



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Determinación del índice de
proliferación Ki-67 en pacientes con
cáncer de mama temprano***

**Ki-67 proliferative index in patients with early breast
cancer**

Informe de Respuesta Rápida N°419

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Agosto de 2015

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dr. Lucas González
Dr. Ariel Bardach
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: *este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.*

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 419

Determinación del índice de proliferación Ki-67 en pacientes con cáncer de mama temprano.

Fecha de realización: Agosto de 2015
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dra. Analía López
Dra. Dolores Macchiavello
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Ruth Ruano Gándara
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto

Para Citar este informe:

Gonzalez L, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Determinación del índice de proliferación Ki-67 en pacientes con cáncer de mama temprano.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 419, Buenos Aires, Argentina. Agosto 2015. Disponible en www.iecs.org.ar.

DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE PROLIFERACIÓN KI-67 EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TEMPRANO

CONCLUSIONES

La evidencia encontrada que respalda la determinación del índice de proliferación Ki-67 como factor pronóstico en mujeres con cáncer de mama temprano es de moderada calidad metodológica. La misma se basa en el análisis retrospectivo de muestras seleccionadas y heterogéneas de pacientes, las cuales sugieren que un valor elevado se asociaría con una mayor probabilidad de recurrencia y muerte por cáncer de mama.

Los resultados sobre su capacidad de predecir el beneficio de indicar tratamiento con quimioterapia adyuvante en aquellas pacientes con un valor elevado provienen de estudios de baja calidad metodológica, los cuales a su vez muestran resultados contradictorios.

No existe consenso entre las principales sociedades internacionales con respecto a su uso dentro del estudio sistemático de la paciente con cáncer de mama temprano. La falta de definición de un valor de corte para la determinación de un resultado como elevado, así como de estudios que evalúen la modificación en la decisión terapéutica y su posterior impacto clínico luego de realizada, limitan su recomendación.

KI-67 PROLIFERATIVE INDEX IN PATIENTS WITH EARLY BREAST CANCER

CONCLUSIONS

The evidence supporting Ki-67 proliferative index as prognostic factor in women with early breast cancer is of moderate methodological quality. This is based on the retrospective analysis of selected and heterogeneous samples of patients, which suggest that a high index would be associated with higher chances of recurrence and death due to breast cancer.

The results on its ability to predict the benefit of adjuvant chemotherapy in those patients with high index come from low methodological quality studies which also show contradictory results.

There is no consensus among the main international societies on its systematic use in patients with early breast cancer. Not having a defined cut-off value to determine an index as high or studies assessing changes in treatment decision making and its subsequent clinical impact, limit its recommendation.

1. CONTEXTO CLÍNICO

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres a nivel mundial.¹ Argentina se encuentra entre los países con mayores tasas de incidencia y mortalidad. Aproximadamente cada año se diagnostican más de 17.000 casos nuevos y mueren 5.400 mujeres, lo que corresponde a una tasa de incidencia y mortalidad de 74 y 20,1 por 100.000 habitantes.²

El 70% de los casos se encuentra en estadios tempranos al momento del diagnóstico (estadio I 44%, estadio IIa 24%). Cerca del 20% de los pacientes en estadio I y el 57% en estadio IIa son sometidos a tratamientos de quimioterapia con intención curativa. En este contexto el uso de quimioterapia adyuvante provoca una reducción del riesgo de recurrencia y muerte del 35% y 25% respectivamente. Sin embargo, el beneficio absoluto depende directamente de la probabilidad de recurrencia.³

Actualmente la estimación del riesgo de recurrencia se basa en diversos criterios clínicos y anatómo-patológicos ocasionando una gran heterogeneidad en la decisión del uso de quimioterapia. Los factores pronósticos más importantes son la edad del paciente, el tamaño tumoral, grado de diferenciación, el número de ganglios linfáticos afectados, el estado de los receptores hormonales (RH) y la sobre-expresión del gen HER2. Múltiples algoritmos se han publicado y validado para estimar las tasas de recurrencia y muerte (sus nombres en inglés: *Adjuvant Online; Predict Plus; Nottingham Prognostic Index*).^{4,5,6}

