

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**Universitat Autònoma de Barcelona  
Facultat de Medicina**

**Departamento de Pediatría, de Obstetricia y Ginecología y de Medicina  
Preventiva y Salud Pública**

**Programa de Doctorado en Metodología de la Investigación Biomédica y  
Salud Pública**

**TESIS DOCTORAL**

**“SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE ALGUNOS ASPECTOS  
CONTROVERSIALES EN EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL  
CÁNCER DE MAMA NO METASTÁSICO”**

**Doctorando: Juan Carlos Vázquez Niebla**



**Directores de tesis:  
Dr. Xavier Bonfill Cosp  
Dr. Gerard Urrútia Cuchí**

**Barcelona, enero de 2023**

Ilustración: *Pintura al óleo "El pecho", autor Axel Rodríguez Martínez*

## **Juan Carlos Vázquez Niebla**

Licenciado en Medicina, Instituto Superior de Ciencias Médicas Victoria de Girón, La Habana, Cuba

Especialista en Obstetricia y Ginecología, Universidad de Ciencias Médicas, La Habana, Cuba

Máster en Ciencias, Epidemiología Clínica, Universidad de Ottawa, Canadá

Médico Investigador, Centro Cochrane Iberoamericano, Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, España



## **AGRADECIMIENTOS**

Después de tantos años de trabajo y colaboración hay mucho, y a muchos, a quienes agradecer.

A los dos excelentes co-directores de Tesis con quienes he tenido la suerte de contar profesionalmente en todo momento desde hace más de 20 años, los Doctores Xavier Bonfill Cosp y Gerard Urrútia Cuchí, que me estimularon a comenzar este camino y me guiaron durante todo el trayecto.

A Iván Solà, que me introdujo en este tema, con quien colaboré durante más de cinco años, y con quien en realidad es muy fácil colaborar.

Tuve la extraordinaria suerte de que me acompañara como coautores un grupo increíble de expertos del Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama, reconocidos dentro y fuera de España, que aportaron una imprescindible visión clínica y metodológica. A todos ellos muchísimas gracias por su tiempo, su trabajo, sus comentarios y recomendaciones.

No quiero dejar de mencionar a quienes desinteresadamente me ayudaron en el análisis e interpretación de los resultados, Marta Roque Figuls y Percy Efraín Pantoja Bustillos, así como a Javier Bracchiglione, quien me brindó sus ideas para enriquecer este trabajo. Para no pecar por omisión, a todo el personal del Centro Cochrane Iberoamericano y el Departamento de Epidemiología Clínica del Hospital Sant Pau, pues todos son parte de este trabajo.

Y finalmente, aunque no menos importante, a mi familia. A mis padres por su guía y enseñanzas interminables. A todos mis maestros, especialmente a algunos que desafortunadamente ya no están. A mi esposa Yasmín, sin cuyo estímulo y apoyo muy poco de lo logrado en mis últimos 33 años hubiera sido posible. Y a mis hijos, Gabriela y Juan Carlos, por su amor, su comprensión, su espera, su inteligencia y su increíble sentido del humor.



## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	9
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. El cáncer de mama como problema de salud	15
1.2. Clasificación del cáncer de mama	16
1.3. Quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama	22
1.4. La biopsia selectiva del ganglio centinela en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama	27
1.5. Síntesis de la evidencia científica para la toma de decisiones	28
1.5.1 Niveles de Evidencia. El enfoque GRADE	29
1.6. Las Guías de Práctica Clínica de GEICAM	31
1.7. Justificación de la Tesis	33
2. OBJETIVOS	35
2.1. Objetivo General	35
2.2. Objetivos Específicos	35
3. METODOLOGÍA	37
3.1. Metodología general de los estudios	37
3.2. Metodología específica de los estudios	40
4. RESULTADOS	47
5. DISCUSIÓN	105
5.1. Discusión específica derivada de los artículos que componen el compendio de la tesis	105
5.2. Discusión general de aspectos metodológicos relevantes derivados de los estudios realizados en el marco de la tesis	112
5.3. Limitaciones	124
5.4. Fortalezas	126
5.5. Implicaciones para la práctica y la investigación	127
6. CONCLUSIONES	129
7. REFERENCIAS	131
8. ANEXOS	153
8.1. Estrategias de búsqueda	153
8.2. Material Suplementario. Tablas y Gráficos	157
8.3. Otros artículos publicados	167





## RESUMEN

**Antecedentes:** El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres en todo el mundo. En 2020 ocupó el quinto lugar entre los tipos de cáncer que causaron un mayor número de fallecimientos. Dentro de la gran variedad de tratamientos establecidos para el cáncer de mama, la quimioterapia neoadyuvante se ha convertido en un enfoque generalizado pues permite reducir el tamaño del tumor primario, y facilita una evaluación más temprana de la eficacia clínica y realizar cambios en los regímenes en estadios más tempranos. **Objetivos:** Evaluar críticamente, a partir de los estudios primarios y las revisiones sistemáticas publicados, las evidencias disponibles sobre la efectividad y la seguridad del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama no metastásico, así como el rendimiento de una prueba diagnóstica para determinar la efectividad de dicho tratamiento. También nos propusimos brindar evidencia útil sobre la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama, detectar las brechas existentes en el conocimiento y generar recomendaciones sobre estos aspectos importantes. **Métodos:** La Tesis se presenta como compendio de publicaciones, en el que se incluyen tres revisiones sistemáticas publicadas en revistas biomédicas revisadas por pares. En el primer estudio se realizó una revisión sistemática dirigida a comparar la eficacia y seguridad del tratamiento neoadyuvante dual *versus* la monoterapia para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. En la segunda revisión comparamos la exactitud diagnóstica de la biopsia selectiva de ganglio centinela con la disección axilar en pacientes con cáncer de mama que han recibido tratamiento neoadyuvante, y en el tercer estudio se comparó la exactitud diagnóstica de dicha prueba diagnóstica específicamente en el subgrupo de pacientes con cáncer de mama ganglio positivo al diagnóstico y tumor ganglio negativo después del tratamiento neoadyuvante. Se utilizó una metodología de revisión sistemática de la literatura, con búsquedas exhaustivas en las principales bases de datos bibliográficas. Se utilizaron las directrices metodológicas de la Colaboración Cochrane y de la declaración PRISMA para el informe de sus resultados. Para determinar la calidad de la evidencia se utilizaron los criterios de enfoque GRADE. Se desarrolló un marco de Evidencia para la toma de decisiones.

**Resultados:** La primera revisión sistemática incluyó 11 ensayos clínicos aleatorizados y 11 estudios de seguimiento relacionados con estos ensayos, con un total de 2836 pacientes. Esta revisión encontró que, en general, el tratamiento dual se asoció con una mayor probabilidad de lograr una respuesta patológica completa. El tratamiento dual puede dar lugar a un aumento en los resultados de supervivencia y la respuesta clínica del tumor, aunque dichos beneficios no fueron consistentes para todas las combinaciones estudiadas. Por lo tanto, se concluyó que el uso de doble bloqueo con combinaciones de trastuzumab y pertuzumab puede recomendarse para el tratamiento neoadyuvante de mujeres con cáncer de mama HER2 positivo. El resumen de revisiones incluyó seis revisiones sistemáticas. La tasa de falsos negativos (TFN) y la tasa de identificación del ganglio centinela (TIGC) fueron consistentes, situándose entre el 13% y el 14%, con una TIGC de aproximadamente el 90% o más. En la tercera revisión sistemática se incluyeron 20 estudios, con un total de 3485 pacientes. La TFN agrupada fue de 0,14 y la TIGC fue de 0,89. El valor predictivo negativo de la biopsia fue de 0,83 y su exactitud fue de 0,92. El doble mapeo se asoció a una mejor TIGC.

**Conclusiones:** El uso de doble bloqueo con combinaciones de trastuzumab y pertuzumab probablemente beneficia a las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. No obstante, aún se necesita información sobre su efectividad en subgrupos de pacientes con diferentes perfiles de riesgo y subtipos de cáncer de mama específicos, así como información sobre la aceptabilidad. Además, se deben ampliar los estudios sobre biomarcadores y su función en la predicción de la respuesta y la supervivencia. Con respecto a la biopsia selectiva de ganglio centinela, sería razonable sugerir la realización de una biopsia de ganglio centinela en pacientes tratadas con NACT, ajustando el procedimiento a determinados requisitos técnicos que probablemente se asocien a un mejor desempeño. Desde el punto de vista metodológico se debe insistir en que tanto las guías de práctica clínica como las revisiones sistemáticas deben basarse en una metodología sólida, como la propuesta por la Colaboración Cochrane. Además, en el proceso de síntesis de la evidencia se deben incorporar de manera habitual los criterios GRADE y el marco de evidencia para la toma de decisiones (EtD).

## RESUM

**Antecedents:** El càncer de mama és el tipus de càncer més freqüent a les dones a tot el món. El 2020 va ocupar el cinquè lloc entre els tipus de càncer que van causar un major nombre de morts. Dins de la gran varietat de tractaments establerts per al càncer de mama, la quimioteràpia neoadjuvant s'ha convertit en un enfocament generalitzat, no només per reduir el mida del tumor primari, sinó que, a més, permet una avaluació més primerenca de l'eficàcia clínica i fer canvis en els règims en estadis més primerencs.

**Objectius:** Avaluat críticament, a partir dels estudis primaris i les revisions sistemàtiques publicats, les evidències disponibles sobre l'efectivitat i la seguretat del tractament amb quimioteràpia neoadjuvant en pacients amb càncer de mama no metastàtic, així com el rendiment d'una prova diagnòstica per determinar-ne l'efectivitat del tractament. També ens vam proposar brindar evidència útil sobre la quimioteràpia neoadjuvant en el càncer de mama, detectar les bretxes existents en el coneixement i generar recomanacions sobre aquests aspectes importants.

**Mètodes:** La Tesi es presenta com a compendi de publicacions, en què s'inclouen tres revisions sistemàtiques publicades en revistes biomèdiques revisades per parells. En el primer estudi es va realitzar una revisió sistemàtica dirigida a comparar l'eficàcia i la seguretat del tractament neoadjuvant dual versus la monoteràpia per a pacients amb càncer de mama HER2 positiu. A la segona revisió comparem l'exactitud diagnòstica de la biòpsia selectiva de gangli sentinella amb la dissecció axil·lar en pacients amb càncer de mama que han rebut tractament neoadjuvant, i al tercer estudi es va comparar l'exactitud diagnòstica d'aquesta prova diagnòstica específicament al subgrup de pacients amb càncer de mama gangli positiu al diagnòstic i tumor gangli negatiu després del tractament neoadjuvant. Es va utilitzar una metodologia de revisió sistemàtica de la literatura, amb cerques exhaustives a les principals bases de dades bibliogràfiques. Per determinar la qualitat de l'evidència es van utilitzar els criteris d'enfocament GRADE. Es va desenvolupar un marc d'Evidència per a la presa de decisions. **Resultats:** La primera revisió sistemàtica va incloure 11 assaigs clínics aleatoritzats i 11 estudis de seguiment relacionats amb aquests assajos, amb un total de 2836 pacients. Aquesta revisió va trobar que, en general, el tractament dual es va

associar amb més probabilitat d'aconseguir una resposta patològica completa. El tractament dual pot donar lloc a un augment dels resultats de supervivència i la resposta clínica del tumor, encara que aquests beneficis no van ser consistents per a totes les combinacions estudiades. Per tant, concloem que l'ús de doble bloqueig amb combinacions de trastuzumab i pertuzumab es pot recomanar per al tractament neoadjuvant de dones amb càncer de mama HER2 positiu. El resum de revisions va incloure sis revisions sistemàtiques. La taxa de falsos negatius (TFN) i la taxa d'identificació del gangli sentinella (TIGC) van ser consistents, situant-se entre el 13% i el 14%, amb una TIGC d'aproximadament el 90% o més. A la tercera revisió sistemàtica es van incloure 20 estudis, amb un total de 3485 pacients. La TFN agrupada va ser de 0,14 i la TIGC va ser de 0,89. El valor predictiu negatiu de la biòpsia va ser de 0,83 i la seva exactitud va ser de 0,92. El doble mapatge es va associar a una millor TIGC. **Conclusions:** L'ús de doble bloqueig amb combinacions de trastuzumab i pertuzumab probablement beneficia les pacients amb càncer de mama HER2 positiu. Tot i això, encara es necessita informació sobre la seva efectivitat en subgrups de pacients amb diferents perfils de risc i subtipus de càncer de mama específics, així com comptar amb informació sobre l'acceptabilitat. A més, cal ampliar els estudis sobre biomarcadors i la seva funció en la predicció de la resposta i la supervivència. Pel que fa a la biòpsia selectiva de gangli sentinella, es va concloure que seria raonable suggerir la realització d'una biòpsia de gangli sentinella en pacients tractades amb NACT, ajustant el procediment a determinats requisits tècnics que probablement s'associïn a un millor rendiment. Des del punt de vista metodològic cal insistir que tant les guies de pràctica clínica com les revisions sistemàtiques han de basar-se en una metodologia sòlida, com la proposta per la Col·laboració Cochrane. A més, al procés de síntesi de l'evidència s'han d'incorporar de manera habitual els criteris GRADE i el marc d'evidència per a la presa de decisions (EtD).

## ABSTRACT

Background: Breast cancer is the most common type of cancer in women worldwide, accounting for 16% of all female cancers. In 2020, it ranked fifth among the types of cancer causing the highest number of deaths. Among the wide variety of established treatments for breast cancer, neoadjuvant chemotherapy has become a widespread approach, not only to reduce the size of the primary tumor, but also allows an earlier assessment of clinical efficacy, as well as changes in regimens at earlier stages. Objectives: To critically appraise, from primary studies and published systematic reviews, the available evidence on the effectiveness and safety of neoadjuvant chemotherapy treatment in patients with non-metastatic breast cancer, as well as the performance of a diagnostic test to determine effectiveness of such treatment. As part of this evaluation, we set out to provide useful evidence on neoadjuvant chemotherapy in breast cancer, identify existing gaps in knowledge, and generate recommendations on these important issues. Methods: The Thesis is presented as a compendium of publications, including three systematic reviews published in peer-reviewed biomedical journals. In the first study, a systematic review was conducted to compare the efficacy and safety of neoadjuvant dual therapy versus monotherapy for patients with HER2-positive non-metastatic breast cancer. In the second review, we compared the diagnostic accuracy of selective sentinel node biopsy with axillary dissection in patients with breast cancer who have received neoadjuvant treatment, and in the third study, the diagnostic accuracy of sentinel node biopsy was compared specifically in the subgroup of patients with node-positive breast cancer at diagnosis and node-negative tumor after neoadjuvant treatment. To carry out the included studies, a systematic review methodology was used, with exhaustive searches in the main bibliographic databases. The methodological guidelines of the Cochrane Collaboration were used for its preparation, as well as those from the PRISMA statement for the report of its results. To determine the profiles and quality of the scientific evidence, the GRADE approach criteria were used. To summarize the evidence, an Evidence for Decision Framework was developed. Results: The first systematic review included 11 randomized clinical trials and 11 follow-up studies related to these trials, with a total of 2836 patients. This review found

that, in general, dual therapy was associated with a greater chance of achieving a pathological complete response. Dual therapy may lead to increased survival outcomes and clinical tumor response, although these benefits were not consistent for all combinations studied. Therefore, we conclude that the use of double blockade with combinations of trastuzumab and pertuzumab can be recommended for the neoadjuvant treatment of women with HER2-positive breast cancer. The overview included six systematic reviews, among which a very high overlap was observed. The false negative rates (FNR) were consistent, ranging from 0.13 to 0.14, and the sentinel node identification rates (SNIR) were approximately 0.90 or higher. In the third study we included 20 studies, most of them prospective, with a total of 3485 patients. The pooled FNR was 0.14 and the pooled SNIR was 0.89. The negative predictive value of the biopsy was 0.83 and its accuracy was 0.92. Double mapping was associated with better TIGC. Conclusions: The use of double blockade with combinations of trastuzumab and pertuzumab probably benefits patients with HER2-positive breast cancer. However, information is still needed on its effectiveness in subgroups of patients with different risk profiles and specific breast cancer subtypes, as well as information on other important aspects such as acceptability. In addition, studies on biomarkers and their role in predicting response and survival should be expanded. Regarding selective sentinel node biopsy, we concluded that it would be reasonable to suggest performing a sentinel node biopsy in patients treated with NACT, adjusting the procedure to certain technical requirements that are probably associated with better performance. From the methodological point of view, it should be emphasized that both clinical practice guidelines and systematic reviews must be based on a solid methodology, such as that proposed by the Cochrane Collaboration. In addition, in the evidence synthesis process, the GRADE criteria and the evidence to decision (EtD) framework should be regularly incorporated.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. El cáncer de mama como problema de salud

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres en todo el mundo, y representa el 16% de todos los cánceres femeninos. Según la Organización Mundial de la Salud, en 2020 el cáncer de mama fue el más común en lo que se refiere a los nuevos casos, con 2 260 000 casos. El cáncer de mama ocupa el quinto lugar entre los tipos de cáncer que causaron un mayor número de fallecimientos en 2020, con 685 000 defunciones (1), la mayoría de las cuales (69%) se registraron en los países en desarrollo (2).

La incidencia en el mundo es variable. Por ejemplo, las tasas normalizadas por edad fueron de hasta 99,4 por 100 000 en América del Norte. En el año 2014, en los Estados Unidos 236 968 mujeres recibieron un diagnóstico de cáncer de mama y 41 211 mujeres murieron por esta causa (3). Por otra parte, en Europa oriental, América del Sur, África austral y Asia occidental las cifras de incidencia registradas son moderadas, aunque han ido en aumento.

Entre 2005 y 2015, el cáncer de mama también fue el contribuyente fundamental a los años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) en todo el mundo, con alrededor de 15 millones de AVAD (4). Se registran más AVAD perdidos por las mujeres a causa del cáncer de mama en todo el mundo que cualquier otro tipo de cáncer (5).

Las tasas de supervivencia del cáncer de mama a los cinco años en países de ingresos altos superan el 90%, en comparación con el 66% en India y el 40% en Sudáfrica (6). Dichas tasas varían mucho en todo el mundo, desde el 80% o más en América del Norte, Suecia y Japón, pasando por aproximadamente el 60% en los países de ingresos medios, hasta cifras inferiores al 40% en países de ingresos bajos (7), estas últimas debidas probablemente a la falta de programas de detección precoz que hace que muchas mujeres acudan al



médico con la enfermedad es estadio avanzado, y/o a la falta de servicios adecuados para el diagnóstico y el tratamiento (2).

### **Situación del cáncer de mama en España**

En España, la estimación del número de nuevos casos de cáncer de mama en mujeres para el año 2022 según tipo tumoral es de 34 750 casos, mientras que la prevalencia a los 5 años del cáncer de mama para el año 2020 fue 144 233. En 2020 ocurrieron 6572 fallecimientos por tumores malignos de mama, y este tipo de tumor fue el responsable de las mayores cifras de mortalidad, seguido por los de pulmón, colon y páncreas (8).

En cuanto a las tasas de supervivencia neta de cáncer a 5 años, ajustada por edad, sexo, tipo de cáncer y periodo (15-99 años), en el periodo 2002-2007 fue de 83,2; mientras que en el periodo 2008-2013 fue de 85,5; con un porcentaje de variación entre ambos periodos de 2,8 (8).

Las estrategias de prevención pueden reducir en parte el riesgo de cáncer de mama, pero no serán suficientes para evitar la mayoría de los casos de cáncer, fundamentalmente en los países de ingresos medios y bajos, de manera que la detección temprana sigue siendo la piedra angular para controlar el cáncer de mama (9,10).

### **1.2. Clasificación del cáncer de mama**

En la clasificación del cáncer de mama se utiliza desde 1959 el sistema de estadificación TNM (tamaño y otras características del tumor primario (T), participación de los ganglios linfáticos regionales (N), metástasis a distancia (M)), a partir del informe de los resultados finales del American Joint Committee for Cancer (AJCC) (Tablas 1-4) (11). Actualmente se utiliza la octava edición, que incorpora entre otros cambios, el uso de los niveles de evidencia a partir de la literatura científica revisada por un panel de expertos en cáncer de mama y

representantes del propio AJCC. Esta clasificación permite clasificar el cáncer de mama en grupos según las diferentes combinaciones TNM (12).

**Tabla 1. Clasificación TNM - Tumor Primario**

<b>Tumor Primario (T)</b>	<b>Definiciones</b>
TX	Tumor primario no evaluable
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget en el pezón <i>NO</i> asociada a carcinoma invasivo o a CDIS del parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario asociados a enfermedad de Paget se clasifican según el tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque también se debe registrar la presencia de enfermedad de Paget
T1	Tumor $\leq$ 20 mm en su dimensión mayor
<i>T1mi</i>	Tumor $\leq$ 1 mm en su dimensión mayor
<i>T1a</i>	Tumor $>$ 1 mm, pero $\leq$ 5 mm en su dimensión mayor (las mediciones de $>$ 1,0–1,9 mm se redondean a 2 mm)
<i>T1b</i>	Tumor $>$ 5 mm, pero $\leq$ 10 mm en su dimensión mayor
<i>T1c</i>	Tumor $>$ 10 mm, pero $\leq$ 20 mm en su dimensión mayor
T2	Tumor $>$ 20 mm, pero $\leq$ 50 mm en su dimensión mayor
T3	Tumor que mide $>$ 50 mm en su dimensión mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con diseminación directa a la pared torácica o a la piel (ulceración o nódulos macroscópicos). La invasión de la dermis solamente no se considera T4
<i>T4a</i>	Tumor con diseminación a la pared torácica. La invasión o adherencia al músculo pectoral sin invasión a otras estructuras de la pared torácica no se considera T4
<i>T4b</i>	Ulceración, nódulos satélites macroscópicos ipsilaterales o edema (incluida "peau d'orange") en la piel que no cumplen los criterios para carcinoma inflamatorio
<i>T4c</i>	Presencia de <i>T4a</i> y <i>T4b</i>
<i>T4d</i>	Carcinoma inflamatorio

**Tabla 2. Clasificación TNM - Ganglios Linfáticos. Clasificación clínica**

<b>Ganglios Linfáticos Regionales. Clasificación clínica (cN)</b>	<b>Definiciones</b>
cNXc	Ganglios linfáticos regionales no evaluables (por ejemplo, extirpados previamente)
cN0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales (según estudio por imágenes o examen clínico)
cN1	Metástasis en uno o más ganglios linfáticos axilares móviles ipsilaterales de nivel I o II
<i>cN1mid</i>	Micrometástasis (alrededor de 200 células; mayores de 0,2 mm pero no mayores de 2,0 mm)
cN2	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel I o II que están fijos o apelmazados en la evaluación clínica; o metástasis en ganglios mamaros internos ipsilaterales sin metástasis en ganglios linfáticos axilares.
<i>cN2a</i>	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros axilares ipsilaterales de nivel I o II que están adheridos entre sí (apelmazados) o adheridos a otras estructuras.
<i>cN2b</i>	Metástasis en un solo ganglio mamario interno ipsilateral sin metástasis en ganglios linfáticos axilares.
cN3	Metástasis en uno o más ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (nivel III axilar) con o sin compromiso ganglionar axilar de nivel I o II; o metástasis en uno o más ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales con metástasis en ganglios linfáticos axilares de nivel I o II; o metástasis en uno o más ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin compromiso ganglionar axilar o mamario interno.
<i>cN3a</i>	Metástasis en uno o más ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales.
<i>cN3b</i>	Metástasis en uno o más ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales y en uno o más ganglios axilares ipsilaterales.
<i>cN3c</i>	Metástasis en uno o más ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

**Tabla 3. Clasificación TNM - Ganglios Linfáticos. Clasificación patológica**

Ganglios Linfáticos Regionales. Clasificación patológica (pN)	Definiciones
NX	Ganglios linfáticos regionales no evaluables (por ejemplo, no se extirparon para estudio patológico o se extirparon previamente)
pN0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales, o solo se identificaron células tumorales aisladas (CTA)
<i>pN0(i+)</i>	Solo se identificaron CTA (grupos de células malignas ≤ 0,2 mm) en uno o más ganglios linfáticos regionales
<i>pN0(mol+)</i>	Resultados moleculares positivos con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés); no se detectaron CTA
pN1	Micrometástasis o metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares, y/o micro o macrometástasis en ganglios linfáticos mamaros internos detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela
<i>pN1mi</i>	Micrometástasis (alrededor de 200 células > 0,2 mm pero ≤ 2,0 mm)
<i>pN1a</i>	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis mide > 2,0 mm
<i>pN1b</i>	Metástasis en uno o más ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales; se excluyen CTA
<i>pN1c</i>	Combinación de pN1a y pN1b
pN2	Metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares, o metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales detectadas mediante estudios de imagenología, sin metástasis en ganglios linfáticos axilares
<i>pN2a</i>	Metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral > 2,0 mm)
<i>pN2b</i>	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos detectadas en el examen clínica con o sin confirmación microscópica, sin compromiso patológico de ganglios linfáticos axilares
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares; o en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar); o ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales positivos detectados mediante estudios de imagenología en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares de nivel I o II; o metástasis en más de tres ganglios linfáticos axilares y micro o macrometástasis en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales clínicamente negativos; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
<i>pN3a</i>	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral > 2,0 mm) o metástasis en ganglios infraclaviculares (nivel III axilar)
<i>pN3b</i>	pN1 o pN2a en presencia de cN2b (compromiso de ganglios mamaros internos detectado en estudios de imagenología); o pN2a en presencia de pN1b
<i>pN3c</i>	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares

**Tabla 4. Clasificación TNM - Metástasis a distancia**

Metástasis	Definiciones
M0	Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia
<i>cM0(i+)</i>	Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia en presencia de células o depósitos tumorales no mayores de 0.2 mm detectados mediante examen microscópico o técnicas moleculares en sangre circulante, la médula ósea u otro tejido ganglionar no regional en una paciente sin síntomas ni signos de metástasis
cM1	Metástasis a distancia detectadas mediante exámenes clínicos y radiográficos
pM1	Cualquier metástasis histológicamente probada en órganos a distancia; o en ganglios no regionales, metástasis mayores de 0.2 mm

El perfil de expresión génica de los carcinomas de mama ha permitido una clasificación adicional de los tumores mamarios en 5 subtipos distintos (luminal A, luminal B, sobreexpresión de HER2, basal y normal) con resultados clínicos únicos (Tabla 5) (13). Estudios posteriores han demostrado que los carcinomas de mama también se pueden dividir en 5 subgrupos similares utilizando el análisis inmunohistoquímico (IHQ) con un panel limitado de marcadores moleculares (incluido el receptor de estrógeno, el receptor de progesterona, HER2, CK5/6 y el receptor del factor de crecimiento epidérmico). Estos subgrupos tienen características distintivas, así como diferentes resultados clínicos (12,13).

**Tabla 5. Subtipos tumorales**

Subtipo	Definición		
	ER y/o PR	Sobreexpresión de HER2	EGFR y/o CK5/6
Luminal A	+	-	- 0 +
Luminal B	+	+	- 0 +
HER2	-	+	- 0 +
Similar al basal	-	-	+
No clasificado	-	-	-

Según su frecuencia, los tipos luminal incluyen el 65% de los subtipos de cáncer de mama (50% Luminal A, 15% Luminal B), mientras que los cánceres triple negativo representan el 15% (14-16). Específicamente, el subtipo HER2 positivo se encuentra en alrededor del 15% al 20% de todos los cánceres de mama (Tabla 6) (17,18). Este subtipo se caracteriza a nivel de ARN y proteico

por la alta expresión de genes y proteínas relacionados con HER2 y con la proliferación, la expresión intermedia de genes y proteínas relacionadas con el subtipo luminal y una baja expresión de genes y proteínas relacionados con el subtipo basal. A nivel de ADN, estos tumores muestran el mayor número de mutaciones en todo el genoma. Aunque la mayoría (68%) de los tumores HER2 enriquecidos tienen sobreexpresión/amplificación de ERBB2/HER2, es de esperar que se identifique el subtipo HER2 enriquecido dentro de la enfermedad HER2 negativa (17).

**Tabla 6. Características de los subtipos tumorales del cáncer de mama**

	Luminal A	Luminal B	HER2	TN
Frecuencia (%)	50	15	20	15
Receptores estrogénicos	Sí	Sí	Algunos casos	No
Receptores de progesterona	Sí	Algunos casos	Algunos casos	No
Receptores HER	No	No	Sí	No
Ki67	Algunos casos	Algunos casos	Alto	Alto
Pronóstico	Bueno	Medio	Medio/Malo	Malo

*TN: triple negativo*

En cuanto a las implicaciones pronósticas, el subtipo HER2 positivo tiene un crecimiento más rápido y es más agresivo que los del subtipo luminal, aunque su pronóstico ha mejorado tras la introducción de terapias dirigidas a HER2, pues tienen una alta tasa de respuesta a los esquemas de quimioterapia. La localización ósea es el sitio más común para la enfermedad diseminada, y las recidivas viscerales también son más frecuentes (14).

Los tumores HER2+ también difieren en cuanto a sus principales características clinicopatológicas y en la historia natural de la enfermedad según la expresión de los receptores hormonales (HR). Es más probable que los tumores cHER2+/HR-negativos se presenten con un grado histológico alto y un estadio tumoral más alto, menos probabilidades de recidiva ósea y más probabilidades de recidiva cerebral que la enfermedad cHER2+/HR+. Además,

las pacientes con tumores cHER2+/HR-negativos, en comparación con los tumores HER2+/HR+ parecen tener un mayor riesgo de muerte temprana (19).

### **1.3. Quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama**

Se le llama quimioterapia neoadyuvante (terapia de inducción, primaria, preoperatoria, sistémica) a la administración de una variedad de fármacos con diferentes mecanismos de acción como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal, que generalmente consiste en cirugía (20).

La quimioterapia neoadyuvante surge a partir de la experiencia obtenida en el tratamiento de los tumores inoperables localmente avanzados (21). Esta modalidad de tratamiento se introdujo a inicios de los años 70 como parte de un enfoque multidisciplinario para la enfermedad estadio III, con el objetivo de lograr una respuesta rápida al tratamiento y facilitar así la administración de la radioterapia (22). A partir de la década de 1980 se realizaron múltiples ensayos clínicos, inicialmente con regímenes complejos (23) u hormonoterapia (24), que más tarde fueron evolucionando a regímenes que contenían de ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluouracilo (CMF), generalmente seguidos de radioterapia y/o cirugía (25). Estos primeros ensayos clínicos informaron tasas de respuesta al tratamiento mayores del 70%, sin diferencias en cuanto al tamaño del tumor o la afectación de los ganglios axilares.

En los últimos años la introducción preoperatoria de nuevos regímenes de quimioterapia han dado lugar a que la quimioterapia neoadyuvante se haya convertido en un enfoque generalizado para el tratamiento del cáncer de mama, no solo para reducir el tamaño del tumor primario, lo que posteriormente permitirá una cirugía radical o más conservadora, sino que, además, permite una evaluación más temprana de la eficacia clínica y realizar cambios en los regímenes en estadios más tempranos (26,27). El tratamiento neoadyuvante favorece la realización de cirugías conservadoras de la mama en

los cánceres operables, con mejores respuestas patológicas completas y tasas de tumorectomía después de su administración (28,29).

A pesar de sus ventajas, la administración del tratamiento sistémico preoperatorio aún es controvertida, ya que las altas tasas de respuesta observadas con los enfoques más nuevos no se han traducido de manera consistente en mejores resultados a largo plazo (30,31). Además, el tratamiento neoadyuvante puede retrasar la terapia local curativa, y permitir que el tumor primario haga metástasis o incluso progrese a un estadio inoperable durante el tratamiento. También existe preocupación debido a la pérdida de información precisa sobre la estadificación, ya que es más difícil evaluar con precisión el tamaño inicial del tumor y el número de ganglios afectados después del tratamiento neoadyuvante, así como la resección de los tumores que desaparecen casi por completo con el tratamiento neoadyuvante. Adicionalmente, la quimioterapia neoadyuvante (QTNA) también podría promover la resistencia temprana a los fármacos anticancerosos (29).

Entre los fármacos que se utilizan para la quimioterapia neoadyuvante se encuentran (20,32-35):

- Antraciclinas (doxorubicina (adriamicina), epirubicina)

Las antraciclinas son sustancias producidas por el hongo *Streptomyces*. La molécula de antraciclina se intercala entre las bases del ADN y produce alteraciones de la replicación y la transcripción proteica. Además, inhiben la topoisomerasa tipo II, enzima que mantiene la estructura terciaria del ADN, lo que da lugar a la rotura del ADN y la alteración de los procesos de reparación, y subsecuentemente a la muerte celular. Finalmente, producen una alteración de la membrana celular al unirse a proteínas específicas, como la cardiolipina, lo que da lugar a la producción de radicales libres, causantes de la cardiotoxicidad de este grupo de fármacos.

- Taxanos (docetaxel, paclitaxel, nab-paclitaxel)



Los taxanos son agentes quimioterapéuticos citotóxicos que afectan los microtúbulos celulares. Promueven la formación de microtúbulos al unirse a la  $\beta$ -tubulina, por lo que se forman estructuras microtubulares anómalas o excesivamente estables que no pueden participar en la mitosis. Lo anterior da lugar a que las células cancerosas dejen de dividirse, lo que potencialmente ralentiza el crecimiento del cáncer o provoca la muerte celular.

- Agentes alquilantes (ciclofosfamida)

Los agentes alquilantes lesionan el ADN e interfieren en la replicación celular. Provocan su acción citotóxica mediante la formación de enlaces covalentes entre sus grupos alquilo y diversas moléculas nucleófilas presentes en las células, especialmente las bases nitrogenadas del ADN. De este modo, bloquean la replicación del ADN celular y la transcripción del ARN y, por tanto, la mitosis y la síntesis de proteínas.

- Antimetabolitos: 5-fluorouracilo, metotrexato

Los antimetabolitos tienen una estructura similar a la de los componentes del metabolismo intermediario celular, por lo que interfieren en su metabolismo y en concreto en la síntesis de ácidos nucleicos. El 5-fluorouracilo (5-FU) es una pirimidina fluorada que actúa por inhibición competitiva de la timidilato sintetasa, desplazando el sustrato natural y bloqueando la síntesis de timidilato. Además, se incorpora al ARN y al ADN, y altera su función.

Metotrexato es un compuesto análogo del ácido fólico, con una gran semejanza estructural con el ácido dihidrofólico. Se une a la dihidrofolato reductasa, con lo que inhibe el paso de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Este último actúa como donante de grupos monocarbonados para la síntesis de purinas y pirimidinas y, por tanto, de los ácidos nucleicos

- Endocrinoterapia

El tratamiento hormonal inhibe la proliferación tumoral mediante una reducción de la tasa de hormonas estimulantes circulantes o por actuación sobre los receptores hormonales específicos. Este grupo incluye los antiestrógenos, los progestágenos y los análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

Los antiestrógenos (tamoxifeno, moduladores selectivos del receptor estrogénico como raloxifeno, inhibidores de la aromatasas como letrozol, anastrozol) bloquean de forma competitiva la unión del estradiol al receptor nuclear estrogénico. Según el órgano en el que actúen, los antiestrógenos pueden ejercer un efecto antagonista o agonista parcial.

Los progestágenos (medroxiprogesterona, megestrol) ejercen su acción antiestrogénica al inhibir la secreción de estrógenos a nivel hipotalámico-hipofisario y al contrarrestar el estímulo proliferativo de los estrógenos a nivel celular.

Por último, los análogos de la LHRH como busarelina, goserelina, leuprorelina y triptorelina producen en una primera fase un aumento de la secreción de gonadotropinas, pero el tratamiento continuado induce un estado refractario que se traduce en un descenso pronunciado de los niveles de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante, lo que su vez da lugar a la disminución de la producción de estrógenos en la mujer.

- Complejos de platino (carboplatino)

El carboplatino actúa como agente alquilante bifuncional. Atraviesa fácilmente la membrana celular y una vez dentro de la célula, la estructura de anillo de carboplatino es hidroxilado para formar la fracción activa. En su forma activa el fármaco se une con el ADN, ARN, u otras macromoléculas en dos sitios para formar enlaces inter e intracatenarios. El carboplatino forma enlaces covalentes irreversibles que inhiben la replicación del ADN, la transcripción del ARN, y la síntesis de proteínas.

- Alcaloides de la vinca (gemcitabina, capecitabina)

Los alcaloides de la vinca ejercen sus efectos citotóxicos al interferir con los microtúbulos que forman los haces mitóticos durante la metafase, interrumpiendo el ciclo celular. Estos alcaloides se unen a las subunidades a y b de la tubulina en la fase S del ciclo celular. Como consecuencia, la tubulina no puede polimerizarse para formar los microtúbulos que intervienen en varias funciones celulares, como la formación del huso mitótico y el desplazamiento de neurotransmisores a través de los axones. Las estructuras microtubulares se agregan formando protofilamentos que se desintegran en forma gradual.

- Anticuerpos monoclonales (trastuzumab, pertuzumab, bevacizumab)

Los anticuerpos monoclonales son fármacos específicos de los antígenos que se encuentran en la superficie de varias células cancerosas. Estos anticuerpos inhiben los factores de proliferación y la transducción de señales. Algunos incorporan en su molécula un fármaco con capacidad radiactiva o productos altamente nocivos para la célula (inmunotoxinas).

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal quimérico que reconoce la región extracelular de la proteína HER2 y ha demostrado ser eficaz en este subtipo de cáncer. Se utiliza como tratamiento único o combinado con otros fármacos del mismo tipo, y varias guías de práctica clínica recomiendan su uso en este subtipo de cáncer (36,37). Pertuzumab se une al dominio II del receptor HER2 y bloquea la dimerización dependiente del ligando, lo que da lugar a una inhibición completa de la señalización de HER2 (38).

Varios estudios han informado que la adición de pertuzumab a trastuzumab en el entorno neoadyuvante se ha traducido en una mejora significativa en la supervivencia general de las pacientes (39,40).

- Inhibidores de tirosinaquinasa (lapatinib, neratinib).

Se trata de moléculas inhibitoras de la actividad tirosina quinasa del receptor HER-2, por lo que son eficaces en tumores con sobreexpresión HER-2. Lapatinib es un inhibidor dual de la heterodimerización de HER1/HER2, y actúa disminuyendo la señalización celular de las vías de crecimiento y proliferación asociadas de PI3K, MAPK, PLC $\gamma$  y STAT a través de la disminución de la fosforilación de proteínas dentro de cada una de estas vías (41). Neratinib actúa de forma irreversible sobre los receptores EGFR1, HER2 y HER4 (42).

#### **1.4. La biopsia selectiva del ganglio centinela en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama**

El estado del ganglio linfático centinela es un factor pronóstico importante y la biopsia del ganglio linfático centinela (BSGC) se considera el procedimiento de referencia para la estadificación de los ganglios linfáticos de las lesiones tempranas de cáncer de mama (43,44). La BSGC suele realizarse antes de realizar la linfadenectomía axilar (ALND), que es un método más preciso para evaluar la extensión de la enfermedad a los ganglios locorreregionales, pero a su vez es un procedimiento más complejo y se asocia a importantes morbilidades a corto y largo plazo como linfedema, lesión nerviosa, peor calidad de vida, etc. (44)

Varios estudios han evaluado el papel de la biopsia del ganglio centinela respecto a la cirugía primaria de mama (45,46). A pesar de su amplia aceptabilidad, todavía existe un amplio debate sobre el valor de la biopsia del ganglio linfático centinela para la toma de decisiones individualizadas después del tratamiento neoadyuvante, particularmente para un ganglio linfático clínicamente positivo inicialmente (47), así como el efecto del tratamiento sobre la validez de la biopsia (48,49). Otro motivo de preocupación se relaciona con el aumento de resultados falsos negativos después de NACT en comparación con los valores en el entorno quirúrgico primario (50).

## **1.5. Síntesis de la evidencia científica para la toma de decisiones**

La Medicina Basada en Evidencia (MBE) se define como “el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia científica disponible para tomar decisiones sobre los pacientes” (51). Es decir, que para elaborar las recomendaciones se utilizan métodos rigurosos, imparciales y transparentes de recopilación y evaluación, y también se utilizan los hallazgos científicos de la más alta calidad y valor para ayudar a brindar una atención óptima al paciente (51,52).

Las revisiones sistemáticas se consideran la metodología clave para brindar evidencia de la más alta calidad con respecto al cuidado de la salud. Las revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados proporcionan un resumen de toda la evidencia fiable disponible para las preguntas de investigación relacionadas con las intervenciones (53,54). Además, al combinar toda la evidencia disponible, una revisión sistemática bien realizada puede ir más allá del ensayo individual y mostrar los efectos perjudiciales de los tratamientos, evaluar la calidad de la evidencia disponible para brindar a los usuarios una comprensión de la confianza que podrían tener al utilizar la información, e identificar situaciones clínicas particulares en las que el tratamiento podría ser más o menos efectivo. Las revisiones sistemáticas de ensayos aleatorizados también pueden identificar dónde existe falta de evidencia, informar las guías de práctica clínica y, en última instancia, dar lugar a cambios en la práctica actual (54).

Las Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia (GPC-BE) son resúmenes de evidencia que incluyen recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para ayudar a médicos y pacientes en el proceso de toma de decisiones (55,56). El Institute of Medicine (IOM) las define como documentos que incluyen recomendaciones dirigidas a optimizar la atención a pacientes, basadas en revisiones sistemáticas de la evidencia científica y en una evaluación de los beneficios y riesgos/costos de las distintas alternativas asistenciales (57). Las GPC-BE son una de las herramientas disponibles más ampliamente utilizadas para traducir el conocimiento generado por la

investigación científica a la práctica (58) y se deben basar en la mejor evidencia científica disponible para mejorar la calidad de la atención al paciente.

En la elaboración de recomendaciones para la práctica clínica es de vital importancia contar con revisiones sistemáticas actualizadas y elaboradas mediante una metodología sólida y consistente que permitan trazar las políticas de tratamiento para diferentes grupos de pacientes, así como determinar las brechas que aún existen en el conocimiento. Sin embargo, la utilización de métodos sistemáticos para informar las recomendaciones en las guías aún no se ha generalizado lo suficiente. Un estudio realizado por Lunny y cols. informó que, de 50 GPC seleccionadas, solo el 34% resumió de manera sistemática la evidencia utilizada para informar las recomendaciones, y solo el 21% de las que incluyeron revisiones evaluó el riesgo de sesgo de dichas revisiones (59).

La efectividad de los GC dependerá no solo de su calidad, sino también de cómo se implementan y se integran en la práctica clínica habitual de los profesionales de la salud (60). Una encuesta internacional realizada por Ricci-Cabello y cols. (61) informó que existe una certeza moderada de que el cumplimiento de las guías de práctica clínica en cáncer de mama se asocia con un aumento significativo en la supervivencia general y la supervivencia libre de enfermedad, aunque el impacto sobre los costes no fue concluyente.

### **1.5.1 Niveles de Evidencia. El enfoque GRADE**

La evidencia científica puede provenir de diversas fuentes y de diversos tipos de estudios, que incluyen como objetivo la evaluación de la eficacia de una intervención terapéutica, o del rendimiento de una prueba diagnóstica. Por lo tanto, la fiabilidad en los resultados obtenidos a partir de los artículos individuales y las revisiones sistemáticas de la literatura puede variar.

Hace varios años el Grupo de Trabajo GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) desarrolló un sistema para calificar la calidad del conjunto de la evidencia procedente de revisiones sistemáticas y otros tipos de síntesis, como evaluaciones de tecnología de la salud, guías y

recomendaciones para el cuidado de la salud (62). GRADE consiste en un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar resúmenes de evidencia y para seguir los pasos necesarios para el desarrollo de las recomendaciones. Se puede utilizar para desarrollar GPC y otras recomendaciones de atención médica (por ejemplo, en salud pública, políticas y sistemas de salud y decisiones de cobertura) (63). Luego de su introducción este sistema ha sido adoptado por múltiples organizaciones profesionales en todo el mundo (64).

El sistema clasifica la calidad de la evidencia como alta, moderada, baja o muy baja según dominios que incluyen la metodología y el riesgo de sesgo general del estudio, la consistencia y la precisión de los resultados, así como la direccionalidad de la evidencia y el riesgo de sesgo de publicación (64).

Una fortaleza importante de este enfoque es que permite diferenciar entre los términos calidad de la evidencia y fortaleza de las recomendaciones. La calidad de la evidencia se refiere el grado en el cual nuestra confianza en una estimación del efecto del tratamiento es adecuada para respaldar una recomendación particular. La fuerza de las recomendaciones, por otra parte, se define como el grado en el cual es posible, en toda la variedad de pacientes para los que están destinadas las recomendaciones, estar seguros de que las consecuencias deseables de una intervención superan las consecuencias indeseables (o, por el contrario, que las consecuencias indeseables superan a las deseables, y en este caso, la recomendación sería en contra de esta intervención) (64).

En la práctica clínica el médico se enfrenta diariamente a la toma de decisiones no solo con respecto a alternativas terapéuticas, es decir, diferentes intervenciones con diferente eficacia/efectos adversos/aceptabilidad/costes, sino también con respecto a múltiples opciones para llegar al diagnóstico de una enfermedad (65). A diferencia de las revisiones sobre intervenciones de tipo terapéutico, la búsqueda de las mejores alternativas en el campo de las pruebas diagnósticas impone retos adicionales para los profesionales de la salud. Los médicos utilizan este tipo de pruebas, que incluyen información de la

historia clínica del paciente, signos y síntomas, así como pruebas de imagen, bioquímicas, patológicas y psicológicas para identificar trastornos fisiológicos, establecer un pronóstico, o seguir el curso clínico de la enfermedad o la respuesta al tratamiento. Algunas solo informan dos resultados, es decir, positivo o negativo, mientras que otras informan sus resultados como una variable categórica o continua, bajo el supuesto de que es más probable que la enfermedad aumente o disminuya a medida que los resultados son más extremos (66).

Otra característica distintiva es que a menudo las pruebas se aplican en combinación y no de forma aislada. De manera adicional, en una secuencia de pruebas es posible utilizar una prueba inicial sensible pero no específica, que es seguida por una prueba más específica si el resultado es positivo (por ejemplo, biopsia del cuello uterino ante un test de Papanicolau positivo). Por lo tanto, en muchas ocasiones no se evalúa una sola prueba, sino estrategias diagnósticas más complejas (66).

El enfoque GRADE recomienda criterios algo diferentes para la evaluación de la calidad de la evidencia cuando esta proviene de estudios de precisión diagnóstica. Los estudios válidos de precisión diagnóstica (estudios transversales o de cohortes y comparación directa de los resultados de las pruebas con un estándar de referencia apropiado) proporcionan evidencia de alta calidad. Sin embargo, a menudo la calidad de la evidencia se disminuye porque están sujetos a limitaciones, particularmente a la falta de direccionalidad de los resultados, es decir, incertidumbre sobre el vínculo entre la precisión de la prueba y los resultados que son importantes para los pacientes (66).

## **1.6. Las Guías de Práctica Clínica de GEICAM**

La MBE tiene como uno de sus objetivos primordiales emitir recomendaciones sobre temas relevantes para los profesionales de salud, los pacientes y las personas responsables de la toma de decisiones (52). En el proceso de



traducción de todo este conocimiento a la práctica clínica, las Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia juegan un papel fundamental, pues incorporan la evidencia proveniente de las más recientes publicaciones sobre la pregunta clínica de interés, lo que a su vez permite que los profesionales sanitarios los pacientes y los decisores cuenten con la mejor y más reciente información sobre la enfermedad en cuestión, y redundará en una mejor atención, una mayor satisfacción y en ciertas circunstancias, en una reducción de costes para el paciente y el sistema sanitario (67,68). Las GPC deben actualizarse periódicamente acorde con las nuevas evidencias que van surgiendo. Esta nueva información puede provenir de nuevos estudios de investigación, de diferencias en los aspectos económicos o de cambios en los valores y preferencias de los pacientes (67,69,70).

El Grupo GEICAM es una entidad sin ánimo de lucro formada por una asociación científica fundada en 1995, declarada de Utilidad Pública en 2003, y por una Fundación constituida en 2009. Es el grupo referente en investigación clínica, epidemiológica y traslacional en cáncer de mama en España, con un reconocido prestigio a nivel internacional. La Asociación está formada por más de 800 expertos que trabajan en más de 200 instituciones en toda España (71).

En el año 2015, el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) conformó un Grupo de Trabajo para elaborar la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento Neoadyuvante del Cáncer de Mama (71).

