
2. Cost-effectiveness analysis of diagnostic regimens in breast cancer patients according to HER2 status by means of:
 - 2.1. Estimating cost-effectiveness ratio of different diagnostic strategies addressing HER2 for trastuzumab treatment assignment.
 - 2.2. Estimating incremental cost-effectiveness ratio of different diagnostic strategies addressing HER2 for trastuzumab treatment assignment with respect to base case.
 - 2.3. Results' soundness analysis taken from sensitivity analysis on the model's main parameters.
 - 2.4. Estimating costs related to wrong diagnosis of HER2 overexpression.

The cost-effectiveness ratio of different diagnostic strategies is 6,495.04€/QALY in the case of diagnostic alone through IHC, 6,545.36€/QALY when FISH is realised alone, and 6,667.38€/QALY and 6,868.13€/QALY in the combined strategies, confirming through IHC+2 or IHC+3, respectively.

The strategy to follow IHC alone dominates the combined strategies FISH, confirmatory for IHC+2 or IHC+2/3. The strategy to follow FISH alone is not dominated by IHC, costing more but it is also more effective that the former and entailing 11,641.20€ per additional QALY. However, taking into account that the costs lost due to wrong diagnosis caused by low sensitivity and specificity of IHC, there results in an incremental cost of IHC of 5,995.08€ with respects to FISH. Consequently, Fish results as the dominant strategy over the rest of alternatives.

The recommendations on determining the state of HER2 will help guarantee that physicians and their patients have at their disposal more accurate information when choosing the best treatment for breast cancer. We recommend the following intervention tree:

- Screening of HER2 in every breast-related case with IHC, employing diagnostic tests passed by FDA and/or EC or highly standardised and validated immunohistochemical protocols.

Introducción

El cáncer de mama puede definirse como la proliferación acelerada, desordenada y no controlada de células pertenecientes a distintos tejidos de una glándula mamaria. La etiología del cáncer de mama aún hoy es desconocida, no obstante se conoce que las hormonas, factores genéticos y ambientales desempeñan un importante papel en su aparición y desarrollo ⁽¹⁾.

El cáncer de mama es un problema de salud pública muy importante, tanto por su alta incidencia, como por la mortalidad que ocasiona. Es la primera causa de cáncer en la mujer de entre 35 y 45 años con más 16.000 casos anuales en España, siendo la primera causa de muerte por cáncer en mujeres.

A medida que vamos conociendo mejor los factores pronósticos de la enfermedad, podemos ir identificando el riesgo particular de cada caso de cáncer de mama, lo que está ayudando a seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente. De hecho, gracias a los avances de la biología molecular se están identificando cuáles son los factores pronósticos de la enfermedad en un paciente concreto, y por eso cada vez se tiende más a realizar tratamientos individualizados.

Tipos

Fundamentalmente, existen dos tipos histológicos de cáncer de mama que se originan en las células epiteliales de las unidades ducto-lobulillares terminales (UDLT):

- **Carcinomas ductales.** Se asemejan a las células que revisten los ductos.
- **Carcinomas lobulillares.** Recuerdan a las células de los lobulillos mamarios.

Dentro de los carcinomas mamarios, existen variantes histológicas en función del tipo celular donde se produzca el crecimiento anormal de las células. Los tumores pueden ser localizados o haberse extendido, a través de los vasos sanguíneos o mediante los vasos linfáticos, y haber dado lugar a metástasis, es decir, a un cáncer en un órgano distante al originario.

De todos los casos de cáncer de mama, sólo el 7-10% de ellos presenta metástasis desde el inicio. Muchas mujeres son tratadas con éxito para el cáncer de mama precoz, y si la enfermedad reaparece y se torna metastásica se puede tratar satisfactoriamente aunque las metástasis cerebrales y óseas presentan un pronóstico desfavorable ⁽²⁾.

El cáncer de mama metastático está asociado con factores de riesgo, tales como estadio avanzado, nódulos axilares linfoides afectos, ausencia de receptores de estrógenos y progesterona, incremento de la fase S del ciclo celular, grado nuclear elevado y sobre-expresión del oncogen HER2 (3). Esta sobre-expresión, que puede ocurrir por distintos mecanismos (amplificación o mutaciones en los *enhancers* de las regiones reguladora), se ha observado en el 25%-30% de los tumores de mama (4) y se correlaciona con la ausencia de receptores estrogénicos y de progesterona (5).

Etapas del tumor

Para poder determinar el tratamiento más adecuado del cáncer de mama, es importante conocer en qué fase se encuentra el tumor. El sistema que con mayor frecuencia se emplea para su clasificación es el TNM. Estas siglas hacen referencia a tres aspectos del cáncer: la T se refiere al tamaño del tumor, la N a la infiltración de los ganglios linfáticos y la M a la afectación metastásica o no de otros órganos.

En función de estos aspectos, el cáncer de mama se agrupa en las siguientes etapas o estadios:

- **Estadio 0.** Son lesiones precursoras, incluidas el carcinoma *in situ*. Las células tumorales están localizadas exclusivamente en la pared de los lobulillos o de los conductos.
- **Estadio 1.** El tamaño del tumor es inferior a dos centímetros. No hay afectación de ganglios linfáticos ni metástasis a distancia.
- **Estadio 2.** Tumor entre 2 y 5 centímetros, con o sin afectación de ganglios axilares.
- **Estadio 3.** El tumor afecta a ganglios axilares y/o piel y pared torácica (músculos o costillas).
- **Estadio 4.** El cáncer se ha diseminado, afectando a otros órganos como hueso o hígado.

Los tumores se dividen en función de su grado de diferenciación que depende a su vez de la arquitectura, atipia celular y tasa proliferativa:

- **Grado 1 o bien diferenciado.** Aquellos tumores cuyas células se parecen mucho a las células normales, presentan estructuras glandulares o papilares, poca atipia y crecen despacio
- **Grado 2 o moderadamente diferenciado.** Guardan cierta semejanza con las células de origen aunque su crecimiento, atipia y pleomorfismo es mayor que en el grado 1.

- **Grado 3 o indiferenciado.** No se parecen a las células de dónde proceden y crecen rápidamente. Son los que con más frecuencia se diseminan y presentan una ausencia de estructuras glandulares así como un gran pleomorfismo celular.

Epidemiología

El cáncer de mama es el más frecuente entre las mujeres de todo el mundo, con aproximadamente 1.151.000 nuevos casos el año 2002 (22,7% del total femenino), siendo la principal causa de muerte por cáncer en ese grupo. Considerando ambos sexos es la más frecuente en el mundo después del cáncer de pulmón.

Su incidencia aumenta con el nivel económico. Más de la mitad de los casos se diagnostican en los países desarrollados: 370.000 casos al año en Europa (27,4%) y 230.000 en Norteamérica (31,3%). Entre estos últimos, la incidencia en España es de las más bajas (tasa ajustada mundial estimada en 2002: 51 casos/100.000 habitantes/año). Se estima que, en España, una de cada doce mujeres sufrirá un cáncer de mama y cada año se diagnostican 16.000 nuevos casos, lo que representa el 24,6% de todos los tumores del sexo femenino en nuestro país. No obstante, tanto el número de casos como las tasas de incidencia aumentan lentamente en España, probablemente debido al envejecimiento de la población y a un diagnóstico cada vez más precoz. Sin embargo, la mortalidad está disminuyendo gracias a la detección precoz y a la terapia adyuvante ⁽⁶⁾ aunque un estudio reciente ha estimado que habrá un incremento de la mortalidad en el período 2002-2016 ⁽⁷⁾.

La mayoría de los casos se diagnostican entre los 35 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65 años. La supervivencia a los 5 años es de un 88%, a los 10 años del 80%, a los 15 años del 71% y el 63% sobreviven más de 20 años aunque estos valores varían notablemente dependiendo del estadio en el momento del diagnóstico.

La tasa de curación en España ronda el 60%. En el caso de recaídas, la estimación de supervivencia es de unos dos años de vida, lo que significa que en la realidad hay mujeres con una supervivencia corta (de menos de un año) y en otros casos esta cifra se prolonga por encima de los cuatro años. Las recaídas en pacientes sin afectación ganglionar es del 30% mientras que, para las que tienen afectación este porcentaje varía en función del número de ganglios afectados, si tienen más de 10 ganglios metastáticos el porcentaje de recaídas se eleva al 90%. La detección precoz, cuando el tumor no está extendido ni ha evolucionado, hace que el porcentaje de curación se eleve casi al 90%.

HER2/NEU (receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano)

El oncogén HER2/neu, también conocido como c-erbB2, se encuentra localizado en el cromosoma 17q21.1 y codifica una proteína transmembrana de 185 kD con actividad tirosín quinasa (p185^{HER2/neu}), que presenta una gran homología con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR o HER1) ⁽⁸⁾. En cada célula normal hay dos copias del gen HER2 y aproximadamente 50.000 copias de la proteína en la superficie celular, que desempeñan un papel importante en el crecimiento y el desarrollo de las células epiteliales, como es el caso de las glándulas mamarias. En una célula tumoral podemos encontrar más de una copia del gen y más de 1 millón de copias de la proteína en la superficie celular, favoreciendo la formación de heterodímeros de HER2 y convirtiendo a la célula en extremadamente sensible a factores de crecimiento (3;9).

HER2 se encuentra amplificado en alrededor del 20%-30% de los cánceres de mama. En la mayoría de los casos la sobre-expresión de la proteína refleja amplificación del gen HER2 aunque en el 3%-7% de los casos la sobre-expresión puede ocurrir en ausencia de amplificación génica, posiblemente debido, entre otras causas, a una polisomía del cromosoma 17 (4;10;11).

HER2 juega un importante papel en la patogénesis y agresividad biológica de un porcentaje clínicamente relevante de cánceres de mama, así como en otro tipo de neoplasias, tales como el cáncer de ovario, pulmón, próstata, páncreas, colon y vejiga (3). Se ha observado que pacientes con cáncer de mama HER2 positivos tienen una supervivencia libre de enfermedad y supervivencia total menor (3;9;12;13), una velocidad de crecimiento tumoral elevada, un riesgo mayor de recurrencia tras la cirugía y una respuesta pobre al tratamiento quimioterapéutico convencional (14). Por todo ello, la detección del estado de HER2 forma parte del diagnóstico anatomopatológico rutinario del cáncer de mama (11).

TRASTUZUMAB (Herceptin®), Genentech, CA)

La identificación de los mecanismos íntimos de estímulo y proliferación celulares constituye el primer paso para la introducción de terapias específicamente dirigidas contra dianas moleculares. La fármaco-oncología es la especialidad médica donde el diseño de fármacos dirigidos contra dianas

moleculares específicas ha experimentando más avances. Desde hace unos años se dispone de un anticuerpo monoclonal humanizado llamado trastuzumab (Herceptin®), que es capaz de bloquear de manera específica la acción del oncogen HER2 (15). Este hecho interrumpe las señales de transducción, inhibiendo principalmente la proliferación de las células que sobre-expresan HER2 e induciendo, entre otros, la pérdida de resistencia intrínseca a los efectos citotóxicos del TNFalfa (16-18).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios junto con la European Agency for the Medical Evaluation Products (EMA) ha aprobado el uso del trastuzumab para pacientes con cáncer de mama que sobre-expresan HER2 en dos circunstancias:

I. En el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático.

- Como monoterapia en pacientes que han recibido al menos dos regímenes para la enfermedad metastásica. La quimioterapia principal debe de haber incluido al menos antraciclinas y taxanos a no ser que no fueran adecuados para el paciente (1998).
- En combinación con paclitaxel para aquellos pacientes que no han recibido quimioterapia para la enfermedad metastásica y para quién las antraciclinas no fueron adecuadas (2006).

II. En el tratamiento de cáncer de mama precoz, cáncer invasivo y no metastático. Se utiliza después de la cirugía y la quimioterapia (y la radioterapia si procede). Esta aprobación se basa en los resultados obtenidos del estudio internacional HERA (Herceptin Adjuvant Trial), en el que se ha demostrado que la administración de trastuzumab como tratamiento adyuvante (tras la quimioterapia convencional) reduce el riesgo de regeneración del cáncer en torno al 50% y una reducción del riesgo de mortalidad sobre 33%, en comparación con la quimioterapia sola (19-21).

Trastuzumab ha demostrado un aumento en la supervivencia de mujeres con cáncer de mama precoz y metastático. Sin embargo, su uso en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, y de forma particular tras quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirrubicina), se ha asociado a una posible aparición de cardiotoxicidad manifestada como un descenso de la fracción de eyección o insuficiencia cardiaca congestiva. Este hecho pone de manifiesto la necesidad de someter a monitorización cardiaca a todos los candidatos para el tratamiento (4;22-24).

En los tumores de mama HER2 positivos sería lógico esperar una buena respuesta al trastuzumab aunque sólo entre un 20% y un 30% de estos pacientes responden al tratamiento satisfactoriamente (25). Este hecho pudiera ser debido a la aparición de diversos mecanismos de resistencia, tales como la pérdida de expresión de HER2 en la superficie celular, estado de fosforilización del receptor, formación de mono/heterodíme-

ros (HER2/otra molécula de la familia HER), activación de vías alternativas u otros mecanismos moleculares aún hoy poco conocidos (25) (Anexo 1. Tabla 1). No obstante, la administración de trastuzumab en el cáncer de mama metastático reduce el riesgo de muerte en un 30% (26).

Árbol de intervención en pacientes con cáncer de mama

1. Estudio anatomopatológico del tejido procedente del paciente

Para establecer el diagnóstico de un cáncer es preciso tomar una muestra del tumor (biopsia o punción). La valoración de esta muestra permite determinar si la lesión es un cáncer o no, estudiándola al microscopio y examinando las células que lo componen (estudio anatomopatológico). Existen varios tipos de biopsias según la técnica que se emplee, por ejemplo:

- **Punción aspirativa con aguja fina (PAAF).** Consiste en introducir una aguja hasta la zona del tumor, mientras el médico palpa la masa y realiza una aspiración de la misma. Se puede realizar esta técnica con ayuda de la ecografía para situar la aguja en el sitio exacto donde se encuentre la lesión. Después se extrae el material aspirado por la jeringa.
- **Biopsia excisional** es aquella en la que se extirpa todo el tumor o área sospechosa con un margen circundante de seguridad de tejido sano. A veces, se utiliza un arpón metálico para localizar radiológicamente la lesión y que se pueda extirpar más fácilmente en el caso de masas no palpables (microcalcificaciones).
- **Biopsia estereotáxica.** Son un conjunto de biopsias obtenidas y guiadas por pruebas de imagen que indican las coordenadas del espacio donde se encuentra la lesión, obteniéndose cilindros representativos de tejido.

2. Detección del estado de HER2

La importancia de la determinación del estado de activación de HER2 radica en que aquellos pacientes que tienen cáncer de mama con amplificación de HER2 (HER2 positivos) tienen una mayor resistencia a los tratamientos convencionales de quimioterapia y tratamiento hormonal (27), además de una tasa de supervivencia menor. Sin embargo, estos pacientes respon-

den mejor al tratamiento combinado de quimioterapia con trastuzumab, aumentando su tasa de supervivencia (4). Según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, ASCO, (American Society of Clinical Oncology) deben analizarse rutinariamente los niveles de HER2 para identificar aquellos pacientes con cáncer de mama que pueden beneficiarse del trastuzumab (Tabla 1) (4;28-31).

A pesar de la eficacia del tratamiento con trastuzumab debe de considerarse la aparición de reacciones adversas medicamentosas (RAM) relevantes, tales como la cardiotoxicidad reversible que aparece particularmente cuando se combina con otros fármacos cardiotoxicos, y el alto coste del tratamiento con trastuzumab. Este gasto sanitario puede verse incrementado por la reciente autorización del uso del trastuzumab en pacientes con carcinoma de mama precoz HER2 positivos tras la cirugía y la quimioterapia estándar. Por tanto, es necesario minimizar el número de falsos positivos y negativos, que diferencia claramente aquellos pacientes que tienen más posibilidades de responder al trastuzumab de los que no.

Existen diferentes procedimientos analíticos para abordar el estudio de HER2 a diferentes niveles (ADN, ARNm y proteína) aunque los más utilizados son las técnicas inmunohistoquímicas (IHC) y la hibridación in situ fluorescente (FISH). Ambos métodos pueden realizarse en especímenes procesados de forma rutinaria e incluidos en parafina que conservan la morfología tisular. Existe un gran debate sobre cual es el mejor procedimiento para testar HER2 debido a diferencias en la fiabilidad y coste de las técnicas de IHC y FISH y a la ausencia de una referencia estándar (Anexo 1. Tabla 2). En este trabajo asumiremos, al igual que la comunidad científica internacional, FISH como referencia estándar.