La proliferación celular juega un rol fundamental en la clasificación del grado de diferenciación histológica. Según la escala de Scarff-Bloom-Richardson el grado histológico (bien, moderado o pobremente diferenciado) se establece teniendo en cuenta el nivel de diferenciación glandular, el pleomorfismo nuclear y el índice mitótico. Este último se determina de acuerdo al número de mitosis observadas durante el examen de 10 campos a 40 aumentos.⁶

El índice de expresión de la proteína Ki-67 es una forma de medir la proliferación celular del tumor, utilizando técnicas de inmuno-histoquímica. En este documento se plantea su determinación en pacientes con CM temprano como factor pronóstico, como así también su capacidad de predecir el beneficio de administrar tratamiento adyuvante.

2. TECNOLOGÍA

El antígeno Ki-67 es una proteína nuclear no histona compuesta por una doble banda de 395 y 345 Kd. Se encuentra ausente en las células quiescentes o sin replicación, alcanzando niveles máximos de expresión durante la mitosis.^{7,8}

La medición de su expresión se hace mediante técnicas de inmuno-histoquímica sobre material incluido en parafina, obtenido por punción con aguja gruesa (biopsia de tipo *core* o sistema de vacío) o de manera quirúrgica. El valor o índice de Ki-67 es la expresión del porcentaje de células con tinción positiva entre el número total de células neoplásicas por área, recomendándose realizar el recuento de al menos 500 células malignas (preferiblemente 1000 células).⁷

Se pueden emplear diferentes anticuerpos monoclonales contra la Ki-67 para su determinación, sin embargo actualmente el MIB1 es considerado el estándar. Dada la falta de estandarización y complejidad de la prueba, se ha encontrado una gran variabilidad en los resultados. Esta variabilidad ha generado controversia en cuanto a su interpretación final.⁷

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura sobre el índice Ki-67 en cáncer de mama.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia:(((Ki-67 Antigen[Mesh] OR Ki-67 Antigen[tiab] OR "Ki 67" Antigen[tiab] OR Ki67 Antigen[tiab]) and (breast neoplasms[mesh] or breast neoplasm*[tiab] or breast tumor* or breast ca* [tiab] or malignant neoplasm of breast[tiab] or malignant tumor of breast[tiab]))).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

No se encontraron estudios que evaluaran de manera prospectiva y aleatorizada la indicación de tratamiento adyuvante y su posterior impacto clínico en base al resultado del índice Ki-67 en mujeres con diagnóstico de CM temprano. Para el siguiente informe se incluyeron tres revisiones sistemáticas, que evaluaron su rol como factor pronóstico y predictivo, nueve guías de práctica clínica y tres políticas de cobertura.

Liu y colaboradores publicaron en el año 2013 un meta-análisis donde se analizó el valor pronóstico y predictivo del Ki-67 en pacientes con CM.⁹ Los resultados de cinco ECA con 4512 mujeres fueron analizados de manera retrospectiva. Los estudios incluidos fueron heterogéneos al evaluar el riesgo de recurrencia de cada población analizada (estado menopáusico, metástasis a nivel ganglionar), el valor de corte para la definición de Ki-67 elevado (de 10 a 30%) y el tratamiento realizado. Al evaluar su valor pronóstico, aquellos individuos con Ki-67 bajo tuvieron un mayor período libre de recurrencia (PLR) (RR 0,53; IC 95%: 0,45–0,6; $p < 0,01$; I^2 : 35,7%) y de supervivencia global (SG) (RR 0,32; IC 95%: 0,25–0,42; $p < 0,01$). Al evaluar su valor predictivo un solo ECA mostró que un valor de Ki-67 elevado permitiría discriminar aquellos pacientes en los cuales adicionar taxanos o capecitabina al tratamiento adyuvante aumentaría el PLR (RR 0,60; IC 95%: 0,39-0,90; I^2 : 0%). Sin embargo en otro ECA no fue capaz de discriminar aquellos individuos que se beneficiarían del uso de hormonoterapia.