La Guía GEICAM de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento Neoadyuvante del Cáncer de Mama pone a disponibilidad de los profesionales sanitarios una serie de directrices en aquellos aspectos que, dentro del escenario en continuo cambio del abordaje neoadyuvante del cáncer de mama, puedan resultar más controvertidos en la actualidad. En general, los aspectos se agruparon de la siguiente manera:

- Indicación del tratamiento en función del subtipo tumoral
- Aspectos relativos al estudio radiológico

- Optimización en el uso de los distintos fármacos según subtipo
- Valoración de la respuesta
- Abordaje de la enfermedad residual tras el tratamiento neoadyuvante
- Aspectos controvertidos en relación a la mejor opción quirúrgica para la axila
- Planificación del tratamiento radioterápico
- Situaciones especiales como el embarazo

### **1.7. Justificación de la Tesis**

Con la presente Tesis nos propusimos evaluar críticamente las evidencias disponibles a partir de los estudios primarios y las revisiones sistemáticas sobre la efectividad y la seguridad de varias modalidades de tratamiento en un subtipo específico de cáncer de mama, el subtipo HER2 positivo, así como el rendimiento de una prueba diagnóstica realizada para determinar la efectividad del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (la biopsia selectiva del ganglio centinela), comparada con un estándar de referencia (la disección axilar).

Los estudios incluidos forman parte de la elaboración de las Guías GEICAM sobre el tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama no metastásico, y se seleccionaron previa consulta con los coautores expertos en el tema, sobre la base de la relevancia de estos temas y las incertidumbres que aún existen al respecto. Con respecto al cáncer de mama HER2 positivo, las controversias se han centrado específicamente en la elección del esquema de tratamiento más efectivo y aceptable para las pacientes, así como en la efectividad del tratamiento en las pacientes de riesgo, como los subtipos receptor hormonal negativo. Con respecto a la biopsia del ganglio centinela, aún existía debate sobre el uso de biomarcadores, así como su utilidad en los diferentes subtipos de cáncer de mama.

Los tres estudios incluidos representan el proceso de búsqueda de la evidencia científica en diferentes escenarios propios de la práctica clínica habitual (es

decir, comparación de dos intervenciones para un problema de salud específico en un grupo de pacientes definidas, seguido de la evaluación de una prueba diagnóstica, en comparación con un estándar de referencia, para determinar la eficacia de dicho tratamiento, también en un grupo de pacientes con características clínico-patológicas bien definidas).

Desde el punto de vista metodológico, la elaboración de las Guías de Práctica Clínica de las cuales se derivan los estudios incluidos incorpora la metodología más actualizada para obtener y evaluar la información científica disponible y fiable que permita emitir recomendaciones basadas en la mejor evidencia.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo General**

Como objetivo general nos planteamos evaluar críticamente, a partir de los estudios primarios y las revisiones sistemáticas publicados, las evidencias disponibles sobre la efectividad y la seguridad del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama no metastásico, así como el rendimiento de una de las pruebas diagnósticas utilizadas habitualmente en la práctica clínica para determinar la efectividad de dicho tratamiento. Como parte de esta evaluación, nos propusimos proporcionar evidencia útil sobre la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama, y generar recomendaciones

### **2.2. Objetivos Específicos**

1. Comparar la eficacia y seguridad del tratamiento neoadyuvante dual *versus* la monoterapia para pacientes con cáncer de mama no metastásico subtipo HER2 positivo
2. Comparar la exactitud diagnóstica de la biopsia selectiva de ganglio centinela con la disección axilar en pacientes con cáncer de mama que han recibido tratamiento neoadyuvante
3. Comparar la exactitud diagnóstica de la biopsia selectiva de ganglio centinela con la disección axilar en el subgrupo de pacientes con cáncer de mama ganglio positivo al diagnóstico y tumor ganglio negativo después del tratamiento neoadyuvante
4. Formular recomendaciones sobre cada uno de estos temas y señalar las fortalezas y debilidades de dichas recomendaciones, así como la función de las investigaciones futuras para cubrir los vacíos que persisten en el conocimiento



### 3. METODOLOGÍA

La Tesis se enmarca dentro del proceso de elaboración de las Guías de Práctica Clínica de GEICAM para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama no metastásico. Se presenta en la modalidad de compendio de publicaciones y se centra en preguntas que responden aspectos controversiales en este tipo de tratamiento. En total, se desarrollaron tres estudios, cuyos títulos son:

- Quimioterapia neoadyuvante dual *versus* monoterapia para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama no metastásico subtipo HER2-positivo: una revisión sistemática y metanálisis. (Objetivos 1 y 4)
- Valor de la biopsia de ganglio linfático centinela después del tratamiento neoadyuvante: un resumen de revisiones sistemáticas. (Objetivos 2 y 4)
- Valor de la biopsia del ganglio linfático centinela en mujeres con cáncer de mama ganglio positivo en el momento del diagnóstico y tumor ganglio negativo después del tratamiento neoadyuvante: una revisión sistemática. (Objetivos 3 y 4)

#### 3.1. Metodología general de los estudios

Para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica GEICAM y, consiguientemente de cada una de las preguntas incluidas, se siguieron las recomendaciones de la herramienta AGREE II (72).

Para la realización de los estudios incluidos se utilizó una metodología de revisión de la literatura según los criterios Cochrane, ya que ofrece la posibilidad de realizar revisiones oportunas y rigurosas metodológicamente. Para este trabajo se priorizó la inclusión de otras revisiones sistemáticas ya publicadas como punto de partida para la identificación de los estudios relevantes y se actualizaron las búsquedas cuando fue necesario (73,74).

Un grupo de expertos en diferentes disciplinas y en las áreas de interés, como patólogos, radiólogos, cirujanos, oncólogos radioterápicos, oncólogos médicos y epidemiólogos, así como especialistas en otras áreas implicados en el tratamiento del cáncer de mama con la intención de hacer reproducible este trabajo multidisciplinar y decidir las mejores opciones terapéuticas, participaron en la elaboración de las preguntas de investigación. Los expertos procedían de 13 instituciones repartidas en gran parte del territorio de España (A Coruña, Alicante, Ávila, Barcelona, Jaén, Madrid, Málaga, Murcia, San Sebastián, Sevilla, Toledo, Valencia, Zaragoza).

### *Revisión de la literatura*

La revisión de la literatura para responder las preguntas clínicas e informar al Grupo Elaborador en el proceso de formulación de recomendaciones se llevó a cabo de acuerdo con los criterios metodológicos para las revisiones sistemáticas. Se utilizaron las directrices metodológicas de la Colaboración Cochrane para su elaboración (73) y las directrices de la declaración PRISMA para el informe de sus resultados (75).

### *Preguntas clínicas a responder*

Los expertos definieron previamente los temas de interés que debía abordar el documento. Cada uno de estos temas se estructuró en un formato de pregunta clínica específica que pudiera responderse mediante en una revisión sistemática de la literatura (76), en las que se identificaron los siguientes componentes: i) población; ii) procedimiento; iii) alternativa; y iv) desenlaces de salud.

Para cada pregunta clínica se realizaron varias rondas de consultas con los participantes en diferentes momentos de la elaboración de la Guía y del proceso de elaboración de las recomendaciones. Los expertos emitieron sus comentarios y para responder cada uno de ellos se corrigieron las posibles

imprecisiones/errores, o se revisaron los artículos originales para comprobar la información plasmada en las recomendaciones.

#### *Valoración del riesgo de sesgo*

Para la valoración del riesgo de sesgo se tuvieron en cuenta los siguientes dominios, tal como se recomienda en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (73):

- Generación de la secuencia
- Cegamiento de la asignación
- Cegamiento de participantes, médicos, evaluadores
- Datos de resultado incompletos
- Informe selectivo de los datos
- Otros

En la valoración final el riesgo de sesgo se definió como Bajo, Alto o Incierto.

#### *Valoración de la certidumbre de la evidencia*

Para determinar los perfiles de la evidencia científica y la calidad de la misma, se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos (63):

- Diseño del estudio
- Riesgo de sesgo
- Inconsistencia
- Evidencia indirecta
- Imprecisión
- Otras consideraciones

Finalmente, la certidumbre de la evidencia se clasificó como alta, moderada, baja y muy baja.



### *Marco de evidencia para la toma de decisiones (EtD)*

Para resumir la evidencia, y de acuerdo con la metodología GRADE y la guía interactiva de la evidencia a la decisión, se desarrolló un marco EtD (63,77-79). Varios autores, todos ellos reconocidos expertos en la materia, aportaron sus opiniones para construir el marco EtD.

Con este objetivo se resumió la evaluación de la pregunta de investigación, para lo cual se tomó en cuenta el efecto de la intervención con respecto a los efectos deseados y no deseados, la certeza de la evidencia, los valores para la paciente, la certeza sobre la relación coste-efectividad y la aceptabilidad para las pacientes. A partir de estas valoraciones, se determinó la relevancia de la intervención y las recomendaciones con respecto a su uso. Dichas recomendaciones se clasificaron como:

- Recomendación fuerte en contra de la opción
- Recomendación condicional contra la opción
- Recomendación condicional para la opción o la comparación
- Recomendación condicional para la opción
- Recomendación fuerte para la opción

Las recomendaciones se justificaron en base a los resultados de la revisión sistemática y la opinión de los coautores/expertos y finalmente se establecieron las prioridades de investigación para cada tema en particular.

### **3.2. Metodología específica de los estudios**

*“Quimioterapia neoadyuvante dual versus monoterapia para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama no metastásico subtipo HER2-positivo: una revisión sistemática y metanálisis”*

El estudio se desarrolló como una revisión de intervenciones. El protocolo de la revisión está disponible en PROSPERO (*PROSPERO Registration number: CRD42018110273*).

La pregunta de investigación se estructuró siguiendo el formato PICO (Paciente, Intervención, Comparación, Resultados), de la siguiente manera:

Población: Mujeres con cáncer de mama no metastásico subtipo HER2 positivo;

Intervención: bloqueo neoadyuvante dual más quimioterapia;

Comparación: bloqueo neoadyuvante en monoterapia más quimioterapia;

Resultados: respuesta completa patológica (RCp), respuesta clínica, supervivencia libre de eventos/recidiva y supervivencia general, cirugía conservadora de la mama, efectos adversos, evidencia económica.

Los resultados críticos incluyeron RCp, respuesta clínica y supervivencia general. La cirugía conservadora de la mama y los efectos adversos se consideraron resultados importantes. Por su actualidad e importancia en las estrategias futuras para el enfoque del cáncer de mama, se presentó una revisión narrativa sobre el papel de diferentes biomarcadores en la predicción de los resultados de respuesta y supervivencia.

#### *Criterios de inclusión*

Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados que compararan el impacto de un tratamiento dual anti-HER2 con la monoterapia anti-HER2 en mujeres con cáncer de mama positivo para HER2. No se aplicaron restricciones de idioma.

#### *Estrategia de búsqueda*

Se diseñó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (a través de Ovid) y The Cochrane Library (hasta julio de 2022) (ver Anexos. Estrategia de búsqueda). Los estudios pertinentes se identificaron

mediante el uso de una combinación de vocabulario controlado y términos de búsqueda (p. ej., neoadjuvan\*, early breast, dual block\*). También se realizaron búsquedas manuales de revisiones y estudios relevantes, y se estableció contacto con expertos para consultarles sobre estudios no publicados o en curso.

Dos revisores (JCV, IS) examinaron de forma independiente los resultados de la búsqueda según el título y el resumen, y confirmaron la elegibilidad según el texto completo de los artículos relevantes. En caso de desacuerdo entre los revisores, la inclusión de los estudios se determinó por consenso.

#### *Extracción de los datos*

Dos revisores (JCV, IS) extrajeron por duplicado los datos de los estudios elegibles, así como las principales características de interés de los estudios seleccionados (referencia, diseño, número de participantes en general y por brazo de tratamiento, fármacos utilizados para la quimioterapia, riesgo de sesgo y resultados).

#### *Riesgo de sesgo*

Dos revisores (JCV, IS) realizaron la evaluación del riesgo de sesgo mediante la herramienta Cochrane Risk of Bias (80). Los dominios se evaluaron con respecto al sesgo de selección, el sesgo de detección, el sesgo de deserción, el sesgo de realización y el sesgo de informe. En presencia de sesgo en alguno de estos aspectos, el ensayo se consideró de alto riesgo de sesgo. La información obtenida de la evaluación del riesgo de sesgo se incorporó a la evaluación de la calidad de la evidencia.

#### *Medidas de efecto*

A partir de los datos obtenidos de los estudios incluidos se calcularon los odds ratios (OR) con los intervalos de confianza del 95% para cada resultado de interés.

### *Calidad de la evaluación de la evidencia*

La calidad de la evidencia se clasificó como alta, moderada, baja o muy baja según las guías metodológicas del enfoque GRADE (63,81).

### *Análisis de los datos*

Cuando fue apropiado, se realizaron metanálisis mediante el modelo de efectos fijos. La heterogeneidad se evaluó mediante la estadística  $I^2$ , y se consideró significativa cuando dicho estadígrafo fue mayor del 50% (82). Se realizaron análisis de sensibilidad para algunas de las comparaciones. Se calcularon las estimaciones del efecto y se obtuvieron los diagramas de bosque. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico RevMan 5.4 (83).

El informe de los resultados de los metanálisis se adhirió a las pautas recomendadas en la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (75).

*Estudios “Valor de la biopsia de ganglio linfático centinela después del tratamiento neoadyuvante: un resumen de revisiones sistemáticas”, y “Valor de la biopsia del ganglio linfático centinela en mujeres con cáncer de mama ganglio positivo en el momento del diagnóstico y tumor ganglio negativo después del tratamiento neoadyuvante: una revisión sistemática”*

Los estudios se desarrollaron como revisiones de pruebas diagnósticas. El protocolo de la revisión está disponible en PROSPERO (CRD42020114403).

Para estas revisiones sistemáticas, la pregunta de investigación se estructuró de la siguiente manera:

- Población: mujeres con cáncer de mama operable no metastásico que recibieron tratamiento neoadyuvante;
- Prueba índice: biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC)

- Prueba estándar de referencia: evaluación por patología de la disección de ganglios linfáticos axilares (DGLA)
- Desenlaces de interés: tasa de falsos negativos (TFN), tasa de identificación de ganglios linfáticos centinela (TIGLC), sensibilidad, especificidad, tasa de omisiones falsas (definida como el complemento del valor predictivo negativo (1-VPN)), necesidad de DGLA, morbilidad, preferencias, costes.

### *Revisión de la literatura*

Con el fin de encontrar estudios relevantes para responder a la pregunta clínica se diseñó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (accesible a través de PubMed), Scopus y The Cochrane Library. También se realizaron búsquedas manuales de revisiones relevantes y estudios, y se estableció contacto con expertos en el campo para determinar si conocían otros estudios no publicados o en curso. La búsqueda se actualizó por última vez en noviembre de 2020. (Ver Anexo. Estrategia de búsqueda).

### *Criterios de elegibilidad*

Se seleccionaron las revisiones sistemáticas y los estudios prospectivos o retrospectivos que evaluaron el valor de la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) para la toma de decisiones después de la quimioterapia neoadyuvante, seguido por disección de ganglios linfáticos axilares (DGLA). Se intentó identificar evaluaciones económicas relevantes para la pregunta de investigación, sí como estudios sobre la importancia otorgada por las pacientes a los desenlaces de interés.

### *Riesgo de sesgo*

Las revisiones encontradas se evaluaron mediante la herramienta AMSTAR 2, (84) mientras que los estudios individuales identificados se evaluaron mediante la herramienta QUADAS-2 (85). Se utilizaron como medidas de comparación

de la exactitud de las pruebas la sensibilidad, la especificidad, la tasa de falsos negativos, así como los valores predictivos positivos y negativos.

### *Análisis de los datos*

#### Solapamiento entre las revisiones sistemáticas

El solapamiento entre las revisiones sistemáticas ocurre cuando múltiples revisiones sistemáticas relevantes abordan las mismas (o muy similares) preguntas clínicas e incluyen muchos (aunque no necesariamente todos) los mismos estudios primarios (86).

En el caso del resumen de revisiones, se examinó el grado de solapamiento (superposición, "*overlapping*"), para lo cual se utilizó el enfoque propuesto por Pieper y cols. (87) Solo se incluyeron los estudios prospectivos identificados en las revisiones. La medida del "área de cobertura" (CA) se calculó según la fórmula

$$CA = N/(rc)$$

donde N es el número de publicaciones incluidas (incluida la doble contabilización), r es el número de filas (estudios) y c es el número de columnas (revisiones). Luego se calculó el "área de cobertura corregida" (CCA), una medida que tiene en cuenta las diferencias en el número de estudios incluidos en cada revisión por separado, mediante la fórmula

$$CCA = (N-r)/(rc-r)$$

Para este segundo artículo se elaboró una síntesis narrativa de los resultados de las revisiones y los estudios obtenidos de la búsqueda de la literatura, incluidas sus principales características, así como los principales hallazgos de las revisiones para cada uno de los resultados de interés.

Para la tercera publicación, cuando fue apropiado se realizaron metanálisis mediante modelos de efectos fijos, para lo cual se empleó el software Stata (*StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC*). La heterogeneidad se midió mediante la estadística I<sup>2</sup>, la cual se consideró significativa cuando I<sup>2</sup> fue mayor del 50%. Se realizaron análisis de sensibilidad con la exclusión de estudios en los que el 100% de las mujeres no tuvo conversión de tumor N+ a N0, así como análisis de subgrupos en los que se consideró el estado HER-2, el estado cN, el uso de mapeo simple *versus* doble y el número de ganglios extirpados.

## 4. RESULTADOS

Los resultados de la tesis corresponden con cada uno de los estudios que la conforman.

4.1. Publicación 1. Revisión sistemática “Quimioterapia neoadyuvante dual *versus* monoterapia para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama no metastásico subtipo HER2-positivo: una revisión sistemática y Metanálisis” (Vazquez JC, Antolin S, Ruiz-Borrego M, Servitja S, Alba E, Barnadas A, Lluch A, Martin M, Rodriguez-Lescure A, Sola I, Bonfill X, Urrutia G, Sanchez-Rovira P. *Dual neoadjuvant blockade plus chemotherapy versus monotherapy for the treatment of women with non-metastatic HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. Clin Transl Oncol. 2022 Nov 22. doi: 10.1007/s12094-022-02998-2. Epub ahead of print. PMID: 36417083) (88).

Factor de impacto 2021: 3.340, Q3 en la categoría de Oncology

Resultados de la búsqueda

A partir de las búsquedas bibliográficas iniciales se identificaron 2672 referencias. Luego de la evaluación del título y el resumen se incluyeron ocho ensayos controlados aleatorizados. En la actualización de 2022 se identificaron otros tres estudios. En resumen, se incluyeron 11 ensayos clínicos aleatorizados y 11 informes de seguimiento relacionados con estos que reclutaron un total de 2836 pacientes. Además, se incluyeron también tres estudios de coste-efectividad.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Cinco estudios se clasificaron como de bajo riesgo de sesgo y en tres el riesgo de sesgo fue incierto, principalmente porque no proporcionaron información sobre el método de generación de la asignación, el ocultamiento de la secuencia de aleatorización o el cegamiento de los participantes,



investigadores y evaluadores. Cuatro ensayos fueron abiertos, por lo que se consideraron de alto riesgo de sesgo.

En cuanto a otros sesgos, siete de los once estudios incluidos declararon haber sido patrocinados por la industria. Sin embargo, para cuatro de ellos el riesgo de sesgo se consideró bajo, ya que las compañías farmacéuticas no participaron ni en el diseño del ensayo ni en el análisis de datos.

### Resultados críticos

#### Respuesta completa patológica

Los once ensayos incluidos consideraron la RCp como resultado principal.

#### *Taxano más tratamiento dual (lapatinib más trastuzumab) versus taxano más lapatinib o trastuzumab*

El metanálisis del efecto de un taxano más tratamiento dual (lapatinib más trastuzumab) *versus* un taxano más lapatinib mostró que el tratamiento dual se asoció con una mayor probabilidad de lograr una RCp (OR 3,18; IC del 95%: 2,23-4,53). Un resultado similar se encontró al comparar el efecto de paclitaxel más tratamiento dual *versus* paclitaxel más trastuzumab (OR 1,90; IC del 95%: 1,38-2,61). En ambos casos la calidad de la evidencia fue baja.

#### *Taxano agregado a una antraciclina más ciclofosfamida y fluorouracilo, más lapatinib o trastuzumab*

El análisis agrupado mostró que el tratamiento dual fue mejor que el lapatinib solo (OR 2,47; IC del 95%: 1,41-4,34), o que trastuzumab solo (OR 1,89; IC del 95%: 1,13-3,16). En ambos casos, la calidad de la evidencia fue moderada.

#### *Docetaxel más pertuzumab o trastuzumab*

El metanálisis de tres estudios encontró que, al comparar trastuzumab con la terapia combinada, el OR favoreció al tratamiento dual con respecto al logro de la RCp (OR 1,68; IC del 95%: 1,23-2,30). La calidad de la evidencia fue moderada debido a la heterogeneidad alta.

Un hallazgo similar se observó al comparar pertuzumab solo con la terapia combinada, aunque en este caso solamente un ensayo proporcionó datos para la comparación (OR 2,68; IC del 95%: 1,48-4,90).

### Respuesta clínica tumoral

Cuatro ensayos analizaron este resultado. Los hallazgos se presentan de manera narrativa porque cada estudio examinó un régimen de tratamiento diferente.

#### *Paclitaxel más tratamiento dual (lapatinib más trastuzumab) versus paclitaxel más lapatinib*

Un estudio comparó paclitaxel más tratamiento dual *versus* lapatinib o trastuzumab solo y encontró que el tratamiento dual se asoció con una frecuencia mayor de respuesta tumoral clínica en comparación con lapatinib solo (OR 1,84; IC del 95%: 1,16-2,92), o con trastuzumab solo (OR 4,71; IC del 95%: 2,90-7,67). En general, la calidad de la evidencia fue moderada.

#### *Paclitaxel, doxorubicina y ciclofosfamida más tratamiento dual versus lapatinib o trastuzumab solo*

Cuando se comparó la quimioterapia con paclitaxel, doxorubicina y ciclofosfamida más tratamiento dual *versus* lapatinib o trastuzumab solos, no se encontraron diferencias en la respuesta tumoral clínica entre el tratamiento dual y lapatinib solo (OR 1,43; IC del 95%: 0,87-2,33), ni con trastuzumab solo (OR 0,73; IC del 95%: 0,42-1,24). La calidad de la evidencia en ambos casos fue alta.

### *Docetaxel más pertuzumab o trastuzumab*

El ensayo que analizó esta comparación informó que el tratamiento dual se asoció con una mayor respuesta clínica tumoral en comparación con pertuzumab solo (OR 2,97; IC del 95%: 1,39-6,31). Sin embargo, no se encontraron diferencias entre el tratamiento dual y trastuzumab solo (OR 1,88; IC del 95%: 0,86-4,08). En general, la calidad de la evidencia fue moderada.

### *Taxano agregado a una antraciclina más ciclofosfamida y fluorouracilo, más lapatinib o trastuzumab*

En un estudio que analizó la comparación de quimioterapia neoadyuvante más tratamiento dual *versus* la administración de trastuzumab solo no se encontraron diferencias entre los grupos (OR 0,47; IC del 95%: 0,11-2,10). La calidad de la evidencia fue moderada.

### Supervivencia general

#### *Paclitaxel más tratamiento dual (lapatinib más trastuzumab) versus paclitaxel más lapatinib*

El metanálisis con datos de dos informes de seguimiento, con siete y nueve años de seguimiento, respectivamente, no mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia general entre el tratamiento dual y lapatinib (OR 1,51; IC del 95%: 0,92-2,47). Sin embargo, las tasas de supervivencia general en el grupo de tratamiento dual fueron mayores en comparación con el grupo de trastuzumab (OR 1,63; IC del 95%: 1,01-2,65). En ambos casos la heterogeneidad fue alta.

### *Docetaxel más pertuzumab o trastuzumab*

Un informe de seguimiento del ensayo NeoSphere encontró diferencias significativas a favor del grupo pertuzumab + trastuzumab + docetaxel *versus* pertuzumab + docetaxel (HR 2,05; IC del 95%: 1,07-3,93).

*Taxano agregado a una antraciclina más ciclofosfamida y fluorouracilo, más lapatinib o trastuzumab*

Una actualización del ensayo CHER-LoB no encontró diferencias entre los grupos de combinación y monoterapia.

Otros resultados importantes

Cirugía conservadora de mama

*Taxano agregado a una antraciclina más ciclofosfamida y fluorouracilo, más lapatinib o trastuzumab*

El análisis agrupado de dos estudios no mostró diferencias entre el tratamiento dual y la administración de lapatinib solo (OR 1,13; IC del 95%: 0,58-2,21), ni entre el tratamiento dual y trastuzumab (OR 1,25; IC del 95%: 0,69-2,26). En ambos casos la calidad de la evidencia fue moderada.

*Docetaxel más pertuzumab o trastuzumab*

En un estudio que comparó la combinación de docetaxel *versus* trastuzumab más pertuzumab *versus* trastuzumab emtansina solo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos con respecto a este resultado (OR 1,02; IC del 95%: 0,58-1,78).

Tasa de supervivencia libre de recidiva (SLR)

*Paclitaxel más tratamiento dual (lapatinib más trastuzumab) versus paclitaxel más lapatinib*

El metanálisis con datos de dos informes de seguimiento con siete y nueve años de seguimiento respectivamente, encontró tasas de SLR más altas en el grupo de combinación en comparación con los grupos de monoterapia

(combinación *versus* lapatinib: OR 1,90; IC del 95%: 1,26-2,85; combinación *versus* trastuzumab: OR 1,62; IC del 95%: 1,08-2,44). En ambos casos la heterogeneidad fue alta.

*Taxano agregado a una antraciclina más ciclofosfamida y fluorouracilo, más lapatinib o trastuzumab*

Una actualización del ensayo CHER-LoB no encontró diferencias entre los grupos de combinación y lapatinib (OR 0,61; IC del 95%: 0,21-1,74). Sin embargo, las tasas de SLR fueron más altas en el grupo de combinación en comparación con el grupo de trastuzumab (OR 0,33; IC del 95%: 0,12-0,91).

#### Efectos adversos

De manera consistente, todos los estudios incluidos encontraron un aumento en la frecuencia de eventos adversos de grado 1-2 y 3-4 en los grupos de pacientes que recibieron lapatinib, en comparación con los que recibieron trastuzumab. Los eventos adversos más frecuentes fueron diarrea, neutropenia, trastornos de la piel (erupción) y elevación de las enzimas hepáticas. En general, los eventos cardíacos fueron poco frecuentes, sin diferencias entre los grupos.

#### Evidencia económica

Un análisis de coste-efectividad basado en los ensayos NeoSphere y TRYPHAENA mostró que la adición de pertuzumab dio lugar a un aumento de 0,33 años de vida y 0,31 años de vida ajustados por la calidad (AVAC). El coste incremental por QALY varió de \$25 388 (CAD; NeoSphere) a \$46 196 (CAD; TRYPHAENA). Los análisis de sensibilidad apoyaron de manera adicional el uso de pertuzumab, con índices de coste-efectividad que oscilaron entre \$9230 y \$64 421.

Un estudio realizado en España calculó las ventajas de agregar pertuzumab a la terapia neoadyuvante cuando se utiliza en mujeres con cáncer de mama

HER2 positivo y encontró que, para una cohorte de 100 pacientes, las compensaciones de los costes acumulados por eventos evitados se estimaron en 636 000 €.

Una evaluación tecnológica sobre el coste-efectividad clínico y económico de pertuzumab para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama HER2 positivo en etapa temprana y de alto riesgo cuando se usa junto con trastuzumab y docetaxel, mostró una relación coste-efectividad incremental probabilística de £21 869 por año de vida ganado ajustado por la calidad para el tratamiento combinado.

#### Marco EtD

Debido al aumento de las tasas de RCp proporcionadas por el bloqueo dual en comparación con la monoterapia, se puede recomendar el uso de bloqueo dual con combinaciones de trastuzumab y pertuzumab para el tratamiento neoadyuvante de mujeres con cáncer de mama HER2 positivo. Sin embargo, dicha recomendación se calificó como condicional debido a las incertidumbres sobre el tipo de quimioterapia utilizada en el ensayo NeoSphere, la cual es diferente a la que se utiliza con mayor frecuencia, y el hecho de que otros estudios han demostrado que el bloqueo dual con lapatinib no ofrece mejores resultados que trastuzumab solo.





# Dual neoadjuvant blockade plus chemotherapy versus monotherapy for the treatment of women with non-metastatic HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis

Juan Carlos Vazquez<sup>1,2</sup> · Silvia Antolin<sup>3,4</sup> · Manuel Ruiz-Borrego<sup>4,5</sup> · Sonia Servitja<sup>4,6</sup> · Emilio Alba<sup>4,7,8,9</sup> · Agusti Barnadas<sup>4,9,10,11</sup> · Ana Lluch<sup>4,9,12</sup> · Miguel Martin<sup>4,9,13</sup> · Alvaro Rodriguez-Lescure<sup>4,14</sup> · Ivan Sola<sup>1,15</sup> · Xavier Bonfill<sup>1,11,15</sup> · Gerard Urrutia<sup>1,11,15</sup> · Pedro Sanchez-Rovira<sup>4,16</sup>

Received: 15 September 2022 / Accepted: 28 October 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO) 2022

## Abstract

**Background** We aimed to determine the effect of dual anti-HER2 blockade compared to monotherapy on clinically important outcomes.

**Methods** We carried out a systematic review updated until July 2022. The outcomes included pathological complete response (pCR), clinical response, event-free survival, and overall survival.

**Results** We identified eleven randomized clinical trials (2836 patients). When comparing paclitaxel plus dual treatment versus paclitaxel plus trastuzumab or lapatinib, dual treatment was associated with a higher probability of achieving a pathological complete response (OR 2.88, 95% CI 2.02–4.10). Addition of a taxane to an anthracycline plus cyclophosphamide and fluorouracil, plus lapatinib or trastuzumab, showed that the dual treatment was better than lapatinib alone (OR 2.47, 95% CI 1.41–4.34), or trastuzumab alone (OR 1.89, 95% CI 1.13–3.16). Dual treatment may result in an increase in survival outcomes and tumour clinical response, although such benefits are not consistent for all the combinations studied.

**Conclusions** The use of dual blockade with combinations of trastuzumab and pertuzumab can be recommended for the neoadjuvant treatment of women with HER2-positive breast cancer.

PROSPERO Registration number: CRD42018110273.

**Keywords** Breast cancer · Neoadjuvant · Human epidermal growth factor receptor · Lapatinib · Trastuzumab · Pathological complete response

## Background

Breast cancer is the most common type of cancer in women worldwide, accounting for 16% of all female cancers, and the second leading cancer related deaths worldwide [1]. According to the World Health Organization, in 2015, 571,000 women died from breast cancer, being therefore among the five types of cancer leading to the highest number of deaths [2]. Most deaths from this

cause (69%) were registered in developing countries [3]. Between 2005 and 2015, breast cancer was also the main contributor to the disability-adjusted life years (DALYs), with around 15 million DALYs [4].

During the last decades, four principal intrinsic molecular subtypes of breast cancer have been identified (Luminal A, Luminal B, HER2-positive or enriched, and basal-like). Specifically, the positive HER2 subtype is found in around 15–20% of all breast cancers [5, 6]. In tumours with overexpression of the HER2 gene, various antiHER2 biological agents have been used to improve survival in this group of patients.

Trastuzumab is a chimeric monoclonal antibody that recognizes the extracellular region of the HER2 protein, and has been shown to be effective in this type of cancer. It is used in metastatic disease, both as a first-line treatment and beyond and combined with other chemotherapeutic

---

Juan Carlos Vazquez is PhD candidate Program in Biomedical Research Methodology and Public Health, Universitat Autònoma de Barcelona.

---

✉ Juan Carlos Vazquez  
jvazquezn@santpau.cat

Extended author information available on the last page of the article



drugs; therefore, several clinical practice guidelines recommend its use in this cancer subtype [7, 8].

However, drug resistance and post-treatment recurrences have been observed [9], probably due to obstacles preventing the binding of trastuzumab to HER2, the decrease of HER2 in the signalling pathways, or failure to initiate an immunologically mediated mechanism of destruction of tumour cells [10]. For this reason, other drugs have been added in recent years to the treatment of HER2-positive breast tumours, such as lapatinib, pertuzumab, TDM-1, and neratinib, dual inhibitors of epidermal growth factor receptors and HER2, available orally. The use of these drugs combined with trastuzumab could improve the effectiveness of both drugs separately, as well as the effectiveness of chemotherapy alone [11, 12]. Except lapatinib, which has been associated with asthenia and diarrhoea, antiHER2 therapies are in general well tolerated; however, all these pharmacological treatments have adverse effects that can be enhanced with the use of multiple medications. Therefore, it is important to evaluate whether the combined use leads to significant improvements in terms of both efficacy (survival) and acceptability (safety) [13–16].

For decision-making in health care, it is important to have reliable and up-to-date tools that facilitate quick access to up-to-date and quality information, both for users and decision-makers. The Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodology [17–19] in combination with Evidence to Decision (EtD) Frameworks [20] provides an assessment and a summary of alternative strategies on three key elements: patient-important outcomes, patients' values and preferences, and economic evidence [21].

In the last years a number of randomized clinical trials have been conducted in order to determine the effect of dual neoadjuvant anti-HER2 blockade compared to monotherapy on clinical outcomes, as well as the acceptability in patients with HER2-positive breast tumours. Some of these trials have been updated with new and important information on efficacy and survival outcomes, as well as on the performance of different biomarkers to predict the response to the treatment. This systematic review aimed to summarize all this evidence and assess it using the GRADE approach and the EtD framework.

## Methods

We conducted a systematic review of the literature following the standard Cochrane Collaboration methods [22]. The review protocol is available in PROSPERO (PROSPERO Registration number: CRD42018110273).

The research question was structured following the PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcomes) format, as follow:

Population: Women with non-metastatic HER2-positive breast cancer;

Intervention: Dual neoadjuvant blockade plus chemotherapy;

Comparison: Monotherapy neoadjuvant blockade plus chemotherapy;

Outcomes: Pathological complete response (pCR), clinical response, event/recurrence-free survival, and overall survival, breast-conserving surgery, adverse effects, economic evidence.

Critical outcomes included pCR, clinical response, and overall survival. Breast-conserving surgery and adverse effects were considered important outcomes. We also present a narrative review on the role of different biomarkers in the prediction of response and survival outcomes.

## Inclusion criteria

We considered including randomized controlled trials comparing the impact of a dual anti-HER2 treatment to anti-HER2 monotherapy in women with HER2-positive breast cancer. Language restrictions were not applied.

## Search strategy

We designed a search strategy in MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid), and The Cochrane Library (until July 2022) (see Supplementary Material (SM)\_1. Search strategy). Relevant studies were identified by using a combination of controlled vocabulary and search terms (e.g. *neoadjuvan\**, *early breast*, *dual block\**). We also carried out a manual search of relevant reviews and studies, and contacted experts in the field for unpublished or on-going studies.

Two reviewers (JCV, IS) independently screened the search results based on title and abstract, and confirmed eligibility, based on the full text of the relevant articles. In case of disagreement between reviewers the inclusion of studies was determined by consensus.

## Data extraction

Two review authors (JCV, IS) extracted in duplicate the data from the eligible studies, as well as the main characteristics of interest of the selected studies (reference, design, number of participants in general and per treatment arm, drugs used for chemotherapy, risk of bias and outcomes).

## Risk of bias

The assessment was carried out by two reviewers (JCV, IS). The risk of bias of the clinical trials considered was evaluated using the Cochrane Risk of bias tool [23]. Domains were evaluated for selection bias, detection bias, attrition bias, performance bias and reporting bias. In the presence of bias in any of these aspects, the trial was considered as high risk of bias. The information obtained from the evaluation of the risk of bias was incorporated to the quality of the evidence assessment.

## Effect measures

From the data obtained from the included studies, we calculated the Odds Ratios (ORs) with the 95% confidence intervals for each outcome of interest.

## Quality of the evidence evaluation

We classified the quality of the evidence as high, moderate, low or very low according to the methodological guidelines of the GRADE system [17, 18].

## Data analysis

We carried out meta-analyses when appropriate, using a fixed effect model. Heterogeneity was assessed using  $I^2$  statistic, and we considered heterogeneity as significant when  $I^2 > 50%$  [24]. We performed a sensitivity analysis for the comparison “Taxane added to an anthracycline plus cyclophosphamide and fluorouracil, plus lapatinib or trastuzumab”. We calculated the estimates of effect and obtained the forest plots. All the analyses were performed using the RevMan 5.3 software statistical package [25].

The report of results of the meta-analyses adhered to the guidelines recommended in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement [26].

## Evidence to decision framework

To summarize the evidence, and in accordance with the GRADE methodology and the interactive Evidence to Decision guidance, an EtD Framework was developed [18–20]. Some of the authors, all of them recognized experts in the field, provided their opinions to build the EtD framework.

## Results

### Search results

From the literature searches, we identified 2672 records, and from them, 19 systematic reviews looking at the treatment with anti-HER2 drugs. We excluded eight in a first analysis because they referred to adjuvant treatment, were narrative/consensus reports, or did not provide relevant randomized clinical trials (RCTs) (Fig. 1. Flow diagram of studies search and selection).

From the 11 remaining reviews, we identified 14 potentially relevant RCTs. After examining the full text articles, we excluded six of them. Thirteen additional studies not included in the reviews and reporting additional information from NeoSphere [27–29], NeoALTO [30–35], CherLOB [36, 37], CALGB 40,601 (Alliance) [38] and NSABP B41 [39] trials, were eligible for inclusion, as well as Holmes 2013 [40] and Shao 2020 [41]. In the 2022 update, we identified three additional studies [42–44]. We also included three cost-effectiveness studies on the neoadjuvant treatment with pertuzumab [45–47].

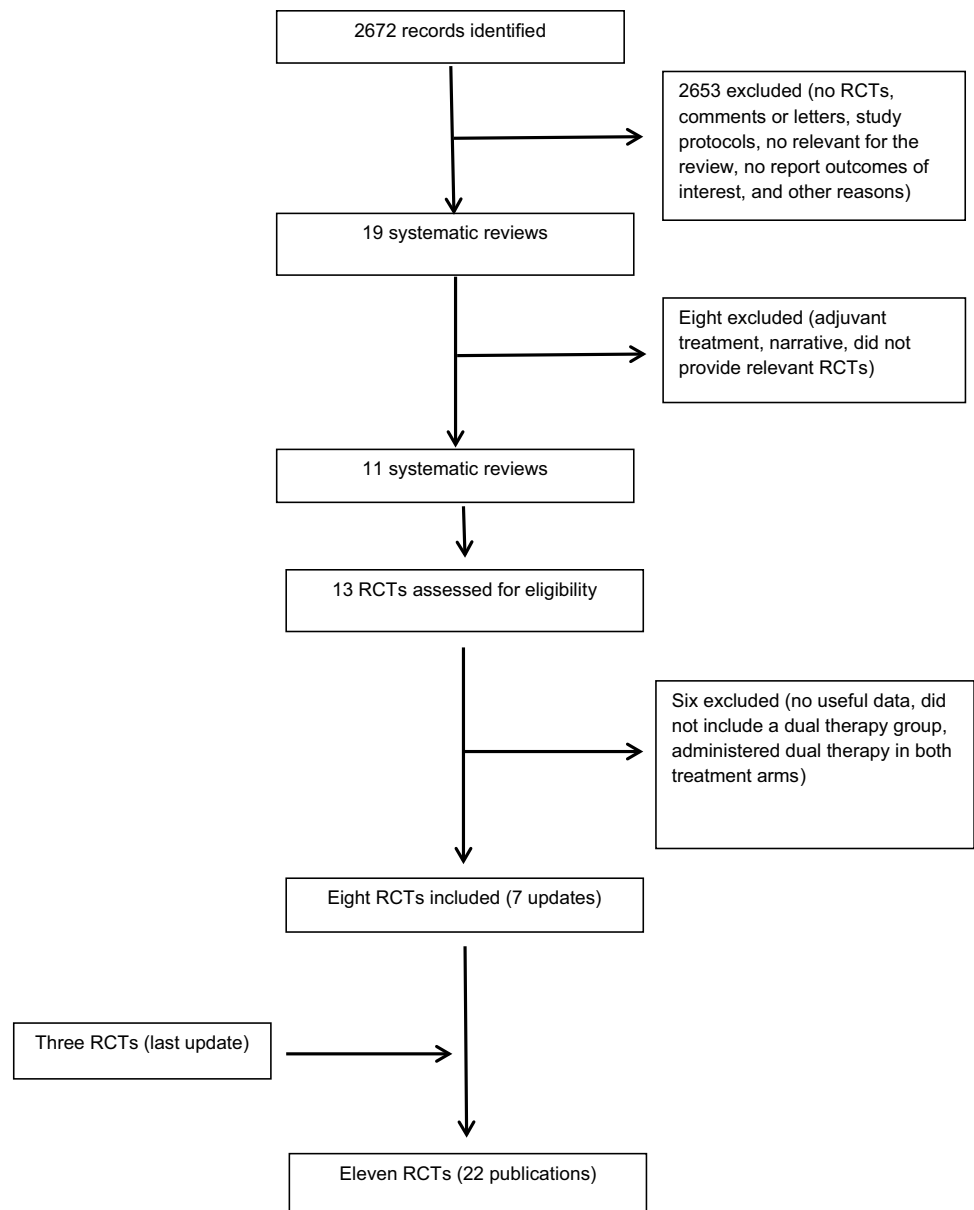
In summary, we included eleven randomized clinical trials [40–44, 48–53,] and eleven follow-up reports related to these [27–34, 36, 37, 39], which recruited a total of 2836 patients.

Five studies were conducted in the USA [40, 44, 48, 50, 53], two in Italy [51, 52], one in France [49], and one each in Asia [41], United Kingdom [42] and Sweden [43]. Except Bundred 2022, where no chemotherapy was used, all the studies used as neoadjuvant chemotherapy a taxane, either paclitaxel [40, 48, 50, 52, 53], or docetaxel [41, 43, 44, 51]; four studies used an anthracycline (epirubicin in three [40, 49, 52], and one used doxorubicin [53]). Four trials used cyclophosphamide [40, 49, 52, 53], and three fluorouracil [40, 49, 52]. (See Table 1. Characteristics of included studies).

### Risk of bias of the included studies

Five studies were classified as low risk of bias [41, 48, 50, 51, 53] and in three the risk of bias was uncertain [40, 49, 52], mainly because they did not provide information on the method of allocation generation, the concealment of the randomization sequence or the blinding of participants, investigators and evaluators. Carey 2016 [50], Bundred 2022 [42], Hatschek 2021 [43] and Hurvitz 2020 [44] were open label trials where participants, investigators and outcome assessors were not blinded to the treatment assignment, so they were considered as high risk of bias.

Regarding other biases, seven of the eleven studies included [40, 41, 48, 49, 51–53] declared to have been

**Fig. 1** Flow diagram of studies search and selection

supported by the industry. However, for four of them [41, 48, 50, 51, 53] the risk of bias was deemed as low, since the pharmaceutical companies did not participate in either the trial design or the data analysis.

### Pathological complete response

The eleven trials included considered the pCR as the main outcome. We performed a meta-analysis by pooling Baselga 2012, Fernández–Martínez 2020 and Hurvitz 2020 studies, since they used a taxane as comparator (paclitaxel or docetaxel) for chemotherapy. We also pooled Bonnefoi 2015, Guarneri 2012 and Holmes 2013 studies, which used a combination of taxane, epirubicin, fluorouracil and cyclophosphamide. Another meta-analysis was done with the inclusion

of data from Gianni 2012, Shao 2020 and Hatschek 2021, since all of them used the same drugs (trastuzumab, pertuzumab, and docetaxel).

### Taxane plus dual treatment (lapatinib plus trastuzumab) versus taxane plus lapatinib or trastuzumab (Fig. 2)

The meta-analysis of the effect of a taxane plus dual treatment (lapatinib plus trastuzumab) versus a taxane plus lapatinib included three studies [38, 44, 48], and showed that dual treatment was associated with a higher probability of achieving a pCR (OR 3.18, 95% CI 2.23–4.53,  $p < 0.001$ ,  $n = 585$ , three trials,  $I^2 = 0\%$ ) (Fig. 2a). The quality of the evidence was deemed as low (SM\_2. SoF Table 1).

**Table 1** Characteristics of included studies

Study	Design	Country	Participants	Chemotherapy	Outcomes	Risk of bias
Baselga 2012	Randomized, multicentre, open, Phase III clinical trial (NeoALTTO)	United States	455 patients Lapatinib: <i>n</i> = 154 Trastuzumab: <i>n</i> = 149 Lapatinib + trastuzumab: <i>n</i> = 152	Paclitaxel	Primary: pCR Secondary: loco-regional pCR, tumour response, negative node disease at the time of surgery, breast-conserving surgery, conversion to breast-conserving surgery, safety and tolerability; global and disease-free survival, molecular characteristics of tumours, expression of biomarkers	Low
Bonnefoi 2015	Randomized, multicentre, non-comparative, Phase IIb clinical trial (EORTC)	France	128 patients Lapatinib: <i>n</i> = 23 Trastuzumab: <i>n</i> = 53 Lapatinib + trastuzumab: <i>n</i> = 52	Docetaxel, 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide	Primary: pCR Secondary: safety and tolerance, response, breast-conserving surgery	Unclear
Carey 2016	Randomized clinical trial (CALGB 40,601)	United States	305 patients Lapatinib: <i>n</i> = 67 Trastuzumab: <i>n</i> = 120 Lapatinib + trastuzumab: <i>n</i> = 118	Paclitaxel	Primary: pCR Secondary: toxicity	High
Gianni 2012	Randomized, multicentre, international, open, Phase II clinical trial (NeoSphere)	Italy, United States, United Kingdom, Thailand	417 patients Trastuzumab + docetaxel: <i>n</i> = 107 Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel: <i>n</i> = 107 Pertuzumab + trastuzumab: <i>n</i> = 107 Pertuzumab + docetaxel: <i>n</i> = 96	Docetaxel	Primary: pCR Secondary: clinical response, time to clinical response, breast-conserving surgery, safety	Low
Guarneri 2012	Randomized, multicentre, non-comparative, Phase IIb, clinical trial (CherLOB)	Italy	121 patients Lapatinib: <i>n</i> = 39 Trastuzumab: <i>n</i> = 36 Lapatinib + trastuzumab: <i>n</i> = 46	Paclitaxel, 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide	Primary: pCR Secondary: objective clinical response, breast-conserving surgery, safety, time to treatment failure from the start of primary treatment, inhibition of biomarkers, correlation between gene expression at diagnosis and pathological response	Unclear
Holmes 2013	Randomized open, Phase II clinical trial	United States	100 patients Lapatinib: <i>n</i> = 34 Trastuzumab: <i>n</i> = 33 Lapatinib + trastuzumab: <i>n</i> = 33	Paclitaxel, 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide	Of interest to the review: pCR	Unclear
Robidoux 2013	Randomized, open, Phase III clinical trial (NSABP B41)	United States	529 patients Lapatinib: <i>n</i> = 174 Trastuzumab: <i>n</i> = 181 Lapatinib + trastuzumab: <i>n</i> = 174	Paclitaxel, doxorubicin, cyclophosphamide	Primary: pCR Secondary: pCR in the breast and the lymph nodes, complete clinical response, serious cardiac events, non-cardiac toxicity	Low
Shao 2019	Randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled Phase 3 trial	China, Korea, Taiwan, Thailand	329 patients Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel: <i>n</i> = 219 Placebo + trastuzumab + docetaxel: <i>n</i> = 110	Docetaxel	Primary: pCR Secondary: Objective response rates, clinical complete response rates, adverse events	Low
Bundred 2022	Randomized, open-label, phase II, two-part, multicenter trial (EPHOS-B)	UK	127 patients Control: <i>n</i> = 29 Trastuzumab: <i>n</i> = 32 Trastuzumab + lapatinib: <i>n</i> = 66	No perioperative therapy	Primary: biological response (a relative decrease in Ki67 of > 30%, or an increase in apoptosis of > 30% between baseline and surgery) Secondary: pCR, relapse-free survival, time from randomization to local, regional, distant tumour recurrence, death from any cause, overall survival, safety, disease response at surgery, HER2 amplification by FISH, changes in TILs	High

Table 1 (continued)

Study	Design	Country	Participants	Chemotherapy	Outcomes	Risk of bias
Hatschek 2021	Randomized, open-label, phase II clinical trial (PREDEX)	Sweden	197 patients Trastuzumab + pertuzumab: $n = 99$ T-DM1 monotherapy: $n = 98$	Docetaxel	Primary: pCR Secondary: clinical and radiologic objective response; event-free survival, invasive disease-free survival, distant disease-free survival, overall survival; safety; health-related quality of life (HRQoL); functional and biological tumour characteristics; breast-conserving surgery	High
Hurvitz 2020	Randomized, multi-centre, open-label, phase II investigator-sponsored trial (TRIO-US B07)	USA	128 patients Trastuzumab: $n = 34$ Lapatinib: $n = 36$ Trastuzumab + lapatinib: $n = 58$	Docetaxel + carboplatin	Primary: pCR Secondary: deaths, episodes of congestive heart failure, left ventricular ejection fraction, adverse events	High

pCR Pathological complete response

A similar result was found when comparing the effect of paclitaxel plus dual treatment versus paclitaxel plus trastuzumab (OR 1.90, 95% CI 1.38–2.61,  $p < 0.001$ ,  $n = 631$ ; three trials;  $I^2 = 30\%$ ) (Fig. 2b). The quality of the evidence was low (SM\_2. SoF Table 2).