La IHQ mide el nivel de expresión de la proteína HER2 en tanto que FISH demuestra el grado de amplificación del gen. Generalmente, hay una relación entre sobre-expresión y amplificación aunque existen casos excepcionales que no cumplen esta regla. Se considera preferible FISH si bien, como consecuencia de la concordancia entre los resultados obtenidos de IHC y FISH y por razones prácticas se tiende a hacer un cribado previo con IHC y sólo en los casos dudosos se lleva a cabo FISH (35-37). No obstante, varios estudios sugieren que esta estrategia no es coste-efectiva debido a que el trastuzumab sólo es beneficioso en pacientes FISH positivos (31;38). Se ha observado que pacientes HER2 positivos (IHC+3) presentan una supervivencia menor que los 0, +1 y +2, no existiendo diferencias significativas entre los otros grupos (39). Sin embargo, entre las mujeres IHC+2 e IHC+3 el pronóstico es peor en las FISH positivas que en las negativas. Tampoco se han encontrado diferencias en la supervivencia global al realizar FISH en pacientes IHC0 e IHC+1 y clasificarlos como positivos o negativos. Estos datos muestran que los resultados obtenidos por FISH son un factor pronóstico a considerar.

Tabla 1. Recomendaciones para la determinación del estado de HER2 en cáncer de mama

Organismo	Recomendaciones
ASCO (32)	Se recomienda la determinación del estado de HER2 en todos los tumores de mama invasivos. Proponen un algoritmo que define positivos, negativos y casos dudosos para sobre-expresión y amplificación de HER2. Los laboratorios deben estar debidamente acreditados y seguir estrictos controles internos y externos.
SIGN (33)	Trastuzumab debería ser administrado en pacientes que presentan sobre-expresión de HER2. Se recomienda la terapia combinada de trastuzumab y taxanos en mujeres con cáncer de mama metastático.
NICE (34)	En desarrollo.

2.1. Inmunohistoquímica (IHC)

Grupo de técnicas de inmunotinción que permiten demostrar una variedad de antígenos presentes en las células o tejidos utilizando anticuerpos específicos y sistemas de visualización no fluorescentes. Estas técnicas se basan en la capacidad de los anticuerpos de unirse específicamente a los correspondientes antígenos.

Mediante la inmunohistoquímica de HER2, identificamos pacientes con cáncer de mama, que presentan una sobre-expresión de la proteína HER2. La variabilidad en los resultados de la medición de la sobre-expresión de HER2, como un factor pronóstico y predictivo, se debe al uso de diferentes procedimientos, reactivos y anticuerpos empleados en las técnicas de IHQ. Los anticuerpos anti-HER2 difieren entre sí con respecto a la afinidad de unión, especificidad de epítipo y/o reactividad cruzada con proteínas no HER2. De esta forma un resultado positivo en un laboratorio que utiliza un anticuerpo anti-HER2 en particular puede ser diferente a otro laboratorio que usa otro tipo de anticuerpo anti-HER2, máxime si emplea una metodología también distinta (protocolo de recuperación antigénica, reactivos de visualización, etc).

En el pasado, la carencia de ensayos y reactivos estandarizados, así como de criterios de graduación de positividad hicieron difícil la interpretación precisa de los resultados y por consiguiente, su utilización como una herramienta de pronóstico y predicción reproducible en los casos límite o *borderline*. Actualmente, la normalización de los procedimientos y de reactivos, así como de los criterios de interpretación han conseguido un alto

nivel de concordancia interinstitucional. Sin embargo, se deben aplicar programas estrictos de Garantía de Calidad y de formación de profesionales para asegurar resultados fiables.

Aunque cada laboratorio de Anatomía Patológica puede emplear distintas técnicas IHQ (normales o estandarizadas), reactivos y protocolos según sus preferencias y posibilidades, existen dos test de diagnóstico inmunohistoquímico para la determinación del estado de la proteína HER2 aprobados por la FDA (Food and Drug Administration): Hercep Test™ (Dako Diagnostics, Carpinteria, CA) y Pathway™ (Ventana Medical System, Inc, Tucson, AZ) que emplean el anticuerpo policlonal A0485 y el monoclonal CB11 respectivamente. El proceso de tinción inmunohistoquímica se lleva a cabo en múltiples pasos, fundamentalmente:

1. Recuperación antigénica.
2. Incubación con el anticuerpo primario dirigido frente a la proteína HER2 humana.
3. Visualización con reactivos unidos a un cromógeno que permite realizar posteriormente la interpretación con un microscopio óptico. Se incluyen tres líneas celulares humanas con cáncer de mama embebidas en parafina y fijadas con formol con puntuaciones de intensidad de tinción de 0 (MDA-231), +1 (MDA-175) y +3 (SK-BR-3) en el Hercep Test™ y con bajo (MDA-MB-468), medio (T-47D) y alto (SK-BR-3) número de copias del gen HER2 detectadas por FISH en Pathway™. Los resultados del test se presentan como 0, +1, +2 ó +3. Los tumores con un grado de +3, según el test IHC, se consideran HER2 positivos. Los tumores de grado +2 se consideran en el límite, y los 0 y +1 negativos (Tabla 2).

Finalmente, han de tenerse en cuenta diferentes consideraciones en el análisis inmunohistoquímico a efectos de seleccionar pacientes para tratamiento específico (trastuzumab):

- Se evalúa únicamente la intensidad y el patrón de tinción de la membrana. La tinción citoplasmática se considera no específica.
- Sólo deben contabilizarse los especímenes de pacientes con carcinoma invasivo.

Hay otras consideraciones identificadas por los expertos consultados (Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada):

- En los casos que presenten carcinoma *in situ* y carcinoma invasivo en el mismo espécimen, sólo debe contabilizarse el componente invasivo aunque debe anotarse si el componente *in situ* presenta sobre-expresión/amplificación.

- Han de estudiarse todas las áreas del tumor ya que puede existir heterogeneidad de expresión/amplificación.
- Pueden observarse discordancias entre el tumor primario y la metástasis en un sentido u otro, por lo que debe tenerse en cuenta este fenómeno biológico a la hora de plantear un segundo estudio de activación de HER2 antes de iniciar el tratamiento.
- Las variabilidad intra e inter institucional es un factor importante tanto por cuestiones de procedimiento como de interpretación.

Tabla 2. Interpretación de los resultados IHC de Hercep Test™ y Pathway™

Escala	Resultado	Hercep Test™	Pathway™
0	Negativo	Tinción de cualquier intensidad en menos del 10% de las células	No se observa tinción
1	Negativo	Tinción incompleta de la membrana en más de un 10% de las células	Tinción incompleta de la membrana en más del 10% de las células
2	Positivo	Tinción completa, débil o moderada de la membrana en más del 10% de las células	Tinción de la membrana completa pero débil en más del 10% de las células
3	Positivo	Tinción completa e intensa de la membrana en más de un 10% de las células	Tinción completas e intensa de la membrana completa en más del 10% de las células

No están pensados para ofrecer información pronóstico a los pacientes y médicos y no se ha validado a tal efecto

Estas pruebas diagnósticas presentan ciertas limitaciones que deben ser consideradas para establecer una correcta correlación entre la inmunopositividad y la amplificación de HER2, sobre todo cuando el resultado es clasificado como +2 (36), ya que hay pacientes con cáncer de mama que sobreexpresan la proteína HER2 pero no amplifican de gen y viceversa (3;40).

2.2. Hibridación in situ fluorescente (FISH)

Técnica que utiliza moléculas fluorescentes, fluorocromos, para localizar genes o fragmentos de ADN. Consiste en preparar cortas secuencias de ADN de una sola hebra, llamadas sondas, que son complementarias de las secuencias de ADN que se quieren estudiar. Estas sondas se marcan con fluorocromos, y posteriormente se hibridan o unen al ADN complementario, permitiendo localizar las secuencias en las que se encuentran. Se aplica sobre cortes de tejido o extensiones citológicas y se observa la fluorescencia al microscopio de epifluorescencia con filtros específicos.

El método FISH detecta la amplificación del gen y no el nivel de expresión de la proteína HER2, como sucede en IHQ. La anotación se realiza haciendo el cociente entre el número de señales de HER2 por célula, por lo que es un procedimiento semicuantitativo. Valores mucho mayores que dos se consideran indicativos de amplificación de HER2 mientras que, se recomienda repetir el ensayo cuando se obtienen cocientes de entre 1,8 y 2,2 (41).

La FDA ha aprobado tres tipos de ensayos FISH para determinar el estado de HER2: PathVysion™ (Vysis Inc, Downers Grove, IL; HER2 amplificado cuando $HER2/CEP17 \geq 2.0$), INFORM™ (Ventana Medical Systems Inc; cuando el número de copias de HER2 ≥ 5.0 se considera amplificado), y HER2 FISH pharmDx™ (Dako; si $HER2/CEN-17 \geq 2.0$ se estima que HER2 está amplificado). Por parte de la Comunidad Europea recibieron la marca CE (Conformidad Europea) PathVysion™ y HER2 FISH pharmDx™, permitiéndose su uso con fines diagnóstico en la Unión Europea. Ambos kits, a diferencia del de INFORM™, utilizan una sonda locus específica para el gen HER2 y una segunda sonda centromérica para el cromosoma 17, realizándose un cociente entre el número de copias de HER2 y el de centrómeros del cromosoma 17 por núcleo celular para establecer el nivel de amplificación.

Su sensibilidad es claramente mayor a la del Southern, Northern y Western blots mientras que su especificidad es superior a la de la inmunohistoquímica (39;42). No obstante, no todos los laboratorios de patología de hospitales y clínicas poseen los equipos requeridos o el personal capacitado necesario para realizar o interpretar los ensayos FISH por lo que su aplicación suele limitarse a laboratorios/centros referencia.

2.3. Hibridación in situ cromogénica (CISH)

Procedimiento alternativo más económico que FISH, si bien todavía no se han establecido claramente las correlaciones entre ambos métodos, aunque según la experiencia consultada existiría una buena correlación entre FISH y CISH en los casos sin o con alta amplificación pero no en aquellos con baja amplificación o con polisomía 17.

En ambas técnicas la preparación de la muestra y el método de hibridación son similares. La principal diferencia radica en el método de detección: CISH se visualiza con un microscopio óptico puesto que utiliza una reacción de peroxidación sobre cromógenos similares a los empleados en IHQ y no sondas marcadas con fluorocromos. De este modo, podemos estudiar desde el punto de vista histológico el tejido junto con la amplificación de HER2. Además, existen procedimientos que permiten emplear conjuntamente CISH con IHQ en la misma preparación, con una finalidad más científica que diagnóstica.

En general, los resultados del CISH son coincidentes con FISH aunque existe una menor precisión en los casos que presentan una baja amplificación y polisomía del cromosoma 17. Si se quiere estandarizar el número de cromosomas 17 se debe utilizar otro corte de tejido seriado y emplear una sonda específica para el centrómero 17. Por ello, en CISH no se puede estudiar de forma simultánea HER2 y el cromosoma 17 como ocurre en FISH.

2.4. Hibridación in situ cromogénica con plata (SISH)

Recientemente, se ha comercializado un sistema nuevo basado en reactivos de plata que amplifican la señal de visualización.

2.5. Inmunoensayos

Técnicas analíticas que se basan en la reacción antígeno-anticuerpo. La determinación del dominio extracelular del HER2 se realiza mediante inmunoensayos tipo ELISA o de quimioluminiscencia directa. Se trata de métodos sensibles, no invasivos y específicos que miden cuantitativamente HER2 en suero o en extractos tisulares homogeneizados.

La monitorización de los cambios de niveles séricos de HER2 a lo largo del tratamiento como marcador tumoral es de gran utilidad en el seguimiento de la enfermedad, por ejemplo en la detección temprana de recaídas y en la evaluación de la respuesta terapéutica (43). La disminución de estos niveles se relaciona con una regresión de la enfermedad y adecuada respuesta al tratamiento mientras que, el aumento de los mismos son indicativos de una no adecuada respuesta al tratamiento o progresión de la enfermedad. Las determinaciones de niveles séricos no reemplazan a los métodos FISH o IHQ, sino que en la actualidad son complementarios y permiten obtener resultados de la evolución en cada momento aunque la gran variabilidad de resultados no ha permitido hasta la fecha la aprobación para uso clínico en la selección de pacientes para tratamiento específico.

La determinación sérica de HER2 fue aprobada por la FDA para la monitorización de pacientes con cáncer de mama metastático. El ensayo ADVIA Centaur HER-2/neuTM (Bayer Diagnostics) es un inmunoensayo tipo sandwich (no competitivo) que utiliza la tecnología de quimioluminiscencia directa. El reactivo está compuesto por un anticuerpo monoclonal de ratón, TA1 marcado con éster de acridínio. El reactivo conjugado de fluoresceína está compuesto por un anticuerpo monoclonal de ratón, NB3 marcado con fluoresceína. Estos dos anticuerpos monoclonales son específicos para epítomos únicos del dominio extracelular de HER2. La fase sólida está compuesta por un anticuerpo monoclonal de captura (de ratón), unido covalentemente a partículas magnéticas. La muestra se incuba con

reactivo conjugado de fluoresceína y reactivo Lite simultáneamente 5,5 minutos. Después de esta incubación, se añade la fase sólida y se incuba 2,75 minutos. Finalmente, el inmunocomplejo formado se lava con agua antes del inicio de la reacción quimioluminiscente.

2.6. Otras técnicas (no validadas para el diagnóstico)

• **Proteína**

- **Western blot.** Método para la detección de proteínas en una muestra de un tejido homogeneizado o extracto fresco o congelado de alta calidad. Debido a la complejidad y características de la técnica se prefiere utilizar la IHC.

• **ADN**

- **Southern blot.** Técnica que permite la identificación de secuencias específicas de ADN, mediante el uso de electroforesis en gel y de hibridación utilizando sondas específicas. Detecta la amplificación de HER2 pero requiere de una labor intensiva que consume una importante cantidad de tiempo y cantidades relativamente elevadas de ADN no degradado, por lo que se debe de disponer, preferiblemente, de material fresco o congelado de alta calidad. Por todo ello, estas técnicas no se utilizan para analizar el estado de HER2 en la práctica clínica.

- **PCR para detección cuantitativa.** La PCR a tiempo real es una técnica precisa y potente para cuantificar la cantidad de ADN de HER2 que se ha usado en una reacción de PCR. La evaluación de HER2 mediante esta técnica ha sido llevada a cabo por numerosos grupos (10;44). No obstante presenta inconvenientes, como su escaso poder de discriminación cuando existe baja amplificación y polisomía 17 o cuando el tumor presenta una amplificación heterogénea, escasas células positivas embebidas en un estroma abundante o cuando existen numerosas células inflamatorias. En estos casos es conveniente realizar previamente una micro-disección de la zona representativa tumoral aunque este procedimiento es costoso en cuanto a tiempo y equipamiento, y no proporciona resultados validados. En la práctica clínica no se utiliza para diagnóstico clínico y el único kit comercial disponible (Lightcycler™ HER2/neu DNA Quantification kit, Roche Diagnostics) ha sido retirado del mercado recientemente.

• **ARN**

- **RT-PCR para detección cuantitativa.** La RT-PCR a tiempo real es una técnica que cuantifica la cantidad de ARN de HER2 que se ha usado en una reacción de PCR. Sin embargo, se necesita

ARN no degradado, por lo que se debe de disponer de material fresco o congelado. Aquí, también deben de considerarse los inconvenientes del caso anterior. El kit Lightcycler™ HER2/neu RNA Quantification kit, Roche Diagnostic, fue retirado del mercado antes que el de ADN.

- **Northern blot.** Prueba para detectar la presencia del ARN mensajero en un tejido en particular y la cual permite también determinar el tamaño de la transcripción de ese ARN mensajero. Requiere bastante tiempo y cantidades relativamente elevadas de ARN no degradado, por lo que se debe de disponer de material fresco o congelado. Por todo ello, esta técnica no se utiliza para analizar el estado de HER2 en la práctica clínica.

3. Tratamiento con trastuzumab

Existe una relación entre la eficacia de la terapia con trastuzumab y los resultados obtenidos por FISH e IHQ. Pacientes HER2 FISH positivos o IHC+3 son los que más se benefician del trastuzumab, presentando una mayor supervivencia global y un riesgo de progresión de la enfermedad menor. Sin embargo, entre las mujeres IHC+2 e IHC+3 el pronóstico fue peor en las FISH positivas que en las negativas (29;45).

Material y Métodos

Evaluación de las pruebas diagnósticas empleadas para la detección del estatus de HER2: IHC *vs.* FISH

Tipo de Estudio

Revisión sistemática de la literatura.

