



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 RH (+) postmenopáusicas tratadas ¿Se debe “usar bifosfonatos o modificadores del metabolismo óseo (pamidronato/ibandronato/ácido zoledrónico/denosumab)” en comparación a “no usar”?

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

Población: Mujeres con cáncer de mama RH (+) postmenopáusicas tratadas

Intervención: Usar bifosfonatos o modificadores del metabolismo óseo (pamidronato/ibandronato/ácido zoledrónico/denosumab)

Comparación: No usar

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, calidad de vida, fracturas vertebrales, eventos adversos, osteonecrosis de mandíbula.

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 que analizan estudios en mujeres con cáncer de mama y receptores hormonales positivos, en los cuales se evalúa un grupo que recibe una terapia modificadora del metabolismo óseo agregado al tratamiento estándar, en comparación a otro que recibe placebo (o no tratamiento) más tratamiento estándar. Se identificó 1 revisión sistemática [1] que realizó un análisis por subgrupo para la población de interés, pero no reporta los ensayos utilizados para éste, por lo que no se pudo construir una matriz de evidencia.

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	1 [1]
Estudios primarios	No detallados por la revisión sistemática

Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la única revisión sistemática identificada, la cual no reportaba ninguno de los desenlaces priorizados por el panel y no reportaba los ensayos incluidos en ella. Por lo tanto, se decidió extender la búsqueda a través de síntesis amplias (concepto que incluye guías clínicas, revisiones panorámicas, entre otras), evaluando los siguientes:

- American Society of Clinical Oncology [2]
- World Health Organization 2019 [3]
- European Society of Medical Oncology 2019 [4]
- German Gynecological Oncology Group (AGO) 2019 [5]

Encontrando 2 guías [2,5] cuyas conclusiones se basan en un ensayo [6] que aborda exactamente la pregunta de interés.

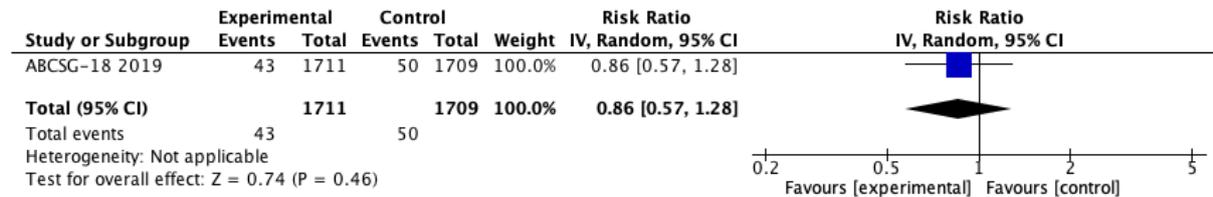
Además, se analizaron dos revisiones sistemáticas provistas por el equipo de expertos participantes del panel convocado para elaborar la guía [7,8]. Sin embargo, y a pesar de que se considera un estudio relevante para la pregunta, estas no realizan un análisis de subgrupo para la población de interés, por lo que no fueron incluidas en el análisis.

Estimador del efecto

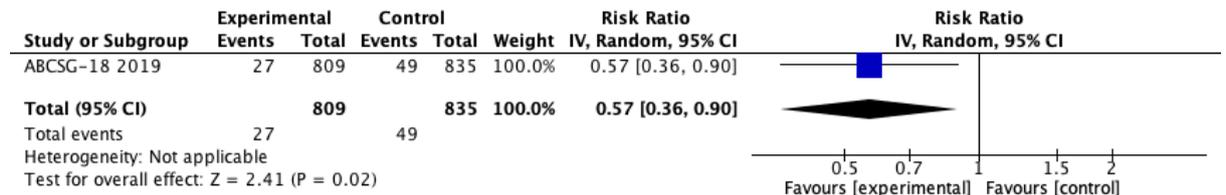
A partir del análisis de la evidencia, se concluyó que existe un estudio primario identificado a partir de las síntesis de evidencia sistemática que aborda directamente la pregunta de interés, por lo que se decidió realizar el análisis directamente a partir de éste para construir la tabla de resumen de resultados o Tabla SoF (GRADE Summary of Findings Table).