A follow-up report from the NeoALTTO trial [32] found that cancers with high levels of TMG2 (*TRBV* co-use meta-gen 2) had significantly better pCR than dual treatment (68% versus 21%,  $p = 0.001$ ), as did in the subgroup of immunologically deficient tumours (50% versus 6%,  $p = 0.009$ ).

### Taxane added to an anthracycline plus cyclophosphamide and fluorouracil, plus lapatinib or trastuzumab (Fig. 3)

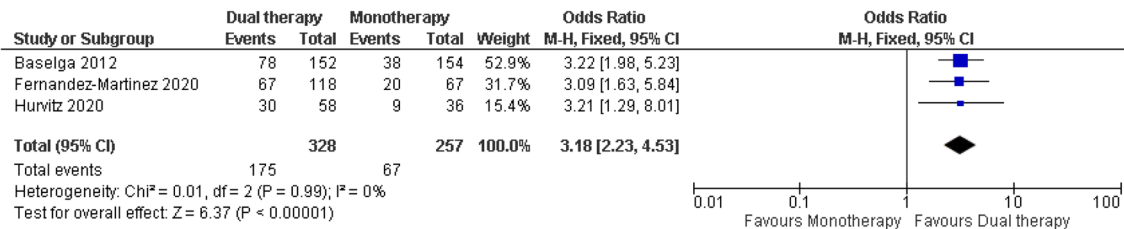
Three studies [40, 49, 52] assessed the use of a taxane added to an anthracycline plus cyclophosphamide and fluorouracil, plus lapatinib or trastuzumab, compared to lapatinib plus trastuzumab. The pooled analysis showed that the dual treatment was better than lapatinib alone (OR 2.47, 95% CI 1.41–4.34,  $p = 0.002$ ,  $n = 224$ , three trials;  $I^2 = 0\%$ ) (Fig. 3a). Compared with trastuzumab alone, dual treatment was associated with a higher likelihood of achieving a pCR (OR 1.89, 95% CI 1.13–3.16,  $p = 0.02$ ,  $n = 251$ , three trials;  $I^2 = 0\%$ ) (Fig. 3b). In both cases, the quality of the evidence was moderate (SM\_2 SoF Tables 3 and 4).

A follow-up report of the CherLOB trial [36] found that the presence of tumour infiltrating leukocytes significantly predicted pCR for patients in the chemotherapy + lapatinib group (OR 1.05, 95% CI 1.02–1.09,  $p = 0.005$ ), and for patients in the chemotherapy + trastuzumab + lapatinib group (OR 1.03, 95% CI 1.00–1.06,  $p = 0.04$ ), but not for those in the chemotherapy + trastuzumab group (OR 1.03, 95% CI 0.99–1.06,  $p = 0.13$ ). The same study found that, according to the intrinsic subtypes, without differentiating according to treatment arm, the HER2-positive subtype had a significantly higher pCR (HER2-positive: 11 (50%,  $p = 0.026$ ), basal-like: 3 (25%); Luminal B: 3 (21.4%); Luminal A: 2 (9.5%).

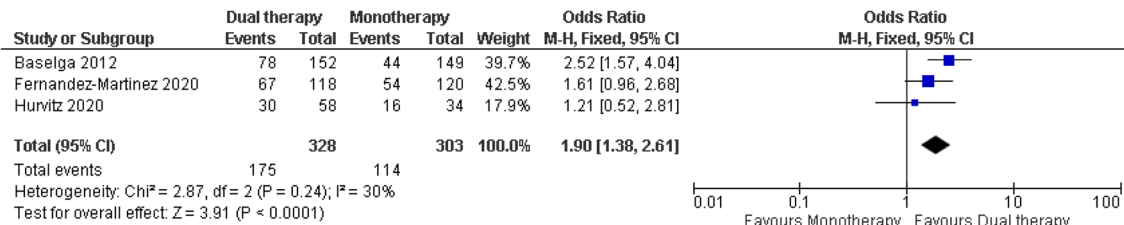
In the Robidoux 2013 study [53] a taxane, an anthracycline and cyclophosphamide were also used as chemotherapy, but not fluorouracil. When pooling this study with the previous three, the favourable effect of the dual treatment on the achievement of pCR was sustained, compared to the addition of lapatinib alone (OR 1.75, 95% CI 1.25–2.47,  $p = 0.001$ ,  $I^2 = 7\%$ ;  $n = 566$ , four trials). The addition of trastuzumab alone, compared with dual treatment, favoured dual treatment (OR 1.63, 95% CI 1.17–2.26,  $p = 0.004$ ,  $I^2 = 0\%$ ,  $n = 599$ , four trials). Again, in both cases the quality of the evidence was moderate.

A follow-up report of this trial [39] found that pCR rate among patients with HER2 subtype was statistically significantly greater, compared to other subtypes combined (60.9% versus 25.7%, 95% CI 16.4–36.0%;  $p < 0.001$ ).

**a Taxane + dual treatment versus paclitaxel + lapatinib**

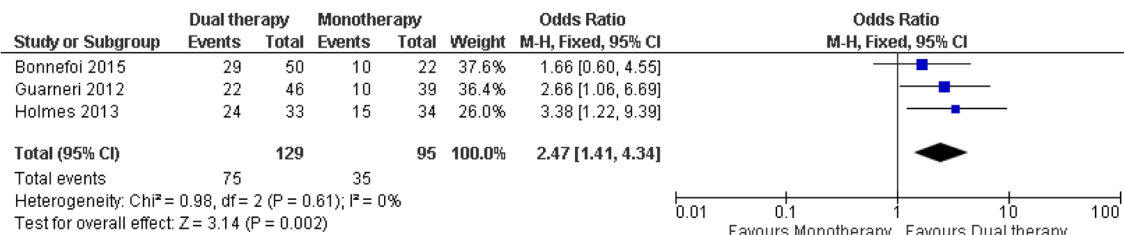


**b Taxane + dual treatment versus paclitaxel + trastuzumab**

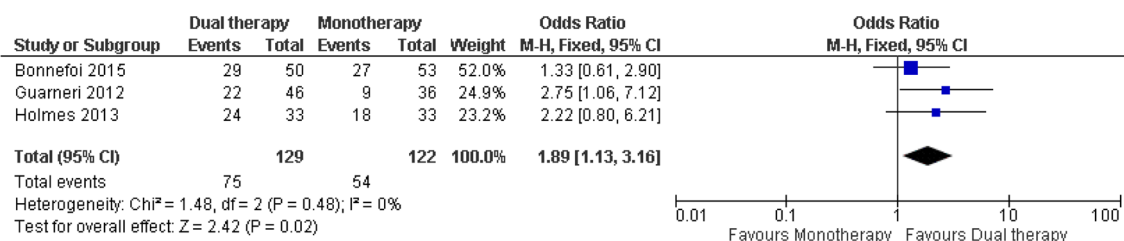


**Fig. 2** Forest plot. Comparison taxane+dual treatment versus taxane+lapatinib or trastuzumab. Pathological complete response. **a** Taxane + dual treatment versus paclitaxel + lapatinib. **b** Taxane + dual treatment versus paclitaxel + trastuzumab

**a Taxane + CEF + dual treatment versus taxane + CEF + lapatinib**



**b Taxane + CEF + dual treatment versus taxane + CEF + trastuzumab**



**Fig. 3** Forest plot. Comparison taxane+CEF+dual treatment versus taxane+CEF+lapatinib or trastuzumab. Pathological complete response. **a** Taxane + CEF + dual treatment versus taxane + CEF + lapatinib. **b** Taxane + CEF + dual treatment versus taxane + CEF + trastuzumab

**Docetaxel plus pertuzumab or trastuzumab**

The meta-analysis including three studies [41, 43, 51] found that, when comparing trastuzumab to the combined therapy, the OR favoured dual treatment with respect to

the achievement of the pCR (OR 1.68, 95% CI 1.23–2.30,  $p = 0.001$ ,  $n = 740$ , three trials;  $I^2 = 67%$ ). The quality of the evidence was moderate because of the high heterogeneity.

A similar finding was observed when comparing pertuzumab alone to the combined therapy, although in this case

only one trial [51] provided data for the comparison (OR 2.68, 95% CI 1.478–4.90,  $p=0.001$ ,  $n=203$ ).

A follow-up report from the NeoSphere trial [28] found that high expression of HER2 was associated with a significantly higher pCR in the pertuzumab + trastuzumab + docetaxel group ( $p=0.0002$ ). The same report found that low serum TGF $\alpha$  was associated with a significantly higher pCR in the pertuzumab + trastuzumab group ( $p=0.045$ ).

### Tumour clinical response

Four trials analysed this outcome [48, 49, 51, 53]. We present the findings in a narrative manner because each study examined a different treatment regimen.

#### Paclitaxel plus dual treatment (lapatinib plus trastuzumab) versus paclitaxel plus lapatinib

Baselga 2012 [48] compared paclitaxel plus dual treatment versus lapatinib or trastuzumab alone, and found that dual treatment was associated with a higher frequency of clinical tumour response when compared to lapatinib alone (OR 1.84, 95% CI 1.16–2.92,  $p=0.01$ ,  $n=306$ , one trial; high quality of evidence). When compared to trastuzumab alone, a similar result was observed (OR 4.71, 95% CI 2.90–7.67,  $n=301$ ; moderate quality of evidence).

#### Paclitaxel, doxorubicin and cyclophosphamide plus dual treatment against lapatinib or trastuzumab alone

Robidoux 2013 [53] compared chemotherapy with paclitaxel, doxorubicin and cyclophosphamide plus dual treatment versus lapatinib or trastuzumab alone. No differences were found regarding clinical tumour response between dual treatment and lapatinib alone (OR 1.43, 95% CI 0.87–2.33,  $p=0.01$ ,  $n=327$ , one trial). When compared with trastuzumab alone, a similar result was observed (OR 0.73, 95% CI 0.42–1.24,  $n=331$ , one trial). The quality of the evidence in both cases was high.

#### Docetaxel plus pertuzumab or trastuzumab

Gianni 2012 [51] compared docetaxel with pertuzumab or trastuzumab alone. Authors found that dual treatment was associated with a higher clinical tumour response when compared to pertuzumab alone (OR 2.97, 95% CI 1.39–6.31,  $p=0.01$ ,  $n=192$ , one trial; moderate quality of evidence). However, no difference was found between dual treatment and trastuzumab alone (OR 1.88, 95% CI 0.86–4.08,  $n=200$ , one trial). The quality of the evidence for the latter was high.

#### Taxane added to an anthracycline plus cyclophosphamide and fluorouracil, plus lapatinib or trastuzumab

Bonnefoi 2015 [49] analysed the neoadjuvant chemotherapy comparison plus dual treatment versus the administration of trastuzumab alone, and found no differences between the groups (OR 0.47, 95% CI 0.11–2.10,  $p=0.32$ ,  $n=90$ , one trial; moderate quality of evidence).

### Overall survival

#### Paclitaxel plus dual treatment (lapatinib plus trastuzumab) versus paclitaxel plus lapatinib

The meta-analysis with data from two follow-up reports of the CALGB 40,601 and NeoALTTO trials [35, 38], with 7 and 9 years of follow-up, respectively, showed no statistically significant differences regarding the overall survival between dual treatment and lapatinib (OR 1.51, 95% CI 0.92–2.47,  $p=0.10$ ). However, the meta-analysis found higher rates of overall survival in the dual treatment group compared to trastuzumab group (OR 1.63, 95% CI 1.01–2.65), with a marginal statistical significance ( $p=0.05$ ) (SM\_3, Fig. 1a and 1b). In both cases the heterogeneity was high.

#### Docetaxel plus pertuzumab or trastuzumab

A follow-up report from the NeoSphere trial [27] found that 5 years overall survival was 81% in the trastuzumab + docetaxel group; 86% in the pertuzumab + trastuzumab + docetaxel group; 73% in the pertuzumab + trastuzumab group; and 73% in the pertuzumab + docetaxel group. The differences were significant in favour of the pertuzumab + trastuzumab + docetaxel group versus pertuzumab + docetaxel (HR 2.05, 95% CI 1.07–3.93) ( $p$  values not provided).

#### Taxane added to an anthracycline plus cyclophosphamide and fluorouracil, plus lapatinib or trastuzumab

An update of the CHER-LoB trial [37] found no differences between combination and monotherapy groups (combination versus lapatinib: OR 1.26, 95% CI 0.33–4.86,  $p=0.74$ ; combination versus trastuzumab: OR 1.01, 95% CI 0.28–3.61,  $p=0.99$ ).

### Important outcomes

#### Breast-conserving surgery

Taxane added to an anthracycline plus cyclophosphamide and fluorouracil, plus lapatinib or trastuzumab (Fig. 4) Two

studies [49, 52] evaluated the use of a taxane added to an anthracycline, cyclophosphamide and fluorouracil, plus lapatinib or trastuzumab, regarding breast-conserving surgery. The pooled analysis showed no differences between the dual treatment and the administration of lapatinib alone (OR 1.13, 95% CI 0.58–2.21,  $p=0.72$ ,  $I^2=21%$ ,  $n=157$ , two trials) (Fig. 4a), neither between dual treatment and trastuzumab (OR 1.25, 95% CI 0.69–2.26,  $p=0.47$ ,  $I^2=0%$ ,  $n=185$ , two trials) (Fig. 4b). In both cases, the quality of evidence was moderate.

**Docetaxel plus pertuzumab or trastuzumab** One study (43) compared the combination of docetaxel versus trastuzumab plus pertuzumab versus trastuzumab emtansine alone, and found no statistically significant differences between the two groups regarding this outcome (OR 1.02, 95% CI 0.58–1.78,  $p=0.94$ ).

**Recurrence free survival (RFS) rates**

**Paclitaxel plus dual treatment (lapatinib plus trastuzumab) versus paclitaxel plus lapatinib**

The meta-analysis with data from two follow-up reports of the CALGB 40,601 and NeoALTTO trials [35, 38], with 7 and 9 years of follow-up, respectively, found higher RFS rates in the combination group compared to monotherapy groups (combination versus lapatinib: OR 1.90, 95% CI 1.26–2.85,  $p=0.002$ ,  $I^2=89%$ ; combination versus trastuzumab: OR 1.62, 95% CI 1.08–2.44,  $p=0.02$ ,  $I^2=80%$ ).

(SM\_3. Fig. 2a and b). In both cases the heterogeneity was high.

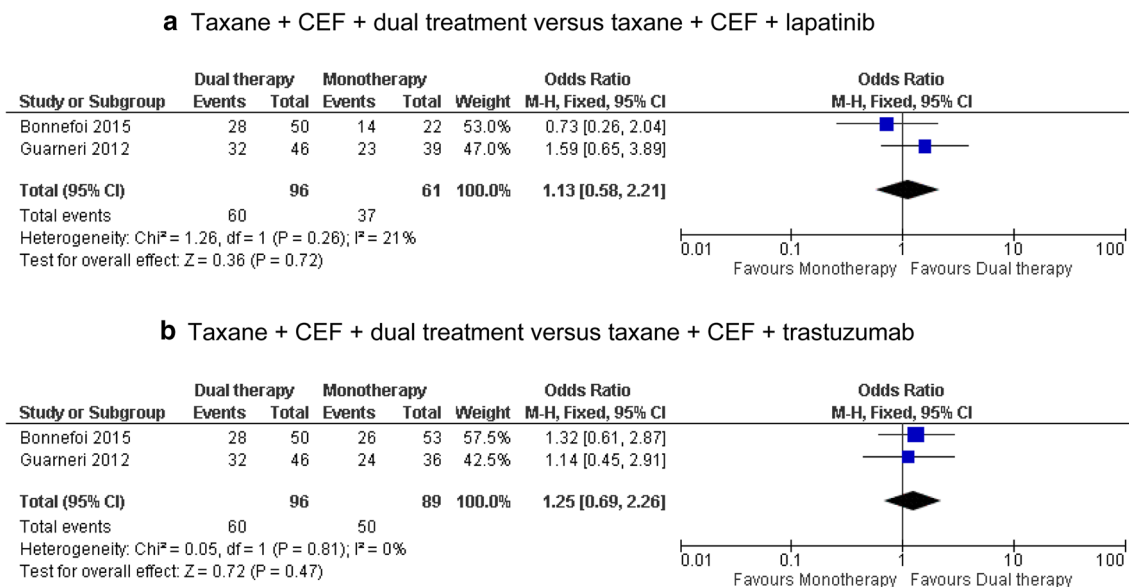
**Taxane added to an anthracycline plus cyclophosphamide and fluorouracil, plus lapatinib or trastuzumab**

An update of the CHER-LoB trial [37] found no differences between the combination and lapatinib groups (OR 0.61, 95% CI 0.21–1.74,  $p=0.36$ ). However, the meta-analysis found higher RFS rates in the combination group compared to trastuzumab group (OR 0.33, 95% CI 0.12–0.91,  $p=0.03$ ).

**Adverse effects**

Consistently, all the included studies found an increase in the frequency of adverse events grade 1–2 and 3–4 in the groups of patients receiving lapatinib, compared with those who received trastuzumab. The most frequent adverse events were diarrhoea, neutropenia, skin disorders (rash) and elevation of liver enzymes.

Gianni 2012 [51] which compared docetaxel plus dual treatment with pertuzumab or trastuzumab as monotherapy, found that adverse events such as neutropenia, febrile neutropenia and leukopenia were more frequent in the paclitaxel groups. Overall, cardiac events were uncommon, without differences between the groups. A follow-up report of this trial [27] described the frequency of neutropenia Grade 3 or higher in the four treatment arms (trastuzumab + docetaxel: 71/107 (66%),



**Fig. 4** Forest plot. Comparison taxane+CEF+dual treatment versus taxane+CEF+lapatinib or trastuzumab. Breast conserving surgery. **a** Taxane+CEF+dual treatment versus taxane+CEF+lapatinib. **b** Taxane+CEF+dual treatment versus taxane+CEF+trastuzumab



pertuzumab + trastuzumab + docetaxel: 59/107 (55%), pertuzumab + trastuzumab 40/108 (37%), pertuzumab + docetaxel: 60/94 (64%). The frequency of febrile neutropenia and leukopenia was low.

Shao 2020 [41] found also a similar occurrence of serious adverse events in both groups (pertuzumab + trastuzumab + docetaxel: 22/218 (10.1%) versus trastuzumab + docetaxel 9 of 110 (8.2%)). However, diarrhoea was more frequent in the dual therapy group (84/218 (38.5%) versus 18/110 (16.4%)).

A follow-up report from the NeoALTTO trial [30] described that toxicity was similar between the lapatinib and lapatinib + trastuzumab groups. Authors found differences in age, having younger patients more episodes of rash in both groups ( $p < 0.05$ ). No differences were reported regarding diarrhoea and liver-related adverse events.

### Impact of tumour biology and microenvironment

We present here a narrative synthesis of findings about the role of different biomarkers in the prediction of the response to the treatment and the survival.

#### Tumour-infiltrating lymphocytes (TILs)

The PREDIX trial [43] found that patients with TILs less than 10% had a significantly lower pCR rate compared with those with TILs of 10% or more (OR 2.76, 95% CI 1.42–5.36,  $p = 0.003$ ). Regarding the different subtypes, authors described that pCR rates were of 68.9% in those with TILs of 10% or more vs 35.3% in those with TILs less than 10%. The odds to achieve pCR were higher in patients with hormone receptor–negative tumours (OR 4.06; 95% CI 1.25–13.19,  $p = 0.02$ ). In patients with hormone receptor–positive tumours, pCR rates were 38.7% in those with TILs of 10% or more and 25.0% in those with TILs less than 10% (OR 1.89, 95% CI 0.83–4.34,  $p = 0.13$ ).

In a correlative analysis from the Neo-ALTTO trial [33], the CelTIL score (the combination of high stromal tumour infiltrating lymphocytes (TILs) and low tumour cellularity at 2 weeks of anti-HER2 therapy) as a continuous score was also independently associated with higher rates of pCR (OR 1.18, 95% CI 1.02–1.36,  $p = 0.024$ ).

On the other hand, Hurvitz 2020 [44] reports no association between values of TILs 10% or lower versus higher than 10% and pCR in the TRIO-US B07 trial, in any of the treatment arms.

Regarding the event-free survival, in the CHER-Lob trial [37] baseline stromal TIL (strTIL) evaluation significantly correlated with relapse-free survival at univariate analysis (HR of 0.978 for each 1% TIL increment; 95% CI

0.957–0.999,  $p = 0.041$ ). In the same line, a recent analysis of the NeoALTTO trial [33] reports that higher CelTIL levels were independently associated with improved EFS, both overall (HR 0.84 per 10% increment; 95% CI 0.73–0.97,  $p = 0.006$ ), and at 5 years (adjusted HR 0.53; 95% CI 0.30–0.94,  $p = 0.03$ ).

#### PAM50

In the gene expression analyses of 264 patients included in the CALGB 40,601 trial [38], a total of 215 genomic variables (31.25%) were significantly associated with pCR. Subtype related biomarkers, like the HER2-enriched signature, the PAM50 risk of recurrence, ERBB2 gene expression, and B cell/immunoglobulin G immune signatures were found to positively predict pCR. In the same study, luminal parameters, like ESR1 gene expression, the Luminal A signature, the Luminal Tumour Score, the chemo-endocrine score, and the LumA-HER2-E scores were negative predictors of response.

Regarding relapse-free survival, the HER2-enriched signature was significantly correlated with shorter RFS (HR 1.77, 95% CI 1.19–2.62,  $p = 0.005$ ), whereas the IgG signature was correlated with longer RFS (HR 0.65, 95% CI 0.46–0.93,  $p = 0.019$ ). The IgG signature remained an independent good prognostic factor in the multivariable analysis (HR 0.60, 95% CI 0.41–0.86,  $p = 0.005$ ), whereas patients with residual disease with higher HER2-Enriched signature had significantly worse RFS (HR 2.12, 95% CI 1.35–3.35,  $p = 0.001$ ).

On the other hand, the CHER-Lob trial [37] found no significant differences in RFS as per PAM50 intrinsic subtyping, although at multivariate analysis including PAM50 subtypes, pCR, clinical stage, treatment arm (single versus dual HER2-blockade), ER status and age, both pCR and luminal A subtype retained an independent prognostic value.

#### TRAR

A NeoALTTO exploratory analysis evaluated the clinical value of 22 types of tumour-infiltrating immune cells by CIBERSORT and 5 immune-related metagenes in the overall patient population, and in subgroups defined by the TRAR classifier as HER2-addicted (TRAR-low) or not (TRAR-high) [34]. In TRAR-low cases, activated mast cells, IFN and MHCII were reduced, and STAT1, HCK1, and  $\gamma\delta$  T cells were associated with pCR. STAT1 was broadly associated with improved EFS regardless of pCR, and nodal status in overall (HR 0.68, 95% CI 0.49–0.94) and in TRAR-low cases (HR 0.50; 95% CI 0.30–0.86).

A recent assessment of the Neo-SPHERE trial (29) evaluated the 41-gene classifier trastuzumab advantage risk model as a predictive marker of pCR. The analysis showed that,

in the pre-treatment cohort, 104 (29.7%) patients achieved a pCR, specifically 27 (31%), 41 (45%), 14 (16%), and 22 (27%) following treatment with docetaxel + trastuzumab, docetaxel + trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab + pertuzumab, and docetaxel + pertuzumab, respectively. As a continuous variable, TRAR was significantly lower in patients attaining a pCR overall and across the different treatment arms. When TRAR was dichotomized, patients with TRAR-low primary tumours resulted more likely to achieve a pCR as compared with those with TRAR-high tumours (43% versus 17%,  $p < 0.0001$ ). In the multivariate analysis adjusted for relevant clinicopathological characteristics, TRAR and ER-positive status remained each independently associated with lower pCR (OR 0.61 and 0.40, respectively), independently of other variables.

### Economic evidence

In a cost-effectiveness analysis based on the NeoSphere and TRYPHAENA trials, Attard 2015 [45] concluded that the addition of pertuzumab resulted in an increase in 0.33 life-years and 0.31 quality-adjusted life years (QALYs). The incremental cost per QALY ranged from \$25,388 (CAD; NeoSphere) to \$46,196 (CAD; TRYPHAENA). Sensitivity analyses provided additional support for the use of pertuzumab, with cost-effectiveness ratios ranging from \$9230 to \$64,421.

A study conducted in Spain [46] estimated the advantages of adding pertuzumab to neoadjuvant therapy when used in women with HER2-positive breast cancer. The estimation was based on progression free survival at year 5. Authors concluded that the average cost calculated for a loco-regional event was €24,000 and €153,000 for a metastatic breast cancer event. For a cohort of 100 patients, the accumulated cost-offsets for avoided events were estimated to be €636,000.

Squires et al. [47] published a technology appraisal about the clinical and cost-effectiveness of pertuzumab for the treatment of women with high-risk, early-stage, HER2-positive breast cancer when used alongside trastuzumab and docetaxel, and compared to such drugs used alone. The analysis showed a probabilistic incremental cost-effectiveness ratio of £21,869 per quality-adjusted life-year gained for pertuzumab alongside trastuzumab and docetaxel.

### EtD framework

As a conclusion of the assessment we applied the EtD framework. Table 2 displays the summary of the assessment of the research question, which considered the effect of the intervention of interest (dual blockade) on six aspects: desirable effects (large effect of the intervention), undesirable effects (moderate), certainty of evidence (moderate), and certainty

on cost and cost-efficacy (moderate). Regarding patient's values and acceptability, the lack of information led us to consider the effect as unknown.

Table 3 summarizes the author's conclusions and recommendations. Based on the increased pCR rates provided by dual blockade compared to monotherapy, the use of dual blockade with combinations of trastuzumab and pertuzumab can be recommended for the neoadjuvant treatment of women with HER2-positive breast cancer. However, such recommendation was qualified as conditional because of the uncertainties on the type of chemotherapy used in the NeoSphere trial (docetaxel) [Gianni12], which is different from that commonly used (sequential combination of anthracyclines and taxanes, or the docetaxel, carboplatin and (TCH) combination), and the fact that other studies has shown that dual blockade with lapatinib did not offer better results than trastuzumab alone [54].

## Discussion

### Main findings

This systematic review and meta-analysis examines the efficacy and safety of the use of dual therapy with two anti-HER-2 drugs (pertuzumab plus trastuzumab, or trastuzumab plus lapatinib), compared to monotherapy with one of these agents, in patients with non-metastatic breast HER2-positive cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. Overall, we found that, compared to monotherapy, dual treatment added to neoadjuvant chemotherapy is likely to be associated to better results with respect to the pathological complete response and the clinical tumour response.

The definitions of pathological complete response in the included studies were quite homogeneous (absence or disappearance of invasive tumour cells in the primary tumour), with consistent results finding a superiority of dual treatment over monotherapy. These findings agree with other previous reviews [55, 56]. It was also similar for other outcomes studied, such as clinical tumour response and breast-conserving surgery. However, it is important to note that the combination with chemotherapy (docetaxel) in the NeoSphere trial [27] is different from that routinely used (sequential combination of anthracyclines and taxanes, or the TCH combination, as in the KRISTINE trial) [57]. The pCR rates in the TRYPHAENA study [58], in which a sequential regimen of anthracyclines and taxanes was administered instead of docetaxel, were higher than in the NeoSphere study. In another systematic review [59], despite the higher number of pCR, double blockade using lapatinib did not offer a better result than trastuzumab alone regarding overall survival, with more toxicity.

**Table 2** Summary of the assessment of the research question

	Judgement	Comments
Desirable effects	Large effect	Increase in pCR rates provided by dual blockade compared to monotherapy Better results for tumour clinical response and breast conservative surgery
Undesirable effects	Moderate effect	All the included studies found an increase in the frequency of adverse events grade 1–2 and 3–4 in the lapatinib groups One study found that adverse events were more frequent in the groups in which paclitaxel was administered One study found a similar occurrence of serious adverse events in both groups One study reported similar toxicity between lapatinib and lapatinib + trastuzumab groups
Certainty of evidence	Moderate effect	Sources of uncertainty (no studies have been identified evaluating the impact of adding pertuzumab to the TCH regimen or trastuzumab combined with anthracyclines and taxanes; dual blockade (with lapatinib) may not offer better results than trastuzumab alone in hormone receptor negative women)
Values	Unknown	The possible importance given by the patients to the outcomes is unknown
Certainty on cost and cost-efficacy	Moderate effect	The addition of pertuzumab resulted in an increase in life-years and quality-adjusted life years (QALYs). Sensitivity analyses provided additional support for the use of pertuzumab One analysis showed a probabilistic incremental cost-effectiveness ratio per quality-adjusted life-year gained for pertuzumab alongside trastuzumab and docetaxel
Acceptability	Unknown	No studies included
Balance of effects	Favours dual blockade	

Respect to critical outcomes such as event-free survival and overall survival, there was also a trend towards better results with dual treatment, but it was possible to include only few studies and events in each comparison, so the confidence in these results is lower.

Other systematic reviews have addressed this topic and found similar results. Hicks 2015 included five studies [40, 48, 50, 52, 53], all of them incorporated here, and concluded that patients with early stage HER2-positive breast cancer are more likely to achieve a pCR when lapatinib is added to chemotherapy with trastuzumab. As in our review, authors pointed out that the increase in toxicity should be balanced with these possible general benefits.

A more recent review by Chen et al. [56] examined studies not included in this review because of differences in design [60–62]. Despite these differences, authors concluded that the combination of trastuzumab and lapatinib was superior to the treatment with a single agent regarding to pCR, without differences in the rate of breast-conserving surgery, and highlighted the concerns about the increasing toxicity with the combination. In addition, a more recent network meta-analysis [54] also found that the combination of chemotherapy, trastuzumab and pertuzumab ranked first for the chance of achieving pCR, while chemotherapy, trastuzumab and lapatinib ranked second for the same outcome measure.

Our review also found that disease-free survival and progression-free survival were better in patients receiving combination therapy with lapatinib and pertuzumab [31] as well as in the groups receiving pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel [27, 41]. These findings are in line with a network meta-analysis [63] which recommends the combination of

chemotherapy plus trastuzumab and pertuzumab as the best option for the treatment of women with early-stage HER2 positive breast cancer.

There has been an increasing interest in the validation of different biomarkers to predict response and outcomes within HER2-positive breast cancer. A review of the PAM50-based chemo-endocrine score (CES) [64] evaluated the relationship of CES with response and survival in HR +/HER2 + breast cancers. Seven studies were analysed (including CHER-Lob and CALGB 40,601 trials), in which patients were treated with HER2-targeted therapy either with endocrine therapy or with chemotherapy. The review found that high CES was associated with a lower probability of achieving pCR independently of clinical characteristics, therapy, intrinsic subtype, and study (adjusted OR 0.42;  $p=0.016$ ), and with better disease-free survival (DFS) (adjusted HR 0.174,  $p=0.003$ ). In patients with residual disease, the adjusted DFS hazard ratio of CES was 0.160 ( $p=0.012$ ).

### **Clinical practice guidelines recommendations for the use of dual blockade in the context of neoadjuvant therapy**

Several clinical practice guidelines address this topic, and have issued recommendations about the use of dual blockade in the context of NACT. For example, the ASCO Guideline recommends that neoadjuvant systemic therapy should be offered to patients with high-risk HER2-positive or triple negative breast cancer (TNBC) in whom the finding of residual disease would guide recommendations related to adjuvant therapy. This recommendation was qualified as a

**Table 3** Summary of author's conclusions and recommendations on the research question

CLINICAL QUESTION: In women with non-metastatic HER2-positive breast cancer, is dual anti-HER2 blockade better than monotherapy regarding important clinical outcomes?				
Type of recommendation	Strong recommendation against the option	Conditional recommendation against the option	Conditional recommendation for either the option or the comparison	Strong recommendation for the option
Recommendation	Dual blockade with trastuzumab and pertuzumab associate to chemotherapy can be used in patients with HER2 + breast cancer candidates to neoadjuvant treatment [ <i>conditional recommendation, moderate quality of evidence</i> ]			
Justification	Recommendation based on the increased pCR rates with dual blockade compared to trastuzumab monotherapy Data from the NeoSphere study point to a benefit of the dual blockade arm on the disease-free interval and PFS The chemotherapy regimen used in the NeoSphere trial (docetaxel) differs from that commonly used (sequential combination of anthracyclines and taxanes or the docetaxel, carboplatin and (TCH) combination) No studies have been identified evaluating the impact of adding pertuzumab to the TCH regimen or trastuzumab combined with anthracyclines and taxanes A systematic review reported that dual blockade with lapatinib did not offer better results than trastuzumab alone, although this result was seen exclusively in hormone receptor negative women			
Research priorities	To know the impact of double blockade in women at higher risk (negative hormone receptors, lymph node involvement) To know the optimal chemotherapy regimen to combine with double blockade with trastuzumab and pertuzumab To conduct additional studies on biomarkers to help to predict the response and survival in the different cancer subtypes			

strong evidence-based recommendation, with a high evidence quality. Specifically for node-positive or high risk patients, the guideline states that pertuzumab may be used with trastuzumab in the neoadjuvant setting [65, 66]. On the other hand, authors consider that patients with T1a N0 and T1b N0, HER2-positive disease should not be routinely offered neoadjuvant chemotherapy or anti-HER2 agents outside the context of a clinical trial. However, such recommendation comes from an informal consensus and represents the best clinical opinion of the Expert Panel based on personal experience in breast cancer management.

The 2018 NICE Guidelines recommend the use of pertuzumab, in combination with trastuzumab and chemotherapy, as an option for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive, locally advanced inflammatory or early-stage breast cancer at high risk of recurrence. The recommendation is conditional to the provision of pertuzumab with the discount agreed in the patient access scheme [67].

The ESMO Clinical Practice Guidelines do not recommend the routine use of dual blockade with trastuzumab/lapatinib, as it has not led to improved long-term outcomes [68]. In their paper, authors state that dual blockade with trastuzumab/pertuzumab can be considered in high-risk patients, defined as N-positive or ER-negative, for the duration of 1 year, starting before or after surgery.

Finally the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) Guidelines, developed with the consensus of breast cancer medical oncologists from the cooperative groups GEICAM (Spanish Breast Cancer Research Group) and SOLTI (Spanish Collaborative Group for the Study, Treatment and Other Experimental Strategies in Solid Tumours), conclude that dual blockade with trastuzumab and pertuzumab and chemotherapy should be considered for the treatment of HER2-positive breast cancer patients who meet criteria for neoadjuvant treatment (> 2 cm tumour size and/or node-positive). The evidence was qualified as level II (evidence from ≥ one well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies; from multiple time series; or from dramatic results from uncontrolled experiments), and the strength of recommendation was deemed as moderate [69].

**Limitations**

Only for pathological complete response it was possible to include a maximum of four trials and a relatively large number of patients and in some comparisons only one study provided data. This fact, along with the insufficient information on key issues such as the generation of the randomization sequence and allocation concealment and blinding, led to downgrade the quality of the evidence to moderate in some comparisons. In addition, there were doubts regarding the risk of other biases, such as the impact of the funding by the

industry. It has been recognized that it is more likely for such studies to report statistical conclusions favouring new over conventional treatments [70].

Another issue to point out is the lack of information on patient relevant outcomes, such as satisfaction with treatment and preferences. Therefore, the therapeutic decisions in this case should be taken after providing patients with available information on adverse events.

There are some considerations about the use of surrogate endpoints in cancer studies [71, 72]. Cancer drugs approved on the basis of surrogate measures may have a shorter development duration compared with drugs approved on the basis of overall survival, being a key criterion the assumption that the effect of the intervention on the surrogate endpoint also results in meaningful changes for the clinical endpoint [73, 74]. However, the magnitude of benefit associated with the drugs might be overestimated due to the extrapolation of the results, despite the fact that the strength of the correlation between surrogate and clinical outcomes in cancer trials is unclear [75]. Therefore, evidence of overall survival benefit should never emerge for cancer drugs approved on the basis of surrogate measures alone [72].

## Strengths

This systematic review was carried out following the Cochrane guidelines for Systematic Reviews of Interventions, and included only randomized clinical trials. The exhaustive bibliographic search was complemented with manual search in relevant articles and reviews, as well as with information from several experts in the field.

Key steps like trial selection, data extraction and risk of bias assessment were performed independently by two authors with experience in systematic review methodology, and the interpretation of the data and the conclusions were discussed and agreed upon with a panel of experts with extensive clinical and research experience.

Finally, the use of GRADE methodology in combination with EtD Frameworks allowed for elements considered key in decision making, such as critical/important outcomes and economic evidence. This evidence presentation format improves the report of evidence-based healthcare recommendations, addressing communication needs of users and decision-makers [21].

## Implications for practice and research

There is a need to know the impact of dual blockade in women at higher risk (with negative hormonal receptors, or lymph node involvement). Future studies should collect and provide information on other important clinical aspects such as survival and acceptability, and follow rigorous

methodological standards, including an adequate statistical power. Additionally, further studies on biomarkers are necessary to define their role in predicting response and survival in the different cancer subtypes.

## Conclusion

The use of double blockade with combinations of trastuzumab and pertuzumab likely benefits patients with HER2-positive breast cancer meeting the conditions of the included clinical trials, and is suitable for neoadjuvant treatment. This conclusion is based on the increase in the rates of complete pathological response with respect to monotherapy with trastuzumab. However, its effect on conservative breast surgery rates is not so clear.

There was also a trend towards an improvement in event-free survival and global survival. The occurrence of adverse events, more frequent in the groups receiving lapatinib, is a cause for concern, since safety issues may influence the selection and compliance with treatment and should be part of the therapeutic decisions to be made by clinicians and patients.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02998-2>.

**Funding** The authors received funding from GEICAM Spanish Breast Cancer Group. This work was developed within a project aimed to update the GEICAM previous clinical guidelines.

**Data availability** All data generated or analysed during this study are included in this published article (and its supplementary information files).

## Declarations

**Conflict of interest** The authors have no competing interests to declare that are relevant to the content of this article.

**Ethical approval** Not applicable.

**Informed consent** Not applicable.

## References

1. Han S, Guo Q, Wang T. Prognostic significance of interactions between ER alpha and ER beta and lymph node status in breast cancer cases. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:6081–4. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.10.6081>.
2. World Health Organization. Cancer. The problem, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>. Accessed 4 Mar 2021.
3. World Health Organization. Cancer. Breast cancer, <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html>. Accessed 4 Mar 2021.

4. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2017;3:524–48. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>.
5. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast.* 2015;24(Suppl 2):S26-35. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.07.008>.
6. Mollen EWJ, Ient J, Tjan-Heijnen VCG, Boersma LJ, Miele L, Smidt ML, Vooijs MAGG. Moving breast cancer therapy up a notch. *Front Oncol.* 2018;8:518. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00518>.
7. Wilson FR, Coombes ME, Brezden-Masley C, Yurchenko M, Wylie Q, Douma R, et al. Herceptin® (trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: a systematic review and cumulative network meta-analysis. *Syst Rev.* 2018;7:191. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0854-y> (PMID: 30428932).
8. Wöckel A, Festl J, Stüber T, Brust K, Krockenberger M, Heuschmann PU, et al. Interdisciplinary screening, diagnosis, therapy and follow-up of breast cancer. Guideline of the DGGG and the DKG (S3-Level, AWMF Registry Number 032/045OL, December 2017) - part 2 with recommendations for the therapy of primary, recurrent and advanced breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78:1056–88. <https://doi.org/10.1055/a-0646-4630>.
9. Luque-Cabal M, García-Tejido P, Fernández-Pérez Y, Sánchez-Lorenzo L, Palacio-Vázquez I. Mechanisms behind the resistance to trastuzumab in HER2-amplified breast cancer and strategies to overcome it. *Clin Med Insights Oncol.* 2016;10(Suppl 1):21–30. <https://doi.org/10.4137/CMO.S34537>.
10. Pohlmann PR, Mayer IA, Mernaugh R. Resistance to trastuzumab in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7479–91. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0636>.
11. Lavaud P, Andre F. Strategies to overcome trastuzumab resistance in HER2-overexpressing breast cancers: focus on new data from clinical trials. *BMC Med.* 2014;12:132. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0132-3>.
12. Yamaoka T, Kusumoto S, Ando K, Ohba M, Ohmori T. Receptor tyrosine kinase-targeted cancer therapy. *Int J Mol Sci.* 2018;19:E3491. <https://doi.org/10.3390/ijms19113491>.
13. Chaar M, Kamta J, Ait-Oudhia S. Mechanisms, monitoring, and management of tyrosine kinase inhibitors-associated cardiovascular toxicities. *Oncol Targets Ther.* 2018;11:6227–37. <https://doi.org/10.2147/OTT.S170138>.
14. Finet JE, Tang WHW. Protecting the heart in cancer therapy. *F1000Res.* 2018. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15190.1>.
15. Wöckel A, Lux MP, Janni W, Hartkopf AD, Nabieva N, Taran FA, et al. Update breast cancer 2018 (Part 3) - genomics, individualized medicine and immune therapies - in the middle of a new era: prevention and treatment strategies for early breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78:1110–8. <https://doi.org/10.1055/a-0715-2821>.
16. Wu YT, Xu Z, Zhang K, Wu JS, Li X, Arshad B, et al. Efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:1789–97. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S176214>.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the journal of clinical epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:380–2. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.011>.
18. GRADE Working Group. GRADE Handbook 2013. Available from: [www.guidelinedevelopment.org/handbook](http://www.guidelinedevelopment.org/handbook). Accessed 4 Mar 2021.
19. Treweek S, Oxman AD, Alderson P, Bossuyt PM, Brandt L, Brożek J, et al.; DECIDE Consortium. Developing and evaluating communication strategies to support informed decisions and practice based on evidence (DECIDE): protocol and preliminary results. *Implement Sci.* 2013. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-8-6>.
20. Rosenbaum SE, Moberg J, Glenton C, Schünemann HJ, Lewin S, Akl E, et al. Developing evidence to decision frameworks and an interactive evidence to decision tool for making and using decisions and recommendations in health care. *Glob Chall.* 2018;2(9):1700081. <https://doi.org/10.1002/gch2.201700081>.
21. Lafranconi A, Pylkkänen L, Deandrea S, Bramesfeld A, Lerda D, Neamțiu L, et al. Intensive follow-up for women with breast cancer: review of clinical, economic and patient's preference domains through evidence to decision framework. *Health Qual Life Outcomes.* 2017;15(1):206. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0779-5>.
22. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration 2011. Available from: [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org). Accessed 4 Mar 2021.
23. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane; 2021. Available from: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
24. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane; 2022. Available from: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
25. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: the nordic cochrane centre, The Cochrane Collaboration 2014. Available from: <https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman-5>. Accessed 4 Mar 2021.
26. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1006–12. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005>.
27. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:791–800. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7).
28. Bianchini G. Biomarker analysis of the NeoSphere study: pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel, pertuzumab plus trastuzumab, or pertuzumab. *Breast Cancer Res.* 2017;19:16. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0806-9>.
29. Triulzi T, Bianchini G, Di Cosimo S, Pienkowski T, Im YH, Bianchi GV, et al. The TRAR gene classifier to predict response to neoadjuvant therapy in HER2-positive and ER-positive breast cancer patients: an explorative analysis from the NeoSphere trial. *Mol Oncol.* 2022;16(12):2355–66. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13141>.
30. Azim HA Jr, Agbor-Tarh D, Bradbury I, Dinh P, Baselga J, Di Cosimo S, et al. Pattern of rash, diarrhea, and hepatic toxicities secondary to lapatinib and their association with age and response to neoadjuvant therapy: analysis from the NeoALTTO trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:4504–11. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.9448>.
31. Huober J, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Untch M, Fumagalli D, et al. Survival outcomes of the NeoALTTO study (BIG

- 1–06): updated results of a randomised multicenter phase III neoadjuvant clinical trial in patients with HER2-positive primary breast cancer. *Eur J Cancer*. 2019;118:169–77. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.038>.
32. Powles RL, Redmond D, Sotiriou C, Loi S, Fumagalli D, Nuciforo P, et al. Association of T-cell receptor repertoire use with response to combined trastuzumab-lapatinib treatment of HER2-positive breast cancer: secondary analysis of the NeoALTTO randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4: e181564. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1564>.
  33. Chic N, Luen S, Nuciforo P, Salgado R, Fumagalli D, Hilbers F, et al. Abstract PS5–03: Celta score and long-term survival outcome in early stage HER2-positive (HER2+) breast cancer treated with anti-HER2-based chemotherapy: A correlative analysis of neoALTTO trial. *Cancer Res*. 2021. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-PS5-03>.
  34. Pizzamiglio S, Ciniselli CM, Triulzi T, Gargiuli C, De Cecco L, de Azambuja E, et al. Integrated molecular and immune phenotype of HER2-positive breast cancer and response to neoadjuvant therapy: a NeoALTTO exploratory analysis. *Clin Cancer Res*. 2021;27(23):6307–13. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1600>.
  35. Nuciforo P, Townend J, Saura C, de Azambuja E, Hilbers F, Manukyants A, et al. Nine-year survival outcome of neoadjuvant lapatinib with trastuzumab for HER2-positive breast cancer (NeoALTTO, BIG 1–06): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised clinical trial. *Eur J Cancer*. 2020;138(Suppl. 1):S15. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(20\)30560-8](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(20)30560-8).
  36. Dieci MV, Prat A, Tagliafico E, Paré L, Ficarra G, Bisagni G, et al. Integrated evaluation of PAM50 subtypes and immune modulation of pCR in HER2-positive breast cancer patients treated with chemotherapy and HER2-targeted agents in the CherLOB trial. *Ann Oncol*. 2016;27(10):1867–73. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw262>.
  37. Guarneri V, Dieci MV, Griguolo G, Miglietta F, Girardi F, Bisagni G, et al.; of the ChER-Lob study team. (2021) Trastuzumab-lapatinib as neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: survival analyses of the ChER-Lob trial. *Eur J Cancer*. 2021;153:133–141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.05.018>.
  38. Fernandez-Martinez A, Krop IE, Hillman DW, Polley MY, Parker JS, Huebner L, et al. Survival, pathologic response, and genomics in CALGB 40601 (Alliance), a neoadjuvant phase III trial of paclitaxel-trastuzumab with or without lapatinib in HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(35):4184–93. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01276>.
  39. Swain SM, Tang G, Lucas PC, Robidoux A, Goerlitz D, Harris BT, et al. Pathologic complete response and outcomes by intrinsic subtypes in NSABP B-41, a randomized neoadjuvant trial of chemotherapy with trastuzumab, lapatinib, or the combination. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;178:389–99. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05398-3>.
  40. Holmes FA, Espina V, Liotta LA, Nagarwala YM, Danso M, McIntyre KJ, et al. Pathologic complete response after preoperative anti-HER2 therapy correlates with alterations in PTEN, FOXO, phosphorylated Stat5, and autophagy protein signaling *BMC Res Notes*. 2013;6:507. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-507>.
  41. Shao Z, Pang D, Yang H, Li W, Wang S, Cui S, et al. Efficacy, safety, and tolerability of pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for patients with early or locally advanced ERBB2-positive breast cancer in Asia: the PEONY phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(3): e193692. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3692>.
  42. Bundred N, Porta N, Brunt AM, Cramer A, Hanby A, Shaaban AM, Rakha EA, Armstrong A, Cutress RI, Dodwell D, Emson MA, Evans A, Hartup SM, Horgan K, Miller SE, McIntosh SA, Morden JP, Naik J, Narayanan S, Ooi J, Skene AI, Cameron DA, Bliss JM. Combined perioperative lapatinib and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer identifies early responders: randomized UK EPHOS-B trial long-term results. *Clin Cancer Res*. 2022;28(7):1323–34. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3177>.
  43. Hatschek T, Foukakis T, Bjöhle J, Lekberg T, Fredholm H, Elinder E, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and docetaxel vs trastuzumab emtansine in patients with ERBB2-positive breast cancer: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(9):1360–7. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1932>.
  44. Hurvitz SA, Caswell-Jin JL, McNamara KL, Zoeller JJ, Bean GR, Dichmann R, et al. Pathologic and molecular responses to neoadjuvant trastuzumab and/or lapatinib from a phase II randomized trial in HER2-positive breast cancer (TRIO-US B07). *Nat Commun*. 2020;11(1):5824. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19494-2>.
  45. Attard CL, Pepper AN, Brown ST, Thompson MF, Thuresson PO, Yungler S, et al. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab therapy for locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer in Canada. *J Med Econ*. 2015;18:173–88. <https://doi.org/10.3111/13696998.2014.979938>.
  46. Albanell J, Ciruelos E, Colomer R, De la Haba J, Martin M, De Salas-Cansado M, et al. Adding pertuzumab in neoadjuvant treatment of patients with HER2+ breast cancer in Spain: a cost offsets study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;117(Suppl 2):C070A.
  47. Squires H, Pandor A, Thokala P, Stevens JW, Kaltenthaler E, Clowes M, et al. Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of early stage HER2-positive breast cancer: an evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2018;36:29–38. <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0556-7>.
  48. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379:633–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61847-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61847-3).
  49. Bonnefoi H, Jacot W, Saghathian M, Moldovan C, Venat-Bouvet L, Zaman K, et al. Neoadjuvant treatment with docetaxel plus lapatinib, trastuzumab, or both followed by an anthracycline-based chemotherapy in HER2-positive breast cancer: results of the randomised phase II EORTC 10054 study. *Ann Oncol*. 2015;26:325–32. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl551>.
  50. Carey LA, Berry DA, Cirrincione CT, Barry WT, Pitcher BN, Harris LN, et al. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting in CALGB 40601, a randomized phase III trial of paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib. *J Clin Oncol*. 2016;34:542–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1268>.
  51. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:25–32. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9).
  52. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, Cagossi K, Bisagni G, Sarti S, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II ChER-LOB study. *J Clin Oncol*. 2012;30:1989–95. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.0823>.
  53. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer CE Jr, Azar CA, Atkins JN, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol

- B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:1183–92. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70411-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70411-X).
54. Wu D, Chen T, Jiang H, Duan C, Zhang X, Lin Y, et al. Comparative efficacy and tolerability of neoadjuvant immunotherapy regimens for patients with HER2-positive breast cancer: a network meta-analysis. *J Oncol.* 2019;2019:3406972. <https://doi.org/10.1155/2019/3406972>.
  55. Hicks M, Macrae ER, Abdel-Rasoul M, Layman R, Friedman S, Querry J, et al. Neoadjuvant dual HER2-targeted therapy with lapatinib and trastuzumab improves pathologic complete response in patients with early stage HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of randomized prospective clinical trials. *Oncologist.* 2015;20:337–43. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0334>.
  56. Chen ZL, Shen YW, Li ST, Li CL, Zhang LX, Yang J, et al. The efficiency and safety of trastuzumab and lapatinib added to neoadjuvant chemotherapy in Her2-positive breast cancer patients: a randomized meta-analysis. *Oncotargets Ther.* 2016;9:3233–47. <https://doi.org/10.2147/OTT.S106055>.
  57. Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, Huang CS, Harbeck N, Valero V, et al. Neoadjuvant trastuzumab emtansine and pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: three-year outcomes from the phase III KRISTINE Study. *J Clin Oncol.* 2019;37:2206–16. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00882>.
  58. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRY-PHAENA). *Ann Oncol.* 2013;24:2278–84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182>.
  59. Clavarezza M, Puntoni M, Gennari A, Paleari L, Provinciali N, D'Amico M, DeCensi A. Dual block with lapatinib and trastuzumab versus single-agent trastuzumab combined with chemotherapy as neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Cancer Res.* 2016;22:4594–603. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1881>.
  60. Alba E, Albanell J, de la Haba J, Barnadas A, Calvo L, Sánchez-Rovira P, et al. Trastuzumab or lapatinib with standard chemotherapy for HER2-positive breast cancer: results from the GEICAM/2006-14 trial. *Br J Cancer.* 2014;110:1139–47. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.831>.
  61. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:135–44. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70397-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70397-7).
  62. Untch M, Rezaei M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol.* 2010;28:2024–31. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8451>.
  63. Debiassi M, Polanczyk CA, Ziegelmann P, Barrios C, Cao H, Dignam JJ, et al. Efficacy of Anti-HER2 agents in combination with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for early and locally advanced HER2-positive breast cancer patients: a network meta-analysis. *Front Oncol.* 2018;8:156. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00156>.
  64. Pascual T, Fernandez-Martinez A, Tanioka M, Dieci MV, Pernas S, Gavila J, et al. Independent validation of the PAM50-based chemo-endocrine score (CES) in hormone receptor-positive HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant Anti-HER2-based therapy. *Clin Cancer Res.* 2021;27(11):3116–25. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-410>.
  65. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 2021;39(13):1485–505. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03399>.
  66. Tamirisa N, Hunt KK. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(3):1489–92. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-11223-3> (Epub 2022 Jan 6 PMID: 34989940).
  67. NICE guideline NG101. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. 2018. [www.nice.org.uk/guidance/ng101](http://www.nice.org.uk/guidance/ng101). Accessed 16 Oct 2022.
  68. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E, ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194–220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>.
  69. Ayala de la Peña F, Andrés R, García-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer. *Clin Transl Oncol.* 2019;21:18–30. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1973-6>.
  70. Clifford TJ, Barrowman NJ, Moher D. Funding source, trial outcome and reporting quality: are they related? Results of a pilot study. *BMC Health Serv Res.* 2002;2:18. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-2-18>.
  71. Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: a systematic review of trial-level meta-analyses. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1389–98. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2829>.
  72. Naci H, Davis C, Savović J, Higgins JPT, Sterne JAC, Gyawali B, et al. Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency, 2014–16: cross sectional analysis. *BMJ.* 2019;366:15221. <https://doi.org/10.1136/bmj.15221>.
  73. Wilson MK, Karakasis K, Oza AM. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *Lancet Oncol.* 2015;16:e32–42. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70375-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70375-4).
  74. Wilson MK, Collyar D, Chingos DT, Friedlander M, Ho TW, Karakasis K, et al. Outcomes and endpoints in cancer trials: bridging the divide. *Lancet Oncol.* 2015;16:e43–52. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70380-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70380-8).
  75. Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Assessment of the clinical benefit of cancer drugs receiving accelerated approval. *JAMA Intern Med.* 2019;179:906–13. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0462>.