Búsqueda bibliográfica

BASES DE DATOS. Se realizaron búsquedas en la Cochrane Library y Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York. Se localizó un informe elaborado por el Centre Universitarie de Santé McGill, Technology Assessment Unit (TAU) of the McGill University Health Centre (MUHC) de Montreal (Canadá) titulado “*Testing for HER2 positive breast cancer: a cost-effectiveness analysis*” (<http://www.mcgill.ca/tau/publications/2006/>), de mayo de 2006. Consideramos según los criterios Critical Appraisal Skills Programme (CASP), que la metodología de trabajo era clara, explícita y contestaba a la pregunta formulada. De este modo, nuestra revisión sistemática tomó como punto de partida y actualizó dicho informe con fecha posterior a septiembre de 2005 (fecha del artículo más reciente incluido).

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA. Se diseñaron dos estrategias de búsquedas, una para MedLine y otra para Embase (Anexo 2).

Selección

Para la selección de los estudios se definieron los siguientes criterios de inclusión/exclusión sin limitación de idioma:

- **Diseño:** revisiones sistemáticas y estudios de pruebas diagnósticas.
- **Población:** pacientes con cáncer de mama.

- **Intervención:** determinación del estado de HER2 mediante técnicas inmunohistoquímicas (IHC) y cualquier otra alternativa.
- **Referencia:** inmunofluorescencia in situ (FISH)
- **Resultados:** sensibilidad y especificidad de IHC y FISH, validez de IHC y FISH respecto a otra técnica superior, o concordancia entre ambas técnicas, o la fiabilidad del test si utiliza estándares reducidos.
- **Criterios de exclusión:** revisiones de tipo descriptivo narrativo, estudios en otras enfermedades, cartas al editor, editoriales, comunicaciones a congresos y comités de expertos.

Lectura crítica

A los artículos seleccionados se les realizó una lectura crítica para valorar los posibles sesgos, para ello se utilizó una escala realizada *ad hoc* basada en los criterios CASP (Anexo 3).

El análisis de las pruebas diagnósticas (IHC y FISH) se evaluó en términos de validez por comparación con la referencia estándar. Aunque no existe una prueba de referencia (*gold standar*) para HER2, estudiamos la validez de la IHC respecto a FISH, debido a que esta técnica es considerada como el mejor método para definir el estado de HER2.

Para evaluar el grado de concordancia entre IHC y FISH, que puede oscilar entre 0 (mínima coincidencia) y 100 (máxima coincidencia), calculamos:

$$\frac{\text{Nº FISH positivos en la categoría IHC X}}{\text{Nº Total de pacientes en la categoría IHC X}} = \text{categoría IHC X: 0, +1, +2, +3}$$

El mayor número de FISH positivos los deberíamos encontrar en la categoría IHC+3 mientras que, la positividad de FISH más baja en la categoría IHC0.

Análisis coste-efectividad de las pautas diagnósticas en pacientes con cáncer de mama según el estado HER2

En la realización del presente análisis coste-efectividad se han tenido en cuenta las recomendaciones del grupo de trabajo para la estandarización de

los análisis coste-efectividad en España (46), así como el marco establecido para la evaluación de pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (47)

Diseño

Las estrategias diagnósticas objeto de evaluación se han modelizado en un árbol de decisión, que recoge el curso de acción de cada una de ellas. Como consecuencia de la detección del estado HER2, se hace la elección del tratamiento adecuado al resultado obtenido. Llegados a este punto del proceso, modelizamos la progresión de la enfermedad según el tratamiento asignado. Para ello se ha construido un modelo de Markov (48;49) estructurado de acuerdo al orden cronológico del proceso. Desde el denominado “nodo de Markov” surgen una serie de ramas por cada posible estado de salud (estados de Markov). Los resultados finales de cada rama van a combinar la efectividad junto con sus respectivos costes.

Ambas estrategias (diagnóstica y terapéutica) se representan de forma conjunta mediante el denominado “árbol de ciclo de Markov” (50) donde las consecuencias de los cursos de acción del modelo de decisión se representan mediante un modelo de Markov.

Población

Mujeres con cáncer de mama HER2 positivo. Se asume una edad de 50 años al comienzo del tratamiento adyuvante.

Costes

El análisis se ha realizado desde el punto de vista del Sistema Sanitario, por lo que se consideran los costes directos del diagnóstico del estado HER2 y su tratamiento. Concretamente, se han tenido en cuenta los costes de pruebas, procedimientos diagnósticos, medicación, visitas ambulatorias y hospitalizaciones.

Los costes de las pruebas diagnósticas para determinación del estado del HER2 se facilitaron por el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (HUVN). Los costes del tratamiento con trastuzumab y de cada estado de salud se obtuvieron de un trabajo previamente publicado (51).

Efectividad

Las probabilidades de transición entre estados se obtuvieron del estudio HERA. El ensayo HERA investiga el uso de trastuzumab en mujeres con cáncer de mama IHC+3 y/o FISH positivo, con y sin nódulos, que se hayan sometido a una intervención quirúrgica y hayan completado un tratamiento (neo) adyuvante y/o radioterapia. El objetivo principal es comparar la SLE (supervivencia libre de enfermedad) entre el grupo con 1 año de tratamiento con trastuzumab y el grupo de observación, y entre el grupo con 2 años de tratamiento con trastuzumab y el grupo de observación. Entre los objetivos secundarios se incluyen: la SG (supervivencia global), la seguridad cardíaca, la supervivencia libre de recaídas, y la comparación de resultados entre los grupos de 1 y 2 años de tratamiento con trastuzumab (19;20;52).

Las utilidades para cada estado de salud se obtuvieron de la bibliografía publicada (51).

Descuento

Dada la consideración de 50 años para el análisis de resultados, se ha aplicado una tasa de descuento tanto a los costes como a los resultados en salud del 6%, según indicaciones del grupo de trabajo para la homogeneización de la metodología del análisis de coste-efectividad en España (46).

Modelo del ciclo de Markov para la evaluación económica

El análisis de evaluación económica se ha realizado a través de un modelo de decisión denominado “árbol de ciclo de Markov” basado en los datos de efectividad relativa de las diferentes intervenciones. Los representados con un cuadro son nodos de decisión, donde la elección de un camino u otro la tiene exclusivamente el profesional sanitario, los representados con un círculo son los nodos probabilísticos, donde la ocurrencia de un evento u otro está determinada por la probabilidad, que a su vez viene condicionada por la capacidad diagnóstica de las pruebas y por la efectividad del tratamiento. Los nodos terminales representan el final de cada una de las estrategias, para las que se estableció una doble valoración: la efectividad y el coste directo generado. El nodo representado como una M en un círculo es el denominado

nodo de Markov, y las ramas que salen de él son los estados de salud del modelo.

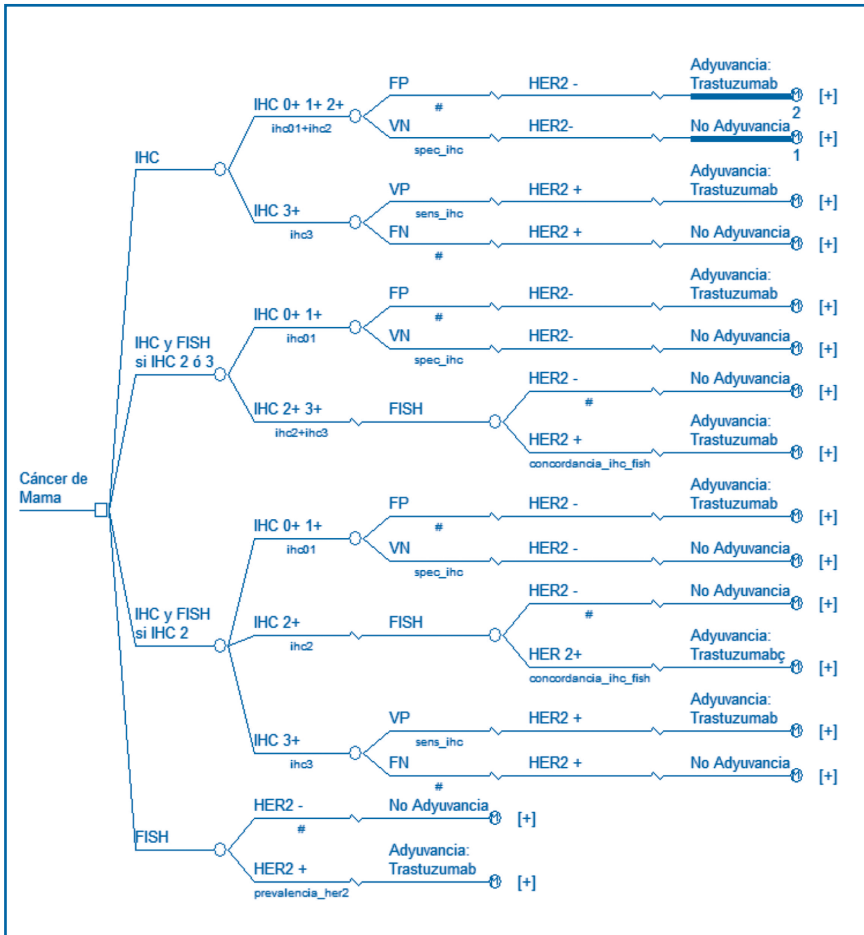
Como se ha señalado en la descripción del diseño, en el modelo de árbol de ciclo de Markov se integran las pautas para la determinación del estado de HER2 y de progresión de la enfermedad. Las estrategias de diagnóstico consideradas son las siguientes:

En el análisis de las estrategias se han contemplado los costes derivados de un mal diagnóstico. La efectividad de una tecnología médica depende en gran medida de su aplicación a la población diana correspondiente, siendo de gran importancia evitar su uso en aquellos pacientes sobre los que no existen garantías de su efectividad. Esta correcta identificación de la población diana adecuada cobra aún mayor importancia cuando la técnica a aplicar presenta efectos adversos sobre los pacientes que lo reciben, como es el caso del trastuzumab en relación con la aparición de los eventos cardíacos.

Tabla 3. Estrategias de diagnóstico y terapéuticas consideradas				
Estrategias diagnóstico HER2				
Estrategia	Test inicial	Test confirmatorio	Resultado	Tratamiento adyuvante
A	IHC	No Test	IHC0,+1, +2 IHC+3	No trastuzumab Trastuzumab
B	IHC	FISH si IHC+2 ó +3	IHC0, +1, FISH - FISH +	No trastuzumab Trastuzumab
C	IHC	FISH si IHC+2	IHC 0, +1, FISH - FISH +, IHC+3	No trastuzumab Trastuzumab
D	FISH	No Test	FISH - FISH +	No trastuzumab Trastuzumab

El modelo de decisión que aglutina las estrategias de la Tabla 3 se puede representar en forma de árbol (Figura 1).

Figura 1. Árbol de decisión y estrategias diagnósticas



Las probabilidades de resultados de IHC han sido proporcionadas por el Dr. Ángel Concha, Director del Departamento de Anatomía Patológica del HUVN, que posee una amplia experiencia en el diagnóstico de HER2 con más de 2.000 casos estudiados (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de los resultados de IHC y FISH

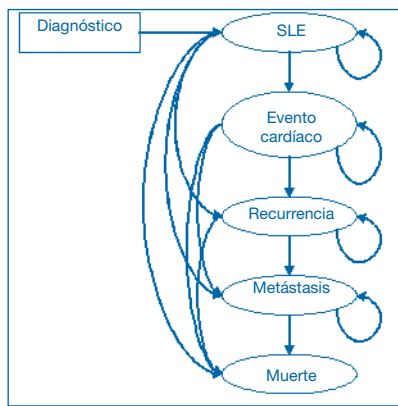
IHC	0/+1	+2	+3	
%	68	15	17	
FISH	0-2 señales/célula	2-4 señales/célula	4-6 señales/célula	>6 señales/célula
	Negativo		Positivo	
%	4	40	4	52

En la actualidad se asume la técnica FISH como el *estándar* para la determinación del estado HER2, por ello, con respecto al FISH se determinan los valores de sensibilidad y especificidad de la IHC. Esta valoración de la fiabilidad de la prueba se ha tenido en cuenta en el modelo de decisión diseñado, asumiendo una sensibilidad del 88% y una especificidad del 91%.

Al considerar FISH como *estándar*, se asume que en caso de aplicar FISH a todas las pacientes con cáncer de mama, el porcentaje de resultados FISH positivos, coincide con la prevalencia de pacientes con cáncer de mama HER2 positivos, es decir, un 25% (15-35%).

La progresión de la enfermedad tras la determinación del estado HER2, se modeliza mediante un modelo de Markov, que estima los beneficios clínicos y los costes del tratamiento adyuvante con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo (IHC+3 y/o FISH positivo), frente a la no intervención. El modelo recoge cinco estados de salud: supervivencia libre de enfermedad (SLE), recurrencia local y regional, metástasis, eventos cardíacos y muerte. Los estados de salud y las transiciones posibles entre ellos se representan la Figura 2:

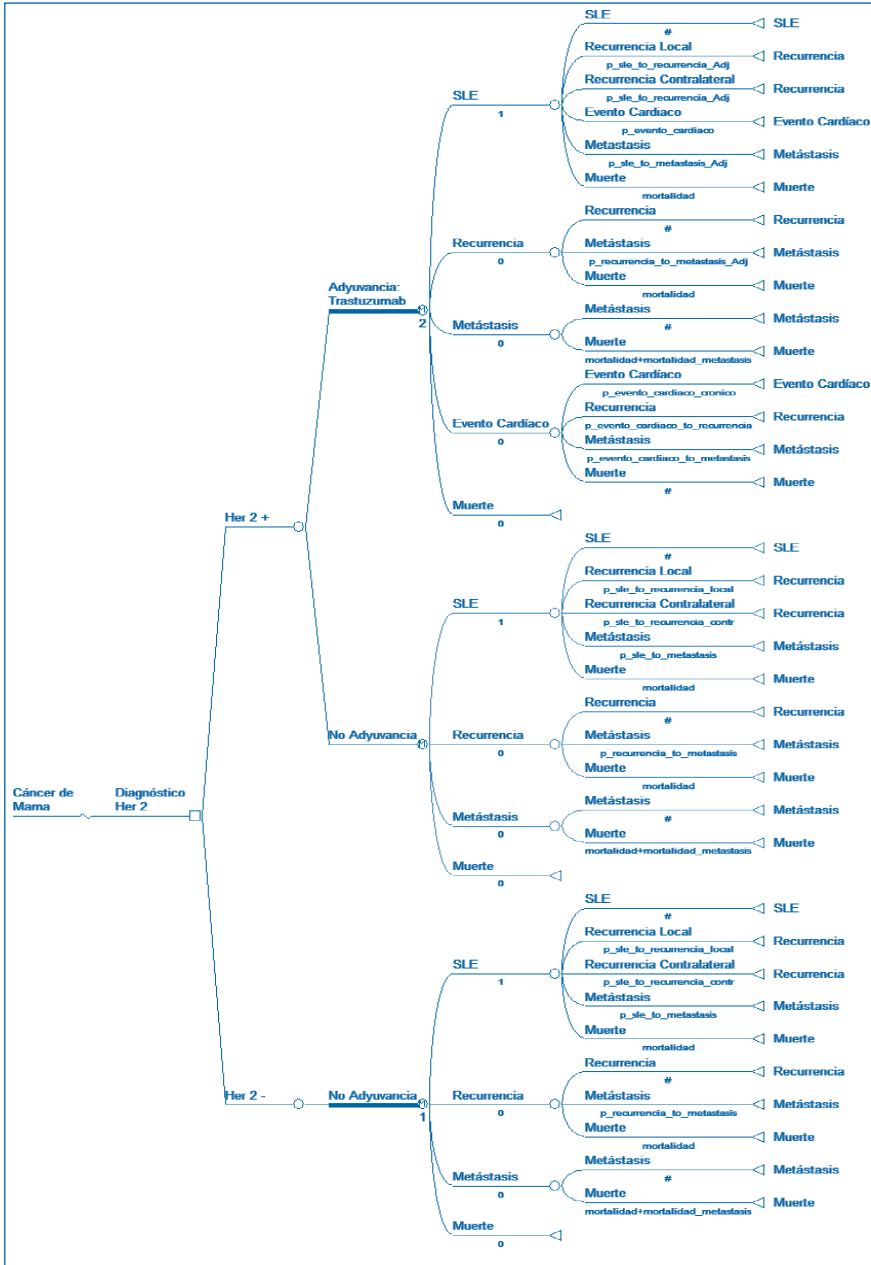
Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de la enfermedad



SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad

Expresado en forma de árbol de decisión, el modelo de Markov anterior toma la forma siguiente (Figura 3).

Figura 3. Modelo de Markov de progresión de la enfermedad



La eficacia de la terapia adyuvante con trastuzumab se ha establecido a partir del estudio HERA (19-21).

Incorporamos al modelo el efecto del trastuzumab sobre la progresión de la enfermedad en la forma de reducción del riesgo de desarrollar recurrencia local o metástasis.