En el año 2008 Stuart-Harris y colaboradores publicaron un meta-análisis donde se evaluó el valor pronóstico de diferentes marcadores de proliferación celular (Ki-67, índice mitótico, antígeno nuclear de proliferación celular y timidina o bromodeoxirudina).¹⁰ No se evaluó de manera comparativa el valor pronóstico de los diferentes marcadores. Un total de 43 estudios con 15790 pacientes evaluaron el rol de Ki-67 entre 1995 y 2004. Los estudios mostraron una marcada heterogeneidad al evaluar el valor de corte para definir Ki-67 elevado (oscilando el mismo entre cero y 28,6%) y en el anticuerpo utilizado para su estimación (MIB1, Ki-67, KiS1, KiS2, KiS5, KiS11 o la combinación de alguno de ellos). Un valor elevado de Ki-67 se asoció a mayor mortalidad (HR 1,73; IC 95%: 1,37-2,17) y probabilidad de recurrencia (HR 1,84; IC 95%: 1,62 – 2,10). Los autores concluyeron que estos resultados se asociaban a un alto índice de heterogeneidad y sesgo de publicación. Sin embargo no se modificaron al realizar un análisis conservador a través del método “*fill and trim*”.

Azambuja y colaboradores publicaron en el año 2007 otro meta-análisis en el que se evaluó el Ki-67 como factor pronóstico en pacientes con CM temprano.¹¹ El mismo comprendió estudios publicados entre el año 1989 y 2006. Se incluyeron en el análisis 46 estudios con un total de 12.155 pacientes. Los estudios fueron heterogéneos al evaluar el riesgo de recurrencia de la población, los anticuerpos utilizados para la determinación, así como el valor de corte para la definición de un Ki-67 elevado (oscilando entre 3,5–34%). Un valor elevado se asoció con mayor mortalidad (HR 1,95; IC 95%: 1,7 - 2,24; $p < 0,01$) y probabilidad de recurrencia (HR 1,93; IC 95%: 1,74 – 2,14; $p < 0,01$). Se observó el mismo resultado al analizar el subgrupo de mujeres con ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares independientemente de la presencia de otros factores de mal pronóstico (SG HR 2,54; IC 95%: 1,65 – 3,91; $p < 0,01$) y PLR (HR 2,31; IC 95%: 1,83 – 2,92; $p < 0,01$).

Guías de Práctica Clínica.

En Estados Unidos la guía elaborada por la Red de Centros para el tratamiento del Cáncer en el año 2015 (NCCN, del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) aconseja el uso de factores clínicos y anatómo-patológicos para establecer el riesgo de recurrencia y guiar el tratamiento. La determinación del Ki-67 es desaconsejada.¹³

La Sociedad Europea de Oncología Clínica (ESMO, del inglés *European Society for Medical Oncology*) y el Consenso Internacional de Expertos en CM de St. Gallen recomiendan la determinación sistemática del Ki-67 junto con la expresión de RH y del gen HER2 para la clasificación del subtipo histológico.^{14,15} De esta manera los tumores pueden ser discriminados en cinco grupos (Luminal A, Luminal B, Luminal B tipo HER2, HER2 y Triple Negativo) permitiendo guiar el tratamiento adyuvante. Un valor elevado de Ki-67 es un indicador independiente para el uso de quimioterapia adyuvante. Si bien en el año 2013 el consenso consideró un valor mayor al 20% como elevado, en el año 2015 se consideró el umbral de 20 a 29%, recomendando la adopción como parámetro de referencia el establecido por el laboratorio local. En ambos consensos se dejaron manifiestas las preocupaciones con respecto a la falta de estandarización de la técnica.