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.



## Authors and Affiliations

Juan Carlos Vazquez<sup>1,2</sup>  · Silvia Antolin<sup>3,4</sup> · Manuel Ruiz-Borrego<sup>4,5</sup> · Sonia Servitja<sup>4,6</sup> · Emilio Alba<sup>4,7,8,9</sup> · Agusti Barnadas<sup>4,9,10,11</sup> · Ana Lluch<sup>4,9,12</sup> · Miguel Martin<sup>4,9,13</sup> · Alvaro Rodriguez-Lescure<sup>4,14</sup> · Ivan Sola<sup>1,15</sup> · Xavier Bonfill<sup>1,11,15</sup> · Gerard Urrutia<sup>1,11,15</sup> · Pedro Sanchez-Rovira<sup>4,16</sup>

<sup>1</sup> Iberoamerican Cochrane Centre, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, C/ Sant Antoni Maria Claret 167, Pavelló 18, planta 0, 08025 Barcelona, Spain

<sup>3</sup> Medical Oncology Unit, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, Spain

<sup>4</sup> GEICAM Spanish Breast Cancer Group, Madrid, Spain

<sup>5</sup> Medical Oncology Unit, Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, Seville, Spain

<sup>6</sup> Medical Oncology Unit, Hospital del Mar de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>7</sup> UGCI Oncología Médica, Hospitales Regional y Virgen de la Victoria, Málaga, Spain

<sup>8</sup> IBIMA, Málaga, Spain

<sup>9</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Oncología, CIBERONC-ISCIII, Madrid, Spain

<sup>10</sup> Medical Oncology Service, Hospital de la Santa Creu I Sant Pau de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>11</sup> Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>12</sup> Medical Oncology Unit, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Biomedical Research Institute INCLIVA, Universidad de Valencia, Valencia, Spain

<sup>13</sup> Medical Oncology Unit, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, Spain

<sup>14</sup> Medical Oncology Unit, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Spain

<sup>15</sup> CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain

<sup>16</sup> Medical Oncology Unit, Hospital Universitario de Jaen, Jaen, Spain

4.2. Publicación 2. Revisión sistemática “Biopsia de ganglio linfático centinela en mujeres con cáncer de mama ganglio positivo al diagnóstico y tumor ganglio negativo después del tratamiento neoadyuvante: un resumen de revisiones”

(Vázquez JC, Piñero A, de Castro FJ, Lluch A, Martín M, Barnadas A, Alba E, Rodríguez-Lescure Á, Rojo F, Giménez J, Solá I, Quintana MJ, Bonfill X, Urrutia G, Sánchez-Rovira P. *The value of sentinel lymph-node biopsy after neoadjuvant therapy: an overview*. Clin Transl Oncol. 2022 Sep;24(9):1744-1754. doi: 10.1007/s12094-022-02824-9. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35414152) (89).

Factor de impacto 2021: 3.340, Q3 en la categoría de Oncology

## Resultados

La última búsqueda se realizó en noviembre de 2020. Después del análisis de los resúmenes y los artículos de texto completo potencialmente relevantes, se seleccionaron seis revisiones sistemáticas.

## Evaluación de la calidad

Al utilizar la herramienta AMSTAR 2, cuatro revisiones se calificaron como de buena calidad. Una revisión no informó los datos sobre un protocolo anterior y las posibles desviaciones del mismo, así como el impacto de la evaluación del riesgo de sesgo en los resultados de la revisión. En la otra revisión sistemática, la búsqueda bibliográfica fue limitada y no proporcionó suficiente información sobre el impacto del riesgo de sesgo en los estudios individuales.

## Riesgo de sesgo

Las principales deficiencias de los estudios incluidos se encontraron en los dominios “Selección de pacientes” y “Prueba índice”, donde la mayoría de los estudios fueron calificados como de alto riesgo de sesgo; por lo tanto, la calidad de la evidencia se consideró baja.

## Superposición

Las seis revisiones sistemáticas incluyeron en total 107 estudios prospectivos, correspondientes a 51 estudios primarios. Al utilizar el método descrito por Pieper y cols. se calculó una CA del 35,0% y una CCA del 22%, lo que muestra una superposición muy alta entre las cinco revisiones incluidas.

## Resultados de interés

### Tasa de falsos negativos (TFN)

Las TFN fueron muy similares en cinco revisiones sistemáticas, y variaron entre el 13% y el 17%.

El Hage Chehade 2016 (90) encontró que la estimación agrupada para la TFN fue del 13% (IC del 95%: 10,8%-15,6%). En esta revisión, la mediana de edad, la histología del tumor, el tamaño del tumor, el estado del receptor y el régimen de quimioterapia no tuvieron efecto sobre la RCp, aunque los autores describen una enfermedad cN1 marginalmente asociada con una mayor tasa de RCp en comparación con la enfermedad N2 o N3 ( $p = 0,06$ ).

En Mocellin 2016 (91) la TFN calculada fue del 14,2% (IC del 95%: 12,5%-16,0%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes con ganglios clínicamente negativos antes de la QTNA (TFN 23,5%; IC del 95%: 15,8%-33,5%) y las pacientes con ganglios clínicamente positivos antes de QTNA (TFN 15,2%; IC del 95%: 12,4%-18,5%).

La revisión sistemática de Tee y cols. 2018 (92) encontró una estimación combinada del 14% para la TFN (IC del 95%: 11%-17%). No se encontraron diferencias cuando se analizó la TFN según la técnica de mapeo (mapeo simple: 19% (IC del 95%: 1%-27%), mapeo dual: 11% (IC del 95%: 6%-15%; heterogeneidad moderada)). La revisión encontró diferencias en la TFN cuando el análisis se realizó según el número de ganglios linfáticos extirpados (un

ganglio extirpado: 20% (IC del 95%: 13%-27%), dos ganglios extirpados: 12% (IC del 95%: 5%-19%), tres o más ganglios extirpados: 4% (IC del 95%: 0%-9%; heterogeneidad alta).

En el metanálisis de Shirzadi 2019 (93) la TFN agrupada fue del 13% (IC del 95%: 7%-18%). En el análisis de subgrupos considerando el número de trazadores utilizados, la TFN agrupada para trazadores únicos y dobles fue del 9% (IC del 95%: 3%-15%) y 14% (IC del 95%: 10%-19%), respectivamente (heterogeneidad alta). La prueba de Egger mostró evidencia de sesgo de publicación.

Finalmente, Simons 2019 (94) informó una TFN del 17% (IC del 95%: 14%-20%). No se observaron diferencias con el uso de marcador único en comparación con los marcadores duales (16 *versus* 13%;  $p = 0,53$ ), o cuando se utilizó o no análisis de inmunohistoquímica (IHQ) (15 *versus* 17%;  $p = 0,47$ ). La extirpación de al menos tres GLC se asoció con una TFN menor más baja, en comparación con < 3 GLC (8% *versus* 22%;  $p < 0,0001$ ).

La revisión sistemática y el metanálisis de Geng y cols. 2016 (95), que solo incluyó mujeres con cáncer de mama con ganglios clínicamente negativos al inicio, encontró una TFN agrupada del 6% (IC del 95%: 3%-8%). No se encontraron diferencias significativas entre los estudios con y sin tinción IHC.

#### Tasa de identificación de ganglios linfáticos centinela (TIGLC)

Las tasas de identificación de ganglios linfáticos centinela (TIGLC) también fueron muy similares en las seis revisiones sistemáticas, con un rango entre 89% y 96%.

El Hage Chehade 2016 (90) encontró una estimación combinada del 90,9% (IC del 95%: 87,6%-93,4%). Mocellin 2016 (91) informó una TIGLC del 89,6% (IC del 95%: 87,8%-91,2%), mientras que la revisión sistemática de Tee y cols. (92) encontró que la TIGLC agrupada fue del 90% (IC del 95%: 87%-93%; heterogeneidad alta).

La revisión sistemática de Geng 2016 (95) encontró una TIGLC agrupada del 96% (IC del 95%: 95%-97%). No se encontraron diferencias significativas cuando se utilizaron diferentes métodos de mapeo ( $p = 0,18$ ) (solo mapeo con colorante azul: 96% (IC del 95%: 91%-100%, tres estudios; solo radiocoloide: 96% (IC del 95%: 94%-99%; cuatro estudios; colorante azul y radiocoloide: 97% (IC del 95%: 96%-98%).

En el metanálisis realizado por Shirzadi 2019 (93) la TIGLC agrupada fue del 89% (IC del 95%: 85%-94%). El análisis de subgrupos según el tipo de marcador mostró que la TIGLC agrupada para los marcadores simples y dobles fue del 92% (IC del 95%: 87%-96%) y del 89% (IC del 95%: 80%-98%), respectivamente (heterogeneidad alta).

Finalmente, la revisión sistemática de Simons y cols. (94) encontró una TIGLN del 89% (IC del 95%: 87%-92%).

No se encontraron estudios relevantes que proporcionaran evidencia sobre el uso de los recursos.



# The value of sentinel lymph-node biopsy after neoadjuvant therapy: an overview

Juan C. Vázquez<sup>1</sup> · Antonio Piñero<sup>2</sup> · Francisco Javier de Castro<sup>3</sup> · Ana Lluch<sup>4</sup> · Miguel Martín<sup>5</sup> · Agustí Barnadas<sup>6</sup> · Emilio Alba<sup>7</sup> · Álvaro Rodríguez-Lescure<sup>8</sup> · Federico Rojo<sup>9</sup> · Julia Giménez<sup>10</sup> · Iván Solá<sup>11</sup> · María Jesús Quintana<sup>11</sup> · Xavier Bonfill<sup>12</sup> · Gerard Urrutia<sup>12</sup> · Pedro Sánchez-Rovira<sup>13</sup>

Received: 4 March 2022 / Accepted: 7 March 2022 / Published online: 12 April 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO) 2022

## Abstract

**Purpose** We conducted a systematic review to analyse the performance of the sentinel lymph-node biopsy (SLNB) after the neoadjuvant chemotherapy, compared to axillary lymph-node dissection, in terms of false-negative rate (FNR) and sentinel lymph-node identification rate (SLNIR), sensitivity, negative predictive value (NPV), need for axillary lymph-node dissection (ALND), morbidity, preferences, and costs.

**Methods** MEDLINE, Embase, Scopus, and The Cochrane Library were searched. We assessed the quality of the included systematic reviews using AMSTAR2 tool, and estimated the degree of overlapping of the individual studies on the included reviews.

**Results** Six systematic reviews with variable quality were selected. We observed a very high overlapping degree across the included reviews. The FNR and the SLNIR were quite consistent (FNR 13–14%; SLNIR ~90% or higher). In women with initially clinically node-negative breast cancer, the FNR was better (6%), with similar SLNIR (96%). The included reviews did not consider the other prespecified outcomes.

**Conclusions** It would be reasonable to suggest performing an SLNB in patients treated with NACT, adjusting the procedure to the previous marking of the affected lymph node, using double tracer, and biopsy of at least three sentinel lymph nodes. More well-designed research is needed.

PROSPERO registration number: CRD42020114403.

**Keywords** Breast cancer · Neoadjuvant chemotherapy · Preoperative chemotherapy · Sentinel lymph node

## Background

Neoadjuvant chemotherapy (NACT) has become a generalized approach to the treatment of breast cancer, with the aim of reducing the size of the primary tumor and to facilitate performing a conservative surgery. In addition, it will also allow an earlier evaluation of the clinical efficacy and changes in the regimens [1], as well as the conservation of the breast in operable cancers, with higher rates of complete pathological responses [2].

Sentinel lymph-node status is an important prognostic factor and sentinel node biopsy (SLNB) is considered the reference procedure for lymph-node staging of early breast

cancer lesions [3, 4]. SLNB is usually undergone before performing the axillary lymph-node dissection (ALND). ALND is a more accurate method to evaluate the spread of the disease to the loco-regional lymph nodes, but is in turn a more complex procedure and is associated with important morbidities in the short and long term such as lymphedema, nerve injury, worse quality of life, etc [4, 5].

There is still a debate about the value of SLNB after neoadjuvant treatment, especially for clinical-positive lymph node initially [6]. There are also concerns about the increase in false-negative rate (FNR) and the decrease in sentinel lymph-node identification rate (SLNIR) after NACT. Although infrequent (near 3%), the occurrence of loco-regional relapses in sentinel lymph-node biopsy negative breast cancer patients is another matter of concern [7].

SLNIR and FNR are considered as the most clinically relevant performance characteristics of this procedure [8].

✉ Juan C. Vázquez  
jvazquezn@santpau.cat

Extended author information available on the last page of the article

The SLNIR is defined as the proportion of successfully completed SLNB. FNR represents in turn people who had a negative index test result, but were classified by the reference standard as having the target condition [9]. These patients may be denied, or experience delays in receiving effective treatment.

When synthesizing the available evidence on a given topic, researchers can identify multiple relevant systematic reviews addressing the same (or very similar) clinical questions and that includes many of the same primary studies (overlapping) [10]. The simple sum of data coming from an increasing number of studies/reviews, where primary studies can be counted more than once, will result in an artificial and disproportionate statistical power, and hence, in biased and falsely reliable results [11, 12].

We aimed to assess the performance of SLNB after NACT, in terms of FNR, SLNIR, sensitivity, negative predictive value (NPV), need for axillary lymph-node dissection (ALND), morbidity, preferences, and costs. We sought also to assess the quality of the existing systematic reviews, as well as to know the degree of study overlapping across the published systematic reviews.

## Methods

### Literature review

To find relevant studies to answer the clinical question, we designed a search strategy in MEDLINE (accessed via PubMed), Scopus, and The Cochrane Library. We also carried out a manual search of relevant reviews and studies, and contacted experts in the field (PS, AP, FJC, and SS) to find out if they were aware of other unpublished or on-going studies. The search was first conducted in December 2018, and lastly updated in November 2020 (see Appendix 1. Search strategy).

### Eligibility criteria

Systematic reviews including prospective or retrospective studies evaluating the value of SLNB for decision-making after neoadjuvant chemotherapy, followed by ALND, were considered for inclusion. An attempt was made to identify relevant economic evaluations for the question, as well as studies on the importance given by patients to the outcomes of interest.

### Risk of bias

We assessed the quality of the systematic reviews using the AMSTAR 2 tool [13]. We considered the items related to literature search, risk-of-bias assessment/impact,

appropriateness of meta-analytical methods, and assessment and impact of publication bias as the most important ones.

### Examining overlapping

We used the approach described by Pieper y cols. [11], and included only the prospective studies identified in the reviews. We calculated the measure of the “covered area” (CA) according to the formulae

$$CA = \frac{N}{rc},$$

where  $N$  is the number of included publications (including double counting),  $r$  is the number of rows (studies), and  $c$  is the number of columns (reviews). We then calculated the “corrected cover area” (CCA), a measure that takes into consideration the differences in the number of studies included by every separate review, using the formulae

$$CCA = \frac{N - r}{rc - r}.$$

### Summary of findings

We elaborated a narrative synthesis of the results of the reviews and the studies obtained from the search of the literature. The main characteristics of the included reviews/studies are provided, as well as the main findings of the reviews for each of the outcomes of interest.

## Results

The last search was performed in November 2020. After the analysis of the abstracts and the potentially relevant full-text articles, we selected six systematic reviews [14–19]. Consultation with experts did not yield any other additional information (see Table 1 Characteristics of the included systematic reviews).

### Quality assessment

Using AMSTAR 2 tool, four reviews [15, 16, 18, 19] reached a good quality assessment. One review [17] failed to report data on a previous protocol and the potential deviations from it, as well as the impact of the risk of bias assessment on the results of the review. In the other systematic review [14], literature search was limited to PubMed/Ovid, and provided not enough information about the impact of the risk of bias on both the individual studies. (See Table 2 AMSTAR 2 Assessment, and Fig. 1 AMSTAR 2 Assessment).

**Table 1** Characteristics of the systematic reviews

Review	Country	No. of studies included	Primary study design	Participants
El Hage Chehade 2016	UK	19 observational studies published until January 2016. Bibliographic searches in PubMed. Only articles in English	18 prospective studies, one retrospective study	3398 women with breast cancer and diagnosis of axillary lymph node metastases by physical examination or by echography, scheduled to receive NACT and SLNB followed by ALND
Geng 2016	China	16 observational studies published between 2000 and 2015. Bibliographic searches in PubMed, Embase, The Cochrane Library. Only articles in English	11 prospective studies, 5 retrospective studies	1456 women with invasive, clinically node-negative breast cancer receiving NACT, and who underwent SLNB followed by ALND (range 9 to 575 per study)
Mocellin 2016	Italy	71 studies published between 2000 and 2014. Bibliographic searches in PubMed, Cochrane y Scopus until December 2014. No language restrictions	32 prospective studies, 39 retrospective studies	7451 women with locally advanced breast cancer who underwent SNB after NACT; pathology evaluation of the lymph node dissection following SLNB (media 103 patients per study; range 14 to 689 per study)
Tee 2018	Ireland	13 studies published between 2007 and 2017. Bibliographic searches in PubMed, Ovid MEDLINE, Embase and Web of Science until April 2017. Only articles in English	12 prospective studies, one retrospective study	1921 women with breast cancer with node-positive disease and confirmation by pathology, SLND after NACT followed by ALND (range 51 to 689 patients per study)
Shirzadi 2019	Iran	36 studies published between 2000 and 2016. Bibliographic searches in PubMed, ISI Web of Sciences, Scopus, and Cochrane databases until November 2016. Only articles in English	22 prospective studies, 14 retrospective studies	2609 patients with breast cancer undergoing SLNB after NACT, and undergoing ALND regardless of SLNB pathology (range 9 to 529 patients per study)
Simons 2019	The Netherlands	27 studies published between 2007 and 2018. Bibliographic searches in MEDLINE and Embase until April 2018. No language restrictions	16 prospective studies, 11 retrospective studies	2217 patients with cN + breast cancer, confirmed by pathology. SLNB after NACT followed by ALND (range 11–637 patients per study)

NACT neoadjuvant chemotherapy; ALND axillary lymph-node dissection; SLNB sentinel lymph node biopsy



**Table 2** AMSTAR 2 assessment

Item	El Hage Chehade 2016	Geng 2016	Mocellin 2016	Tee 2018	Shirzadi 2019	Simons 2019
PICO question	Yes (patients: women with breast cancer with metastases of the axillary lymph nodes; Intervention: SLNB followed by ALND. Outcomes: FNR, IR, pCR)	Yes (patients: women with invasive, clinically node-negative breast cancer; Intervention: SLNB followed by ALND; Outcomes: IR, sensitivity, FNR, NPV, AR)	Yes (Patients with locally advanced breast cancer after NACT; Intervention: SLNB after neoadjuvant chemotherapy; Outcomes: IR, FNR)	Yes (Patients: women with breast cancer who had a node-positive disease; Intervention: SLNB and ALND regardless of status, tumor subtype, nodal pCR)	Yes (Patients: women with node-positive breast cancer who received NACT, and who underwent SLNB and ALND regardless of SLNB pathology. Outcomes: FNR, IR)	Yes (Patients: women with node-positive breast cancer who received NACT, and who underwent SLNB and ALND. Outcomes: ax-pCR rate, AR, FNR, IR)
Previous protocol	No	No	No	No	No	No
Selection of study design	No	No	Yes (retrospective or prospective studies)	No	No	Yes (controlled trials, cohort and case-control studies)
Search strategy	No (Medline-Ovid)	Yes (PubMed, Embase, The Cochrane Library)	Yes (PubMed, Cochrane, Scopus)	Yes (PubMed, Ovid MEDLINE, Embase and Web of Science)	Yes (PubMed, ISI Web of Sciences, Scopus, The Cochrane Library)	Yes (MEDLINE, Embase)
Duplicate study selection	Yes (two authors)	Partially Yes (no described, but probably yes)	Yes (two authors)	Yes (two authors)	Yes (two authors)	Yes (two authors)
Duplicate data extraction	No (not clear)	Yes (two authors)	Yes (two authors)	No (not clear)	Yes (two authors)	Yes (two authors)
Excluded studies described	Partial Yes (not meeting inclusion criteria, statistical reason)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Included studies described	Partial Yes (lack of details)	Yes	Yes	Partial Yes	Yes	Yes
RoB assessment	No (only publication bias)	Yes (QUADAS-2)	Yes (QUADAS-2)	Partial Yes (publication, small effect study bias)	Yes (QUADAS-2)	Yes (QUADAS-2)
Sources of funding of individual studies	No	No	No	No	No	No
Methods for meta-analysis	Partially Yes (no model described, meta-regression)	Yes (fixed-effects model meta-analysis)	Yes (random effects meta-analysis)	Yes (random effects meta-analysis)	Yes (random effects meta-analysis)	Yes (random effects meta-analysis)
Impact of RoB on meta-analysis	No (only publication bias)	No	Yes (examination for bias using sensitivity analysis)	No (only publication bias)	Yes (examination for bias using sensitivity analysis)	No
RoB in individual studies (Discussion)	No	No	No	No	No	No
Heterogeneity	Yes ( $I^2$ statistic)	Yes ( $I^2$ statistic)	Yes ( $I^2$ statistic, $\chi^2$ -based Cochran's $Q$ test)	Yes ( $I^2$ statistic)	Yes ( $I^2$ statistic, $\chi^2$ -based Cochran's $Q$ test)	Yes ( $I^2$ statistic, $\chi^2$ )
Publication bias	Yes (funnel plots)	Yes (funnel plots, Begg's test)	Yes (funnel plots)	Yes (funnel plots)	Yes (Egger's tests)	No
Conflict of interest	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes

RoB risk of bias; SLNB sentinel lymph-node biopsy; ALND axillary lymph-node dissection; pCR pathological complete response; IR identification rate; FNR false-negative rate; NPV negative predictive value; AR accuracy rate

## Risk of bias

The main flaws of the included studies were found in the domains “Patient selection” and “Index test”, where most of the studies were qualified as high risk of bias; therefore, we judged the quality of the evidence as low.

## Overlapping

The six systematic reviews included in total 107 prospective studies, corresponding to 51 primary studies. Using the method described by Pieper et al. [11] we calculated a CA of 35.0%, and a CCA of 22%, showing a very high overlapping across the five included reviews.

## Outcomes of interest

See Table 3. Summary of findings.

### False-negative rate (FNR)

FNR were very similar across five systematic reviews [14, 16–19], ranging between 13 and 17%.

El Hage Chehade 2016 found that the pooled estimate for the FNR was 13% (95% CI 10.8–15.6%). In this review, median age, tumor histology, tumor size, receptor status, and chemotherapy regimen had no effect on pCR, although authors describe a cN1 disease marginally associated with an increased pCR rate when compared with N2 or N3 disease ( $p=0.06$ ).

In Mocellin 2016, the calculated FNR was 14.2% (95% CI 12.5–16.0%). No statistically significant differences were found between patients with clinically negative nodes before NACT (FNR 23.5%, 95% CI 15.8–33.5%) and patients with nodes clinically positive before NACT (FNR 15.2%, 95% CI 12.4–18.5%).

The systematic review by Tee et al. found a pooled estimate of 14% for the FNR (95% CI 11–17%). No differences were found when FNR was analysed according to the mapping technique (single mapping: 19% [95% CI 1–27%], dual mapping: 11% [95% CI 6–15%],  $I^2=40.5%$  [moderate heterogeneity],  $p=0.12$ ). The review did find differences in the FNR when the analysis was performed according to the number of lymph nodes removed (one lymph node removed: 20% [95% CI 13–27%], two lymph nodes removed: 12% [95% CI 5–19%], three or more nodes removed: 4% [95% CI 0–9%] [ $I^2=78.2%$  [high heterogeneity];  $p=0.00$ ]).

In the meta-analysis by Shirzadi 2019, the pooled FNR was 13% (95% CI 7–18%). In the subgroup analysis considering the number of tracers used, the pooled FNR for single and dual tracers was 9% (95% CI 3–15%) and 14% (95% CI 10–19%), respectively, ( $I^2=91.3%$ , high heterogeneity). Egger’s test showed evidence of publication bias.

Finally, Simons 2019 reported an FNR of 17% (95% CI 14–20%). No differences were observed with the use of single tracer when compared to dual tracers (16 vs 13%;  $p=0.53$ ), or when immunohistochemistry (IHC) analysis was used or not (15 vs 17%;  $p=0.47$ ). Removal of at least 3 SLNs was associated with a lower FNR, when compared to < 3 SLNs (8 vs 22%;  $p<0.0001$ ).

The systematic review and meta-analysis by Geng et al., which included only women with initially clinically node-negative breast cancer, found a pooled FNR of 6% (95% CI 3–8%). No significant differences were found between studies with and without IHC staining ( $p=0.241$ ) (only H&E staining: 11% (95% CI 4–18%; six studies); H&E combined with IHC staining: 4% (95% CI 1–7%; six studies).

### Sentinel lymph-node identification rate (SLNIR)

Sentinel lymph-node identification rates (SLNIR) were also very similar across the six systematic reviews, ranging from 89 to 96%.

El Hage Chehade 2016 found a pooled estimate of 90.9% (95% CI 87.6–93.4%). Mocellin 2016 reported an SLNIR of 89.6% (95% CI 87.8–91.2), while the systematic review by Tee et al. found that pooled SLNIR was 90% (95% CI 87–93%), with a high heterogeneity ( $I^2=75.2%$ ).

The systematic review by Geng 2016 found a pooled SLNIR of 96% (95% CI: 95–97%). No significant differences were found when different mapping methods were used ( $p=0.18$ ) (only blue dye mapping: 96% (95% CI 91–100%, three studies; only radiocolloid: 96% (95% CI 94–99%; four studies; both blue dye and radiocolloid: 97% (95% CI 96–98%; six studies).

In the meta-analysis performed by Shirzadi 2019, the pooled SLNIR was 89% (95% CI 85–94%). The subgroup analysis according to the type of tracer showed that the pooled SLNIR for single and dual tracers was 92% (95% CI 87–96%) and 89% (95% CI 80–98%), respectively ( $I^2=80.5%$ ; high heterogeneity).

Finally, the systematic review by Simons et al. found an SLNIR of 89% (95% CI 87–92%).

### Evidence on the use of resources

We identified a study about costs conducted in Hong Kong, which evaluated the resource needs derived from performing a sentinel lymph-node biopsy using gammagraphy [20]. However, this study “excluded patients who had undergone neoadjuvant chemotherapy, because there is still an open discussion on the influence of neoadjuvant chemotherapy on sentinel node identification”. Therefore, these findings are not applicable to the population of interest for this review.

ITEM AMSTAR 2	REVIEW					
	El Hage Chehade 2016	Geng 2016	Mocellin 2016	Tee 2018	Shirzadi 2019	Simons 2019
PICO question						
Previous protocol						
Selection of study design						
Search strategy						
Duplicate study selection						
Duplicate data extraction						
Excluded studies described						
Included studies described						
RoB assessment						
Sources of funding of individual studies						
Methods for meta-analysis						
Impact of RoB on meta-analysis						
RoB individual studies						
Heterogeneity						
Publication bias						
Conflict of interest						

RoB: Risk of Bias

Yes Partial Yes No

Fig. 1 AMSTAR 2 assessment

**Table 3** Summary of findings

Outcome	Review	Number of studies	Results	Subgroup analysis
False-negative rate (FNR)	El Hage Chehade 2016	19	13% (95% CI 10.8–15.6%); range 5.1–25%	cN1 disease was marginally associated with an increased pCR rate when compared with N2 or N3 disease ( $p=0.06$ ), eight studies
	Mocellin 2016	65	14.2% (95% CI 12.5–16.0)	Clinically negative nodes before NACT: 23.5% (95% CI 15.8–33.5) five studies; clinically positive nodes before NACT: 15.2% (95% CI 12.4–18.5), 15 studies
	Tee 2018	13	14% (95% CI 11–17%); range 8–25%	Single mapping: 19% (95% CI 1–27%); dual mapping: 11% (95% CI 6–15%), four studies One lymph node removed: 20% (95% CI 13–27%); two lymph nodes removed: 12% (IC 95% 5–19%); three or more nodes removed: 4% (95% CI 0–9%), six studies
	Shirzadi 2019	36	Node- group: 7% (95% CI 5–9%); range 0–22% Node + to node- group: 13% (95% CI 7–18%); range 0–29.2%	Node- group: single tracer: 4% (95% CI 1–7%), dual tracer: 8% (95% CI 5–11%), 23 studies Node + to node- group: single tracer: 9% (95% CI 3–15%), dual tracer: 14% (95% CI 10–19%), 13 studies
	Simons 2019	16	17% (95% CI 14–20%)	Single tracer: 16%, dual tracer: 13% ( $p=0.53$ ), five studies IHC used: 15%, IHC not used: 17% ( $p=0.47$ ), 14 studies Removal of at least 3 SLNs: 8%, removal < 3 SLNs: 22% ( $p<0.0001$ ), six studies
Sentinel lymph node identification rate (SLNIR)	El Hage Chehade 2016	17	90.9% (95% CI 87.6–93.4%); range 77.6–98%	–
	Mocellin 2016	71	89.6% (95% CI 87.8–91.2)	Clinically negative nodes before NACT: 94.0% (95% CI 86.0–97.6), seven studies; clinically positive nodes before NACT: 89.5% (95% CI 85.0–92.7), 16 studies
	Tee 2018	13	90% (95% CI 87–93%); range 77.9–98%	–
	Shirzadi 2019	36	Node- group: 94% (95% CI 92–96%); range 81–100% Node + to node- group: 89% (95% CI 85–94%); range 80.1–100%	Node- group: single tracer: 97% (95% CI 95–99%), dual tracer: 91% (95% CI 86–94%); 23 studies Node + to node- group: single tracer: 92% (95% CI 87–96%), dual tracer: 89% (95% CI 80–98%); 13 studies
	Simons 2019	16	89% (95% CI 87–92%); range 78–96%	–

*pCR* pathological complete response; *NACT* neoadjuvant chemotherapy; *IHC* immunohistochemistry; *SLN* sentinel lymph node

## Discussion

In the last years, SLNB has gained prominence in patients with non-metastatic breast cancer, as a minimally invasive alternative to ALND.

The overview included six systematic reviews focused mainly on the false-negative rate and the sentinel node

identification rate, with fairly consistent results for both outcomes in five of them (FNR 13–14%; SLNIR ~ 90% or higher). The rest of the outcomes of interest intended to investigate were not considered in the individual reviews.

The identification rates showed in general acceptable values (~ 90% or higher). False-negative rates were also consistent (13–14%), although several authors agree that values

below 10% would be advisable. In the subgroup analyses of two of the included reviews [18, 19], there were no significant differences according to the use of single and dual tracers, with a trend to higher FNRs when dual tracers are used in Shirzadi 2019. These results contrast with those from the ACOSOG Z1071 trial, where the clip placement in the biopsy-proven positive node at time of initial diagnosis and removal of this clipped node during axillary surgery showed to be an effective intervention to decrease the FNR from 12.6 to 6.8% [21]. In the study by Caudle et al., the use of Targeted Axillary Dissection (TAD) led to an FNR of 2%, compared to 10% when SLNB was performed alone [22]. It is important to notice the lack of randomized trials aimed to assess the role of the marking the affected lymph node to guide the clinical practice.

Subgroup analyses showed that FNR was also lower when more than one node was removed [17, 19]. A recent article by Classe et al. [23], a report from the GANEA2 study, found an overall FNR of 11.9% (95% CI 7.3–17.9%) in women with pN1 sentinel nodes, with significant differences according to the number of resected SLNs (19.3% for cases of one SLN versus 7.8% for cases of two or more SLNs;  $p=0.041$ ). Despite these findings, it is not clear yet how to manage patients for which metastases in less than 3 sentinel nodes are identified. Two on-going studies, the POSNOC trial [24] and the SENOMAC trial [25] will include women with no more than two metastatic sentinel nodes, and will contribute to shed light on this particular group of patients.

From the included systematic reviews, there is limited evidence about using single or double mapping. Tee 2018 found lower FNRs when dual mapping was used, but results came from only four studies. In a recent study by Arjunan et al. [26], in 44 women, most of them (86.3%) classified as N1 at diagnosis, and found a higher FNR with the single method of SLN mapping (33–50%), compared to the use of both method simultaneously (11%). The study reported also better results for the SLNIR when the dual method was used (100%) compared to 66.7% each when only the single method of SLN mapping was performed. To reduce the rate of false negatives in initially N1 tumors, it is recommended to map them prior to initiating neoadjuvant chemotherapy, although in some cases, the identified node is not the sentinel node, or the FNR is unacceptably high [27].

It is important to note that decisions about which cN+ patients should be treated with SLNB after NAC must rely not only on the performance of the procedure but also on other methods, like lymphoscintigraphy [28], TAD [22], ultrasound-guided biopsy [29], determination of molecular subtypes [30], and breast pCR [31].

There are several clinical practice guidelines that address this important topic, and have issued recommendations about the SLNB in the NACT context. For example, the consensus of the Working Group of Radioguided Surgery of the

Spanish Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging [32] states that, in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant treatment, SNB is an alternative to avoid performing unnecessary axillary emptying. It states that, in patients node-positive at diagnosis, patients should be carefully selected according to the TN status (T1-3, N1), using a combined technic for lymph mapping (radiotracer plus staining), placing a clip on the pathological node and removing it during the biopsy, and completing the ALND, even if the SNB results in isolated tumor cells or micrometastases.

In the same line, the American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline [33] recommends that SNB should be offered to women with operable breast cancer receiving preoperative/neoadjuvant treatment. Such recommendation is based on an updated review of the literature, including randomized controlled trials, systematic reviews, meta-analyses, and clinical practice guidelines.

Finally, a more recent multidisciplinary guidance elaborated by the Association of Breast Surgery, Faculty of Clinical Oncology of the Royal College of Radiologists, UK Breast Cancer Group, National Coordinating Committee for Breast Pathology, and British Society of Breast Radiology [34] recommends for women with clinically node-positive axilla (cN1), that patients can be safely considered for SNB after NACT, and that four nodes should be removed using dual mapping.

## Strengths

To perform this overview, we developed a structured and extensive bibliographic search complemented with manual search in relevant articles and reviews, and several recognized experts in the field were consulted for potentially relevant studies.

Key steps like article selection, data extraction, and risk-of-bias assessment were performed independently by two authors with experience in systematic review methodology, and the interpretation of the data and the conclusions were discussed and agreed upon with a panel of experts with extensive clinical and research experience.

In the analysis of the information, we implemented a useful method to detect the degree of overlapping among the reviews, which contributed to the knowledge of the real value of the sentinel lymph-node biopsy in the context of NACT.

## Limitations

The six systematic reviews included a heterogeneous mix of women, i.e., women either with negative or positive SLNs before NACT, or with positive SLNs that became negative or remained positive after the treatment, and even some of them with an unknown status before and/or after the therapy. It

is valid to consider that the outcomes would be different for these varied groups of patients; therefore, this fact precludes drawing firm conclusions about the applicability, accuracy, and safety of the procedure.

One significant limitation is that was not possible to make a separate analysis of the performance of SLNB for different subtypes of breast cancer (HER2 and triple-negative, very sensitive to neoadjuvant treatment) and luminal or hormonal (not very sensitive).

The very high degree of overlapping detected means that several studies were considered simultaneously in two or more of the reviews, giving rise to apparently consistent results and to a supposedly high certainty from the available evidence. This fact is one of the classically described limitations of overviews, which has been recognized as resulting in a fictitious increase in statistical power [11, 12]. In this case, we decided to describe the overlap and recognize it as a possible limitation of the study, instead of adopting formal statistical approaches to deal with this issue.

Another potential flaw to consider is the lack of information on important outcomes for patients, such as satisfaction with treatment and costs. Given this limitation, the decisions on the most convenient procedure for an individual case should be taken along with patients, after providing them with the available information on the accuracy and possible adverse events associated with each procedure.

As implications for research, it is advisable that future studies develop new axillary markers, easier to locate in the operating room and not requiring a nuclear medicine service. Thresholds for residual tumor burden in lymph nodes that are considered susceptible to treatment by radiotherapy and without performing lymphadenectomy should be also established.

## Conclusions

From the analysis of the six available systematic reviews, it would be reasonable to suggest performing a sentinel lymph-node biopsy in patients treated with NACT. However, for patients with positive LN initially, it is advisable to adjust the procedure to a number of technical requirements (previous marking of the affected lymph node, using double tracer, and biopsy of at least three sentinel lymph nodes), having established a correct staging of the tumor [32]. As the evidence from well-designed studies is still limited, such recommendation is based on the results of two clinical trials (ACOSOG Z1071, [21] SN FNAC [31]) which have shown a significant reduction in the false-negative rate with the biopsy of at least three lymph nodes, previously marking the affected lymph node and using a double tracer. It is important to have a precise definition of the indication, for example according to the staging proposed by the recommendations

of the Radioguided Surgery Working Group of the Spanish Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, [32] which addresses the feasibility of marking possible positive lymph nodes and their subsequent identification.

## Appendix 1: MEDLINE/EMBASE search strategy

### MEDLINE

#### PubMed

- #1 “Breast Neoplasms”[Mesh].
- #2 breast[tiab].
- #3 #1 OR #2
- #4 “Sentinel Lymph Node Biopsy”[Mesh].
- #5 sentinel lymph node\*[tiab].
- #6 sentinel node biops\*[tiab].
- #7 SLNB[tiab].
- #8 SLN[tiab].
- #9 lymph node positivity[tiab].
- #10 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
- #11 node positive[tiab].
- #12 positive lymph node\*[tiab].
- #13 axillary[tiab].
- #14 ALND[tiab].
- #15 ALN[tiab].
- #16 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
- #17 “Neoadjuvant Therapy”[Mesh].
- #18 neo adjuvant chemotherapy[tiab].
- #19 neoadjuvant chemotherapy[tiab].
- #20 NAC[tiab].
- #21 preoperative chemotherapy[tiab].
- #22 pre operative chemotherapy[tiab].
- #23 primary[ti].
- #24 #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
- #25 #3 AND #9 AND #15 AND #24

### EMBASE

- #1 (neoadjuvan\* NEAR/5 (chemotherapy OR treatment)):ti,ab.
- #2 (sentinel NEXT/5 node\* NEXT/2 biops\*):ti,ab.
- #3 #1 AND #2

**Funding** The authors received funding from GEICAM Spanish Breast Cancer Group. This work was developed within a project aimed to update the GEICAM previous clinical guidelines.

