



SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
 DIVISIÓN DE PLANIFICACIÓN SANITARIA
 DEPARTAMENTO EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS Y SALUD BASADA EN EVIDENCIA

RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica de Cáncer de mama en personas de 15 años y más - 2019

A. PREGUNTA CLÍNICA

En mujeres con cáncer de mama premenopáusicas o menor de 35 años RH (+) que han recibido QMT o N(+) o G3 ¿Se debe “realizar supresión ovárica + hormonoterapia” en comparación a “solo hormonoterapia”?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Mujeres con cáncer de mama premenopáusicas o menor de 35 años RH (+) que han recibido QMT o N(+) o G3.

Intervención: Realizar supresión ovárica + hormonoterapia.

Comparación: Solo hormonoterapia.

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, calidad de vida, recaídas, efectos adversos serios.

B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre cáncer de mama (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

Los resultados de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas analizando estudios en mujeres premenopáusicas RH (+) con cáncer de mama, en las cuales a un grupo se le realizó supresión ovárica más hormonoterapia y a otro grupo se le realizó solo hormonoterapia. Se identificaron 2 revisiones sistemáticas que incluyeron 4 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “Matriz de evidencia”¹, en el siguiente enlace: [Supresión ovárica más terapia hormonal en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama RH\(+\)](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	2 [1-2]
Estudios primarios	4 ensayos aleatorizados [3-6]

Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que todas las revisiones sistemáticas y ensayos son relevantes, ya que abordan específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel.

Además, se analizó un artículo provisto por el equipo de expertos participantes del panel convocado para elaborar la guía [7], el cual corresponde a una nueva publicación de un ensayo incluido en la matriz [3], por lo que fue incluido en el análisis.

Estimador del efecto

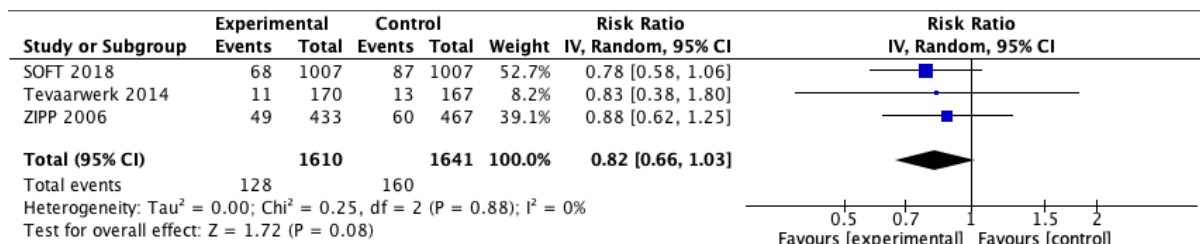
Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que ninguna revisión sistemática cumple con todos los requisitos metodológicos establecidos para el presente informe, es decir, incluir los estudios primarios relevantes y entregar un estimador agregado del efecto para los desenlaces de interés. Por lo tanto, se decidió rehacer el metanálisis directamente a partir de los estudios primarios considerados relevantes [4,5,7] para construir la tabla de resumen de resultados.

Uno de los ensayos [6] no reportó los datos por separado de la población de interés, por lo que no fue incluido en el análisis.