Asumimos que el efecto del trastuzumab se mantiene constante durante los primeros 5 años, disminuyendo posteriormente a los 5 y 11 años (Tabla 5).

Tabla 5. Efectividad de trastuzumab frente no adyuvancia

Estados		Años		
		0-5	6-10	11-45
Desde	Hacia			
SLE	Recurrencia local	0,51	0,66	0,86
	Metástasis	0,52	0,68	0,88
Recurrencia	Metástasis	0,40	0,52	0,68

Aplicando estas reducciones de riesgo a las probabilidades de transición entre estados en pacientes HER2 positivos sin trastuzumab, obtenemos los valores recogidos en la Tabla 6.

Tabla 6. Probabilidades de transición entre estados según diagnóstico y tratamiento

Período	Estados		HER2 positivo		HER2 negativo	
	Desde	Hacia	No adyuvancia	Trastuzumab	No adyuvancia	Trastuzumab
0-5	SLC	Recurrencia Local	0,029	0,015	0,023	0,023
		Recurrencia Regional	0,007	0,007	0,006	0,006
	Metástasis	0,078	0,041	0,062	0,062	
	Evento Cardíaco	-	0,005	-	0,005	
6-10	Recurrencia	Metástasis	0,078	0,031	0,062	0,062
	Metástasis	Muerte	0,295	0,295	0,295	0,295
	SLC	Recurrencia Local	0,029	0,019	0,023	0,023
		Recurrencia Regional	0,007	0,007	0,006	0,006
11-45	SLC	Metástasis	0,078	0,053	0,062	0,062
		Evento Cardíaco	-	0,005	-	0,005
	Recurrencia	Metástasis	0,078	0,041	0,062	0,062
	Metástasis	Muerte	0,295	0,295	0,233	0,233
11-45	SLC	Recurrencia Local	0,029	0,025	0,023	0,023
		Recurrencia Regional	0,007	0,007	0,006	0,006
	Metástasis	0,078	0,053	0,062	0,062	
	Evento Cardíaco	-	0,005	-	0,005	
11-45	Recurrencia	Metástasis	0,078	0,053	0,062	0,062
	Metástasis	Muerte	0,295	0,295	0,233	0,233

Las utilidades asociadas a cada estado de salud contemplado en el modelo se han obtenido de la literatura publicada (51).

Tabla 7. Utilidades asociadas a los estados de salud

Estado de salud	Utilidades		Desutilidades
	Año 0	Años 1-50	
SLE	0,749	0,847	-
Recurrencia	0,810	0,810	-
Local			0,240
Regional			0,240
Metástasis	0,484	0,484	-
Evento Cardíaco	0,449	0,547	0,300

Análisis de evaluación económica

Para cada alternativa se calculó el coste, el coste marginal, la efectividad, la efectividad marginal y el índice coste-efectividad. Finalmente, se calcula el parámetro coste-efectividad marginal que relaciona el coste y el resultado, y se calcula de la siguiente manera: (coste alternativa B- coste alternativa A) / (efectividad alternativa B - efectividad alternativa A). Esta cantidad describe lo que cuesta una unidad de efecto, gracias a elegir la estrategia B con respecto a la A.

Se han considerado dos criterios de elección de la terapia más coste-efectiva:

- Escoger la alternativa con un menor ratio coste-efectividad (menor coste por unidad de efecto).
- Escoger la alternativa de mayor efectividad, dentro de la relación coste-efectividad generalmente asumida en España (30.000 /AVAC) como aceptable.

Análisis de sensibilidad

Se lleva a cabo un análisis de sensibilidad (AS) para comprobar la robustez de los resultados obtenidos. El análisis de sensibilidad trata de valorar el impacto en el resultado final del estudio, variaciones en los valores de las variables más relevantes. Componentes críticos del análisis se varían en una cantidad significativa y factible, recalculando el ratio coste-resultado. La

diferencia entre ratios indica el grado de sensibilidad de los resultados ante cambios en ese parámetro, informando sobre la robustez del modelo. Si los resultados no son sensibles el resultado se considera robusto y fiable, pero si los resultados son sensibles los datos son insuficientes para tomar la decisión de elegir entre tratamientos.

Resultados

Evaluación de las pruebas diagnósticas empleadas para la detección del estatus de HER2: IHC *vs.* FISH

Resultado de la búsqueda y selección de artículos

Se localizaron 193 documentos en las bases de datos de Embase y MedLine, de los cuales 31 fueron publicados a partir de septiembre de 2005, y que fueron inicialmente incluidos.

Se realizó una primera selección sobre abstract descartando 11 por no cumplir con los criterios de inclusión referentes a población, intervención, comparación y/o resultados, o por cumplir con alguno de los criterios de exclusión (Anexo 4 y 5).

Tabla 8. Artículos excluidos de la revisión sistemática

Por resumen			
Autor, año	Población	Intervención	Criterios de exclusión
Compton C, 2006	Leucemia		
Swanton C, 2006	Ca. pulmón		
Girad RWM, 2006		Sólo realizan IHC	
Gu M, 2005		Sólo realizan FISH	
Decock J, 2006		Otra intervención	
Néstor A, 2006		Otra intervención	
Linke SP, 2006		Otra intervención	
Rody A, 2006		Otra intervención	
Serrano-Olvera, 2006			Revisión narrativa
Egervari K, 2006			Carta al editor
Carlson RW, 2006			Comité de expertos
Por texto completo			
Morelle M, 2006		Intervención no adecuada	
Bilous M, 2006		Intervención no adecuada	
Downs-Kelly E, 2005		Intervención no adecuada	

A continuación se seleccionaron a texto completo 20 artículos para poder determinar si cumplían con los criterios de inclusión/exclusión. Tras la lectura de los mismos, se eliminaron tres documentos por no comparar IHC vs. FISH directamente a pesar de utilizar ambas técnicas en los estudio.

Finalmente, se valoraron 17 artículos que cumplían los criterios de inclusión, es decir que evaluaban conjuntamente IHC y FISH para el diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo (Anexo 6). La mayoría de los estudios usaron los kits Hercep TestTM y PathVysionTM.

Los principales problemas metodológicos fueron:

Validez interna:

- Sólo en seis estudios las muestras fueron clasificadas por al menos dos patólogos independientes y/o laboratorio referencia (53-58), y en dos se enmascararon las lecturas procedentes de ambas técnicas (55;59).
- No existe un total acuerdo sobre cual es el mejor anticuerpo para detectar la sobre-expresión de HER2. En cinco artículos se utilizaron y clasificaron los resultados procedentes del estudio inmunohistoquímico de HER2 llevado a cabo con más de un anticuerpo mientras que (45;53;54;57;58), en dos trabajos se emplearon varios anticuerpos pero no se identificaron claramente los resultados de los mismos (60;61).
- Para que los pacientes obtengan el máximo beneficio posible es primordial estandarizar y validar las técnicas, así como utilizar pruebas diagnósticas aprobadas por la FDA y/o la Comunidad Europea. Las pruebas de diagnósticas inmunohistoquímicas Hercep TestTM y PathwayTM se emplearon en 12 estudios (Tabla 9), en el resto de documentos analizados no se detallaron los estrictos controles de calidad que debieran emplearse en el desarrollo de los procedimientos inmunohistoquímicos.
- El método estándar con el que se compararon los resultados fue FISH aunque no existe un patrón oro de comparación universalmente aceptado. En 4 estudios sólo se llevó a cabo FISH en la categoría IHC+2 (44;56;62;63) y en uno no se especifico el grupo de estudio (53).
- A pesar de haberse realizado FISH en todos las categorías inmunohistoquímicas, en un trabajo los datos del FISH se presentaron agrupados (60). De este modo, no fue posible dividir los resulta-

dos de acuerdo a cada categoría IHC. Además, los casos analizados por el laboratorio central no fueron representativos de la población.

- El objetivo principal de tres trabajos (55;59;63) fue analizar otros procedimientos para establecer el estado de HER2 pero al utilizar IHC y FISH, fueron incluidos en nuestro informe. El primero compara tres regímenes terapéuticos y requiere como criterio de inclusión la confirmación del estado de HER2 por parte de un laboratorio central (60), el segundo es un ensayo clínico con trastuzumab donde se seleccionaron pacientes con cáncer de mama metastático HER2 positivos (57) y el último es un ensayo clínico a doble ciego que pretende examinar el impacto de la amplificación de HER1 y HER2 en la respuesta a la terapia endocrina (59).
- Aunque el número de muestras requerido para una validación fiable no ha sido definido claramente todavía, depende del número de resultados posibles y de la variación en los resultados encontrados (64). El número de muestras incluidas en los estudios seleccionados osciló entre 44 y 2.535.

Validez externa:

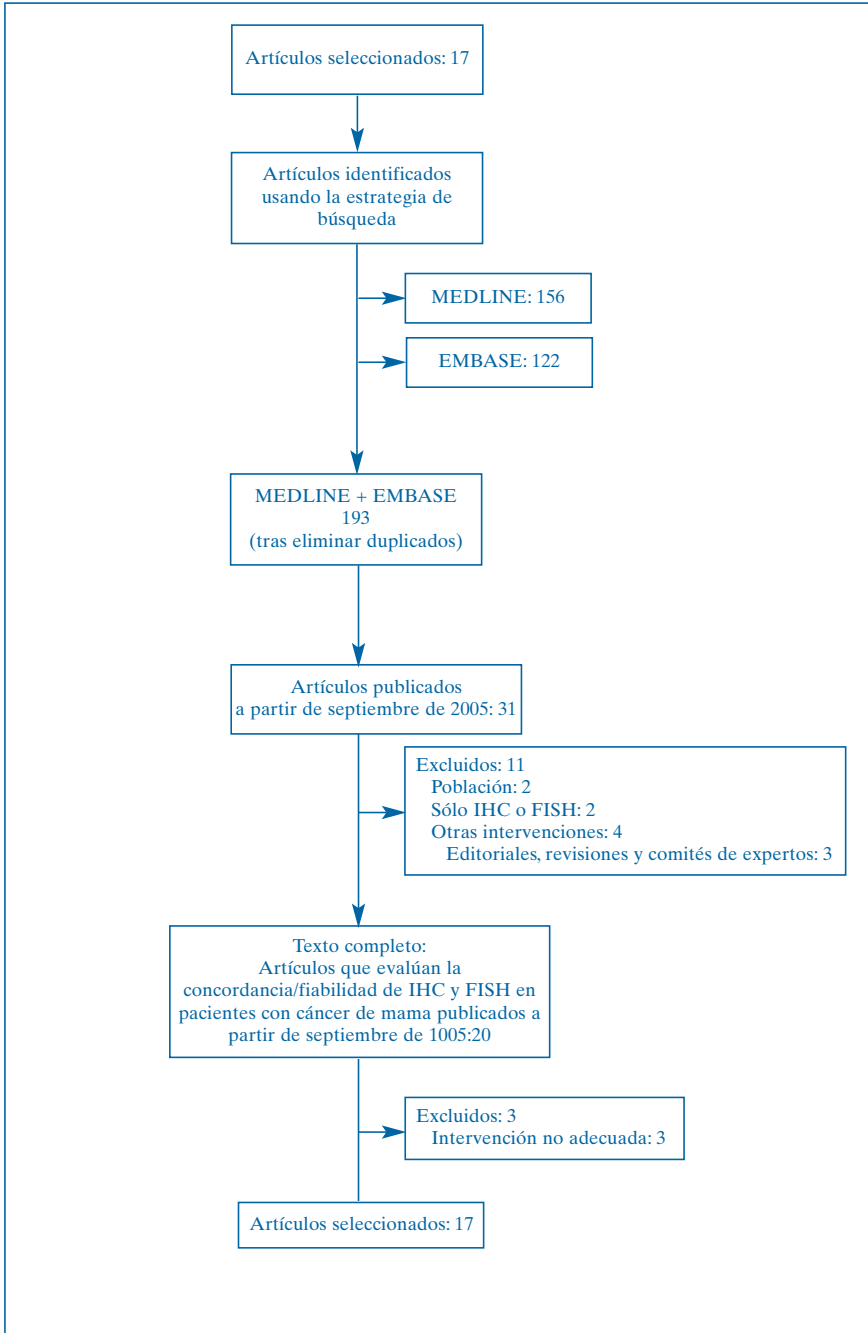
- Sólo cuatro trabajos aportaron información de la media de edad de los pacientes que osciló entre 24 y 96 años (45;56;65;66).
- El origen de las muestras de estudio fue variado y en tres artículos procedieron de hospitales españoles (53;58;62).

Descripción de los resultados de las intervenciones

El diseño de los estudios no fue en ningún caso ensayo clínico aleatorizado (ECA). Los artículos incluidos en la revisión corresponden a 16 estudios retrospectivos y uno prospectivo.

El uso de distintos clones de anticuerpos, procesado de las biopsias y procedimientos metodológicos podrían explicar las diferencias en la valoración del estado de HER2. El empleo de anticuerpos fuera de las pruebas diagnósticas aprobados por la FDA y/o la UE debería estar sometido a estrictos controles de calidad y estandarización no especificados en el desarrollo de algunos trabajos. En estos, se emplearon los anticuerpos A0485 y CB11 fuera de los kits comerciales, Hercep Test™ y Pathway™, junto con los anticuerpos 3B5, 4D5, A04859, CB356, TAB250 y 10H8 (Anexo 6).

Figura 4. Resultados de la estrategia de búsqueda



El análisis de los datos se realizó exclusivamente en los 12 estudios que emplearon Hercep Test™ para el análisis IHC en al menos una de sus comparaciones, con ellos construimos la tabla resumen (Tabla 9) en la que aparece el número total de neoplasias estudiadas, el porcentaje de casos en cada categoría inmunohistoquímica (IHC0, +1, +2 y +3) y el porcentaje de FISH (PathVysion™) positivos en cada categoría inmunohistoquímica.

El porcentaje de FISH-positivos en los casos clasificados como negativos (IHC0 e IHC+1) estuvo entre un 0% y un 20% para IHC0 y entre un 3,13% y un 50% para IHC+1, para los positivos (+3) entre un 50% y un 96,8%, y para los equívocos IHC+2 entre un 8,3% y un 92,3%. No obstante, la calidad de la evidencia fue moderada en algunos de los trabajos.

Evaluación de la calidad

- Se debe considerar que en cuatro estudios no se pudo calcular el porcentaje de FISH positivos en todas las categorías inmunohistoquímicas (54;55;60;62) y que hubo pérdidas mayores al 30% al hacer FISH en la categoría IHC+3 en un ensayo (65).
- Además, en un trabajo se abordó la cuantificación objetiva inmunohistoquímica (negativo vs. positivo) de HER2 en 247 tumores de mama primarios con un sistema automático de imagen (ACIS™). La concordancia global entre IHC (Hercep Test™), usando ACIS™, y FISH fue muy alta, siendo considerado un método fiable y rápido para determinar el estado de HER2 (66).
- No se realizó una estimación del tamaño muestral necesaria para demostrar las posibles diferencias, por lo que no podemos descartar que con un número bajo de muestras se ponga de manifiesto el efecto. El estudio que abarca un mayor número de casos es el publicado por Reddy JC con más de mil casos de cáncer de mama (61). Este estudio parte de un ensayo clínico con trastuzumab donde se seleccionaron pacientes con cáncer de mama metastático HER2 positivos. Al realizar en el mismo laboratorio referencia IHC (Hercep Test™) y FISH (PathVysion™) se minimizaron las variables que podían afectar a la técnica en sí (fijación, anticuerpo utilizado, automatización, etc.) y a su valoración (formación y criterios homogéneos de diagnóstico de los patólogos), mejorando sensiblemente los grados de concordancia entre IHC y FISH.