## Declarations

**Conflict of interest** The authors have no competing interests to declare that are relevant to the content of this article. Juan Carlos Vazquez

is PhD candidate Program in Biomedical Research Methodology and Public Health, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

**Ethical approval** Not applicable.

**Research involving human participants and/or animals** Not applicable.

**Informed consent** Not applicable.


## References

- Rubovszky G, Horváth Z. Recent advances in the neoadjuvant treatment of breast cancer. *J Breast Cancer*. 2017;20(2):119–31. <https://doi.org/10.4048/jbc.2017.20.2.119>.
- Killelea BK, Yang VQ, Mougalian S, Horowitz NR, Pusztai L, Chagpar AB, Lannin DR. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: results from the National Cancer Database. *J Am Coll Surg*. 2015;220(6):1063–9. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.02.011>.
- Esposito E, Di Micco R, Gentilini OD. Sentinel node biopsy in early breast cancer. A review on recent and ongoing randomized trials. *Breast*. 2017;36:14–9.
- Manca G, Rubello D, Tardelli E, Giammarile F, Mazzarri S, Boni G, Chondrogiannis S, Marzola MC, Chiacchio S, Ghilli M, Roncella M, Volterrani D, Colletti PM. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: indications, contraindications, and controversies. *Clin Nucl Med*. 2016;41(2):126–33.
- Bing AU, Kerr GR, Jack W, Chetty U, Williams LJ, Rodger A, Dixon JM. Pooled long-term outcomes from two randomized trials of axillary node sampling with axillary radiotherapy versus axillary node clearance in patients with operable node-positive breast cancer. *Br J Surg*. 2016;103(1):81–7.
- Liu J, Mao K, Jiang S, Jiang W, Chen K, Kim BY, Liu Q, Jacobs LK. The role of postmastectomy radiotherapy in clinically node-positive, stage II–III breast cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: an analysis from the NCDB. *Oncotarget*. 2016;7(17):24848–59.
- Falco M, Masojć B, Kram A. Locoregional relapse is a strong prognostic indicator of distant metastatic progression in breast cancer patients after negative sentinel lymph node biopsy. *Breast J*. 2020. <https://doi.org/10.1111/tbj.14118>.
- Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy—systematic review and meta-analysis. *Acad Radiol*. 2009;16(5):551–63. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2009.01.026> (PMID: 19345896).
- Deeks JJ, Bossuyt PM. Chapter 3: Evaluating diagnostic tests. Draft version (27 July 2021) for inclusion. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, (eds) *Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy version 2*. Cochrane, London
- Pollock M, Fernandes RM, Newton AS, Scott SD, Hartling L. A decision tool to help researchers make decisions about including systematic reviews in overviews of reviews of healthcare interventions. *Syst Rev*. 2019;8(1):29.
- Pieper D, Antoine SL, Mathes T, Neugebauer EA, Eikermann M. Systematic review finds overlapping reviews were not mentioned in every other overview. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(4):368–75.
- Ballard M, Montgomery P. Risk of bias in overviews of reviews: a scoping review of methodological guidance and four-item checklist. *Res Synth Methods*. 2017;8(1):92–108. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1229> (Epub 2017 Jan 10 PMID: 28074553).
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;21(358):j4008.
- El Hage CH, Heaton H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3398 patients. *Am J Surg*. 2016;212(5):969–81.
- Geng C, Chen X, Pan X, Li J. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in initially clinically node-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0162605.
- Mocellin S, Goldin E, Marchet A, Nitti D. Sentinel node biopsy performance after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;138:472–80.
- Tee SR, Devane LA, Evoy D, Rothwell J, Geraghty J, Prichard RS, McDermott EW. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *Br J Surg*. 2018;105(12):1541–52.
- Shirzadi A, Mahmoodzadeh H, Qorbani M. Assessment of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in two subgroups: initially node negative and node positive converted to node negative—a systemic review and meta-analysis. *J Res Med Sci*. 2019;25(24):18.
- Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic accuracy of different surgical procedures for axillary staging after neoadjuvant systemic therapy in node-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2019;269(3):432–42.
- Co M, Kwong A. Preoperative sentinel node mapping in sentinel node biopsy in early breast cancers—is it cost-effective? *Clin Breast Cancer*. 2017;17(2):134–8.
- Boughey JC, Ballman KV, Hunt KK, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Le-Petross HT. Axillary ultrasound after neoadjuvant chemotherapy and its impact on sentinel lymph node surgery: results from the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 trial (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3386–93. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.8401> (Epub 2015 Feb 2. PMID: 25646192; PMCID: PMC4606058).
- Cadle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, Bedrosian I, Hobbs BP, DeSnyder SM, Hwang RF, Adrada BE, Shaitelman SF, Chavez-MacGregor M, Smith BD, Candelaria RP, Babiera GV, Dogan BE, Santiago L, Hunt KK, Kuerer HM. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1072–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0094> (Epub 2016 Jan 25. PMID: 26811528; PMCID: PMC4933133).
- Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, Rouzier R, Faure C, Paillocher N, Chauvet MP, Houvenaeghel G, Gutowski M, De Blay P, Verhaeghe JL, Barranger E, Lefebvre C, Ngo C, Ferron G, Palpacuer C, Campion L. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(2):343–52.
- Goyal A, Mann GB, Fallowfield L, Duley L, Reed M, Dodwell D, Coleman RE, Fakis A, Newcombe R, Jenkins V, Whitham D, Childs M, Whynes D, Keeley V, Ellis I, Fairbrother P, Sadiq S, Monson K, Montgomery A, Tan W, Vale L, Homer T, Badger H, Haines RH, Lewis M, Megias D, Nabi Z, Singh P, Caraman A, Miles E, POSNOC Trialists. POSNOC-positive sentinel node: adjuvant therapy alone versus adjuvant therapy plus

- clearance or axillary radiotherapy: a randomised controlled trial of axillary treatment in women with early-stage breast cancer who have metastases in one or two sentinel nodes. *BMJ Open*. 2021;11(12):e054365. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054365> (PMID: 34857578; PMCID: PMC8640630).
25. de Boniface J, Frisell J, Andersson Y, Bergkvist L, Ahlgren J, Rydén L, Olofsson Bagge R, Sund M, Johansson H, Lundstedt D, SENOMAC Trialists' Group. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy-axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial. *BMC Cancer*. 2017;17(1):379. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3361-y> (PMID: 28549453; PMCID: PMC5446737).
  26. Arjunan R, Ramamani TA, Ramachandra C, Swamyvelu K, Chunduri S, Althaf S, Usha A, Namrata R. Sentinel lymph node biopsy in locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy-an Indian perspective. *Indian J Surg Oncol*. 2020;11(2):242–7.
  27. Li J, Chen X, Qi M, Li Y. Sentinel lymph node biopsy mapped with methylene blue dye alone in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(9): e0204364. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204364>.
  28. Hamdy O, Farouk O, El-Badrawy A, Denewer A, Setit A. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by CT lymphography; history, evolution and current applications. *Breast Dis*. 2021;40(4):219–25. <https://doi.org/10.3233/BD-201046> (PMID: 33935052).
  29. Arjmandi F, Mootz A, Farr D, Reddy S, Dogan B. New horizons in imaging and surgical assessment of breast cancer lymph node metastasis. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;187(2):311–22. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06248-x> (Epub 2021 May 12 PMID: 33982209).
  30. Bi Z, Liu J, Chen P, Liu Y, Zhao T, Wang C, Zhang Z, Sun X, Qiu P, Cong B, Song X, Wang Y. Neoadjuvant chemotherapy and timing of sentinel lymph node biopsy in different molecular subtypes of breast cancer with clinically negative axilla. *Breast Cancer*. 2019;26(3):373–7. <https://doi.org/10.1007/s12282-018-00934-3> (Epub 2019 Jan 21 PMID: 30666563).
  31. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, Meterissian S, Arnaout A, Brackstone M, McCready DR, Karp SE, Trop I, Lisbona A, Wright FC, Younan RJ, Provencher L, Patocskai E, Omeroglu A, Robidoux A. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):258–64. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.7827> (Epub 2014 Dec 1 PMID: 25452445).
  32. Ruano-Pérez R, Rebollo-Aguirre AC, García-Talavera San Miguel P, Díaz-Expósito R, Vidal-Sicart S, Cordero-García JM, Carrera-Salazar D, Rioja-Martín ME. Actualización de la biopsia del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama sin y con afectación ganglionar al diagnóstico. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2018;37(1):63–70.
  33. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35:561–4.
  34. Gandhi A, Coles C, Makris A, Provenzano E, Goyal A, Maxwell AJ, Doughty J. Axillary surgery following neoadjuvant chemotherapy—multidisciplinary guidance from the association of breast surgery, faculty of clinical oncology of the Royal College of Radiologists, UK Breast Cancer Group, National Coordinating Committee for Breast Pathology and British Society of Breast Radiology. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019;31(9):664–8.

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## Authors and Affiliations

Juan C. Vázquez<sup>1</sup>  · Antonio Piñero<sup>2</sup> · Francisco Javier de Castro<sup>3</sup> · Ana Lluch<sup>4</sup> · Miguel Martín<sup>5</sup> · Agustí Barnadas<sup>6</sup> · Emilio Alba<sup>7</sup> · Álvaro Rodríguez-Lescure<sup>8</sup> · Federico Rojo<sup>9</sup> · Julia Giménez<sup>10</sup> · Iván Solá<sup>11</sup> · María Jesús Quintana<sup>11</sup> · Xavier Bonfill<sup>12</sup> · Gerard Urrutia<sup>12</sup> · Pedro Sánchez-Rovira<sup>13</sup>

<sup>1</sup> Iberoamerican Cochrane Centre, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, GEICAM Spanish Breast Cancer Group, Murcia, Spain

<sup>3</sup> Hospital Nuestra Señora de Sonsoles de Ávila, GEICAM Spanish Breast Cancer Group, Ávila, Spain

<sup>4</sup> Medical Oncology Unit, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Biomedical Research Institute INCLIVA, Universidad de Valencia, Centro de Investigación Biomédica en Red de Oncología, CIBERONC-ISCIH, GEICAM Spanish Breast Cancer Group, Valencia, Spain

<sup>5</sup> Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Centro de Investigación Biomédica en Red de Oncología, CIBERONC-ISCIH, GEICAM Spanish Breast Cancer Group, Madrid, Spain

<sup>6</sup> Medical Oncology Department, Hospital de la Santa Creu I Sant Pau de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Oncología, CIBERONC-ISCIH, GEICAM Spanish Breast Cancer Group, Barcelona, Spain

<sup>7</sup> UGCI Oncología Médica, Hospitales Regional y Virgen de la Victoria, IBIMA. Málaga, Centro de Investigación

Biomédica en Red de Oncología, CIBERONC-ISCIH, GEICAM Spanish Breast Cancer Group, Málaga, Spain

<sup>8</sup> Hospital General Universitario de Elche, GEICAM Spanish Breast Cancer Group, Alicante, Spain

<sup>9</sup> Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz de Madrid, Centro de Investigación Biomédica en Red de Oncología, CIBERONC-ISCIH, GEICAM Spanish Breast Cancer Group, Madrid, Spain

<sup>10</sup> Instituto Valenciano de Oncología-IVO- GEICAM Spanish Breast Cancer Group, Valencia, Spain

<sup>11</sup> Iberoamerican Cochrane Centre, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain

<sup>12</sup> Iberoamerican Cochrane Centre, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>13</sup> Medical Oncology Unit, Complejo Hospitalario de Jaén, GEICAM Spanish Breast Cancer Group, Jaén, Spain





4.3. Publicación 3. Revisión sistemática “Valor de la biopsia del ganglio linfático centinela en mujeres con cáncer de mama ganglio positivo en el momento del diagnóstico y tumor ganglio negativo después del tratamiento neoadyuvante”

Vázquez JC, Piñero A, de Castro FJ, Lluch A, Martín M, Barnadas A, Alba E, Rodríguez-Lescure Á, Rojo F, Giménez J, Solá I, Quintana MJ, Bonfill X, Urrutia G, Sánchez-Rovira P. *The value of sentinel lymph-node biopsy in women with node-positive breast cancer at diagnosis and node-negative tumour after neoadjuvant therapy: a systematic review*. Clin Transl Oncol. 2022 Sep 25. doi: 10.1007/s12094-022-02953-1. Epub ahead of print. PMID: 36153763 (96).

Factor de impacto 2021: 3.340, Q3 en la categoría de Oncology

## Resultados

Tras el análisis de los resúmenes y los artículos de texto completo potencialmente relevantes, así como la consulta con expertos en el tema, se seleccionaron 20 estudios, en los cuales se incluyeron en total 3485 pacientes.

## Características de los estudios incluidos

De los 20 estudios incluidos, tres fueron retrospectivos y el resto prospectivos. Todos los estudios excepto uno utilizaron ultrasonido para el diagnóstico prequirúrgico de las metástasis ganglionares. En tres estudios, el régimen de QTNA se dejó a discreción del equipo médico. En un estudio el 79% de las pacientes recibieron FEC (5-fluorouracilo, doxorubicina (adriamicina) y ciclofosfamida) o FEC más un taxano.

Con respecto al método utilizado para el mapeo de la lesión, 11 estudios utilizaron un método de mapeo dual (coloide radiactivo (RAC) + tinción), seis usaron solo RAC y tres usaron solo tinción. Para el diagnóstico se utilizó inmunohistoquímica (IHC) del subtipo tumoral en todos los estudios, excepto en cuatro.

## Riesgo de sesgo de los estudios primarios

Los principales problemas en cuanto al riesgo de sesgo se encontraron en los dominios de selección de pacientes y flujo y tiempo. En general, todos los estudios tuvieron un bajo riesgo de sesgo en cuanto a la prueba índice y el estándar de referencia.

## Resultados principales

### *Tasa de falsos negativos (TFN) de la BSGC*

El análisis de 20 estudios mostró una TFN agrupada de 0,14 (IC del 95%: 0,11 a 0,17; heterogeneidad baja ( $I^2 = 26,28\%$ )). La exclusión de los tres estudios en los que no el 100% de las mujeres tuvieron conversión de tumor N+ a N0 no cambió estos resultados.

### *Tasa de identificación del ganglio linfático centinela (TIGLC)*

La TIGLC agrupada que incluye los 20 estudios identificados fue 0,89 (IC del 95%: 0,86 a 0,92; heterogeneidad alta ( $I^2 = 80,81\%$ )).

### *Valor predictivo negativo (VPN) de la BSGC*

El metanálisis que incluyó los 20 estudios mostró un VPN combinado de 0,83 (0,79 a 0,87; heterogeneidad moderada ( $I^2 = 59,85\%$ )).

### *Precisión de la BSGC*

El metanálisis de los 20 estudios incluidos mostró una precisión combinada de 0,92 (0,90 a 0,94; heterogeneidad baja ( $I^2 = 38,7\%$ )).

Análisis de sensibilidad mediante la exclusión de estudios en los que no el 100% de las mujeres tuvieron conversión de tumor N+ a N0.

El análisis de sensibilidad con la exclusión de los tres estudios en los que no el 100% de las mujeres tuvo conversión de tumor N+ a N0 no mostró diferencias con respecto a los principales resultados considerados (TFN, BSGC, VPN y Precisión).

#### Análisis de subgrupos

##### *TFN según el número de ganglios extirpados*

El metanálisis que incluyó siete estudios encontró una TFN significativamente mejor cuando se extirpó más de un ganglio (0,09 *versus* 0,23;  $p < 0,001$ ).

##### *TFN según el estado cN*

Cuatro estudios encontraron una TFN más baja en el subgrupo de pacientes cN2, aunque dichas diferencias no alcanzaron significación estadística (0,08 *versus* 0,15;  $p = 0,07$ ).

Dos estudios analizaron la TIGC SLNIR según el método de mapeo utilizado (21, 30). En ambos estudios, el mapeo doble se asoció con una mejor SLNIR (76,9 *versus* 89,5).

##### *Tasa de identificación por estado cN*

Dos estudios que analizaron la TIGLC según el estado de cN por patología no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la TIGLC entre los grupos cN1 y cN2 (93% *versus* 89,7%).

#### Marco EtD

Como conclusión de la evaluación, se elaboró un marco EtD. El resumen de la evaluación de la pregunta de investigación consideró el efecto de la intervención de interés (BSGC) en seis aspectos: efectos deseables (variable), efectos indeseables (variable) y certeza de la evidencia (muy baja). Para llegar

a esta conclusión se consideró que, en comparación con la DGLA, la BSGC es un procedimiento menos invasivo y complejo, y se asocia con comorbilidades menos importantes a corto y largo plazo, con una TIGLC aceptable. Sin embargo, la TFN debería situarse alrededor del 10% o menos. Aunque los análisis de subgrupos mostraron que la tasa de falsos negativos puede reducirse por debajo del 10% con la adición de otros procedimientos, el número de estudios/pacientes fue bajo.

En base a la evidencia existente, y considerando la opinión de los expertos, se calificó como condicional la recomendación de realizar una BSGC en mujeres con cáncer de mama ganglio positivo al diagnóstico y tumor ganglio negativo después del tratamiento neoadyuvante. Los motivos fueron la falta de evidencia suficiente sobre el uso del mapeo dual y los marcadores junto con tecnecio y/o tinción azul, así como la falta de información sobre el desempeño de la BSGC en diferentes subgrupos de cáncer de mama.



# The value of sentinel lymph-node biopsy in women with node-positive breast cancer at diagnosis and node-negative tumour after neoadjuvant therapy: a systematic review

Juan C. Vázquez<sup>1</sup> · Antonio Piñero<sup>2</sup> · Francisco J. de Castro<sup>3</sup> · Ana Lluch<sup>4</sup> · Miguel Martín<sup>5</sup> · Agustí Barnadas<sup>6</sup> · Emilio Alba<sup>7</sup> · Álvaro Rodríguez-Lescure<sup>8</sup> · Federico Rojo<sup>9</sup> · Julia Giménez<sup>10</sup> · Ivan Solá<sup>11</sup> · Maria J. Quintana<sup>12</sup> · Xavier Bonfill<sup>12</sup> · Gerard Urrutia<sup>12</sup> · Pedro Sánchez-Rovira<sup>13</sup>

Received: 4 July 2022 / Accepted: 9 September 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO) 2022

## Abstract

**Purpose** To conduct a systematic review to analyse the performance of the sentinel lymph-node biopsy (SLNB) in women with node-positive breast cancer at diagnosis and node-negative tumour after neoadjuvant therapy, compared to axillary lymph-node dissection.

**Methods** The more relevant databases were searched. Main outcomes were false-negative rate (FNR), sentinel lymph-node identification rate (SLNIR), negative predictive value (NPV), and accuracy. We conducted meta-analyses when appropriate.

**Results** Twenty studies were included. The pooled FNR was 0.14 (95% CI 0.11–0.17), the pooled SLNIR was 0.89 (95% CI 0.86–0.92), NPV was 0.83 (95% CI 0.79–0.87), and summary accuracy was 0.92 (95% CI 0.90–0.94). SLNB performed better when more than one node was removed and double mapping was used.

**Conclusions** SLNB can be performed in women with a node-negative tumour after neoadjuvant therapy. It has a better performance when used with previous marking of the affected node and with double tracer.

**Keywords** Breast cancer · Neoadjuvant chemotherapy · Preoperative chemotherapy · Sentinel lymph node

## Background

In recent years, neoadjuvant chemotherapy (NACT) has become a widely adopted approach to the treatment of breast cancer, with the aim of reducing the size of the primary tumour, which will later allow in many cases a conservative surgery. In addition, it will also allow an earlier evaluation of the clinical efficacy and changes in the regimens [1], as well as the conservation of the breast in operable cancers, with higher rates of complete pathological responses and tumorectomy rates after its administration [2].

Sentinel lymph-node status is an important prognostic factor and sentinel lymph-node biopsy (SLNB) is considered the reference procedure for lymph-node staging of early breast cancer lesions [3, 4]. SLNB is usually undergone before performing the axillary lymph-node dissection (ALND), which is a more accurate method to evaluate the spread of the disease to the loco-regional lymph nodes, but is in turn a more complex procedure and is associated with important morbidities in the short and long term such as lymphedema, nerve injury, a worse quality of life, etc. [4].

Several studies have evaluated the role of sentinel lymph-node biopsy with respect to primary surgery of the breast [5, 6]. Despite its wide acceptability, there is still a debate about the value of sentinel lymph-node biopsy for individualized decision-making after neoadjuvant treatment, particularly for an initially clinical-positive lymph node [7], as well as the effect of the treatment on the validity of the biopsy [8, 9]. Another concern is related to the increase in false-negative results after NACT compared to the values in the primary surgical setting [10].

---

Juan Carlos Vazquez is PhD candidate Program in Biomedical Research Methodology and Public Health, Universitat Autònoma de Barcelona.

✉ Juan C. Vázquez  
jvazquezn@santpau.cat

Extended author information available on the last page of the article

SLNIR and FNR are considered as the most clinically relevant performance characteristics of this procedure [11]. The SLNIR is defined as the proportion of successfully completed SLNB. FNR represents in turn people who had a negative index test result, but were classified by the reference standard as having the target condition [12]. These patients may be denied, or experience delays in receiving, effective treatment.

For decision-making in health care, it is important to have reliable and up-to-date tools that facilitate quick access to summarize and quality information, both for users and decision-makers. The Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodology [13–15] in combination with Evidence to Decision (EtD) Frameworks provides an assessment and a summary of alternative strategies on three key elements: patient-important outcomes, patients' values and preferences, and economic evidence [16, 17].

We aimed to perform a systematic review of the studies published to date analysing if the SLNB could be a substitute for ALND after neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis and node-negative tumour after neoadjuvant therapy. If it is the case, SLNB could avoid a more extensive and complex surgical procedure which is also associated with unpleasant and hazardous adverse effects.

## Methods

### Literature review

We designed a search strategy in MEDLINE (accessed via PubMed), Scopus, and The Cochrane Library. We also carried out a manual search of relevant reviews and studies, and contacted experts in the field to find out if they were aware of other unpublished or on-going studies (Supplementary material, Search strategy). The search was first conducted on December 2018, and lastly updated in November 2020.

Considering the large number of non-randomized studies published so far, the primary search targeted in first place systematic reviews already published, with the aim of identifying prospective and retrospective observational studies on this subject.

### Eligibility criteria

Prospective or retrospective studies assessing the value of sentinel lymph-node biopsy for decision-making after neoadjuvant chemotherapy, followed by ALND, in patients with an initially node-positive breast cancer, which converted into node-negative after therapy.

### Risk of bias

We assessed the quality of the studies using the QUADAS-2 tool for systematic reviews of diagnostic accuracy studies [18]. This tool includes four domains: patient selection, index test, reference standard, and flow and timing. The studies were classified as low risk, high risk, or unclear risk, and the first three domains were also assessed in terms of concerns regarding applicability. Results were presented according to QUADAS-2 recommendations [19].

### Statistical analysis

We carried out meta-analyses when appropriate, using fixed effect models. Heterogeneity was measured using  $I^2$  statistic, being considered as significant when  $I^2 > 50\%$ .

We conducted sensitivity analysis by excluding three studies where not 100% of women had conversion from N+ to N0 tumour [20–22]. We performed subgroup analyses considering HER-2 status, cN status, the use of single versus dual mapping, and according to the number of nodes removed.

### Evidence to decision framework

To summarize the evidence, and in accordance with the GRADE methodology and the interactive Evidence to Decision guidance, an EtD Framework was developed [14–16]. The authors, all of them recognized experts in the field, provided their opinions to build the EtD framework.

## Results

After the analysis of the abstracts and the potentially relevant full-text articles, as well as the consultation with experts in the field, we selected 20 studies with a total of 3485 patients included [20–39].

### Characteristics of included studies (Table 1)

From the 20 included studies, three [20, 23, 24] were retrospective, and the remainder were prospective. Five studies were conducted in Japan; four in Spain, three in India, two in China and USA, and one each in France, Germany, Korea, and Turkey.

All the studies except Yagata 2013 [25] used ultrasound (US) for presurgical diagnosis of node metastases.

In three studies [20, 26, 27], the NACT regime was left to the discretion of the medical team. In Classe 2019, 79% of patients received FEC [5-fluorouracil (5-FU), adriamycin, and cyclophosphamide (CP)] or FEC plus a taxane.

Regarding the method used for mapping the lesion, 11 studies used a dual mapping method (radioactive colloid (RAC) + dye), six used only RAC, and three used only dye.

Immunohistochemistry (IHC) was used for the diagnosis of tumour subtype in all the studies except four [28–31].

### Risk of bias of the primary studies

The main issues in terms of risk of bias were found in the patient selection and flow and timing domains. Overall, all studies had a low risk of bias in terms of Index test and Standard of reference (Supplementary material Table 1. Quality of the primary studies according to QUADAS-2 tool; Graph 1. Summary of QUADAS-2 assessment).

## Main outcomes

### False-negative rate (FNR) of SLNB

The analysis of 20 studies showed a pooled FNR of 0.14 (95% CI 0.11 to 0.17; low heterogeneity ( $I^2=26.28\%$ )). The exclusion of the three studies where not 100% of women had conversion from N+ to N0 tumour [20–22] did not change these results (Fig. 1).

### Sentinel lymph-node identification rate (SLNIR) of SLNB

The pooled SLNIR including the 20 studies identified was 0.89 [95% CI 0.86 to 0.92; high heterogeneity ( $I^2=80.81\%$ )] (Fig. 2).

### Negative predictive value (NPV) of SLNB

The meta-analysis including the 20 studies showed a pooled NPV of 0.83 [0.79 to 0.87; moderate heterogeneity ( $I^2=59.85\%$ )] (Fig. 3).

### Accuracy of SLNB

The meta-analysis of the 20 studies included showed a pooled accuracy of 0.92 [0.90 to 0.94; low heterogeneity ( $I^2=38.7\%$ )] (Fig. 4).

Sensitivity analyses by excluding studies where not 100% of women had conversion from N+ to N0 tumour.

The sensitivity analysis with the exclusion of the three studies where not 100% of women had conversion from N+ to N0 tumour [20–22] showed no differences regarding the main outcomes considered (FNR, SLNIR, NPV, and Accuracy).

## Subgroup analyses

### FNR by HER-2 status

Two studies analysed the FNR according to the HER2 status (24, 25). Results were not meta-analysed because of the scarce number of events. In both studies, the FNR was lower in the subgroup of HER2-negative patients (61.54% versus 13.3%).

### FNR by number of nodes removed

The meta-analysis including seven studies (21, 24–26, 30, 32, 33) found a significantly better FNR when more than one node was removed (0.09 versus 0.23,  $p<0.001$ ) (Supplementary material, Fig. 5).

### FNR by cN status

Four studies (20, 22, 23, 32) found a lower FNR in the subgroup of cN2 patients, although such differences did not reach statistical significance (0.08 versus 0.15,  $p=0.07$ ) (Supplementary material Fig. 6).

Two studies analysed the SLNIR according to the method of mapping used (21, 30). In both studies, double mapping was associated with better SLNIR (76.9 versus 89.5%).

### Identification rate by cN status

Two studies analysing the SLNIR according to the cN status by pathology (22, 23) found no statistical significant differences in the SLNIR between the cN1 and cN2 groups (93% versus 89.7%).

## EtD framework

As a conclusion of the assessment, we constructed an EtD framework. Table 2 (Supplementary material) displays the summary of the assessment of the research question, which considered the effect of the intervention of interest (SLNB) on six aspects: desirable effects (variable), undesirable effects (variable), and certainty of evidence (very low). To draw this conclusion, we considered that, compared to ALND, SLNB is a less invasive and complex procedure, and it is associated with less important co-morbidities in the short and long term, with an acceptable SLNIR (0.89, ranging from 0.79 to 1.00). However, FNR is still not optimal, as the recommended FNR should be around 10% or lower. Even though subgroup analyses showed that false-negative rate may be reduced below 10% with the addition of other procedures, the numbers of



**Table 1** Characteristics of included studies

Study	Country	N total	Type of study	Age (years)	Presurgical diagnosis	TNM status	NACT	Mapping method	N1-N0 conversion	N. of SLN removed	IHC
Alvarado 2012	USA	150	Retrospective	Mean: 51.4 (range 24-80)	US, fine-needle aspiration	T1-T4, N1-N3	To the discretion of the medical team	RAC, MB	132 (88%)	Median: 2	Yes
Arjunan 2020	India	44	Prospective	Mean: 45.18 (SD ± 8.8)	Clinical examination, US	T2-T4, N0-N1	FEC or FEC + docetaxel	RAC, MB	38 (86.3%)	Median: 2	Yes
Boughey 2013	USA	701	Prospective	79% 40-69 years	Clinical examination, US	T0-T4, N1-N2	Anthracycline and/or taxane (83%)	RAC, MB/IB	582 (83%)	At least 2	Yes
Cao 2016	China	74	Prospective	Median: 48.5 (range 27-68)	Clinical examination, US	T0-T4, N1-N3	Anthracycline, taxane	RAC, MB, LSG	56 (100%)	Median: 2 (range 1-6)	Yes
Carrera 2016	Spain	53	Prospective	Mean: 55 (range 32-78)	Clinical examination, MMx, US, MRI	T1-T3, N1-N2	Adriamycin, CP and paclitaxel	RAC	53 (100%)	Mean: 2.2 (range 0-6)	Yes
Chintamani 2011	India	30	Prospective	Mean: 47.3 (range 32-85)	US, MRI	II-III, N1-N2	FEC	MB	15 (100%)	Mean: 1-4	No
Classe 2019	France	307	Prospective	Median: 52 (range 29-85)	Clinical examination, US	T1-T3, N0-N2	To the discretion of the medical team (79%: FEC or FEC + taxane)	RAC, blue dye (recommended)	307 (100%)	-	Yes
Enokido 2016	Japan	143	Prospective	Median: 51 (range 30-74)	Clinical examination, US	T1-T3, N1	To the discretion of the medical team	RAC, blue dye	143 (100%)	Mean: 1.5	Yes
Kinoshita 2007	Japan	104	Prospective	Median: 50.2 (range 27-77)	US, MRI	T2-T4, N0-N2	FEC or FEC + taxane	RAC, blue dye, LSG	50 (100%)	-	No
Kuehn 2013	Germany	900	Prospective	Median: 50 (range 22-98)	Clinical examination, US	¿T0-T3? (scheduled for NACT), N1-N2	Anthracycline-based regimen	RAC, blue dye, LSG	592 (100%)	Mean: 2.7	No
Lee 2015	Korea	96	Prospective	Mean: 44.7 (SD ± 8.1)	US, 18F-FDG PET	T1-T3, N1-N3	FEC, AT, AC	RAC	55 (100%)	Median: 2 (range 1-7)	No
Ozmen 2010	Turkey	77	Retrospective	Median: 43 (range 25-76)	US	II-III, N1-N2	FEC, AC + taxane	RAC, IB, LSG	77 (100%)	Median: 2.1 (range 1-5)	Yes
Rebollo-Aguirre 2012	Spain	88	Prospective	Mean: 49.4 (range 31-68)	Clinical examination, US	T1-T3, N0-N1, M0	Epirubicin/CP, docetaxel, trastuzumab	RAC	37 (100%)	Mean: 1.7	Yes
Rebollo-Aguirre 2013	Spain	53	Prospective	Mean: 50.7 (range 31-68)	Clinical examination, US	T1-T3, N1, M0	Epirubicin/CP, docetaxel, trastuzumab	RAC	53 (100%)	Mean: 1.9	Yes
Rebollo-Aguirre 2016	Spain	235	Prospective	Mean: 51.4 (SD ± 9.9)	Clinical examination, US	T1-T3, N0-N1, M0	Epirubicin/CP, docetaxel, trastuzumab	RAC	77 (100%)	Mean: 1.8 (range 1-5)	Yes
Shigekawa 2012	Japan	87	Prospective	Mean: 53 (range 34-71)	US, MRI, 18F-FDG PET, mammography	II-III, N0-N3	Anthracycline and/or taxane-based regimens	RAC	47 (100%)	-	Yes

Table 1 (continued)

Study	Country	N total	Type of study	Age (years)	Presurgical diagnosis	TNM status	NACT	Mapping method	N1-N0 conversion	N. of SLN removed	IHC
Takahashi 2012	Japan	96	Prospective	Median: 52 (range 29–78)	Clinical examination, US, MRI, MMx	II–III, N+	FEC + taxane and/or anthracycline	RAC, IB	46 (100%)	–	Yes
Thomas 2011	India	30	Prospective	Median: 45 (range 25–65)	US, MMx	III	FEC	IB	30 (100%)	Mean: 1.57	Yes
Yagata 2013	Japan	95	Prospective	Median: 49 (range 28–76)	MRI	T1–T3, N+	Taxanes, anthracyclines, trastuzumab	RAC, blue dye, LSG	95 (100%)	Median: 2 (range 1–7)	Yes
Yu 2016	China	122	Retrospective	Mean: 50.2 years	Clinical examination, US	¿T1–T3? (operable BC), N+	Doxetaxel, epirubicin, CTX	Blue dye	48 (100%)	Mean: 1.48	Yes

NACT neoadjuvant chemotherapy; RAC radioactive colloid; MB methylene blue; LSG lymphoscintigraphy; US ultrasound; MMx Mammography; MRI magnetic resonance imaging; 18F-FDG PET: 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography; CP: cyclophosphamide; FEC: 5-FU, adriamycin, CP; AT: adriamycin, docetaxel; AC adriamycin, CP; IHC immunohistochemistry

studies/patients were low. Moreover, the risk of complications (pain, bleeding, and need of re-intervention) was not evaluated in the included studies.

Respect to certainty on cost and cost-efficacy, patient’s values, and acceptability, the lack of information led us to consider the effect as unknown.

Based on the existing evidence, and considering the opinion of the experts, the recommendation of performing an SLNB in women with node-positive breast cancer at diagnosis and node-negative tumour after neoadjuvant therapy was qualified as conditional. The reasons were the lack of evidence regarding the use of dual mapping and the use of markers along with technetium and/or blue, as well as the lack of information about the performance of SNLB in different breast cancer subgroups (Supplementary material, Table 3. Summary of author’s conclusions and recommendations on the research question).

### Discussion

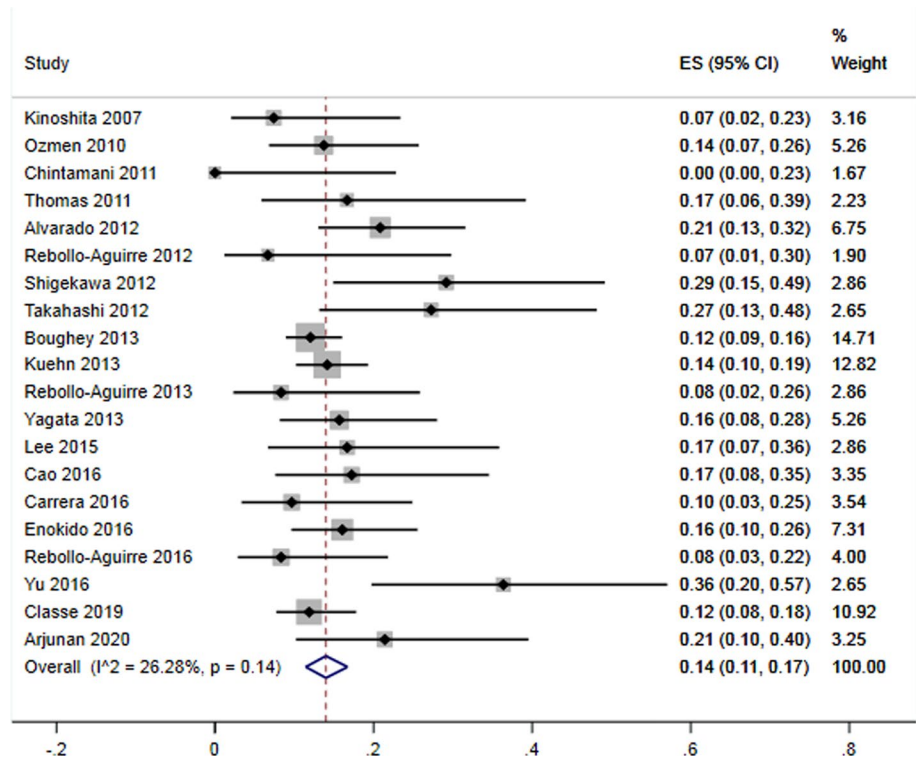
This systematic review and meta-analysis examined the performance of SLNB compared to ALND in women with node-positive breast cancer at diagnosis and node-negative tumour after neoadjuvant therapy.

The analysis of 20 studies showed a pooled FNR of 0.14, with a pooled SLNIR of 0.89. A recent overview conducted by our group [40] included six systematic reviews with a heterogeneous mix of women, i.e., women either with negative or positive SLNs before NACT, or with positive SLNs that became negative or remained positive after the treatment, and even some of them with an unknown status before and/or after the therapy. The overview reported quite consistent FNR and the SLNIR between the reviews (FNR 13–14%; SLNIR ~ 90% or higher), although several authors agree that values below 10% would be advisable [22, 41].

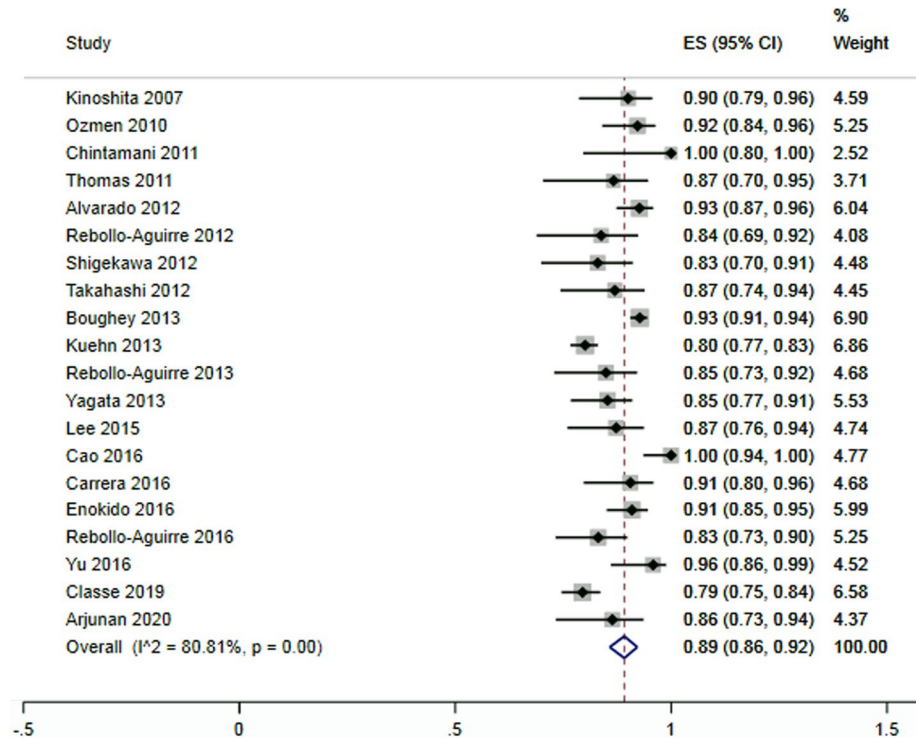
Subgroup analyses showed that FNR were also lower when more than one node was removed, results which are aligned with those found in other studies. Three clinical trials (ACOSOG Z107 [22], SENTINA [30], and SN FNAC [42]) have shown a marked reduction in the false-negative rates (TFN) with biopsy of at least three nodes, previous marking of the affected ganglion and using a double tracer. Despite these findings, it is not clear yet how to manage patients for which metastases in less than three sentinel nodes are identified. One on-going study, the SENOMAC trial [43] will include women with no more than two metastatic sentinel nodes, and will contribute to shed light on this particular group of patients.

The analysis of the SLNIR according to the method of mapping used showed that dual mapping was associated

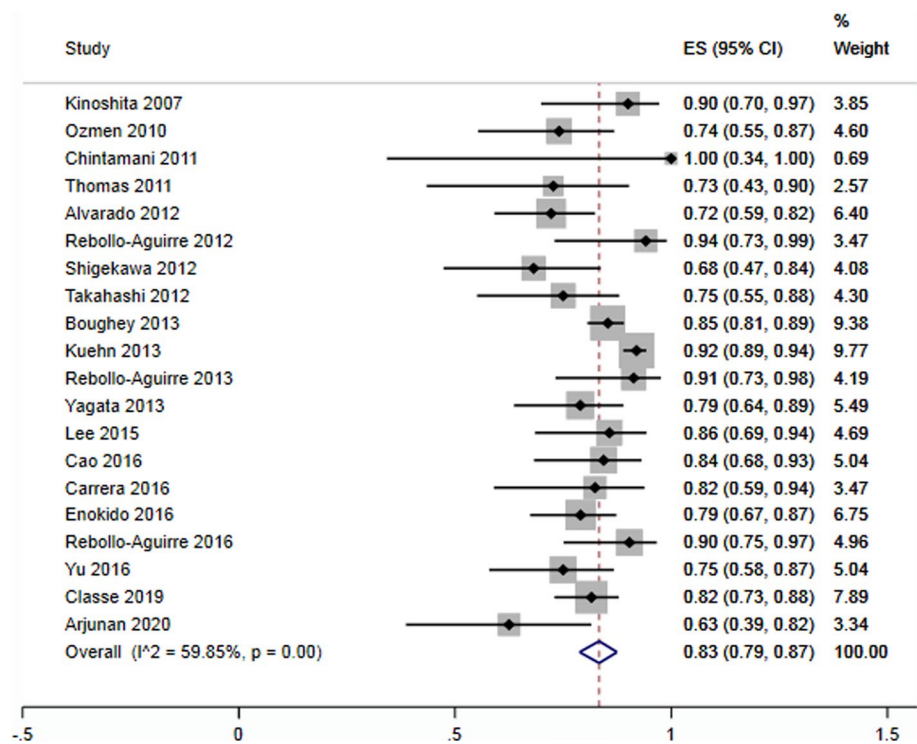
**Fig. 1** Sentinel lymph-node biopsy; pooled false-negative rate



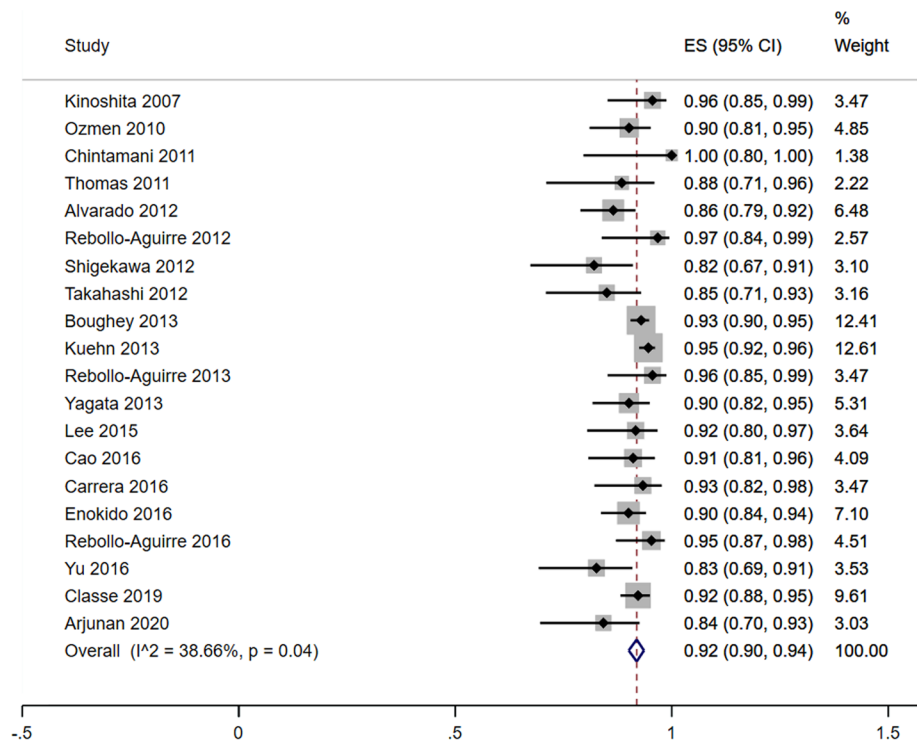
**Fig. 2** Sentinel lymph-node biopsy; pooled identification rate



**Fig. 3** Sentinel lymph-node biopsy; pooled negative predictive value



**Fig. 4** Sentinel lymph-node biopsy; pooled accuracy



with better SLNIR (76.9 versus 89.5). These findings agree with those from the ACOSOG Z1071 trial [22], where the FNR was significantly lower when a dual-agent mapping technique was used compared with a single-agent technique (10.8% versus 20.3%). The consensus of the Working Group

of Radioguided Surgery of the Spanish Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging [44] recommends that, in patients node-positive at diagnosis, the SNB after NACT is feasible, but patients should be carefully selected according to the cTNM status (cT1-3, cN1), using a combined

technique for lymph mapping (radiotracer plus staining), placing a clip on the pathological node and removing it during the biopsy.

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines in Oncology on breast cancer [45], for the sentinel node biopsy in particular, highlight that, in node-positive patients before NACT, SLNB has a false-negative rate higher than 10% when performed after NACT, but such rate may improve marking the biopsied lymph node, using dual tracer and by removing more than two nodes.

The impact of using double mapping and the use of markers along with technetium and/or blue is still a matter to be elucidated. A study including a limited number of patients ( $n=95$ ) examined the validation of marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds (MARI) [46], reporting an SLNIR of 97%, an FNR of 7% (IC 95%: 2% a 16%), and an NPV of 83.3% (IC 95%: 65% a 94%) with this procedure.

In a recent systematic review, Simons 2019 [47] examined the diagnostic accuracy of different surgical procedures for axillary staging after neoadjuvant systemic therapy in node-positive breast cancer. Two studies included in this systematic review, with a total of 120 patients [48, 49], investigated a combination procedure involving clipping of the positive lymph-node pre-NST later followed by I-125 seed localization of the clipped node post-NST in combination with SLNB, or clipping of the positive lymph-node pre-NST followed by US-guided excision of the clipped node in combination with SLNB. For the combination procedure, IFR was 100% [48], FNR ranged from 2 to 4%, and NPV from 92 to 97%.

Decisions about which cN+ patients should be treated with SLNB after NACT must relay not only on the performance of the procedure but also on other methods, such as CT lymphography, the targeted axillary dissection (TAD), and the pathological complete response (pCR). The usefulness of CT lymphography in SLN mapping in breast cancer, and in the prediction of SLN metastasis have been pointed out in a review by Hamdy et al. [50]. Targeted axillary dissection (TAD), which includes sentinel lymph-node dissection (SLND) and selective localization and removal of clipped nodes, has been reported to improve the false-negative rate (FNR) compared with SLND alone [47, 51]. In a study by Bi et al. [52], the pCR rates were significantly related to the molecular subtype and authors concluded that performing SLNB after NAC would benefit those cN0 patients with triple negative and HER2+ subtypes by increasing the chance of avoiding an ALND.

## Strengths

To perform this overview, we developed a structured and extensive bibliographic search complemented with manual search in relevant articles and reviews, and several

recognized experts in the field were consulted for potential relevant studies.

Key steps like article selection, data extraction, and risk-of-bias assessment were performed independently by two authors with experience in systematic review methodology, and the interpretation of the data and the conclusions were discussed and agreed with a panel of experts with extensive clinical and research experience.

In the present systematic review, we included a quite homogeneous group of women, i.e., women positive SLNs before NACT that became negative after the treatment. This fact allowed us to draw more consistent conclusions about the applicability, accuracy, and safety of the procedure.

## Limitations

Even though we performed a comprehensive search in important databases, the observational nature of the included studies opens the possibility for some articles to be missed. Nonetheless, to the best of our knowledge, it is the most exhaustive systematic review assessing specifically the performance of SLNB in women with early breast cancer in which a positive SLNB becomes negative after NACT.

One significant limitation is that a separate analysis of the performance of SLNB was only possible to conduct for HER2 positive breast cancer, and with a limited number of patients/events. Other subtypes, such as triple negative (very sensitive to neoadjuvant treatment) and luminal or hormonal (not very sensitive, where NACT is not a frequent alternative), were not represented in our analyses.

## Research priorities

Future research should focus on developing new axillary markers easier to locate in the operating room, not needing a nuclear medicine service, durable, with a smaller calibre, and made of materials with characteristics to be easily detected by ultrasound. Such studies must establish thresholds for residual tumour burden in lymph nodes that are considered susceptible to treatment by radiotherapy, without performing lymphadenectomy.

It is also important to determine the value of marking the positive axillary lymph node before performing the NACT, in patients with a clinical  $N+$  tumour at diagnosis.

## Conclusions

Based on very low quality of evidence, we conclude that sentinel lymph-node biopsy can be performed in women with node-positive breast cancer at diagnosis and

node-negative tumour after neoadjuvant therapy. However, the procedure should be adjusted to some technical requirements that are likely to be associated with a better performance, such as the previous marking of the affected node, the use of double tracer, and the biopsy of at least three nodes, and should be performed following a method agreed between radiologists and surgeons.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02953-1>.

**Funding** The authors received funding from GEICAM Spanish Breast Cancer Group. This work was developed within a project aimed to update the GEICAM previous clinical guidelines.

## Declarations

**Conflict of interest** The authors have no competing interests to declare that are relevant to the content of this article.