¹ **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Metanálisis

Mortalidad



Eventos adversos serios

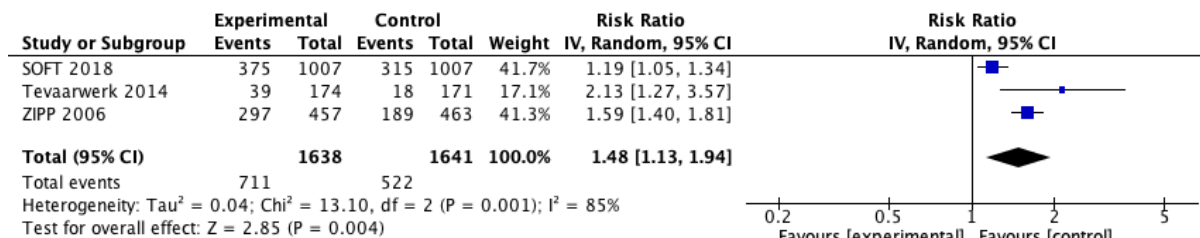





Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

SUPRESIÓN OVÁRICA + HORMONOTERAPIA EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA PREMENOPÁUSICAS O MENOR DE 35 AÑOS RH (+) QUE HAN RECIBIDO QMT O N(+) O G3.						
Pacientes	Mujeres con cáncer de mama premenopáusicas o menor de 35 años RH (+) que han recibido QMT o N(+) o G3					
Intervención	Realizar supresión ovárica + hormonoterapia.					
Comparación	Solo hormonoterapia.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Pacientes/ estudios	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN supresión ovárica	CON supresión ovárica	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad (seguimiento entre 5 y 10 años)	RR 0,82 (0,66 a 1,03) -- 3251 pacientes/ 3 ensayos [4,5,7]	98 por 1000	80 por 1000	Diferencia: 18 menos (33 menos a 3 más)	 Baja	Agregar supresión ovárica a hormonoterapia podría disminuir la mortalidad en mujeres con cáncer de mama premenopáusicas o menores de 35 años RH (+) que han recibido QMT o N(+) o G3 , pero la certeza de la evidencia es baja.
Calidad de vida (seguimiento a 6 años)	Un ensayo [7] (2.014 pacientes) reportó que no hubo diferencias entre los grupos en la calidad de vida, medida en indicadores globales del estado de ánimo, el bienestar físico y adaptación a la enfermedad.				 Moderada	Agregar supresión ovárica a hormonoterapia probablemente tiene poco impacto en la calidad de vida en mujeres con cáncer de mama premenopáusicas o menores de 35 años RH (+) que han recibido QMT o N(+) o G3.
Recaídas	El desenlace recaídas no fue medido o reportado por los ensayos.				--	--
Efectos adversos serios** (Seguimiento entre 5 a 7 años)	RR 1,48 (1,13 a 1,94) -- 3279 pacientes/3 ensayos [4,5,7]	318 por 1000	471 por 1000	Diferencia: 153 más (41 a 299 más)	 Moderada	Agregar supresión ovárica a hormonoterapia probablemente aumenta los eventos adversos serios tales como bochornos severos, ganancia de peso severa, problemas psiquiátricos severos (depresión o ansiedad), neurológicos (confusión o somnolencia), entre otros, en mujeres con cáncer de mama premenopáusicas o menor de 35 años RH (+) que han recibido QMT o N(+) o G3.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.*Los riesgos **SIN supresión ovárica** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON supresión ovárica** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

**Un evento adverso serio tales como bochornos severos, ganancia de peso severa, problemas psiquiátricos severos (depresión o ansiedad), neurológicos (confusión o somnolencia, entre otros)

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que los ensayos no fueron ciegos.² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.

Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2019

REFERENCIAS

1. Chlebowski RT, Pan K, Col NF. Ovarian suppression in combination endocrine adjuvant therapy in premenopausal women with early breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2017;161(2):1-6.
2. Yan S, Li K, Jiao X, Zou H. Tamoxifen with ovarian function suppression versus tamoxifen alone as an adjuvant treatment for premenopausal breast cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *OncoTargets and therapy*. 2015;8:1433-41.
3. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, Bonnefoi HR, Climent MA, Da Prada GA, Burstein HJ, Martino S, Davidson NE, Geyer CE, Walley BA, Coleman R, Kerbrat P, Buchholz S, Ingle JN, Winer EP, Rabaglio-Poretti M, Maibach R, Ruepp B, Giobbie-Hurder A, Price KN, Colleoni M, Viale G, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD, SOFT Investigators, International Breast Cancer Study Group. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(5):436-46.
4. Baum M, Hackshaw A, Houghton J, Rutqvist None, Fornander T, Nordenskjold B, Nicolucci A, Sainsbury R, ZIPP International Collaborators Group. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2006;42(7):895-904.
5. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, Fetting JH, Cella D, Wagner LI, Martino S, Ingle JN, Sparano JA, Solin LJ, Wood WC, Robert NJ. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(35):3948-58.
6. Adjuvant Breast Cancer Trials Collaborative Group. Ovarian ablation or suppression in premenopausal early breast cancer: results from the international adjuvant breast cancer ovarian ablation or suppression randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(7):516-25.
7. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, Gómez HL, Tondini C, Ciruelos E, Burstein HJ, Bonnefoi HR, Bellet M, Martino S, Geyer CE Jr, Goetz MP, Stearns V, Pinotti G, Puglisi F, Spazzapan S, Climent MA, Pavesi L, Ruhstaller T, Davidson NE, Coleman R, Debled M, Buchholz S, Ingle JN, Winer EP, Maibach R, Rabaglio-Poretti M, Ruepp B, Di Leo A, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Regan MM; SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):122-137.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 (((("people with" OR "women with") AND ((proven OR confirm* OR diagnosed OR verified) AND (histologically* OR pathologically* OR histopathologically*)) OR "histologically-confirmed" OR "biopsy proven" OR "biopsy-proven"))
- #2 (((breast* OR mammary*) AND (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR maligna* OR adenocar*))))
- #3 (ovar* AND (ablati* OR suppress*))
- #4 #1 AND #2 AND #3