Tabla 9. Tabla resumen de los estudios que emplean para el análisis IHC Hercep Test™

Referencia	N° casos	Hercep Test™			% FISH+ en cada categoría IHC PathVysion™			
		IHC0	IHC+1	IHC+2	IHC0	IHC+1	IHC+2	IHC+3
García-Caballero T, 2006	503	282 (56%)	64 (13%)	60 (12%)			18,32%	
Gouvea AP, 2006*	86	51 (59,30%)	4 (4,60%)	9 (10,50%)			37,50%	95%
Hanna WM, 2006	254	69 (27,16%)		135 (53,15%)			27,41%	92%
Pérez EA, 2006	2.524		608 (24,09%)				51,27%	96%
Reddy JC, 2006	1.289	203 (15,75%)	447 (34,68%)	231 (17,92%)	1,48%	3,13%	16,88%	85,54%
S-ez A, 2006	200	63 (31,50%)	63 (31,50%)	18 (9%)	0%	3,32%	6,67%	76,47%
Sidoni A, 2006	65	18 (27,69%)	25 (38,46%)	13 (20%)	0%	5,87%	8,32%	50%
Tawfik OW, 2006	247	201 (81,38%)			3,97%			84,77%
Ainsworth R, 2005	165	134 (81,21%)	6 (3,64%)	13 (7,88%)	6,72%	50%	92,31%	91,67%
Prati R, 2005	198	58 (29,29%)	78 (39,39%)	35 (17,68%)	3,45%	6,40%	25,71%	81,47%
Press MF, 2005	842	307 (36,46%)	150 (17,81%)	124 (14,73%)	3,57%	5,32%	16,93%	78,15%
Willmore C, 2005	44	10 (23,82%)	5 (11,91%)	11 (26,18%)	20%	20%	18,18%	93,75%

Tabla 10. Tabla resumen de los estudios que calculan el porcentaje de FISH (PathVysion™) positivos en todas las categorías inmunohistoquímicas según Hercep Test™, observación IHC manual y con pérdidas inferiores al 30%

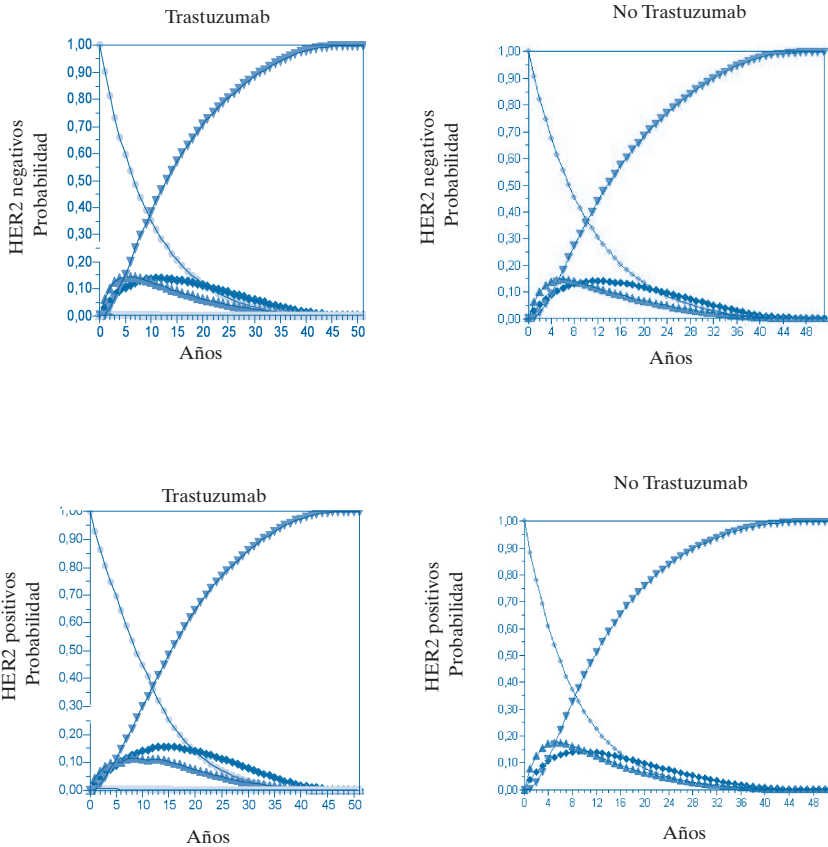
Referencia	N° casos	% FISH+ en cada categoría IHC			
		IHC0	IHC+1	IHC+2	IHC+3
Reddy JC, 2006	1.289	1,48%	3,13%	16,88%	85,54%
Sáez A, 2006	200	0%	3,32%	6,67%	76,47%
Ainsworth R, 2005	165	6,72%	50%	92,31%	91,67%
Prati R, 2005	198	3,45%	6,40%	25,71%	81,47%
Press MF, 2005	842	3,57%	5,32%	16,93%	78,15%
Willmore C, 2005	44	20%	20%	18,18%	93,75%

Análisis coste-efectividad de las pautas diagnósticas en pacientes con cáncer de mama según el estado HER2

Efectividad

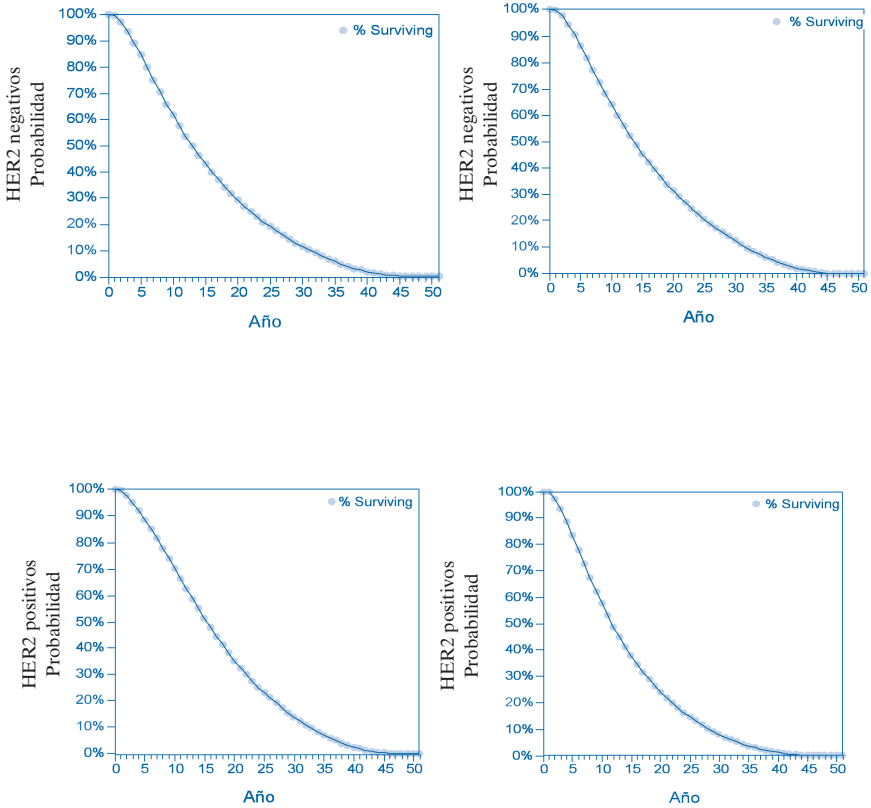
En los siguientes gráficos se presenta la probabilidad de encontrarse en cada uno de los estados de salud considerados a medida que avanzan los ciclos (el tiempo), según el estado de HER2 y el tratamiento recibido (Figuras 5 a 8). Las mayores diferencias aparecen en la estrategia de tratamiento con trastuzumab en pacientes HER2 positivos, donde las probabilidades de estar en los estados de recurrencia y metástasis se mantienen más altas respecto del tiempo (Figura 7). Así, la probabilidad de estar en el estado de SLE en el año 10 es del 30% en pacientes HER2 positivas, mientras que en estas mismas pacientes tratadas con trastuzumab es del 45%.

Figuras. 5, 6, 7 y 8



Asimismo la supervivencia en pacientes HER2 positivos tratados con trastuzumab mejora respecto al resto de situaciones (Figuras 9 a 12). Efectivamente el porcentaje de supervivientes es cero en el año 46 en pacientes HER2 positivos tratados con trastuzumab, mientras que en pacientes HER2 negativos tratados y no tratados con trastuzumab y HER2 positivo no tratados, este porcentaje nulo se da en los años 44, 45 y 42 respectivamente (Tabla 11). Esto es, los pacientes HER2 positivos sin tratamiento adyuvante con trastuzumab son los de menor supervivencia, lo que cabría esperar dada la conocida agresividad de este tipo de cáncer.

Figuras. 9, 10, 11 y 12



Los resultados del análisis de supervivencia se resumen en laTabla 11.

Tabla 11. Resumen análisis de supervivencia			
		Trastuzumab	No adyuvancia
HER2 negativo	AVG	15,91	16,53
	Ciclo fin	44	45
HER2 positivo	AVG	17,62	14,53
	Ciclo fin	46	42

AVG: Años de vida ganados

Costes

Incluyendo los costes de personal, el coste de una determinación del estado HER2 mediante FISH es más de 2,5 veces el coste de la determinación por IHC (Tabla 12).

Tabla 12. Coste de la determinación del estado de HER2

Test	Kit comercial	Coste determinación
IHC	Hercep Test™ (Dako)	73,51 euros
FISH	PathVysion™ (Abbott Laboratories)	190,68 euros

Los costes de tratamiento adyuvante con trastuzumab durante un año se recogen en la Tabla 13 y tienen en cuenta las pruebas y procedimientos diagnósticos, medicación, pruebas de laboratorio, visitas ambulatorias y hospitalizaciones.

Tabla 13. Coste anual de la medicación

Tratamiento	Coste (euros)
Trastuzumab en el tratamiento adyuvante del CMI	32.809
Trastuzumab en el tratamiento adyuvante del CMM	25.650
Administración con trastuzumab en el tratamiento adyuvante del CMI	3.821
Administración con trastuzumab en el tratamiento adyuvante del CMM	8.329

Finalmente, los costes asociados a cada estado de salud, es decir, los costes que supone estar en un estado de salud determinado por un período de tiempo son los siguientes (Tabla 14).

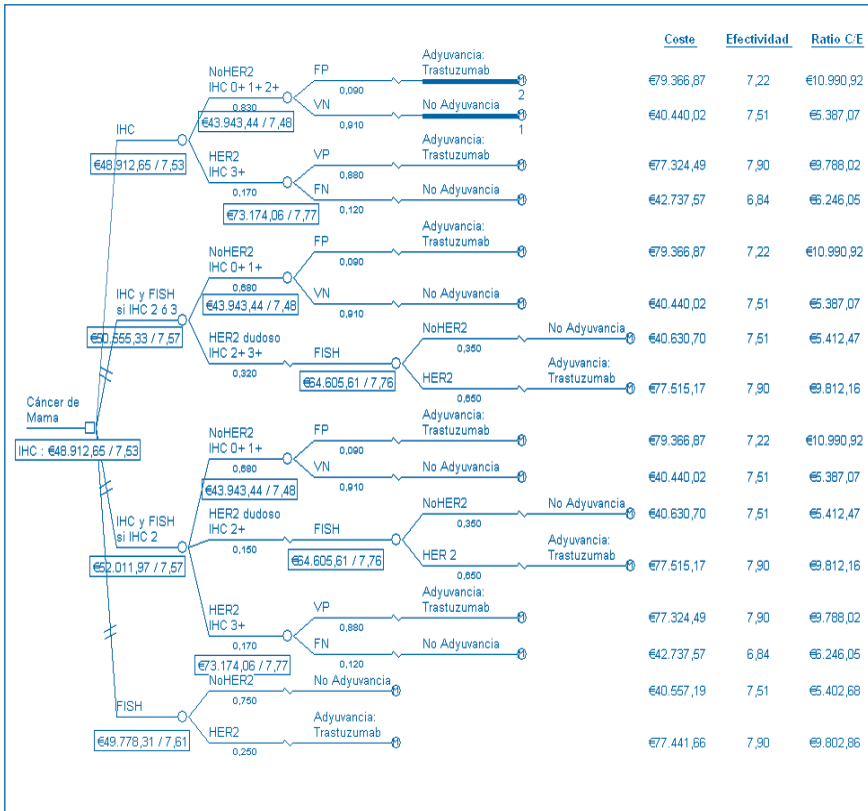
Tabla 14. Coste de los estados de salud

Año	SLC	Recurrencia	Metástasis	Evento cardiaco
0	1.617	24.030	26.228	40.743
1-50	1.617	628	19.153	595

Coste-efectividad

Los ratios coste-efectividad resultantes del análisis basado en los valores esperados de cada estrategia, señalan como estrategia más coste-efectiva el cribado de HER2 con IHC solo, con un ratio coste-efectividad de 6.455 por AVAC (58.655,82€/9,10AVAC).

Figura 13. Árbol de decisión. Valor esperado de coste-efectividad de las estrategias consideradas



Vemos el análisis coste-efectividad de forma más detallada mediante la tabla y el gráfico de coste-efectividad. Ordenadas de menor a mayor coste, en primer lugar aparece la estrategia de IHC sin test confirmatorio (caso base), seguida de realizar FISH en todos los casos, siendo las más costosas las estrategias combinadas de IHC y FISH. Como se puede observar en la tabla, estas estrategias quedan dominadas por las anteriores, esto es, son más costosas y menos efectivas que el caso base (Tabla 15). En la figura se observa que las dos estrategias que aparecen unidas por una línea son las dos no dominadas, formando la denominada frontera de coste-efectividad, constituida por las opciones IHC y FISH. Las dos estrategias que aparecen fuera de esa línea, son las que combinan IHC y FISH, lo que supone que no son elegibles según criterios de coste-efectividad (Figura 13).

Tabla 15. Análisis coste-efectividad

Estrategia	Coste (euros)	Coste incremental	Efectividad (AVAC ganados)	Efectividad incremental	RCE	RCEI
IHC	48.913		7,53		6.495,04	
FISH	49.778	866	7,61	0,07	6.545,36	11.641,20
IHC y FISH si IHC+2 ó +3	50.555	777	7,57	-0,03	6.677,38	Dominada
IHC y FISH si IHC+2	52.012	2.234	7,57	-0,03	6.868,13	Dominada

RCE: Ratio Coste-Efectividad. (€/AVAC Ganado)
RCEI: Ratio Coste-Efectividad Incremental

Se pone de manifiesto, que aunque IHC es la estrategia con un menor coste-efectividad, ésta estrategia no domina a FISH, más costosa que la anterior, pero también más efectiva. En estas situaciones la elección de una estrategia u otra dependerá de criterios externos de decisión.

Vemos cómo en este caso la estrategia recomendada en términos de coste-efectividad es realizar FISH a todas las pacientes (Figura 14). En este caso el coste por AVAC adicional ganado es de 11.641,20€, ampliamente dentro de los límites de aceptabilidad de 30.000 por AVAC.

Figura 14. Análisis coste-efectividad

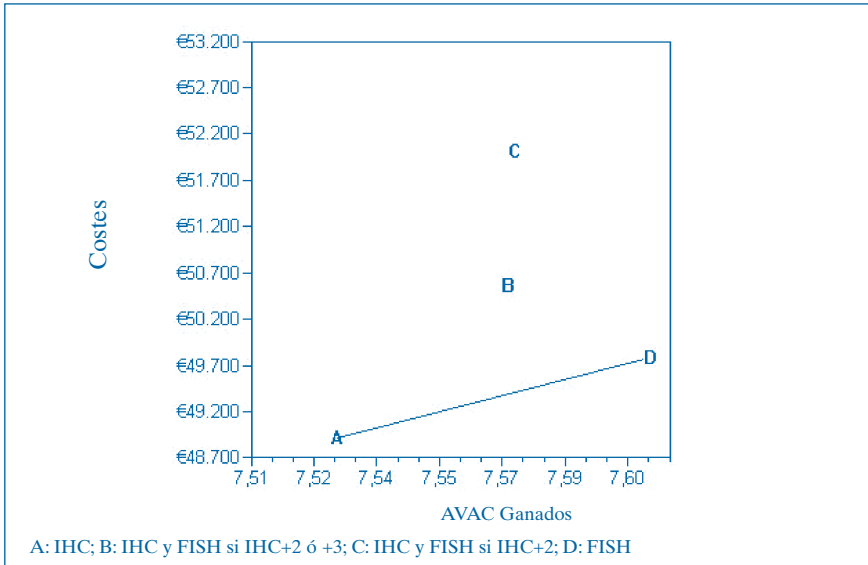
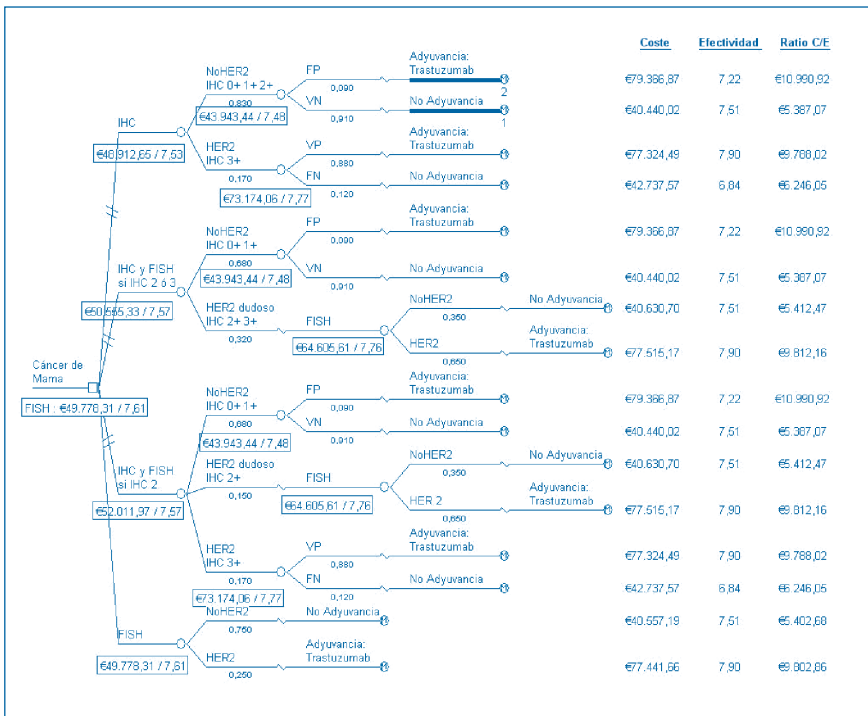


Figura 15. Árbol de decisión. Valor esperado de coste-efectividad de las estrategias consideradas. DAP=30.000€



Análisis de sensibilidad

Se ha realizado el análisis de sensibilidad (AS) sobre las siguientes variables, según los valores presentados en la Tabla 16.