**Ethical approval** Not applicable.

**Informed consent** Not applicable.

**Research involving human participants and/or animals** Not applicable.

## References

- Rubovszky G, Horváth Z. Recent advances in the neoadjuvant treatment of breast cancer. *J Breast Cancer*. 2017;20(2):119–31. <https://doi.org/10.4048/jbc.2017.20.2.119>.
- Killelea BK, Yang VQ, Mougalian S, Horowitz NR, Pusztai L, Chagpar AB, Lannin DR. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: results from the National Cancer Database. *J Am Coll Surg*. 2015;220(6):1063–9. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.02.011>.
- Esposito E, Di Micco R, Gentilini OD. Sentinel node biopsy in early breast cancer A review on recent and ongoing randomized trials. *Breast*. 2017;36:14–9. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.08.006>.
- Manca G, Rubello D, Tardelli E, Giammarile F, Mazzarri S, Boni G, Chondrogiannis S, Marzola MC, Chiacchio S, Ghilli M, Roncella M, Volterrani D, Colletti PM. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: indications, contraindications, and controversies. *Clin Nucl Med*. 2016;41(2):126–33. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000985>.
- Chatterjee A, Serniak N, Czerniecki BJ. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a work in progress. *Cancer J*. 2015;21(1):7–10. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000090>.
- Zetterlund LH, Frisell J, Zouzos A, Axelsson R, Hatschek T, de Boniface J, Celebioglu F. Swedish prospective multicenter trial evaluating sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy in clinically node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;163(1):103–10. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4164-1>.
- Bing AU, Kerr GR, Jack W, Chetty U, Williams LJ, Rodger A, Dixon JM. Pooled long-term outcomes from two randomized trials of axillary node sampling with axillary radiotherapy *versus* axillary node clearance in patients with operable node-positive breast cancer. *Br J Surg*. 2016;103(1):81–7.
- Liu J, Mao K, Jiang S, Jiang W, Chen K, Kim BY, Liu Q, Jacobs LK. The role of postmastectomy radiotherapy in clinically node-positive, stage II-III breast cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: an analysis from the NCDB. *Oncotarget*. 2016;26(17):24848–59. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6664>.
- Wiatrek R, Kruper L. Sentinel lymph node biopsy indications and controversies in breast cancer. *Maturitas*. 2011;69(1):7–10. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.02.006>.
- Moo TA, Edelweiss M, Hajiyeva S, Stempel M, Raiss M, Zabor EC, Barrio A, Morrow M. Is low-volume disease in the sentinel node after neoadjuvant chemotherapy an indication for axillary dissection? *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1488–94. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6429-2>.
- Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta-analysis. *Acad Radiol*. 2009;16(5):551–63. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2009.01.026> (PMID: 19345896).
- Deeks JJ, Bossuyt PM. 2021 Chapter 3: Evaluating diagnostic tests. Draft version for inclusion in: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 2*. London: Cochrane.
- Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the journal of clinical epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:380–2. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.011>.
- GRADE Working Group. GRADE Handbook 2013, [www.guidelinedevelopment.org/handbook](http://www.guidelinedevelopment.org/handbook) [Accessed 4 March 2021]
- Treweek S, Oxman AD, Alderson P, Bossuyt PM, Brandt L, Brožek J, Davoli M, Flottorp S, Harbour R, Hill S, Liberati A, Liira H, Schünemann HJ, Rosenbaum S, Thornton J, Vandvik PO, Alonso-Coello P. DECIDE consortium developing and evaluating communication strategies to support informed decisions and practice based on evidence (DECIDE): protocol and preliminary results. *Implement Sci*. 2013;9:6. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-8-6>. PMID:23302501;PMCID:PMC3553065.
- Rosenbaum SE, Moberg J, Glenton C, Schünemann HJ, Lewin S, Akl E, Mustafa RA, Morelli A, Vogel JP, Alonso-Coello P, Rada G, Vásquez J, Parmelli E, Gülmezoglu AM, Flottorp SA, Oxman AD. Developing evidence to decision frameworks and an interactive evidence to decision tool for making and using decisions and recommendations in health care. *Glob Chall*. 2018;2(9):1700081. <https://doi.org/10.1002/gch2.201700081>. PMID:31565348;PMCID:PMC6607226.
- Lafranconi A, Pylkkänen L, Deandrea S, Bramesfeld A, Lerda D, Neamțiu L, Saz-Parkinson Z, Posso M, Rigau D, Sola I, Alonso-Coello P, Martínez-Zapata MJ. Intensive follow-up for women with breast cancer: review of clinical, economic and patient's preference domains through evidence to decision framework. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):206. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0779-5>. PMID:29052503;PMCID:PMC5649085.
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM. QUADAS-2 Group QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529–36. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>.
- QUADAS-2: Background document. Available in <http://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/quadas-2/> (Accessed March 2022)
- Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, Gilcrease M, Mittendorf EA, Bedrosian I, Hwang RF, Caudle AS, Babiera GV, Akins JS,

- Kuerer HM, Hunt KK. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(10):3177–84. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2484-2>.
21. Arjunan R, Ramamani TA, Ramachandra C, Swamyvelu K, Chunduri S, Althaf S, Usha A, Namrata R. Sentinel lymph node biopsy in locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy-an indian perspective. *Indian J Surg Oncol*. 2020;11(2):242–7. <https://doi.org/10.1007/s13193-020-01035-4>.
  22. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Kuerer HM, Bowling M, Flippo-Morton TS, Byrd DR, Ollila DW, Julian TB, McLaughlin SA, McCall L, Symmans WF, Le-Petross HT, Haffty BG, Buchholz TA, Nelson H, Hunt KK. Alliance for Clinical Trials in Oncology Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455–61. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278932>.
  23. Ozmen V, Unal ES, Muslumanoglu ME, Igci A, Canbay E, Ozcinar B, Mudun A, Tunaci M, Tuzlali S, Kecer M. Axillary sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(1):23–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.10.015>.
  24. Yu Y, Cui N, Li HY, Wu YM, Xu L, Fang M, Sheng Y. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: retrospective comparative evaluation of clinically axillary lymph node positive and negative patients, including those with axillary lymph node metastases confirmed by fine needle aspiration. *BMC Cancer*. 2016;16(1):808. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2829-5>.
  25. Yagata H, Yamauchi H, Tsugawa K, Hayashi N, Yoshida A, Kajiyura Y, In R, Matsuda N, Nakamura S. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in cytologically proven node-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2013;13(6):471–7. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2013.08.014>.
  26. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, Rouzier R, Faure C, Paillocher N, Chauvet MP, Houvenaeghel G, Gutowski M, De Blay P, Verhaeghe JL, Barranger E, Lefebvre C, Ngo C, Ferron G, Palpacuer C, Champion L. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(2):343–52. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5004-7>.
  27. Enokido K, Watanabe C, Nakamura S, Ogiya A, Osako T, Akiyama F, Yoshimura A, Iwata H, Ohno S, Kojima Y, Tsugawa K, Motomura K, Hayashi N, Yamauchi H, Sato N. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with an initial diagnosis of cytology-proven lymph node-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2016;16(4):299–304. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2016.02.009>.
  28. Chintamani TM, Mishra A, Agarwal U, Saxena S. Sentinel lymph node biopsy using dye alone method is reliable and accurate even after neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer a prospective study. *World J Surg Oncol*. 2011;9:19. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-9-19>.
  29. Kinoshita T. Sentinel lymph node biopsy is feasible for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*. 2007;14(1):10–5. <https://doi.org/10.2325/jbcs.14.10>.
  30. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, Lebeau A, Liedtke C, von Minckwitz G, Nekljudova V, Schmatloch S, Schrenk P, Staebler A, Untch M. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609–18. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70166-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70166-9).
  31. Lee HD, Ahn SG, Lee SA, Lee HM, Jeong J. Prospective evaluation of the feasibility of sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with negative axillary conversion after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Res Treat*. 2015;47(1):26–33. <https://doi.org/10.4143/crt.2013.208>.
  32. Cao XS, Li HJ, Cong BB, Sun X, Qiu PF, Liu YB, Wang CJ, Wang YS. Axillary and internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Oncotarget*. 2016;7(45):74074–81. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12615>.
  33. Carrera D, de la Flor M, Galera J, Amillano K, Gomez M, Izquierdo V, Aguilar E, López S, Martínez M, Martínez S, Serra JM, Pérez M, Martín L. Validation of sentinel lymph node biopsy in breast cancer women N1–N2 with complete axillary response after neoadjuvant chemotherapy Multicentre study in Tarragona. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016;35(4):221–5. <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2015.12.007>.
  34. Rebollo-Aguirre AC, Gallego-Peinado M, Menjón-Beltrán S, García-García J, Pastor-Pons E, Chamorro-Santos CE, Ramos-Font C, Salamanca-Ballesteros A, Llamas-Elvira JM, Olea-Serrano N. Sentinel lymph node biopsy in patients with operable breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2012;31(3):117–23. <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2011.04.007>.
  35. Rebollo-Aguirre AC, Gallego-Peinado M, Sánchez-Sánchez R, Pastor-Pons E, García-García J, Chamorro-Santos CE, Menjón-Beltrán S. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer and positive axillary nodes at initial diagnosis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013;32(4):240–5. <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2013.03.006>.
  36. Rebollo-Aguirre AC, Gallego-Peinado M, Sánchez-Sánchez R, García-García J, Pastor-Pons E, Chamorro-Santos CE, Menjón-Beltrán S. Sentinel lymph node biopsy and neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: our experience [Biopsia del ganglio centinela y quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama: nuestra experiencia]. *Rev Senol Patol Mamar*. 2016;29(1):4–12. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2015.10.001>.
  37. Shigekawa T, Sugitani I, Takeuchi H, Misumi M, Nakamiya N, Sugiyama M, Sano H, Matsuura K, Takahashi T, Fujiuchi N, Osaki A, Saeki T. Axillary ultrasound examination is useful for selecting patients optimally suited for sentinel lymph node biopsy after primary systemic chemotherapy. *Am J Surg*. 2012;204(4):487–93. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2011.09.026>.
  38. Takahashi M, Jinno H, Hayashida T, Sakata M, Asakura K, Kitagawa Y. Correlation between clinical nodal status and sentinel lymph node biopsy false negative rate after neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg*. 2012;36(12):2847–52. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1704-z>.
  39. Thomas S, Prakash A, Goyal V, Popli MB, Agarwal S, Choudhury M. Evaluation of sentinel node biopsy in locally advanced breast cancer patients who become clinically node-negative after neoadjuvant chemotherapy: a preliminary study. *Int J Breast Cancer*. 2011;2011: 870263. <https://doi.org/10.4061/2011/870263>.
  40. Vázquez JC, Piñero A, de Castro FJ, Lluca A, Martín M, Barnadas A, Alba E, Rodríguez-Lescure Á, Rojo F, Giménez J, Solá I, Quintana MJ, Bonfill X, Urrutia G, Sánchez-Rovira P. The value of sentinel lymph-node biopsy after neoadjuvant therapy: an overview. *Clin Transl Oncol*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02824-9>.
  41. Shirzadi A, Mahmoodzadeh H, Qorbani M. Assessment of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in two subgroups: Initially node negative and node positive converted to node negative – A systemic review and meta-analysis. *J Res Med Sci*. 2019;25(24):18.
  42. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, Meterissian S, Arnaout A, Brackstone M, McCready DR, Karp SE, Trop I, Lisbona A, Wright FC, Younan RJ, Provencher L,

- Patocskai E, Omeroglu A, Robidoux A. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):258–64. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.7827> (Epub 2014 Dec 1 PMID: 25452445).
43. de Boniface J, Frisell J, Andersson Y, Bergkvist L, Ahlgren J, Rydén L, Olofsson Bagge R, Sund M, Johansson H, Lundstedt D; SENOMAC Trialists' Group. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial. *BMC Cancer*. 2017;17(1):379. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3361-y>.
44. Ruano-Pérez R, Rebollo-Aguirre AC, García-Talavera San Miguel P, Díaz-Expósito R, Vidal-Sicart S, Cordero-García JM, Carrera-Salazar D, Rioja-Martín ME. Actualización de la biopsia del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama sin y con afectación ganglionar al diagnóstico. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2018;37(1):63–70.
45. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35:561–4.
46. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, van Tinteren H, Sonke GS, Rutgers EJ, Vrancken Peeters MJ. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg*. 2015;261(2):378–82. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000558> (PMID: 24743607).
47. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic accuracy of different surgical procedures for axillary staging after neoadjuvant systemic therapy in node-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2019;269(3):432–42. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003075>. PMID:30312200;PMCID:PMC6369968.
48. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, Bedrosian I, Hobbs BP, DeSnyder SM, Hwang RF, Adrada BE, Shaitelman SF, Chavez-MacGregor M, Smith BD, Candelaria RP, Babiera GV, Dogan BE, Santiago L, Hunt KK, Kuerer HM. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1072–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0094>.
49. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, Espinosa-Bravo M, Rus N, Cordoba O, Rodriguez R, Peg V, Rubio IT. Intraoperative ultrasound-guided excision of axillary clip in patients with node-positive breast cancer treated with neoadjuvant therapy (ILINA Trial): a new tool to guide the excision of the clipped node after neoadjuvant treatment. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(3):784–91. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6270-z> (Epub 2017 Dec 1 PMID: 29197044).
50. Hamdy O, Farouk O, El-Badrawy A, Denewer A, Setit A. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by CT lymphography; History, evolution and current applications. *Breast Dis*. 2021;40(4):219–25. <https://doi.org/10.3233/BD-201046> (PMID: 33935052).
51. Arjmandi F, Mootz A, Farr D, Reddy S, Dogan B. New horizons in imaging and surgical assessment of breast cancer lymph node metastasis. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;187(2):311–22. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06248-x> (Epub 2021 May 12 PMID: 33982209).
52. Bi Z, Liu J, Chen P, Liu Y, Zhao T, Wang C, Zhang Z, Sun X, Qiu P, Cong B, Song X, Wang Y. Neoadjuvant chemotherapy and timing of sentinel lymph node biopsy in different molecular subtypes of breast cancer with clinically negative axilla. *Breast Cancer*. 2019;26(3):373–7. <https://doi.org/10.1007/s12282-018-00934-3> (Epub 2019 Jan 21 PMID: 30666563).

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

## Authors and Affiliations

Juan C. Vázquez<sup>1</sup> · Antonio Piñero<sup>2</sup> · Francisco J. de Castro<sup>3</sup> · Ana Lluch<sup>4</sup> · Miguel Martín<sup>5</sup> · Agustí Barnadas<sup>6</sup> · Emilio Alba<sup>7</sup> · Álvaro Rodríguez-Lescure<sup>8</sup> · Federico Rojo<sup>9</sup> · Julia Giménez<sup>10</sup> · Ivan Solá<sup>11</sup> · Maria J. Quintana<sup>12</sup> · Xavier Bonfill<sup>12</sup> · Gerard Urrutia<sup>12</sup> · Pedro Sánchez-Rovira<sup>13</sup>

<sup>1</sup> Iberoamerican Cochrane Centre, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, Spain

<sup>2</sup> GEICAM Spanish Breast Cancer Group, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain

<sup>3</sup> Complejo Asistencial de Salamanca, GEICAM Spanish Breast Cancer Group, Salamanca, Spain

<sup>4</sup> Medical Oncology Unit, Centro de Investigación Biomédica en Red de Oncología, CIBERONC-ISCIII, GEICAM Spanish Breast Cancer Group, Biomedical Research Institute INCLIVA, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, Valencia, Spain

<sup>5</sup> Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Centro de Investigación Biomédica en Red de Oncología, CIBERONC-ISCIII, GEICAM Spanish Breast Cancer Group, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

<sup>6</sup> Medical Oncology Unit, Centro de Investigación Biomédica en Red de Oncología, CIBERONC-ISCIII, GEICAM Spanish Breast Cancer Group, Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona, Spain

<sup>7</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Oncología, GEICAM Spanish Breast Cancer Group, UGCI Oncología Médica, Hospitales Regional y Virgen de la Victoria, IBIMA, CIBERONC-ISCIII, Málaga, Spain

<sup>8</sup> GEICAM Spanish Breast Cancer Group, Hospital General Universitario de Elche, Alicante, Spain

<sup>9</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Oncología, GEICAM Spanish Breast Cancer Group, Hospital Universitario Fundación Jimenez Diaz, CIBERONC-ISCIII, Madrid, Spain



- 
- <sup>10</sup> Instituto Valenciano de Oncología-IVO-GEICAM Spanish Breast Cancer Group, Valencia, Spain
- <sup>11</sup> Iberoamerican Cochrane Centre, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain
- <sup>12</sup> Iberoamerican Cochrane Centre, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain
- <sup>13</sup> Medical Oncology Unit, GEICAM Spanish Breast Cancer Group, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, Spain

## 5. DISCUSIÓN

Esta Tesis tuvo como objetivos generales evaluar críticamente, a partir de los estudios primarios y las revisiones sistemáticas publicados, las evidencias disponibles sobre la efectividad y la seguridad del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama no metastásico, así como el rendimiento de la biopsia selectiva de ganglio centinela para determinar la efectividad de dicho tratamiento. A partir de esta evaluación, nos propusimos proporcionar evidencia útil sobre la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama y a partir de dicha evidencia generar recomendaciones. Como objetivos específicos nos planteamos en primer lugar comparar la eficacia y seguridad del tratamiento neoadyuvante dual *versus* la monoterapia para pacientes con cáncer de mama no metastásico subtipo HER2 positivo. En segundo lugar, quisimos determinar la exactitud diagnóstica de la biopsia selectiva de ganglio centinela en comparación con la disección axilar en pacientes con cáncer de mama que han recibido tratamiento neoadyuvante, y específicamente en el subgrupo de pacientes con cáncer de mama ganglio positivo al diagnóstico y ganglio negativo después del tratamiento neoadyuvante. A partir de estos hallazgos, nos propusimos formular recomendaciones sobre cada uno de estos temas y señalar sus fortalezas y debilidades, así como la función de las investigaciones futuras para cubrir los vacíos que persisten en el conocimiento.

### 5.1. Discusión específica derivada de los artículos que componen el compendio de la tesis

La primera pregunta de investigación era la siguiente: *¿En qué pacientes con tumores con HER2+ está indicado el doble bloqueo anti-HER2 como parte del tratamiento neoadyuvante?* Esta pregunta se respondió mediante la revisión sistemática “Quimioterapia neoadyuvante dual *versus* monoterapia para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama no metastásico subtipo HER2-positivo: una revisión sistemática y metanálisis”, que constituye la primera publicación de esta Tesis.

Esta revisión sistemática y metanálisis examinó la eficacia y la seguridad del uso de la terapia dual con dos fármacos anti HER-2 (pertuzumab más trastuzumab, o trastuzumab más lapatinib), en comparación con la monoterapia con uno de estos agentes, en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo no metastásico que reciben quimioterapia neoadyuvante. En general, se encontró que, en comparación con la monoterapia, es probable que el tratamiento dual agregado a la quimioterapia neoadyuvante se asocie a mejores resultados con respecto a la respuesta patológica completa, la respuesta clínica tumoral y la cirugía conservadora de la mama.

Con respecto a resultados importantes como la supervivencia libre de eventos y la supervivencia general, hubo una tendencia hacia mejores resultados con el tratamiento dual, pero solo fue posible incluir un número limitado de estudios y eventos en cada comparación, por lo que la confianza en estos hallazgos es menor. La revisión también encontró que la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de progresión fueron mejores en pacientes que recibieron el tratamiento combinado con lapatinib y pertuzumab.

La ocurrencia de eventos adversos, más frecuentes en los grupos que recibieron lapatinib, es motivo de preocupación ya que los problemas relacionados con la seguridad de los fármacos pueden influir en la selección y cumplimiento del tratamiento y deberían formar parte de las decisiones terapéuticas compartidas.

### ***Nuestros hallazgos en el contexto de las investigaciones actuales***

Las definiciones de respuesta completa patológica en los estudios incluidos fueron bastante homogéneas (ausencia o desaparición de células tumorales invasoras en el tumor primario). Los resultados fueron consistentes y se encontró superioridad del tratamiento dual sobre la monoterapia, hallazgos concordantes con otras revisiones previas (97,98). Los resultados también fueron similares para otros desenlaces estudiados, como la respuesta tumoral clínica y la cirugía conservadora de la mama. Sin embargo, es importante

señalar que la combinación con quimioterapia (docetaxel) en el ensayo NeoSphere (99) es diferente a la utilizada de forma rutinaria (combinación secuencial de antraciclinas y taxanos, o la combinación TCH, como en el ensayo KRISTINE (100). Las tasas de PCR en el estudio TRYPHAENA (101), en el que se administró un régimen secuencial de antraciclinas y taxanos en lugar de docetaxel fueron más altas que en el estudio NeoSphere. En otra revisión sistemática (102), a pesar del mayor número de RCp el doble bloqueo con lapatinib no ofreció mejor resultado que trastuzumab solo en cuanto a supervivencia global, con más toxicidad.

Nuestra revisión también encontró que la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de progresión fueron mejores en pacientes que recibieron terapia combinada con lapatinib y pertuzumab (103), así como en los grupos que recibieron pertuzumab más trastuzumab más docetaxel (99,104). Estos hallazgos concuerdan con un metanálisis en red que recomienda la combinación de quimioterapia más trastuzumab y pertuzumab como la mejor opción para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano (105).

Ha habido un interés creciente en la validación de diferentes biomarcadores para predecir la respuesta y los resultados del tratamiento en el cáncer de mama HER2 positivo. Una revisión de la puntuación quimioendocrina (CES, por sus siglas en inglés) basada en PAM50 evaluó la relación de la CES con la respuesta y la supervivencia en cánceres de mama HR+/HER2+ (106). Se analizaron siete estudios (incluidos los ensayos CHER-Lob y CALGB 40601), en los que las pacientes fueron tratadas con terapia dirigida a HER2, ya sea con terapia endocrina o con quimioterapia. La revisión encontró que un CES alto se asoció con una menor probabilidad de lograr PCR independientemente de las características clínicas, el tratamiento y el subtipo intrínseco (OR ajustado 0,42;  $p = 0,016$ ), y con una mejor supervivencia libre de enfermedad (SLE) (HR ajustado 0,17;  $p = 0,003$ ). En pacientes con enfermedad residual, el hazard ratio de SLE ajustado de CES fue 0,16 ( $p = 0,012$ ).

### ***Recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica para el uso del bloqueo dual en el contexto de la terapia neoadyuvante***

Varias guías de práctica clínica abordan este tema y han emitido recomendaciones sobre el uso del bloqueo dual en el contexto de NACT. Por ejemplo, la Guía ASCO (107) recomienda que se ofrezca terapia sistémica neoadyuvante a pacientes con cáncer de mama HER2 positivo o triple negativo de alto riesgo en quienes el hallazgo de enfermedad residual guiaría las recomendaciones relacionadas con la terapia adyuvante. Esta recomendación fue calificada como una recomendación fuerte basada en una evidencia que se juzgó de alta calidad. Específicamente para pacientes con ganglios positivos o de alto riesgo, la guía establece que se puede usar pertuzumab con trastuzumab en el entorno neoadyuvante (107,108). Por otro lado, los autores consideraron que a las pacientes con enfermedad HER2-positiva T1a N0 y T1b N0 no se les debe ofrecer de forma rutinaria quimioterapia neoadyuvante o agentes anti-HER2 fuera del contexto de un ensayo clínico. Sin embargo, dicha recomendación proviene de un consenso informal y representa la mejor opinión clínica del Panel de Expertos basada en la experiencia personal en el manejo del cáncer de mama.

Las guías NICE de 2018 recomiendan el uso de pertuzumab, en combinación con trastuzumab y quimioterapia, como una opción para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, inflamatorio localmente avanzado o en etapa temprana con alto riesgo de recurrencia (109). La recomendación está condicionada a la provisión de pertuzumab con el descuento pactado en el programa de acceso al medicamento.

Las guías de práctica clínica de la European Society for Medical Oncology (ESMO) no recomiendan el uso rutinario del bloqueo dual con trastuzumab/lapatinib, ya que no ha mejorado los resultados a largo plazo (110). En su artículo, los autores afirman que se puede considerar el bloqueo dual con trastuzumab/pertuzumab en pacientes de alto riesgo, definidos como N-positivo o ER-negativo, durante un año, comenzando antes o después de la cirugía.

Finalmente, la Guía de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), desarrollada con el consenso de médicos oncólogos de mama de los grupos cooperativos GEICAM y SOLTI (Grupo Colaborador Español para el Estudio, Tratamiento y Otras Estrategias Experimentales en Tumores Sólidos), concluye que se debe considerar el bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab y quimioterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que cumplen criterios para tratamiento neoadyuvante (tamaño tumoral > 2 cm y/o ganglios positivos) (111). La evidencia se calificó como de nivel II (evidencia proveniente de uno o más ensayos clínicos bien diseñados, sin aleatorización; de estudios analíticos de cohortes o de casos y controles; de múltiples series temporales; o de resultados dramáticos de experimentos no controlados). La fuerza de la recomendación fue considerada como moderada.

La segunda pregunta de investigación fue *¿Es posible realizar una biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) en aquellas pacientes con cáncer de mama con un tumor N+ clínico en el momento del diagnóstico y con tumor N0 tras el tratamiento neoadyuvante?* Esta pregunta se respondió mediante la realización de dos revisiones sistemáticas “Valor de la biopsia de ganglio linfático centinela después del tratamiento neoadyuvante: un resumen de revisiones sistemáticas”, y “Valor de la biopsia del ganglio linfático centinela en mujeres con cáncer de mama ganglio positivo en el momento del diagnóstico y tumor ganglio negativo después del tratamiento neoadyuvante: una revisión sistemática”.

Tanto el resumen general de las revisiones sistemáticas como la revisión centrada en las pacientes con ganglios inicialmente positivos que se negativizaron luego del tratamiento neoadyuvante mostraron resultados consistentes para la tasa de falsos negativos (13%-14%). No obstante, desde el punto de vista clínico, serían recomendables valores por debajo del 10%.

Las tasas de identificación del ganglio centinela (resultados agrupados 89%) también fueron consistentes entre los estudios. El resto de los desenlaces de

interés que se pretendía investigar no fueron considerados en los estudios incluidos.

### ***Nuestros hallazgos en el contexto de las investigaciones actuales***

Los análisis de subgrupos en nuestra revisión sistemática mostraron que las FNR fueron menores cuando se extirpó más de un ganglio. Nuestros hallazgos concuerdan con los encontrados en otros estudios. Tres estudios multicéntricos (ACOSOG Z107 (112), SENTINA (113), SN FNAC (114)) han demostrado una marcada reducción de las tasas de falsos negativos (TFN) con biopsia de al menos tres ganglios, marcaje previo del ganglio afectado y uso de un doble trazador. A pesar de estos hallazgos, aún no está claro cómo manejar a las pacientes en las que se identifican menos de tres ganglios centinela. Un estudio en curso, el ensayo SENOMAC (115), que incluye mujeres con no más de dos ganglios centinela metastásicos contribuirá a arrojar luz sobre este grupo particular de pacientes.

El análisis de la TIGLC según el método utilizado mostró que el mapeo dual se asoció con una mejor TIGLC. Estos hallazgos concuerdan con los del ensayo ACOSOG Z1071 (112), donde la TFN fue significativamente más baja cuando se utilizó una técnica de mapeo de agente dual en comparación con una técnica de agente único (10,8% *versus* 20,3%).

Las decisiones sobre qué pacientes cN+ deben ser tratadas con SLNB después de QTNA se deben basar no solo en la realización del procedimiento sino también en otros métodos, como la linfografía por tomografía computarizada (TC). Muy pocos estudios incluidos en nuestra revisión sistemática utilizaron la linfocintigrafía como método de mapeo de las lesiones ganglionares, por lo que no fue posible realizar análisis separados sobre la utilidad de esta técnica. No obstante, una revisión de Hamdy y cols. (116) ha señalado la utilidad de la linfografía por TC en el mapeo del SLN en el cáncer de mama y en la predicción de las metástasis del ganglio centinela. Sin embargo, su eficacia es variable y el procedimiento aún no se ha estandarizado ni generalizado, lo cual abre la posibilidad de realizar ensayos controlados

aleatorizados a gran escala para sugerir el uso de CTLG como una alternativa eficiente en el mapeo de SLN en pacientes con cáncer de mama (116).

***Recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica con respecto a la biopsia selectiva del ganglio centinela luego de la quimioterapia neoadyuvante***

El consenso del Grupo de Trabajo de Cirugía Radioguiada de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (117) recomienda que, en pacientes con ganglios positivos al diagnóstico, la BSGC después de la QTNA es factible, pero se debe seleccionar cuidadosamente a las pacientes según el cTNM (cT1-3, cN1), utilizando una técnica combinada de mapeo linfático (radiotrazador más tinción), colocando un clip en el ganglio patológico y retirándolo durante la biopsia. Nuestra revisión no encontró diferencias estadísticamente significativas en la TFN agrupada cuando se comparó el estadio ganglionar cN1 y cN1+ para apoyar esta recomendación, pero es de señalar que en el metanálisis solo se incluyeron cuatro estudios, por lo que la calidad de la evidencia fue muy baja y destaca la necesidad de realizar nuevos estudios de calidad adecuada para valorar su verdadera utilidad.

Las Guías de práctica clínica de la American Society of Clinical Oncology (ASCO, por sus siglas en inglés) para la biopsia del ganglio centinela en particular (118), destacan que, en pacientes con ganglio positivo antes de la QTNA, la BSGC tiene una tasa de falsos negativos superior al 10% cuando se realiza después de la QTNA pero dicha tasa puede mejorar con el marcaje del ganglio linfático biopsiado, así como con la utilización de marcador dual y la extirpación de más de dos ganglios.

Finalmente, una guía multidisciplinaria más reciente elaborada por la Association of Breast Surgery, Faculty of Clinical Oncology of the Royal College of Radiologists, UK Breast Cancer Group, National Coordinating Committee for Breast Pathology, and British Society of Breast Radiology (119) recomienda que las mujeres con ganglios axilares clínicamente positivos (cN1) pueden ser



consideradas con seguridad para la BSGC después de QTNA y que se deben eliminar cuatro ganglios utilizando el mapeo dual para su identificación.

Las tasas globales de falsos negativos encontradas tanto en el resumen de revisiones como en la revisión sistemática coinciden con estas cifras y se sitúan alrededor del 13%-14%, pero de manera similar se observó una disminución de dicha tasa cuando se agregó el doble mapeo linfático y la técnica quirúrgica incluyó la extirpación de más de más un ganglio centinela.

## **5.2. Discusión general de aspectos metodológicos relevantes derivados de los estudios realizados en el marco de la tesis**

La realización de revisiones sistemáticas y el desarrollo de guías de práctica clínica son herramientas fundamentales para resumir el volumen creciente de evidencia procedente de la investigación clínica y el tiempo y esfuerzo necesarios para leer e integrar las fuentes de evidencia (120).

Las revisiones sistemáticas, además de informar sobre los efectos de los tratamientos e intervenciones, son importantes también para la detección de deficiencias metodológicas de estudios previos, por ejemplo, a partir de la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios identificados; pueden proporcionar una síntesis del estado del conocimiento en un problema de salud en particular, identificando las brechas de conocimiento y estableciendo las futuras prioridades en la investigación que permitan mejorar tanto los tratamientos como las pruebas diagnósticas; a veces pueden abordar preguntas que de otro modo no podrían ser respondidas por estudios individuales; y pueden generar o evaluar teorías sobre cómo o por qué ocurren los fenómenos (121). Un claro ejemplo de lo anterior es la evaluación de los tratamientos dirigidos ("*targeted therapies*"), que utilizan sustancias o fármacos que bloquean el crecimiento del cáncer al interferir con la función de moléculas específicas responsables de la proliferación y supervivencia de las células tumorales, como los utilizados en los ensayos clínicos incluidos en nuestro estudio, y que ha generado un gran interés en los últimos años (122).

En la revisión sobre el tratamiento dual para las mujeres con cáncer de mama HER2 positivo realizada en el marco de este trabajo de tesis, se identificaron nuevos estudios realizados en diferentes sitios, y se actualizaron los estudios anteriores con información actualizada sobre el uso de biomarcadores para mejorar el diagnóstico y la efectividad del tratamiento aplicado a grupos específicos de mujeres. Además, la revisión se realizó según la metodología Cochrane de referencia para este tipo de estudios (73). Creemos que esta revisión sistemática es la más completa realizada hasta la fecha que clarifica los efectos de la terapia dual en esta situación clínica específica, lo que supone una contribución valiosa de este tipo de metodología para la toma de decisiones bien informadas en el campo del cáncer de mama.

En el caso de la BSGC, se realizó una búsqueda adicional actualizada para identificar estudios más recientes, y se incluyeron análisis de subgrupos que consideraron aspectos aún en discusión, como el rendimiento de la prueba en pacientes con diferentes estadios clínicos ganglionares, diferentes subtipos histoquímicos o diferentes estrategias quirúrgicas (número de ganglios extirpados). Además, se discutió la relevancia de las distintas alternativas para el mapeo ganglionar, el marcaje con isótopos radiactivos o el uso de técnicas auxiliares como la linfografía por tomografía computarizada y la disección ganglionar dirigida. En este caso, la revisión también se realizó según la metodología Cochrane, aunque en este caso la aplicación de la metodología de la revisión sistemática y metanálisis para las preguntas sobre rendimiento de pruebas diagnósticas es mucho más reciente y está todavía poco extendida (73). Por ello, esta revisión supone también una valiosa contribución.

Ambas revisiones sistemáticas se realizaron en el marco de una guía de práctica clínica. La elaboración de las guías de práctica clínica se debe fundamentar en una metodología sistemática con el objetivo de ayudar a las personas a tomar decisiones clínicas o relacionadas con políticas de salud (67). Estos documentos se han convertido en un componente habitual que se espera que facilite una práctica médica más consistente, efectiva y eficiente,

mejorando así los resultados sanitarios (123). Sin embargo, las guías con mucha frecuencia varían en cuanto a su calidad (72).

Como parte de la realización de los estudios se consultaron varias guías de práctica clínica que consideramos relevantes para los temas investigados. Algunas de ellas se basaban en la opinión de consenso de expertos (111, 117), mientras que otras siguieron un proceso de búsqueda sistemática de la literatura para identificar revisiones y ensayos clínicos aleatorizados sobre los cuales basar sus recomendaciones (109,110,118). En ocasiones, las recomendaciones finales se basaban en la revisión de la evidencia publicada, pero sin brindar suficientes detalles sobre el desarrollo metodológico de la guía (119).

Sin duda, el desarrollo de las guías de práctica clínica necesita de recursos suficientes en términos de personas, con una amplia gama de habilidades. El grupo constituido para sintetizar y traducir la evidencia en una guía debe ser multidisciplinario e incluir médicos expertos, metodólogos, investigadores de servicios de salud y líderes de procesos grupales, así como suficiente apoyo económico. En el centro de cada guía debe existir una o varias revisiones sistemáticas de la evidencia (124). Si se implementan adecuadamente, las GPC tienen el potencial de reducir la variabilidad y trasladar la investigación científica a la práctica clínica y, en consecuencia, mejorar la calidad y la seguridad de la atención médica (67).

Para la elaboración de la guía GEICAM se siguieron las recomendaciones esbozadas en la herramienta validada AGREE II, que brinda una manera de desarrollar, informar y evaluar las guías de práctica clínica (72). AGREE II fue desarrollada por un equipo internacional de investigadores de guías conocido como AGREE Collaboration, el cual estableció una estrategia para crear un instrumento genérico con el objetivo de evaluar el proceso de desarrollo de las guías y la presentación de los informes relacionados con el proceso de elaboración. Basado en metodologías rigurosas, AGREE consta de 23 elementos que comprenden seis dominios relacionados con la calidad de las guías de práctica clínica (Tabla 7). Fue publicada por primera vez en 2003

(125) y actualizada posteriormente en 2010 (72). Este hecho confiere a la guía GEICAM, donde se enmarcan los trabajos que componen esta tesis, de una calidad y robustez de la que adolecen otras guías sobre esta misma patología y que anticipan su utilidad para la toma de decisiones y el impacto de la misma en la práctica clínica.

**Tabla 7. Instrumento AGREE II (72). Dominios e ítems.**

<b>DOMINIOS</b>	<b>ÍTEMS</b>
Dominio 1. Alcance y objetivos	1. Los objetivos generales de la guía se describen de manera específica
	2. Las preguntas de salud incluidas se describen de manera específica
	3. La población (pacientes, público, etc.) a los que se les aplicará la guía se describen de manera específica
Dominio 2. Participación de las personas interesadas	4. El grupo de desarrollo de la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes
	5. Se han investigado los puntos de vista y las preferencias de la población objetivo (pacientes, público, etc.)
	6. Los usuarios objetivo de la guía está claramente definidos
Dominio 3. Rigor en el desarrollo de la guía	7. Se utilizaron métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia
	8. Los criterios para seleccionar la evidencia están claramente definidos
	9. Las fortalezas y limitaciones de toda la evidencia están claramente definidas
	10. Los métodos para formular las recomendaciones están claramente definidos
	11. Al formular las recomendaciones se tomaron en cuenta los beneficios para la salud, los efectos secundarios y los riesgos
	12. Existe un vínculo explícito entre las recomendaciones y la evidencia que las apoyan
	13. La guía fue revisada por expertos externos antes de su publicación
	14. Se proporciona un procedimiento para la actualización de la guía
Dominio 4. Claridad de la presentación	15. Las recomendaciones son específicas y no ambiguas
	16. Las diferentes opciones para el tratamiento de la afección o el problema de salud se presentan de manera clara
	17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables
Dominio 5. Aplicabilidad	18. La guía describe los facilitadores y las barreras para su aplicación
	19. La guía proporciona asesoría o herramientas sobre cómo se puede implementar
	20. Se han tomado en cuenta las posibles implicaciones de recursos para aplicar las recomendaciones
	21. La guía presenta los criterios de monitorización o auditoría
Dominio 6. Independencia editorial	22. Los puntos de vista de las organizaciones de financiamiento no han influido en el contenido de la guía
	23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo de desarrollo de la guía

De las revisiones sistemáticas realizadas en el marco de esta tesis, se derivan algunas consideraciones metodológicas relevantes que merecen una consideración.

### ***Calidad de la evidencia***

Un aspecto clave a la hora de interpretar adecuadamente los resultados de una revisión sistemática con metanálisis y de traducir estos resultados en recomendaciones dentro del contexto de una guía de práctica clínica es la calidad de la evidencia. Este es un concepto complejo y multidimensional que necesita ser definido y aplicado mediante el apoyo de una metodología que provea del marco conceptual adecuado para guiar los juicios implícitos en la evaluación de la calidad por los autores de las revisiones sistemáticas y de las guías.

La calidad de la evidencia para la mayoría de los hallazgos en el primer estudio fue baja a moderada. Esta calificación se debió a que varios de los ensayos incluidos tuvieron un diseño abierto, en los que ni los profesionales, las pacientes o los evaluadores estaban cegados a la intervención administrada, o hubo falta de información sobre estos aspectos clave; se encontró imprecisión en la estimación combinada de los efectos con intervalos de confianza amplios o bien se observó una heterogeneidad estadística significativa entre los resultados de los estudios incluidos en los metanálisis. Para emitir las recomendaciones finales en la Guía con respecto a las preguntas clínicas definidas, se utilizó el marco GRADE de Evidencia para la toma de decisiones (EtD), un sistema estructurado y transparente que ayuda a garantizar que se consideren todos los criterios importantes para la decisión que deba tomarse y que se utilice para ello la mejor evidencia disponible (79).

El enfoque GRADE, utilizado en el contexto de las revisiones sistemáticas que componen esta tesis y en la Guía donde éstas se enmarcan, es un componente fundamental para la evaluación de la calidad de la evidencia sintetizada durante el desarrollo de las GPC. Esta herramienta constituye un ejemplo de tres principios básicos de la Medicina Basada en la evidencia, ya que destaca

la necesidad de disponer de revisiones sistemáticas de la mejor evidencia disponible, utiliza un marco de jerarquía de la evidencia, y señala la necesidad de tomar en cuenta los valores y preferencias de los pacientes (52). El enfoque ha tomado en cuenta un amplio rango de preguntas clínicas, que incluyen el diagnóstico, el cribado, la prevención y el tratamiento (63).

Una fortaleza importante de este enfoque es la posibilidad de clasificar la calidad de la evidencia en función de la confianza que tenemos en que los resultados de nuestro estudio reflejan con mayor o menor exactitud el verdadero efecto de la intervención (126,127). Antes de tomar esta decisión, los autores de revisiones sistemáticas y los desarrolladores de guías deben identificar todos los posibles desenlaces importantes para los pacientes, incluidos los beneficios, los daños y los costos. La evaluación de la calidad de la evidencia dependerá entonces de las limitaciones (riesgo de sesgo) de los estudios incluidos, la imprecisión observada en la estimación de los efectos, la inconsistencia entre los resultados de los estudios incluidos, la falta de direccionalidad o aplicabilidad directa y el sesgo de publicación. Esta información es necesaria para que los responsables de la toma de decisiones, los médicos y los pacientes comprendan y tengan confianza en la evaluación de la calidad y la estimación del tamaño del efecto, así como en la fuerza de las recomendaciones (63,128).

**Tabla 8. Enfoque GRADE (66). Niveles de evidencia**

<b>Nivel de calidad</b>	<b>Definición</b>
<b>Alto</b>	Existe una gran seguridad en que el verdadero efecto se aproxima al de la estimación del efecto
<b>Moderado</b>	Existe una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente
<b>Bajo</b>	Existe una confianza limitada en la estimación del efecto: El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto
<b>Muy bajo</b>	Existe muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

En resumen, la toma de decisiones clínicas es compleja. En ocasiones las personas implicadas pueden no tener criterios suficientemente claros, pueden

descuidar criterios importantes, dar una importancia inapropiada a ciertos aspectos o no usar la mejor evidencia disponible para informar sus valoraciones (129). Por ello, el uso de una metodología como GRADE es imprescindible para asegurar el rigor y la consistencia en el proceso de elaboración de las recomendaciones que emanan de las GPC.

### **Superposición (solapamiento; “*overlapping*”)**

Uno de los estudios que componen este trabajo de tesis consistió en un “*overview*” o resumen de revisiones, un tipo de revisión rápida que identifica y analiza los resultados disponibles en otras revisiones sistemáticas ya disponibles. Este formato de revisión, muy utilizado en contextos donde se requiere disponer de forma rápida de información para apoyar decisiones clínicas, de políticas de salud o de cobertura que no pueden demorarse en el tiempo, entraña algunos potenciales riesgos (87).

Al sintetizar la evidencia disponible sobre un tema determinado, los investigadores pueden identificar múltiples revisiones sistemáticas relevantes que abordan las mismas (o muy similares) preguntas clínicas y que incluyen muchos de los mismos estudios primarios (superpuestos) (86). La simple suma de datos provenientes de un número cada vez mayor de estudios/revisiones, donde los estudios primarios pueden contarse más de una vez, dará como resultado un poder estadístico artificial y desproporcionado y, por lo tanto, resultados sesgados y falsamente confiables (87,130).

El alto grado de superposición detectado en el resumen de revisiones realizado dentro del trabajo de tesis significó que varios estudios fueron considerados simultáneamente en dos o más de las revisiones, dando lugar a resultados aparentemente consistentes y a una supuesta alta certeza a partir de la evidencia disponible. Este hecho es una de las limitaciones de los resúmenes de revisiones que se han descrito clásicamente, y que puede dar como resultado un aumento ficticio del poder estadístico (87,130). En este caso, se decidió describir la superposición y reconocerla como una posible limitación del



estudio, en lugar de adoptar enfoques estadísticos formales para abordar este problema.

Recientemente Bracchiglione y cols. han descrito la herramienta GROOVE (Graphical Representation of Overlap for OVERviews) (131), que intenta evaluar de una manera más simple la superposición de estudios primarios entre las revisiones sistemáticas incluidas en un resumen de revisiones. Esta herramienta se basa en un archivo en Excel que calcula automáticamente el área cubierta corregida (CCA, por sus siglas en inglés) general para una matriz completa de evidencia y, al mismo tiempo, para cada posible par de revisiones sistemáticas incluidos en la descripción general. Es decir, GROOVE calcula el CCA que tendría una matriz si solo se incluyeran dos revisiones sistemáticas y repite este proceso para cada posible par de revisiones sistemáticas. Este enfoque permite detectar pares de revisiones sistemáticas muy superpuestas en un contexto de superposición general baja, así como pares de SR no superpuestas en un contexto de superposición general alta. Además, muestra los resultados de una manera más amigable para el lector.

### **Investigación redundante**

El alto grado de superposición de los estudios entre las revisiones sistemáticas examinadas lleva a otro tema de gran importancia actual, la llamada investigación redundante (desperdicio en investigación, “*research waste*”). Los presupuestos limitados y la necesidad de no malgastar recursos escasos hacen que la priorización sea un paso obligatorio para las agencias de financiamiento. El establecimiento de prioridades se debe hacer considerando principalmente los temas de investigación necesarios de acuerdo con las necesidades reales de los pacientes y su importancia, la relación coste-efectividad y el valor social esperado (132). Glasziou y Chalmers han estimado que el 85% de las inversiones en investigación clínica terminan siendo un desperdicio evitable de investigación, que puede derivarse de cualquier etapa del proceso de investigación y su aplicación (es decir, sin tener en cuenta la regulación, la gobernanza y la gestión sobre el desarrollo de la investigación clínica) (133). Los decisores deben contar con evaluaciones precisas y actualizadas de la

evidencia para que los recursos se utilicen de la mejor manera posible. Sin embargo, el uso de evidencia rigurosa tanto para la práctica clínica como para la formulación de políticas de salud aún es limitado (131).

Los resúmenes de revisiones sistemáticas tienen como objetivo principal buscar, recuperar y sintetizar los resultados de múltiples revisiones sistemáticas (134). Para temas con una amplia base bibliográfica y un alcance amplio, los resúmenes sirven como una forma eficiente de sintetizar evidencia a nivel de revisión (135). Cuando son de alta calidad, las revisiones sistemáticas y los resúmenes de revisiones sistemáticas reducen la investigación redundante al utilizar los resultados de investigaciones ya publicadas.

### **Medidas de resultado sustitutas (subrogadas)**

Uno de los aspectos controvertidos y que también ha sido señalado por Glasziou y Chalmers como una posible explicación de la falta de impacto de la investigación clínica es el uso de criterios de valoración sustitutos o variables intermedias en los estudios de investigación.

Las definiciones de respuesta completa patológica en los estudios incluidos en nuestras revisiones fueron bastante homogéneas (ausencia o desaparición de células tumorales invasoras en el tumor primario). Los resultados fueron consistentes y se encontró superioridad del tratamiento dual sobre la monoterapia. Sin embargo, hay algunas consideraciones sobre el uso de criterios de valoración sustitutos en los estudios de cáncer, que ha sido una práctica cada vez mayor en las últimas décadas (136,137). Los medicamentos contra el cáncer aprobados sobre la base de medidas sustitutas pueden tener una duración de desarrollo más corta en comparación con los medicamentos aprobados sobre la base de la supervivencia global, siendo un criterio clave la suposición de que el efecto de la intervención en el criterio de valoración sustitutivo también produce cambios significativos para los desenlaces clínicos (137,138). De hecho, las agencias reguladoras importantes reconocen que los criterios de valoración alternativos pueden ser útiles en entornos de

enfermedades específicas (139). No obstante, estas ventajas pueden ser superadas por varias desventajas (137,138). La magnitud del beneficio asociado con los fármacos podría estar sobrestimada debido a la extrapolación de los resultados, a pesar de que no está clara la fuerza de la correlación entre los resultados sustitutos y clínicos en los ensayos de cáncer (140). Por ejemplo, la respuesta completa patológica tiene las ventajas de que puede evaluarse en estudios de un solo brazo y evaluarse antes y en estudios más pequeños, en comparación con la supervivencia general. Sin embargo, no es una medida directa del beneficio clínico ni una medida integral de la actividad del fármaco (138).

Estas limitaciones también se observaron en nuestra revisión sobre la efectividad del tratamiento dual en pacientes con cáncer de mama no metastásico. El análisis encontró que el tratamiento dual fue efectivo tanto en términos de RCp como de supervivencia general. Sin embargo, mientras que los 11 ensayos clínicos incluidos analizaron la respuesta completa patológica como medida de resultado, para la supervivencia general y la supervivencia libre de recidivas solo fue posible incluir en el metanálisis un máximo de dos estudios. El número limitado de ensayos incluidos en las comparaciones, junto con otras deficiencias de tipo metodológico, dieron lugar a que la calidad de la evidencia proveniente de estos hallazgos se disminuyera a se rebajara a moderada.

Un problema estrechamente relacionado con el tema de las medidas de resultado sustitutas es el informe selectivo de los resultados. El informe selectivo de resultados basado en la significación estadística, está muy extendido en la investigación y puede dar lugar a la sobreestimación de la eficacia de un tratamiento y la subestimación de sus efectos perjudiciales (141). El desarrollo de un conjunto de resultados fundamentales para los ensayos clínicos aleatorizados y las revisiones sistemáticas que evalúan posibles tratamientos representa la recopilación mínima de desenlaces particularmente importantes, a los que se ha llegado mediante métodos formales de consenso que involucran a profesionales de la salud, investigadores y pacientes con un determinado problema de salud (142).

Los ensayos clínicos aleatorizados se consideran el estándar de referencia para implementar nuevas terapias en la oncología clínica (143). Sin embargo, pueden estar sujetos a sesgos de diferentes tipos, lo que puede debilitar la confianza en los hallazgos y las conclusiones. En la valoración del sesgo de los ensayos incluidos en la revisión sistemática sobre la quimioterapia neoadyuvante dual, cinco estudios de los once incluidos se clasificaron como de bajo riesgo de sesgo y en tres el riesgo de sesgo fue incierto, principalmente porque no proporcionaron información sobre el método de generación de la asignación, el ocultamiento de la secuencia de aleatorización o el cegamiento de los participantes, investigadores y evaluadores. Cuatro ensayos fueron abiertos, por lo que se consideraron de alto riesgo de sesgo.

Una revisión realizada por Baradaran y cols. evaluó la variabilidad en el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en *The Cochrane Breast Cancer Review Group* hasta 2015 (en total 587 estudios). Los autores encontraron que no hubo un solo estudio que tuviera bajo riesgo de sesgo en todas las categorías, por lo que señalaron la necesidad de realizar estudios de alta calidad en el campo del cáncer de mama (144).

Una revisión realizada por Zhu y cols. (143) reportó discrepancias en los desenlaces primarios entre los estudios y los protocolos, mientras que un estudio publicado por Péron y cols. (145) encontró que entre los aspectos con un informe deficiente en un grupo de ensayos clínicos, estaban el método utilizado para generar la asignación aleatoria (adecuadamente informado en el 29% de los ensayos), si se aplicó el cegamiento y cómo (41%), el método de ocultación de la asignación (51%) y el flujo de los participantes (59%). Nuestra revisión no encontró sesgos particularmente importantes en este dominio, pues los ensayos incluidos son relativamente recientes y fueron prospectivamente registrados en la plataforma [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (146), y fue posible verificar la correspondencia entre el protocolo y el informe final publicado.

Un ejemplo de los esfuerzos por estandarizar la medición e informe de desenlaces importantes en, como mínimo, todos los ensayos clínicos

realizados en un problema de salud específico, es la iniciativa COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials) (147). Los datos sobre estudios individuales relevantes, tanto publicados como en curso, se incluyen en una base de datos gratuita y disponible públicamente en Internet. Esta base de datos es un recurso único, actualizado periódicamente, que debería servir para minimizar la duplicación de esfuerzos en el desarrollo de un conjunto de desenlaces fundamentales (148).

Otras propuestas similares incluyen las Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) (149), los Prostate Cancer Outcomes (PCO) (150), la iniciativa CROWN (CoRe Outcomes in WomeN's health) (151) y la iniciativa Core Outcome Measure for Infertility Trials (COMMIT) (142).

