



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

RECOMENDACIÓN DE PRONÓSTICO

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

Guía de Práctica Clínica de Cáncer de mama - 2019

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con carcinoma infiltrante ¿Se debe “realizar 4 marcadores tumorales (RE, RPg, HER2 y Ki 67)” en comparación a “realizar 3 marcadores tumorales (RE, RPg y HER2)”?

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

Población: Personas con carcinoma infiltrante.

Intervención: Realizar 4 marcadores tumorales (RE, RPg, HER2 y Ki 67).

Comparación: Realizar 3 marcadores tumorales (RE, RPg y HER2).

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, recaída, necesidad de quimioterapia, calidad de vida.

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 personas con cáncer de mama, en los cuales a un grupo se le realizó un estudio para el marcador Ki 67 comparado con no realizarlo y que hubiesen medido desenlaces clínicos en los pacientes y/o cambios en la toma de decisiones terapéuticas (impacto diagnóstico). Sin embargo, sólo se identificaron revisiones sistemáticas evaluando el valor pronóstico asociado a Ki 67 [1-18]. Debido a la alta heterogeneidad de los diseños de estudio, contexto y población, no fue posible construir una matriz de evidencia.

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	18 [1-18]
Estudios primarios	Más de 50 estudios observacionales**

** No fue posible estimar el total de estudios relevantes dentro de la matriz de evidencia, ya que no fue posible construirla.

Selección de la evidencia

Dado que no se identificaron revisiones sistemáticas del impacto del test, se extendió la búsqueda a través de síntesis amplias (concepto que incluye guías clínicas, revisiones panorámicas, entre otras), evaluando los siguientes:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) [19].
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) [20].
- European Group on Tumor Markers (EGTM) [21].

Sin embargo, tampoco se identificó evidencia en las síntesis amplias sobre el impacto clínico de realizar ki-67.

Además, se analizaron 14 artículos provistos por el equipo de expertos participantes del panel convocado para elaborar la guía [8,11,25-36]. Sin embargo, tampoco se encontraron estudios que permitieran estimar el impacto clínico de realizar Ki-67.

Por lo que, con el fin de mantener informado al panel de expertos convocado por MINSAL, se decidió construir la tabla de resumen de resultados con evidencia indirecta proveniente de la capacidad predictiva del test a partir de las diferentes revisiones sistemáticas.

Estimador del efecto

No aplica.

Metanálisis

No aplica.

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

REALIZAR 4 MARCADORES TUMORALES (RE, RPg, HER2 Y Ki 67) COMPARADO CON REALIZAR 3 MARCADORES TUMORALES (RE, RPg Y HER2) EN PERSONAS CON CARCINOMA INFILTRANTE			
Pacientes	Personas con carcinoma infiltrante.		
Intervención	Realizar 4 marcadores tumorales (RE, RPg, HER2 y Ki 67).		
Comparación	Realizar 3 marcadores tumorales (RE, RPg y HER2).		
Desenlaces	Efectos	Certeza de la evidencia (GRADE)*	Mensajes clave en términos sencillos
Impacto clínico*	<p>No se encontraron estudios que evalúen el impacto clínico de agregar Ki-67 en carcinoma infiltrante. Sin embargo, se identificó evidencia que puede informar la decisión de manera indirecta:</p> <p>La presencia de Ki-67 predice un aumento del 95% en el riesgo de mortalidad (HR 1,95; IC 95% 1,70 a 2,24) [3]. Este efecto varía en magnitud (pero no en dirección) cuando cambia la población (cáncer precoz, previo a quimioterapia, posterior a quimioterapia, seguimiento, entre otros).</p>	<p>⊕○○○^{1,2,3} Muy baja</p>	<p>No es posible establecer con claridad si agregar Ki-67 a los marcadores tumorales tiene impacto clínico, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.</p>
<p>IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.</p> <p>GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.</p> <p>*Impacto clínico se refiere a cualquier desenlace que tenga impacto directo o indirecto en el manejo de los pacientes (tales como mortalidad, recaída, necesidad de quimioterapia, calidad de vida).</p> <p>¹ Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que las estimaciones provienen de la capacidad predictiva del test y las conductas que pueden seguir al resultado positivo del marcador son variadas y no están claramente establecidas.</p> <p>² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que la mayoría de los estudios tienen limitaciones (casos-controles, cohorte retrospectiva).</p> <p>³ Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por inconsistencia, debido a que se observó heterogeneidad sustantiva (I²>70% en la mayoría de metanálisis de las revisiones).</p> <p>Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2019.</p>			