Variable	Valor base	Inferior	Superior
Tasa descuento costes	6	2	7
Tasa descuento efectividad	6	2	7
Coste pruebas FISH	190,68	190,68	270
Prevalencia HER2	25	15	35

Se describe el análisis de sensibilidad de una vía para las variables recogidas en la Tabla 16. Se compara la variación en el indicador de coste-efectividad (eje Y) de cada una de las alternativas, al hacer variar dichas variables (Figuras 16 a 19).

Los resultados iniciales no se modifican ante cambios en las tasas de descuento de costes y efectividad ni en el coste de la determinación de HER2 mediante FISH, siendo la opción IHC la más coste-efectiva (Figuras 16, 18 y 19).

Sí se identifica sensibilidad en los resultados obtenidos ante variaciones en la prevalencia de HER2, de forma que si la prevalencia es menor de 0,24, la estrategia FISH es la más coste-efectiva (incluso por delante de IHC), y que a partir de 0,32, es la estrategia con peor ratio coste-efectividad.

Por tanto, a la hora de hacer una recomendación en cuanto a la adopción de una estrategia de las valoradas en este trabajo, es necesario prestar especial atención a los valores de prevalencia de sobre-expresión de HER2 en la población objetivo.

Figura 16. AS del coste de FIHS

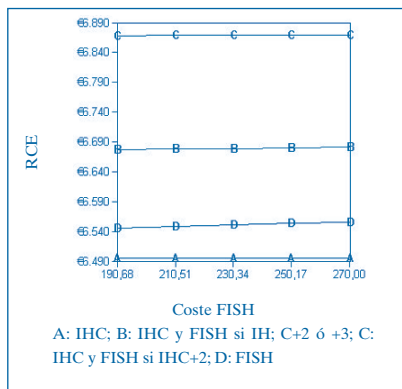


Figura 17. AS de la prevalencia de HER2

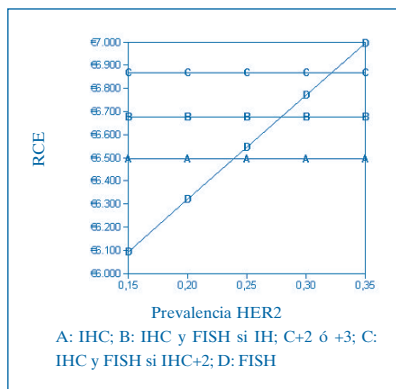


Figura 18. AS del descuento de costes

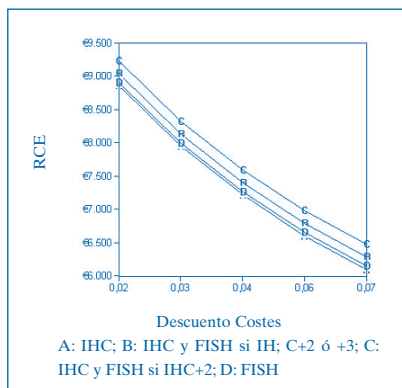
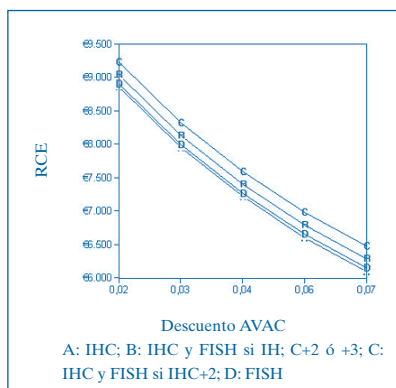


Figura 19. AS del descuento de efectividad



Costes asociados al mal diagnóstico de la sobre-expresión de HER2

En la realización de un análisis coste-efectividad, se confrontan los resultados en salud de las estrategias evaluadas con el consumo de recursos por cada una de ellas, con el objetivo de identificar la estrategia que proporcione más resultados en salud para un nivel de recursos disponible determinado.

Considerando este enfoque, en la evaluación económica de pruebas diagnósticas cobra especial relevancia la capacidad diagnóstica de éstas,

dada por la sensibilidad y especificidad. Los costes derivados de un diagnóstico equivocado se producen tanto en términos económicos como de resultados en salud.

Cuando derivado de un mal diagnóstico se toma la decisión de asignar un nuevo tratamiento más caro a un paciente el diferencial de coste de éste tratamiento respecto al anterior es un coste evitable, representando una pérdida, ya que el coste de oportunidad de esos recursos (el valor de la mejor alternativa posible) es mayor que el valor que nos está aportando en esta situación.

La asignación de pacientes a tratamientos equivocados se puede cuantificar por el número de falsos negativos proporcionados por una prueba diagnóstica. Considerando los falsos positivos (pacientes diagnosticados con activación de HER2 que realmente no la tienen), los costes del tratamiento adyuvante con trastuzumab y los costes de los eventos cardíacos asociados a esta terapia, la estrategia IHC causa una pérdida de 3.195 y las estrategias combinadas de 2.178 mientras que FISH, gold standar para la determinación de HER2 que no causa falsos positivos, salvo en los casos borderline, no conlleva pérdidas de este tipo (Tabla 17).

Tabla 17. Costes asociados al mal diagnóstico de HER2

Estrategia	FP*	Coste Trastuzumab	Coste E.v.	Costes perdidos
IHC	0,09	35.304	40.743	3.177
IHC y FISH si IHC+2 ó +3	0,06	35.304	40.743	2.160
IHC y FISH si IHC+2	0,06	35.304	40.743	2.160
FISH	0	35.304	40.743	0
FP: Falsos Positivos				

* En el caso de las estrategias combinadas solo se dan falsos positivos en los resultados que no se confirman con FISH

Por su parte, de la existencia de falsos negativos (pacientes diagnosticados sin sobre-expresión de HER2 que realmente lo tienen sobre-expresado) se derivan casos en los que se debería tratar con una pauta determinada pero no se hace por el diagnóstico equivocado. En la situación que estamos analizando, se ha comprobado que el cáncer de mama HER2 positivo es más agresivo y presenta mayor mortalidad que el que no lo sobre-expresa. Por tanto, la no administración del tratamiento adecuado conlleva que se dejen de ganar un volumen de AVAC que se ganarían con el diagnóstico acertado.

Considerando los falsos negativos y positivos de cada estrategia (en las estrategias combinadas solo se darán falsos positivos), la estrategia IHC deja de ganar 0,18 AVAC, las estrategias combinadas 0,12 AVAC y la estrategia FISH, gold standar para la determinación de la sobre-expresión de HER2, no produce pérdidas de este tipo (Tabla 18).

Tabla 18. Costes y pérdidas de AVAC debidos al mal diagnóstico

Estrategia	FN	FP perdidos totales	AVAC
IHC	0,12	0,09	5,22
IHC y FISH si IHC+2 ó +3	0,00	0,06	3,49
IHC y FISH si IHC+2	0,00	0,06	3,49
FISH	0,00	0	0,00

AVAC perdidos = AVAC (HER2 bien diagnosticado) - AVAC (HER2 mal diagnosticado)

Estas pérdidas en recursos y en AVAC conllevan una matización de los resultados anteriores de coste-efectividad, donde se evalúan todos los efectos globalmente sin separar tipo de consecuencia de cada acción. En cuanto a las pérdidas económicas, no las sumamos a los costes de cada alternativa porque ya están consideradas. Pero en el caso de los AVAC, sí podemos considerarlos como pérdidas restándolos de los AVAC ganados de cada alternativa. El saldo resultante nos dará los AVAC totales de cada alternativa. Los resultados, ordenados de menor a mayor coste, se presentan en la tabla siguiente (Tabla 19).

Tabla 19. Análisis coste-efectividad corregido por pérdidas de AVAC

Estrategia	Costes	Δ Costes	Efectividad ²	Δ Efectividad	RCE	RCEI
IHC	48.913	0,00	2,31	0,00	21.128,91	0,00
FISH	49.796	882,65	7,61	5,30	6.543,45	166,69
IHC y FISH si IHC+2 ó +3	50.555	1.642,00	4,08	1,76	12.393,14	930,68
IHC y FISH si IHC+2	52.012	3.099,00	4,08	1,76	12.750,31	1.756,51

Efectividad (2) = AVAC Ganados – AVAC dejados de Ganar

En esta tabla se puede apreciar cómo, si bien la estrategia IHC sigue representando la de menor costes, porque los costes no los hemos modificado, sí se ha dado un cambio importante en los resultados de efectividad, siendo FISH la estrategia más efectiva, seguida de las estrategias combinadas y finalmente IHC como la menos efectiva. Esto se traduce en que el ratio coste-efectividad medio es más favorable en la estrategia FISH (6.543€/AVAC ganado), en segundo lugar hacer IHC y FISH a todos los IHC +2 y +3 (12.393€/AVAC ganado) y en tercer lugar IHC y FISH a los IHC 2+ (12.750€/AVAC ganado), resultando según este ratio la estrategia más desfavorable IHC sola (21.128€/AVAC ganado). Considerando los costes incrementales, se puede apreciar que el coste por AVAC adicional de cada estrategia respecto del caso base (el de menor coste, esto es, IHC) se ha reducido notablemente respecto del análisis coste-efectividad no corregido por pérdidas

Discusión

HER2/neu es un marcador tumoral esencial en el cáncer de mama tanto como factor pronóstico, como por su papel como diana terapéutica del trastuzumab, tanto es así que su determinación es un requisito fundamental para la correcta selección de pacientes candidatos a ser tratados con dicho fármaco. Sin embargo, aún hoy no existe un método universalmente aceptado para su estudio y existe un debate abierto acerca de las ventajas e inconvenientes de cuándo, cómo y dónde realizarlo.

Los métodos basados en el estudio de expresión/amplificación sobre las muestras tisulares que facilitan la información topográfica e histológica de las mismas, es decir la IHQ y FISH, son los métodos de elección en la actualidad. Las técnicas inmunohistoquímicas (IHC) son ampliamente empleadas por su facilidad de implementación en los laboratorios de anatomía patológica y por su bajo coste mientras que, la hibridación in situ fluorescente (FISH) requiere de una mayor complejidad y no es asequible para muchos laboratorios. No obstante, entre ambos métodos de diagnóstico existe una correlación excelente entre los valores IHC0/+1/+3 y el estado de amplificación de HER2, a diferencia del resultado no concluyente IHC+2 que debe ser estudiado adicionalmente por FISH. Además, se están produciendo nuevos avances tecnológicos para analizar HER2, tales como CISH, PCR, enzimo-inmunoensayos, que podrían ser una alternativa a IHC y/o FISH. CISH se está implantando progresivamente como una alternativa real en el diagnóstico clínico mientras que, los métodos basados en PCR o enzimo-inmuno ensayos no parecen ser candidatos a ser ensayos validados para el diagnóstico clínico en la selección de pacientes en un futuro próximo.

Uno de los principales problemas que hemos encontrado en la realización de este informe es la existencia de una gran variabilidad de los métodos IHC, que puede ser una de las causas principales de discrepancia entre IHC y FISH aunque modificaciones post-transcripcionales, cambios en los niveles de ARNm o ineficiencia funcional de la amplificación podrían ser explicaciones razonables. De este modo, aspectos como el tratamiento previo de la muestra, el método de fijación, sensibilidad y especificidad de los anticuerpos, revelado e interpretación influyen en los resultados inmunohistoquímicos y, en nuestro caso, en la valoración de los mismos (67). Por estos motivos y para que los pacientes obtengan el máximo beneficio posible es primordial estandarizar y validar las técnicas, así como utilizar pruebas diagnósticas aprobadas por la FDA y/o la Comunidad Europea. El kit inmunohistoquímico Hercep TestTM fue empleado en la mayoría de los

documentos seleccionados aunque también se emplearon otros reactivos. Sin embargo, los estrictos controles de calidad necesarios en esos casos no fueron especificados en el desarrollo de los estudios.

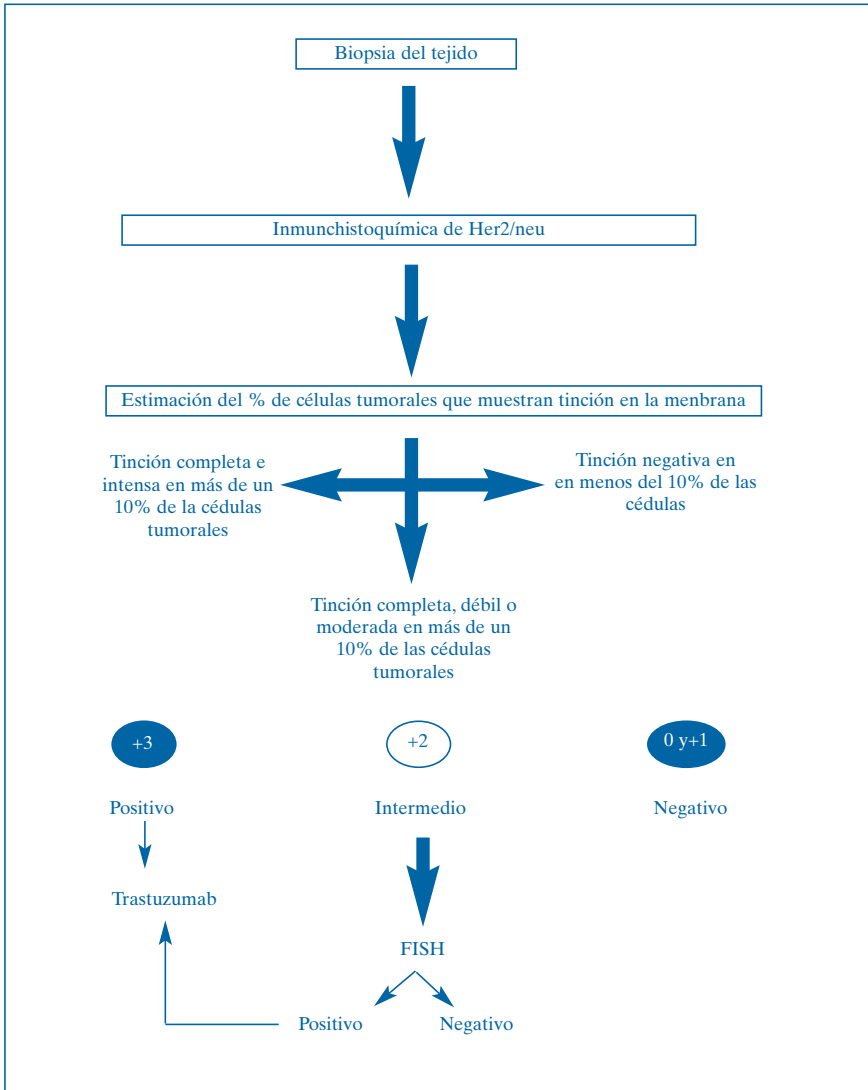
El porcentaje de FISH positivos en cada una de las cuatro categorías inmunohistoquímicas varió dependiendo del estudio considerado. Estos resultados coinciden con estudios previos y con los facilitados por el Departamento de Anatomía Patológica del HUVN, donde igualmente se ha demostrado que ambas técnicas presentan una concordancia muy alta en las categorías negativas (IHC0 e IHC1+) y positiva (IHC3+), y no así en la clase IHC+2, siendo necesaria la confirmación o exclusión de los IHC+2 por FISH. Por tanto, con los datos expuestos en el presente estudio se deduce que existe una buena concordancia entre ambas técnicas de medida.

Por otro lado, el análisis coste/efectividad reveló que la estrategia diagnóstica más coste/efectiva era IHC (6.495,04€/AVAC), seguida muy de cerca por FISH (6.545,36€/AVAC) y por las estrategias combinadas 6.677,38€/AVAC y 6.868,13€/AVAC, confirmando mediante FISH los IHC+2 o los IHC+2 e IHC+3 respectivamente. No obstante, considerando los costes derivados de los falsos positivos/negativos obtenidos por el estudio inmunohistoquímico, los asociados a tratamientos inadecuados y el incremento de la cardiotoxicidad con trastuzumab, FISH es el mejor instrumento de diagnóstico para determinar el grado HER2 en estos pacientes. IHC permanece como la estrategia de menor coste, aunque también como la menos efectiva. Los costes incrementales por AVAC ganado del resto de estrategias respecto a IHC es sensiblemente inferior considerando estas pérdidas asociadas al mal diagnóstico.