### **5.3. Limitaciones**

#### **Tratamiento dual en la quimioterapia neoadyuvante**

Solo para la respuesta patológica completa fue posible incluir un máximo de cuatro ensayos y un número relativamente grande de pacientes, y en algunas comparaciones solo un estudio proporcionó datos. Este hecho, junto con la información insuficiente sobre cuestiones clave como la generación de la secuencia de aleatorización y la ocultación y el cegamiento de la asignación, llevó a que la calidad de la evidencia se rebajara a 'moderada' en algunas comparaciones. Además, había dudas sobre el riesgo de otros sesgos, como el impacto de la financiación por parte de la industria. Se ha reconocido que es más probable que dichos estudios informen conclusiones estadísticas que favorezcan los tratamientos nuevos *versus* los convencionales (152).

#### **Biopsia selectiva del ganglio centinela después del tratamiento neoadyuvante**

Aunque se realizaron búsquedas exhaustivas en bases de datos relevantes, la naturaleza observacional de los estudios incluidos abre la posibilidad de que se

pasen por alto algunos artículos. No obstante, hasta donde sabemos, es la revisión sistemática más exhaustiva que evalúa específicamente el desempeño de la BSGC en mujeres con cáncer de mama temprano en las que una BSGC positiva se vuelve negativa después de la NACT.

Una limitación importante es que solo fue posible realizar el análisis del rendimiento de SLNB para el cáncer de mama HER2 positivo y no estuvieron representados en el análisis otros subtipos como el triple negativo (muy sensible al tratamiento neoadyuvante) y el luminal o el hormonal (poco sensible, donde la QTNA no es una alternativa frecuente).

Otro tema a señalar es la falta de información sobre resultados relevantes para la paciente, como la satisfacción con el tratamiento y las preferencias. La consideración de los puntos de vista de las pacientes es un aspecto importante, pero que a menudo se ignora cuando se realizan ensayos clínicos o se elaboran las guías de práctica clínica (153). Sin embargo, en los estudios incluidos hubo una significativa falta de información sobre resultados importantes para las pacientes, como la satisfacción con el tratamiento y los costes. Por lo tanto, las decisiones sobre el procedimiento más conveniente deberían tomarse junto con las pacientes, tras proporcionarles la información disponible sobre la precisión y los posibles efectos adversos asociados a cada procedimiento.

Las seis revisiones sistemáticas que se incluyeron en el resumen de revisiones analizaron una mezcla muy heterogénea de pacientes, es decir, mujeres con ganglios negativos o positivos antes de la QTNA, o ganglios positivos que se negativizaron o permanecieron positivos después del tratamiento; incluso en algunas el estado ganglionar era desconocido antes y/o después del tratamiento. Debido a estas limitaciones en el informe de los estudios, se decidió realizar una revisión sistemática *de novo* para determinar el valor de la BSGC en las mujeres con ganglio centinela positivo antes de la QTNA y negativos después de la terapia, ya que es en este subgrupo de pacientes donde existen las mayores controversias con respecto a la conducta a seguir.

## 5.4. Fortalezas

Las revisiones sistemáticas incluidas en este trabajo se llevaron a cabo siguiendo la metodología Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones e incluyeron ensayos clínicos aleatorizados. La búsqueda bibliográfica exhaustiva se complementó con la búsqueda manual en artículos y revisiones relevantes, así como con información de varios expertos en la materia.

Los protocolos de las revisiones se publicaron en PROSPERO antes de comenzar la etapa de extracción de datos. Posteriormente, el protocolo del estudio sobre el valor de la biopsia del ganglio centinela después del tratamiento neoadyuvante se modificó para incluir la revisión sistemática dirigida a analizar el valor de esta prueba diagnóstica específicamente en el subgrupo de pacientes N+ antes de la quimioterapia y N0 después del tratamiento, debido a las controversias que existían sobre este grupo particular de pacientes. El registro previo del protocolo en esta plataforma contribuyó a la transparencia de todo el proceso de la investigación.

Pasos clave como la selección de ensayos, la extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgo fueron realizados de forma independiente por dos autores con experiencia en la metodología de revisión sistemática, y la interpretación de los datos y las conclusiones se discutieron y acordaron con un panel de expertos con amplia experiencia clínica y de investigación.

En el análisis de la información se implementó un método que mostró su utilidad para detectar el grado de superposición entre las revisiones (87), lo que contribuyó al conocimiento del valor real de la biopsia de ganglio centinela en el contexto de NACT.

Finalmente, el uso de la metodología GRADE en combinación con el marco EtD permitió tener en cuenta elementos considerados clave en la toma de decisiones, como resultados críticos/importantes y evidencia económica. Este formato de presentación de evidencia mejora la comunicación de

recomendaciones de atención médica basadas en evidencia, abordando las necesidades de comunicación de los usuarios y los tomadores de decisiones (79). En este sentido, la participación en la elaboración de la guía de reconocidos expertos en el tratamiento del cáncer de mama, directamente vinculados a la atención de las pacientes, fue fundamental para una correcta valoración de la relevancia de los hallazgos y su traducción desde el punto de vista clínico y práctico.

## **5.5. Implicaciones para la práctica y la investigación**

### **Tratamiento dual en la quimioterapia neoadyuvante**

El bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab asociado a la quimioterapia puede utilizarse en pacientes con cáncer de mama HER2+ candidatas a tratamiento neoadyuvante. Esta recomendación se basa en el aumento de las tasas de RCp observadas con el bloqueo dual en comparación con la monoterapia, así como en la evidencia de beneficio del tratamiento dual en términos de supervivencia e intervalo sin enfermedad. Con respecto al uso de lapatinib dentro el esquema de tratamiento dual, no se ha encontrado que el bloqueo dual con lapatinib ofrezca mejores resultados que trastuzumab solo, y sí se han descrito efectos secundarios más frecuentes con este fármaco, lo que pudiera limitar su aceptabilidad.

Existe la necesidad de conocer el impacto del bloqueo dual en mujeres con mayor riesgo (con receptores hormonales negativos o afectación de los ganglios linfáticos). Los estudios futuros deben recopilar y proporcionar información sobre otros aspectos clínicos importantes, como la supervivencia y la aceptabilidad, y seguir estándares metodológicos rigurosos, incluido un poder estadístico adecuado. Además, son necesarios más estudios sobre biomarcadores para definir su papel en la predicción de la respuesta y la supervivencia en los diferentes subtipos de cáncer.

### **Biopsia selectiva del ganglio centinela después del tratamiento neoadyuvante**



La biopsia del ganglio centinela se puede realizar en las pacientes con cáncer de mama con tumor clínicamente N+ en el momento del diagnóstico y un tumor N0 después del tratamiento neoadyuvante, aunque es necesario ajustar el procedimiento a ciertos requisitos técnicos como el marcaje previo del ganglio afectado, el uso de doble trazador y la biopsia de al menos tres ganglios. Es recomendable descartar la carga tumoral residual en los ganglios analizados, con una correcta estadificación tumoral. Esta recomendación de tipo condicional se basa en que aún existen incertidumbres sobre el uso del doble mapeo y de marcadores junto con tecnecio y/o tinción azul, y en el hecho de que la información sobre el desempeño de la BSGC según los diferentes subgrupos de cáncer de mama todavía es insuficiente.

La investigación futura debería centrarse en desarrollar nuevos marcadores axilares más fáciles de localizar en el quirófano, que no necesiten un servicio de medicina nuclear, y que sean duraderos, de menor calibre y fabricados con materiales que sean fácilmente detectados por ecografía. Dichos estudios deben establecer umbrales de carga tumoral residual en los ganglios linfáticos que se consideren susceptibles de tratamiento con radioterapia, sin realizar linfadenectomía.

## 6. CONCLUSIONES

- El uso de doble bloqueo con combinaciones de trastuzumab y pertuzumab probablemente beneficia a las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo
- Es razonable sugerir la realización de una biopsia de ganglio centinela en pacientes tratadas con NACT, ajustando el procedimiento a determinados requisitos técnicos que probablemente se asocien a un mejor desempeño
- Se deben ampliar los estudios sobre el uso de los biomarcadores y su función en la predicción de la respuesta y la supervivencia
- Aún se necesita información sobre la efectividad del doble bloqueo en subgrupos de pacientes con diferentes perfiles de riesgo y subtipos de cáncer de mama específicos, así como sobre otros aspectos importantes como la aceptabilidad
- Las recomendaciones de las guías de práctica clínica deben provenir de revisiones sistemáticas y resúmenes de revisiones de alta calidad que proporcionen la mejor evidencia disponible, con una metodología sólida como por ejemplo la propuesta por la Colaboración Cochrane, considerada el estándar de referencia tanto para las revisiones de intervención como de diagnóstico
- Las guías de práctica clínica se deben elaborar a partir de revisiones sistemáticas bien realizadas, e incorporar como parte de su metodología habitual los criterios GRADE y el marco de Evidencia para la toma de decisiones (EtD)



## 7. REFERENCIAS

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/> [Accessed November 06, 2022]
2. <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html> [Accessed November 06, 2022]
3. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999-2014 *Incidence and Mortality Web-based Report*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2017. Available at: [www.cdc.gov/uscs](http://www.cdc.gov/uscs). [Accessed November 06, 2022]
4. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1;3(4):524-548. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.
5. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> [Accessed November 06, 2022]
6. <https://www.who.int/initiatives/global-breast-cancer-initiative/breast-cancer-inequities> [Accessed November 06, 2022]
7. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, Baili P, Rachet B, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Weir HK, Elwood JM, Tsukuma H, Koifman S, E Silva GA, Francisci S, Santaquilani M, Verdecchia A, Storm HH, Young JL; CONCORD Working Group. Cancer survival in five continents: a worldwide population based study (CONCORD). *Lancet Oncol.* 2008 Aug;9(8):730-56. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70179-7.
8. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2022. ISBN: 978-84-09-38029-9 © 2022. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). ([https://seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_ESPANA\\_2022.pdf](https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf)). [Accessed November 06, 2022]

9. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, Carlson RW, Azavedo E, Harford J. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *Cancer*. 2008 Oct 15;113(8 Suppl):2221-43. doi: 10.1002/cncr.23844.
10. <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index4.html>  
[Accessed November 06, 2022]
11. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388.
12. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, Weaver DL, Winchester DJ, Hortobagyi GN. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jul 8;67(4):290-303. doi: 10.3322/caac.21393.
13. Tang P, Skinner KA, Hicks DG. Molecular classification of breast carcinomas by immunohistochemical analysis: are we ready? *Diagn Mol Pathol*. 2009 Sep;18(3):125-32. doi: 10.1097/PDM.0b013e31818d107b. PMID: 19704256.
14. Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez P, Acuña-Aguilar LE, Gómez-Valles FO, Ramírez-Valdespino CA. Subtypes of Breast Cancer. In: Mayrovitz HN, editor. *Breast Cancer* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Aug 6. Chapter 3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/> doi:10.36255/exon-publications-breast-cancer-subtypes. [Accessed November 06, 2022]
15. Poudel P, Nyamundanda G, Patil Y, Cheang MCU, Sadanandam A. Heterocellular gene signatures reveal luminal-A breast cancer heterogeneity and differential therapeutic responses. *NPJ Breast Cancer*. 2019 Aug 2;5:21. doi: 10.1038/s41523-019-0116-8. PMID: 31396557; PMCID: PMC6677833.
16. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and

- treatments. *Int.Immunopharmacol.* 2020;84:106535. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106535>.
17. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* 2015; 24(Suppl 2):S26-35. doi: 10.1016/j.breast.2015.07.008.
  18. Mollen EWJ, Ient J, Tjan-Heijnen VCG, Boersma LJ, Miele L, Smidt ML, Vooijs MAGG. Moving Breast Cancer Therapy up a Notch. *Front. Oncol* 2018;8: 518. doi: 10.3389/fonc.2018.00518.
  19. Schettini F, Prat A. Dissecting the biological heterogeneity of HER2-positive breast cancer. *Breast.* 2021 Oct;59:339-350. doi: 10.1016/j.breast.2021.07.019. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34392185; PMCID: PMC8374722.
  20. Liu SV, Melstrom L, Yao K, Russell CA, Sener SF. Neoadjuvant therapy for breast cancer. *J Surg Oncol.* 2010 Mar 15;101(4):283-91. doi: 10.1002/jso.21446.
  21. Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, Salvadori B. Primary chemotherapy in surgically resectable breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 1995 Jul-Aug;45(4):227-43. doi: 10.3322/canjclin.45.4.227. PMID: 7600279.
  22. De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1978;1(1):53-9. doi: 10.1007/BF00253147. PMID: 373908.
  23. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, Borel C, Auclerc G, de Maublanc MA, Housset M, Forget G, Thill L, Soubrane C, et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer.* 1990 Jul 1;66(1):119-29. doi: 10.1002/1097-0142(19900701)66:1<119::aid-cncr2820660122>3.0.co;2-3. PMID: 2112976.
  24. Forrest AP, Levack PA, Chetty U, Hawkins RA, Miller WR, Smyth JF, Anderson TJ. A human tumour model. *Lancet.* 1986 Oct 11;2(8511):840-2. doi: 10.1016/s0140-6736(86)92872-2. PMID: 2876282.
  25. Smith IE, Jones AL, O'Brien ME, McKinna JA, Sacks N, Baum M. Primary medical (neo-adjuvant) chemotherapy for operable breast

- cancer. *Eur J Cancer*. 1993;29A(12):1796-9. doi: 10.1016/0959-8049(93)90133-z. PMID: 8398318.
26. Rubovszky G, Horváth Z. Recent Advances in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2017 Jun;20(2):119-131. doi: 10.4048/jbc.2017.20.2.119.
27. Steenbruggen TG, van Ramshorst MS, Kok M, Linn SC, Smorenburg CH, Sonke GS. Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer: Established Concepts and Emerging Strategies. *Drugs*. 2017 Aug;77(12):1313-1336. doi: 10.1007/s40265-017-0774-5.
28. Killelea BK, Yang VQ, Mougalian S, Horowitz NR, Puztai L, Chagpar AB, Lannin DR. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: results from the National Cancer Database. *J Am Coll Surg*. 2015 Jun;220(6):1063-9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.02.011.
29. Van de Wiel M, Dockx Y, Van den Wyngaert T, Stroobants S, Tjalma WAA, Huizing MT. Neoadjuvant systemic therapy in breast cancer: Challenges and uncertainties. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Mar;210:144-156. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.12.014.
30. Santa-Maria CA, Camp M, Cimino-Mathews A, Harvey S, Wright J, Stearns V. Neoadjuvant Therapy for Early-Stage Breast Cancer: Current Practice, Controversies, and Future Directions. *Oncology (Williston Park)*. 2015 Nov;29(11):828-38. PMID: 26573062.
31. Denduluri N, Miller K, O'Regan RM. Using a Neoadjuvant Approach for Evaluating Novel Therapies for Patients With Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 May 23;38:47-55. doi: 10.1200/EDBK\_200719. PMID: 30231324.
32. Benedi J, Gómez del Rio MA. Fármacos antineoplásicos (I). *Farmacia Profesional* 2006;20(2):60-5.
33. Benedi J, Gómez del Rio MA. Fármacos antineoplásicos (II). *Farmacia Profesional* 2006;20(3):42-7.
34. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c020.htm> [Accessed November 24, 2022]

35. Livraghi L, Garber JE. PARP inhibitors in the management of breast cancer: current data and future prospects. *BMC Med.* 2015 Aug 13;13:188. doi: 10.1186/s12916-015-0425-1.
36. Wilson FR, Coombes ME, Brezden-Masley C, Yurchenko M, Wylie Q, Douma R, Varu A, Hutton B, Skidmore B, Cameron C. Herceptin® (trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: a systematic review and cumulative network meta-analysis. *Syst. Rev* 2018;7:191. doi: 10.1186/s13643-018-0854-y. PMID: 30428932.
37. Wöckel A, Festl J, Stüber T, Brust K, Krockenberger M, Heuschmann PU, et al. Interdisciplinary Screening, Diagnosis, Therapy and Follow-up of Breast Cancer. Guideline of the DGGG and the DKG (S3-Level, AWMF Registry Number 032/045OL, December 2017) - Part 2 with Recommendations for the Therapy of Primary, Recurrent and Advanced Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018;78:1056-88. doi: 10.1055/a-0646-4630.
38. Adams CW, Allison DE, Flagella K, Presta L, Clarke J, Dybdal N, McKeever K, Sliwkowski MX. Humanization of a recombinant monoclonal antibody to produce a therapeutic HER dimerization inhibitor, pertuzumab. *Cancer Immunol Immunother.* 2006 Jun;55(6):717-27. doi: 10.1007/s00262-005-0058-x. Epub 2005 Sep 3. PMID: 16151804.
39. Allahyari A, Ehsanpour A, Ansarinejad N, Mehrzad V, Kalantari B, Raafat J, Ghadiany M, Shahi F, Gharib B, Moazed V, Khosravi A, Mirpour MH, Salari S, Mortazavizadeh S, Nekoyi A, Khani M, Sadeghi A, Gharib S, Bary A, Mirzania M, Haghightat S, Razavi SM, Emami SAH, Hosseinzadeh M, Mirbolouk M, Sadighi S, Shahrabi A, Esfahani A, Gity M, Anjidani N, Kafi H, Najafi S. Comparing efficacy and safety of P013, a proposed pertuzumab biosimilar, with the reference product in HER2-positive breast cancer patients: a randomized, phase III, equivalency clinical trial. *BMC Cancer.* 2022 Sep 7;22(1):960. doi: 10.1186/s12885-022-09895-5. PMID: 36071409; PMCID: PMC9450379.
40. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. Efficacy and safety of neoadjuvant



- pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):25-32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9. Epub 2011 Dec 6. PMID: 22153890.
41. Kreutzfeldt J, Rozeboom B, Dey N, De P. The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies. *Am J Cancer Res.* 2020 Apr 1;10(4):1045-1067. PMID: 32368385; PMCID: PMC7191090.
  42. Tesch ME, Gelmon KA. Targeting HER2 in Breast Cancer: Latest Developments on Treatment Sequencing and the Introduction of Biosimilars. *Drugs.* 2020 Nov;80(17):1811-1830. doi: 10.1007/s40265-020-01411-y. PMID: 33021725.
  43. Esposito E, Di Micco R, Gentilini OD. Sentinel node biopsy in early breast cancer. A review on recent and ongoing randomized trials. *Breast.* 2017;36:14-9. doi: 10.1016/j.breast.2017.08.006.
  44. Manca G, Rubello D, Tardelli E, Giammarile F, Mazzarri S, Boni G, Chondrogiannis S, Marzola MC, Chiacchio S, Ghilli M, Roncella M, Volterrani D, Colletti PM. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Indications, Contraindications, and Controversies. *Clin Nucl Med.* 2016;41(2):126-33. doi: 10.1097/RLU.0000000000000985.
  45. Chatterjee A, Serniak N, Czerniecki BJ. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Work in Progress. *Cancer J.* Author manuscript; available in PMC 2016 Jan 1. Published in final edited form as: *Cancer J.* 2015;21(1):7-10. doi: 10.1097/PPO.0000000000000090.
  46. Zetterlund LH, Frisell J, Zouzos A, Axelsson R, Hatschek T, de Boniface J, Celebioglu F. Swedish prospective multicenter trial evaluating sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy in clinically node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;163(1):103-10. doi: 10.1007/s10549-017-4164-1.
  47. Bing AU, Kerr GR, Jack W, Chetty U, Williams LJ, Rodger A, Dixon JM. Pooled long-term outcomes from two randomized trials of axillary node sampling with axillary radiotherapy versus axillary node clearance in

- patients with operable node-positive breast cancer. *Br J Surg*. 2016 Jan;103(1):81-7.
48. Liu J, Mao K, Jiang S, Jiang W, Chen K, Kim BY, Liu Q, Jacobs LK. The role of postmastectomy radiotherapy in clinically node-positive, stage II-III breast cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: an analysis from the NCDB. *Oncotarget*. 2016 26;7(17):24848-59. doi: 10.18632/oncotarget.6664.
49. Wiatrek R, Kruper L. Sentinel lymph node biopsy indications and controversies in breast cancer. *Maturitas*. 2011;69(1):7-10. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.02.006.
50. Moo TA, Edelweiss M, Hajiyeva S, Stempel M, Raiss M, Zabor EC, Barrio A, Morrow M. Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection? *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1488-94. doi: 10.1245/s10434-018-6429-2.
51. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992 Nov 4;268(17):2420-5. doi: 10.1001/jama.1992.03490170092032. PMID: 1404801.
52. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996 Jan 13;312(7023):71-2. doi: 10.1136/bmj.312.7023.71. PMID: 8555924; PMCID: PMC2349778.
53. Gisbert JP, Bonfill X. ¿Cómo realizar, evaluar y utilizar revisiones sistemáticas y metaanálisis? *Gastroenterol Hepatol* 2004;27(3):129-49. DOI: 10.1157/13058397.
54. Palmer SC, Craig JC, Jones A, Higgins G, Willis N, Strippoli GF. Celebrating 20 years of evidence from the Cochrane Collaboration: what has been the impact of systematic reviews on nephrology? *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Jun;30(6):871-7. doi: 10.1093/ndt/gfu232. Epub 2014 Jul 12. PMID: 25016606.
55. Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I, Gich I, Delgado-Noguera M, Rigau D, Tort S, Bonfill X, Burgers J, Schunemann H. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of

- guideline appraisal studies. *Qual Saf Health Care*. 2010 Dec;19(6):e58. doi: 10.1136/qshc.2010.042077. PMID: 21127089.
56. Glasziou P, Ogrinc G, Goodman S. Can evidence-based medicine and clinical quality improvement learn from each other? *BMJ Qual Saf*. 2011 Apr;20 Suppl 1(Suppl\_1):i13-17. doi: 10.1136/bmjqs.2010.046524. PMID: 21450763; PMCID: PMC3066698.
57. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID: 24983061.
58. Ramírez-Morera A, Tristan M, Vazquez JC. Effects of evidence-based clinical practice guidelines in cardiovascular health care quality improvements: A systematic review. *F1000Res*. 2019 Jul 10;8:1041. doi: 10.12688/f1000research.18865.3. PMID: 31656589; PMCID: PMC6790909.
59. Lunny C, Ramasubbu C, Puil L, Liu T, Gerrish S, Salzwedel DM, Mintzes B, Wright JM. Over half of clinical practice guidelines use non-systematic methods to inform recommendations: A methods study. *PLoS One*. 2021 Apr 22;16(4):e0250356. doi: 10.1371/journal.pone.0250356. PMID: 33886670; PMCID: PMC8062080.
60. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ*. 1997 Aug 15;157(4):408-16. PMID: 9275952; PMCID: PMC1227916.
61. Ricci-Cabello I, Vásquez-Mejía A, Canelo-Aybar C, Niño de Guzman E, Pérez-Bracchiglione J, Rabassa M, Rigau D, Solà I, Song Y, Neamtii L, Parmelli E, Saz-Parkinson Z, Alonso-Coello P. Adherence to breast cancer guidelines is associated with better survival outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies in EU countries. *BMC Health Serv Res*. 2020 Oct 7;20(1):920. doi: 10.1186/s12913-020-05753-x. PMID: 33028324; PMCID: PMC7542898.
62. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G,

- Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490. doi: 10.1136/bmj.328.7454.1490. PMID: 15205295; PMCID: PMC428525.
63. GRADE Working Group. *GRADE Handbook 2013*, [www.guidelinedevelopment.org/handbook](http://www.guidelinedevelopment.org/handbook) [Accessed September 9, 2022].
64. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, Phillips B, Lelgemann M, Lethaby A, Bousquet J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy*. 2009 May;64(5):669-77. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01973.x. PMID: 19210357.
65. Leeflang MM. Systematic reviews and meta-analyses of diagnostic test accuracy. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Feb;20(2):105-13. doi: 10.1111/1469-0691.12474. PMID: 24274632.
66. Brozek JL, Akl EA, Jaeschke R, Lang DM, Bossuyt P, Glasziou P, Helfand M, Ueffing E, Alonso-Coello P, Meerpohl J, Phillips B, Horvath AR, Bousquet J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies. *Allergy*. 2009 Aug;64(8):1109-16. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02083.x. Epub 2009 May 29. PMID: 19489757.
67. Vernooij RW, Sanabria AJ, Solà I, Alonso-Coello P, Martínez García L. Guidance for updating clinical practice guidelines: a systematic review of methodological handbooks. *Implement Sci*. 2014 Jan 2;9:3. doi: 10.1186/1748-5908-9-3. PMID: 24383701; PMCID: PMC3904688.
68. Martínez García L, Arévalo-Rodríguez I, Solà I, Haynes RB, Vandvik PO, Alonso-Coello P; Updating Guidelines Working Group. Strategies for monitoring and updating clinical practice guidelines: a systematic review.

- Implement Sci. 2012 Nov 19;7:109. doi: 10.1186/1748-5908-7-109. PMID: 23164220; PMCID: PMC3520818.
69. Alonso-Coello P, Martínez García L, Carrasco JM, Solà I, Qureshi S, Burgers JS; Updating Guidelines Working Group. The updating of clinical practice guidelines: insights from an international survey. *Implement Sci.* 2011 Sep 13;6:107. doi: 10.1186/1748-5908-6-107. PMID: 21914177; PMCID: PMC3191352.
70. Shekelle P, Woolf S, Grimshaw JM, Schünemann HJ, Eccles MP. Developing clinical practice guidelines: reviewing, reporting, and publishing guidelines; updating guidelines; and the emerging issues of enhancing guideline implementability and accounting for comorbid conditions in guideline development. *Implement Sci.* 2012 Jul 4;7:62. doi: 10.1186/1748-5908-7-62. PMID: 22762242; PMCID: PMC3503794.
71. <https://guia-cancerdemama-neoadyuvancia.geicam.org/home/init>. [Accessed November 06, 2022]
72. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ.* 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. PMID: 20603348; PMCID: PMC3001530.
73. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook). [Accessed September 9, 2022]
74. Tricco AC, Antony J, Zarin W, Striffler L, Ghassemi M, Ivory J, Perrier L, Hutton B, Moher D, Straus SE. A scoping review of rapid review methods. *BMC Med.* 2015 Sep 16;13:224. doi: 10.1186/s12916-015-0465-6.
75. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.

76. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):395-400. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012.
77. Treweek S, Oxman AD, Alderson P, Bossuyt PM, Brandt L, Brožek J, Davoli M, Flottorp S, Harbour R, Hill S, Liberati A, Liira H, Schünemann HJ, Rosenbaum S, Thornton J, Vandvik PO, Alonso-Coello P; DECIDE Consortium. Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence (DECIDE): protocol and preliminary results. *Implement Sci.* 2013 Jan 9;8:6. doi: 10.1186/1748-5908-8-6.
78. Rosenbaum SE, Moberg J, Glenton C, Schünemann HJ, Lewin S, Akl E, Mustafa RA, Morelli A, Vogel JP, Alonso-Coello P, Rada G, Vásquez J, Parmelli E, Gülmezoglu AM, Flottorp SA, Oxman AD. Developing Evidence to Decision Frameworks and an Interactive Evidence to Decision Tool for Making and Using Decisions and Recommendations in Health Care. *Glob Chall.* 2018 Jan 10;2(9):1700081. doi: 10.1002/gch2.201700081.
79. Lafranconi A, Pylkkänen L, Deandrea S, Bramesfeld A, Lerda D, Neamțiu L, Saz-Parkinson Z, Posso M, Rigau D, Sola I, Alonso-Coello P, Martinez-Zapata MJ. Intensive follow-up for women with breast cancer: review of clinical, economic and patient's preference domains through evidence to decision framework. *Health Qual Life Outcomes.* 2017 Oct 19;15(1):206. doi: 10.1186/s12955-017-0779-5.
80. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook). [Accessed September 9, 2022].
81. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical

- Epidemiology. J. Clin. Epidemiol 2011;64:380-2. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.011.
82. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
83. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020.
84. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
85. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
86. Pollock M, Fernandes RM, Newton AS, Scott SD, Hartling L. A decision tool to help researchers make decisions about including systematic reviews in overviews of reviews of healthcare interventions. *Syst Rev*. 2019 Jan 22;8(1):29. doi: 10.1186/s13643-018-0768-8.
87. Pieper D, Antoine SL, Mathes T, Neugebauer EA, Eikermann M. Systematic review finds overlapping reviews were not mentioned in every other overview. *J Clin Epidemiol*. 2014 Apr;67(4):368-75. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.11.007.
88. Vazquez JC, Antolin S, Ruiz-Borrego M, Servitja S, Alba E, Barnadas A, Lluch A, Martin M, Rodriguez-Lescure A, Sola I, Bonfill X, Urrutia G, Sanchez-Rovira P. Dual neoadjuvant blockade plus chemotherapy versus monotherapy for the treatment of women with non-metastatic HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis.

- Clin Transl Oncol. 2022 Nov 22. doi: 10.1007/s12094-022-02998-2. Epub ahead of print. PMID: 36417083.
89. Vázquez JC, Piñero A, de Castro FJ, Lluch A, Martín M, Barnadas A, Alba E, Rodríguez-Lescure Á, Rojo F, Giménez J, Solá I, Quintana MJ, Bonfill X, Urrutia G, Sánchez-Rovira P. The value of sentinel lymph-node biopsy after neoadjuvant therapy: an overview. Clin Transl Oncol. 2022 Sep;24(9):1744-1754. doi: 10.1007/s12094-022-02824-9. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35414152.
90. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. Am J Surg. 2016 Nov;212(5):969-81. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.07.018. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27671032.
91. Mocellin S, Goldin E, Marchet A, Nitti D. Sentinel node biopsy performance after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 2016 Jan 15;138(2):472-80. doi: 10.1002/ijc.29644. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26084763.
92. Tee SR, Devane LA, Evoy D, Rothwell J, Geraghty J, Prichard RS, McDermott EW. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. Br J Surg. 2018 Nov;105(12):1541-52. doi: 10.1002/bjs.10986. PMID: 30311642.
93. Shirzadi A, Mahmoodzadeh H, Qorbani M. Assessment of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in two subgroups: Initially node negative and node positive converted to node negative - A systemic review and meta-analysis. J Res Med Sci. 2019 Feb 25;24:18. doi: 10.4103/jrms.JRMS\_127\_18. PMID: 30988686; PMCID: PMC6421883.
94. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg. 2019



- Mar;269(3):432-42. doi: 10.1097/SLA.0000000000003075. PMID: 30312200; PMCID: PMC6369968.
95. Geng C, Chen X, Pan X, Li J. The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Sep 8;11(9):e0162605. doi: 10.1371/journal.pone.0162605. PMID: 27606623; PMCID: PMC5015960.
96. Vázquez JC, Piñero A, de Castro FJ, Lluch A, Martín M, Barnadas A, Alba E, Rodríguez-Lescure Á, Rojo F, Giménez J, Solá I, Quintana MJ, Bonfill X, Urrutia G, Sánchez-Rovira P. The value of sentinel lymph-node biopsy in women with node-positive breast cancer at diagnosis and node-negative tumour after neoadjuvant therapy: a systematic review. *Clin Transl Oncol*. 2022 Sep 25. doi: 10.1007/s12094-022-02953-1. Epub ahead of print. PMID: 36153763.
97. Hicks M, Macrae ER, Abdel-Rasoul M, Layman R, Friedman S, Querry J, et al. Neoadjuvant Dual HER2-Targeted Therapy With Lapatinib and Trastuzumab Improves Pathologic Complete Response in Patients With Early Stage HER2-Positive Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Prospective Clinical Trials. *The Oncologist* 2015;20:337-43. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0334.
98. Chen ZL, Shen YW, Li ST, Li CL, Zhang LX, Yang J, et al. The efficiency and safety of trastuzumab and lapatinib added to neoadjuvant chemotherapy in Her2-positive breast cancer patients: a randomized meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016;9:3233-47. doi: 10.2147/OTT.S106055.
99. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17:791-800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
100. Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, Huang CS, Harbeck N, Valero V, et al. Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Three-Year

- Outcomes From the Phase III KRISTINE Study. *J. Clin. Oncol* 2019;37:2206-16. doi: 10.1200/JCO.19.00882.
101. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann. Oncol* 2013;24:2278-84. doi: 10.1093/annonc/mdt182.
  102. Clavarezza M, Puntoni M, Gennari A, Paleari L, Provinciali N, D'Amico M, DeCensi A. Dual Block with Lapatinib and Trastuzumab versus Single-Agent Trastuzumab Combined with Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment of HER2-Positive Breast Cancer: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Clin. Cancer Res* 2016;22:4594-4603. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1881.
  103. Huober J, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Untch M, Fumagalli D, et al. Survival outcomes of the NeoALTTO study (BIG 1-06): updated results of a randomised multicenter phase III neoadjuvant clinical trial in patients with HER2-positive primary breast cancer. *Eur. J. Cancer* 2019;118:169-77. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.038.
  104. Shao Z, Pang D, Yang H, Li W, Wang S, Cui S, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for Patients With Early or Locally Advanced ERBB2-Positive Breast Cancer in Asia: The PEONY Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Mar 1;6(3):e193692. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.3692.
  105. Debiasi M, Polanczyk CA, Ziegelmann P, Barrios C, Cao H, Dignam JJ, et al. Efficacy of Anti-HER2 Agents in Combination With Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy for Early and Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer Patients: A Network Meta-Analysis. *Front Oncol* 2018;8:156. doi: 10.3389/fonc.2018.00156.
  106. Pascual T, Fernandez-Martinez A, Tanioka M, Dieci MV, Pernas S, Gavila J, Guarnieri V, Cortes J, Villagrasa P, Chic N, Vidal M, Adamo B, Muñoz M, Griguolo G, Llombart A, Conte P, Oliveira M, Conte B, Paré L, Galvan P, Carey LA, Perou CM, Prat A. Independent Validation of the PAM50-Based Chemo-Endocrine Score (CES) in Hormone Receptor-

- Positive HER2-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Anti-HER2-Based Therapy. *Clin Cancer Res.* 2021 Jun 1;27(11):3116-3125. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-410.
107. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, Harvey BE, Hershman DL. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021 May 1;39(13):1485-1505. doi: 10.1200/JCO.20.03399. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33507815; PMCID: PMC8274745.
108. Tamirisa N, Hunt KK. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *Ann Surg Oncol.* 2022 Mar;29(3):1489-1492. doi: 10.1245/s10434-021-11223-3. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34989940.
109. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline. Published 18 July 2018. [www.nice.org.uk/guidance/ng101](http://www.nice.org.uk/guidance/ng101). [Accessed 16 October 2022]
110. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E; ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019 Aug 1;30(8):1194-1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30(10):1674.
111. Ayala de la Peña F, Andrés R, Garcia-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, Pernas S, Prat A, Servitja S, Ciruelos E. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019 Jan;21(1):18-30. doi: 10.1007/s12094-018-1973-6. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30443868; PMCID: PMC6339657.
112. Boguey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Kuerer HM, Bowling M, Flippo-Morton TS, Byrd DR, Ollila DW, Julian TB, McLaughlin SA, McCall L, Symmans WF, Le-Petross HT, Haffty BG, Buchholz TA, Nelson H, Hunt KK; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer:

- the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455-61. doi: 10.1001/jama.2013.278932.
113. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, Lebeau A, Liedtke C, von Minckwitz G, Nekljudova V, Schmatloch S, Schrenk P, Staebler A, Untch M. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609-18. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
114. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, Meterissian S, Arnaout A, Brackstone M, McCready DR, Karp SE, Trop I, Lisbona A, Wright FC, Younan RJ, Provencher L, Patocskai E, Omeroglu A, Robidoux A. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):258-64. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7827. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25452445.
115. de Boniface J, Frisell J, Andersson Y, Bergkvist L, Ahlgren J, Rydén L, Olofsson Bagge R, Sund M, Johansson H, Lundstedt D; SENOMAC Trialists' Group. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial. *BMC Cancer*. 2017 May 26;17(1):379. doi: 10.1186/s12885-017-3361-y. PMID: 28549453; PMCID: PMC5446737.
116. Hamdy O, Farouk O, El-Badrawy A, Denewer A, Setit A. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by CT lymphography; History, evolution and current applications. *Breast Dis*. 2021;40(4):219-225. doi: 10.3233/BD-201046. PMID: 33935052.
117. Ruano-Pérez R, Rebollo-Aguirre AC, García-Talavera San Miguel P, Díaz-Expósito R, Vidal-Sicart S, Cordero-García JM, Carrera-Salazar D, Rioja-Martín ME. Actualización de la biopsia del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama sin y con afectación ganglionar al diagnóstico. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2018;37(1):63-70.
118. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-

- Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35:561-4.
119. Gandhi A, Coles C, Makris A, Provenzano E, Goyal A, Maxwell AJ, Doughty J. Axillary surgery following neoadjuvant chemotherapy - multidisciplinary guidance from the Association of Breast Surgery, Faculty of Clinical Oncology of the Royal College of Radiologists, UK Breast Cancer Group, National Coordinating Committee for Breast Pathology and British Society of Breast Radiology. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019;31(9):664–8.
120. Grimshaw JM, Eccles MP, Lavis JN, Hill SJ, Squires JE. Knowledge translation of research findings. *Implement Sci*. 2012 May 31;7:50. doi: 10.1186/1748-5908-7-50. PMID: 22651257; PMCID: PMC3462671.
121. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057; PMCID: PMC8005924.
122. Masoud V, Pagès G. Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. *World J Clin Oncol*. 2017 Apr 10;8(2):120-134. doi: 10.5306/wjco.v8.i2.120. PMID: 28439493; PMCID: PMC5385433.
123. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ*. 1999 Feb 20;318(7182):527-30. doi: 10.1136/bmj.318.7182.527. PMID: 10024268; PMCID: PMC1114973.
124. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ*. 1999 Feb 27;318(7183):593-6. doi: 10.1136/bmj.318.7183.593. PMID: 10037645; PMCID: PMC1115034.

125. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*. 2003 Feb;12(1):18-23. doi: 10.1136/qhc.12.1.18. PMID: 12571340; PMCID: PMC1743672.
126. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):401-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015. Epub 2011 Jan 5. PMID: 21208779.
127. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008 May 3;336(7651):995-8. doi: 10.1136/bmj.39490.551019.BE. PMID: 18456631; PMCID: PMC2364804.
128. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, Nasser M, Meerpohl J, Post PN, Kunz R, Brozek J, Vist G, Rind D, Akl EA, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013. Epub 2013 Jan 9. PMID: 23312392.
129. Moberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, Glenton C, Lewin S, Morelli A, Rada G, Alonso-Coello P; GRADE Working Group. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. *Health Res Policy Syst*. 2018 May 29;16(1):45. doi: 10.1186/s12961-018-0320-2. PMID: 29843743; PMCID: PMC5975536.
130. Ballard M, Montgomery P. Risk of bias in overviews of reviews: a scoping review of methodological guidance and four-item checklist. *Res Synth Methods*. 2017 Mar;8(1):92-108. doi: 10.1002/jrsm.1229.
131. Pérez-Bracchiglione J, Meza N, Bangdiwala SI, Niño de Guzmán E, Urrútia G, Bonfill X, Madrid E. Graphical Representation of Overlap for OVERviews: GROOVE tool. *Res Synth Methods*. 2022 May;13(3):381-388. doi: 10.1002/jrsm.1557. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35278030.

132. Bracchiglione J, Meza N, Franco JVA, Escobar Liquitay CM, Munoz SR, Urrutia G, Madrid E. Mapping Chilean clinical research: a protocol for a scoping review and multiple evidence gap maps. *BMJ Open*. 2022 Jun 20;12(6):e057555. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057555. PMID: 35725258; PMCID: PMC9214414.
133. Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, Boutron I, Clarke M, Julious S, Michie S, Moher D, Wager E. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet*. 2014 Jan 18;383(9913):267-76. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62228-X. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24411647.
134. Lunny C, Brennan SE, McDonald S, McKenzie JE. Evidence map of studies evaluating methods for conducting, interpreting and reporting overviews of systematic reviews of interventions: rationale and design. *Syst Rev*. 2016 Jan 6;5:4. doi: 10.1186/s13643-015-0178-0. PMID: 26739283; PMCID: PMC4702312.
135. Lunny C, Ramasubbu C, Gerrish S, Liu T, Salzwedel DM, Puil L, Mintzes B, Wright JJ. Impact and use of reviews and 'overviews of reviews' to inform clinical practice guideline recommendations: protocol for a methods study. *BMJ Open*. 2020 Jan 20;10(1):e031442. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031442. PMID: 31964662; PMCID: PMC7044835.
136. Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1389-98. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2829.
137. Naci H, Davis C, Savović J, Higgins JPT, Sterne JAC, Gyawali B, Romo-Sandoval X, Handley N, Booth CM. Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency, 2014-16: cross sectional analysis. *BMJ*. 2019;366:l5221. doi: 10.1136/bmj.l5221.
138. Wilson MK, Karakasis K, Oza AM. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *Lancet Oncol*. 2015;16:e32-42. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70375-4.

139. Wilson MK, Collyar D, Chingos DT, Friedlander M, Ho TW, Karakasis K, Kaye S, Parmar MK, Sydes MR, Tannock IF, Oza AM. Outcomes and endpoints in cancer trials: bridging the divide. *Lancet Oncol*. 2015;16:e43-52. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70380-8.
140. Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval. *JAMA Intern Med*. 2019;179:906-13. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0462.
141. Duffy JMN, Ziebland S, von Dadelszen P, McManus RJ. Tackling poorly selected, collected, and reported outcomes in obstetrics and gynecology research. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Jan;220(1):71.e1-71.e4. doi: 10.1016/j.ajog.2018.09.023. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30273584.
142. Duffy JMN, AlAhwany H, Bhattacharya S, Collura B, Curtis C, Evers JLH, Farquharson RG, Franik S, Giudice LC, Khalaf Y, Knijnenburg JML, Leeners B, Legro RS, Lensen S, Vazquez-Niebla JC, Mavrelos D, Mol BWJ, Niederberger C, Ng EHY, Otter AS, Puscasiu L, Rautakallio-Hokkanen S, Repping S, Sarris I, Simpson JL, Strandell A, Strawbridge C, Torrance HL, Vail A, van Wely M, Vercoe MA, Vuong NL, Wang AY, Wang R, Wilkinson J, Youssef MA, Farquhar CM; Core Outcome Measure for Infertility Trials (COMMIT) initiative. Developing a core outcome set for future infertility research: an international consensus development study†‡. *Hum Reprod*. 2020 Dec 1;35(12):2725-2734. doi: 10.1093/humrep/deaa241. PMID: 33252685; PMCID: PMC7744160.
143. Zhu H, Chen S, Xie P, Yang G, Zhong Z, Zhang H, Du Y. Quality of Reporting in Oncology Randomized Controlled Trials: From 2011 to 2015. *Cancer Control*. 2018 Jan-Mar;25(1):1073274818781309. doi: 10.1177/1073274818781309. PMID: 29895186; PMCID: PMC6028167.
144. Baradaran H, Beigzali S, Farshbaf S, Shamshirian A, Haj Ebrahimi S. Quality Assessment of RCTs in Cochrane Breast Cancer Review group. *Int J Med Invest* 2017.6(2):59-70.
145. Péron J, Pond GR, Gan HK, Chen EX, Almufti R, Maillet D, You B. Quality of reporting of modern randomized controlled trials in medical oncology: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Jul



- 3;104(13):982-9. doi: 10.1093/jnci/djs259. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22761273.
146. <https://www.clinicaltrials.gov> [Accessed December 21, 2022]
147. Gargon E. The COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials) Initiative. *Maturitas*. 2016 Sep;91:91-2. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.06.007. Epub 2016 Jun 9. PMID: 27451326.
148. Williamson P, Clarke M. The COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials) Initiative: Its Role in Improving Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 13;(5):ED000041. doi: 10.1002/14651858.ED000041. PMID: 22592744.
149. Boers M, Beaton DE, Shea BJ, Maxwell LJ, Bartlett SJ, Bingham CO 3rd, Conaghan PG, D'Agostino MA, de Wit MP, Gossec L, March L, Simon LS, Singh JA, Strand V, Wells GA, Tugwell P. OMERACT Filter 2.1: Elaboration of the Conceptual Framework for Outcome Measurement in Health Intervention Studies. *J Rheumatol*. 2019 Aug;46(8):1021-1027. doi: 10.3899/jrheum.181096. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30770515.
150. Kowalski C, Carl G, Feick G, Wesselmann S. The Prostate Cancer Outcomes (PCO) study in prostate cancer centres certified by the German Cancer Society. *Strahlenther Onkol*. 2021 Feb;197(2):116-117. doi: 10.1007/s00066-020-01655-3. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32548712.
151. Khan K; Chief Editors of Journals participating in The CROWN Initiative. The CROWN Initiative: Journal editors invite researchers to develop core outcomes in women's health. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019 May;57:e1-e4. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.06.002. Epub 2014 Jul 22. PMID: 25134450.
152. Clifford TJ, Barrowman NJ, Moher D. Funding source, trial outcome and reporting quality: are they related? Results of a pilot study. *BMC Health Serv. Res* 2002;2:18. doi: 10.1186/1472-6963-2-18.
153. Selva A, Sanabria AJ, Pequeño S, Zhang Y, Solà I, Pardo-Hernandez H, Selva C, Schünemann H, Alonso-Coello P. Incorporating patients' views in guideline development: a systematic review of guidance documents. *J Clin Epidemiol*. 2017 Aug;88:102-112. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.018. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28579379.

## 8. ANEXOS

### 8.1. Estrategias de búsqueda

Artículo *“Quimioterapia neoadyuvante dual versus monoterapia para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama no metastásico subtipo HER2-positivo: una revisión sistemática y metanálisis”*

MEDLINE PubMed

#1 neoadjuvan\*[tiab]

#2 early breast[ti]

#3 operable[ti] AND breast[ti]

#4 locally advanced[ti] AND breast[ti]

#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

#6 dual target\*[tiab]

#7 dual inhibition[tiab]

#8 (dual[tiab] OR double[tiab]) AND block\*[tiab]

#9 trastuzumab[tiab] OR trastuzumab[nm]

#10 lapatinib[tiab] OR pertuzumab[tiab] OR lapatinib[nm] OR pertuzumab[nm]

#11 #9 AND #10

#12 #6 OR #7 OR #8 OR #11

#13 #5 AND #12

EMBASE

#1 neoadjuvan\*:ti,ab

#2 (early NEXT/3 breast):ti

#3 (operable NEXT/5 breast):ti

#4 (locally NEXT/1 advanced NEXT/5 breast):ti

#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

#6 (dual NEXT/1 target\*):ti,ab

#7 (dual NEXT/1 inhibition):ti,ab

#8 (dual NEXT/3 block\*):ti,ab

#9 (double NEXT/3 block\*):ti,ab

#10 trastuzumab:ti,ab  
#11 lapatinib:ti,ab  
#12 pertuzumab:ti,ab  
#13 #11 OR #12  
#14 #10 AND #13  
#15 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #14  
#16 #5 AND #15

Cochrane Central Register of Controlled Trials, July 12, 2022

#1 neoadjuvan\*:ti,ab  
#2 (early NEAR/5 breast):ti  
#3 (operable NEAR/5 breast):ti  
#4 (locally NEXT advanced):ti NEAR/5 breast:ti  
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4  
#6 (dual NEAR/3 target\*):ti,ab  
#7 (dual NEAR/2 inhibition):ti,ab  
#8 (dual OR double):ti,ab NEAR/5 block\*:ti,ab  
#9 trastuzumab:ti,ab  
#10 lapatinib:ti,ab  
#11 pertuzumab  
#12 #10 OR #11  
#13 #9 AND #12  
#14 #6 OR #7 OR #8 OR #13  
#15 #5 AND #14

Artículos *“Valor de la biopsia de ganglio linfático centinela después del tratamiento neoadyuvante: un resumen de revisiones sistemáticas”*, y *“Valor de la biopsia del ganglio linfático centinela en mujeres con cáncer de mama ganglio positivo en el momento del diagnóstico y tumor ganglio negativo después del tratamiento neoadyuvante: una revisión sistemática”*

## MEDLINE

PubMed

#1 "Breast Neoplasms"[Mesh]  
#2 breast[tiab]  
#3 #1 OR #2  
#4 "Sentinel Lymph Node Biopsy"[Mesh]  
#5 sentinel lymph node\*[tiab]  
#6 sentinel node biops\*[tiab]  
#7 SLNB[tiab]  
#8 SLN[tiab]  
#9 lymph node positivity[tiab]  
#10 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9  
#11 node positive[tiab]  
#12 positive lymph node\*[tiab]  
#13 axillary[tiab]  
#14 ALND[tiab]  
#15 ALN[tiab]  
#16 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15  
#17 "Neoadjuvant Therapy"[Mesh]  
#18 neo adjuvant chemotherapy[tiab]  
#19 neoadjuvant chemotherapy[tiab]  
#20 NAC[tiab]  
#21 preoperative chemotherapy[tiab]  
#22 pre operative chemotherapy[tiab]  
#23 primary[ti]  
#24 #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23  
#25 #3 AND #9 AND #15 AND #24

EMBASE

Embase.com

#1 (neoadjuvan\* NEAR/5 (chemotherapy OR treatment)):ti,ab

#2 (sentinel NEXT/5 node\* NEXT/2 biops\*):ti,ab

#3 #1 AND #2

## 8.2. Material Suplementario. Tablas, Gráficos y Figuras

### Quimioterapia neoadyuvante dual versus monoterapia para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama no metastásico subtipo HER2-positivo: una revisión sistemática y metanálisis

#### Resumen de los hallazgos

Tabla S1. Taxano más trastuzumab más lapatinib comparado con taxano más lapatinib para el tratamiento neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama HER2+

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC del 95%)	Efectos absolutos anticipados (IC del 95%)			Certeza	Qué sucede
		Sin tax + lapat + trastz	Con tax + lapat + trastz	Diferencia		
Respuesta Completa patológica (RCp) Nº de participantes: 585 (3 ECA)	OR 3,18 (2,23 a 4,53)	26,5%	53,4% (44,5 a 62)	26,9% más (18,1 más a 35,5 más)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	La evidencia indica que taxano más lapatinib más trastuzumab puede dar lugar a un gran aumento en la RCp

a. Un ensayo abierto con alto riesgo de sesgo

**Tabla S2. Taxano más trastuzumab más lapatinib comparado con taxano más trastuzumab para el tratamiento neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama HER2+**

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC del 95%)	Efectos absolutos anticipados (IC del 95%)			Certeza	Qué sucede
		Sin tax + lapat + trastz	Con tax + lapat + trastz	Diferencia		
Respuesta Completa patológica (RCp) Nº de participantes: 631 (3 ECA)	OR 1,90 (1,38 a 2,61)	30,4%	45,3% (37,6 a 53,2)	14,9% más (7,2 más a 22,9 más)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	La evidencia indica que taxano más lapatinib más trastuzumab puede dar lugar a un gran aumento en la RCp

a. Un ensayo abierto con alto riesgo de sesgo

**Tabla S3. Taxano más CEF más trastuzumab más lapatinib comparado con taxano más CEF más lapatinib para el tratamiento neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama HER2+**

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC del 95%)	Efectos absolutos anticipados (IC del 95%)			Certeza	Qué sucede
		Sin tax + CEF + trastz + lapat	Con tax + CEF + trastz + lapat	Diferencia		
Respuesta Completa patológica (RCp) Nº de participantes: 224 (3 ECA)	OR 2,47 (1,41 a 4,24)	36,8%	59,0% (45,1 a 71,2)	22,2% más (8,3 más a 34,4 más)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	La evidencia indica que taxano más CEF más lapatinib más trastuzumab probablemente da lugar a un gran aumento en la RCp

a. Información escasa sobre aspectos clave como la generación de la secuencia, el enmascaramiento de la asignación y el cegamiento de las participantes, los profesionales y los evaluadores

**Tabla S4. Taxano más CEF plus trastuzumab más lapatinib comparado con taxano más CEF más trastuzumab para el tratamiento neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama HER2+**

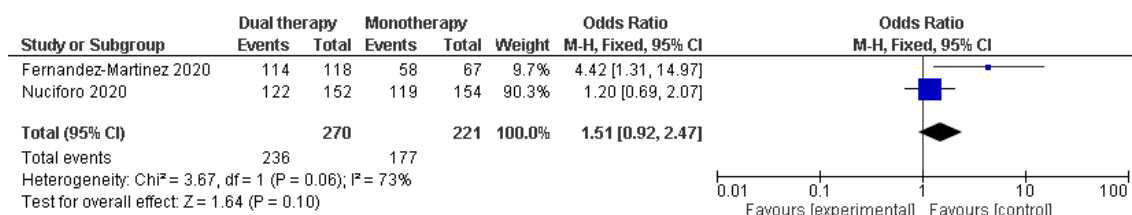
Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC del 95%)	Efectos absolutos anticipados (IC del 95%)			Certeza	Qué sucede
		Sin tax + CEF + trastz + lapat	Con tax + CEF + trastz + lapat	Diferencia		
Respuesta Completa patológica (RCp) Nº de participantes: 251 (3 ECA)	OR 1,89 (1,13 a 3,16)	44,3%	60,0% (47,3 a 71,5)	15,8% más (3 más to 27,2 más)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	La evidencia indica que taxano más CEF más lapatinib más trastuzumab probablemente da lugar a un gran aumento en la RCp

a. Falta de información acerca del cegamiento de las participantes, los profesionales y los evaluadores

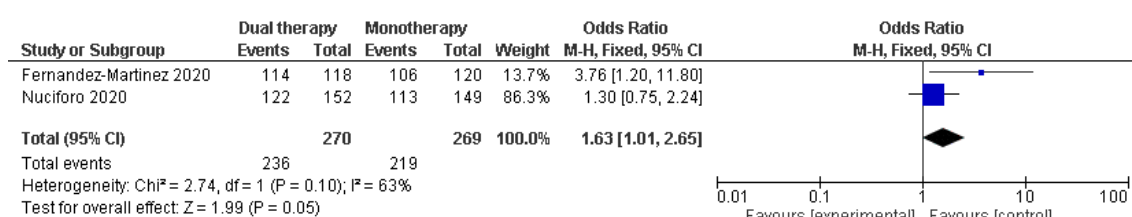


## Gráfico S1. Comparación taxano más tratamiento dual versus taxano más lapatinib o trastuzumab. Supervivencia general

Taxano más tratamiento dual versus taxano más lapatinib

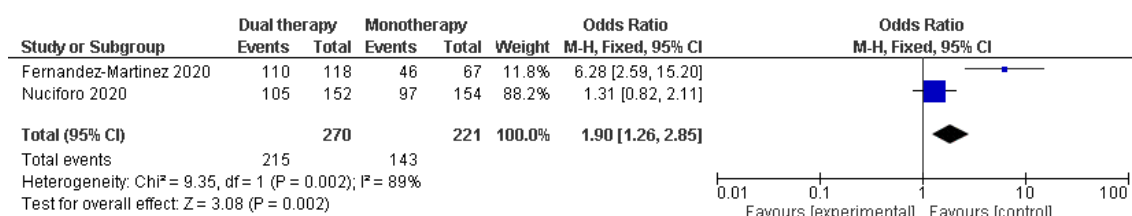


Taxano más tratamiento dual versus taxano más trastuzumab



## Gráfico S2. Comparación taxano más tratamiento dual versus taxano más lapatinib o trastuzumab. Supervivencia libre de eventos

Taxano más tratamiento dual versus taxano más lapatinib



Taxano más tratamiento dual versus taxano más trastuzumab

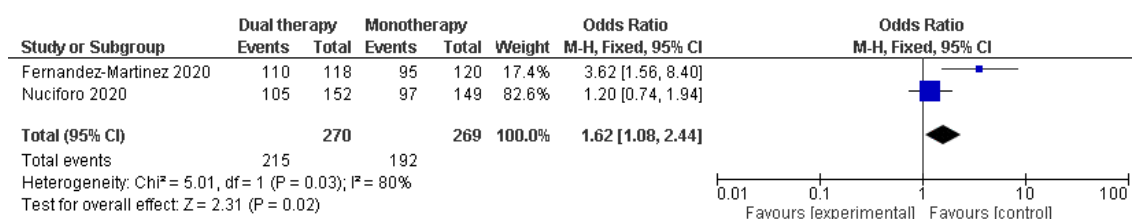


Tabla S5. Resumen de la evaluación de la pregunta de investigación

PREGUNTA CLÍNICA: En mujeres con cáncer de mama HER2 positivo no metastásico, ¿el bloqueo dual anti HER2 es mejor que la monoterapia con respecto a resultados clínicos importantes?		
CRITERIOS	EVALUACIÓN	COMENTARIOS
Efectos deseables	Efecto grande	- Aumento de las tasas de RCp proporcionadas por el bloqueo dual en comparación con la monoterapia - Mejores resultados para la respuesta clínica tumoral y la cirugía conservadora de mama
Efectos indeseables	Efecto moderado	- Todos los estudios incluidos encontraron un aumento en la frecuencia de eventos adversos grado 1-2 y 3-4 en los grupos de lapatinib - Un estudio encontró que los eventos adversos fueron más frecuentes en los grupos en los que se administró paclitaxel - Un estudio encontró una ocurrencia similar de eventos adversos graves en ambos grupos - Un estudio informó una toxicidad similar entre los grupos lapatinib y lapatinib + trastuzumab
Certeza de la evidencia	Efecto moderado	Fuentes de incertidumbre (no se han identificado estudios que evalúen el impacto de agregar pertuzumab al régimen TCH o trastuzumab combinado con antraciclinas y taxanos; el bloqueo dual con lapatinib puede no ofrecer mejores resultados que trastuzumab solo en mujeres con receptores hormonales negativos)
Valores	Desconocido	Se desconoce la posible importancia otorgada por las pacientes a los resultados
Certeza en cuanto a costes y coste-efectividad	Efecto moderado	- La adición de pertuzumab dio lugar a un aumento de los años de vida y de los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Los análisis de sensibilidad proporcionaron apoyo adicional para el uso de pertuzumab - Un análisis mostró una razón de costo-efectividad probabilística incremental por año de vida ganado ajustado por calidad para pertuzumab junto con trastuzumab y docetaxel
Aceptabilidad	Desconocido	No se incluyeron estudios
Balance de los efectos	Favorece el bloqueo dual	

**Tabla S6. Resumen de las conclusiones y las recomendaciones de los autores con respecto a la pregunta de investigación**

<b>PREGUNTA CLÍNICA: En mujeres con cáncer de mama HER2 positivo no metastásico, ¿el bloqueo dual anti HER2 es mejor que la monoterapia con respecto a resultados clínicos importantes?</b>				
<b>Tipo de recomendación</b>	Recomendación fuerte en contra de la opción	Recomendación condicional en contra de la opción	Recomendación condicional para la opción o para la comparación	Recomendación fuerte para la opción
<b>Recomendación</b>				<b>Recomendación condicional para la opción</b>
<b>Justificación</b>	<p>El bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab asociado a la quimioterapia puede utilizarse en pacientes con cáncer de mama HER2+ candidatas a tratamiento neoadyuvante [recomendación condicional, calidad de la evidencia moderada]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recomendación basada en el aumento de las tasas de RCp con el bloqueo dual en comparación con la monoterapia con trastuzumab</li> <li>- Los datos del estudio NeoSphere apuntan a un beneficio del brazo de bloqueo dual en el intervalo libre de enfermedad y SLP</li> <li>- El régimen de quimioterapia utilizado en el ensayo NeoSphere (docetaxel) difiere del utilizado habitualmente (combinación secuencial de antraciclinas y taxanos o combinación de docetaxel, carboplatino y TCH)</li> <li>- No se han identificado estudios que evalúen el impacto de agregar pertuzumab al régimen TCH o trastuzumab combinado con antraciclinas y taxanos</li> <li>- Una revisión sistemática informó que el bloqueo dual con lapatinib no ofreció mejores resultados que trastuzumab solo, aunque este resultado se observó exclusivamente en mujeres con receptores hormonales negativos</li> </ul>			
<b>Prioridades de investigación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conocer el impacto del doble bloqueo en mujeres de mayor riesgo (receptores hormonales negativos, afectación ganglionar)</li> <li>- Conocer el régimen de quimioterapia óptimo para combinar con doble bloqueo con trastuzumab y pertuzumab</li> <li>- Realizar estudios adicionales sobre biomarcadores que ayuden a predecir la respuesta y supervivencia en los diferentes subtipos de cáncer</li> </ul>			

Tabla S7. Resumen de la evaluación de la pregunta de investigación

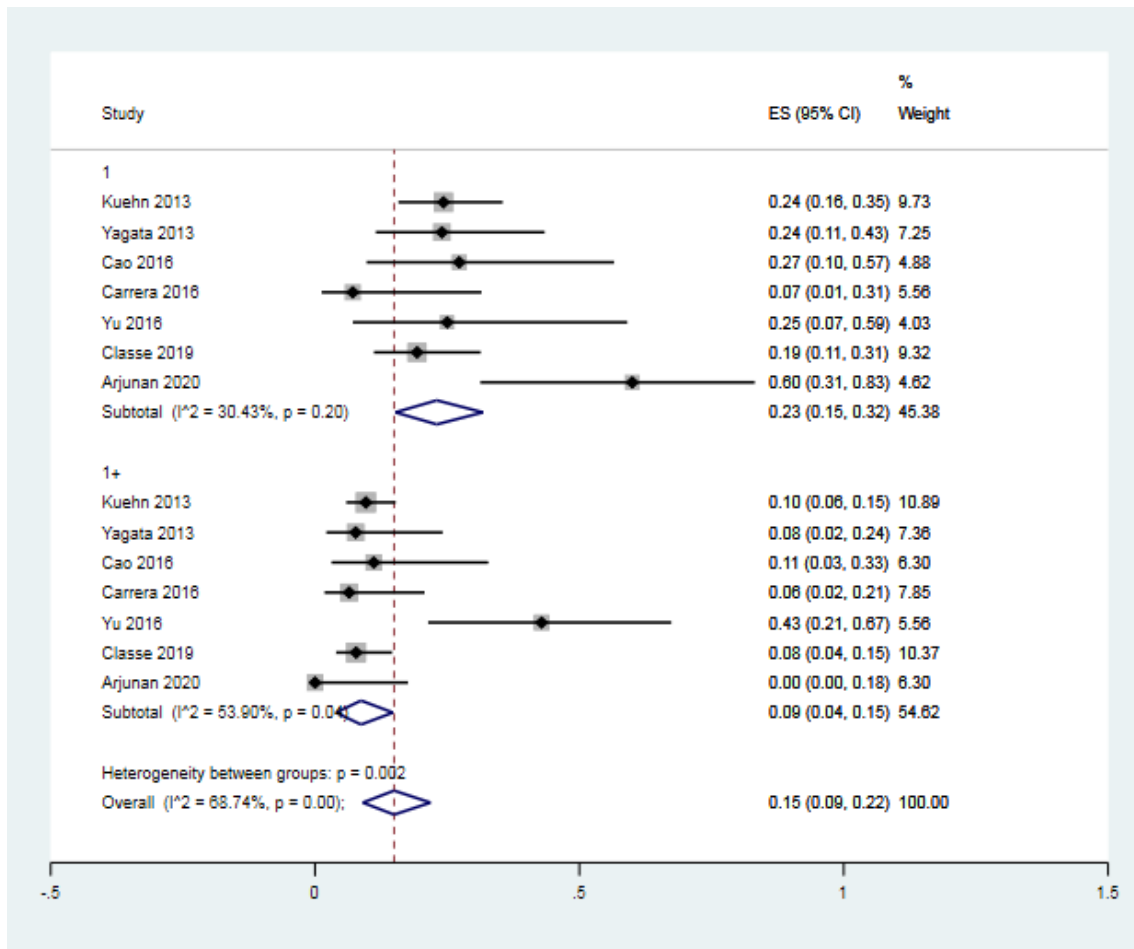
CRITERIOS	EVALUACIÓN	COMENTARIOS
<b>PREGUNTA CLÍNICA:</b> ¿Es posible realizar una biopsia selectiva de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama con un tumor clínicamente N+ en el momento del diagnóstico y un tumor N0 después del tratamiento neoadyuvante?		
Efectos deseables	Variable	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En comparación con la DGLA la BSGC es un procedimiento menos invasivo y complejo, y se asocia con comorbilidades menos importantes a corto y largo plazo</li> <li>- TIGLS aceptable de 0,89; rango de 0,79 a 1,00</li> </ul>
Efectos indeseables	Variable	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La TFN aún no es óptima. La TFN recomendada debería estar alrededor del 10% o menos</li> <li>- La TFN se puede reducir por debajo del 10% con la biopsia de al menos tres ganglios linfáticos, con el marcaje previo del ganglio linfático afectado y con la utilización de doble trazador. Sin embargo, el número de pacientes incluidos en los subgrupos fue escaso</li> <li>- El riesgo de complicaciones (dolor, hemorragia, necesidad de reintervención) no se evaluó en los estudios incluidos</li> </ul>
Certeza de la evidencia	Muy baja	Todos los estudios incluidos fueron observacionales, con limitaciones importantes que afectan la confianza en los resultados (selección de las pacientes, flujo y tiempo, inconsistencia)
Valores	Desconocidos	No se identificaron estudios
Certeza en cuanto a costes y coste-efectividad	Desconocida	No se identificaron estudios
Aceptabilidad	Desconocida	No se identificaron estudios
Balance de los efectos	Probablemente favorece a la BSGC ( <i>recomendación condicional</i> )	

**Tabla S8. Resumen de las conclusiones y las recomendaciones de los autores con respecto a la pregunta de investigación**

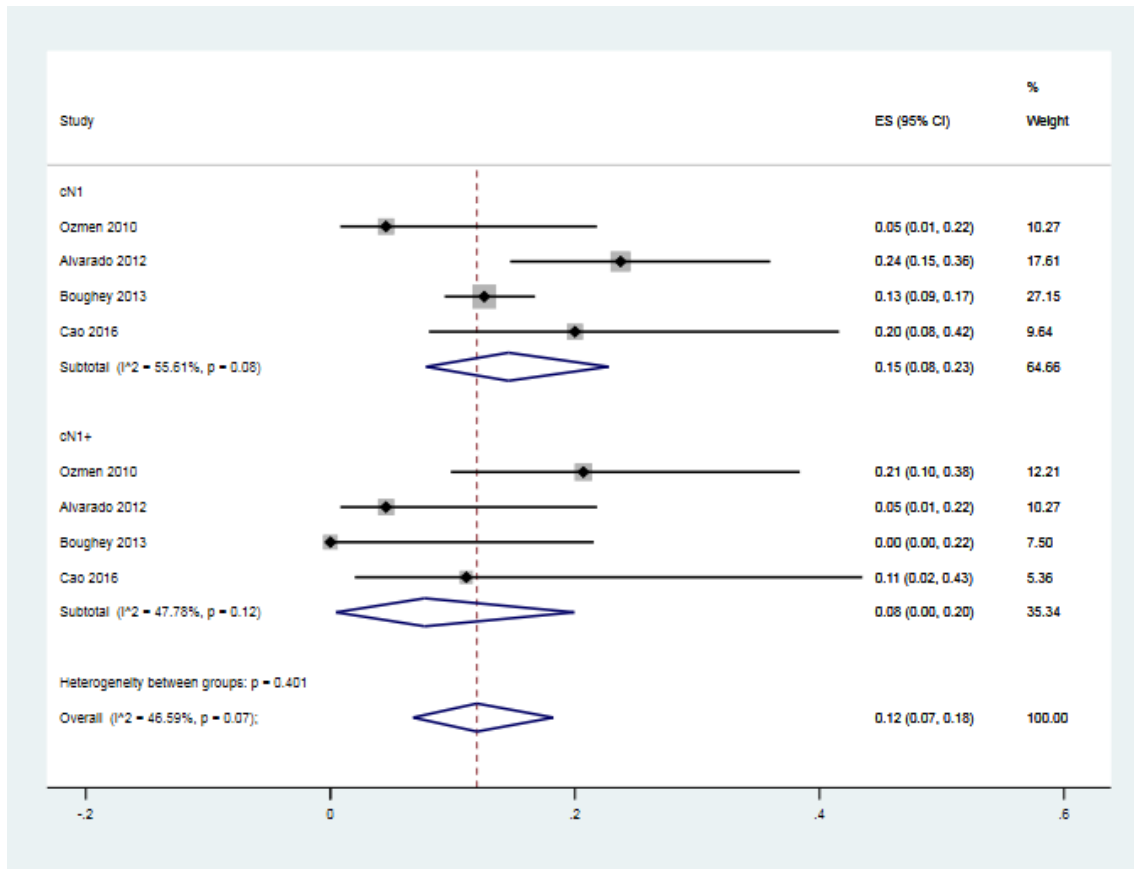
<b>PREGUNTA CLÍNICA:</b> ¿Es posible realizar una biopsia selectiva de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama con un tumor clínicamente N+ en el momento del diagnóstico y un tumor N0 después del tratamiento neoadyuvante?					
<b>Tipo de recomendación</b>	Recomendación fuerte en contra de la opción	Recomendación condicional en contra de la opción	Recomendación condicional para la opción o para la comparación	<b>Recomendación condicional para la opción</b>	Recomendación fuerte para la opción
<b>Recomendación</b>					
<b>Justificación</b>	<p>La biopsia del ganglio centinela se puede realizar ajustando el procedimiento a ciertos requisitos técnicos como el marcaje previo del ganglio afectado, el uso de doble trazador, la biopsia de al menos tres ganglios, y descartando la carga tumoral residual en los ganglios analizados, con una correcta estadificación tumoral (<i>recomendación condicional, calidad de la evidencia muy baja</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incertidumbres sobre el uso del doble mapeo y el uso de marcadores junto con tecnecio y/o tinción azul</li> <li>- Falta de información sobre el desempeño de la BSGC según los diferentes subgrupos de cáncer de mama</li> <li>- Tres ensayos clínicos (SENTINA, ACOSOG Z107, SN FNAC) han demostrado una disminución de las TFN cuando se biopsian al menos tres ganglios, con el uso de marcaje previo y doble trazador.</li> <li>- El grupo de expertos considera importante una definición precisa de la indicación según la estadificación propuesta por el Grupo de Trabajo de Cirugía Radiológica de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, centrada en la viabilidad de marcar posibles ganglios positivos y su posterior identificación</li> </ul>				
<b>Prioridades de investigación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Desarrollar nuevos marcadores axilares, más fáciles de localizar en el quirófano sin necesidad de un servicio de medicina nuclear</li> <li>- Determinar los umbrales de carga tumoral residual en ganglios considerados susceptibles de tratamiento con radioterapia y sin realizar linfadenectomía</li> </ul>				

## ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

Gráfico S3. TFN según el número de ganglios extirpados



**Gráfico S4. TFN según el estado cN (cN1 versus cN2)**



### 8.3. Otros artículos publicados

1. Cabrera-Gámez M, Monteagudo-Peña G, Acosta-Cedeño A, **Vázquez-Niebla J**, Ovies-Carballo G. Variabilidad clínica del síndrome de ovario poliquístico. Revista Cubana de Endocrinología [Internet]. 2022 [citado 1 Nov 2022]; 33 (2) Available in: <http://revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/355>
2. Cruz-Lemini M, **Vázquez JC**, Ullmo J, Llurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2022 Feb;226(2S):S1126-S1144.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.006. Epub 2021 Apr 20. PMID: 34301348.
3. Miravittles M, Auladell-Rispau A, Monteagudo M, Vázquez-Niebla JC, Mohammed J, Nuñez A, Urrútia G. Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD. Eur Respir Rev. 2021 Jun 23;30(160):210075. doi: 10.1183/16000617.0075-2021. PMID: 34168063; PMCID: PMC9488732.
4. Mendoza N, Ramírez I, De la Viuda E, **Vázquez JC**, Solá I, Cano A. Eligibility criteria for menopausal hormone therapy (MHT): A consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. Research protocol. Maturitas. 2021 Jun;148:14-17. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.03.009. Epub 2021 Apr 4. PMID: 34024346.
5. Duffy JMN, AIAhwany H, Bhattacharya S, Collura B, Curtis C, Evers JLH, Farquharson RG, Franik S, Giudice LC, Khalaf Y, Knijnenburg JML, Leeners B, Legro RS, Lensen S, **Vázquez-Niebla JC**, Mavrellos D, Mol BWJ, Niederberger C, Ng EHY, Otter AS, Puscasiu L, Rautakallio-Hokkanen S, Repping S, Sarris I, Simpson JL, Strandell A, Strawbridge C, Torrance HL, Vail A, van Wely M, Vercoe MA, Vuong NL, Wang AY, Wang R, Wilkinson J, Youssef MA, Farquhar CM; Core Outcome Measure for Infertility Trials (COMMIT) initiative. Developing a core outcome set for future infertility research: an international consensus development study† ‡. Hum Reprod. 2020 Dec 1;35(12):2725-2734. doi: 10.1093/humrep/deaa241. PMID: 33252685; PMCID: PMC7744160.
6. Smaill FM, **Vázquez JC**. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 11. Art. No.: CD000490. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub4.



7. Lemmers M, Verschoor MAC, Kim BV, Hickey M, **Vazquez JC**, Mol BWJ, Neilson JP. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 6. Art. No.: CD002253. DOI: 10.1002/14651858.CD002253.pub4.
  
8. Ramírez-Morera A, Tristan M, **Vazquez JC**. Effects of evidence-based clinical practice guidelines in cardiovascular health care quality improvements: A systematic review. Version 3. F1000Res. 2019 Jul 10 [revised 2019 Jan 1];8:1041. doi: 10.12688/f1000research.18865.3. eCollection 2019. PMID:31656589.
  
9. Delgado-Noguera MF, Forero Delgadillo JM, Franco AA, **Vazquez JC**, Calvache JA. Corticosteroids for septic arthritis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 21;11:CD012125. doi: 10.1002/14651858.CD012125.pub2. PubMed PMID: 30480764.

## Variabilidad clínica del síndrome de ovario poliquístico

### Clinical variability in polycystic ovary syndrome

Maite Cabrera Gámez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8095-8574>

Gilda Monteagudo Peña<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3815-0675>

Alina Acosta Cedeño<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0100-8907>

Juan Carlos Vázquez Niebla<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7780-4387>

Gisel Ovies Carballo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0027-2044>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Endocrinología (INEN), Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Centro Cochrane Iberoamericano. Barcelona, España.

\*Autor para la correspondencia: [maite.gamez@infomed.sld.cu](mailto:maite.gamez@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de ovario poliquístico es la forma más común de anovulación crónica relacionada con exceso de andrógenos. La prevalencia oscila según el criterio diagnóstico utilizado entre 4-21 %.

**Objetivo:** Describir las características clínicas de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

**Métodos:** Se seleccionaron los consensos hasta ahora realizados y artículos originales de los último 10 años, disponibles en los siguientes buscadores: Pubmed, Medscape, Scielo, Bireme. Se consideraron otras publicaciones que por su importancia clínica no han sido replicados.

**Conclusiones:** La variedad de fenotipos presentes en el SOP hace que las manifestaciones clínicas y factores de riesgo para otras morbilidades sean heterogéneas. La influencia que ejerce además su etiopatogenia, no completamente dilucidada, hace que el diagnóstico y por consiguiente el manejo actual de estas pacientes tenga un enfoque multidisciplinario, individualizado y enfocado a las prioridades e inconformidades que puedan afectar su calidad de vida.



# Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis



Monica Cruz-Lemini, MD, PhD; Juan Carlos Vázquez, MD, MSc; Johana Ullmo, MD; Elisa Llorba, MD, PhD

**BACKGROUND:** Evidence on the impact of low-molecular-weight heparin, alone or in combination with low-dose aspirin, for the prevention for preeclampsia in high-risk patients is conflicting.

**OBJECTIVE:** We conducted a meta-analysis of studies published to assess the effectiveness of low-molecular-weight heparin for the prevention of preeclampsia and other placenta-related complications in high-risk women.

**DATA SOURCES:** A systematic search was performed to identify relevant studies, using the databases PubMed and Cochrane Central Register of Controlled Trials, without publication time restrictions.

**STUDY ELIGIBILITY CRITERIA:** Randomized controlled trials comparing treatment with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin (with or without low-dose aspirin), in high-risk women, defined as either history of preeclampsia, intrauterine growth restriction, fetal demise, or miscarriage or being at high risk after first-trimester screening of preeclampsia.

**STUDY APPRAISAL AND SYNTHESIS METHODS:** The systematic review was conducted according to the Cochrane Handbook guidelines. The primary outcome was the development of preeclampsia. We performed prespecified subgroup analyses according to combination with low-dose aspirin, low-molecular-weight heparin type, gestational age when treatment was started, and study population (patients with thrombophilia, at high risk of preeclampsia or miscarriage). Secondary outcomes included small for gestational age, perinatal death, miscarriage, and placental abruption. Pooled odds ratios with 95% confidence intervals were calculated using a random-effects model. Quality of evidence was assessed using the grading of recommendations assessment, development, and evaluation methodology.

**RESULTS:** A total of 15 studies (2795 participants) were included. In high-risk women, treatment with low-molecular-weight heparin was associated with a reduction in the development of preeclampsia (odds ratio, 0.62; 95% confidence interval, 0.43–0.90;  $P=.010$ ); small for gestational age (odds ratio, 0.61; 95% confidence interval, 0.44–0.85;  $P=.003$ ), and perinatal death (odds ratio, 0.49; 95% confidence interval, 0.25–0.94;  $P=.030$ ). This reduction was stronger if low-molecular-weight heparin was started before 16 weeks' gestation (13 studies, 2474 participants) for preeclampsia (odds ratio, 0.55; 95% confidence interval, 0.39–0.76;  $P=.0004$ ). When only studies including low-dose aspirin as an intervention were analyzed (6 randomized controlled trials, 920 participants), a significant reduction was observed in those with combined treatment (low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin) compared with low-dose aspirin alone (odds ratio, 0.62; 95% confidence interval, 0.41–0.95;  $P=.030$ ). Overall, adverse events were neither serious nor significantly different. Quality of evidence ranged from very low to moderate, mostly because of the lack of blinding, imprecision, and inconsistency.

**CONCLUSION:** Low-molecular-weight heparin use was associated with a significant reduction in the risk of preeclampsia and other placenta-mediated complications in high-risk women and when treatment was started before 16 weeks' gestation. Combined treatment with low-dose aspirin was associated with a significant reduction in the risk of preeclampsia compared with low-dose aspirin alone. However, there exists important clinical and statistical heterogeneity, and therefore, these results merit confirmation in large well-designed clinical trials.

**Key words:** aspirin, fetal growth restriction, low-molecular-weight heparin, placental insufficiency, preeclampsia, prevention

Maternal and Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynecology (Drs Cruz-Lemini, Ullmo, and Llorba), and Iberoamerican Cochrane Center (Dr Vázquez), Sant Pau University Hospital, Barcelona, Spain; Maternal and Child Health and Development Network (SAMID), RD16/0022/0015, Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain (Dr Llorba); and Department of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology and Preventative Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain (Dr Vázquez).

Received Aug. 11, 2020; revised Nov. 4, 2020; accepted Nov. 4, 2020.

E.L. reports receiving fees for lectures from Sanofi and serving on advisory boards of Roche Diagnostics. The remaining authors report no conflict of interest.

M.C.L. is supported by Juan Rodés contract JR19/00047, Instituto de Salud Carlos III—Spanish Ministry of Health. This work was supported by the Maternal and Child Health and Development Network (SAMID), RD16/0022/0015, Instituto de Salud Carlos III, Spain, and the Spanish Clinical Research and Clinical Trials Platform, Spanish Clinical Research Network, funded by the ISCIII—General Subdirectorate for Evaluation and Promotion of Research, through project PT13/0002/0028, integrated in the 2013 to 2016 R+D+I State Plan and cofinanced by the European Regional Development Fund. The funding sources had no involvement in the study design, collection, analysis, and interpretation of data.

This paper is part of a supplement.

Corresponding author: Elisa Llorba, MD, PhD. [ellurba@santpau.cat](mailto:ellurba@santpau.cat)

0002-9378/\$36.00 • © 2020 Elsevier Inc. All rights reserved. • <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.006>

Click Supplemental Materials under article title in Contents at





# Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD

Marc Miravittles <sup>1,6</sup>, Ariadna Auladell-Rispau <sup>2,6</sup>, Mònica Monteagudo <sup>3,4</sup>, Juan Carlos Vázquez-Niebla <sup>2</sup>, Jibril Mohammed <sup>5</sup>, Alexa Nuñez <sup>1</sup> and Gerard Urrútia <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pneumology Dept, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau), CIBER de Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Primary Care University Research Institute Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Medicine Dept, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Barcelona, Spain. <sup>5</sup>Dept of Physiotherapy, Bayero University, Kano, Nigeria. <sup>6</sup>Both authors contributed equally and are considered first authors.

Corresponding author: Marc Miravittles (marcm@separ.es)



Shareable abstract (@ERSpublications)

**Long-term use of inhaled corticosteroids in COPD is associated with a significantly increased risk of side-effects, especially oral candidiasis, dysphonia, pneumonia, mycobacterial disease, diabetes and fractures** <https://bit.ly/3t0AGfO>

**Cite this article as:** Miravittles M, Auladell-Rispau A, Monteagudo M, *et al.* Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 210075 [DOI: 10.1183/16000617.0075-2021].

Copyright ©The authors 2021

This version is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0. For commercial reproduction rights and permissions contact [permissions@ersnet.org](mailto:permissions@ersnet.org)

This article has supplementary material available from [err.ersjournals.com](http://err.ersjournals.com)

Received: 12 Jan 2021  
Accepted: 26 March 2021

## Abstract

Inhaled corticosteroids (ICSs) are indicated for the prevention of exacerbations in COPD; however, a significant proportion of patients at low risk of exacerbations are treated with ICSs. We conducted a systematic review including a diversity of types of study designs and safety outcomes with the objective of describing the risk of adverse effects associated with the long-term use of ICSs in patients with COPD.

A total of 90 references corresponding to 83 studies were included, including 26 randomised clinical trials (RCTs), 33 cohort studies, and 24 nested case–control (NCC) studies. Analysis of 19 RCTs showed that exposure to ICSs for  $\geq 1$  year increased the risk of pneumonia by 41% (risk ratio 1.41, 95% CI 1.23–1.61). Additionally, cohort and NCC studies showed an association between ICSs and risk of tuberculosis and mycobacterial disease. There was a strong association between ICS use and local disorders such as oral candidiasis and dysphonia. The association between ICSs and the risk of diabetes and fractures was less clear and appeared significant only at high doses of ICSs.

Since most patients with COPD are elderly and with frequent comorbidities, an adequate risk–benefit balance is crucial for the indication of ICSs.

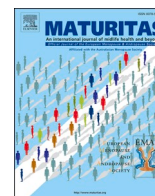
## Introduction

Inhaled corticosteroids (ICSs) combined with long-acting bronchodilators are indicated for patients with COPD who experience exacerbations despite treatment with long-acting  $\beta_2$ -agonists (LABAs) and long-acting antimuscarinic agents (LAMAs) [1]. Furthermore, recent studies have shown that the efficacy of ICSs in the prevention of exacerbations is higher in patients with high concentrations of blood eosinophils, but very limited in patients with blood eosinophil levels below 100 cells· $\mu\text{L}^{-1}$  [2, 3]. Despite these indications, studies in different countries have demonstrated excessive and inadequate use of ICS in patients with mild or moderate COPD who are at low risk of exacerbations [4–6].

The development of inhaled forms of corticosteroids for respiratory diseases, initially asthma and later COPD, represented a great advance, because they opened up the possibility of adequately treating these diseases with lower doses of corticosteroids and with significant reductions in systemic exposure to the drug. However, there is some systemic absorption of ICSs [7], and due to the prolonged life expectancy of patients with COPD, patients can be exposed to the drug for decades, with possible risks of long-term corticosteroid-related side-effects. This is particularly important in COPD, because the population affected







## Eligibility criteria for menopausal hormone therapy (MHT): A consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. Research protocol

Nicolas Mendoza<sup>a,\*</sup>, Isabel Ramírez<sup>a</sup>, Ester De la Viuda<sup>a</sup>, Juan Carlos Vázquez<sup>b</sup>, Ivan Solá<sup>b,c</sup>, Antonio Cano<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Spanish Menopause Society (Asociación Española para el Estudio de la Menopausia –AEEM)

<sup>b</sup> Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau)

<sup>c</sup> CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Menopausal hormone therapy  
Eligibility criteria  
Medical conditions

### ABSTRACT

The objective of this project is to create eligibility criteria for the use of menopausal hormone therapy (MHT) similar to those established for contraceptive methods. A consortium of scientific societies coordinated by the Spanish Menopause Society met to formulate recommendations for the use of MHT by patients with medical conditions based on the best available evidence.

The project protocol, which was registered in the Open Science Framework platform (DOI 10.17605/OSF.IO/J6WBC), will be conducted in two phases. As a first step we will conduct a series of systematic reviews on the safety of MHT, addressing eight clinical questions. The findings of these systematic reviews will help to inform a structured process in which a panel of experts will define the eligibility criteria according to a specific framework, which will facilitate the discussion and development process.

For the first time, a set of eligibility criteria, based on clinical evidence and developed according to the most rigorous methodological tools, will be defined. This will provide health professionals with a powerful decision-making tool that can be used in the management of menopausal symptoms.

### 1. INTRODUCTION

The data collected during the last two decades on the effects of menopausal hormone therapy (MHT) provide solid information for effective long term-treatment. This may be helpful in the management of menopause symptoms, possible menopause-associated complications, such as osteoporotic fractures, cognitive impairment or cardiovascular conditions, as well as improvement of the quality of life [1-4]. Based on all this information, international societies have concluded that the benefits of MHT exceed the risks in healthy asymptomatic post-menopausal women when MHT is initiated within 10 years of the menopause or when they are younger than 60 years of age [5,6].

The use of MHT in women with medical conditions has been addressed in guidelines from scientific societies or institutional bodies. However, an easy-to-follow risk stratification, like that provided by the World Health Organisation (WHO) eligibility criteria, might offer simplicity and help to the health provider. The WHO Medical Eligibility

Criteria allows the different medical conditions of women to be classified into four categories, hence providing the health professionals community with recommendations for the safe use of any contraceptive method [7].- The formulation of clinical recommendations is a continually evolving process and includes standards such as the use of systematic reviews of evidence [8] or transparent processes by which clinical research findings are translated to decision-making [9].

The objective of this project is to create eligibility criteria for the use of MHT similar to those established for contraceptives methods. A consortium of Scientific Societies coordinated by the Spanish Menopause Society (*Asociación Española para el Estudio de la Menopausia*, AEEM, see annex 2) met to define eligibility criteria for the use of MHT in women with medical conditions based on the best evidence available.

### 2. METHODS

We have registered the project protocol in the Open Science

\* Corresponding author:

E-mail address: [nicomendoza@telefonica.net](mailto:nicomendoza@telefonica.net) (N. Mendoza).

<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.03.009>

Received 13 December 2020; Accepted 22 March 2021

Available online 4 April 2021

0378-5122/© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.





# Developing a core outcome set for future infertility research: an international consensus development study<sup>\*,†</sup>

J. M. N. Duffy,<sup>a,b</sup> H. AlAhwany,<sup>c</sup> S. Bhattacharya,<sup>d</sup> B. Collura,<sup>e</sup> C. Curtis,<sup>f,9</sup> J. L. H. Evers,<sup>h</sup> R. G. Farquharson,<sup>i</sup> S. Franik,<sup>j</sup> L. C. Giudice,<sup>k,l</sup> Y. Khalaf,<sup>m</sup> J. M. L. Knijnenburg,<sup>n</sup> B. Leeners,<sup>o</sup> R. S. Legro,<sup>p</sup> S. Lensen,<sup>q</sup> J. C. Vazquez-Niebla,<sup>r</sup> D. Mavrelou,<sup>s</sup> B. W. J. Mol,<sup>t</sup> C. Niederberger,<sup>u</sup> E. H. Y. Ng,<sup>v,w</sup> A. S. Otter,<sup>x</sup> L. Puscasiu,<sup>y</sup> S. Rautakallio-Hokkanen,<sup>z</sup> S. Repping,<sup>aa</sup> I. Sarris,<sup>a</sup> J. L. Simpson,<sup>bb</sup> A. Strandell,<sup>cc</sup> C. Strawbridge,<sup>dd</sup> H. L. Torrance,<sup>ee</sup> A. Vail,<sup>ff</sup> M. van Wely,<sup>aa</sup> M. A. Vercoe,<sup>gg</sup> N. L. Vuong,<sup>hh</sup> A. Y. Wang,<sup>ii</sup> R. Wang,<sup>†</sup> J. Wilkinson,<sup>ff</sup> M. A. Youssef,<sup>jj</sup> C. M. Farquhar<sup>gg</sup> and the Core Outcome Measure for Infertility Trials (COMMIT) initiative<sup>‡</sup>

<sup>a</sup> King's Fertility, Fetal Medicine Research Institute, London, UK; <sup>b</sup> Institute for Women's Health, University College London, London, UK; <sup>c</sup> School of Medicine, University of Nottingham, Derby, UK; <sup>d</sup> School of Medicine, School of Medicine, Medical Sciences and Nutrition, University of Aberdeen, UK; <sup>e</sup> RESOLVE: The National Infertility Association, Virginia, United States; <sup>f</sup> Fertility New Zealand, Auckland, New Zealand; <sup>9</sup> School of Psychology, University of Waikato, Hamilton, New Zealand; <sup>h</sup> Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands; <sup>i</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, Liverpool Women's NHS Foundation Trust, Liverpool, UK; <sup>j</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, Münster University Hospital, Münster, Germany; <sup>k</sup> Center for Research, Innovation and Training in Reproduction and Infertility, Center for Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, California, United States; <sup>l</sup> International Federation of Fertility Societies, Philadelphia, Pennsylvania, United States; <sup>m</sup> Department of Women and Children's Health, King's College London, Guy's Hospital, London; <sup>n</sup> Freya Dutch Infertility Association, Gorinchem, The Netherlands; <sup>o</sup> Department of Reproductive Endocrinology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; <sup>p</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, Penn State College of Medicine, Pennsylvania, USA; <sup>q</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Melbourne, Victoria, Australia; <sup>r</sup> Cochrane Iberoamerica, Biomedical Research Institute Sant Pau, Barcelona, Spain; <sup>s</sup> Reproductive Medicine Unit, University College Hospital, London, UK; <sup>t</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Melbourne, Australia; <sup>u</sup> Department of Urology, University of Illinois at Chicago College of Medicine, Chicago, Illinois, USA; <sup>v</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, The University of Hong Kong, Hong Kong; <sup>w</sup> Shenzhen Key Laboratory of Fertility Regulation, The University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, China; <sup>x</sup> Osakidetza OSI, Bilbao, Basurto, Spain; <sup>y</sup> University of Medicine, Pharmacy, Sciences and Technology, Targu Mures, Romania; <sup>z</sup> Fertility Europe, Evere, Belgium; <sup>aa</sup> Center for Reproductive Medicine, Amsterdam Reproduction and Development Institute, Amsterdam University Medical Centres, Amsterdam, The Netherlands; <sup>bb</sup> Department of Human and Molecular Genetics, Florida International University, Florida, United States; <sup>cc</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Göteborg, Sweden; <sup>dd</sup> Fertility Network UK, London, UK; <sup>ee</sup> Department of Reproductive Medicine, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, the Netherlands; <sup>ff</sup> Centre for Biostatistics, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK; <sup>gg</sup> Cochrane Gynaecology and Fertility Group, University of Auckland, Auckland, New Zealand; <sup>hh</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Medicine and Pharmacy in Ho Chi Minh City, Ho Chi Minh City, Vietnam; <sup>ii</sup> Faculty of Health, University of Technology, Sydney, Broadway, Australia; <sup>jj</sup> Department of Obstetrics & Gynaecology, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt

**Study Question:** Can a core outcome set to standardize outcome selection, collection, and reporting across future infertility research be developed?

**Summary Answer:** A minimum data set, known as a core outcome set, has been developed for randomized controlled trials (RCT) and systematic reviews evaluating potential treatments for infertility.

**What is Known Already:** Complex issues, including a failure to consider the perspectives of people with fertility problems when selecting outcomes, variations in outcome definitions, and the selective reporting of outcomes on the basis of statistical analysis, make the results of infertility research difficult to interpret.

Submitted on May 12, 2020; resubmitted on July 8, 2020; editorial decision on July 22, 2020; published online November 30, 2020.

\* This article has not been externally peer reviewed.

† This article has been published simultaneously in *Human Reproduction*.

‡ Members of the COMMIT initiative are listed in the [Appendix](#).

Reprint requests: James M. N. Duffy MBChB DPhil, King's Fertility, Fetal Medicine Research Institute, London, UK (E-mail: [james.duffy3@nhs.net](mailto:james.duffy3@nhs.net)).

*Fertility and Sterility*® Vol. 115, No. 1, January 2021 0015-0282

The article has been co-published with permission in *Human Reproduction and Fertility and Sterility*. © The Authors, 2020. Published by Elsevier *This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits noncommercial reproduction and distribution of the work, in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re use, please contact [permissions@elsevier.com](mailto:permissions@elsevier.com). The articles are identical except for minor stylistic and spelling differences in keeping with each journal's style.*

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.11.012>





**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

## Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy (Review)

Small FM, Vazquez JC

Small FM, Vazquez JC.

Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy.

*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 11. Art. No.: CD000490.

DOI: [10.1002/14651858.CD000490.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000490.pub4).

[www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)

**Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy (Review)**

Copyright © 2019 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

**WILEY**





**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

## Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks) (Review)

Lemmers M, Verschoor MAC, Kim BV, Hickey M, Vazquez JC, Mol BWJ, Neilson JP

Lemmers M, Verschoor MAC, Kim BV, Hickey M, Vazquez JC, Mol BWJ, Neilson JP.

Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks).

*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 6. Art. No.: CD002253.

DOI: [10.1002/14651858.CD002253.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002253.pub4).

[www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)

**Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks) (Review)**

Copyright © 2019 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

**WILEY**





SYSTEMATIC REVIEW

**REVISED** Effects of evidence-based clinical practice guidelines in cardiovascular health care quality improvements: A systematic review [version 3; peer review: 2 approved]

Anggie Ramírez-Morera <sup>1,2</sup>, Mario Tristan <sup>1</sup>, Juan Carlos Vazquez<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Cochrane Central America & Caribbean Spanish, IHCAI Foundation, San José, San José, 10904, Costa Rica

<sup>2</sup>Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, 08041, Spain

<sup>3</sup>Iberoamerican Cochrane Centre, Barcelona, Spain

**v3** **First published:** 10 Jul 2019, **8:**1041 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.18865.1>)  
**Second version:** 20 Sep 2019, **8:**1041 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.18865.2>)  
**Latest published:** 14 Oct 2019, **8:**1041 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.18865.3>)

**Abstract**

**Background:** The development of evidence-based clinical practice guidelines (EB-CPGs) has increasing global growth; however, the certainty of impact on patients and health systems, as well as the magnitude of the impact, is not apparent. The objective of this systematic review was to assess the effectiveness of the application of EB-CPGs for the improvement of the quality of health care in three dimensions: structure, process and results in the patient for the management of cardiovascular disease.

**Methods:** We followed the methods described by the Cochrane Handbook and present a descriptive analysis because of the high heterogeneity found across the included studies. We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE and EMBASE databases, as well as the grey literature, between 1990 and June 2016. No language restrictions were applied. Only randomised clinical trials (RCTs) were selected. Three authors independently carried out the data extraction, using a modified version of the Cochrane Effective Practice and Organization of Care form.

**Results:** Of the total of 84 interventions included in the nine RCTs evaluated, three (4%) were related to health care structure, 54 (64%) to the health care delivery process and 27 (32%) to patient outcomes. Regarding the impact of using the EB-CPGs, in 55 interventions (65%), there were no significant differences between control and experimental groups. In four interventions (5%), the result favoured the control group, and the result favoured the intervention group on 25 of the interventions (30%).

**Conclusions:** This systematic review showed that EB-CPGs could be useful to improve the process and structure of health care and, to a lesser extent, to improve the patients' outcomes. After analysing many studies, we could have one more hypothesis for further research, which could shed more light upon those undiscovered variables that might interfere with the use of the EB-CPGs.

**Registration:** PROSPERO [CRD42013003589](https://doi.org/10.1186/1745-6216-42013003589)

**Open Peer Review**

**Reviewer Status**

	Invited Reviewers	
	1	2
<b>REVISED</b> version 3 published 14 Oct 2019		
<b>REVISED</b> version 2 published 20 Sep 2019		 report
version 1 published 10 Jul 2019	 report	  report

- Yasser Sami Abdel Dayem Amer** , King Saud University Medical City, Riyadh, Saudi Arabia  
Alexandria University, Alexandria, Egypt
- Ignacio Marín León**, Fundación Enebro, Seville, Spain

Any reports and responses or comments on the article can be found at the end of the article.







**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

## Corticosteroids for septic arthritis in children (Review)

Delgado-Noguera MF, Forero Delgadillo JM, Franco AA, Vazquez JC, Calvache JA

Delgado-Noguera MF, Forero Delgadillo JM, Franco AA, Vazquez JC, Calvache JA.

Corticosteroids for septic arthritis in children.

*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 11. Art. No.: CD012125.

DOI: 10.1002/14651858.CD012125.pub2.

[www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)

---

Corticosteroids for septic arthritis in children (Review)

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

**WILEY**