Metanálisis

Mortalidad



Fracturas



Eventos

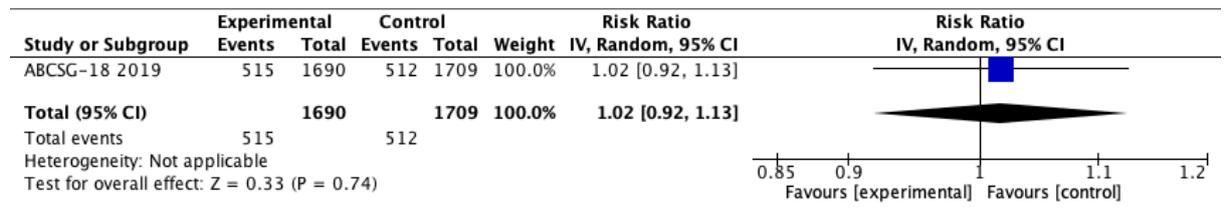


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

BIFOSFONATOS O MODIFICADORES DEL METABOLISMO ÓSEO EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA						
Pacientes	Mujeres con cáncer de mama RH (+) postmenopáusicas tratadas					
Intervención	Usar bifosfonatos (BFF) o modificadores del metabolismo óseo (MMO)					
Comparación	No usar					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
	-- Pacientes/ estudios	SIN BFF o MMO	CON BFF o MMO	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad (seguimiento a 5,5 años)	RR 0,86 (0,57 a 1,28) -- 3420 pacientes/ 1 ensayo [6]	29 por 1000	25 por 1000	Diferencia: 4 menos (13 menos a 8 más)	 Baja	Usar bifosfonatos o modificadores del metabolismo óseo comparado con no usar en mujeres con cáncer de mama RH (+) postmenopáusicas tratadas podría tener poco impacto en la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
Calidad de vida	No fue medido o reportado por los estudios.				--	--
Nuevas fracturas vertebrales (seguimiento a 3 años)	RR 0,57 (0,36 a 0,90) -- 1644 pacientes/ 1 ensayo [6]	59 por 1000	33 por 1000	Diferencia: 26 menos (38 menos a 6 menos)	 Moderada	Usar bifosfonatos o modificadores del metabolismo óseo comparado con no usar en mujeres con cáncer de mama RH (+) postmenopáusicas tratadas probablemente disminuye la incidencia de nuevas fracturas vertebrales.
Eventos adversos serios** (seguimiento a 3 años)	RR 1,02 (0,92 a 1,13) -- 3399 pacientes/ 1 ensayo [6]	300 por 1000	306 por 1000	Diferencia: 6 más (24 menos a 39 más)	 Baja	Usar bifosfonatos o modificadores del metabolismo óseo comparado con no usar en mujeres con cáncer de mama RH (+) postmenopáusicas tratadas podría tener poco impacto en la incidencia de eventos adversos serios, pero la certeza de la evidencia es baja.
Osteonecrosis de mandíbula (seguimiento a 3 años)	Un ensayo [6] reportó que no se observaron casos de osteonecrosis de mandíbula en ninguno de los grupos.				 Baja	Usar bifosfonatos o modificadores del metabolismo óseo comparado con no usar en mujeres con cáncer de mama RH (+) postmenopáusicas tratadas podría no tener impacto en la incidencia de osteonecrosis de mandíbula, pero la certeza de la evidencia es baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

*Los riesgos SIN BFF o MMO están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON BFF o MMO (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

**Evento adversos serios se refiere a cualquier evento que resulte en la muerte, pone en peligro la vida, requiere hospitalización, resulta en una incapacidad continua o significativa o interfiere sustancialmente con las funciones normales de la vida, o causa una anomalía congénita o un defecto congénito.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que en el ensayo no fue ciego para los evaluadores. Además no fueron reportados todos los resultados de los desenlaces incluidos en el protocolo.² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente. En el desenlace osteonecrosis de mandíbula se decidió disminuir un nivel adicional debido a que corresponde a un único ensayo y no reporta eventos.

Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2019.

REFERENCIAS

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Coleman R, Powles T, Paterson A, Gnani M, Anderson S, Diel I, Gralow J, von Minckwitz G, Moebus V, Bergh J, Pritchard KI, Bliss J, Cameron D, Evans V, Pan H, Peto R, Bradley R, Gray R. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* (London, England). 2015;386(10001):1353-61.
2. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, Clemons MJ, Dillmon MS, Frank ES, Gandhi S, Gupta R, Mates M, Moy B, Vandenberg T, Van Poznak CH. Use of Adjuvant Bisphosphonate and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 20;35(18):2062-2081.
3. World Health Organization [internet]. Guidelines for management of breast cancer. [citado agosto 13 de 2019]. Disponible desde: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/119806>
4. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019; 3 (8), 1194–1220
5. Thill M, Jackisch C, Janni W, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care* 2019;14:247-255.
6. Gnani M, Pfeiler G, Steger GG, Egle D, Greil R, Fitzal F, Wette V, Balic M, Haslbauer F, Melbinger-Zeinitzer E, Bjelic-Radacic V, Jakesz R, Marth C, Sevela P, Mlineritsch B, Exner R, Fesl C, Frantal S, Singer CF; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Mar;20(3):339-351.
7. Ibrahim MF, Mazzarello S, Shorr R, Vandermeer L, Jacobs C, Hilton J, Hutton B, Clemons M. Should de-escalation of bone-targeting agents be standard of care for patients with bone metastases from breast cancer? A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015 Nov;26(11):2205-13.
8. O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct 30;10:CD003474.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 (breast* OR mammary*)
- #2 (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR maligna* OR adenocar*)
- #3 (((osteop* OR bone* OR fracture*) AND (agent OR agents OR pharmaco* OR drug* OR medic*)) OR rankl* OR denosumab* OR Prolia* OR Xgeva* OR diphosphonate* OR bisphosphonate* OR biphosphonate* OR zoledron* OR Reclast* OR Zometa*)
- #4 #1 AND #2 AND #3