En cualquier caso, la implantación de esta técnica de hibridación fluorescente in situ a todo el ámbito del Sistema Nacional de Salud precisaría de un periodo de desarrollo a largo plazo en el cual se deberían adaptar las estructuras y formar a más profesionales. Asimismo, atendiendo a los costes de las estrategias combinadas IHC vs. FISH y a las últimas recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology/Collage of American Pathologists (32) es más aconsejable analizar el estado de HER2 en centros convenientemente acreditados, que usen procedimientos estandarizados, competentes y conformes a los nuevos criterios de estudio, y por profesionales experimentados en el diagnóstico de HER2. Aunque las técnicas IHQ han mostrado una mayor variabilidad, los resultados procedentes de FISH también pueden presentarla, especialmente en los casos *borderline*, con baja amplificación o polisomía 17. Seis Departamentos de Anatomía Patológica de otros tantos Centros Hospitalarios de España (Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, Hospital Universitario San Carlos de Madrid, Hospital General Universitario de Valencia, Hospital Valle de Hebrón y Hospital del Mar de Barcelona) poseen la acreditación

de Centro Referencia para el estudio de HER2 que podrían confirmar o excluir la amplificación de HER2 en los casos equívocos IHC+2 así como en los IHC+3 para evitar tratamientos innecesarios antes de que sean prescritos, mejorando así la calidad de vida de estos pacientes.

Figura 20. Árbol de intervención en pacientes con cáncer de mama



Conclusiones

El estado de HER2 indica la probabilidad de respuesta a ciertos agentes quimioterapéuticos, contribuye a determinar el pronóstico de la paciente e identifica a las mujeres que pueden responder al tratamiento con trastuzumab, por todo ello los procedimientos empleados para su estudio deben ser sumamente fiables y estrictos.

IHC y FISH son los métodos más empleados para determinar el estado de HER2. Cada una de estas técnicas ofrece ventajas e inconvenientes aunque FISH es considerada como *gold standard* en la actualidad. Sin embargo debido a la buena concordancia que existe entre ambas técnicas en los casos clasificados como IHC0 e IHC+1 (negativos) e IHC+3 (positivos), FISH es indispensable sólo si la expresión inmunohistoquímica no es concluyente (IHC2+). Asimismo, es razonable considerar el empleo sistemático de FISH antes de iniciar el tratamiento con trastuzumab para evitar tratamientos innecesarios antes de que sean prescritos, mejorando así la calidad de vida de estos pacientes.

El ratio coste-efectividad de las diferentes estrategias diagnósticas es de 6.495,04€/AVAC en el caso de diagnóstico solo mediante IHC, 6.545,36€/AVAC cuando solo se hace FISH y de 6.677,38€/AVAC y 6.868,13€/AVAC en las estrategias combinadas, confirmando mediante FISH los IHC+2 o los IHC+3 respectivamente.

La estrategia de realizar sólo IHC domina las estrategias combinadas de FISH confirmatorio para IHC+2 ó +2/+3. La estrategia de realizar sólo FISH no es dominada por IHC, siendo más costosa pero también más efectiva que ésta, suponiendo 11.641,20€ por AVAC adicional conseguido. No obstante, considerando los costes perdidos por el mal diagnóstico debido a la baja sensibilidad y especificidad de IHC, resulta un coste incremental de IHC respecto a FISH de 5.995,08€, resultando FISH como estrategia dominante sobre el resto de alternativas.

El análisis de sensibilidad realizado sobre las variables de descuento de efectos y costes, coste de la realización del test FISH y prevalencia de sobre-expresión de HER2, solo ésta última ha mostrado influencia en los resultados de coste-efectividad de cada estrategia, de forma que para una prevalencia menor de 0,23 la estrategia más coste-efectiva es FISH, y para prevalencias mayores sería IHC, quedando las otras dos estrategias combinadas fuera del área de elección en cualquier caso. Por tanto, en la elección de la estrategia a seguir, un aspecto importante a considerar es la prevalencia de HER2 en la población diana.

Recomendaciones

Las nuevas recomendaciones sobre la determinación del estado de HER2 ayudarán a garantizar que los médicos y sus pacientes dispongan de la información más precisa posible a la hora de elegir el mejor tratamiento para el cáncer de mama. Recomendamos el siguiente árbol de intervención:

- Cribado de HER2 en todos los casos de mama con IHC, usando pruebas diagnósticos aprobados por la FDA y/o la CE o protocolos inmunohistoquímicos sumamente estandarizados y validados.
- En aquellos tumores clasificados como IHC+2, el estado de HER2 debe ser confirmado mediante la realización de FISH en Centros de Referencia convenientemente acreditados, quedando por determinar el porcentaje de IHC3+ susceptible de ser estudiados por FISH.
- Administración del trastuzumab sólo en pacientes HER2 positivos (FISH+).

Limitaciones y comentarios

Los datos de las probabilidades de resultados de IHC fueron proporcionados por el Departamento de Anatomía Patológica del HUVN, dirigido por el Dr. Ángel Concha. El nivel de concordancia entre los resultados obtenidos por este departamento y otros hospitales fue de un 90% en general y de un 70% para los casos de diagnóstico complicado (*borderline*, con patrones heterogéneos, etc). Sin embargo, en la bibliografía aparecen estudios que sugieren que la correlación en los resultados de IHC entre un laboratorio central y uno local, puede ser baja dependiendo del número de determinaciones realizadas (23).

La reciente aprobación de la indicación de trastuzumab como terapia adyuvante, dificulta la obtención de datos correspondientes a la situación española. Para la realización del estudio, hemos utilizado los resultados preliminares que aparecen en el estudio HERA, ya que aun siendo un estudio a nivel internacional, participan pacientes españolas.

Para la determinación del estado HER2, los laboratorios de Anatomía Patológica pueden utilizar diferentes técnicas empleando protocolos, reactivos y procedimientos normalizados (IHC, FISH, PCR cuantitativa, CISH) o kits aprobados para su uso diagnóstico (Hercep TestTM INFORMTM Her2/neu test, PathVysionTM, HER2 FISH pharmDxTM). Sin embargo, en nuestro estudio sólo consideramos el uso de Hercep TestTM (IHC) y PathVysionTM (FISH) por ser kits aprobados por la FDA, utilizados en HUVN y en la mayoría de hospitales españoles.

Trastuzumab no sólo no es efectivo en pacientes HER2 negativos, sino que tiene efectos iatrogénicos derivados de la cardiotoxicidad asociada a este tratamiento. En tal situación resulta fundamental seleccionar de forma adecuada la población diana de este tratamiento adyuvante, evitando costes innecesarios asociados al tratamiento (que no es efectivo en pacientes HER2 negativos), y mejorando los resultados en salud por dos vías: mejora de las pacientes HER2 que reciben el tratamiento y elusión de efectos adversos en pacientes HER2 negativos en las que no está recomendada esta adyuvancia. Por ello en este trabajo se han analizado de forma conjunta la estrategia diagnóstica para selección de las pacientes elegibles para adyuvancia con trastuzumab, y el efecto de la aplicación de esta terapia según tipo de paciente (HER2 positivo o no).

La decisión sobre estrategias diagnósticas a seguir en relación con el cáncer de mama HER2 positivo se centra en dos opciones: aplicar IHC a todas o FISH a todas. Esta decisión viene condicionada fundamentalmente por dos input a tener en cuenta en el proceso de decisión:

- Existencia de una restricción presupuestaria o una disponibilidad a pagar por AVAC ganado.
- Prevalencia de HER2 en la población diana.

Los resultados obtenidos en este trabajo son en parte coincidentes con evidencia previa disponible sobre coste-efectividad de IHC y FISH previos al tratamiento con trastuzumab (68-70). En los trabajos revisados, la estrategia más coste-efectiva es la combinación de IHC y confirmación con FISH para los IHC+2 o para los +2 y +3 (según el caso), pero en todos los casos la estrategia de realización sólo de FISH es una alternativa no dominada, lo que quiere decir que según el resto de criterios de decisión puede ser la alternativa elegible según sus valores de coste-efectividad. No obstante la comparación con estos trabajos es limitada por motivos de contexto (los trabajos se han realizado en EE. UU., Canadá y Francia respectivamente), existiendo la principal diferencia en los costes asignados a los test IHC y FISH, muy divergentes entre países.

Referencias

- 1 Iselius L, Slack J, Littler M, Morton NE. Genetic epidemiology of breast cancer in Britain. *Ann Hum Genet* 1991; 55(Pt 2):151-159.
- 2 Hayes DF, Henderson IC, Shapiro CL. Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects. *Semin Oncol* 1995; 22(2 Suppl 5):5-19.
- 3 Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244(4905):707-712.
- 4 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344(11):783-792.
- 5 Zeillinger R, Kury F, Czerwenka K, Kubista E, Sliutz G, Knogler W et al. HER-2 amplification, steroid receptors and epidermal growth factor receptor in primary breast cancer. *Oncogene* 1989; 4(1):109-114.
- 6 Henry NL, Hayes DF. Uses and abuses of tumor markers in the diagnosis, monitoring, and treatment of primary and metastatic breast cancer. *Oncologist* 2006; 11(6):541-552.
- 7 Cleries R, Ribes J, Esteban L, Martínez J, Borrás J. Time trends of breast cancer mortality in Spain during the period 1977-2001 and Bayesian approach for projections during 2002-2016. *Ann Oncol* 2006; 17(12):1783-1791.
- 8 Stern DF, Heffernan P.A., Weinberg R.A. p185, a product of the neu proto-oncogene, is a receptorlike protein associated with tyrosine kinase activity. *Mol Cell Biol* 1986; 6(5):1729-1740.
- 9 Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235(4785):177-182.
- 10 Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(3):719-726.
- 11 Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, Werling R, Hwang H, Ellis GK et al. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. *JAMA* 2004; 291(16):1972-1977.
- 12 Press MF, Pike MC, Chazin VR, Hung G, Udove JA, Markowicz M et al. Her-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of

- overexpression with increased risk of recurrent disease. *Cancer Res* 1993; 53(20):4960-4970.
- 13 Seshadri R, Fircgair FA, Horsfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993; 11(10):1936-1942.
 - 14 Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells* 1998; 16(6):413-428.
 - 15 Carter P, Presta L, Gorman CM, Ridgway JB, Henner D, Wong WL et al. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(10):4285-4289.
 - 16 Pietras RJ, Fendly BM, Chazin VR, Pegram MD, Howell SB, Slamon DJ. Antibody to HER-2/neu receptor blocks DNA repair after cisplatin in human breast and ovarian cancer cells. *Oncogene* 1994; 9(7):1829-1838.
 - 17 Pietras RJ, Arboleda J, Reese DM, Wongvipat N, Pegram MD, Ramos L et al. HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone-independent growth in human breast cancer cells. *Oncogene* 1995; 10(12):2435-2446.
 - 18 Shepard HM, Lewis GD, Sarup JC, Fendly BM, Maneval D, Mordenti J et al. Monoclonal antibody therapy of human cancer: taking the HER2 protooncogene to the clinic. *J Clin Immunol* 1991; 11(3):117-127.
 - 19 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1659-1672.
 - 20 Romond EH, Pérez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1673-1684.
 - 21 Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9555):29-36.
 - 22 Agencia Europea del Medicamento (EMA). 2007.
 - 23 Chirivella I, Insa A, Lluch A. Trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama con amplificación de HER2. *Rev Senología Patol Mam* 2006; 19(1):4-12.
 - 24 Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20(5):1215-1221.
 - 25 Ocana A, Cruz JJ, Pandiella A. Trastuzumab and antiestrogen therapy: focus on mechanisms of action and resistance. *Am J Clin Oncol* 2006; 29(1):90-95.

- 26 Slamon DJ, Romond EH, Pérez EA. Advances in adjuvant therapy for breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4(3):suppl-9.
- 27 Revillion F, Bonnetterre J, Peyrat JP. ERBB2 oncogene in human breast cancer and its clinical significance. *Eur J Cancer* 1998; 34(6):791-808.
- 28 Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996; 14(10):2843-2877.
- 29 Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jr., Jessup JM et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1865-1878.
- 30 Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17(9):2639-2648.
- 31 Mass RD, Press MF, Anderson S, Cobleigh MA, Vogel CL, Dybdal N et al. Evaluation of clinical outcomes according to HER2 detection by fluorescence in situ hybridization in women with metastatic breast cancer treated with trastuzumab. *Clin Breast Cancer* 2005; 6(3):240-246.
- 32 Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(1):118-145.
- 33 Management of breast cancer in women. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 84. Consultada el 16-1-2007.
- 34 National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS). Consultada el 16-1-2007.
- 35 Bartlett J, Mallon E, Cooke T. The clinical evaluation of HER-2 status: which test to use? *J Pathol* 2003; 199(4):411-417.
- 36 Bilous M, Dowsett M, Hanna W, Isola J, Lebeau A, Moreno A et al. Current perspectives on HER2 testing: a review of national testing guidelines. *Mod Pathol* 2003; 16(2):173-182.
- 37 Dressler LG, Berry DA, Broadwater G, Cowan D, Cox K, Griffin S et al. Comparison of HER2 status by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry to predict benefit from dose escalation of adjuvant doxorubicin-based therapy in node-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23(19):4287-4297.

- 38 Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, Tan L, Kaptain S, Bach A et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001; 19(10):2587-2595.
- 39 Pauletti G, Dandekar S, Rong H, Ramos L, Peng H, Seshadri R et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2000; 18(21):3651-3664.
- 40 Wisecarver JL. HER-2/neu testing comes of age. *Am J Clin Pathol* 1999; 111(3):299-301.
- 41 Hicks DG, Tubbs RR. Assessment of the HER2 status in breast cancer by fluorescence in situ hybridization: a technical review with interpretive guidelines. *Hum Pathol* 2005; 36(3):250-261.
- 42 Pauletti G, Godolphin W, Press MF, Slamon DJ. Detection and quantitation of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hybridization. *Oncogene* 1996; 13(1):63-72.
- 43 Harris LN, Liotcheva V, Broadwater G, Ramírez MJ, Maimonis P, Anderson S et al. Comparison of methods of measuring HER-2 in metastatic breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1698-1706.
- 44 Lamy PJ, Nanni I, Fina F, Bibeau F, Romain S, Dussert C et al. Reliability and discriminant validity of HER2 gene quantification and chromosome 17 aneusomy analysis by real-time PCR in primary breast cancer. *Int J Biol Markers* 2006; 21(1):20-29.
- 45 Ainsworth R, Bartlett JM, Going JJ, Mallon EA, Forsyth A, Richmond J et al. IHC for Her2 with CBE356 antibody is a more accurate predictor of Her2 gene amplification by FISH than HercepTest in breast carcinoma. *J Clin Pathol* 2005; 58(10):1086-1090.
- 46 Rovira J., Antoñanzas F. Economic analysis of Health Technologies and Programmes. A spanish proposal for methodological standardisation. *Pharmacoeconomics* 1995; 8(3):245-252.
- 47 Márquez Calderón S., Briones Pérez de la Blanca E. Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2005. Informe 2/2005.
- 48 Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993; 13(4):322-338.
- 49 Briggs AH, Schulpher M. Introducing Markov models for economic evaluation . *Pharmacoeconomics* 1998; 13(4):397-409.