REFERENCIAS

1. Chalkidou A, Landau DB, Odell EW, Cornelius VR, O'Doherty MJ, Marsden PK. Correlation between Ki-67 immunohistochemistry and 18F-Fluorothymidine uptake in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2012;48(18):3499-513.
2. Chen X, He C, Han D, Zhou M, Wang Q, Tian J, Li L, Xu F, Zhou E, Yang K. The predictive value of Ki-67 before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Future oncology (London, England)*. 2017;13(9):843-857.
3. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart-Gebhart MJ, Paesmans M. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *British journal of cancer*. 2007;96(10):1504-13.
4. El Benna H, Zribi A, Laabidi S, Haddaoui A, Mlika M, Skhiri H, Afrit M, Rahal K, Boussen H. Ki-67: role in diagnosis, prognosis and follow-up after treatment of breast cancers. *La Tunisie medicale*. 2015;93(12):737-41.
5. Gui Y., Xu S., Yang X., Gu L., Zhang Z., Luo X., Chen L.. A meta-analysis of biomarkers for the prognosis of triple-negative breast cancer patients. *Biomarkers in Medicine*. 2016;10(7):771-790
6. Kontzoglou K, Palla V, Karaolani G, Karaiskos I, Alexiou I, Pateras I, Konstantoudakis K, Stamatakos M. Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis. *Oncology*. 2013;84(4):219-25.
7. Li L, Han D, Wang X, Wang Q, Tian J, Yao J, Yuan L, Qian K, Zou Q, Yi W, Zhou E, Yang K. Prognostic values of Ki-67 in neoadjuvant setting for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Future oncology (London, England)*. 2017;13(11):1021-1034.
8. Liu Y, Yin W, Yan T, Du Y, Shao Z, Lu J. The clinical significance of Ki-67 as a marker of prognostic value and chemosensitivity prediction in hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of the published literature. *Current medical research and opinion*. 2013;29(11):1453-61.
9. Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin PM, Jacquemier J, Penault-Llorca F, Tubiana-Mathieu N, Sigal-Zafrani B, Arnould L, Gompel A, Egele C, Poulet B, Clough KB, Crouet H, Fourquet A, Lefranc JP, Mathelin C, Rouyer N, Serin D, Spielmann M, Haugh M, Chenard MP, Brain E, de Cremoux P, Bellocq JP. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast cancer research and treatment*. 2012;132(3):895-915.
10. Lyman G.H., Culakova E., Poniewierski M.S., Wogu A.F., Barry W., Ginsburg G.S., Marcom P.K., Ready N., Abernethy A., Geradts J., Hwang S., Kuderer N.M.. Ki67 as a Predictive Marker of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Early-Stage Breast Cancer (ESBC): A Systematic Review and Evidence Summary. *Cancer Research*. 2012
11. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast cancer research and treatment*. 2015;153(3):477-91.
12. Poulakaki N, Makris GM, Papanota AM, Marineli F, Marinelis A, Battista MJ, Boehm D, Psyrris A, Sergentanis TN. Ki-67 Expression as a Factor Predicting Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical breast cancer*. 2018;18(2):157-167.e6.

13. Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Associations Between PET Parameters and Expression of Ki-67 in Breast Cancer. *Translational oncology*. 2019;12(2):375-380.
14. Surov A., Meyer H.J., Wienke A.. Associations Between PET Parameters and Expression of Ki-67 in Breast Cancer. *Translational Oncology*. 2019;12(2):375-380.
15. Tao M., Chen S., Zhang X., Zhou Q.. Ki-67 labeling index is a predictive marker for a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2017;96(51):e9384.
16. Varga Z, Cassoly E, Li Q, Oehlschlegel C, Tapia C, Lehr HA, Klingbiel D, Thürlimann B, Ruhstaller T. Standardization for Ki-67 assessment in moderately differentiated breast cancer. A retrospective analysis of the SAKK 28/12 study. *PloS one*. 2015;10(4):e0123435.
17. Xavier, Nilton Leite, Menke, Carlos Henrique, Uchoa, Diego de Mendonça, Canterjl, Melina Braude, Poltronieri, Lara Rech, Cericatto, Rodrigo. Correlations of the expression of the receptor of vascular endothelial growth factor (VEGF) and ki-67 with phatological variables in breast cancer patients. *Rev. bras. mastologia*. 2011;21(1):25-30.
18. Zhang G, Xie W, Liu Z, Lin C, Piao Y, Xu L, Guo F, Xie X. Prognostic function of Ki-67 for pathological complete response rate of neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Tumori*. 2014;100(2):136-42.
19. 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.
20. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. (2). Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 34(10), 1134.
21. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer* 2017; 75: 284–298.
22. Nitz U, Gluz O, Huober J et al. Final analysis of the prospective WSGAGO EC-doc versus FEC phase III trial in intermediate-risk (pN1) early breast cancer: efficacy and predictive value of Ki67 expression. *Ann Oncol* 2017; 28(11): 2899.
23. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer* 2017; 75: 284–298.
24. Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology* 2017; 49(2): 166–171.
25. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009 May 20;101(10):736-50.
26. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1533-46.
27. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E, Zabaglo L, Mallon E, Green AR, Ellis IO, Howell A, Buzdar AU, Forbes JF. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2

- immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10;29(32):4273-8.
28. DeCensi A, Guerrieri-Gonzaga A, Gandini S, Serrano D, Cazzaniga M, Mora S, Johansson H, Lien EA, Pruneri G, Viale G, Bonanni B. Prognostic significance of Ki-67 labeling index after short-term presurgical tamoxifen in women with ER-positive breast cancer. *Ann Oncol.* 2011 Mar;22(3):582-7
 29. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, Ellis M, Henry NL, Hugh JC, Lively T, McShane L, Paik S, Penault-Llorca F, Prudkin L, Regan M, Salter J, Sotiriou C, Smith IE, Viale G, Zujewski JA, Hayes DF; International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Nov 16;103(22):1656-64.
 30. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, Ferree S, Storhoff J, Schaper C, Cuzick J. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2013 Aug 1;31(22):2783-90
 31. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2206-23.
 32. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel).* 2013 May;8(2):102-9.
 33. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, Ortmann O. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Jun;139(2):539-52.
 34. Kim KI, Lee KH, Kim TR, Chun YS, Lee TH, Park HK. Ki-67 as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Breast Cancer.* 2014 Mar;17(1):40-6.
 35. Sestak I, Dowsett M, Sgroi D, Erlander M, Ferree S, Cowens J, W., & Cuzick M. (2012). Comparison of five different scores for the prediction of late recurrence for oestrogen receptor-positive breast cancer. *Ann Oncol*, 24(suppl 3), iii29-iii37.
 36. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 10;26(5):721-8.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 breast*
- #2 mammary*
- #3 mammography
- #4 mastectomy
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 cancer*
- #7 neoplas*
- #8 tumor*
- #9 tumour*
- #10 carcinoma*
- #11 maligna*

- #12 adenocar*
- #13 metastas*
- #14 mass
- #15 masses
- #16 nodul*
- #17 oncolog*
- #18 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17\
- #19 (ki67 OR "ki-67" OR "ki 67")
- #20 #5 AND #18 AND #19