Las recomendaciones del grupo Alemán de Ginecología Oncológica (AGO, del inglés *German Gynaecological Oncology Group*) publicadas en el año 2012 no aconsejan la determinación rutinaria del Ki-67.¹⁶

En el año 2007 la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO, del inglés *American Society of Clinical Oncology*) señaló que los datos disponibles al momento de la elaboración de las guías eran insuficientes para recomendar la medición de Ki-67 para la determinación del riesgo de recurrencia en pacientes con CM temprano.¹⁷

Las guías del Ministerio de Salud de Chile, el Sistema Nacional de Salud de México y el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) no mencionan su uso en sus algoritmos de diagnóstico y tratamiento.^{5,18,19}

Políticas de Cobertura

Las aseguradoras de salud estadounidenses consultadas (Aetna, Cigna, Tufts Health) no prestan cobertura a la determinación de Ki-67 en pacientes con diagnóstico de CM temprano.²⁰⁻

22

Costos

El costo aproximado de la determinación del índice Ki-67 es de AR\$900 (pesos argentinos Agosto/2015) equivalentes a aproximadamente U\$S98 (dólares estadounidenses Agosto/2015).

BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. Mar 2015;65(2):87-108.
2. Viniegra M, Paolino M, Arrossi S. Cáncer de mama en Argentina: organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control. *Informe final julio 2010: diagnóstico de situación del Programa Nacional y Programas Provinciales*: Organización Panamericana de la Salud; 2010: http://www.msal.gov.ar/inc/descargas/Publicaciones/cancer_de_mama.pdf. Accessed 23.11.2012.
3. Elizalde R, Bustos J, Barbera L, et al. Características epidemiológicas del cáncer de mama en el área metropolitana de Buenos Aires y La Plata. Estudio de una serie de 4.041 casos del Registro de Cáncer de Mama (RCM) / Epidemiological aspects of breast cancer in metropolitan area of Buenos Aires and La Plata. Study of 4.041 patients of breast cancer registry (RCM). 2013;32(116):253-268. <http://www.fasgo.org.ar/archivos/revista/13-2-2014.pdf>.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Version 2.2015. National Comprehensive Cancer Network; 2015: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed 02.05.2015.
5. Early and locally advanced breast cancer. Diagnosis and treatment. *NICE clinical guideline 80*: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2014: guidance.nice.org.uk/cg80.
6. Bansal C, Pujani M, Sharma KL, Srivastava AN, Singh US. Grading systems in the cytological diagnosis of breast cancer: a review. *Journal of cancer research and therapeutics*. Oct-Dec 2014;10(4):839-845.
7. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *Journal of the National Cancer Institute*. Nov 16 2011;103(22):1656-1664.
8. Luporsi E, Andre F, Spyrtatos F, et al. 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*. Apr 2012;132(3):895-915.
9. 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*. Nov 2013;29(11):1453-1461.
10. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. Aug 2008;17(4):323-334.
11. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Jr., et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *British journal of cancer*. May 21 2007;96(10):1504-1513.
12. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstadter F, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast cancer research and treatment*. Jun 2013;139(2):539-552.
13. Breast Cancer. Version 3. 2015. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*: National Comprehensive Cancer Network; 2015: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
14. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Oct 2013;24 Suppl 6:vi7-23.
15. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Aug 2015;26(8):1533-1546.
16. Scharl A, Thomssen C, Harbeck N. AGO Recommendations for Diagnosis and Treatment of Patients with Early and Metastatic Breast Cancer: Update 2012. *Breast care (Basel, Switzerland)*. Aug 2012;7(4):322-335.
17. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Nov 20 2007;25(33):5287-5312.
18. Guía Clínica: Cáncer de mama en personas de 15 años y más. Chile. Ministerio de Salud 2010: http://www.supersalud.gob.cl/difusion/572/articles-630_guia_clinica.pdf.
19. Diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama en el segundo y tercer nivel de atención. *Guía de Práctica Clínica*: Mexico. Secretaría de Salud; 2009: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/232_IMSS_09_Ca_Mama_2oN/EyR_IMSS_232_09.pdf.

20. Tumor Markers. Policy Cover Number: 0352 Aetna, Inc; 2015:
http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300_399/0352.html.
21. Genetic Expression Assays for Breast Cancer Prognosis. *Cigna Medical Coverage Policy Number 0298*: Cigna, Inc; 2015.
22. Medical Necessity Guidelines: Noncovered Investigational Services Tufts Health; 2015:
http://www.tuftshealthplan.com/providers/pdf/mng/statements_of_non_coverage.pdf.