- 50 Hunink M, Glasziou P, Siegel J, Weeks J, Pliskin J, Elstein A et al. Decision making in health and medicine. Cambridge: Cambridge University Press; 2001.
- 51 Polanco C, Rodríguez C, Sánchez P, Barnadas A, Sabater FJ, Álvarez C. Análisis coste-efectividad de la terapia adyuvante con trastuzumab (Herceptin®) para el tratamiento del cáncer de mama en estadios iniciales. Póster presentado en las VII Jornadas de la Asociación Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. 2006.
- 52 González-Angulo AM, Hortobagyi GN, Esteva FJ. Adjuvant therapy with trastuzumab for HER-2/neu-positive breast cancer. *Oncologist* 2006; 11(8):857-867.
- 53 Artufel MV, Valero AC, Llado RR, Sagales NE, Llorca MC, Carazo AM et al. [Molecular protocol for HER2/neu analysis in breast carcinoma]. *Clin Transl Oncol* 2005; 7(11):504-511.
- 54 Gouvea AP, Milanezi F, Olson SJ, Leitao D, Schmitt FC, Gobbi H. Selecting antibodies to detect HER2 overexpression by immunohistochemistry in invasive mammary carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2006; 14(1):103-108.
- 55 Hanna WM, Kwok K. Chromogenic in-situ hybridization: a viable alternative to fluorescence in-situ hybridization in the HER2 testing algorithm. *Mod Pathol* 2006; 19(4):481-487.
- 56 Nyagol J, Nyong'o A, Byakika B, Muchiri L, Cocco M, de Santi MM et al. Routine assessment of hormonal receptor and her-2/neu status underscores the need for more therapeutic targets in Kenyan women with breast cancer. *Anal Quant Cytol Histol* 2006; 28(2):97-103.
- 57 Press MF, Sauter G, Bernstein L, Villalobos IE, Mirlacher M, Zhou JY et al. Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clin Cancer Res* 2005; 11(18):6598-6607.
- 58 Saez A, Andreu FJ, Segui MA, Bare ML, Fernández S, Dinares C et al. HER-2 gene amplification by chromogenic in situ hybridisation (CISH) compared with fluorescence in situ hybridisation (FISH) in breast cancer-A study of two hundred cases. *Breast* 2006; 15(4):519-527.
- 59 Ellis MJ, Tao Y, Young O, White S, Proia AD, Murray J et al. Estrogen-independent proliferation is present in estrogen-receptor HER2-positive primary breast cancer after neoadjuvant letrozole. *J Clin Oncol* 2006; 24(19):3019-3025.
- 60 Pérez EA, Suman VJ, Davidson NE, Martino S, Kaufman PA, Lingle WL et al. HER2 testing by local, central, and reference laboratories in specimens from the North Central Cancer Treatment Group N9831 intergroup adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(19):3032-3038.

- 61 Reddy JC, Reimann JD, Anderson SM, Klein PM. Concordance between central and local laboratory HER2 testing from a community-based clinical study. *Clin Breast Cancer* 2006; 7(2):153-157.
- 62 García-Caballero T, Menéndez MD, Vázquez-Boquete A, Gallego R, Forteza J, Fraga M. HER-2 status determination in breast carcinomas. A practical approach. *Histol Histopathol* 2006; 21(3):227-236.
- 63 Kong SY, Nam BH, Lee KS, Kwon Y, Lee ES, Seong MW et al. Predicting tissue HER2 status using serum HER2 levels in patients with metastatic breast cancer. *Clin Chem* 2006; 52(8):1510-1515.
- 64 Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(1):118-145.
- 65 Sidoni A, Ferri I, Cavaliere A, Bellezza G, Scheibel M, Bucciarelli E. Detection of HER-2/neu (c-erbB-2) overexpression and amplification in breast carcinomas with ambiguous immunohistochemical results. A further contribution to defining the role of fluorescent in situ hybridization. *Anticancer Res* 2006; 26(3B):2333-2337.
- 66 Tawfik OW, Kimler BF, Davis M, Donahue JK, Persons DL, Fan F et al. Comparison of immunohistochemistry by automated cellular imaging system (ACIS) versus fluorescence in-situ hybridization in the evaluation of HER-2/neu expression in primary breast carcinoma. *Histopathology* 2006; 48(3):258-267.
- 67 Thomson TA, Hayes MM, Spinelli JJ, Hilland E, Sawrenko C, Phillips D et al. HER-2/neu in breast cancer: interobserver variability and performance of immunohistochemistry with 4 antibodies compared with fluorescent in situ hybridization. *Mod Pathol* 2001; 14(11):1079-1086.
- 68 Elkin EB, Weinstein MC, Winer EP, Kuntz KM, Schnitt SJ, Weeks JC. HER-2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22(5):854-863.
- 69 Morelle M, Hasle E, Treilleux I, Michot JP, Bachelot T, Penault-Llorca F et al. Cost-effectiveness analysis of strategies for HER2 testing of breast cancer patients in France. *Int J Technol Assess Health Care* 2006; 22(3):396-401.
- 70 Dendukuri N., Brophy J. Testing for her2 positive breast cancer: a cost-effectiveness analysis . Final Report No 23, 2006.
- 71 Ocana A, Cruz JJ, Pandiella A. Trastuzumab and antiestrogen therapy: focus on mechanisms of action and resistance. *Am J Clin Oncol* 2006; 29(1):90-95.

Anexos

Anexo 1. Datos sobre trastuzumab, IHC, y FISH

Tabla 1. Algunos de los mecanismos de acción de trastuzumab (71)

1. Induce la respuesta inmune anti-tumoral
2. Bloquea la inducción dependiente de HER2/neu de las metaloproteinasas y la proteólisis
3. Internalización/endocitosis y degradación de la proteína HER2/neu
4. Interrumpe la dimerización de los receptores de la familia ErbB
5. Induce la formación de homodímeros de HER2/neu
6. Regula negativamente las vías de señalización de PI3K y MAPK, incluyendo AKT
7. Detiene el ciclo celular en G1 y disminuye la proliferación
8. Induce la formación del complejo de p27/cdk2
9. Suprime la angiogénesis, reduce la vascularización tumoral in-vivo y disminuye la expresión de factores pro-angiogénicos, tales como VEGF, TGF α , Ang 1, PAI-I e induce el factor antiangiogénico TSPI

Tabla 2. Ventajas e inconvenientes de las técnicas inmunohistoquímicas (IHC) y de fluorescencia in situ (FISH) usadas para estudiar el estado de HER2

	Ventajas	Inconvenientes
IHC	1.- Disponibilidad en los Servicios de Anatomía Patológica 2.- Coste bajo	1.- Variables pre-analíticas (manejo de tejidos, fijación) pueden afectarle 2.- Naturaleza subjetiva dependiendo de observador 3.- Variabilidad dependiendo del anticuerpo anti-Her2 empleado
FISH	1.- Naturaleza más estable del ADN frente a las proteínas lo hace menos susceptible de problemas relacionados con la manipulación y fijación 2.- Más objetiva que la IHC	1.- Coste elevado 2.- Tiempo 3.- Laboriosa 4.- Formación especializada 5.- Equipo especializado de detección de fluorescencia

Anexos 2

Estrategia de búsqueda

EMBASE

- #1. 'breast cancer'/exp
- #2. 'oncogene neu'
- #3. 'epidermal growth factor receptor 2'/exp
- #4. #2 OR #3
- #5. #1 AND #4
- #6. (her2:ti OR 'her 2':ti OR erbb2:ti OR 'erbb 2':ti OR 'erb b2':ti)) AND breast:ti,ab
- #7. #5 OR #6
- #8. 'immunohistochemistry'/exp
- #9. 'fluorescence in situ hybridization'/exp
- #10. 'fluorescent in situ hybridization':ti,ab OR 'fluorescence in situ hybridization':ti,ab OR fish:ti,ab
- #11. immunohistochemistry:ti,ab OR ihc:ti,ab
- #12. (#8 AND #9) OR (#10 AND #11)
- #13. #7 AND #12
- #14. 'sensitivity and specificity'/exp
- #15. 'reliability'/exp
- #16. reproducibility'/exp
- #17. validity:ti,ab OR reliability:ti,ab OR sensitivity:ti,ab OR specificity:ti,ab OR reproducibility:ti,ab OR accuracy:ti,ab OR 'predictive value':ti,ab OR roc:ti,ab
- #18. #14 OR #15 OR #16 OR #17
- #19. #13 AND #18
- #20. #13 AND #18 AND [embase]/lim

MEDLINE

- #1. exp Breast Neoplasms/an, mo, pa, ch, pp, cl, pc, co, di, dt, ec, sc, su, ep, th, et, ge, im
[Analysis, Mortality, Pathology, Chemistry, Physiopathology, Classification, Prevention
& Control, Complications, Diagnosis, Drug Therapy, Economics, Secondary, Surgery,
Epidemiology, Therapy, Etiology, Genetics, Immunology]
- #2. Genes, erbB-2/ or receptor-erbB-2/
- #3. (HER2 or HER-2 or erbB2 or erbB-2).ti. and breast.ti,ab
- #4. (1 and 2) or 3
- #5. Immunohistochemistry/
- #6. exp In Situ Hybridization, Fluorescence/
- #7. (FLUORESCEN\$ near2 HYBRIDIZATION or FISH).ti,ab

- #8. (Immunohistochemistry or ihc).ti,ab
- #9. (5 and 6) or (7 and 8)
- #10. 4 and 9
- #11. exp "Sensitivity and Specificity"/
- #12. "reproducibility of results"/
- #13. (Validity or reliability or Sensitivity or specificity or reproducibility or accuracy or predictive value or roc).ti,ab
- #14. 11 or 12 or 13
- #15. 10 and 14
- #16. from 15 keep 1-156

ANEXO 3.

Escala de valoración de los estudios sobre FISH vs. IHC

Validez externa		
¿Representa la muestra de estudio a la población a la que se pretende aplicar los resultados de la prueba?	SI	NO
¿Son aplicables los resultados a nuestro entorno sanitario?	SI	NO
¿Los resultados son útiles, es decir, van a modificar el manejo clínico de los pacientes?	SI	NO
Validez interna		
¿Son homogéneos los diagnósticos	SI	NO
¿Se utilizan kits comerciales aprobados por la FDA y/o UE?	SI	NO
¿Son independientes las observaciones entre las dos pruebas?	SI	NO
¿Se hacen las observaciones próximas en el tiempo?	SI	NO
¿Se llevan a cabo las lecturas a ciegas?	SI	NO
¿Son válidas y reproducibles?	SI	NO
¿Son evaluadas por más de un patólogo?	SI	NO
¿Se calculan sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo?	SI	NO

ANEXO 4.

Estudios seleccionados para la evaluación de las pruebas diagnósticas de HER2, IHC y FISH, en cáncer de mama

- 1.- Ellis MJ, 2006.
- 2.- García Caballero T, 2006.
- 3- Govea AP, 2006.
- 4.- Hanna WM, 2006.
- 5.- Kong SY, 2006.
- 6.- Lamy PJ, 2006.
- 7.- Nyagol J, 2006.
- 8.- Pérez EA 2006.
- 9.- Reddy JC, 2006.
- 10.- Sáez A, 2006.
- 11.- Sidoni A, 2006.
- 12.- Tawfik OW, 2006.
- 13.- Ainsworth R, 2006.
- 14.- Verdú M, 2005.
- 15.- Prati R, 2005.
- 16.- Press MF, 2005.
- 17.- Willmore C, 2005.

ANEXO 5.

Estudios excluidos para la evaluación de las pruebas diagnósticas de HER2, IHC y FISH, en cáncer de mama

- 1.- Bilous M, 2006.
- 2.- Compton C, 2006.
- 3.- Decock J, 2006.
- 4.- Egevari K, 2006.
- 5.- Girad RWM, 2006.
- 6.- Linke SP, 2006.
- 7.- Néstor A, 2006.
- 8.- Rody A, 2006.
- 9.- Serrano-Olvera A, 2006.
- 10.- Swanton C, 2006.
- 11.- Morelle M, 2006.
- 12.- Carlson RW, 2006.
- 13.- Downs-Kelly E, 2005.
- 14.- Gu M, 2005.

ANEXO 6.

Tabla de datos de los documentos seleccionados

Referencia	Nº de casos	Inmunohistoquímica			% FISH+ en cada categoría IHC				
		IHC0	IHC+1	IHC+2	IHC+3	IHC0	IHC+1	IHC+2	IHC+3
Ellis MJ, 2006	144	70 (48,61%)		60 (41,70%)	14 (7,2%)	0%		26,67%	85,71%
	3B5								
García-Caballero T, 2006	503	282 (56%)	64 (13%)	60 (12%)	97 -(19%)			18,32%	
	Hercep Test™								
Gouvea AP, 2006	86	51	4	9	22			37,50%	95%
	Hercep Test™								
	66	25	16	14	11	0%	0%	0%	62,50%
	A0485								
	86	69	2	2	13	40%	100%	100%	100%
4D5									
86	59	2	6	19	36,35%	50%	60%	100%	
NCL-CB11									
Hanna WM, 2006	86	58	3	6	19	27,26%	50%	60%	100%
	Blog-CB11								
Kong SY, 2006	254	69	135	76	50	0%		27,41%	92%
	Hercep Test™								
	195	30	89	39%				21,34%	
	A0485								

Tabla de datos de los documentos seleccionados (Continuación)

Referencia	N° de casos	Inmunohistoquímica						% FISH+ en cada categoría IHC		
		IHC0	IHC+1	IHC+2	IHC+3	IHC0	IHC+1	IHC+2	IHC+3	
Lamy PJ, 2006	163	123	11	7	22					
	A0485	(75,5%)	(6,70%)	(4,30%)	(13,5%)			71,43%		
Nyagol J, 2006	158			18						
	A0485			(11,40%)				27,78%		
Pérez EA, 2006	2.535									
	Hercep Test™ y otros (local)				1.068					
	1.063 IHC+3		196		(81,6)				96,20%	
	Hercep Test™		(18,40%)					41,62%		
	636 IHC+		159		477			38,45%	96,91%	
No Hercep Test™		(25%)		(75%)						
	825 FISH +		253		572			66,40%	97,67%	
			(30,70%)		(69,30%)					
Reddy JC, 2006	903	206	177	175	345					
		(22,50%)	(19,50%)	(19%)	(39%)			3,88%	33,13%	
Sáez A, 2006	1.289	203	447	231	408					
	Hercep Test™	(15,70%)	(34,80%)	(17,90%)	(31,60%)			1,48%	16,88%	
	200	48	63	27	62					
	CB11	(24%)	(31,50%)	(13,50%)	(31%)			2,21%	1,78%	
Sidoni A, 2006	200	63	63	18	54					
	Hercep Test™	(31,50%)	(31,50%)	(9%)	(27%)			0%	3,32%	
	65	18	25	13	9			0%	5,87%	
	Hercep Test™	(27,70%)	(38,50%)	(20%)	(13,80%)			0%	8,32%	
									50%	

Tabla de datos de los documentos seleccionados (Continuación)

Referencia	N° de casos	Inmunohistoquímica						% FISH+ en cada categoría IHC				
		IHC0	IHC+1	IHC+2	IHC+3	IHC0	IHC+1	IHC+2	IHC+3			
Tawfik OW, 2006	247											
	Hercep Test™ IHC-ACIS	201 (81,40%)			46 (18,60%)			3,97%				84,77%
Ainsworth R, 2005	165	134 (81,30%)	6 (3,60%)	13 (7,80%)	12 (7,30%)			6,72%	50%	92,31%		91,67%
	167	109 (65,30%)	20 (12%)	10 (6%)	28 (16,7)			1,82%	10%	60%		92,86%
	CBE356	55	123 (55,40%)	18 (8,10%)	26 (11,70%)							
Verdú Artufel M, 2005	222	146 (65,80%)	44 (19,80%)	14 (6,30%)	18 (8,10%)							
	222	146 (65,80%)	44 (19,80%)	14 (6,30%)	18 (8,10%)							
Prati R, 2005	198	58 (29,30%)	78 (39,40%)	35 (17,70%)	27 (13,60%)			3,45%	6,40%	25,71%		81,47%
	Hercep Test™	58 (29,30%)	78 (39,40%)	35 (17,70%)	27 (13,60%)			3,45%	6,40%	25,71%		81,47%
Press MF, 2005	1.407	558 (39,70%)	245 (17,40%)	198 (14,10%)	406 (28,80%)			3,57%	6,11%	16,67%		78,08%
	Varios	558 (39,70%)	245 (17,40%)	198 (14,10%)	406 (28,80%)			3,57%	6,11%	16,67%		78,08%
	842	307 (36,50%)	150 (17,80%)	124 (14,70%)	261 (31%)			3,57%	5,32%	16,93%		78,15%
	Hercep Test™	307 (36,50%)	150 (17,80%)	124 (14,70%)	261 (31%)			3,57%	5,32%	16,93%		78,15%
Willmore C, 2005	151	88 (58,28%)		63 (21,72%)				6,82%		52,37%		
	CB11	88 (58,28%)		63 (21,72%)				6,82%		52,37%		
	2.243	1.354 (60,40%)	385 (17,20%)	237 (10,60%)	267 (11,80%)			5,38%	14,54%	80,58%		98,87%
	10H8	1.354 (60,40%)	385 (17,20%)	237 (10,60%)	267 (11,80%)			5,38%	14,54%	80,58%		98,87%
Local	1.291	522 (40,40%)	226 (17,50%)	183 (14,2%)	360 (27,90%)							
	Local	522 (40,40%)	226 (17,50%)	183 (14,2%)	360 (27,90%)							
Willmore C, 2005	44	10H8	745 (57,70%)	236 (18,30%)	135 (10,40%)			175 (13,60%)	20%	18,18%		93,75%
	44	Hercep Test™	10 (23,80%)	5 (11,9%)	11 (26,20%)	16 (38,10%)		20%	20%	18,18%		93,75%



9 788496 990029

Precio: 6 €



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO