

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús estableties per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

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:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

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

ANÁLISIS E IMPACTO DE LA VARIABILIDAD QUIRÚRGICA EN EL CÁNCER DE MAMA



ANÁLISIS E IMPACTO DE LA VARIABILIDAD QUIRÚRGICA EN EL CÁNCER DE MAMA

Análisis de las diferentes técnicas quirúrgicas para el tratamiento del cáncer de mama y su impacto en el pronóstico en mujeres en edad de cribado poblacional y pacientes octogenarias según el tipo de tratamiento recibido y descripción de un nuevo abordaje quirúrgico mínimamente invasivo

Tesis Doctoral
Lidia Blay Aulina

Directores: Maria Sala Serra, Xavier Castells Oliveres
Tutor: Xavier Castells Oliveres

Doctorado en Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología,
Medicina Preventiva y Salud Pública
Facultad de Medicina



BARCELONA 2021

*“De dónde venimos no significa nada.
Hacia dónde vamos y lo que hacemos para llegar allí,
es lo que nos dice qué somos.”*

Joyce Carol Oates

AGRADECIMIENTOS

No hubiera llegado hasta aquí sin la influencia y ayuda de muchas personas. Algunas de ellas solo se han cruzado puntualmente en mi camino, otras han avanzado conmigo durante algunas etapas y finalmente están aquellas especiales que siguen a mi lado desde que nos conocimos. Sea como sea, hoy no estaría escribiendo estas líneas de mi tesis doctoral sin ese granito o montaña de arena, y no puedo perder esta gran oportunidad de daros las gracias.

Gracias al Dr Gallastegui por encender esa chispa médica dentro de mi cuando solo tenía 5-6 años y que se convirtió en llama. Es gracias a ti que supe que iba a ser médico, yo quería ser Pediatra, como tu.

Gracias a la Dra Lequerica por permitirme entrar en un quirófano por primera vez, por ese bautizo lleno de sabiduría, ilusión, cariño y por enseñarme la “magia” que una cirujana podía hacer con las manos. Gracias también a mi hermano David, por dar su consentimiento y ser mi primer paciente. A partir de ese momento tuve muy claro mi nuevo objetivo, yo sería Cirujana.

Gracias al Dr Julián. Gracias por contagiarde tu entusiasmo desde estudiante, por depositar tu confianza en mi desde el primer momento y por tu apoyo siempre. Gracias por tu generosidad implicándome en todos los proyectos, por compartir tu sabiduría conmigo y enseñarme tantísimo. Gracias por tu ejemplo como cirujano y como persona, pero sobre todo gracias por tu amistad. Si soy cirujana de patología mamaria y amante de la investigación es gracias a ti.

Gracias a todos mis maestros durante la residencia de Cirugía. Mención especial a mi padre quirúrgico, el Dr Feliu, que desde el cielo ahora me diría “Princeseta, deixa de fer el que estiguis fent, escapa’t, els cirurgians hem d’estar al quiròfan”. Gracias al Dr Camps, por su paciencia, su saber hacer, su cariño y sus consejos. Gracias al Dr Abad por iniciarme en el mundo quirúrgico de la mama y adoptarme en su familia. Gracias al Dr Besora i al Dr Claveria por compartir conmigo todos los secretos de la habilidad quirúrgica y las salidas en velero. Gracias al Dr Fernández-Sallent por tantas primeras intervenciones como primera cirujana y esas maravillosas comilonas en su casa. Gracias al Dr Rodriguez por dejarme

realizar mi primera intervención quirúrgica, la confianza en las guardias y las risas durante la residencia (aún tengo dos manos izquierdas y ¡voy con el equipo del tumor!). Gracias al Dr Hasan por sus lecciones y por estar siempre pendiente de como me va todo. Gracias al Dr Carmona por todo lo que me ha enseñado y las frases célebres que ahora digo yo a mis residentes (un residente se forja no se forma; no solo debes ser buen cirujano también debes parecerlo). Gracias al Dr Salazar por estar siempre dispuesto a ayudar y solucionar cualquier problema quirúrgico por muy difícil que sea pareciendo algo fácil. Y por último gracias a mi querida co-residente de Traumatología, la Dra Fernández, así como a mis resis peques Dr Vega, Dra Molinete, Dr Oh Uiginn, Dr Sanchez sin los que la residencia de cirugía no hubiera sido tan especial.

Gracias al Dr Xavier Castells y Dra Maria Sala, directores y tutor de esta tesis doctoral, por creer y depositar su confianza en mi aún sin conocerme, ni ser recomendada por nadie. Aún no me lo creo ¡y ya han pasado unos años! Gracias por vuestro apoyo, por vuestra generosidad al compartir conmigo las bases de datos, por enseñarme la metodología en investigación, la estadística, la redacción y ser mi guía en esta aventura. Gracias de corazón por haberme dirigido y tutorizado en este proyecto. Gracias también a Javier Louro, Ana-bell Romero y Anna Jansana por vuestra imprescindible ayuda en el análisis estadístico de todos los artículos, sin vosotros este trabajo no hubiera sido posible, gracias por vuestra excelencia, esfuerzo e implicación.

Gracias a Marc Salinas y Ester Benedit, por el diseño de la portada, el diseño gráfico, la maquetación y la impresión, gracias por el cariño que ponéis a cada detalle y sobre todo gracias por estar cerca, siempre.

Gracias a mi equipo de trabajo actual. Sin la comprensión, apoyo y consejos organizativos de la Dra Pascual todo hubiera sido más difícil. Gracias al equipo de la Unidad Funcional de Mama del Hospital Germans Trias i Pujol, sin los que no hubiera sido posible llevar a cabo parte de esta investigación. Gracias al Dr Luna, Dr Ríos, Dra Borisova, Dr Carrasco, Dr Vilà, Dra Margelí, Dra Cirauqui, Dra Quiroga, Dra Teruel, Dr Felip, Dra Castellà, Dra Rodríguez, Dr Fernández, Dra Ballester, Dra Comas, Dr Mariscal, Dr Catanese, Dr Negrini, Dra Pérez, Dra Salazar, Dr Gómez, Dra Sitges, especialmente a la Dra Solà por sus detalladas correcciones y a Laura Martin sin la que no podría trabajar en mi día a día, así como a su predecesora, nuestra querida Geni. Gracias a todas las pacientes con cáncer de mama, por su generosidad al ceder sus datos, por su valentía al entrar en estudios novedosos y por confiar en nuestro equipo, sin su altruismo nada de esto hubiera tenido lugar.

AGRADECIMIENTOS

Gracias al Dr Moreno, mi compañero y pareja de guardia, por las horas invertidas en esta tesis, leyendo mis artículos, proponiendo mejoras y ayudándome informáticamente. Gracias por todo lo que me has hecho crecer como cirujana, investigadora y persona. También tengo que agradecer al Dr Balibrea su ayuda en la publicación de mi primer artículo, ese primer empujón fue clave para seguir adelante, gracias por tus consejos motivadores vía email y ser un gran ejemplo a seguir.

Gracias a mis amigas de siempre, mis hermanas, mis cimientos, mis motores. Sin vosotras hubiera tirado la toalla más de una vez, antes de entrar en Medicina, durante la carrera, durante el MIR, durante la residencia, durante el doctorado... pero vosotras siempre me habéis alentado, aportado la energía y reforzado mi autoestima para seguir adelante. Marta, Queralt, Sonia, Víctor (si, eres una más), Noe y Alba. Estas páginas también son vuestras.

Gracias a mi familia, a mi iaia Isabel y avi Javier a quien les debo mis principios y mi manera de ser. A mis abuelos Luís y Pura por sus cuidados y estima. Gracias a mi madre y a mi padre por creer en mi, hacerme sentir capaz y darme su amor. Gracias al núcleo familiar de los que ahora son iaías y avis de mis hijos, Joan, Soia, Jordi y Lluïsa por vuestro apoyo y ayuda para conseguir horas, minutos y segundos para poder realizar este trabajo. Pero sobre todas las personas, a quien tengo más por agradecer, es a mi marido Arnau. Gracias por ser el mejor compañero de este viaje. Gracias por ayudarme con las figuras y aconsejarme cada vez que te he consultado, por las horas dedicadas a leer, traducir y corregir párrafos médicos siendo informático y no entendiendo la mitad de los conceptos porque aún tiene más mérito. Gracias por tu bondad, apoyo, paciencia y estar a mi lado. Gracias por quererme tal como soy y haber creado tantísimo juntos. Este trabajo te lo dedico a ti, a Xavi y a Èlia. Os quiero.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente a nivel mundial. La detección precoz mediante los programas de cribado poblacional junto con las mejoras de su tratamiento han repercutido en una disminución importante de su mortalidad. El tratamiento quirúrgico tiene un papel fundamental en su curación, existiendo 2 tipos de cirugía: mastectomía y cirugía conservadora. Ambas técnicas han sido validadas con equivalentes resultados en la mayoría de estudios sobre recidiva y mortalidad, aunque con la presencia de algunas incongruencias en otros estudios y con menos presencia en la literatura de las complicaciones o reingresos derivados del tratamiento. Así mismo las pacientes > de 80 años se encuentran infrarepresentadas en los ensayos clínicos y frecuentemente reciben tratamientos incompletos o insuficientes. Junto con la evolución de los tratamientos, también se produce un progreso hacia una cirugía mínimamente invasiva que debe ser valorada.

OBJETIVOS: Este trabajo de tesis doctoral presenta cuatro objetivos: i) Valorar la existencia de variabilidad en la realización del tratamiento quirúrgico, analizado y comparando la realización de cirugía conservadora vs mastectomía en función del programa de cribado poblacional de cáncer de mama donde han sido diagnosticadas las pacientes. ii) Analizar si el tipo de tratamiento quirúrgico recibido (mastectomía vs cirugía conservadora) influye en la progresión clínica oncológica del cáncer de mama (recidiva y mortalidad), complicaciones y reingresos post tratamiento. iii) Describir y analizar el tratamiento que reciben las pacientes octogenarias diagnosticadas de cáncer de mama (tratamiento quirúrgico vs tratamiento hormonal), la supervivencia, la calidad de vida de las pacientes y su satisfacción según el tratamiento recibido. iv) Describir y analizar un nuevo abordaje quirúrgico mediante cirugía mínimamente invasiva neumoendoscópica del cáncer de mama y su el impacto en indicadores quirúrgicos y clínicos.

MÉTODOS: Gran parte de este estudio ha sido realizado en las pacientes oncológicas pertenecientes a la cohorte de cribado poblacional CAMISS. La cohorte CAMISS (Investigación de Servicios Sanitarios en Cáncer de Mama) contiene información sobre las características de las mujeres, procedimiento diagnóstico, características tumorales y tratamiento de más de 1.000 pacientes entre 50 a 69 años, pertenecientes al los programas de detección precoz del cáncer de mama entre los años 2000 y 2009, con registro de

complicaciones, reingresos, recidiva y mortalidad hasta junio del 2014 de 2 Comunidades Autónomas (Cataluña y Canarias). Se ha realizado un análisis descriptivo bivariado a través de test ji-cuadrado (χ^2) para comparar características de las pacientes que recibieron los diferentes tratamientos, una estimación de odds ratio crudas (OR) y odds ratio ajustadas (ORa) mediante análisis de regresión logística multivariada para explicar la influencia de las variables en la realización de la técnica quirúrgica y para analizar complicaciones y readmisiones, además de utilizar Modelos COX para analizar recidiva y mortalidad.

Las pacientes octogenarias y las correspondientes al estudio piloto sobre un nuevo abordaje quirúrgico, pertenecen a dos cohortes retrospectivas con seguimiento prospectivo de pacientes diagnosticadas y tratadas en Unidad Funcional de Cáncer de Mama (UFM) del Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona) entre los años 2011 y 2015 con seguimiento hasta 2018.

En el caso del estudio sobre el tratamiento en pacientes octogenarias se ha recogido información sobre las características de las pacientes, del tumor, del tratamiento recibido, mortalidad y calidad de vida. Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo obteniendo frecuencias relativas y absolutas de las variables del estudio, se han utilizado medidas de centralización como la media y la desviación estándar para el análisis de variables cuantitativas y se ha realizado un análisis de Kaplan Meier para el estudio de la relación entre supervivencia y tipo de tratamiento, tamaño tumoral, comorbilidades y calidad de vida.

En el estudio piloto sobre un nuevo abordaje quirúrgico del cáncer de mama se ha registrado información sobre la edad de las pacientes, características del tumor y resultados quirúrgicos (tiempo quirúrgico, tipo de incisión, complicaciones post cirugía, resultado estético). Se ha realizado una descripción detallada de la técnica quirúrgica y un análisis estadístico descriptivo de las variables del estudio

RESULTADOS: Según el programa de cribado en el que se ha diagnosticado el cáncer de mama existen diferencias significativas en el tratamiento quirúrgico. El programa 3 presenta una ORajustada en la realización de mastectomía de 4,0 [IC 95% 1,8 – 8,9] respecto al programa con menor porcentaje de este tipo de tratamiento (programa 2). Cabe destacar que el programa con mayor probabilidad de realizar una mastectomía (programa 3) coincide con el de mayor porcentaje de reconstrucción (58,3%).

La realización de mastectomía se asoció a mayor número de reingresos, recurrencias y mortalidad, pero esta asociación no fue estadísticamente significativa en el modelo ajustado por el resto de variables (ORa = 1.51 [95%CI 0.89–2.57], HRa = 1.37 [95%CI 0.85–2.19] and HRa = 1.52 [95%CI 0.95–2.43] respectivamente).

El 97% de pacientes > 80 años con cáncer de mama recibieron tratamiento quirúrgico de

primera línea en el Hospital Germans Trias i Pujol, a pesar de presentar elevado número de comorbilidades según el índice de charlson ajustado por edad. Más de la mitad de las pacientes (53%) respondieron a la pregunta sobre autopercepción de su salud como excelente, muy buena o buena después del tratamiento, observándose una tendencia a mayor supervivencia en estas pacientes. La mortalidad a los 7 años fue del 46%. Sin embargo la causa de la muerte estaba relacionada con el cáncer de mama solo en el 31% de los casos. Las cuatro pacientes del estudio piloto fueron tratadas quirúrgicamente realizándose: cirugía conservadora mediante cuadranctectomía, linfadenectomía axilar, y reconstrucción inmediata con un colgajo de músculo dorsal ancho por acceso neumoendoscópico de puerto único. El tiempo medio de la operación fue de 290 minutos (rango, 240-315 minutos). No hubo complicaciones perioperatorias. Se diagnosticó seroma en la zona dorsal requiriendo drenaje/aspiración del mismo. Todas las pacientes presentaron una recuperación satisfactoria después de la cirugía. La estancia media en el hospital fue de 3,2 días. En todos los casos, los márgenes quirúrgicos resultaron anatopatológicamente negativos. Todas las pacientes informaron estar satisfechas con el resultado estético y cabe señalar que no hubo recurrencias ni complicaciones después de como mínimo cuatro años de seguimiento.

CONCLUSIONES: En este estudio se demuestra la existencia de una elevada variabilidad en la realización del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama (mastectomía vs cirugía conservadora) dependiendo del programa de cribado donde se ha realizado el diagnóstico, aún siendo pacientes con idéntica la edad, comorbilidades y características tumorales. También ha proporcionado nueva evidencia en cuanto a la equivalencia en efectividad de la realización de mastectomía o cirugía conservadora en nuestro medio. El tipo de tratamiento quirúrgico recibido (mastectomía vs cirugía conservadora) no parece influir en las complicaciones y reingresos post tratamiento ni en la progresión clínica oncológica del cáncer de mama (recidiva y mortalidad). En cuanto a las pacientes > 80 años en este estudio se ha evidenciado que el tratamiento de primera línea recibido en un centro de tercer nivel, ha sido mediante la realización de cirugía en la amplia mayoría de los casos (97%), practicando una cirugía conservadora en el 60% aproximadamente y efectuándose un 40% de mastectomías. Solo las pacientes con menor esperanza de vida, las no aptas para la cirugía o las que rechazaron esta opción de tratamiento, recibieron tratamiento hormonal de primera línea. Así mismo, la calidad de vida evaluada mediante el test SF-12 en pacientes octogenarias diagnosticadas de cáncer de mama en el Hospital Germans Trias i Pujol denotan una gran aceptación del tratamiento quirúrgico recibido y un elevado grado de satisfacción con la Unidad de Patología Mamaria.

Por último, se ha descrito una nueva técnica quirúrgica mínimamente invasiva, la cirugía neumoendoscópica, añadiendo un nuevo abordaje a la cirugía de la mama y por tanto mayor variabilidad en el tratamiento quirúrgico. En este estudio piloto, la cirugía neumoendoscópica ha resultado ser segura oncológicamente y reproducible para el tratamiento del cáncer de mama.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama, cirugía, variabilidad, mastectomía, cirugía conservadora, complicaciones, reingresos, recidiva, mortalidad, octogenarias, cirugía geriátrica, calidad de vida, endoscopia, neumoendoscopia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Breast cancer is the most frequent neoplasm worldwide. Early detection by population screening programs together with improvement in the treatment had ripple effects on the important decrease of its mortality. Surgery has a leading role in its healing, with 2 types of surgery: mastectomy and breast-conserving surgery. Both procedures have been validated with equal results in most of the studies about recurrence and mortality, although with the presence of some incongruities in other studies and with less appearance in the literature of the complications or recurrences as the result of the treatment. In addition, patients over 80 years old are underrepresented in clinical research and frequently get incomplete or insufficient treatment. Together with the evolution of treatments, progress in minimally invasive surgery is achieved as well, which should be evaluated.

OBJECTIVES: This doctoral thesis presents four objectives: i) Evaluate the existence of variability in surgery realisation by analysing and comparing breast-conserving surgery vs mastectomy according to the population's breast-cancer screening program with diagnosed patients. ii) Analyse if the type of received treatment (mastectomy vs breast-conserving therapy) has an impact on the oncological clinical progression of the breast cancer (recurrence and mortality), complications, and post-treatment re-admission. iii) Describe and analyse treatment received by octogenarian patients diagnosed with breast cancer (surgery vs hormonal treatment), survival rate, life quality of the patients, and their satisfactory's rate according to the treatment received. iv) Describe and analyse a new surgical approach through minimally invasive neumoendoscopic surgery of breast cancer and its impact on surgical and clinical indicators.

METHODS: The major part of this study was done on the breast cancer patients pertinent to the CAMISS cohort of population screening. The CAMISS cohort (Breast Cancer Investigation by Social Services, Spanish abbreviation) contains information about women' characteristics, diagnostic procedure, tumor data, and treatment of more than 1000 patients in the range between 50 and 69 years old screening within early breast cancer detection programs between 2000 and 2009, with complications' register, re-admissions, recurrences, and mortality till June 2014 in 2 autonomous communities (Catalonia and Canarias). A descriptive bivariate investigation was realised through the chi-squared

test (χ^2) to compare the characteristics of the patients with different treatment received, estimation of crude odds ratio (OR) and adjusted odds ratio (AOR) through analysis of logistic multivariable regression to explain the effect of the variables on realisation of surgical technics and to analyse complications and re-admissions, in addition using the COX models to analyse the recurrence and mortality.

The octogenarian patients and patients associated with the pilot project about new surgical approach pertinent to the two retrospective cohorts with prospective monitoring of the diagnosed and treated patients in Breast Cancer Functional Unit (UFM) of the Germans Trias i Pujol Hospital (Badalona) between 2011 and 2015 with follow-up till 2018. In case of investigation about octogenarian patients, the following information was collected: patient's characteristics, information about tumors, treatment received, mortality, and life quality. Statistic descriptive study was realised by obtaining the relative and absolute frequency of the variables of the study, centralisation methods like the average and standard deviation for the quantitative variable testing were used and Kaplan Meier method was applied to research the relationship between survival rate and kind of treatment, tumoral size, comorbidity, and life quality.

The following information in the pilot project about the new breast cancer surgical approach was registered: patients' age, tumor characteristics, and results of the surgery (surgical time, cut type, postoperative complications, aesthetic result). A detailed description of the surgery technic and descriptive statistic study of the variables was realised.

RESULTS: There are significant differences in surgery according to the screening results with breast cancer cases diagnosed. Program 3 presents adjusted OR in mastectomy realisation of 4,0 [IC 95% 1,8 8,9] compared to the program with less percentage of this kind of treatment (program 2). It should be highlighted that the program with a major probability of mastectomy (program 3) concurs with the major percentage of reconstruction (58,3%).

Mastectomy realisation is associated with a major number of re-admissions, recurrence, and mortality, but this link was not statistically significant in the adjusted model because of the rest of the variables (AOR = 1.51 [95%CI 0.89–2.57], HRa = 1.37 [95%CI 0.85–2.19] and HRa = 1.52 [95%CI 0.95–2.43] respectively).

The 97% of patients over 80 with breast cancer got the first line surgical treatment at the Germans Trias i Pujol Hospital, regardless of presenting a high number of comorbidities according to the Charlson index adjusted to the age. Over half of the patients (53%) responded to the question about their health self-perception with excellent, very good, or

ABSTRACT

good marks after the treatment, observing the trend to major survival in these patients. The mortality rate over the next 7 years was 46%. However, breast cancer was related only to 31% of the deaths. Four patients of the pilot project were surgically treated by the following: conserving surgery through quadrantectomy, axillary lymphadenectomy, and instant reconstruction by Latissimus Dorsi flap through neumoendoscopic incision of one access point. The average time of surgery was 290 minutes (in the range of 240-315 minutes). No perioperative complications were observed. Seroma in the dorsal zone was diagnosed, requiring drainage/aspiration. All the patients showed a satisfactory recovery after the surgery. The average stay at the hospital was around 3,2 days. In all the cases the anatomic pathological results of surgical margins were negative. All the patients informed about being satisfied with the aesthetic result and it needs to be highlighted that there were neither complications nor recurrences 4 years still after the follow-up.

CONCLUSION: This study proves that there is high variability in breast cancer surgery realisation (mastectomy vs conserving surgery) depending on the screening program and where the cancer was diagnosed, still for the patients with identical age, comorbidities, and tumor characteristics. New evidence related to the equivalence of effectiveness in mastectomy and conserving surgery execution was also provided. Surgical treatment type seems to have no effect on the complications and recurrences after treatment, either to the oncological clinical progression of the breast cancer (recurrence and mortality).

Regarding the patients over 80, this study shows that first line treatment received in the third level center was the surgery in most of the cases (97%), by using conserving surgery in around 60% of cases and carrying out around 40% of mastectomies, and only patients with reduced life span were not fit for surgery and received hormonal treatment in the first line. In addition, the evaluation of the quality of life with SF-12 test in octogenarian patients with breast cancer diagnosed in the Germans Trias i Pujol Hospital indicates a big acceptance of the surgery received and a high level of satisfaction with Breast Pathology Unit. Finally, a new minimally invasive surgical technic was described, neumoendoscopic surgery, which added a new approach to breast surgery and therefore major variability to the surgery. In this pilot study, neumoendoscopic surgery showed to be safe from an oncological point of view and able to be reproduced for breast cancer treatment.

KEYWORDS: Breast cancer, surgery, variability, mastectomy, conserving surgery, complications, recurrences, relapses, re-admissions, mortality, octogenarian, geriatric surgery, life quality, endoscopy, neumoendoscopy.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	7
RESUMEN	11
ABSTRACT	15
CONTENIDO	19
1. PRESENTACIÓN	21
2. INTRODUCCIÓN	25
2.1. Situación epidemiológica del cáncer de mama	26
2.2. Detección precoz del cáncer de mama	29
2.3. Tratamiento del cáncer de mama	30
3. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO	35
4. HIPOTESIS	39
5. OBJETIVOS	41
5.1. Objetivos principales	42
5.2. Objetivos secundarios	42
6. MATERIAL Y MÉTODOS	45
7. RESULTADOS	53
7.1. Variabilidad en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama	54
7.2. Influencia de la variabilidad quirúrgica en el pronóstico del cáncer de mama	58
7.3. Variabilidad en el tratamiento de pacientes octogenarias con cáncer de mama	65
7.4. Incremento de variabilidad en la técnica quirúrgica con un nuevo abordaje: cirugía neumoendoscópica	72

8. DISCUSIÓN	77
9. LIMITACIONES Y FORTALEZAS	97
10. CONCLUSIONES	101
11. ASPECTOS ÉTICOS	103
12. APLICABILIDAD CLÍNICA Y FUTURAS LINEAS DE TRABAJO	105
13. LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	109
14. BIBLIOGRAFIA	113
ANNEXOS	139
ANNEXO 1: Artículo 1 : “Variabilidad en la práctica de la cirugía mamaria en mujeres participantes en el programa poblacional de cáncer de mama”. Blay, L. et al. (2019), <i>Cirugía Española</i> , 97(2), pp. 89–96. doi: 10.1016/j.ciresp.2018.11.001.	140
ANNEXO 2: Artículo 2: “Influence of surgical treatment on complications, readmission and clinical progress of breast cancer in women participating in breast cancer screening programs”. Blay, L. et al. (2021), <i>Revista de Senología y Patología Mamaria</i> . Elsevier BV. doi: 10.1016/J.SENOL.2021.09.001.	150
ANNEXO 3: Artículo 3 : “Cancer de mama en pacientes octogenarias”. Blay, L. et al. (2022), <i>Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia</i> . Elsevier, 49(2). doi: 10.1016/J.GINE.2021.100722.	160
ANNEXO 4: Artículo 4: “Pneumoendoscopic single port approach to breast cancer: How we do it?”. Blay, et al. (2019), <i>Surgical oncology</i> . 32:41-45 doi: 10.1016/j.suronc.	172

1. PRESENTACIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en todo el mundo y es la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en las mujeres¹. Es un importante problema de salud pública, siendo la cirugía un elemento fundamental en su tratamiento y curación. Esta tesis doctoral se enmarca en la línea de investigación sobre los diferentes tratamientos quirúrgicos del cáncer de mama, para optimizar sus indicaciones y comprender sus beneficios, riesgos y resultados promoviendo el mejor tratamiento para cada paciente, mejorando el pronóstico y su calidad de vida.

Desde la realización de la cirugía conservadora de tejido mamario como alternativa a la mastectomía en el cáncer de mama se han investigado ampliamente sus indicaciones, resultados y pronóstico a corto y largo plazo con algunas controversias.

En este trabajo de tesis doctoral se ha analizado y comparado la realización de cirugía conservadora vs mastectomía en función del programa de cribado poblacional donde han sido diagnosticadas las pacientes, queriendo analizar si existían diferencias en la realización de una técnica u otra en pacientes con la misma edad, comorbilidades e idénticas características del tumorales. Además se ha evaluado el impacto de esta variabilidad en la técnica quirúrgica realizada en las complicaciones, readmisiones, recidiva y mortalidad según el tipo de cirugía aplicada con un amplio seguimiento. Este estudio ha sido realizado en las pacientes oncológicas pertenecientes a la cohorte de cribado poblacional CAMISS.

Dando continuidad a este proyecto de análisis del tratamiento quirúrgico, se vio la necesidad de investigar la variabilidad en el tratamiento realizado en una subpoblación fuera del cribado poblacional y poco estudiada: las pacientes con cáncer de mama mayores de 80 años. Por lo que se diseñó un estudio sobre los distintos tratamientos recibidos en pacientes octogenarias del Hospital Germans Trias i Pujol y su implicación en su calidad de vida. Asimismo, se ha elaborado un estudio piloto sobre un nuevo abordaje quirúrgico mediante cirugía mínimamente invasiva en el tratamiento del cáncer de mama en el Hospital Germans Trias i Pujol, aportando mayor variabilidad al tratamiento quirúrgico de esta entidad oncológica.

La cohorte CAMISS (Investigación de Servicios Sanitarios en Cáncer de Mama) contiene información sobre el procedimiento diagnóstico y tratamiento de pacientes pertenecientes al cribado poblacional entre los años 2000 y 2009 con registro de complicaciones y mortalidad hasta junio del 2014 de 2 Comunidades Autónomas (Cataluña y Canarias). La cohorte de pacientes octogenarias y las correspondientes al estudio piloto son pacientes

diagnosticadas y tratadas en el Hospital Universitario Germans Trias y Pujol de Badalona (Barcelona) entre los años 2011 y 2015 con seguimiento hasta 2018.

Como resultado de la investigación desarrollada en esta tesis se han publicado cuatro artículos añadidos en el apartado de anexos. Las publicaciones que se presentan han sido realizadas en el Servicio de Epidemiología y Evaluación del Hospital del Mar- IMIM y en el Servicio de Cirugía General y del aparato Digestivo del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol bajo la dirección y supervisión de la directora de esta tesis Dra. María Sala, el co-director y tutor de tesis Dr. Xavier Castells y del jefe de servicio de Cirugía General Dr Julián. Estos trabajos recibieron financiación del Fondo de investigaciones sanitarias, FIS-ISCIII (PI16/00244, PI19/00056) y de la REDISSEC (RD16/0001/0013).

Personalmente he participado activamente en el diseño del análisis de la base de datos CAMISS, he realizado la recogida de información y diseño de las bases de datos de los dos proyectos realizados en el Hospital Germans Trias i Pujol, he elaborado una revisión sistemática en los cuatro proyectos de investigación y he redactado los cuatro manuscritos.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Situación epidemiológica del cáncer de mama

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada en todo el mundo (figura 1)².

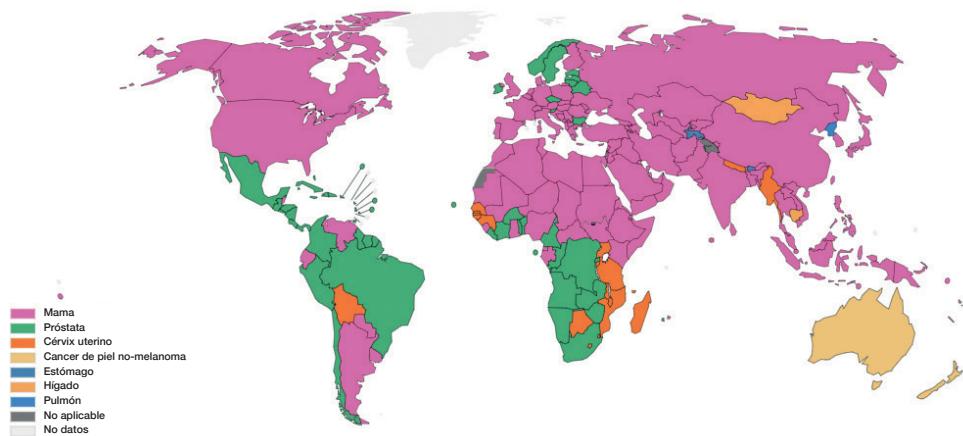


Figura 1. Países con cáncer más diagnosticado, tasas de incidencias estandarizadas por edad estimadas en 2020, en todo el mundo, ambos sexos, todas las edades².

En 2020, la incidencia del cáncer de mama ajustada por edad fue de 47,8 casos por cada 100.000 personas a nivel global, lo que ha conllevado 2,3 millones nuevos diagnósticos a nivel mundial (figura 2)². A nivel internacional, la incidencia del cáncer de mama está aumentando, por lo que la Organización Mundial de la Salud estima que para 2040 el número anual de casos ya superará los 3 millones¹.

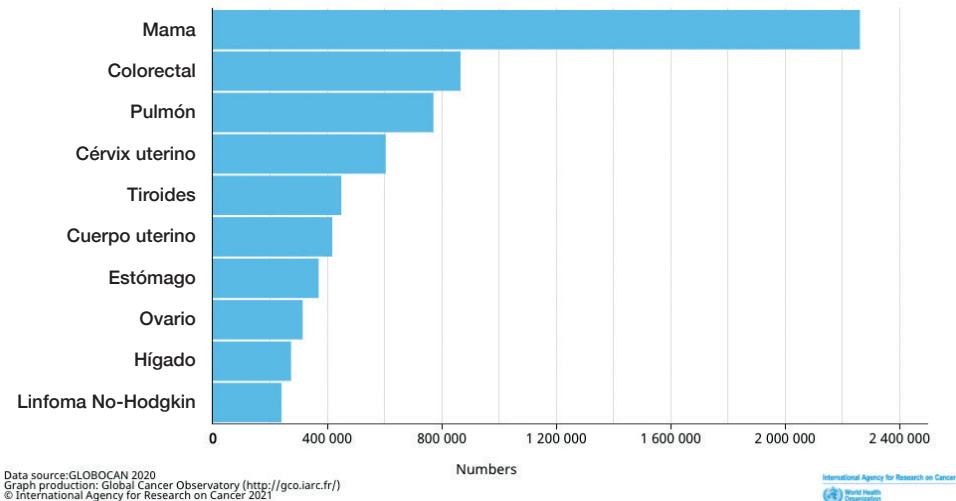


Figura 2. Tasa estimada de incidencia estandarizada por edad en 2020, en mujeres de todas las edades².

Hace unos años la elevada incidencia registrada se describía como independiente del nivel de desarrollo del país^{3, 4} pero comparando la incidencia del cáncer de mama y el índice de Desarrollo Humano (que tiene en cuenta la salud, la educación y el nivel de vida) actualmente se observa una incidencia claramente mayor en los países desarrollados, encontrándose las tasas de incidencia más altas en Australia, Norte América y Europa, al mismo tiempo que se observan las más bajas en Asia y el sur de África¹. A pesar de ello, desde la década de los '90 la mayoría de los países desarrollados, incluida España, han comenzado a ver una disminución en la incidencia del cáncer de mama^{1, 5, 6}. Entre los factores propuestos para explicar todos estos datos destacan por un lado el aumento de la esperanza de vida asociado al envejecimiento de la población, siendo la edad un factor de riesgo conocido para una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama junto con los cambios en el estilo de vida como por ejemplo los embarazos más tardíos. Por otro lado compensado por las mejoras en las técnicas de diagnóstico junto con los cribados poblacionales y los avances en el tratamiento y recidivas^{7, 8}.

En España, los cuatro tipos de cáncer más comunes en las mujeres durante 2020 fueron: el cáncer de mama representando el 28,7% de los nuevos casos de neoplasia, seguido por el cáncer de colon-recto (13,3%), el de pulmón (6,5%) y el de cuerpo uterino (5,6%) (figura

3)¹. Como se observa, el cáncer de mama es el más frecuente, diagnosticándose alrededor de 34.000 casos al año, sin embargo, cabe destacar que la tasa de incidencia ajustada es inferior en nuestro país respecto a la media de países europeos, observando una incidencia de 77,5 nuevos casos por cada 100.000 mujeres en España respecto 90,5 nuevos casos por 100.000 mujeres en Europa occidental^{1, 4}. Actualmente se estima que durante su vida desarrollarán cáncer de mama 1 de cada 9 mujeres españolas⁹.

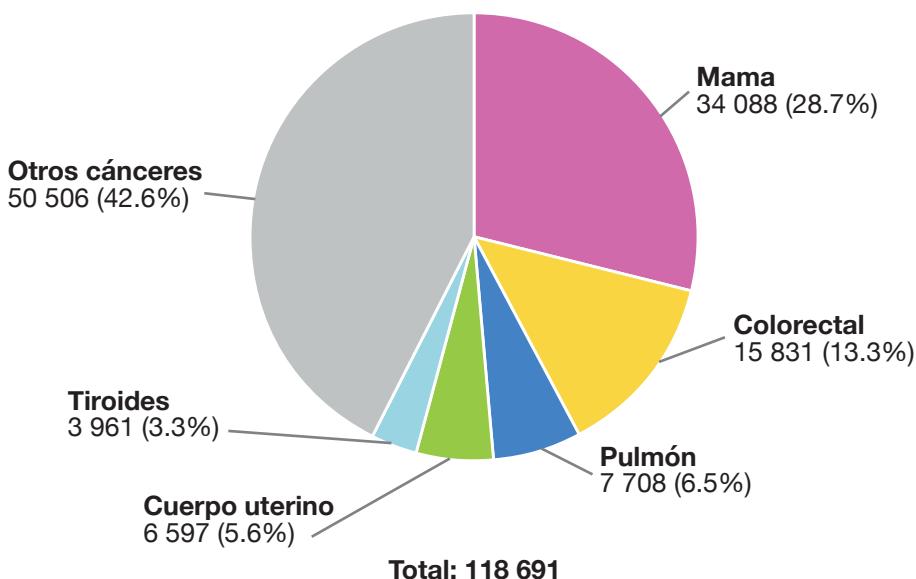


Figura 3: Número de nuevos casos de cáncer en 2020 en mujeres de España, todas las edades¹.

Aunque la supervivencia del cáncer de mama ha mejorado considerablemente durante las últimas décadas, la media de porcentaje de supervivencia teniendo en cuenta todos los estadios se sitúa alrededor del 80% a los 5 años^{1, 5, 6}. Sigue siendo una enfermedad potencialmente grave con una mortalidad de 684.996 personas durante el 2020 a nivel mundial^{1, 10} (figura 4) y es la causa más frecuente de muerte debido a enfermedad neoplásica en las mujeres en España, causando alrededor de 6.000 muertes/año^{4, 11}. Por esta razón, resulta de una gran transcendencia seguir analizando los datos para evaluar los tratamientos y seguir innovando, para aplicar los avances demostrados y seguir mejorando, para unificar las decisiones terapéuticas en las Unidades Funcionales de cáncer de los hospita-

les y optimizar las técnicas de detección precoz. En definitiva, para seguir aumentando la supervivencia, teniendo en cuenta la calidad de vida de nuestras pacientes.

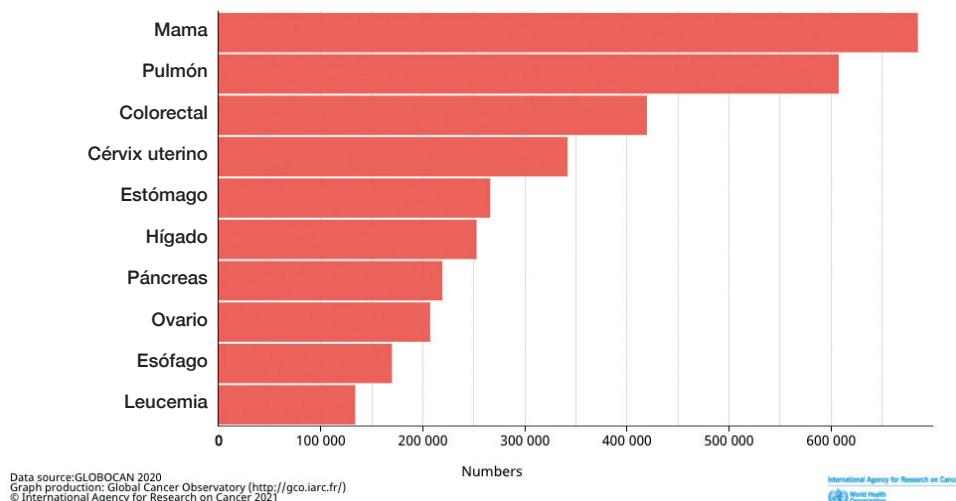


Figura 4: Tasas de mortalidad estimadas en 2020, en mujeres de todo el mundo y todas las edades.

2.2 Detección precoz del cáncer de mama

El principal objetivo del diagnóstico precoz del cáncer de mama es detectar la enfermedad en estadios tempranos para reducir la mortalidad. Por esta razón se crearon las pruebas de cribado, que han ido evolucionando desde la primera prueba de Papanicolaou para detectar cáncer de cérvix en 1949¹² hasta los actuales programas de cribado poblacional para cáncer de mama y para otras entidades neoplásicas como el cáncer de próstata, pulmón, colon y recto en diferentes partes del mundo.

En España, existen programas poblacionales de detección precoz de cáncer de mama que invitan a participar activamente mediante correo postal cada 2 años a todas las mujeres de 50-69 años, siguiendo las “Guías Europeas de Garantía de Calidad en Cribado Mamográfico” y alcanzando los estándares de calidad requeridos¹³. Los avances en el tratamiento, junto con esta detección precoz, han supuesto una reducción de la tasa de mortalidad del cáncer de mama en los últimos 25 años^{14, 15}. A pesar de la controversia actual en relación

al balance riesgo-beneficio de los programas poblacionales de cribado de cáncer de mama, existe consenso en atribuir al cribado una reducción de mortalidad del 20%¹⁶. Además, las mujeres que participan en estos programas tienen una mayor probabilidad de una detección temprana, con un menor tamaño tumoral en el diagnóstico y por tanto mayor probabilidad de recibir de tratamientos menos agresivos y cirugía conservadora del tejido mamario^{17, 18, 19}.

2.3 Tratamiento del cáncer de mama

El tratamiento del cáncer de mama se encuentra en constante cambio debido a los continuos avances y a la necesidad de adaptarse a los nuevos conocimientos. Este ha evolucionado rápidamente desde principios del siglo XX, cuando el tratamiento se basaba únicamente en la extensa mastectomía radical de Halsted²⁰. Actualmente, las guías de práctica clínica internacional incluyen múltiples tratamientos quimioterapéuticos, hormonales e inmunoterapéuticos, así como radioterapia y varias técnicas quirúrgicas aceptadas^{21, 22}. En función de las características de la paciente (comorbilidades, antecedentes familiares, alteraciones genéticas, preferencias de la paciente), características del tumor (estadio TNM, histología, fenotipo) y del tamaño de la glándula mamaria, la paciente recibe el tratamiento adecuado siguiendo los protocolos de tratamiento del cáncer de mama y las directrices de las guías internacionales^{21, 22}. Delante de tal diversidad de tratamientos posibles, en la vida diaria se realiza una adaptación casi personalizada a cada paciente, según sus características y las de la neoplasia diagnosticada. Cabe esperar que a igualdad de condiciones, en pacientes con las mismas características y tumor, debería existir una variabilidad baja en el tratamiento recibido, ya que cuando la efectividad y seguridad de un tratamiento ha demostrado ser correcta se espera que su aplicación sea uniforme. Sin embargo en el caso del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama parece existir una variabilidad moderada-alta^{17, 23, 24, 25}.

Cirugía del cáncer de mama

El tratamiento quirúrgico desempeña un papel fundamental en la curación del cáncer de mama y tanto la mastectomía, como la cirugía conservadora de mama, se aceptan como técnicas validadas. Desde los ensayos aleatorios iniciales para la cirugía conservadora de mama²⁶⁻²⁸, varios estudios han comparado la mastectomía con la cirugía conservadora, pero a veces los resultados son discordantes en algunos aspectos. Algunos estudios han registrado una supervivencia similar para las dos técnicas²⁹⁻³⁴, mientras que otros han sugerido una mejor supervivencia entre las mujeres sometidas a cirugía conservadora^{15, 35-39}.

En cambio, un metanálisis⁴⁰ reveló que la mastectomía podría proporcionar una supervivencia general ligeramente mejor en pacientes seleccionadas. En cuanto a las recidivas, la recidiva local es más frecuente después de la cirugía conservadora^{29, 31, 41} y la recidiva a distancia después de la mastectomía⁴². Sin embargo, con las mejoras en el tratamiento sistémico^{43, 44}, la recidiva local^{30, 43} y a distancia^{31, 33} pueden llegar a ser equivalentes. Dada la discordancia existente en los resultados oncológicos puede ser de interés analizar las diferencias entre las dos técnicas quirúrgicas en nuestro medio.

Complicaciones y readmisiones tras el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama

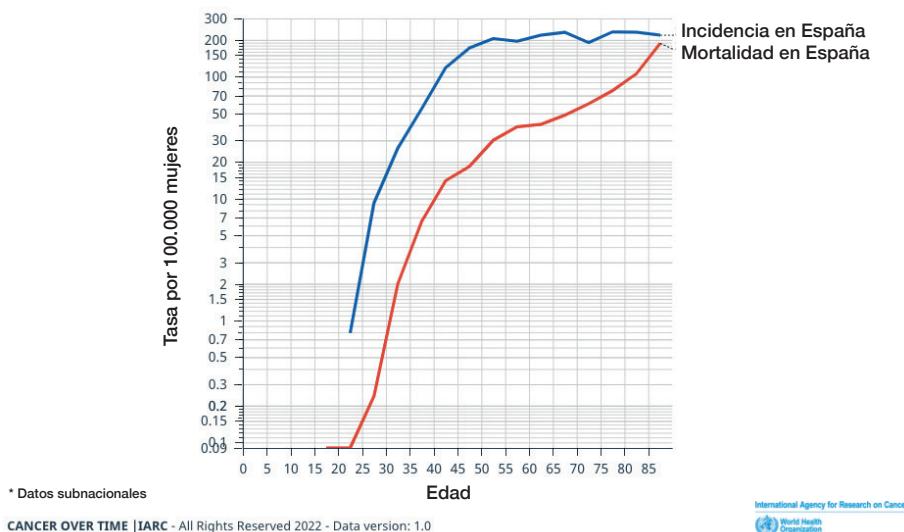
Existen múltiples estudios sobre recidiva y mortalidad del cáncer de mama pero el número de publicaciones sobre complicaciones y readmisiones tras los diferentes tratamientos quirúrgicos del cáncer de mama es mucho menor. Respecto a las complicaciones tras tratamiento quirúrgico, algunas investigaciones informan de una mayor frecuencia en las pacientes sometidas a mastectomía⁴⁵⁻⁵⁰ respecto a las intervenidas mediante cirugía conservadora de tejido mamario. Por otro lado, la mayoría de estudios sobre readmisiones se han realizado en Estados Unidos y se centran en las readmisiones a corto plazo después de la cirugía⁵¹⁻⁵³, siendo muy pocos los que han evaluado las readmisiones a largo plazo^{54, 55}.

El estudio, análisis e investigación de las complicaciones y reingresos tras el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama a largo plazo es un tema de creciente interés. Por ejemplo, delante del aumento de número de pacientes diagnosticadas en los programas de cribado poblacional de cáncer de mama, con neoplasias en estadios precoces, la información sobre las complicaciones derivadas según el tratamiento recibido, los reingresos ocasionados y por tanto el uso de los servicios de salud, puede ser útil para proporcionar más explicaciones a las pacientes y para pronosticar un mejor uso de los servicios hospitalarios⁵⁶, predecir su uso, proporcionar una vigilancia más intensiva y ayudar a mejorar la calidad de vida de las pacientes.

Cáncer de mama y edad: Tratamiento en pacientes octogenarias

El cáncer de mama aumenta con la edad^{5,7,58-61} observándose las tasas de incidencia y mortalidad más elevadas en las personas más longevas⁶²⁻⁶⁷ (figura 5). Por consiguiente, la edad es el principal factor de riesgo no modificable del cáncer de mama⁴. Este dato es particularmente significativo en vista de la evolución demográfica de la población occidental, dado que el aumento de la esperanza de vida es proporcional al aumento del número de pacientes de edad avanzada con diversas enfermedades malignas, previéndose un mayor número

de pacientes de elevada edad que desarrollará cáncer de mama en el futuro próximo⁶⁸⁻⁷¹. En consecuencia, comprender y abordar las disparidades en el cáncer de mama entre las pacientes de edad superior a 70 y 80 años es una prioridad clínica y de investigación urgente⁷²⁻⁶⁹.



Existe una gran dificultad en definir un punto de referencia numérico para la categoría de “edad avanzada” cuando se analizan los datos clínicos⁶⁸, ya que el término “paciente anciano” no está claramente definido en la literatura. La mayoría de los estudios sobre el tratamiento del cáncer de mama en este grupo de pacientes, se centran en mujeres mayores de 65 o 70 años, pero excluyen a las mayores de 80 años o están insuficientemente representadas^{60, 68, 71, 73-76}, por lo tanto los resultados podrían no ser válidos para las pacientes octogenarias^{71, 74, 75, 77}. En consecuencia, las prácticas de tratamiento se basan en gran medida en datos de observación o en pruebas indirectas, derivadas de la extrapolación de los resultados de los ensayos de pacientes más jóvenes⁷³, lo que dificulta la creación de un plan terapéutico para las pacientes octogenarias con cáncer de mama⁶⁸. Esta falta de datos basados en la evidencia para orientar el tratamiento, así como las incoherencias entre las directrices terapéuticas estándar para esta población de pacientes^{60, 68, 71, 74, 76-79}, hacen que

el tratamiento del cáncer de mama en esta población sea particularmente controvertido, dando a lugar a un tratamiento excesivo o insuficiente⁷⁴. Por todo ello, son necesarios estudios dirigidos a esta subpoblación para garantizar la aplicación de un tratamiento efectivo y seguro en esta franja de edad.

Abordaje mínimamente invasivo del cáncer de mama

A lo largo de la historia, el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha evolucionado considerablemente. En sus inicios, las cirugías se realizaban mediante grandes incisiones debido a la actitud altamente agresiva, con extensas extirpaciones de la glándula mamaria siempre en su totalidad, acompañada incluso de las estructuras colindantes. Posteriormente se ha progresado hacia a una cirugía más localizada, conservadora y delicada, siempre con la premisa de igualar o inclusive mejorar las tasas de recidiva y supervivencia.

Delante de los buenos resultados oncológicos del tratamiento del cáncer de mama, los resultados estéticos se han convertido en una nueva prioridad, ya que el tipo de cirugía y cicatrices realizadas tienen un gran impacto en la autoestima de las pacientes y por tanto en su calidad de vida. Por esta razón hemos planteado un estudio piloto para realizar una cirugía conservadora de mama con reconstrucción inmediata mediante colgajo pediculado de músculo dorsal ancho, a través de cirugía mínimamente invasiva. Se trata de una técnica neumoendoscópica, que se realiza a través de una incisión única de 3cm en la línea axilar anterior y el uso de un dispositivo de puerto único (figura 6). Este dispositivo permite la insuflación de CO₂ para la creación de una cavidad virtual de trabajo que facilita la disección y además, a través de él, se introducen una cámara endoscópica y el material laparoscópico para poder proceder a la exéresis de la lesión y reconstrucción posterior.

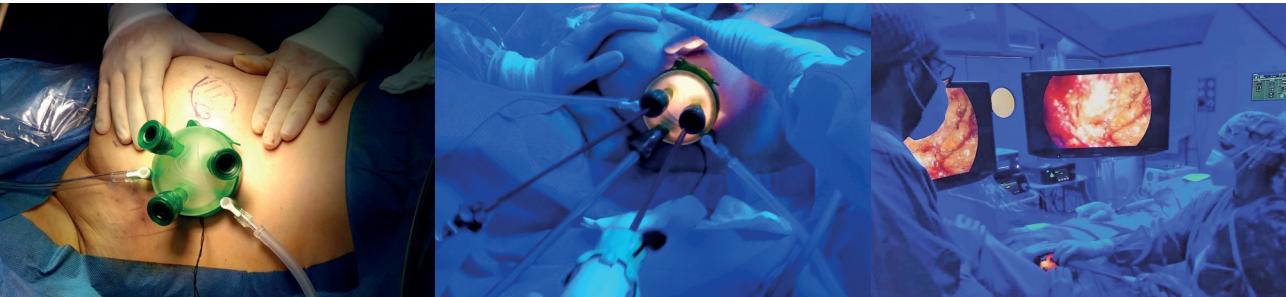


Figura 6: Dispositivo de puerto único para tumorectomía neumoendoscópica

Durante las dos últimas décadas se han descrito varios procedimientos mínimamente invasivos en la cirugía de mama. De hecho, la primera cirugía endoscópica en este territorio anatómico se publicó en 1990⁸⁰ gracias al desarrollo de los instrumentos laparoscópicos, realizándose los primeros estudios en Japón^{81, 82}.

Dentro de este tipo de abordaje destacan 2 tipos de técnicas: las que usan insuflación de CO₂, es decir neumoendoscópicas^{83, 84}, y las que usan métodos de separación/retracción externos⁸⁵ mediante abordajes transaxilares⁸⁶, endoscópicos o videoscópicos⁸⁷⁻⁹³ o con el uso de una combinación de cirugía endoscópica y un mamotomo para realizar la resección del cáncer de mama en fase temprana⁹⁴.

En cuanto a la reconstrucción, algunos autores han utilizado una técnica de reconstrucción mediante músculo dorsal largo similar a la de nuestro estudio piloto pero de forma endoscópica sin utilización de cavidad originada por el neumo insuflado⁹⁵⁻⁹⁷.

En la especialidad de Cirugía General, la cirugía laparoscópica ha sustituido a la cirugía abierta en una gran cantidad de campos quirúrgicos⁹⁸. Una recuperación más rápida y mejores resultados estéticos con los mismos resultados oncológicos, son algunas de las razones de su impresionante crecimiento e implementación durante las últimas décadas⁹⁹¹⁰⁰. Sin embargo la cirugía de mama no se ha visto afectada por esta innovación de una manera generalizada. Sus ventajas son claras: evitar cicatrices desde el ángulo frontal, con un buen control hemostático y de disección, pero aún se precisan más estudios para tener la suficiente evidencia científica sobre los idénticos resultados oncológicos de eficacia y seguridad a los de la cirugía estándar¹⁰¹.

3.

JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO

La existencia de variabilidad en la práctica quirúrgica supone un problema a resolver hoy en día^{102 103}, ya que cuando la evidencia sobre la efectividad y seguridad de un tratamiento determinado es elevada se espera una variabilidad en la práctica médica baja¹⁷ y en el cáncer de mama parece ser moderada-alta^{17, 23-25}. Es necesario entender los factores que determinan esta variabilidad para mejorar la adecuación al tratamiento teniendo en cuenta su efectividad y eficiencia. Del mismo modo, es preciso obtener la máxima información sobre el impacto de los diferentes tratamientos realizados en las pacientes, no solo analizar la recidiva y mortalidad, sino también las complicaciones y reingresos a corto y largo plazo para ofrecer una información más detallada que puede influenciar en la toma de decisiones terapéuticas compartidas.

Con el envejecimiento de la población la incidencia de cáncer de mama en mujeres de edad avanzada (mayores de 80 años) es elevada y todavía aumentará más en las próximas generaciones^{58 68 69}. Existen pocos estudios realizados en esta subpoblación de pacientes octogenarias ya que frecuentemente son excluidas de los ensayos clínicos⁶⁸. Además se ha observado una gran variabilidad en la manera de tratarlas⁷⁴, por lo que es necesario evaluar el tratamiento recibido y la calidad de vida relacionada con él.

En el progreso quirúrgico de las últimas décadas se incluye la realización de cirugía mínimamente invasiva en la mayoría de las especialidades quirúrgicas. Un abordaje neumonoscópico del cáncer de mama puede ofrecer ventajas en la calidad de vida de las pacientes por lo que es necesario evaluar la posibilidad de efectuar esta técnica quirúrgica.

Estos hechos han generado 4 preguntas básicas que nos han impulsado a la realización de este trabajo de tesis doctoral y que justifican nuestra investigación:

- 1) Existe variabilidad en el tratamiento quirúrgico de las pacientes en edad de participación del cribado poblacional en nuestro medio?
- 2) Qué implica esta variabilidad? Existen diferencias en las complicaciones, reingresos, recidiva y mortalidad según el tratamiento quirúrgico recibido?
- 3) Como tratamos a las pacientes > de 80 años en nuestro medio? Como es su calidad de vida después del tratamiento?
- 4) Es posible un nuevo abordaje quirúrgico mínimamente invasivo incorporando más variabilidad al tratamiento quirúrgico del cáncer de mama?

Con el fin de poder contestar correctamente estas preguntas planteamos un proyecto dividido en cuatro partes:

- 1) Estudio de la variabilidad quirúrgica en la práctica de la cirugía del cáncer de mama en mujeres diagnosticadas en programas poblacionales de detección precoz
- 2) Estudio de la influencia de la variabilidad quirúrgica en el pronóstico del cáncer de mama
- 3) Estudio de la variabilidad quirúrgica en pacientes octogenarias con cáncer de mama
- 4) Estudio de un nuevo abordaje quirúrgico mínimamente invasivo: cirugía neumoendoscópica, incrementando la variabilidad en la técnica quirúrgica en el cáncer de mama

Cada una de estas partes ha derivado en cuatro artículos que se presentan en los anexos de esta tesis (Annexo 1, 2, 3 y 4).

4. HIPÓTESIS

Las hipótesis sobre las que se basa este trabajo de doctorado son las siguientes:

1. Existe variabilidad en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama entre los diferentes programas de cribado poblacional: dos pacientes con la misma edad, comorbilidades, diagnosticadas por el mismo método (detección de neoplasia mediante cribado poblacional o de intervalo) y características tumorales (TNM, histología, y fenotipo) pueden recibir un tipo de cirugía diferente (mastectomía o cirugía conservadora de tejido mamario) según el programa de cribado en el que sea atendida.
2. Existen diferencias en las complicaciones, readmisiones, recidiva tumoral o mortalidad según el tratamiento quirúrgico recibido (mastectomía o cirugía conservadora de tejido mamario): dos pacientes con la misma edad, comorbilidades, diagnosticadas por el mismo método (cribado o de intervalo) y características tumorales (TNM, histología, y fenotipo) pueden presentar diferente evolución clínica y pronóstica según el tratamiento quirúrgico recibido.
3. Existe variabilidad en el tratamiento quirúrgico de pacientes octogenarias con cáncer de mama, que puede comportar impacto en su calidad de vida, debido a las discrepancias, falta de evidencia científica y de consenso establecido en este subgrupo de pacientes > de 80 años.
4. La realización de un nuevo abordaje quirúrgico mínimamente invasivo en el tratamiento del cáncer de mama es factible, pudiendo aportar una mejor calidad de vida para las pacientes con los mismos resultados oncológicos de seguridad.

5. OBJETIVOS

Se describen en la siguiente tabla los objetivos principales y secundarios de los 4 estudios publicados (tabla 1)

OBJETIVOS PRINCIPALES	OBJETIVOS SECUNDARIOS	ARTÍCULO
Variabilidad en la práctica de la cirugía del cáncer de mama	<p>1. Analizar la variabilidad en la realización del tratamiento quirúrgico (cirugía conservadora vs mastectomía) en función del programa de cribado poblacional de cáncer de mama donde han sido diagnosticadas las pacientes.</p> <p>a. Describir la variabilidad quirúrgica según grupo de edad en que se presenta el cáncer de mama (50-54, 55-59, 60-64, 65-69 años), según las comorbilidades de las pacientes, el método diagnóstico (cribado vs intervalo) y las características del tumor.</p> <p>b. Analizar los posibles factores asociados a la variabilidad quirúrgica del cáncer de mama.</p>	<p>Variabilidad en la práctica de la cirugía mamaria en mujeres participantes del cribado poblacional del cáncer de mama.</p> <p>Blay, L. et al. (2019), <i>Cirugía Española</i>, 97(2), pp. 89–96. doi: 10.1016/j.ciresp.2018.11.001.</p>
Influencia de la variabilidad quirúrgica en el pronóstico del cáncer de mama	<p>1. Analizar si el tipo de tratamiento quirúrgico recibido (mastectomía vs cirugía conservadora) influye en la progresión clínica oncológica del cáncer de mama (recidiva y mortalidad)</p> <p>2. Analizar si el tipo de tratamiento quirúrgico realizado (mastectomía vs cirugía conservadora) influye en las complicaciones y reingresos post tratamiento.</p>	<p>Influence of surgical treatment on complications, readmissions and clinical progress of breast cancer in women participating in breast cancer screening programs.</p> <p>Blay, L. et al. (2021), <i>Revista de Senología y Patología Mamaria</i>. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.SENOL.2021.09.001.</p> <p>a. Describir la variabilidad quirúrgica según grupo de edad en que se presenta el cáncer de mama (50-54, 55-59, 60-64, 65-69 años), según las comorbilidades de las pacientes, el método diagnóstico (cribado vs intervalo) y las características del tumor.</p> <p>b. Describir las complicaciones (sistémicas, relacionadas con la cirugía, dolor, eventos psicológicos), reingresos (< 1 año y > 1 año después del tratamiento) y recidivas (local, regional, metástásicas) según la técnica quirúrgica.</p> <p>c. Analizar la asociación entre la técnica quirúrgica con el pronóstico, complicaciones y reingresos.</p>

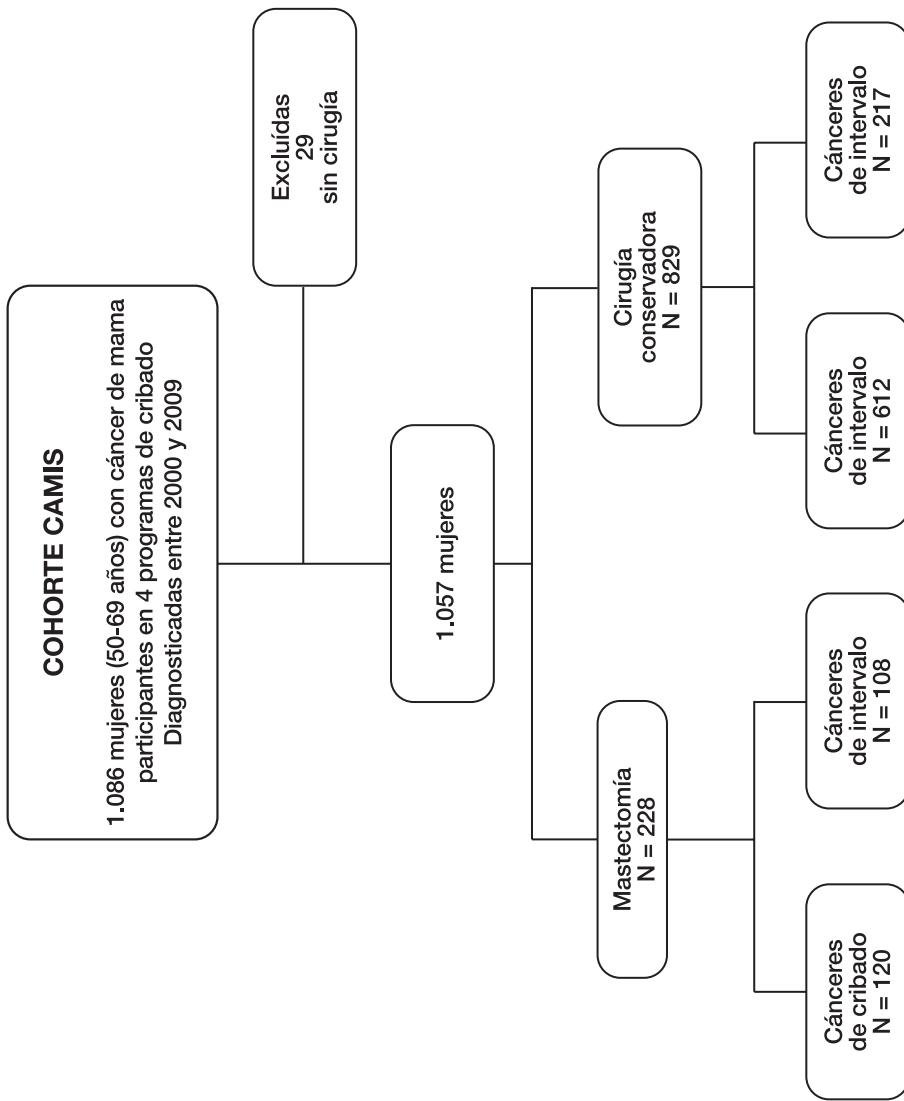
OBJETIVOS PRINCIPALES	OBJETIVOS SECUNDARIOS	ARTÍCULO
Variabilidad del tratamiento en pacientes octogenarias con cáncer de mama		
<p>1. Describir y analizar el tratamiento que reciben las pacientes octogenarias diagnosticadas de cáncer de mama (tratamiento quirúrgico vs tratamiento hormonal) y la supervivencia asociada.</p> <p>2. Analizar la calidad de vida de las pacientes y su satisfacción con el tratamiento quirúrgico recibido.</p>	<p>a. Describir el tratamiento quirúrgico recibido (mastectomía vs cirugía conservadora de la mama), el tratamiento quirúrgico axilar (Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela, Linfoadenectomía axilar o no cirugía axilar) y el tratamiento complementario a nivel local (radioterapia) y/o sistémico (hormonal, neoadjuvancia y adyuvancia).</p> <p>b. Describir las características de los tumores diagnosticados en pacientes octogenarias. (histología, grado nuclear, TNM y fenotipo).</p> <p>c. Analizar la supervivencia en función del tratamiento, características del tumor y de la paciente (edad, comorbilidades).</p>	<p>"Cáncer de mama en pacientes octogenarias"</p> <p>Blay et al. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia 2022; 49(2): 1007-12</p>
Incremento de variabilidad en la técnica quirúrgica con un nuevo abordaje quirúrgico: cirugía neumoendoscópica en el cáncer de mama		
<p>1. Describir un nuevo abordaje quirúrgico mediante cirugía mínimamente invasiva neumoendoscópica del cáncer de mama</p> <p>2. Describir y analizar el impacto en indicadores quirúrgicos y clínicos</p>	<p>a. Describir la técnica quirúrgica en pacientes con cáncer de mama.</p> <p>b. Describir las ventajas estéticas del nuevo abordaje quirúrgico.</p> <p>c. Describir del tiempo quirúrgico, tipo de incisión y complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico.</p> <p>d. Describir los resultados oncológicos: la histología, TNM, márgenes quirúrgicos y afectación axilar analizados anatopatológicamente.</p>	<p>Pneumoendoscopic single port approach to breast cancer. How we do it?</p> <p>Blay et al. Surgical Oncology 2020; 32:41-45</p>

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se describe en la siguiente tabla el diseño, el período y población de estudio utilizada, las variables y análisis estadístico realizado para la consecución de cada objetivo (Tabla 2)

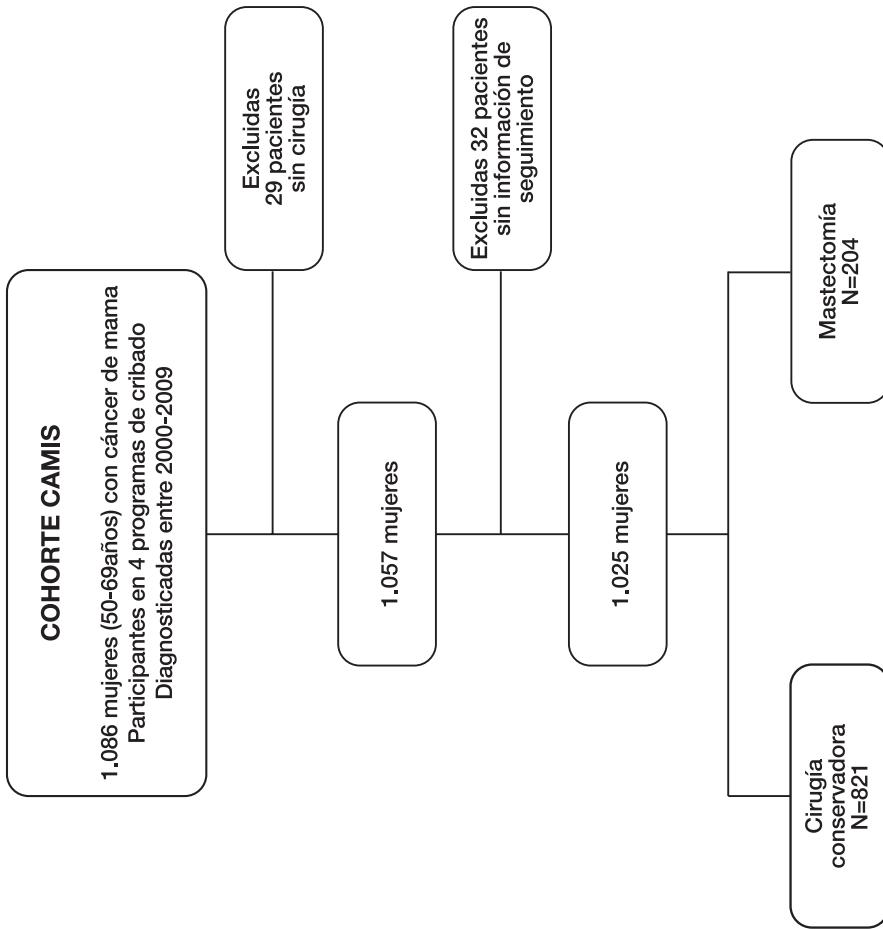
OBJETIVOS	DISEÑO DE ESTUDIO	PERÍODO DE ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO	VARIABLES DEL ESTUDIO	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Variabilidad en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama					
Analizar la variabilidad en la realización del tratamiento quirúrgico (cirugía conservadora vs mastectomía) en función del programa de cribado poblacional de cáncer de mama donde han sido diagnosticadas las pacientes.	Cohorte retrospectiva CaMISS (Investigación de Servicios Sanitarios en Cáncer de Mama)	Mujeres diagnosticadas entre Enero 2000-diciembre 2009 Seguimiento hasta junio de 2014	Mujeres participantes del programa poblacional de detección precoz de cáncer de mama de dos Comunidades Autónomas de España (Cataluña y Canarias)	Edad, Comorbilidades, Método diagnóstico, Programa de cribado, Histología, TNM, Fenotipo y Tratamiento recibido	Análisis descriptivo bivariado a través de test ji-cuadrado (χ^2) para comparar características de las pacientes que recibieron los diferentes tratamientos Estimación de odds ratio crudas (OR) y odds ratio ajustadas (ORa) con intervalos de confianza (IC 95%) para explicar la influencia de las variables en la realización de la técnica quirúrgica Los test fueron bilaterales y se han considerado todos los valores $< 0,05$ estadísticamente significativos

Diagrama 1: Mujeres participantes del programa poblacional de detección precoz de cáncer de mama de dos Comunidades Autónomas de España (Cataluña y Canarias). Población diana y Población final de estudio.



OBJETIVOS	DISEÑO DE ESTUDIO	PERÍODO DE ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO	VARIABLES DEL ESTUDIO	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Influencia de la variabilidad quirúrgica en el pronóstico del cáncer de mama					
<p>Analizar si el tipo de tratamiento quirúrgico recibido (mastectomía vs cirugía conservadora) influye en la progresión clínica oncológica del cáncer de mama (recidiva y mortalidad)</p> <p>Analizar si el tipo de tratamiento quirúrgico realizado (mastectomía vs cirugía conservadora) influye en las complicaciones y reingresos post tratamiento</p>	<p>Cohorte retrospectiva CaMISS (Investigación de Servicios Sanitarios en Cáncer de Mama)</p>	<p>Enero 2000- diciembre 2009 Seguimiento hasta junio de 2014</p>	<p>Mujeres participantes del programa poblacional de detección precoz de cáncer de mama de dos Comunidades Autónomas de España (Cataluña y Canarias)</p>	<p>Edad, Comorbilidades, Método diagnóstico, Programa de cribado, Histología, TNM, Fenotipo y Tratamiento recibido</p> <p>Seguimiento: registro de las complicaciones, reingresos, recidiva y mortalidad a partir de historias clínicas y registro de tumores</p> <p>Edad: 50-69 años Población diana: 1.086 mujeres participantes del programa poblacional diagnosticadas de cáncer de mama</p> <p>Se excluyeron 29 mujeres que no recibieron tratamiento quirúrgico y 32 por falta de información en el seguimiento</p>	<p>Estimación de odds ratio crudas (OR) y odds ratio ajustadas (Ora) mediante análisis de regresión logística multivariada para complicaciones y readmisiones. Modelos COX fueron utilizados para recidiva y mortalidad</p> <p>Los test fueron bilaterales y se han considerado todos los valores < 0,05 significativos</p> <p>Población final: 1.025 mujeres diagnosticadas de neoplasia mamaria y tratadas quirúrgicamente con seguimiento hasta 2014</p> <p>(Diagrama 2)</p>

Diagrama 2: Mujeres participantes del programa poblacional de detección precoz de cáncer de mama de dos Comunidades Autónomas de España (Cataluña y Canarias). Población diana y Población final de estudio.



OBJETIVOS	DISEÑO DE ESTUDIO	PERÍODO DE ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO	VARIABLES DEL ESTUDIO	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Variabilidad del tratamiento en pacientes octogenarias con cáncer de mama					
Describir y analizar el tratamiento que reciben las pacientes octogenarias diagnosticadas de cáncer de mama (tratamiento quirúrgico vs tratamiento hormonal) y la supervivencia asociada	Cohorte retrospectiva con seguimiento prospectivo	Enero 2011 – diciembre 2015 Seguimiento hasta febrero 2018	Mujeres > 80 años diagnosticadas de cáncer de mama por la Unidad Funcional de Cáncer de Mama (UFM) del Hospital Germans Trias i Pujoł	Edad, comorbilidades, tratamiento revisado (hormonal vs quirúrgico), tipo de tratamiento quirúrgico recibido (mastectomía vs cirugía conservadora), tratamiento axilar recibido (Biopsia Selectiva del Ganglio Centíndula, Linfoadenectomía axilar o no cirugía axilar), tratamiento complementario local (radioterapia) y sistémico (hormonal, neoadyuvancia adyuvancia), resultados anatopatológicos (histología, grado nuclear, TNM y fenotipo), morbilidad Calidad de vida (Test SF12)	Analisis estadístico descriptivo obteniendo frecuencias relativas y absolutas de las variables del estudio Utilización de medidas de centralización como la media y la desviación estándar para el análisis de variables cuantitativas Analisis de Kaplan Meier para el estudio de la relación entre supervivencia y tipo de tratamiento, tamaño tumoral, comorbilidades y calidad de vida.

MATERIAL Y MÉTODOS

OBJETIVOS	DISEÑO DE ESTUDIO	PERÍODO DE ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO	VARIABLES DEL ESTUDIO	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Incremento de variabilidad en la técnica quirúrgica con una nueva abordaje: cirugía neumoendoscópica					
Describir un nuevo abordaje quirúrgico mediante cirugía minimamente invasiva neumoendoscópica del cáncer de mama Describir y analizar el impacto en indicadores quirúrgicos y clínicos	Estudio piloto Unidad Funcional de Cáncer de Mama (UFM) del Hospital Germans Trias i Pujol	Enero 2014 – diciembre 2014 Seguimiento hasta diciembre 2018	Mujeres diagnosticadas de cáncer de mama por la Unidad Funcional de Cáncer de Mama (UFM) del Hospital Germans Trias i Pujol.	Edad en el diagnóstico, tiempo quirúrgico, tipo de incisión, complicaciones post cirugía (seroma, hematoma o infección), resultado estético, resultados anatomo-patológicos (histología, TNM, estudio de márgenes quirúrgicos, estudio afectación axilar)	Analisis estadístico descriptivo de las variables del estudio

7. RESULTADOS

7.1 Variabilidad en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama

Análisis descriptivo de la cohorte de CaMISS

Los datos del análisis descriptivo se informan de manera detallada en la tabla 3.

En la población final del estudio comprendida por 1057 pacientes, la edad media registrada de las pacientes en el momento del diagnóstico fue de $59,3 \pm 5$ años, observándose también que la mayoría de mujeres (73,4%) no tenían ninguna comorbilidad en el momento del diagnóstico.

En 732 pacientes (69,3%) se detectó la lesión neoplásica mediante las mamografías de cribado poblacional mientras que en 325 pacientes (30,7%) se diagnosticaron como cánceres de intervalo. Se puede observar que el programa 1 aportó el mayor número de casos (n=407; 38,5%).

En cuanto a las características del tumor los estadios más frecuentes en las neoplasias invasivas fueron el I y II con 467 pacientes (44,8%) y 339 pacientes (32,5%) respectivamente, observando el 67,1% lesiones con un tamaño igual o menor a 20mm. Histológicamente destacó el carcinoma ductal invasivo (73,1%) muy por encima del carcinoma lobulillar invasivo (9,4%), y de carcinomas ductales in situ (8,8%). El fenotipo más frecuente fue el Luminal A con 407 casos (38,5%) y el menos habitual el Triple negativo (8%).

Respecto al tratamiento quirúrgico recibido, en 829 mujeres (78,4%) se realizó una cirugía conservadora y en 228 (21,6%) una mastectomía.

Análisis descriptivo bivariado de la cohorte de CaMISS

Las características asociadas a la cirugía conservadora vs mastectomía también se muestran en la tabla 3. Se observaron diferencias estadísticamente significativas por grupos de edad, siendo el grupo más joven (50-54) el de mayor proporción de realización de mastectomía (30,7%). También entre los cánceres de intervalo hubo un mayor porcentaje de mastectomías respecto a las conservadoras (47,4% vs. 26,2% $p<0,001$).

En cuanto a características del tumor se han descrito diferencias estadísticamente significativas según el TNM (en el grupo de pacientes mastectomizadas observamos un 33% de pacientes en estadio III mientras que en el de cirugía conservadora solo representan un 6,3%), histología (los tumores lobulillares se observaron en un 15,4% de las mastectomías vs 7,7% observados en la cirugía conservadora) y el fenotipo del tumor (Her2 amplificado en un 11,8% de las mastectomías vs 4,8% de las cirugías conservadoras) ($p=0,005$).

Sin embargo, no se observaron diferencias en relación a la morbilidad.

RESULTADOS

Tabla 3: Características clínico-patológicas de la población CAMISS respecto al tipo de cirugía.

	Total	Mastectomía	Cirugía conservadora	p-valor ^b
	n=1057 (%)	n=228 (%)	n=829 (%)	
Grupo de edad (años)				
50-54	251 (23,7)	70 (30,7)	181 (21,8)	
54-59	295 (27,9)	58 (25,4)	237 (28,6)	
60-64	282 (26,7)	54 (23,7)	228 (27,5)	
65-69	229 (21,7)	46 (20,2)	183 (22,1)	0,0496
Charlson				
0	776 (73,4)	167 (73,2)	609 (73,5)	
1	182 (17,2)	36 (15,8)	146 (17,6)	
>=2	99 (9,4)	25 (11)	74 (8,9)	0,556
Método de diagnóstico				
Cribado poblacional	732 (69,3)	120 (52,6)	612 (73,8)	
Cáncer de intervalo	325 (30,7)	108 (47,4)	217 (26,2)	<0,001
Programa de cribado				
1	407 (38,5)	99 (43,4)	308 (37,2)	
2	292 (27,6)	38 (16,7)	254 (30,6)	
3	114 (10,8)	25 (11)	89 (10,7)	
4	244 (23,1)	66 (28,9)	178 (21,5)	<0,001
Histología				
Carcinoma ductal invasivo	773 (73,1)	161 (70,6)	612 (73,8)	
Carcinoma ductal in situ	93 (8,8)	16 (7)	77 (9,3)	
Carcinoma lobulillar invasivo	99 (9,4)	35 (15,4)	64 (7,7)	
Otros	85 (8)	13 (5,7)	72 (8,7)	
Desconocido ^a	7	3	4	
TNM				
IN SITUc	102 (9,8)	17 (7,6)	85 (10,4)	
I	467 (44,8)	40 (17,9)	427 (52,1)	
II	339 (32,5)	86 (38,6)	253 (30,9)	
III	127 (12,2)	75 (33,6)	52 (6,3)	
IV	7 (0,7)	5 (2,2)	2 (0,2)	
Desconocido ^a	15	5	10	<0,001
Tamaño tumoral				
<=20 mm	628 (67,1)	66 (33,8)	562 (75,8)	
>20 mm	308 (32,9)	129 (66,2)	179 (24,2)	
Desconocido ^a	121	33	88	
Fenotipo				
Luminal A	407 (38,5)	83 (36,4)	324 (39,1)	
Luminal B	210 (19,9)	47 (20,6)	163 (19,7)	
HER2	67 (6,3)	27 (11,8)	40 (4,8)	
Triple negativo	85 (8)	19 (8,3)	66 (8)	
Desconocido ^a	288	52	236	0,005

a Los tumores con información desconocida fueron excluidos de los porcentajes y los tests

b Las proporciones de cirugía tipo mastectomía y conservadora en los distintos grupos se compararon con el test χ^2

c Nótese que además de los carcinoma ductal in situ, la categoría TNM: IN SITU también abarca carcinomas lobulillares

Análisis de estimación de riesgo

Los resultados de los modelos de estimación de riesgo se muestran en la tabla 4.

En nuestra población de estudio existe una menor probabilidad de realización de mastectomía en pacientes > 54 años, pero la significación estadística desaparece en el modelo ajustado por el resto de variables.

Respecto al método diagnóstico, la realización de una mastectomía fue más frecuente en los tumores detectados entre intervalos (OR=2,5; [IC 95%: 1,8-3,4]) versus los cánceres detectados por las mamografías de cribado poblacional, aunque este efecto desaparece en el análisis multivariable (OR=1,11; [0,7-1,76]).

En cambio, según el programa de cribado en el que se ha diagnosticado el cáncer de mama, si que existen diferencias significativas para la realización del tratamiento quirúrgico tipo “mastectomía” respecto el de “cirugía conservadora” en el análisis ajustado. De hecho, el programa 3 presenta una OR ajustada por el resto de variables muy superior respecto el resto de programas en la realización de mastectomía como tratamiento quirúrgico, concretamente presenta una ORa de 4,0 [IC 95% 1,8 – 8,9] respecto al programa con menor porcentaje de este tipo de tratamiento (programa 2).

En relación a las características del tumor, el factor más determinante asociado a la realización de mastectomía fue el TNM: los tumores diagnosticados en estadio III y IV presentaron un OR de 7,4 [IC 95%: 3,9 – 13,8] respecto al estadio I, asociación que aumentó al ajustar por el resto de variables hasta una ORa de 21,7 [IC 95%: 11,4-41,8].

Histológicamente el carcinoma lobulillar infiltrante es el único que mantiene la significación estadística en la OR ajustada siendo el riesgo de realizar una mastectomía en una paciente con dicha histología del doble respecto al carcinoma ductal invasivo (ORa: 2,5; [IC 95%: 1,4 – 4,7]). El fenotipo Her2 positivo en comparación con los tumores Luminal A también presentaron una mayor probabilidad de cirugía no conservadora con una OR de 2,6 [IC 95% 1,5-4,5], aunque en la OR ajustada perdió la significación estadística por poco (ORa: 1,8 [IC 95% 0,9-3,9]).

De todas las pacientes operadas, solamente en 65 mujeres se ha realizado una cirugía reconstructiva (6,3%), 51 de ellas después de tratamiento quirúrgico no conservador (tabla 5). Cabe destacar que el programa con mayor probabilidad de realizar una mastectomía (programa 3) coincide con el de mayor porcentaje de reconstrucción (58,3%).

RESULTADOS

Tabla 4. Análisis Odds Ratio no ajustado y ajustado de realizar una mastectomía según las características clínico-patológicas de pacientes con cáncer de mama.

	Tipo de cirugía (mastectomía)	
	OR (IC 95%)	ORa* (IC 95%)
Grupo de edad (años)		
49-54	Ref.	Ref.
55-59	0,63 (0,42-0,94)	0,58 (0,32-1,03)
60-64	0,61 (0,41-0,92)	0,7 (0,38-1,28)
65-69	0,65 (0,42-0,99)	1 (0,54-1,86)
Método de diagnóstico		
Cribado poblacional	Ref.	Ref.
Cáncer de intervalo	2,54 (1,88-3,44)	1,11 (0,7-1,76)
Programa de cribado		
1	2,15 (1,43-3,23)	2,48 (1,38-4,45)
2	Ref.	Ref.
3	1,88 (1,07-3,29)	4,03 (1,82-8,94)
4	2,48 (1,59-3,86)	1,92 (1,08-3,42)
Histología		
Carcinoma ductal invasivo	Ref.	Ref.
Carcinoma ductal in situ	0,79 (0,45-1,39)	-
Carcinoma lobulillar invasivo	2,08 (1,33-3,25)	2,53 (1,36-4,71)
Otros	0,69 (0,37-1,27)	-
TNM		
IN SITUc	0,47 (0,25-0,87)	-
I	Ref.	Ref.
II	1,7 (0,96-3,02)	3,91 (2,28-6,73)
III y IV	7,41 (3,96-13,84)	21,77 (11,37-41,7)
Fenotipo		
Luminal A	Ref.	Ref.
Luminal B	1,13 (0,75-1,69)	1,06 (0,65-1,74)
Her2	2,63 (1,53-4,54)	1,85 (0,87-3,94)
Triple negativo	1,12 (0,64-1,98)	0,94 (0,46-1,94)

*Odds ratio ajustadas por grupo de edad, método de diagnóstico, programa de cribado, histología, TNM y fenotipo.

Tabla 5. Realización de cirugía reconstructiva según técnica quirúrgica recibida y programa de cribado poblacional al que pertenece la paciente

	Programa de Cribado				
	1 (n=396)	2 (n=275)	3 (n=113)	4 (n=244)	Total (n=1028*)
Mastectomía	99	26	24	66	215
No reconstruidas	73 (73,7)	20 (76,9)	10 (41,7)	61 (92,4)	164 (76,3)
Reconstruidas	26 (26,3)	6 (23,1)	14 (58,3)	5 (7,6)	51 (23,7)
Cirugía conservadora	297	249	89	178	813
No reconstruidas	288 (97)	247 (99,2)	87 (97,8)	177 (99,4)	799 (98,3)
Reconstruidas	9 (3)	2 (0,8)	2 (2,2)	1 (0,6)	14 (1,7)

*En 29 casos intervenidos la variable cirugía reconstructiva no tenía información.

7.2 Influencia de la variabilidad quirúrgica en el pronóstico del cáncer de mama

Análisis descriptivo de la cohorte de CaMISS según el tratamiento quirúrgico

Los datos del análisis descriptivo se muestran de manera detallada en la tabla 6.

En este análisis podemos observar que el tratamiento quirúrgico consistió en realizar cirugía conservadora en 821 pacientes (80,1%) y mastectomía en 204 (19,9%). En la población diana comprendida por 1025 pacientes, la edad media registrada de las pacientes en el momento del diagnóstico fue de $58,5 \pm 5,4$ años, sin diferencias estadísticamente significativas según el tratamiento quirúrgico recibido.

El cáncer de mama se detectó mediante mamografías de cribado poblacional en 713 mujeres (69,6%). En este grupo, el porcentaje de cirugía conservadora fue mayor que el de las mujeres con cáncer de intervalo (73,9 y 26,1%, respectivamente, $p < 0,001$).

Respecto a las características del tumor, el tratamiento conservador se presentó más frecuentemente en tumores en estadio I respecto la mastectomía (51,4% vs 15,7%, $p < 0,001$). La mastectomía fue más frecuente en las mujeres con tumores en estadio avanzado (estadio III: 19,6% vs. 6,3%, $p < 0,001$). En el análisis histológico, el porcentaje de tumores de carcinoma lobulillar fue mayor entre las mujeres tratadas mediante mastectomía (16,7% vs 7,7%, $p = 0,001$). Fenotípicamente, los porcentajes de luminal B y HER2 fueron mayores en las pacientes que recibieron una mastectomía respecto el grupo que recibió cirugía conservadora (luminal B: 23% vs 19,6%, HER2: 12,3%vs 4,8%, $p = 0,002$).

En cuanto a la Linfadenectomía Axilar, esta fue más frecuente en el grupo de mastectomía que en el grupo de cirugía conservadora (78,4% vs 58,9%, $p < 0,001$).

Cabe destacar que hubo diferencias en el tratamiento quirúrgico recibido según el programa de detección ($p < 0,001$), variable ya descrita en el apartado anterior 7.1.

RESULTADOS

Tabla 6. Análisis descriptivo de la cohorte CAMISS según el tratamiento quirúrgico recibido.

	Tratamiento						p-valor
	Cirugía Conservadora n=821	%	Mastectomía n=204	%	Total n=1025	%	
Edad (años)							
Media (DT)	57 (49-69)		58 (50-69)		58 (49-69)		
Grupo de edad (años)							
50-54	230	28.0	65	32.2	295	28.8	
54-59	219	26.7	57	27.9	276	26.9	0.27
60-64	228	27.8	43	21.1	271	26.4	
65-69	144	17.5	39	19.1	183	17.9	
Método de diagnóstico							
Cribado poblacional	607	73.9	106	52.0	713	9.6	<0.001
Cáncer de intervalo	214	26.1	98	48.0	312	30.4	
TNM							
IN SITU	85	10.4	17	8.3	102	9.9	
I	422	51.4	32	15.7	454	44.3	
II	250	30.5	76	37.3	326	31.8	<0.001
III	52	6.3	70	19.6	122	11.9	
IV	2	0.2	5	2.5	7	0.7	
Histología							
Cáncer Ductal Infiltrante	605	73.7	138	64.6	743	72.5	
Cáncer Ductal in situ	77	9.4	16	7.8	93	8.3	0.001
Cáncer Lobulillar infiltrante	63	7.7	34	16.7	97	9.6	
Otros	72	8.8	13	6.4	85	8.3	
Fenotipo							
Luminal A	323	39.3	72	35.3	395	38.5	
Luminal B	161	19.6	47	23.0	208	20.3	<0.002
HER2	39	4.8	25	12.3	64	6.2	
Triple negativo	66	8.0	17	6.9	83	8.1	
Linfadenectomía axilar							
Si	484	58.9	160	78.4	644	62.8	<0.001
No	337	41.1	44	21.6	381	37.2	
Programa							
1	303	36.9	84	41.2	387	37.8	
2	254	30.9	38	18.6	292	28.5	<0.001
3	86	10.5	17	8.3	103	10.0	
4	178	21.7	65	31.9	243	23.7	

Análisis descriptivo de las complicaciones, las readmisiones, la recurrencia y la mortalidad

Los resultados de morbilidad y mortalidad por tratamiento quirúrgico se muestran en la tabla 7. Se ha observado que un total de 292 mujeres (28,5%) experimentaron al menos una complicación, sin presentar diferencias según el tratamiento quirúrgico recibido.

Así mismo, también se ha registrado que un total de 223 mujeres (21,8%) fueron readmisiones hospitalariamente después del tratamiento quirúrgico hasta el final del seguimiento. Las readmisiones fueron ligeramente más frecuentes en el grupo tratado mediante mastectomía respecto el grupo del tratamiento quirúrgico conservador (27% y 20,5%, respectivamente, $p = 0,04$). Además se puede observar que los reingresos predominaron durante el primer año después de la cirugía en las pacientes sometidas a cirugía conservadora de tejido mamario (75,6%) y se distribuyeron más uniformemente durante el seguimiento en las pacientes sometidas a mastectomía (54,4% durante el primer año) ($p = 0,004$).

En cuanto a la recidiva del cáncer, se diagnosticó en 146 mujeres (14,2%) y fue más frecuente en el grupo de mastectomía que en el grupo tratado mediante cirugía conservadora (27,9% vs. 10,8%, $p < 0,001$). El tipo de recidiva más frecuente en el tratamiento conservador fue la recidiva local (3,8%), en cambio, en las mujeres sometidas a mastectomía las recidivas regionales y metastásicas fueron más frecuentes (4% de recidiva regional y 20% metastásica respectivamente) respecto a las sometidas a tratamiento conservador (1,1% de recidiva regional y 6% metastásica, $p = 0,023$).

En esta cohorte con seguimiento de 13 años, la tasa de mortalidad fue del 13,8%, y fue mayor en el grupo que recibió una mastectomía en comparación al grupo de cirugía conservadora (26,5% vs. 10,6%, $p < 0,001$).

RESULTADOS

Tabla 7. Análisis descriptivo de complicaciones, readmisiones, recurrencias y mortalidad de las pacientes intervenidas quirúrgicamente.

	Tratamiento						p-valor
	Cirugía Conservadora n=821	%	Mastectomía n=204	%	Total n=1025	%	
Complicaciones							
No	589	71.7	144	70.6	733	71.5	0.744
Si	232	28.3	60	29.4	292	28.5	
Tipo de complicación							
Complicación Sistémica	30	12.9	5	8.3	35	12.0	
Complicación relacionada con la cirugía	17	7.3	7	11.7	24	8.2	
Dolor	87	37.5	19	31.7	106	36.3	0.744
Eventos psicológicos	72	31.0	23	38.3	95	32.5	
Otros	26	11.3	6	10.0	32	11.0	
Readmisiones							
No	653	79.5	149	73.0	802	78.2	0.044
Si	168	20.5	55	27.0	223	21.8	
Tiempo de readmisión							
≤ 1 año después del tratamiento	127	75.6	30	54.5	157	70.4	
> 1 año después del tratamiento	41	24.4	25	45.5	66	29.6	0.004
Recurrencia							
No	732	89.2	147	72.1	879	85.8	<0.001
Si	89	10.8	57	27.9	146	14.2	
Tipo de recurrencia							
Local	31	3.8	7	3.4	38	3.7	0.023
Regional	9	1.1	9	4.4	18	1.6	
Metastásica	49	6	41	20	90	8.9	
Mortalidad							
No	734	89.4	150	73.5	884	86.2	
Si	87	10.6	54	26.5	141	13.8	<0.001

Análisis no ajustado y ajustado, univariable y multivariable de las complicaciones, las readmisiones, la recurrencia y la mortalidad

El análisis univariable y multivariable mediante OR no ajustada (OR) y ajustada (OR_a) (regresión logística) de complicaciones y readmisiones se muestra en la tabla 8.

En el análisis ajustado al resto de variables, cabe destacar que el tipo de tratamiento quirúrgico realizado no se asoció con complicaciones (OR_a=0,71 [IC del 95%: 0,40-1,32]) ni con reingresos (OR_a=1,51 [IC del 95%: 0,89-2,57]). En cambio, la realización de linfadenectomía axilar y los tumores con estadios III y IV sí que se asociaron a complicaciones, con una OR_a de linfadenectomía axilar de 3,3 [IC del 95%: 2,0-5,4] y una OR_a en estadios III y IV de 4,4 [IC del 95%: 1,22-16,16]. Sin embargo, estas dos variables no se asociaron a readmisiones. En este análisis, ninguna otra variable se asoció de manera estadísticamente significativa con las complicaciones o los reingresos.

El análisis univariable y multivariable mediante HR no ajustada (HR) y ajustada (HR_a) (análisis COX) de recurrencia y mortalidad se muestra en la tabla 9.

La realización de mastectomía se asoció con recurrencias y mortalidad en el análisis no ajustado, pero esta asociación no siguió siendo estadísticamente significativa después del ajuste por el resto de variables del estudio (HR_a recurrencias=1,37 [IC del 95%: 0,85-2,19] y HR_a mortalidad=1,52 [IC del 95%: 0,95-2,43]). Entre las demás variables, sólo los estadios III/IV y el fenotipo HER2 obtuvieron una asociación estadísticamente significativa con las recidivas y la mortalidad en el análisis ajustado, encontrándose el HR_a más alto para los estadios III/IV con un riesgo de recidivas de HR_a=7,96 [IC del 95%: 3,32-19,06].

Tabla 8. Análisis Odds Ratio no ajustado y ajustado de complicaciones y readmisiones después de tratamiento quirúrgico (regresión logística)

		Complicaciones			Readmisiones				
		OR no ajustada	95% IC	OR ajustada	95% IC	OR no ajustada	95% IC	OR ajustada	95% IC
Tratamiento									
Cirugía Conservadora	1	1	0.91-1.99	0.71	1	0.40-1.32	1	1	1
Mastectomía	1.37	0.89-1.69	3.3	2.0-5.4	1.44	1.01-2.04	1.19	0.79-1.79	1.4
Linfadenectomía Axilar									
No	1	1	0.91-1.99	0.71	1	0.40-1.32	1	1	1
Si	1.20	0.89-1.69	3.3	2.0-5.4	1.44	1.01-2.04	1.19	0.79-1.79	1.4
Grupos edad (años)									
50-54	1	1	1	1	1	0.67-2.02	0.92	0.63-1.34	1
55-59	1.03	0.70-1.50	1.17	0.67-2.02	0.73	0.49-1.07	0.51	0.39-0.91	0.57-1.56
60-64	0.78	0.53-1.16	0.72	0.40-1.31	0.35	0.35-0.88	0.57	0.30-1.05	0.30-1.05
65-70	0.67	0.43-1.05	0.77	0.40-1.46					
Método Diagnóstico									
Cribado poblacional	1	1	0.82-1.56	1.50	1	0.94-2.39	1	1	1
Cáncer de Intervalo	1.13	0.82-1.56	1.50	0.94-2.39	1.17	0.86-1.59	1.00	0.09-0.30	
TNM									
I	0.19	0.08-0.45	0.35	0.09-1.26	0.85	0.48-1.48	1.04	0.47-2.32	
II	1	1	1	1	1	1	1	1	
III + IV	1.67	1.15-2.40	1.19	0.69-2.06	1.41	0.85-2.35	1.15	0.68-1.96	
	1.88	1.02-3.47	4.44	1.22-16.16	1.47	0.83-2.61	1.07	0.26-4.40	
Histología									
Carcinoma ductal infiltrante	1	1	1	1	1	1	1	1	
Carcinoma ductal in situ	0.13	0.05-0.33	0.11	0.01-2.12	0.59	0.33-1.07	0.11	0.01-1.00	
Carcinoma lobular	1.01	0.61-1.67	1.31	0.63-2.74	0.55	0.61-0.99	0.55	0.24-1.28	
infiltrante									
Otros	0.80	0.49-1.33	0.84	0.36-1.93	1.49	0.92-2.39	1.123	0.52-2.43	
Fenotipo									
Luminal A	1	1	1	1	1	1	1	1	
Luminal B	0.99	0.65-1.53	1.03	0.62-1.71	1.45	0.93-2.27	0.73	0.45-1.20	
HER2	0.88	0.43-1.79	0.92	0.40-2.10	1.89	0.97-3.67	1.17	0.55-2.36	
Triple negativo	1.4	0.74-2.63	1.13	0.54-2.33	1.45	0.77-2.76	0.87	0.44-1.73	

Ajustado según: tratamiento, linfadenectomía axilar, edad, TNM, fenotipo, histología, método diagnóstico

Tabla 9. Análisis Hazard Ratio no ajustado y ajustado de recurrencias y mortalidad (COX)

	Recurrencias					Mortalidad				
	HR no ajustada	95% IC	HR ajustada	95% IC	HR no ajustada	95% IC	HR ajustada	95% IC	HR ajustada	95% IC
Tratamiento										
Cirugía Conservadora	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Mastectomía	2.86	2.05-3.99	1.37	0.85-2.19	2.73	1.94-3.83	1.52	0.95-2.43		
Linfadenectomía Axilar										
No	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Si	1.20	0.82-1.74	0.92	0.51-1.65	0.99	0.69-1.43	0.76	0.45-1.35		
Grupos edad (años)										
50-54	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
55-59	0.69	0.46-1.04	0.56	0.33-0.93	0.67	0.43-1.07	0.62	0.36-1.08		
60-64	0.81	0.54-1.20	0.71	0.41-1.22	0.94	0.62-1.43	0.86	0.48-1.52		
65-70	0.56	0.34-0.93	0.49	0.26-0.92	1.33	0.87-2.04	1.37	0.78-2.35		
Método Diagnóstico										
Cribado poblacional	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Cáncer de Intervalo	1.91	1.39-2.61	0.98	0.63-1.53	2.18	0.59-2.9	1.33	0.85-2.07		
TNM										
In situ	1.10	0.49-2.27	0.88	0.32-2.42	0.19	0.05-0.77	0.28	0.07-1.20		
I	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
II	1.28	0.77-2.15	1.27	0.65-2.48	0.81	0.50-1.34	0.79	0.43-1.45		
III + IV	5.04	3.01-8.44	7.96	3.32-19.06	4.07	2.26-7.35	3.92	1.77-8.67		
Histología										
Carcinoma ductal infiltrante	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Carcinoma ductal in situ	0.47	0.22-1.01	0.02	0.00-0.28	0.14	0.03-0.55	1	1	1	1
Carcinoma lobular infiltrante	1.07	0.65-1.75	0.97	0.37-2.57	0.88	0.52-1.51	1.32	0.60-2.92		
Otros	0.71	0.37-1.35	0.26	0.06-1.11	1.07	0.62-1.83	1.04	0.44-3.47		
Fenotipo										
Luminal A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Luminal B	1.38	0.88-2.17	1.33	0.80-2.20	1.10	0.70-1.74	1.27	0.77-2.09		
HER2	3.62	2.17-6.03	3.39	1.92-5.98	2.83	1.70-4.70	3.01	1.68-5.38		
Triple negativo	2.05	1.18-3.53	1.63	0.86-3.10	1.95	1.15-3.30	1.60	0.85-2.07		

Ajustado según: tratamiento, linfadenectomía axilar, edad, TNM, fenotipo, histología, método diagnóstico

7.3 Variabilidad en el tratamiento de pacientes octogenarias con cáncer de mama

Resultados del tratamiento recibido

Entre el 2011 y el 2015 se diagnosticaron de cáncer de mama en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Germans Trias i Pujol un total de 1060 mujeres. De estas pacientes se identificaron 63 con una edad superior a 80 años (incluyendo nueve con más de noventa años) que reclutamos para nuestro estudio, representando el 5,9% del total de las pacientes. De este modo, la edad media de la población diana de nuestro estudio fue de 85 años con un rango de 80 a 96 años.

La características del tratamiento recibido se muestran en la Tabla 10.

De las 63 pacientes, 61 fueron tratadas mediante cirugía como tratamiento primario y sólo dos de ellas recibieron tratamiento hormonal primario de forma exclusiva. En cuanto a la técnica quirúrgica, se realizó una cirugía conservadora en casi el 60% de las pacientes y una mastectomía en alrededor del 40% de las pacientes.

Respecto a la cirugía axilar, se realizó biopsia selectiva del ganglio centinela en el 42,9% de las pacientes y linfadenectomía axilar en el 34,9% de ellas. No se realizó cirugía axilar en 14 pacientes (22,2%).

Como complemento del tratamiento local 27 pacientes (42,9%) recibieron radioterapia. Referente al tratamiento sistémico, 51 pacientes (80,9%) recibieron tratamiento hormonal, aunque dos abandonaron su administración debido a los efectos adversos. Sólo dos pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante y sólo tres recibieron tratamiento adyuvante después de la cirugía.

Tabla 10. Características del tratamiento recibido en pacientes octogenarias.

Variable	Número de pacientes	%
Cirugía glándula mamaria		
No cirugía	2	3'2%
Cirugía conservadora	36	57'1%
Mastectomía	25	39'7%
Cirugía axilar		
Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela	27	42'9%
Linfadenectomía axilar	22	34'9%
No cirugía	14	22'2%
Radioterapia		
	27	42'9%
Tratamiento Hormonal		
	51	80'9%
Tratamiento Neodyuvante específico		
	2	3'2%
Tratamiento Adyuvante específico		
	3	4'8%

Resultados sobre la calidad de vida

En nuestro estudio, el SF-12 mostró los siguientes resultados sobre la calidad de vida resumidos en la figura 7.

Más de la mitad de las pacientes respondieron a la pregunta sobre su propia percepción de salud como excelente, muy buena o buena (53%) (figura 7.1). Sin embargo, alrededor del 80% de las pacientes informaron que se sentían limitadas al realizar esfuerzos moderados o tenían dificultades para subir por las escaleras varios pisos. Casi el 70% de ellas tuvo que dejar de realizar ciertas tareas en su trabajo o algunas actividades diarias y el 53% hizo menos de lo que quería hacer debido a su salud física (figura 7.1).

En contraste con el estado físico, casi el 70% de las pacientes informaron que no presentaban ningún problema emocional que les impidiera realizar sus actividades, aunque el 64% no trabajaba o no podía realizar otras actividades como lo había hecho anteriormente y sólo el 31% de las pacientes informó que el dolor obstaculizaba sus actividades diarias "un poco o nada" presentándose de forma "moderada, bastante o extrema" en un 69% (figura 7.2).

Al responder a las preguntas relacionadas con su estado de ánimo en las últimas 4 semanas, el 80% informó que se sentían tranquilas, pero el 71% tenían poca energía y el 85% se sentían desanimadas y/o tristes (figura 7.3). No obstante, el 65% de las mujeres entrevistadas informaron que ni su salud física ni su estado de ánimo emocional obstaculizaban sus actividades sociales. Cabe destacar que el 94% de las pacientes entrevistadas se mostraron satisfechas con la Unidad de Patología Mamaria de nuestro centro y con el tratamiento recibido (figura 7.3).

RESULTADOS

Figura 7: Preguntas y respuestas del SF-12 en pacientes octogenarias con cáncer de mama.

FIGURA 7.1: Preguntas sobre percepción de la propia salud y esfuerzo físico.

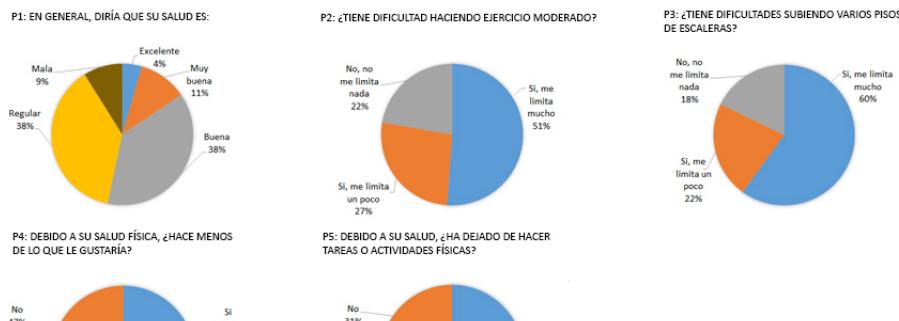
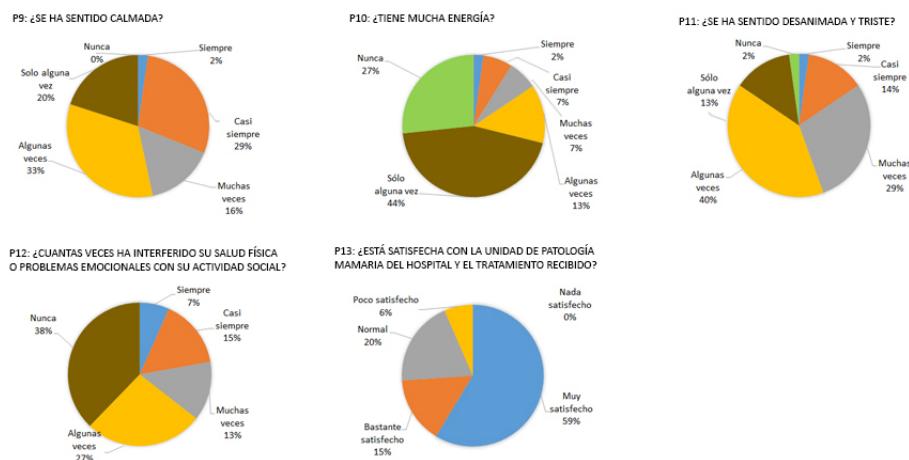


FIGURA 7.2: Preguntas sobre emociones, sensaciones y dolor



FIGURA 7.3: Preguntas sobre el estado anímico, vida social y la unidad de patología mamaria del Hospital Germans Trias i Pujol



Resultados del análisis de comorbilidad

Las pacientes de nuestro estudio tenían un alto número de comorbilidades según el índice de Charlson ajustado por edad¹⁰⁴, con una media de 8,15 puntos y una desviación estándar de 1,84 (Figura 8).

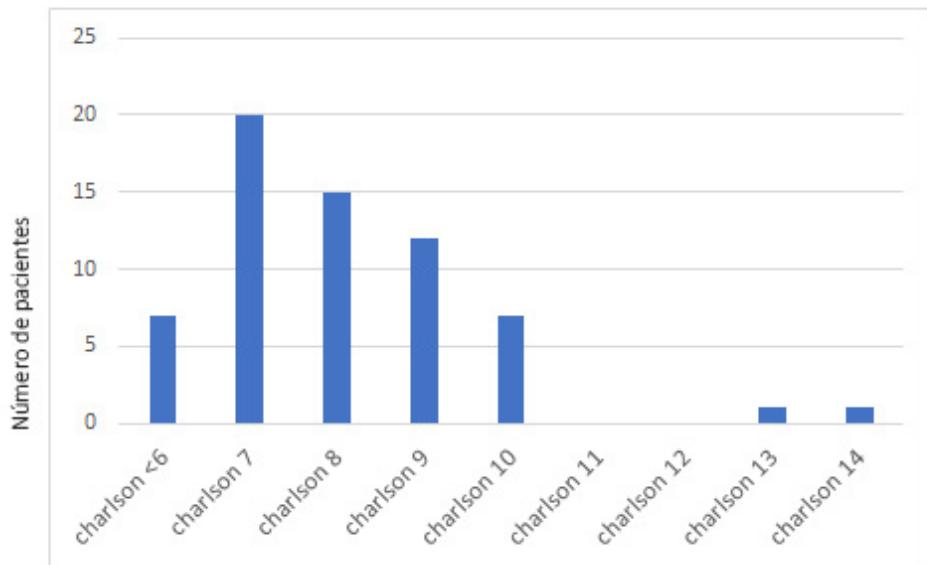


Figura 8: Distribución del índice de Charlson ajustado por edad de las pacientes octogenarias con cáncer de mama.

Resultados sobre las características biológicas

Las características generales de los tumores estudiados se muestran en la Tabla 11.

La mayoría de los tumores en este subgrupo de pacientes mayores de 80 años fueron carcinomas ductal infiltrantes (73%), de entre 2 y 5 cm de diámetro (47'6%), con un 54% de los casos sin afectación ganglionar (N0), sin metástasis a distancia (73% M0) grado tumoral 2 (47'6%), receptor de estrógeno positivo (81%) y receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano no amplificado (HER2-) (81%).

RESULTADOS

Tabla 11. Características del cáncer de mama en pacientes octogenarias.

Variable	Número de pacientes	%
Histología		
Carcinoma ductal in situ	6	9'5
Carcinoma ductal infiltrante	46	73
Carcinoma lobulillar infiltrante	5	8
Otros	6	9'5
Total	63	100
Tamaño Tumoral		
Tis	6	9'5
T1	13	20'7
T2	30	47'6
T3	4	6'3
T4	10	15'9
Total	63	
Afectación linfática axilar		
No	34	54
N1	10	15'8
N2	7	11'1
N3	3	4'8
Desconocida	9	14'3
Total	63	100
Metástasis		
M0	46	73
M1	8	12'7
Desconocida	9	14'3
Total	63	100
Grado Tumoral		
G1	10	15'9
G2	30	47'6
G3	15	23'8
Desconocido	8	12'7
Total	63	100
Receptor Estrogeno		
Positivo	51	81
Negativo	12	19
Total	63	100
Her-2neu		
Amplificado	5	7'9
No- Amplificado	51	81
Desconocido	7	11'1
Total	63	100

Resultados del análisis de supervivencia

Con un seguimiento de 26 a 86 meses después del diagnóstico se registraron 29 muertes (46%) hasta febrero de 2018. La media de supervivencia general de nuestro estudio fue de 39,4 meses y la causa de la muerte no estuvo relacionada con el cáncer de mama en 17 pacientes (59%), mientras que si estuvo directamente relacionada con la neoplasia mamaria en nueve pacientes (31%).

Cuando comparamos los meses de supervivencia entre los diferentes tratamientos registrados, la supervivencia fue de 40,1 meses para el grupo quirúrgico y 18,5 meses para el grupo no quirúrgico.

En cuanto a la técnica quirúrgica, el análisis de Kaplan Meier muestra una supervivencia significativamente mayor en las pacientes sometidas a tumorectomía que en las sometidas a mastectomía ($p=0,024$) (Figura 9.1).

Respecto al tamaño del tumor en el momento del diagnóstico, también se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, probablemente debido a que las pacientes con tumores de gran tamaño presentan una mayor extensión de la enfermedad (Figura 9.2).

Cuando separamos la edad y la puntuación de Charlson en diferentes grupos para comparar la supervivencia, encontramos que la supervivencia fue peor en el grupo más longevo (>90 años) (figura 9.4) y en los que tenían puntuaciones de Charlson más altas ($>8,5$) (figura 9.3), pero esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p=0,34$ y $p=0,25$, respectivamente).

También analizamos la relación entre la supervivencia y las respuestas a la primera pregunta del SF-12 en la que se evalúa la propia percepción de la salud de cada paciente. Creamos dos grupos: los pacientes que percibían su salud como excelente/muy buena/buena y los que la describían como media/mala. La figura 9.5 muestra claramente que la supervivencia fue más larga en aquellas pacientes que percibían una buena salud respecto a las que no, casi alcanzando la significación estadística ($p=0,061$)

Figura 9. Análisis Kaplan Meyer de supervivencia en pacientes octogenarias con cáncer de mama.

FIGURA 9.1: Análisis de supervivencia Kaplan Meyer respecto al tratamiento quirúrgico.

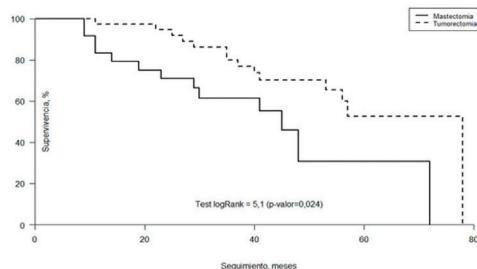


FIGURA 9.2: Análisis de supervivencia Kaplan Meyer respecto al tamaño tumoral.

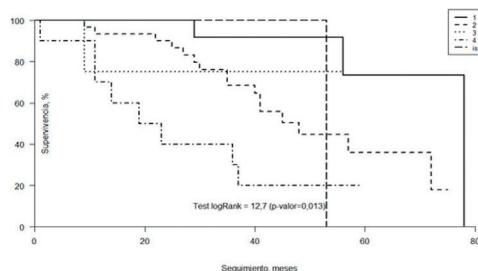


FIGURA 9.3: Análisis de supervivencia Kaplan Meyer respecto al índice de Charlson.

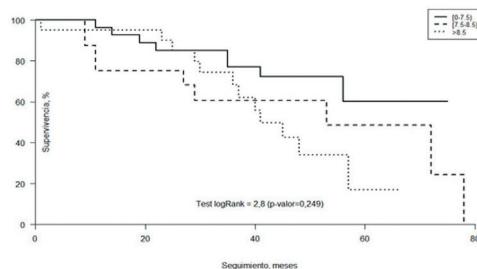


FIGURA 9.4: Análisis de supervivencia Kaplan Meyer respecto a la edad.

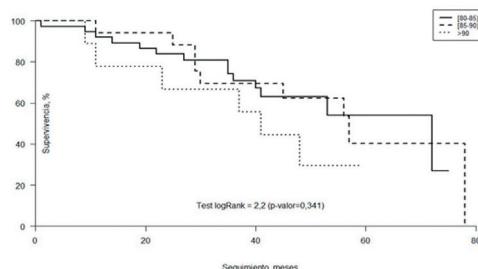
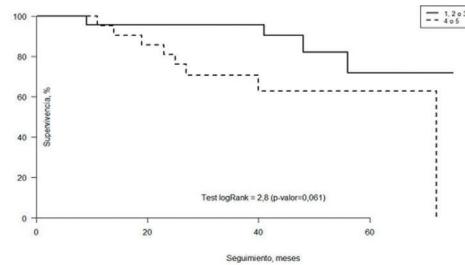


FIGURA 9.5: Análisis de supervivencia Kaplan Meyer respecto a la primera pregunta sobre percepción de salud del SF-12.



7.4 Incremento de variabilidad en la técnica quirúrgica con un nuevo abordaje: cirugía neumoendoscópica

Análisis descriptivo de las características de las pacientes, intervención quirúrgica y resultados

Las cuatro pacientes de este estudio piloto fueron tratadas quirúrgicamente realizándose: cirugía conservadora mediante cuadrectomía, linfadenectomía axilar, y reconstrucción inmediata con un colgajo de músculo dorsal ancho por acceso neumoendoscópico de puerto único.

La edad de las pacientes y el TNM tumoral se describen en la tabla 12.

En este estudio piloto, la edad media de las pacientes fue de 53 años (rango de 48 a 63 años). En cuanto al estadio tumoral, todos los tumores medían entre 1'5cm a 4cm (T1c-T2), todos los casos presentaron afectación axilar N1 y en ninguno de ellos se detectó enfermedad a distancia (M0).

Tabla 12. Estadio del tumor y edad de las pacientes intervenidas mediante cirugía neumoendoscópica.

Número de caso	Edad	TMN
1	48	pT2N1aM0
2	49	PT2N1aM0
3	63	pT2N1aM0
4	52	pT1cN1aM0

Las características de la intervención quirúrgica, del postoperatorio y el análisis anatomo-patológico se muestran en la tabla 13.

Respecto al tiempo medio de la operación fue de 290 minutos (rango, 240-315 minutos). En cuanto a las complicaciones, no hubo complicaciones perioperatorias; sin embargo, en un caso se realizó una incisión periareolar para seccionar el límite medial de la cuadrectomía debido a una fibrosis periareolar y en otro caso fue necesaria una incisión dorsal accesoria para completar la reconstrucción del colgajo dorsal. Cabe remarcar que en el control ambulatorio se observó una complicación menor en todos los casos: se diagnosticó seroma en la zona dorsal requiriendo drenaje/aspiración del mismo, complicación habitual en la reconstrucción mediante colgajo pediculado del músculo dorsal ancho. No se observaron otras complicaciones. Todas las pacientes tuvieron una recuperación satisfactoria después de la cirugía. La estancia media en el hospital fue de 3,2 días.

Referente a los márgenes quirúrgicos, todos los casos resultaron anatomo-patológicamente

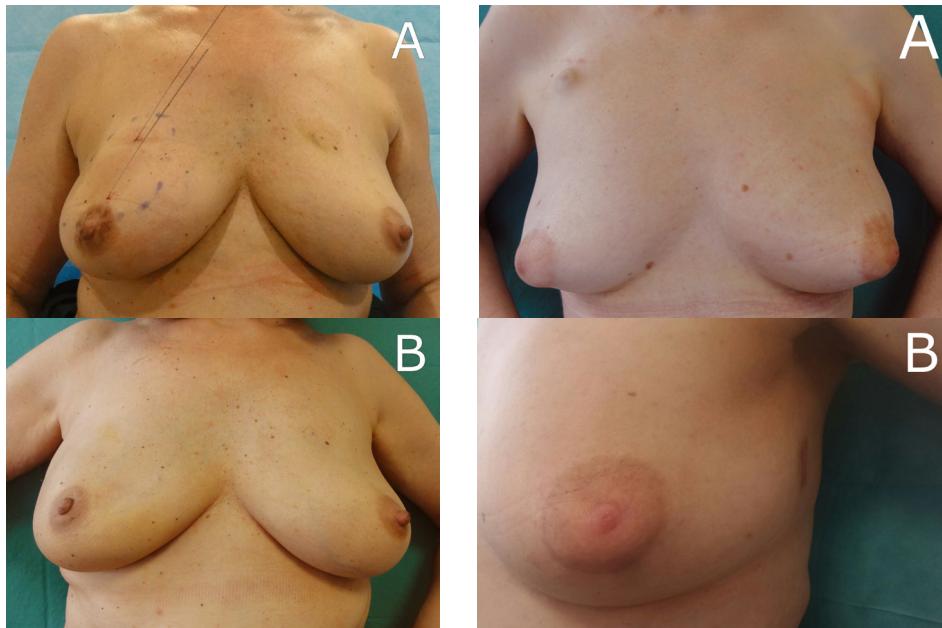
te negativos. La patología final de las muestras fue de cuatro carcinomas ductales infiltrantes, uno de ellos presentaba también carcinoma lobulillar infiltrante asociado, y el tamaño medio de los tumores fue de 2'35cm.

Tabla 13. Datos de la intervención quirúrgica, resultados postoperatorios y análisis anatopatológico del tumor en pacientes intervenidas mediante cirugía neumoendoscópica.

Número de caso	Tiempo quirúrgico	Incisión accesoria	Complicaciones	Márgenes quirúrgicos	Resultado AP	Tamaño	Afectación axilar
1	240	Subescapular	no	negativo	CDI	4cm	0/12
2	315	no	no	negativo	CDI	3cm	0/10
3	310	Periareolar	no	negativo	CDI	3cm	3/10
4	280	no	no	negativo	CDI, CLI	1,8cm	3/15

En cuanto al seguimiento, todas las pacientes informaron estar satisfechas con el resultado estético (ejemplos: Figura 10) y cabe señalar que no hubo recurrencias ni complicaciones después de como mínimo cuatro años de seguimiento.

Figura 10. Imagen fotográfica de la morfología mamaria antes (A) y después (B) de la cirugía neumoendoscópica en dos pacientes diferentes.

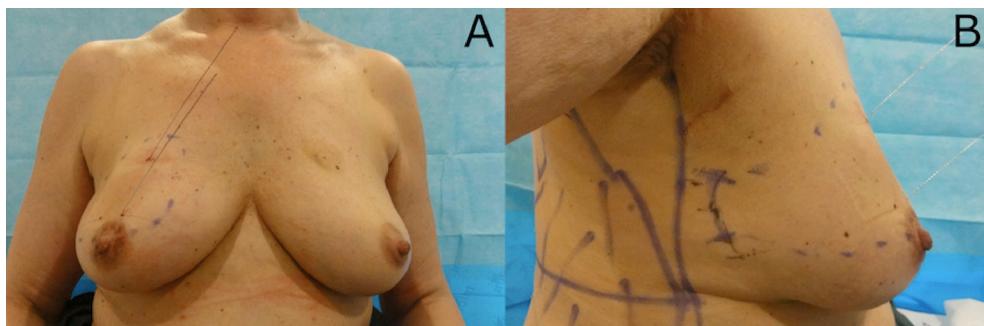


Procedimiento quirúrgico de la cuadrandectomía + linfadenectomía + reconstrucción con colgajo de músculo dorsal ancho mediante cirugía neumoendoscópica

Se ha realizado una nueva técnica quirúrgica mediante el abordaje neumoendoscópico del cáncer de mama que se describe a continuación:

Antes de iniciar la intervención quirúrgica, se debe realizar el marcaje radiológico de las lesiones mamarias. En el caso expuesto como modelo de representación para describir el procedimiento quirúrgico se realizó la localización de la neoplasia mediante la colocación de guías externas (arpones) para delimitar la lesión con microcalcificaciones y un marcaje cutáneo para planificar la cirugía (figura 11), pero puede usarse cualquier método de localización (arpón, ROLL, ecografía intraoperatoria, semilla magnética o semilla Scout) con la que el cirujano y el equipo estén familiarizados. Posteriormente, con la paciente ya bajo control anestésico, se debe colocar a la paciente en posición lateral con el brazo en abducción.

Figura 11: Marcaje radiológico mediante guía y marcaje cutáneo de una paciente previos a la realización de cirugía neumoendoscópica.

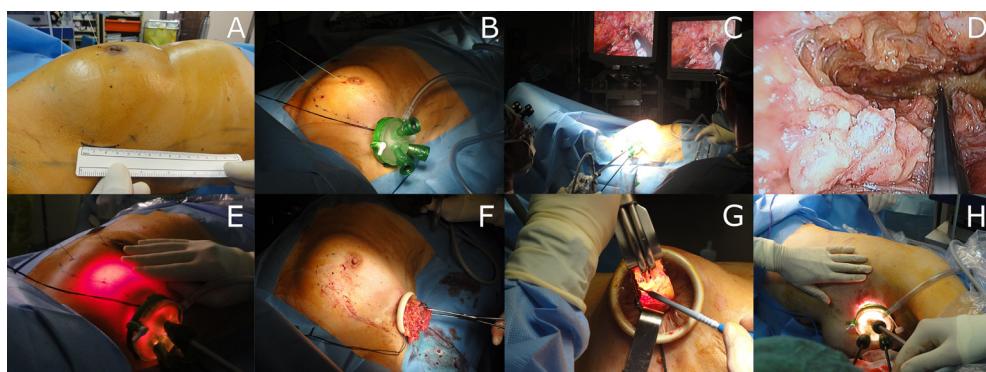


Para iniciar la cirugía se realiza una incisión axilar de 3 cm de longitud en la línea axilar anterior (Figura 12A). Posteriormente, a través de la misma incisión es preciso disecar un amplio bolsillo de subcutáneo para crear el espacio suficiente (2cm aproximadamente) con el objetivo de introducir el dispositivo de puerto único (Figura 12B). A continuación, se introduce el dispositivo de puerto único con tres entradas de 10 mm, una de ellas para la entrada de la cámara óptica endoscópica de 30 grados y dos de ellas para la introducción del material quirúrgico (pinzas, dispositivo de corte/sellado, aspirador...) y se crea una cavidad neumoendoscópica utilizando dióxido de carbono a presiones que oscilan entre 3 y 6 mmHg (Figura 12C). La creación de la cavidad artificial ofrece muy buen el acceso a los tejidos facilitando la disección, la identificación de las estructuras y el control de la hemostásia (Figura 12D). Se debe iniciar entonces una disección del margen superficial a

través del tejido subcutáneo en la que es preciso asegurar que se preserva suficiente grosor de tejido cutáneo (aproximadamente 1cm) para evitar la necrosis de la piel, siguiendo la técnica habitual de preservación de la piel/pezón y utilizando dispositivos de sección o sellado (recomendamos no utilizar bisturí eléctrico monopolar). Una vez que se avanza en este margen superficial sobreponiendo el área de resección marcada (en este caso de ejemplo con guías externas), se inicia la disección en el plano profundo a través de la fascia del músculo pectoral hasta superar nuevamente el área marcada. Se avanza de lateral (o externo) hacia medial (o interno). A continuación se realiza la disección superior e inferior y posteriormente el margen medial neumoendoscópico, siendo este último margen la parte más difícil del procedimiento, ya que esta sección perpendicular a nuestro eje de acción tiene que realizarse en un espacio limitado, con poca movilidad y visibilidad por la escasa triangulación del área de trabajo al ser un abordaje monopuerto. Además, si coincide con la zona retroareolar, que contiene un tejido glandular duro y fibroso, aún complica más la disección de este margen medial. Cabe destacar que durante toda la operación fue necesaria una guía externa por palpación del propio cirujano o el ayudante para evaluar los límites de la resección y el grosor del flap cutáneo (figura 12E).

Cuando se ha realizado la cuadrandectomía, se extrae la pieza quirúrgica a través del dispositivo monopuerto, quitando sólo la cubierta para prevenir los implantes de metástasis durante este procedimiento si los márgenes pudieran estar afectos (Figura 12F). Posteriormente se procedió a la disección axilar en los niveles 1 y 2 a través de la misma incisión en la línea axilar media por la técnica habitual. Finalmente, el colgajo dorsal se preparó endoscópicamente en primer lugar (figura 12G) y se prosiguió neumoendoscópicamente (figura 12H). Después de la disección, el colgajo dorsal fue movilizado hacia adelante a través de la misma incisión axilar y se colocó un drenaje en el área de resección dorsal. Las incisiones se cerraron con suturas absorbibles 3/0 y 5/0 y se aplicó cianocrilato cutáneo.

Figura 12: Procedimiento quirúrgico de la cirugía neumoendoscópica



8. DISCUSIÓN

En esta tesis doctoral se engloban 4 trabajos de investigación científica:

El primero de ellos analiza el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. La población de estudio ha sido la cohorte CAMISS, formada por mujeres participantes de programas de cribado, con información individual de las características de la mujer y de la lesión tumoral. En este análisis se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la realización de mastectomías respecto a la cirugía conservadora de la mama, demostrando así, la existencia de una elevada variabilidad quirúrgica entre los diferentes programas de cribado poblacional.

En el segundo estudio descrito en este trabajo se han analizado las complicaciones, readmisiones y el pronóstico de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, en función del tipo de tratamiento quirúrgico que han recibido. También se ha realizado sobre la cohorte CAMISS, con un seguimiento a corto y largo plazo. En este análisis se ha observado que ajustando todas las variables del estudio en función de la técnica quirúrgica realizada, no hay diferencias estadísticamente significativas entre practicar una cirugía conservadora de tejido mamario o una mastectomía. Es decir, en ambas opciones quirúrgicas existe un riesgo global de complicaciones, reingresos, recidivas y mortalidad que es estadísticamente comparable.

El tercer trabajo de investigación concierne al análisis del tratamiento recibido en pacientes con edad superior a los 80 años. Las pacientes incluidas en el estudio fueron diagnosticadas de cáncer de mama en un hospital de tercer nivel. En este análisis se observó que la mayoría de pacientes recibieron un tratamiento quirúrgico conservador de tejido mamario en vez de tratamiento hormonal de primera línea, aunque el porcentaje de mastectomías no fue despreciable. Así mismo, en el análisis realizado destaca la elevada satisfacción de las pacientes con el tratamiento recibido y la Unidad de Patología Mamaria. Además las pacientes presentaron una calidad de vida favorable en más de la mitad de los casos observándose una fuerte tendencia de esta percepción de buena salud a una mejor supervivencia.

En cuarto lugar se ha realizado un estudio piloto describiendo un nuevo abordaje quirúrgico mediante una nueva técnica de cirugía mínimamente invasiva para el tratamiento del cáncer de mama: la cirugía neumoendoscópica. Este nuevo tipo de cirugía aumenta la variabilidad en la técnica quirúrgica de esta enfermedad.

Cribado poblacional

Los programas de detección precoz del cáncer de mama tienen como objetivo principal la reducción de la mortalidad por esta enfermedad. Al adelantar el momento del diagnós-

tico realizando mamografías de cribado se ha estimado que la mortalidad por cáncer de mama se reduce desde un 15%¹⁰⁵, 20%^{106, 107}, 20-30%¹⁰⁸ hasta un 35%¹⁰⁹. De hecho, se ha observado que pertenecer a un programa de cribado de implementación nacional y bien organizado según las directrices Europeas, es el mayor factor predictor de mortalidad, presentando un riesgo de mortalidad 4 veces inferior respecto a las mujeres pertenecientes a países sin programas de cribado establecidos¹¹⁰. Sin embargo, debemos destacar que existe controversia con relación a los programas de cribado del cáncer de mama, ya que algunos autores defienden la hipótesis que la mortalidad ha disminuido tanto en grupos de pacientes participantes en estos programas como en no participantes debido a los avances terapéuticos^{111, 112}.

Algunos autores apuestan por desarrollar un modelo predictivo para el riesgo de cáncer de mama (teniendo en cuenta factores de riesgo como la edad de la menarquia, la edad del primer embarazo, el consumo de alcohol, la densidad de la glándula mamaria en la mamografía y el Índice de Masa Corporal) que proporcione la base para una estratificación de la población de acuerdo con los diferentes niveles de riesgo, con el fin de ofrecer diferentes procedimientos de cribado y tiempos entre las pruebas¹¹³. Es decir, crear un modelo de cribado individual para minimizar los daños y maximizar los beneficios basado en los factores de riesgo¹¹⁴.

Tratamiento del cáncer de mama

Además de disminuir la mortalidad, el cribado poblacional proporciona otros beneficios como la detección del cáncer en etapas más tempranas, siendo el tratamiento resultante más eficaz en comparación con cánceres que se presentan clínicamente, generalmente en fases más avanzadas^{119, 105-107}. A nivel del tratamiento quirúrgico, la detección temprana se traduce en un tamaño menor del tumor lo que aumenta la frecuencia en realización de cirugía conservadora¹⁷⁻¹⁹. La evolución del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama nos ha llevado a intentar realizar un tratamiento lo menos agresivo posible observando un incremento progresivo del número de pacientes tratadas con cirugía conservadora^{18, 115-117}. En nuestro estudio, la detección precoz mediante programas de cribado respecto al cáncer de intervalo, podría suponer tratamientos menos agresivos, como se observa en el modelo de regresión logística no ajustado. Sin embargo, al ajustar por las características del tumor, no se observan diferencias en el tipo de cirugía según su método diagnóstico. Por otro lado, cuando la cirugía conservadora no es posible, se ofrece con más frecuencia la realización de cirugía reconstructiva, de modo que una posible explicación para la variabilidad quirúrgica observada podría ser la accesibilidad de los centros a este tipo de cirugía, ya que un programa con mayores posibilidades para ofrecer una reconstrucción inmediata

o diferida, podría favorecer la decisión de realizar una cirugía más agresiva en los casos controvertidos²¹. La disponibilidad de cirugía reconstructiva podría influir en la decisión final, tal como sugieren nuestros resultados, donde el programa con mayor probabilidad de realizar una mastectomía coincide con el de mayor porcentaje de reconstrucción. De hecho, en un estudio reciente se ha observado que de los tres criterios principales para basar la decisión del tratamiento quirúrgico, el resultado estético postoperatorio resulta ser el criterio más importante, por delante de los factores relacionados con el tumor o con las pacientes¹¹⁸.

Decisión de tratamiento

En España la indicación de un tipo de cirugía conservadora más radioterapia o cirugía no conservadora se basa en guías de práctica clínica del cáncer de mama elaboradas por cada Comunidad Autónoma¹¹⁹⁻¹²¹, que a su vez plasman los criterios de las guías internacionales como la Breast Cancer National Comprehensive Cancer Network Guidelines²¹. El papel de las guías de práctica clínica es clave para unificar los criterios del tratamiento quirúrgico¹⁰². En el caso del cáncer de mama está clara la realización de mastectomía en tumores multicéntricos o con microcalcificaciones extensas. También está clara la indicación en pacientes con mal estado general que les impida realizar tratamiento complementario siendo portadoras de un tumor con afectación cutánea extensa (finalidad higiénica), así como el cáncer de mama en varones^{21, 119-121}. En la cohorte CaMISS no se observaron diferencias según el índice de Charlson per sé en relación al tamaño tumoral.

Variabilidad quirúrgica

La variabilidad terapéutica llega con la variabilidad propia de las pacientes, por ejemplo cuando un tumor T2-T3 recibirá una cirugía conservadora o mastectomía dependiendo en buena medida de la relación entre el volumen mamario de la paciente y el tumor. También la localización del tumor puede determinar el tipo de cirugía, e inclinarnos por una cirugía no conservadora si la localización del tumor es sub o retroareolar, si sabemos que el tipo histológico es lobulillar o con un componente intraductal extenso, así como si la tumoración presenta un patrón fenotípico más agresivo (Her2 o triple negativo)¹²¹⁻¹²³. En nuestra cohorte se observa también un mayor riesgo de mastectomía en los tumores lobulares y Her 2 positivos, aunque en este último caso no llegue a la significación estadística en el modelo ajustado. Además de todas estas variables siempre debe tener en cuenta la opinión de la propia paciente siendo la actitud terapéutica siempre personalizada y por tanto hasta cierto punto impredecible.

En 2011 Rida-López et al observaron variaciones sistemáticas en el uso de la cirugía con-

servadora y no conservadora del cáncer de mama de hasta x4 veces en las 180 áreas analizadas¹⁷. Se justificaron por las diferencias socio-económicas, tecnológicas, políticas y de implementación progresiva de la Cirugía conservadora entre las diferentes áreas estudiadas, coincidiendo con el estudio previo realizado en 2002 por Guilligan et al²⁴. También en el 2014 se realizó un estudio sobre las diferentes alternativas quirúrgicas del cáncer de mama en el que se observaron variaciones sistemáticas en el uso de cirugía conservadora y mastectomía de hasta x3 veces entre las 199 áreas sanitarias observadas, no justificadas ni analizadas ya que se trataba de un estudio coste-económico²⁵.

En nuestro análisis, con información individual de cada mujer que ha permitido ajustar por características del tumor y de las pacientes, destaca la existencia de una elevada variabilidad entre los diferentes programas de cribado poblacional en la realización del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama de modo que: una paciente de igual edad y comorbilidad, diagnosticada por el mismo método de detección, idéntico estadio TNM, histología y fenotipo tumoral presenta x4 veces más riesgo de realización de una cirugía tipo "mastectomía" en el programa 3 respecto el programa 2 del cribado poblacional. El estudio se ha realizado entre áreas de similares condiciones socio-económicas, tecnológicas, políticas y protocolos clínicos. En los cuatro programas de cribado estudiados existe al menos un hospital de referencia universitario, con servicio propio o convenio para realización de radioterapia en un centro cercano y todos ellos disponen de resonancia magnética. En todos los hospitales que forman parte del estudio existe una Unidad de Patología Mamaria con personal formado técnicamente y con dedicación preferente (la mayoría exclusiva) a la cirugía oncológica de la mama. Las dos comunidades autónomas presentan protocolos clínicos equiparables¹¹⁹⁻¹²¹. Las características de los programas poblacionales de detección precoz son semejantes, con la misma población diana, el mismo número de proyecciones mamográficas en las exploraciones, el mismo método de lectura así como los recursos y el grado de desarrollo del sistema de control de calidad técnico basado en el "Protocolo Europeo para el Control de Calidad de los Aspectos Físicos y Técnicos del Cribado Mamográfico propuesto por las Guías Europeas de Garantía de Calidad en Cribado Mamográfico"^{13, 124}.

Influencia de la variabilidad quirúrgica en las complicaciones

El 28,5% de las pacientes intervenidas quirúrgicamente presentaron complicaciones, siendo las más frecuentes el dolor y los eventos psicológicos. Como se describió en un estudio previo realizado en esta población¹²⁵, la prevalencia de manifestación de dolor crónico por parte de las pacientes osciló entre el 7 y el 13%, dato congruente respecto los resultados de otros estudios^{30, 34, 35, 38}. Los resultados de nuestro análisis mostraron una prevalencia de

complicaciones relacionadas con la cirugía (seroma y/o infección de la herida), del 8,2%. El seroma es una complicación común después de la cirugía del cáncer de mama^{49, 50, 127}¹²⁸, que se produce en tasas que van del 3% al 85%^{129, 130}. La cirugía mamaria se considera un procedimiento de baja morbilidad^{131, 132} y se describe como una cirugía limpia no contaminada^{133, 134}, pero se asocia con una tasa de incidencia muy variable de infección de la herida (1,5%-25%)^{46-48, 133-136}. Algunos estudios han informado que es más probable que se produzcan seromas tras la mastectomía que tras la conservación de la mama⁴⁸⁻⁵⁰, de igual modo que presentan una mayor tasa de infección las pacientes sometidas a mastectomía^{133, 46, 47, 48}. Sin embargo, en nuestro estudio no se encontraron diferencias en la frecuencia de las complicaciones según el tipo de tratamiento quirúrgico. Por el contrario, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis ajustado por estadios: Los estadios III y IV tenían una fuerte relación con la presencia de complicaciones en el análisis ajustado. También la realización de una linfadenectomía ha implicado un mayor riesgo de complicaciones, probablemente porque el seroma y la infección de la herida aumentan cuando la cirugía implica la disección de los ganglios linfáticos^{133, 135}. Una herramienta actual que puede utilizarse para la decisión del tratamiento quirúrgico en casos complicados o controvertidos puede ser la utilización de calculadoras de riesgos que permiten predecir y cuantificar las complicaciones postoperatorias de cada paciente de manera individualizada^{137, 138}.

Influencia de la variabilidad quirúrgica en los reingresos hospitalarios

El porcentaje de readmisiones es un indicador oficial de calidad y seguridad hospitalaria en diferentes países Europeos y EE.UU¹³⁹⁻¹⁴⁴. Este hecho ha dado lugar a un impulso importante para reducir los reingresos evitables. Aunque es un hecho que las readmisiones se utilizan para llevar a cabo sanciones económicas en muchos hospitales también es cierto que existe una falta de evidencia científica e investigación acerca de las perspectivas y posibilidades de reingreso de los pacientes¹⁴⁵.

La mejora del tratamiento de los pacientes, especialmente de los que padecen enfermedades de larga duración, como el cáncer de mama, se considera cada vez más una estrategia clave para mejorar los resultados y controlar el gasto sanitario. Un componente esencial de cualquier estrategia para mejorar la atención y los servicios a estos pacientes es el desarrollo de un mecanismo de búsqueda de casos para identificar a los pacientes de alto riesgo de reingreso¹⁴². Se han propuesto sistemas de puntuación del riesgo como herramienta para identificar a los pacientes con alto riesgo de readmisión hospitalaria¹⁴²⁻¹⁴⁷, pero la realidad es que ninguno de los modelos de predicción desarrollados está validado adecuadamente¹³⁹. Para el paciente, el ingreso hospitalario es, sin duda, una de las situaciones más incapacitantes.

tantes a las que puede enfrentarse, tanto en la esfera física como en la psicológica^{148, 149}. La reducción de la capacidad funcional y la pérdida de calidad de vida asociadas a la readmisión hospitalaria son una realidad bien contrastada en los pacientes^{148, 149}. Además, se sabe que en una población de edad avanzada la mortalidad aumenta si estos pacientes reingresan con frecuencia¹⁵⁰. Aunque por otro lado, para algunos pacientes, volver al hospital no es una carga significativa, y la satisfacción con su atención médica sigue siendo alta a pesar de la readmisión hospitalaria¹⁴⁵.

Nuestro grupo de trabajo ha querido evaluar si una de las dos opciones quirúrgicas representa un mayor factor de riesgo de reingreso a corto o largo plazo. Los reingresos tras el tratamiento quirúrgico se produjeron en el 21,8% de las mujeres, coincidiendo con un estudio realizado en Estados Unidos, en el que la cirugía conservadora de la mama tuvo una tasa de readmisión hospitalaria del 21,6%⁵¹. En nuestra cohorte de pacientes, los reingresos fueron ligeramente superiores en el grupo de mastectomía (27%) que en el grupo de tratamiento conservador (20,5%), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Influencia de la variabilidad quirúrgica en las recurrencias

En publicaciones anteriores se ha observado que alrededor del 10% de las pacientes presentaron una recidiva en los primeros 5 años después del tratamiento quirúrgico¹⁵¹⁻¹⁵³. En nuestro estudio, con un seguimiento de hasta 13 años, la recidiva del cáncer de mama afectó al 14,2% de las pacientes. Cabe destacar, que en esta cohorte se han incluido a mujeres en todos los estadios de la enfermedad, observando que las pacientes con estadios III y IV tuvieron el mayor riesgo de recidivas, hecho que coincide con la evidencia científica publicada^{43, 152-156}. También presentaron mayor recidiva las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama con fenotipo HER2-positivos^{155, 157}. Cabe señalar que las mujeres incluidas en nuestro estudio fueron diagnosticadas entre 2000 y 2006 y el tratamiento diana específico para el HER2 se introdujo en 2004-2005, lo que podría explicar este resultado. Tal y como se ha observado en otros estudios, las mujeres que no recibieron trastuzumab en tumores HER2-positivos presentaron un riesgo significativamente mayor de recurrencia respecto a los otros subtipos inmunohistoquímicos^{157, 158}.

En cuanto a la técnica quirúrgica, como se observó en un estudio previo⁴³, la presencia de recurrencia fue más frecuente en las pacientes sometidas a mastectomía, aunque tras el análisis ajustado pierde la significación estadística, probablemente debido que esta técnica quirúrgica está asociada al tratamiento de tumores con características más agresivas y estadios más avanzados.

Respecto al porcentaje de recidivas locales, algunos estudios muestran una recidiva local mucho mayor tras la cirugía conservadora que tras la mastectomía^{29, 31, 41}. En cambio,

nuestros datos coinciden con las publicaciones que muestran porcentajes de recidiva local en las pacientes sometidas a cirugía conservadora del 2%-3,5% a los 10 años, gracias a las mejoras en las técnicas de imagen, la atención a los márgenes quirúrgicos y los avances en la terapia sistémica^{43, 44}, siendo la recidiva equivalente a la de las pacientes con mastectomía^{30, 43}. En nuestra cohorte el porcentaje de recidiva local fue del 3.7% en la cirugía conservadora y 3,4% en la mastectomía.

Referente a las recidivas regionales (locales y ganglionares), nuestros resultados mostraron un mayor porcentaje de recidivas en las mujeres intervenidas mediante mastectomía (7,8%) que en aquellas sometidas a cirugía conservadora (4,8%). Este resultado concuerda con los estudios en que se observa una recidiva regional después del tratamiento quirúrgico de alrededor del 5%-10%^{32, 43, 154}, siendo este tipo de recidiva similar para las dos técnicas^{33, 153}.

A cerca de las recidivas metastásicas, en nuestra cohorte de pacientes fueron claramente superiores en las mujeres sometidas a mastectomía (20%), como se había observado previamente en otros estudios^{42, 159}. Sin embargo, se pueden encontrar publicaciones que describen una recidiva metastásica en mastectomías de menor porcentaje: 10-12%¹⁶⁰.

Influencia de la variabilidad quirúrgica en la mortalidad

La tasa de mortalidad en nuestro estudio fue del 13,8%, porcentaje que se encuentra dentro del rango descrito en otros estudios^{152, 161, 162}. Si miramos la mortalidad según la técnica quirúrgica y sin tener en cuenta el resto de variables, observamos una mayor mortalidad en el grupo de mujeres a las que se les realizó una mastectomía, coincidiendo con estudios anteriores³⁶⁻³⁹, ya que son el grupo con un pronóstico menos favorable. Sin embargo, es muy importante ajustar estadísticamente el análisis realizado por el resto de variables del estudio, eliminando así este sesgo, de modo que en el análisis ajustado realizado, se ha observado que las diferencias entre ser intervenido quirúrgicamente mediante una cirugía conservadora o mastectomía no fueron estadísticamente significativas.

La mortalidad según la técnica quirúrgica muestra algunas controversias en la literatura. Como ocurre con nuestra cohorte, algunos estudios que comparan la mastectomía y la cirugía conservadora más radioterapia han informado de resultados similares en términos de supervivencia^{29-34, 161}, incluso en pacientes con tumores > 5cm^{163, 164}. Sin embargo, otros estudios sugieren una mejor supervivencia entre las mujeres tratadas con cirugía conservadora en comparación con la mastectomía^{15, 35-39}. Por el contrario, un metanálisis publicado en 2016⁴⁰ indicó que la mastectomía podría proporcionar un ligero beneficio de supervivencia global en comparación con la terapia conservadora de la mama en pacientes con cáncer de mama temprano con un tamaño de tumor mayor.

Al igual que sucede en los tumores más recurrentes, la mortalidad es mayor en neoplasias

con los fenotipos HER2-positivo y triples negativo, aunque sólo se mantuvo la significación estadística para los tumores HER2-positivos en el análisis con modelo ajustado. Se debe tener en cuenta que este estudio se realizó en una época en la que el uso de anticuerpos monoclonales no estaba estandarizado. Un estudio reciente¹⁶⁵ ha demostrado que los tumores en fase inicial (T1N0) tienen el mismo riesgo de mortalidad independientemente del subtipo fenotípico, incluidas las neoplasias con positividad para HER2. De hecho se ha observado que tener tumores con receptores de estrógeno y progesterona negativos desempeña un papel más importante en la supervivencia que la positividad de HER2 para tumores de todos los tamaños¹⁶⁵.

Papel de la linfadenectomía en el pronóstico del cáncer de mama

A raíz de la investigación y publicaciones del Dr. Giuliano et al¹⁶⁶, la tendencia actual a nivel mundial es la de evitar linfadenectomías innecesarias, implantando nuevos protocolos de actuación en pacientes seleccionadas incluso tras tratamiento neoadjuvante^{167, 168, 169}. En concordancia con las directrices actuales, en nuestro estudio se ha observado que la realización de linfadenectomía se ha asociado a una mayor tasa de complicaciones, incluso con significación estadística tras el análisis ajustado por el resto de variables del estudio. Sin embargo, en nuestra cohorte, que incluye pacientes no seleccionadas, es decir con tumores en todos los estadios y de todos los tipos histológicos/fenotípicos, la mortalidad y las recidivas fueron equivalentes entre las pacientes N0 y las pacientes N1/N2/N3. Es posible que esta equivalencia sea debida a los avances de la terapia sistémica junto con el tratamiento a nivel axilar, es decir, la realización de la linfadenectomía.

Papel del estadiaje en el pronóstico del cáncer de mama

En nuestro estudio, las variables con mayor impacto en la mortalidad fueron los estadios III y IV. Este hallazgo es muy relevante en un momento en el que los programas de cribado están siendo cuestionados^{107, 112, 170-176}. Actualmente, estos programas son la única herramienta disponible para adelantar el momento del diagnóstico, permitiendo la detección del cáncer de mama en estadios tempranos. Es bien sabido que las mujeres que participan en el screening tienen más probabilidades de ser diagnosticadas precozmente, presentando un tamaño tumoral menor en el momento del diagnóstico y, por lo tanto, con mayor probabilidad de recibir tratamientos menos agresivos y cirugía conservadora¹⁷⁻¹⁹. Además, ha sido descrito que aunque nos encontramos en una era con la existencia de una terapia sistémica eficaz, el estadio tumoral en el momento del diagnóstico del cáncer de mama sigue influyendo significativamente en la supervivencia global^{15, 110}.

El cribado mediante mamografía en España se realiza cada dos años. La periodicidad de las

mamografías es un debate candente. Por un lado, en nuestra cohorte, el 70% de las lesiones se detectaron en el cribado y el 30% en el periodo intermedio entre los exámenes, estando el 12% de todos los tumores en estadio III y sólo el 9% del total fueron diagnósticos Carcinoma In Situ (CDIS), en la misma línea de los cribados europeos, que presentan un rango del 1 al 10% de CDIS^{177 103}. Mientras que por otro lado, en Estados Unidos, donde el cribado es anual¹⁷⁸, casi el 20% de las lesiones recogidas en el cribado son CDIS¹⁷⁹⁻¹⁸⁶.

Tratamiento en pacientes octogenarias

En el caso de mujeres de edad avanzada con cáncer de mama, se ha evidenciado la menor probabilidad de recibir el tratamiento estándar respecto a las mujeres más jóvenes. La mayoría de este subgrupo de pacientes reciben un tratamiento insuficiente a nivel quirúrgico y/o adyuvante^{60, 68, 187-195}, o en algunos casos, un tratamiento excesivo⁶⁷. Se observa en varios estudios que las pacientes longevas se someten con menor frecuencia a cirugía de la glándula mamaria así como a procedimientos axilares, recibiendo un tratamiento quirúrgico menos apropiado para su cáncer de mama^{192, 196, 197}. Además, suelen recibir menos radioterapia adyuvante¹⁹⁸ y menos tratamiento sistémico neoadyuvante/adyuvante^{57, 67, 190, 199-201} con mayor probabilidad de recibir terapia endocrina exclusiva como primera línea de tratamiento^{189, 192, 201}.

Recomendaciones de las guías clínicas

Varias publicaciones, como el meta-análisis de la Cochrane¹⁹⁶, han evidenciado que el tratamiento hormonal de primera línea es inferior a la cirugía en cuanto al control de recidiva local del cáncer de mama y supervivencia^{202, 203}. Además, el tratamiento quirúrgico es la opción que muestra la mejor supervivencia libre de progresión independientemente del tipo de cirugía (mastectomía o cirugía conservadora de la mama)^{196, 204-206}. Asimismo, las mujeres que sufren una recaída, presentan la posibilidad de recibir nuevamente un tratamiento quirúrgico, terapia hormonal de segunda línea o incluso radioterapia exclusiva si presenta una edad más avanzada y se trata de una paciente de elevado riesgo anestésico^{196, 207}. La Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) y la Sociedad Europea de Especialistas en Cáncer de Mama (EUSOMA) afirmaron en su consenso de 2012 que a las pacientes de 70 años o más se les debe ofrecer la misma cirugía que a sus homólogas más jóvenes, recomendando la terapia hormonal como primera opción sólo en pacientes con una esperanza de vida corta, las que no son aptas para la anestesia y/o las que rechazan la cirugía como decisión personal^{61, 204}. En el 2021, La SIOG y EUSOMA han publicado una actualización de las recomendaciones²⁰⁷ en que: La cirugía sigue siendo la opción de tratamiento primario; la biopsia selectiva del ganglio centinela sigue siendo el estándar de

atención para la estadificación de la axila en pacientes con axila clínica o radiológicamente negativa; para las pacientes con un ganglio linfático centinela positivo, la linfadenectomía o radioterapia no siempre es necesaria (como en las pacientes más jóvenes), la cirugía axilar se puede valorar omitir en pacientes con tumores luminales tipo A cT1N0 o esperanza de vida corta; la terapia endocrina primaria puede considerarse como una alternativa en pacientes seleccionadas con un tumor fuertemente positivo para receptores de estrógeno y una esperanza de vida corta (no más de 5 años) y los eventos adversos de la terapia endocrina deben considerarse en esta decisión; y por último, se puede ofrecer cirugía oncoplástica y reconstructiva, considerando las preferencias y comorbilidades de la paciente.

Tratamiento de pacientes octogenarias en otros países

Si observamos estudios en diferentes países sobre el tratamiento primario del cáncer de mama en pacientes ancianas, encontramos que estos difieren, tanto entre países de Europa como en el resto del mundo. En el Reino Unido, el tratamiento hormonal se utiliza ampliamente como tratamiento primario en el 45%-55% de las mujeres mayores de 80 años^{70, 196}. Lo mismo ocurre en Suiza, donde un estudio poblacional de pacientes con cáncer de mama informó que sólo el 54% de las mujeres de edad avanzada se sometían a cirugía²⁰⁸. Un punto intermedio sería el caso de los Países Bajos⁷² o Singapur¹⁹⁰, donde las pacientes mayores de 80 años reciben tratamiento quirúrgico en un 67% y el 61% respectivamente. En nuestro estudio, el 97% de las pacientes se sometieron a una intervención quirúrgica como tratamiento primario, en consonancia con la situación de los Estados Unidos^{188, 199, 209}, Italia y Francia¹⁹⁶.

Tratamiento actual en pacientes octogenarias con cáncer de mama

Aunque las guías clínicas dan unas recomendaciones claras para el tratamiento del cáncer de mama en pacientes de edad avanzada, la realidad es que actualmente el tratamiento en estas pacientes difiere de estas directrices en muchas ocasiones. Por ejemplo, en un estudio se prepararon varios escenarios hipotéticos de casos clínicos con neoplasias mamarias en mujeres de 70 años o más, estos escenarios se mostraron a 174 especialistas en cáncer de mama²¹⁰. Resultó que estos especialistas se vieron altamente influenciados por la edad cronológica de las pacientes cambiando las indicaciones de tratamiento loco-regional y sistémico adyuvante. Probablemente esta discrepancia entre las guías de actuación y el tratamiento real recibido por las pacientes de edad avanzada se explica debido a las frecuentes comorbilidades médicas de la población de esta edad, la falta de apoyo social, la preferencia de la paciente y las posibles complicaciones relacionadas con el tratamiento¹⁸⁸. Además, es posible que se hayan sobreestimado los riesgos de la anestesia y de la cirugía, ya

que la cirugía del cáncer de mama no es visceral, por lo tanto, el impacto posterior en el estado funcional en las mujeres mayores es menos significativo en comparación con otros tipos de cáncer, como el cáncer colorrectal, de manera que las pacientes de edad avanzada toleran bien la cirugía²¹¹. Aunque cabe señalar, que este subgrupo de pacientes, afrontan peor las complicaciones al tener una reserva cardíaca y respiratoria reducida, por lo que es necesario prestar una atención meticulosa durante la intervención y el postoperatorio²⁰⁶. Nuestro grupo de trabajo cree que esta discordancia entre el tratamiento teórico y el real recibido, podría implicar que los especialistas necesitan más datos sobre resultados del tratamiento en pacientes mayores de 80 años para sentirse cómodos haciendo recomendaciones en la práctica clínica.

En concordancia con otros autores, creemos que deben abandonarse las decisiones de tratamiento basadas únicamente en la edad^{71,73,74,207}. Las estrategias terapéuticas deben adaptarse a la esperanza de vida teniendo en cuenta varios factores: las comorbilidades significativas, la capacidad funcional actualizada, las características del tumor, la toxicidad potencial del tratamiento y la preferencia de la paciente^{60, 71, 73, 74}, porque muchas octogenarias sanas tolerarán la terapia convencional y tendrán una esperanza de vida de 10-15 años⁷⁴, siendo la esperanza de vida media entre 9-10 años^{60, 61, 67, 74, 75, 204, 212}. De hecho se está empezando a considerar los 80 años como los nuevos 60²¹³. Por lo tanto, para las pacientes de edad avanzada con cáncer de mama no metastásico, se debe considerar como el tratamiento primario la cirugía, ya que la mastectomía o la cirugía conservadora de la mama siguen siendo el estándar de atención para las mujeres de cualquier edad. Estas pacientes deben someterse también a radioterapia y, si son aptas, terapia sistémica. Sólo deben someterse a un tratamiento más limitado (terapia hormonal de primera línea o cuidados paliativos) si son mujeres ancianas frágiles que no son candidatas a la cirugía, rechazan la cirugía por decisión propia, tienen una esperanza de vida limitada (< 5 años) o aquellas cuya supervivencia no se espera que mejore como resultado del tratamiento del cáncer de mama^{60, 61, 67, 74, 75, 204, 212}. La radioterapia sigue siendo el estándar de atención para la mayoría de los pacientes mayores después de cirugía conservadora pero al mismo tiempo, la omisión de radioterapia en pacientes de bajo riesgo puede ser segura y razonable²⁰⁷, ya que en las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) del 2017 y la guía NICE (National Institute for Health and Care Excellence) del 2018 recomiendan omitir la radioterapia tras cirugía conservadora de la mama en pacientes > de 70 y 65 años respectivamente, Receptor hormonal positivo, sin afectación axilar y con tratamiento endocrino durante al menos 5 años. En los casos que no se cumplen estas características se recomiendan esquemas hipofraccionados en este subgrupo poblacional²⁰⁷. También debe tenerse en cuenta que la radioterapia puede ser una solución local adecuada y no invasiva

para las pacientes que rechazan o no pueden someterse a la cirugía mamaria, en estos casos, radioterapia como tratamiento local para el cáncer de mama no metastásico en mujeres de edad avanzada parece ser segura y factible²¹². En cuanto a la radioterapia axilar, esta podría ser una opción razonable para algunas pacientes de edad avanzada con biopsia del ganglio centinela positivo²¹⁴, como ocurre con algunas pacientes seleccionadas más jóvenes¹⁶⁶.

En nuestro estudio la mayoría de las pacientes recibieron tratamiento quirúrgico como primera opción (97%), reservando el tratamiento hormonal para las dos pacientes con menor esperanza de vida y que no eran aptas para la cirugía. En cuanto a la técnica quirúrgica, la cirugía conservadora se realizó en casi el 60% de las pacientes, un porcentaje similar al 66% publicado por Plichta et al en 2020¹⁹⁹ y muy superior al reportado por otros estudios con un 49%⁷⁷, 39%⁷⁰ y 12%⁷². En cuanto a la cirugía axilar, cabe destacar que el estado de afectación de los ganglios linfáticos sigue siendo claramente un factor pronóstico importante, incluso en las pacientes de edad avanzada²⁰⁹. En nuestro estudio se realizó una biopsia selectiva del ganglio centinela en el 43% de las pacientes y el un 35% de los casos se practicó una linfadenectomía, observándose porcentajes similares a los descritos en la literatura⁷⁷. De modo que a aquellas pacientes octogenarias con ganglios axilares afectos de enfermedad neoplásica, se les realizó una limadenectomía para controlar la enfermedad²¹⁵, ya que en el momento de nuestro estudio, la estadificación axilar mediante ganglio centinela y posterior limfadenectomía si el ganglio centinela resultaba positivo para células neoplásicas, era el estándar de atención para las pacientes de cualquier edad con cáncer de mama⁷¹. Actualmente, en nuestro centro, las pacientes > 50 años con biopsia selectiva del ganglio centinela positiva que cumplen los criterios de Giuliano¹⁶⁶ no se someten a linfadenectomía, pero sí a radioterapia axilar²⁰⁷.

Características específicas del cáncer de mama en pacientes octogenarias

En el análisis de las características generales de los tumores extirpados quirúrgicamente, se observó que el subtipo histológico predominante en las neoplasias de las pacientes mayores de 80 años de nuestra cohorte eran carcinomas ductales infiltrantes (73%), coincidiendo con las pacientes más jóvenes⁷⁷. La mayoría de las publicaciones informan de que las características biológicas del cáncer de mama en las mujeres octogenarias se perciben como favorables⁶¹ y que en comparación con las pacientes más jóvenes, las pacientes de más edad tienen grados tumorales más bajos¹⁹⁹. Este hallazgo coincide con los resultados de nuestro estudio, en el que el 63% de todos los tumores eran de grado 1 o 2. Aunque si hay que destacar una de las características más importantes en estas pacientes, es que los tumores suelen ser receptores hormonales positivos y el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano-2 (HER2) no amplificado (HER2-)^{57, 58, 60, 61, 68, 75, 77, 189, 199, 216}. Estos

hallazgos coinciden con los de nuestro estudio, en el que el 81% de los tumores han sido receptores de estrógenos positivos y el 81% han presentado receptores del factor de crecimiento epidérmico humano-2 (HER2-) no amplificado.

Sin embargo, existe una discordancia en la literatura sobre las características biológicas de estos tumores⁷⁷: aunque la observación clínica de las pacientes mayores de 80 años muestra una progresión del cáncer más lenta y menos agresiva, al mismo tiempo estas pacientes suelen ser diagnosticados con tumores de mayor tamaño^{68, 75, 76, 197, 200} y son más propensas a tener una enfermedad localmente avanzada en el momento del diagnóstico con afectación ganglionar^{75, 76}. En nuestra cohorte, casi el 48% de los tumores tenían entre 2 y 5 cm y el 32% de las pacientes presentaban afectación ganglionar, coincidiendo con otros estudios^{68, 200, 197}.

En contraste con la percepción generalizada de que el cáncer de mama en las mujeres mayores es una enfermedad indolente, un estudio informó que el 56% de las pacientes mayores de 70 años tenían una enfermedad de alto riesgo, definida por la presencia de enfermedad HER-2-positiva y/o ER-negativa, o enfermedad de grado 3 y/o ganglios linfáticos axilares afectos, lo que sugiere que una proporción significativa de estas pacientes presenta alto riesgo de recurrencia²⁰⁰.

Papel de las comorbilidades en el tratamiento del cáncer de mama en pacientes octogenarias

La multimorbilidad es un problema común en las pacientes de edad avanzada y es un factor de riesgo de acontecimientos sanitarios adversos, contribuyendo a la complejidad del paciente anciano²¹⁷ y conduciendo a un peor pronóstico con una menor supervivencia global¹⁹⁶. Sin embargo, la comorbilidad difiere en cada paciente y el tratamiento terapéutico debe adaptarse individualmente¹⁹⁶.

Aunque el índice de Charlson se diseñó originalmente para predecir la mortalidad, es el índice de comorbilidad más utilizado, tanto en estudios nacionales como internacionales, siendo un índice de comorbilidad válido y reproducible^{75, 217}.

Las pacientes de nuestro estudio tenían un elevado número de comorbilidades, con una media de 8,15 según el índice de Charlson ajustado por edad¹⁰⁴. En un estudio anterior²¹⁸ se observó que la puntuación de Charlson ajustada a la edad en pacientes de 80 años era de 4 puntos; la presencia de cáncer añadía 2 puntos adicionales, y dos factores de riesgo más daban una puntuación final de 8, coincidiendo con la media de nuestras pacientes.

Papel de la calidad de vida en el tratamiento del cáncer de mama en pacientes octogenarias

Mantener la calidad de vida es un objetivo clave en todas las pacientes, pero sobre todo es prioritario en las pacientes de edad más avanzada^{219, 220}. Sin embargo, muy pocos ensayos clínicos han analizado la calidad de vida de las pacientes tras el tratamiento del cáncer de mama, a pesar de ser un factor determinante en la toma de decisiones sobre el mismo. En un estudio se observó que las pacientes sometidas a cirugía mostraban en el postoperatorio más morbilidad psicosocial que las mujeres que recibieron tratamientos no quirúrgicos, aunque las diferencias entre ambos grupos desaparecían 2 años después de la cirugía²²¹. Otro estudio que evaluaba la radioterapia y la cirugía axilar informó de que la calidad de vida de las pacientes de edad avanzada era, en general, tan buena como al principio del tratamiento y que el deterioro de la calidad de vida era principalmente leve, seguido de una pronta recuperación⁷⁸. Las elevadas puntuaciones de calidad de vida comunicadas podrían deberse, en parte, a la capacidad de las pacientes de edad avanzada para gestionar las dificultades⁷⁸.

El SF-36 y su versión más corta, el SF-12, son uno de los cuestionarios de calidad de vida más utilizados. Estos cuestionarios evalúan dos componentes del ser humano: el físico y el mental. Cabe destacar la excelente validez de los criterios del SF-12 en relación con el SF-36, ya que los ítems del SF-12 explican el 91% de los componentes del SF-36 siendo válido y fiable²²². En consecuencia, en nuestro estudio hemos elegido el SF-12 para evaluar la calidad de vida en nuestras pacientes octogenarias debido a su facilidad y rapidez de cumplimentación.

La primera pregunta del SF-12 trata sobre la autopercepción de la salud, equiparable al término autopercepción del envejecimiento (Self Perception Aging). Varios estudios longitudinales han demostrado que la autopercepción de salud es un factor predictivo significativo del estado de salud y la esperanza de vida²²³. Se ha observado que las pacientes con una autopercepción de salud negativa tienen 3'6 veces más probabilidades de morir que las que tienen una autopercepción de salud positiva; incluso después de controlar todas las covariables²²³. En nuestro estudio, la supervivencia fue mayor en las pacientes con buena autopercepción de la salud respecto las pacientes con una autopercepción de la salud deficiente, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa al ajustar por el resto de variables del estudio, probablemente debido al reducido número de pacientes. En otro estudio también se observa que la SPA tiene un impacto en la mortalidad incluso en esta población específica, donde las personas mayores con una SPA negativa tenían 3 veces más probabilidades de morir que las que tenían una SPA positiva con una medida de hasta 6 años antes²²⁴. A la vista de estos resultados, los estudios de calidad de vida sobre la cirugía en pacientes ancianas con cáncer podrían ser útiles.

El tratamiento del cáncer de mama en pacientes de edad avanzada debe considerar la hete-

rogeneidad intrínseca de esta subpoblación e implicar el uso rutinario de evaluaciones geriátricas y una estrecha interacción con los miembros del equipo multidisciplinario²⁰⁷. Las preferencias de las pacientes, la esperanza de vida, los beneficios de supervivencia previstos y sobretodo el efecto sobre la toxicidad/la calidad de vida de la terapia contra el cáncer deben considerarse cuidadosamente en la toma de decisiones²⁰⁷.

Mortalidad en el tratamiento del cáncer de mama en pacientes octogenarias

Las mujeres de edad avanzada tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y también tienen un riesgo más elevado de morir debido a esta enfermedad¹⁸⁹. De hecho, se observa una peor supervivencia específica del cáncer de mama en las mujeres de mayor edad para todos los estadios y subtipos de la enfermedad^{69, 70, 76, 191}. Por otro lado, algunas publicaciones han informado de que las pacientes mayores de 80 años tienen más probabilidades de morir por causas distintas al cáncer de mama^{61, 67, 71, 72, 75, 77, 191}. Este hallazgo coincide con nuestros resultados, que muestran que el 59% de las pacientes de nuestra cohorte murieron por causas no relacionadas con el cáncer de mama y que sólo el 31% de las muertes estaban relacionadas directamente con esta enfermedad.

En nuestra cohorte, con un seguimiento de más de 7 años y con una supervivencia media global de 39 meses, la mortalidad fue del 46%, que es inferior a la de otros estudios que informan de una mortalidad del 57%⁷² y del 52%-64%⁷⁵. En nuestro estudio, la supervivencia fue ligeramente superior en el grupo que recibió tratamiento quirúrgico, pero no fue comparable con el grupo que no recibió tratamiento quirúrgico, debido a las diferencias en las características de las pacientes de cada grupo. Una mejor supervivencia fue estadísticamente significativa en las pacientes sometidas a tumorectomía respecto a las sometidas a mastectomía y también presentaron una mayor supervivencia aquellas con tumores de menor tamaño, probablemente debido a la menor supervivencia de las pacientes en estadios avanzados. Aunque algunos autores han argumentado que el tratamiento quirúrgico no da lugar a una supervivencia global significativamente mejor¹⁹⁶, por otro lado, múltiples estudios han informado que la supervivencia de las pacientes de edad avanzada sometidas a cirugía si que fue significativamente mejor que la de las pacientes no sometidas a cirugía^{72, 202, 203, 205, 208}, siendo la cirugía el factor más importante asociado significativamente a una mejor supervivencia¹⁸⁸ y un predictor independiente de la misma⁷². Además, independientemente de la edad, la mortalidad perioperatoria global tras la cirugía mamaria es baja^{225, 192}. Añadiendo discrepancia, otros estudios han informado de una supervivencia similar en las pacientes que recibieron tratamiento hormonal vs cirugía, aunque si que se observa claramente que las pacientes quirúrgicas obtuvieron mejores resultados en términos de supervivencia libre de recidiva local^{75, 204, 205}. Un tratamiento adecuado y basado en la

evidencia, podría aumentar la supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y la calidad de vida en este subgrupo poblacional²²⁰.

Incremento de la variabilidad quirúrgica mediante un nuevo abordaje mínimamente invasivo: la cirugía neumoendoscópica en patología mamaria

El abordaje laparoscópico/endoscópico se utiliza como alternativa a la cirugía convencional en muchos casos dentro de la Cirugía General y la Ginecología, sin embargo, esta técnica aún no se ha establecido como el “gold estándar” en la cirugía mamaria^{226, 227}. En nuestro estudio piloto, hemos observado que la insuflación de CO₂ a baja presión ayuda a crear y mantener un espacio artificial que recuerda al de la laparoscopia en la cavidad torácica y abdominal pero a escala reducida, haciendo que sea factible la identificación de las estructuras anatómicas, la disección y la hemostasia. Una de las ventajas de esta técnica es precisamente la mejora en la visión que proporcionan las cámaras ópticas de alta resolución, originando menos hemorragias postoperatorias, edema, equimosis, lesión de estructuras nerviosas en la disección axilar, seroma e infección^{226, 228, 229}. Cabe destacar que este espacio creado por la presión del CO₂ representa la diferencia entre la neumoendoscopia y la endoscopia/videoscopia en la cirugía de mama.

Técnica quirúrgica neumoendoscópica

Técnicamente la cirugía mínimamente invasiva de la mama es laboriosa y requiere de entrenamiento y paciencia en sus inicios. Se ha descrito una curva de aprendizaje de 15 procedimientos endoscópicos, neumoendoscópicos o robóticos consecutivos para disminuir el tiempo quirúrgico significativamente²³⁰ hasta equipararlo a la cirugía convencional²³¹. Existe cierta controversia en cuanto a la realización de la disección del tejido mamario en los procedimientos quirúrgicos de la mama que implican el uso de técnicas endoscópicas y neumoendoscópicas. Algunos autores recomiendan iniciar la tumorectomía o mastectomía con la disección de la fascia pectoral^{87, 89, 91, 232, 233}, es decir, empezar por el margen posterior, y luego proseguir por el resto de márgenes. Sin embargo, otros autores^{93, 234-236}, prefieren empezar la disección del tumor desde el margen superficial, es decir realizando el margen anterior mediante la disección del colgajo de piel primero, dejando en segundo lugar la fascia pectoral (o margen posterior), tal como hemos realizado en nuestro estudio piloto, ya que al mantener fijado el margen posterior a la fascia del músculo pectoral, ha facilitado la disección del margen anterior que presenta la mayor dificultad técnica, por el riesgo de lesionar la piel con el dispositivo de corte y sellado.

La introducción de la cirugía robótica también puede tener usos potenciales en la cirugía de mama, usando el abordaje neumoendoscópico. Toesca et al^{236, 235} publicaron la primera

mastectomía robótica con preservación del pezón en el cáncer de mama con un dispositivo laparoscópico de puerto único muy similar al utilizado en nuestro estudio y posteriormente Lai et al²³⁴ también publicaron su serie de casos utilizando la misma técnica. En un estudio reciente en que se ha comparado la mastectomía ahoradora de piel y pezón convencional vs la robótica, esta última ha presentado una mayor satisfacción por parte de las pacientes en relación a los resultados estéticos relacionados con las cicatrices²³⁷. Por otro lado, el riesgo de isquemia o necrosis del complejo areola-pezón, la tasa general de complicaciones postoperatorias y las pérdidas hemáticas no presentaron diferencias estadísticas significativas²³⁷. Sin embargo la cirugía robótica presentó un mayor tiempo operatorio y un mayor coste económico²³⁷.

Se han descrito en las guías de práctica clínica para la cirugía endoscópica de la mama en China²²⁶, unas indicaciones y contraindicaciones con niveles de evidencia científica y de recomendación. A modo de resumen se indica este abordaje quirúrgico en cirugía mamaria siempre que no haya invasión neoplásica del complejo areola-pezón y la distancia del tumor al margen de la areola sea > 2cm. También se indica la cirugía mínimamente invasiva para la realización de linfadenectomías y para exéresis de ganglios linfáticos mamarios internos cuando está indicada. Así mismo, se contraíndica este abordaje quirúrgico para la realización de mastectomías conservadoras de piel y pezón en glándulas mamarias extremadamente ptosicas, de gran tamaño (>500cc), con antecedentes de cirugía axilar previa o si la neoplasia es un carcinoma inflamatorio.

Resultados estéticos la cirugía del cáncer de mama mediante técnicas mínimamente invasivas

En cuanto a los resultados estéticos, el uso de una única incisión axilar permite al cirujano realizar una cirugía sin presencia de cicatrices frontales visibles. Al realizar cicatrices poco perceptibles se obtiene una mejora de la calidad de vida de las pacientes, facilitando la aceptación del proceso quirúrgico, proporcionando una vuelta a la vida cotidiana más rápida y mejorando su autoestima^{226, 230, 237-240}. Se ha observado que la cirugía de la mama endoscópica es superior a la cirugía convencional en cuanto a la rehabilitación postoperatoria tanto a nivel físico como psicológico²²⁶. Para lograr estos objetivos es imprescindible asociar una reconstrucción inmediata de la mama intervenida quirúrgicamente, independientemente del tamaño tumoral, ya que depende del tamaño mamario incluso una lesión de 2 cm puede requerir una reconstrucción cuando se presenta en una mama pequeña. La reconstrucción protésica es una opción razonable tras una mastectomía completa, sin embargo, en las pacientes de nuestro trabajo se realizó una cirugía conservadora amplia, por lo que decidimos realizar colgajos dorsales como técnica de elección para reparar el

defecto mamario. Al realizar la reconstrucción también vía endoscópica/neumoendoscópica se evitó la cicatriz en la espalda mejorando el resultado estético respecto a la cirugía convencional, tal como se describe en otros artículos^{95, 96, 228, 241}.

Seguridad oncológica en la cirugía neumoendoscópica

Uno de los objetivos más importantes a tener en cuenta delante de una nueva técnica quirúrgica es la obtención de un resultado oncológico correcto. Los resultados alcanzados en las pacientes de este estudio piloto y los publicados en la literatura, muestran que la seguridad oncológica en cuanto a la afectación de los márgenes quirúrgicos, recidiva loco-regional, recidiva a distancia y mortalidad son similares a los de la cirugía abierta^{87-92, 94, 230, 235, 236, 239, 240, 242, 243}. En nuestro estudio, el seguimiento mínimo fue de al menos 4 años, permitiendo validar esta técnica por el comité de ética de nuestro centro. Nuestros resultados han sido alentadores y han puesto de manifiesto la necesidad de realizar un estudio comparativo entre el procedimiento neumoendoscópico vs el procedimiento abierto convencional, que ya está en marcha. Sin embargo son necesarios más estudios prospectivos, randomizados y con un seguimiento más largo para confirmar los resultados clínicos obtenidos hasta ahora y aumentar la evidencia en la seguridad oncológica de este novedoso abordaje quirúrgico^{101, 226, 240}.

9.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Variabilidad del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama y su influencia en las complicaciones, los reingresos y el pronóstico.

A pesar de tratarse de una cohorte retrospectiva con pacientes intervenidas quirúrgicamente hace más de 10 años, este es el primer estudio en España que analiza la variabilidad en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama con información individual de las características de la mujer y de la lesión tumoral. Al basarse en una cohorte de un programa poblacional de cribado, todas las participantes tienen entre 50 y 69 años en el momento del diagnóstico. Esto dificulta las comparaciones con estudios que incluyen a mujeres de todas las edades, pero también aporta homogeneidad a la muestra. Las mujeres fueron diagnosticadas entre 2000 y 2009. Desde entonces, se han introducido mejoras en el tratamiento, siendo las más importantes la estandarización de la biopsia del ganglio centinela y el tratamiento específico de los tumores HER2-positivos^{244 245}. También debe tenerse en cuenta que la información sobre las complicaciones y los reingresos se obtuvo de la historia clínica, lo que podría haber introducido un sesgo de información, ya sea por algún registro erróneo o por la variabilidad en la calidad de la información de las historias clínicas de los distintos hospitales. Sin embargo, la revisión de las historias clínicas fue realizada por profesionales capacitados, siguiendo un protocolo común y los modelos finales fueron ajustados por diferentes programas de detección de errores. En este estudio no se evaluó ni los costes monetarios ni la calidad de vida de las pacientes tras el tratamiento quirúrgico, que también son factores importantes para la toma de decisiones. Sin embargo, pocos estudios han analizado las complicaciones, los reingresos, la recidiva y la mortalidad en un mismo trabajo multicéntrico, con un periodo de seguimiento largo, teniendo en cuenta las características del tumor (incluyendo todos los estadios TNM), el método de diagnóstico y el tipo de tratamiento en más de 1000 pacientes.

Variabilidad quirúrgica en pacientes octogenarias con cáncer de mama

Encontrar estudios de pacientes mayores de 80 años con cáncer de mama es complicado. Aunque en este estudio se han conseguido reclutar más de 50 casos, la limitación más importante radica en la dificultad de extraer conclusiones a partir de 63 pacientes de un único centro. Sin embargo, consideramos la muestra representativa de esta subpoblación y los datos extraídos junto con la exhaustiva y extensa revisión de la literatura publicada que los acompaña, pueden ser útiles para cambiar la práctica clínica en determinados casos. Es una buena premisa querer estudiar a un grupo poco representado en los estudios

habituales sobre cáncer de mama y cuyas necesidades pueden diferir de las que participan en la mayoría de las investigaciones, por lo que animamos a otros autores a que publiquen sus series sobre esta subpoblación para continuar la investigación sobre el cáncer de mama en estas pacientes, que se presentarán con mucha más frecuencia en el futuro y que merecen el tratamiento más efectivo, seguro y que pueda aportarles la mejor calidad de vida.

Incremento de variabilidad en la técnica quirúrgica con un nuevo abordaje: la cirugía neumoendoscópica

Las principales limitaciones de este estudio radica en la naturaleza del mismo, al tratarse de un estudio piloto existe un escaso número de pacientes y la curva de aprendizaje quirúrgico se encuentra en sus inicios, dando lugar a tiempos operatorios más largos de lo que cabría esperar respecto a la cirugía abierta convencional. Tratándose de las primeras pacientes en nuestro centro intervenidas mediante este abordaje, esperamos mejorar el tiempo quirúrgico a medida que adquiramos mayor experiencia y seguir aumentando la "n" con nuevos casos. Otra posible crítica es el uso de instrumental específico para realizar esta técnica, implicando un aumento de los costes quirúrgicos. Aunque en un estudio de Fukuma et al²⁴⁶, con casi 20 años de experiencia en cirugía mamaria endoscópica en Japón, se concluyó que el equipo instrumental fungible se ha reducido respecto a los inicios de este tipo de cirugía y los procedimientos se han simplificado minimizando costes, se debe tener en cuenta esta limitación. Sin embargo creemos que se ha abierto la puerta a una nueva era aplicando la cirugía mínimamente invasiva en la patología mamaria, que puede llevarnos a considerables mejoras en control de la disección, hemostasia y calidad de vida para las pacientes y al mismo tiempo nos ha permitido iniciar nuevas líneas de trabajo e investigación junto con aplicación de nuevos dispositivos.

10. CONCLUSIONES

1. En este estudio se demuestra la existencia de una elevada variabilidad en la realización del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama (mastectomía vs cirugía conservadora) dependiendo del programa de cribado donde han sido diagnosticadas, aún siendo pacientes con idéntica la edad, comorbilidades y características tumorales.
2. Este estudio ha proporcionado nueva evidencia en cuanto a la equivalencia en efectividad de la realización de mastectomía o cirugía conservadora. El tipo de tratamiento quirúrgico recibido (mastectomía vs cirugía conservadora) no parece influir en las complicaciones y reingresos post tratamiento ni en la progresión clínica oncológica del cáncer de mama (recidiva y mortalidad).
3. En este estudio se ha evidenciado que el tratamiento de primera línea recibido en pacientes > 80 años en un centro de tercer nivel, ha sido mediante la realización de cirugía en la amplia mayoría de los casos (97%), practicando una cirugía conservadora en el 60% de los casos aproximadamente y efectuándose un 40% de mastectomías. Solo las pacientes con menor esperanza de vida, las no aptas para la cirugía o las que rechazaron esta opción de tratamiento recibieron tratamiento hormonal de primera línea.
4. La calidad de vida evaluada mediante el test SF-12 en pacientes octogenarias diagnosticadas de cáncer de mama en el Hospital Germans Trias i Pujol denotan una gran aceptación del tratamiento quirúrgico recibido y un elevado grado de satisfacción con la Unidad de Patología Mamaria.
5. Se ha descrito una nueva técnica quirúrgica mínimamente invasiva, la cirugía neumoendoscópica, añadiendo un nuevo abordaje a la cirugía de la mama y por tanto mayor variabilidad en el tratamiento quirúrgico. En este estudio piloto, la cirugía neumoendoscópica ha resultado ser segura oncológicamente, ha presentado buenos resultados estéticos y ha mostrado ser una técnica reproducible para el tratamiento del cáncer de mama.

11. ASPECTOS ÉTICOS

En todo momento se han respetado las declaraciones internacionales éticas de Helsinki, el código deontológico y las recomendaciones de la OMS.

Con la finalidad de proteger la confidencialidad de las pacientes y salvaguardar sus datos clínicos, este trabajo de tesis doctoral ha cumplido con la ley orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal.

Variabilidad del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama y su influencia en las complicaciones, reingresos y pronóstico.

Los datos del estudio se recogieron mediante un protocolo aprobado por el comité ético del Parc de Salut Mar (CEIC-Parc de Salut MAR, expediente nº2012/4749), Barcelona. No se requirió el consentimiento específico de las pacientes porque se utilizaron datos retrospectivos de participantes en el cribado que habían firmado previamente documentos de cesión de información.

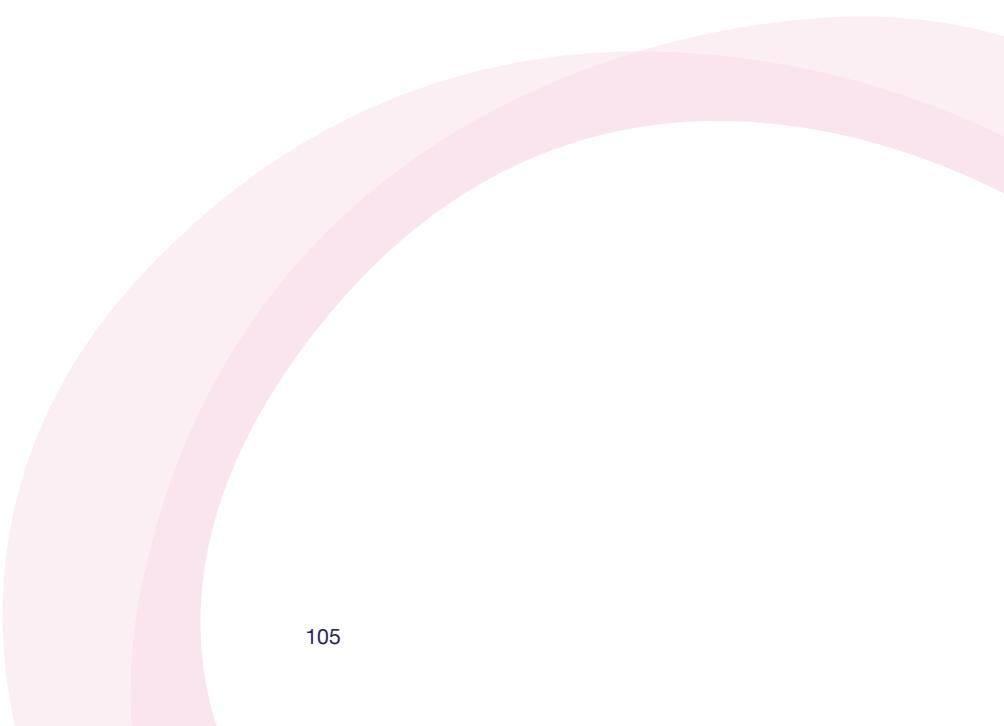
Variabilidad quirúrgica en pacientes octogenarias con cáncer de mama

Los datos del estudio se recogieron mediante un protocolo aprobado por el comité ético del Hospital Germans Trias i Pujol (CEIC-Hospital Germans Trias i Pujol), Badalona, con número de registro PI-20-315. Se solicitó el consentimiento específico de las pacientes para la cesión de información, seguimiento y realización de test de calidad de vida.

Incremento de variabilidad en la técnica quirúrgica con un nuevo abordaje: la cirugía neumoendoscópica

Los datos del estudio se recogieron mediante un protocolo aprobado por el comité ético del Hospital Germans Trias i Pujol (CEIC-Hospital Germans Trias i Pujol), Badalona, con número de registro AC-15-022. Se solicitó el consentimiento específico de las pacientes para la cesión de información, seguimiento y realización de fotografías.

12. APLICABILIDAD CLÍNICA Y FUTURAS LINEAS DE TRABAJO



Variabilidad del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama y su influencia en las complicaciones, los reingresos y el pronóstico.

A todos los cirujanos nos preocupa que el tratamiento quirúrgico que escojamos realizar dentro de las diferentes alternativas existentes, pueda condicionar un mejor o peor pronóstico de la enfermedad oncológica. En este sentido, la coexistencia de distintas opciones quirúrgicas nos genera cierta inquietud. Analizar pues, la evolución de las pacientes a corto y a largo plazo en función del tipo de cirugía realizada en nuestro medio es clave para poder determinar que decisiones tomar, con la certeza de no influir de manera negativa en la evolución de la enfermedad.

Este estudio confirma la presencia de una elevada variabilidad quirúrgica y aporta nueva evidencia sobre los resultados de los distintos tratamientos quirúrgicos analizados. Independientemente de la técnica quirúrgica empleada, las complicaciones, los reingresos, las recidivas y la mortalidad son equivalentes, ya que si se garantiza una cirugía oncológica correcta, tanto la cirugía conservadora como la mastectomía son tratamientos efectivos y no muestran diferencias estadísticamente significativas en sus resultados.

Estas conclusiones permiten, por un lado, una adaptación de la técnica quirúrgica más libre en función de las circunstancias profesionales y del sistema sanitario, y por el otro, una acomodación a las necesidades y deseos de cada paciente con la certeza de que la cirugía personalizada no influirá en el pronóstico de la enfermedad. De este modo podemos enfocar también nuestra actuación en un apartado de vital importancia como es el de mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes.

En consecuencia, este estudio nos lleva a un cambio de paradigma: la variabilidad en la opción quirúrgica aplicada no es una contrariedad, sino que es una ventaja ligada a la individualización y adaptación de cada paciente. De modo que pacientes con la misma edad, comorbilidades, tamaño tumoral, afectación regional o metastásica e idéntica histología y fenotipo pueden tener diferentes opciones quirúrgicas válidas sin repercusión en el pronóstico de su enfermedad, ni a corto ni a largo plazo.

Esta aportación conceptual nos abre a desarrollar nuevas líneas de trabajo. Uno de los proyectos de nuestra Unidad de Patología Mamaria, está enfocado a potenciar la cirugía conservadora de tejido mamario, a través de la mejora de los resultados quirúrgicos mediante un análisis de los márgenes de la lesión tumoral instantáneo, peroperatorio y

definitivo con microscopía electrónica (Estudio MCF-CM: Estudio sobre la aplicación de la Microscopía confocal en el análisis de los márgenes quirúrgicos del cáncer de mama). La experiencia en investigación que me ha proporcionado el hecho de desarrollar este trabajo de tesis doctoral, también me ha permitido colaborar con otro estudio prometedor, que se basa en el desarrollo de una terapia fotodinámica con diana de tratamiento para el cáncer de mama HER2 positivo, que seguramente en un futuro próximo aportará mayor variabilidad en el tratamiento ofrecido a las pacientes con cáncer de mama.

Variabilidad quirúrgica en pacientes octogenarias con cáncer de mama

El cáncer de mama en la edad avanzada va a presentar una aumento de incidencia en los próximos años y al mismo tiempo esta subpoblación está muy poco estudiada debido a su usual exclusión en los ensayos clínicos. Los estudios sobre cuál es el tratamiento más adecuado que deben recibir las pacientes octogenarias son muy útiles para solventar la controversia actual, apoyándonos en la medicina basada en la evidencia y para así, optimizar el tratamiento de estas pacientes, mejorando su calidad de vida y aumentar su supervivencia.

Nuestro grupo de trabajo cree que la discordancia actual entre el tratamiento teórico que marcan las guías clínicas y el real recibido en estas pacientes, expresa de algún modo, la necesidad que tienen los especialistas de conocer más datos sobre los resultados obtenidos en pacientes de edad avanzada, con la finalidad de tener mayor seguridad a la hora de establecer recomendaciones terapéuticas. De modo que la publicación de nuestros resultados tras efectuar un tratamiento quirúrgico primario puede servir de modelo a otros centros hospitalarios en la compleja toma de decisiones de las pacientes con edad avanzada.

Incremento de variabilidad en la técnica quirúrgica con un nuevo abordaje: la cirugía neumoendoscópica

En nuestro estudio hemos podido comprobar que el abordaje neumoendoscópico con el dispositivo de puerto único es factible y reproducible, lo que nos permite avanzar en la aplicación de técnicas mínimamente invasivas en cirugía mamaria. En nuestra opinión, la cirugía neumoendoscópica comporta varias ventajas respecto a la cirugía abierta convencional: disminución en el número de incisiones; heridas de menor tamaño para tumорaciones grandes y evitar incisiones en el ángulo frontal. Bajo nuestro punto de vista estos hechos repercuten en un buen resultado morfológico y en una mejora de la autoestima. Además, creemos que este abordaje permite una mejor visualización de la disección peri-

tumoral, con un menor traumatismo tisular, junto con un control local oncológico de la enfermedad equivalente al de la cirugía abierta.

En la actualidad, nuestro grupo está llevando a cabo un estudio prospectivo en el que realizamos una tumorectomía mediante abordaje neumoendoscópico en comparación a un grupo control en el que realizamos cirugía abierta. Además, dentro de la sección de patología mamaria de la Asociación Española de Cirujanos (AEC) hemos creado un grupo de trabajo compuesto por 4 cirujanos especialistas en cirugía de la mama (Dra Larrañaga del Hospital Mutua de Terrassa, Dr Rabadan del Hospital Universitario de Torrejón, la Dra York del Hospital de la Paz de Madrid y yo misma) para explorar y protocolizar la cirugía mínimamente invasiva de la mama. Así mismo creemos que la cirugía neumoendoscópica puede suponer la puerta de entrada a la cirugía mediante plataforma robótica en el cáncer de mama, una interesante línea de trabajo para un futuro próximo.

13.

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS:

Tabla 1: Descripción de los objetivos principales y secundarios de los 4 estudios publicados de este trabajo de tesis doctoral.

Tabla 2: Descripción del diseño, el período y población de estudio utilizada, las variables y análisis estadístico realizado para la consecución de cada objetivo de esta tesis doctoral.

Tabla 3: Características clínico-patológicas de la población CAMISS respecto al tipo de cirugía recibida

Tabla 4: Análisis Odds Ratio no ajustado y ajustado de realizar una mastectomía según las características clínico-patológicas de pacientes con cáncer de mama.

Tabla 5: Realización de cirugía reconstructiva según la técnica quirúrgica recibida y el programa de cribado poblacional al que pertenece la paciente.

Tabla 6: Análisis descriptivo de la cohorte CAMISS según el tratamiento quirúrgico recibido

Tabla 7: Análisis descriptivo de complicaciones, readmisiones, recurrencias y mortalidad de las pacientes intervenidas quirúrgicamente

Tabla 8: Análisis Odds Ratio no ajustado y ajustado de complicaciones y readmisiones después de tratamiento quirúrgico (regresión logística)

Tabla 9: Análisis Hazard Ratio no ajustado y ajustado de recurrencias y mortalidad (COX)

Tabla 10: Características del tratamiento recibido en pacientes octogenarias

Tabla 11: Características del cáncer de mama en pacientes octogenarias

Tabla 12: Estadio del tumor y edad de las pacientes intervenidas mediante cirugía neumoendoscópica

Tabla 13. Datos de la intervención quirúrgica, resultados postoperatorios y análisis anatomo patológico del tumor en pacientes intervenidas mediante cirugía neumoendoscópica.

FIGURAS:

Figura 1. Países con cáncer más diagnosticado, tasas de incidencias estandarizadas por edad estimadas en 2020, en todo el mundo, ambos sexos, todas las edades².

Figura 2. Tasa estimada de incidencia estandarizada por edad en 2020, en mujeres de todas las edades².

Figura 3: Número de nuevos casos de cáncer en 2020 en mujeres de España, todas las edades¹.

Figura 4: Tasas de mortalidad estimadas en 2020, en mujeres de todo el mundo y todas las edades.

Figura 5: Tasas de incidencia y mortalidad por cada 100.000 mujeres con cáncer de mama, en España⁶².

Figura 6: Dispositivo de puerto único para tumorectomía neumoendoscópica

Figura 7: Preguntas y respuestas del SF-12 en pacientes octogenarias con cáncer de mama

Figura 8: Distribución del índice de Charlson ajustado por edad de las pacientes octogenarias con cáncer de mama

Figura 9. Análisis Kaplan meyer de supervivencia en pacientes octogenarias con cáncer de mama

Figura 10: Imagen fotográfica de la morfología mamaria antes (A) y después (B) de la cirugía neumoendoscópica en dos pacientes diferentes

Figura 11: Marcaje radiológico mediante guía y marcatje cutáneo de una paciente previos a la realización de cirugía neumoendoscópica

Figura 12: Procedimiento quirúrgico de la cirugía neumoendoscópica

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Sung, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* 71, 209–249 (2021).
2. Global Cancer Observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr/>. (Accessed: 23rd November 2021).
3. OMS | Cáncer de mama: prevención y control.
4. Galceran, J. et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin. Transl. Oncol.* 19, 799–825 (2017).
5. Allemani, C. et al. Predictions of survival up to 10 years after diagnosis for European women with breast cancer in 2000-2002. *Int. J. cancer* 132, 2404–2412 (2013).
6. DeSantis, C. E. et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA. Cancer J. Clin.* 69, 438–451 (2019).
7. Hewitt, M., Greenfield, S. & Stovall, E. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. *From Cancer Patient to Cancer Surviv.* 1–506 (2005). doi:10.17226/11468
8. Welch, H. G., Prorok, P. C., O’Malley, A. J. & Kramer, B. S. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N. Engl. J. Med.* 375, 1438–1447 (2016).
9. Clèries, R. et al. Predicting the cancer burden in Catalonia between 2015 and 2025: the challenge of cancer management in the elderly. *Clin. Transl. Oncol.* 20, 647–657 (2018).
10. Ghoncheh, M., Pournamdar, Z. & Salehiniya, H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 17, 43–6 (2016).
11. Cifras del cáncer en España | SEOM - Día Mundial del Cáncer 2020. Available at: <https://seom.org/dmcancer/cifras-del-cancer/>. (Accessed: 23rd November 2021)

12. Fidler, H. K., Boyes, D. A. & Worth, A. J. Cervical cancer detection in British Columbia. A progress report. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* 75, 392–404 (1968).
13. Perry, N. et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann. Oncol.* 19, 614–622 (2007).
14. Kalager, M., Zelen, M., Langmark, F. & Adami, H.-O. Effect of Screening Mammography on Breast-Cancer Mortality in Norway. *N. Engl. J. Med.* 363, 1203–1210 (2010).
15. Saadatmand, S., Bretveld, R., Siesling, S. & Tilanus-Linthorst, M. M. A. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173,797 patients. *BMJ* 351, h4901 (2015).
16. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 380, 1778–1786 (2012).
17. Rida-López, M., García-Armesto, S., Abadía-Taira, B., Peiró-Moreno, S. & Bernal-Delgado, E. Income level and regional policies, underlying factors associated with unwarranted variations in conservative breast cancer surgery in Spain. *BMC Cancer* 11, 145 (2011).
18. Tebé, C. et al. Estado actual de la cirugía oncológica de mama en Andalucía y Cataluña. *Cirugía Española* 86, 369–377 (2009).
19. Glasziou, P. & Houssami, N. The evidence base for breast cancer screening. *Prev. Med. (Baltim.)* 53, 100–102 (2011).
20. Bland, C. S. The Halsted mastectomy: present illness and past history. *West. J. Med.* 134, 549–55 (1981).
21. Gradishar, W. J. et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 15, 433–451 (2017).
22. Amin, M. B. et al. 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.* 67, 93–99 (2017).
- 23.** Grilli, R. et al. Variation in use of breast surgery and characteristics of hospitals’ surgical staff. *Int. J. Qual. Heal. care J. Int. Soc. Qual. Heal. Care* 6, 233–8 (1994).
 - 24.** Gilligan, M. A., Kneusel, R. T., Hoffmann, R. G., Greer, A. L. & Nattinger, A. B. Persistent differences in sociodemographic determinants of breast conserving treatment despite overall increased adoption. *Med. Care* 40, 181–9 (2002).
 - 25.** Angulo-Pueyo, E., Ridao-López, M., Martínez-Lizaga, N., García-Armesto, S. & Bernal-Delgado, E. Variabilidad y coste de oportunidad de las alternativas quirúrgicas en cáncer de mama. *Gac. Sanit.* 28, 209–214 (2014).
 - 26.** Wickerham, D. L. et al. NSABP Protocol B-06: A randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer — Results after 15 years of follow-up. *Eur. J. Cancer* 34, S38 (1998).
 - 27.** Veronesi, U. et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 347, 1227–1232 (2002).
 - 28.** Fisher, B. et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 347, 1233–1241 (2002).
 - 29.** Jatoi, I. & Proschan, M. A. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am. J. Clin. Oncol.* 28, 289–94 (2005).
 - 30.** Johns, N. & Dixon, J. M. Should patients with early breast cancer still be offered the choice of breast conserving surgery or mastectomy? *Eur. J. Surg. Oncol.* 42, 1636–1641 (2016).
 - 31.** van Dongen, J. A. et al. Long-Term Results of a Randomized Trial Comparing

Breast-Conserving Therapy With Mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 Trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 92, 1143–1150 (2000).

32. Jacobson, J. A. et al. Ten-Year Results of a Comparison of Conservation with Mastectomy in the Treatment of Stage I and II Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 332, 907–911 (1995).
33. Arriagada, R., Lê, M. G., Rochard, F. & Contesso, G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* 14, 1558–1564 (1996).
34. Lagendijk, M. et al. Breast conserving therapy and mastectomy revisited: Breast cancer-specific survival and the influence of prognostic factors in 129,692 patients. *Int. J. Cancer* 142, 165–175 (2018).
35. Hofvind, S. et al. Women treated with breast conserving surgery do better than those with mastectomy independent of detection mode, prognostic and predictive tumor characteristics. *Eur. J. Surg. Oncol.* 41, 1417–1422 (2015).
36. Agarwal, S., Pappas, L., Neumayer, L., Kokény, K. & Agarwal, J. Effect of Breast Conservation Therapy vs Mastectomy on Disease-Specific Survival for Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Surg.* 149, 267 (2014).
37. Hartmann-Johnsen, O. J., Kåresen, R., Schlichting, E. & Nygård, J. F. Better survival after breast-conserving therapy compared to mastectomy when axillary node status is positive in early-stage breast cancer: a registry-based follow-up study of 6387 Norwegian women participating in screening, primarily operated between 1998 and 2009. *World J. Surg. Oncol.* 15, 118 (2017).
38. Hwang, E. S., Lichtensztajn, D. Y., Gomez, S. L., Fowble, B. & Clarke, C. A. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer. *Cancer* 119, 1402–1411 (2013).
39. Chen, K. et al. Comparative effectiveness study of breast-conserving surgery and

- mastectomy in the general population: A NCDB analysis. *Oncotarget* 6, 40127–40 (2015).
40. Chen, Y. et al. Survival and disease-free benefits with mastectomy versus breast conservation therapy for early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 157, 517–525 (2016).
41. de Bock, G. H. et al. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: Long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur. J. Cancer* 42, 351–356 (2006).
42. Neuman, H. B. et al. Risk of Synchronous Distant Recurrence at Time of Locoregional Recurrence in Patients With Stage II and III Breast Cancer (AFT-01). *J. Clin. Oncol.* 36, 975–980 (2018).
43. Behm, E. C. et al. Surgical margins and risk of locoregional recurrence in invasive breast cancer: An analysis of 10-year data from the Breast Cancer Treatment Quality Assurance Project. *The Breast* 22, 839–844 (2013).
44. Poortmans, P. M. P., Arenas, M. & Livi, L. Over-irradiation. *The Breast* 31, 295–302 (2017).
45. Ashraf, M., Biswas, J., Gupta, S. & Alam, N. Determinants of wound infections for breast procedures: Assessment of the risk of wound infection posed by an invasive procedure for subsequent operation. *Int. J. Surg.* 7, 543–546 (2009).
46. Nieto, A., Lozano, M., Moro, M. T., Keller, J. & Carralafuente, C. Determinants of Wound Infections After Surgery for Breast Cancer. *Zentralbl. Gynakol.* 124, 429–433 (2002).
47. Olsen, M. A. et al. Hospital-Associated Costs Due to Surgical Site Infection After Breast Surgery. *ARCH SURG* 143, (2008).
48. Volkow, P., Vilar-Compte, D., Jacquemin, B. & Robles-Vidal, C. Surgical Site Infections in Breast Surgery: Case-control Study. *World J. Surg.* 28, 242–246 (2004).

49. Gonzalez, E. A., Saltzstein, E. C., Riedner, C. S. & Nelson, B. K. Seroma formation following breast cancer surgery. *Breast J.* 9, 385–8
50. Hashemi, E. et al. Seroma formation after surgery for breast cancer. *World J. Surg. Oncol.* 2, 44 (2004).
51. Landercasper, J., Whitacre, E., Degnim, A. C. & Al-Hamadani, M. Reasons for Re-Excision After Lumpectomy for Breast Cancer: Insight from the American Society of Breast Surgeons MasterySM Database. *Ann. Surg. Oncol.* 21, 3185–3191 (2014).
52. Gani, F., Lucas, D. J., Kim, Y., Schneider, E. B. & Pawlik, T. M. Understanding variation in 30-day surgical readmission in the era of accountable care: Effect of the patient, surgeon, and surgical subspecialties. *JAMA Surg.* 150, 1042–1049 (2015).
53. Chow, I., Hanwright, P. J., Hansen, N. M., Leilabadi, S. N. & Kim, J. Y. S. Predictors of 30-day readmission after mastectomy: A multi-institutional analysis of 21,271 patients. *Breast Dis.* 35, 221–231 (2015).
54. Landercasper, J., Bennie, B., Bray, M. S., Vang, C. A. & Linebarger, J. H. Does neoadjuvant chemotherapy affect morbidity, mortality, reoperations, or readmissions in patients undergoing lumpectomy or mastectomy for breast cancer? *Gland Surg.* 6, 14–26 (2017).
55. Gibson, S. & McConigley, R. Unplanned oncology admissions within 14 days of non-surgical discharge: a retrospective study. *Support. Care Cancer* 24, 311–317 (2016).
56. Miret, C. et al. Factors associated with readmissions in women participating in screening programs and treated for breast cancer: A retrospective cohort study. *BMC Health Serv. Res.* 19, 940 (2019).
57. Sammons, S., Sedrak, M. S. & Kimmick, G. G. The Evolving Complexity of Treating Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Negative Breast Cancer: Special Considerations in Older Breast Cancer Patients—Part I: Early-Stage Disease. *Drugs and Aging* (2020). doi:10.1007/s40266-020-00748-z

58. Parks, R. M. & Cheung, K. L. Personalising Care in the Older Woman with Primary Breast Cancer. *Ann. Acad. Med. Singapore* 48, 370–375 (2019).
59. Greif, J. M. Mammographic screening for breast cancer: An invited review of the benefits and costs. *Breast* 19, 268–272 (2010).
60. Rao, V. S. R., Garimella, V., Hwang, M. & Drew, P. J. Management of early breast cancer in the elderly. *Int. J. Cancer* 120, 1155–1160 (2007).
61. Singh, R., Hellman, S. & Heimann, R. The natural history of breast carcinoma in the elderly: implications for screening and treatment. *Cancer* 100, 1807–13 (2004).
62. Cancer Over Time. Available at: https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/age_specific?populations=72400&sexes=2&cancers=14&multiple_populations=1&mode=cancer&group_populations=1&multiple_cancers=1&years=2010&types=0_1. (Accessed: 26th November 2021).
63. Cancer registration statistics, England Statistical bulletins - Office for National Statistics. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/cancerregistrationstatisticsengland/previousReleases>. (Accessed: 4th May 2020).
64. Cancer | Publications | Health Topics | ISD Scotland. Available at: <https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/Publications/>. (Accessed: 4th May 2020).
65. Welsh Cancer Intelligence and Surveillance Unit. Available at: <http://www.wcisu.wales.nhs.uk/>. (Accessed: 4th May 2020).
66. Queen's University Belfast | N. Ireland Cancer Registry | N. Ireland Cancer Registry. Available at: <http://www.qub.ac.uk/research-centres/nicr/>. (Accessed: 4th May 2020).
67. Bastiaannet, E. et al. Lack of survival gain for elderly women with breast cancer. *Oncologist* 16, 415–423 (2011).
68. Jeon, Y. W. et al. Optimal treatment of breast cancer in women older than 75 years: a Korea Breast Cancer Registry analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 178, 693–701 (2019).

69. Freedman, R. A. et al. Breast cancer-specific survival by age: Worse outcomes for the oldest patients. *Cancer* 1–8 (2018). doi:10.1002/cncr.31308
70. Dordea, M. et al. Surgery for breast cancer in the elderly - How relevant? *Breast* 20, 212–214 (2011).
71. Biganzoli, L. et al. Management of elderly patients with breast cancer: Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol.* 13, e148–e160 (2012).
72. Sierink, J. C. et al. Treatment strategies in elderly breast cancer patients: Is there a need for surgery? *Breast* 23, 793–798 (2014).
73. Karakatsanis, A. & Markopoulos, C. The challenge of avoiding over- and under-treatment in older women with ductal cancer in situ: A scoping review of existing knowledge gaps and a meta-analysis of real-world practice patterns. *J. Geriatr. Oncol.* (2020). doi:10.1016/j.jgo.2020.02.005
74. Glaser, R., Marinopoulos, S. & Dimitrakakis, C. Breast cancer treatment in women over the age of 80: A tailored approach. *Maturitas* 110, 29–32 (2018).
75. Lobato, J., Moreno, J., Arriba, T., Ajuriagogeascoa, S. & López, M. Características y manejo del cáncer de mama primario en pacientes octogenarias: estudio retrospectivo. *Rev. española geriatría y Gerontol. Organo Of. la Soc. Española Geriatría y Gerontol.* 47, 210–213 (2012).
76. Schonberg, M. A. et al. Breast cancer among the oldest old: Tumor characteristics, treatment choices, and survival. *J. Clin. Oncol.* 28, 2038–2045 (2010).
77. Cyr, A., Gillanders, W. E., Aft, R. L., Eberlein, T. J. & Margenthaler, J. A. Breast cancer in elderly women (≥ 80 years): Variation in standard of care? *J. Surg. Oncol.* 103, 201–206 (2011).
78. Arraras, J. I. et al. Quality of life in elderly patients with localized breast cancer treated with radiotherapy. A prospective study. *Breast* 26, 46–53 (2016).

79. De Munck, L. et al. Implementation of trastuzumab in conjunction with adjuvant chemotherapy in the treatment of non-metastatic breast cancer in the Netherlands. *Breast Cancer Res. Treat.* 129, 229–233 (2011).
80. Eaves, F. F. et al. Endoscopic techniques in aesthetic breast surgery. Augmentation, mastectomy, biopsy, capsulotomy, capsulorrhaphy, reduction, mastopexy, and reconstructive techniques. *Clin. Plast. Surg.* 22, 683–95 (1995).
81. Kitamura, K. et al. Endoscopic extirpation of benign breast tumors using an extra-mammary approach. *Am. J. Surg.* 181, 211–4 (2001).
82. Tamaki, Y. et al. Transaxillary endoscopic partial mastectomy for comparatively early-stage breast cancer. An early experience. *Surg. Laparosc. Endosc.* 8, 308–12 (1998).
83. Kitamura, K. et al. Early experience of endoscopic extirpation of benign breast tumors via an extra-mammary incision. *Am. J. Surg.* 176, 235–8 (1998).
84. Liu, H. et al. Retromammary Approach for Endoscopic Resection of Benign Breast Lesions. *World J. Surg.* 33, 2572–2578 (2009).
85. Sakamoto, N. et al. Early Results of an Endoscopic Nipple-Sparing Mastectomy for Breast Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 16, 3406–3413 (2009).
86. Agarwal, B., Agarwal, S., Gupta, M., Mahajan, K. & Mahajan, K. Transaxillary endoscopic excision of benign breast lumps: a new technique. *Surg. Endosc.* 22, 407–410 (2008).
87. Lai, H.-W. et al. Single-Axillary-Incision Endoscopic-Assisted Hybrid Technique for Nipple-Sparing Mastectomy: Technique, Preliminary Results, and Patient-Reported Cosmetic Outcome from Preliminary 50 Procedures. *Ann. Surg. Oncol.* 25, 1340–1349 (2018).
88. Nakajima, H. et al. Video-Assisted Skin-Sparing Breast-Conserving Surgery for Breast Cancer and Immediate Reconstruction with Autologous Tissue: Clinical Outcomes. *Ann. Surg. Oncol.* 16, 1982–1989 (2009).

99. Saimura, M. et al. Endoscopy-assisted breast-conserving surgery for early breast cancer. *Asian J. Endosc. Surg.* 6, 203–208 (2013).
100. Takahashi, H. et al. Usefulness of endoscopic breast-conserving surgery for breast cancer. *Surg. Today* 44, 2037–2044 (2014).
101. Lai, H.-W. et al. Current Trends in and Indications for Endoscopy-Assisted Breast Surgery for Breast Cancer: Results from a Six-Year Study Conducted by the Taiwan Endoscopic Breast Surgery Cooperative Group. (2016). doi:10.1371/journal.pone.0150310
102. Lai, H.-W. et al. Endoscopy-assisted surgery for the management of benign breast tumors: technique, learning curve, and patient-reported outcome from preliminary 323 procedures. *World J. Surg. Oncol.* 15, 19 (2017).
103. Tukenmez, M. et al. Videoendoscopic Single-Port Nipple-Sparing Mastectomy and Immediate Reconstruction. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 24, 77–82 (2014).
104. Xu, Y. et al. Mammotome-assisted endoscopic breast-conserving surgery: a novel technique for early-stage breast cancer. *World J. Surg. Oncol.* 12, 99 (2014).
105. Muñoz I Vidal, J., Rodrigues, T. A. G., Serra Payro, J. M., Viñals Viñals, J. M. & Dewever, M. Immediate Single-stage Endoscopic Latissimus Dorsi Breast and Nipple Reconstruction. *Plast. Reconstr. surgery. Glob. open* 2, e122 (2014).
106. Muñoz i Vidal, J. et al. Endoscopically harvested latissimus dorsi: a scarless technique in immediate partial breast reconstruction. *Eur. J. Plast. Surg.* 36, 627–632 (2013).
107. Serra-Renom, J. M., Serra-Mestre, J. M., Martinez, L. & D'Andrea, F. Endoscopic Reconstruction of Partial Mastectomy Defects Using Latissimus Dorsi Muscle Flap Without Causing Scars on the Back. *Aesthetic Plast. Surg.* 37, 941–949 (2013).
108. Csikesz, N. G., Singla, A., Murphy, M. M., Tseng, J. F. & Shah, S. A. Surgeon Volume Metrics in Laparoscopic Cholecystectomy. *Dig. Dis. Sci.* 55, 2398–2405 (2010).

99. Johansson, M. et al. Randomized clinical trial of open versus laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. *Br. J. Surg.* 92, 44–49 (2005).
100. Yamashita, Y. et al. Surgical treatment of patients with acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* 14, 91–7 (2007).
101. Morrow, M. Robotic mastectomy: the next major advance in breast cancer surgery? *Br. J. Surg.* 108, 233–234 (2021).
102. Pera, M. Variabilidad en la práctica quirúrgica. Un problema por resolver. *Cirugía Española* 95, 59–61 (2017).
103. Rococo, E. et al. Variation in rates of breast cancer surgery: A national analysis based on French Hospital Episode Statistics. *Eur. J. Surg. Oncol.* 42, 51–58 (2016).
104. Indice de Comorbilidad de Charlson (CCI) - samiuc.
105. Gocgun, Y. et al. Cost-effectiveness of breast cancer screening policies using simulation. *The Breast* 24, 440–448 (2015).
106. Marmot, M. G. et al. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br. J. Cancer* 108, 2205–40 (2013).
107. Duffy, S. W., Chen, T. H.-H., Smith, R. A., Yen, A. M.-F. & Tabar, L. Real and artificial controversies in breast cancer screening. *Breast Cancer Manag.* 2, 519–528 (2013).
108. Nelson, H. D. et al. Screening for Breast Cancer: An Update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 151, 727 (2009).
109. van Schoor, G. et al. Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *Br. J. Cancer* 104, 910–4 (2011).
110. Molassiotis, A. et al. Organized breast cancer screening not only reduces mortality from breast cancer but also significantly decreases disability-adjusted life years: analysis of the Global Burden of Disease Study and screening programme availability in 130 countries. *ESMO open* 6, (2021).

111. Jørgensen, K. J., Zahl, P.-H. & Gøtzsche, P. C. Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study. *BMJ* 340, c1241 (2010).
112. Biller-Andorno, N. & Jüni, P. Abolishing Mammography Screening Programs? A View from the Swiss Medical Board. *N. Engl. J. Med.* 370, 1965–1967 (2014).
113. Bravi, F., Decarli, A. & Russo, A. G. Risk factors for breast cancer in a cohort of mammographic screening program: a nested case-control study within the FRiCaM study. *Cancer Med.* (2018). doi:10.1002/cam4.1427
114. Onega, T. et al. Breast cancer screening in an era of personalized regimens: A conceptual model and National Cancer Institute initiative for risk-based and preference-based approaches at a population level. *Cancer* 120, 2955–2964 (2014).
115. Gnant, M., Harbeck, N. & Thomssen, C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care* 12, 102–107 (2017).
116. Curigliano, G. et al. OUP accepted manuscript. *Ann. Oncol.* 28, 1700–1712 (2017).
117. Gentilini, O. D., Cardoso, M.-J. & Poortmans, P. Less is more. Breast conservation might be even better than mastectomy in early breast cancer patients. *The Breast* 35, 32–33 (2017).
118. Koksalmis, G. H. et al. The relative importance of factors influencing the surgeons' choice between mastectomy and breast-conserving surgery for women with breast cancer. *Health Care Women Int.* 1–10 (2021). doi:10.1080/07399332.2021.2009834
119. Vega, V. AUTORES (continuación). 5–31 (2015).
120. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Oncoguia de mama. Actualización (2008). 26–35 (2008).
121. Tratamiento del cáncer de mama. Actualización 2011. Institut Català d'Oncologia (ICO)•Hospital Bellvitge 17–30 (2011). Available at: <http://www.bellvitgehospital.cat>

- tal.cat/info_corporativa/ebellvitge/mama.pdf. (Accessed: 30th November 2017).
122. Morrow, M. Personalizing extent of breast cancer surgery according to molecular subtypes. *The Breast* 22, S106–S109 (2013).
123. Voduc, K. D. et al. Breast Cancer Subtypes and the Risk of Local and Regional Relapse. *J. Clin. Oncol.* 28, 1684–1691 (2010).
124. Descric, P. Descripción del cribado del cáncer en España. Nieves Ascunce Dolores Salas Raquel Zubizarreta (2006).
125. Romero, A. et al. Prevalence of persistent pain after breast cancer treatment by detection mode among participants in population-based screening programs. *BMC Cancer* 16, 735 (2016).
126. Andersen, K. G. & Kehlet, H. Persistent Pain After Breast Cancer Treatment: A Critical Review of Risk Factors and Strategies for Prevention. *J. Pain* 12, 725–746 (2011).
127. van Bemmel, A. J. M., van de Velde, C. J. H., Schmitz, R. F. & Liefers, G. J. Prevention of seroma formation after axillary dissection in breast cancer: A systematic review. *Eur. J. Surg. Oncol.* 37, 829–835 (2011).
128. Agrawal, A., Ayantunde, A. A. & Cheung, K. L. CONCEPTS OF SEROMA FORMATION AND PREVENTION IN BREAST CANCER SURGERY. *ANZ J. Surg.* 76, 1088–1095 (2006).
129. Coveney, E. C., O'Dwyer, P. J., Geraghty, J. G. & O'Higgins, N. J. Effect of closing dead space on seroma formation after mastectomy--a prospective randomized clinical trial. *Eur. J. Surg. Oncol.* 19, 143–6 (1993).
130. Boostrom, S. Y. et al. Incidence of Clinically Significant Seroma after Breast and Axillary Surgery. *J. Am. Coll. Surg.* 208, 148–150 (2009).
131. Vitug, A. F. & Newman, L. A. Complications in Breast Surgery. *Surg. Clin. North Am.* 87, 431–451 (2007).

132. Al-Hilli, Z. & Wilkerson, A. Breast Surgery: Management of Postoperative Complications Following Operations for Breast Cancer. *Surg. Clin. North Am.* 101, 845–863 (2021).
133. Ashraf, M., Biswas, J., Gupta, S. & Alam, N. Determinants of wound infections for breast procedures: Assessment of the risk of wound infection posed by an invasive procedure for subsequent operation. *Int. J. Surg.* 7, 543–546 (2009).
134. Sanguinetti, A. et al. [Antibiotic prophylaxis in breast surgery. Preliminary results of a multicenter randomized study on 1400 cases]. *Ann. Ital. Chir.* 80, 275–9
135. Tran, C.-L., Langer, S., Broderick-Villa, G. & DiFronzo, L. A. Does reoperation predispose to postoperative wound infection in women undergoing operation for breast cancer? *Am. Surg.* 69, 852–6 (2003).
136. Cabaluna, N. D. et al. A Randomized, Double-blinded Placebo-controlled Clinical Trial of the Routine Use of Preoperative Antibiotic Prophylaxis in Modified Radical Mastectomy. *World J. Surg.* 37, 59–66 (2013).
137. Jonczyk, M. M. & Chatterjee, A. ASO Author Reflections: Predicting Complications in Breast Cancer Surgery Using the BCSRc. *Ann. Surg. Oncol.* 28, 5132–5133 (2021).
138. Jonczyk, M. M. et al. Surgical Predictive Model for Breast Cancer Patients Assessing Acute Postoperative Complications: The Breast Cancer Surgery Risk Calculator. *Ann. Surg. Oncol.* 28, 5121–5131 (2021).
139. Van Galen, L. S. PATIENT SAFETY IN THE ACUTE HEALTHCARE CHAIN
Is it safer @ home?
140. Balla, U., Malnick, S. & Schattner, A. Early readmissions to the department of medicine as a screening tool for monitoring quality of care problems. *Medicine (Baltimore)*. 87, 294–300 (2008).
141. Greysen, S. R., Cenzer, I. S., Auerbach, A. D. & Covinsky, K. E. Functional impairment and hospital readmission in medicare seniors. *JAMA Intern. Med.* 175, 559–565 (2015).

- 142.** Billings, J., Dixon, J., Mijanovich, T. & Wennberg, D. Case finding for patients at risk of readmission to hospital: Development of algorithm to identify high risk patients. *Br. Med. J.* 333, 327–330 (2006).
- 143.** Kansagara, D. et al. Risk prediction models for hospital readmission: A systematic review. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 306, 1688–1698 (2011).
- 144.** J, D., D, A., D, W. & J, S. Potentially avoidable 30-day hospital readmissions in medical patients: derivation and validation of a prediction model. *JAMA* 173, 632–8
- 145.** Howard-Anderson, J., Busuttil, A., Lonowski, S., Vangala, S. & Afsar-Manesh, N. From discharge to readmission: Understanding the process from the patient perspective. *J. Hosp. Med.* 11, 407–412 (2016).
- 146.** N, A., A, V, J, M. & A, A. Redefining readmission risk factors for general medicine patients. *J Hosp Med* 6, 54–60
- 147.** C, V. W. et al. Derivation and validation of an index to predict early death or unplanned readmission after discharge from hospital to the community. *CMAJ* 182, 551–7
- 148.** Mayhew, L. On the effectiveness of care co-ordination services aimed at preventing hospital admissions and emergency attendances. *Health Care Manag. Sci.* 12, 269–284 (2009).
- 149.** Alves Nogueira Fabro, E. et al. Post-mastectomy pain syndrome: Incidence and risks. *The Breast* 21, 321–325 (2012).
- 150.** Zanocchi, M. et al. Early re-hospitalization of elderly people discharged from a geriatric ward. *Aging Clin. Exp. Res.* 18, 63–69 (2006).
- 151.** Colleoni, M. et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J. Clin. Oncol.* 34, 927–935 (2016).
- 152.** Brewster, A. M. et al. Residual Risk of Breast Cancer Recurrence 5 Years After Adjuvant Therapy. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 100, 1179–1183 (2008).

153. van Tienhoven, G. et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur. J. Cancer* 35, 32–8 (1999).
154. Martínez-Ramos, D. et al. Relación del tamaño tumoral con la recidiva tras cirugía conservadora en el cáncer de mama en estadio tumoral T1-T2. Estudio poblacional. *Cir. Cir.* 82, 252–261 (2014).
155. Hattangadi-Gluth, J. A. et al. Basal Subtype of Invasive Breast Cancer Is Associated With a Higher Risk of True Recurrence After Conventional Breast-Conserving Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol.* 82, 1185–1191 (2012).
156. Katz, A. et al. Locoregional Recurrence Patterns After Mastectomy and Doxorubicin-Based Chemotherapy: Implications for Postoperative Irradiation. *J. Clin. Oncol.* 18, 2817–2827 (2000).
157. Lowery, A. J., Kell, M. R., Glynn, R. W., Kerin, M. J. & Sweeney, K. J. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: A systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Research and Treatment* 133, 831–841 (2012).
158. Gonzalez-Angulo, A. M. et al. High Risk of Recurrence for Patients With Breast Cancer Who Have Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive, Node-Negative Tumors 1 cm or Smaller. *J. Clin. Oncol.* 27, 5700–5706 (2009).
159. Wu, Z. Y. et al. Data on distant metastasis and survival after locoregional recurrence following nipple-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Data Br.* 35, (2021).
160. Lanitis, S. et al. Comparison of Skin-Sparing Mastectomy Versus Non-Skin-Sparing Mastectomy for Breast Cancer. *Ann. Surg.* 251, 632–639 (2010).
161. H, K. et al. Survival of Breast-Conserving Surgery Plus Radiotherapy versus Total Mastectomy in Early Breast Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 28, 5039–5047 (2021).
162. Medina-Franco, H. et al. Factors Associated With Local Recurrence After Skin-Spa-

- ring Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction for Invasive Breast Cancer. Ann. Surg. 235, 814–819 (2002).
- 163.** Mazor, A. M. et al. Breast conservation versus mastectomy in patients with T3 breast cancers (> 5 cm): an analysis of 37,268 patients from the National Cancer Database. Breast Cancer Res. Treat. 173, 301–311 (2019).
- 164.** Bleicher, R. J. et al. Breast conservation versus mastectomy for patients with T3 primary tumors (>5 cm): A review of 5685 medicare patients. Cancer 122, 42–49 (2016).
- 165.** Parise, C. A. & Caggiano, V. Risk of mortality of node-negative, ER/PR/HER2 breast cancer subtypes in T1, T2, and T3 tumors. Breast Cancer Res. Treat. 165, 743–750 (2017).
- 166.** Giuliano, A. E. et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: Long-term follow-up from the American college of surgeons oncology group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial. Ann. Surg. 264, 413–419 (2016).
- 167.** Flores-Funes, D. et al. Feasibility and validation of the targeted axillary dissection technique in the axillary staging of breast cancer after neoadjuvant therapy: Definitive results. Surg. Oncol. 38, (2021).
- 168.** Mariscal Martínez, A. et al. Advantages of preoperative localization and surgical resection of metastatic axillary lymph nodes using magnetic seeds after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Surg. Oncol. 36, 28–33 (2021).
- 169.** Siso, C. et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILI-NA Trial): A New Tool to Guide the Excision of the Clipped Node After Neoadjuvant Treatment. Ann. Surg. Oncol. 25, 784–791 (2018).
- 170.** Løberg, M., Lousdal, M. L., Bretthauer, M. & Kalager, M. Benefits and harms of mammography screening. Breast Cancer Research 17, (2015).

171. Jordan, V., Khan, M. & Prill, D. Breast Cancer Screening: Why Can't Everyone Agree? *Primary Care - Clinics in Office Practice* 46, 97–115 (2019).
172. Brito, É. de A. C. et al. Assessing trends of breast cancer and carcinoma in situ to monitor screening policies in developing settings. *Sci. Rep.* 9, (2019).
173. Sitt, J. C. M., Lui, C. Y., Sinn, L. H. Y. & Fong, J. C. Y. Understanding breast cancer screening—past, present, and future. *Hong Kong Medical Journal* 24, 166–174 (2018).
174. Murray, P. J., Wivell, G. & Denton, E. Breast cancer screening and diagnosis in the 21st century within the UK. *Post Reproductive Health* 21, 105–111 (2015).
175. Bevers, T., Bibbins-Domingo, K., Oeffinger, K. C. & Smith, M. Lou. Controversies in breast cancer screening strategies. in *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 14, 651–653 (Harborside Press, 2016).
176. Chow, L. C. Is now the right time to abolish breast cancer screening in Hong Kong? *Hong Kong Med. J. = Xianggang yi xue za zhi* 24, 216–217 (2018).
177. Puliti, D. et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: A literature review. *Journal of Medical Screening* 19, 42–56 (2012).
178. Niell, B. L., Freer, P. E., Weinfurtner, R. J., Arleo, E. K. & Drukeinis, J. S. Screening for Breast Cancer. *Radiologic Clinics of North America* 55, 1145–1162 (2017).
179. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E. & Jemal, A. Cancer statistics, 2022. *CA. Cancer J. Clin.* (2022). doi:10.3322/CAAC.21708
180. Cancer Facts & Figures 2022| American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2022.html>. (Accessed: 12th January 2022)
181. Feig, S. A. Overdiagnosis of Breast Cancer at Screening is Clinically Insignificant. *Academic Radiology* 22, 961–966 (2015).

182. Morris, E., Feig, S. A., Drexler, M. & Lehman, C. Implications of Overdiagnosis: Impact on Screening Mammography Practices. *Population health management* 18, S3–S11 (2015).
183. Siu, A. L. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann. Intern. Med.* 164, 279 (2016).
184. Nelson, H. D. et al. Effectiveness of breast cancer screening: Systematic review and meta-analysis to update the 2009 U.S. Preventive services task force recommendation. *Annals of Internal Medicine* 164, 244–255 (2016).
185. Bleyer, A. & Welch, H. G. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N. Engl. J. Med.* 367, 1998–2005 (2012).
186. Lynge, E. et al. Variation in detection of ductal carcinoma in situ during screening mammography: A survey within the International Cancer Screening Network. *Eur. J. Cancer* 50, 185–192 (2014).
187. Martinez-Ramos, D. et al. Breast cancer in octogenarian. Are we doing our best? A population-registry based study. *Breast* 38, 81–85 (2018).
188. Yin, M. et al. Impact of lack of surgery on outcomes in elderly women with nonmetastatic breast cancer-A surveillance, epidemiology, and end results 18 population based study. *Medicine (Baltimore)*. 99, e18745 (2020).
189. Lee, C. S., Moy, L., Joe, B. N., Sickles, E. A. & Niell, B. L. Screening for Breast Cancer in Women Age 75 Years and Older. *Am. J. Roentgenol.* 1–8 (2017). doi:10.2214/AJR.17.18705
190. Lee, C. M. et al. Surgery for early breast cancer in the extremely elderly leads to improved outcomes – An Asian population study. *Breast* 36, 44–48 (2017).
191. Kaplan, H. G., Malmgren, J. A. & Atwood, M. K. Triple-negative breast cancer in the elderly: Prognosis and treatment. *Breast J.* (2017). doi:10.1111/tbj.12813
192. Pettke, E. et al. Short-term, postoperative breast cancer outcomes in patients with

- advanced age. *Am. J. Surg.* 212, 677–681 (2016).
193. Gennari, R. & Audisio, R. A. Breast cancer in elderly women. Optimizing the treatment. *Breast Cancer Res. Treat.* 110, 199–209 (2008).
194. Rudenstam, C.-M. et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J. Clin. Oncol.* 24, 337–44 (2006).
195. Litvak, D. A. & Arora, R. Treatment of elderly breast cancer patients in a community hospital setting. *Arch. Surg.* 141, 985–90; discussion 990 (2006).
196. Morgan, J., Wyld, L., Collins Karen, A. & Reed Malcolm, W. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst. Rev.* (2014). doi:10.1002/14651858.CD004272.pub3
197. Pappo, I. et al. Breast cancer in the elderly: Histological, hormonal and surgical characteristics. *Breast* 16, 60–67 (2007).
198. Taylor, L. J. et al. Does persistent use of radiation in women > 70 years of age with early-stage breast cancer reflect tailored patient-centered care? *Breast Cancer Res. Treat.* (2020). doi:10.1007/s10549-020-05579-5
199. Plichta, J. K. et al. Breast cancer tumor histopathology, stage at presentation, and treatment in the extremes of age. *Breast Cancer Res. Treat.* 180, 227–235 (2020).
200. Okonji, D. O., Sinha, R., Phillips, I., Fatz, D. & Ring, A. Comprehensive geriatric assessment in 326 older women with early breast cancer. *Br. J. Cancer* 117, 925–931 (2017).
201. Livi, L. et al. Breast cancer in the elderly: Treatment of 1500 patients. *Breast J.* 12, 353–359 (2006).
202. Hind, D., Wyld, L., Beverley, C. B. & Reed, M. W. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). Co-

- chrane Database Syst. Rev. CD004272 (2006). doi:10.1002/14651858.CD004272. pub2
- 203.** Morgan, J. L., Reed, M. W. & Wyld, L. Primary endocrine therapy as a treatment for older women with operable breast cancer - a comparison of randomised controlled trial and cohort study findings. *Eur. J. Surg. Oncol.* 40, 676–684 (2014).
- 204.** Wildiers, H. et al. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncology* 8, 1101–1115 (2007).
- 205.** Rao, V. S. R. et al. Surgery is associated with lower morbidity and longer survival in elderly breast cancer patients over 80. *Breast J.* 13, 368–73 (2007).
- 206.** Rai, S. & Stotter, A. Management of elderly patients with breast cancer: The time for surgery. *ANZ J. Surg.* 75, 863–865 (2005).
- 207.** Biganzoli, L. et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol.* 22, e327–e340 (2021).
- 208.** Bouchardy, C., Rapiti, E., Blagojevic, S., Vlastos, A. T. & Vlastos, G. Older female cancer patients: Importance, causes, and consequences of undertreatment. *Journal of Clinical Oncology* 25, 1858–1869 (2007).
- 209.** Chagpar, A. B. et al. Does lymph node status influence adjuvant therapy decision-making in women 70 years of age or older with clinically node negative hormone receptor positive breast cancer? *Am. J. Surg.* 214, 1082–1088 (2017).
- 210.** Hamelinck, V. C., Stiggelbout, A. M., van de Velde, C. J. H., Liefers, G. J. & Bastiaannet, E. Treatment recommendations for older women with breast cancer: A survey among surgical, radiation and medical oncologists. *Eur. J. Surg. Oncol.* 43, 1288–1296 (2017).
- 211.** Chia, Z., Parks, R. M. & Cheung, K.-L. Does Breast Cancer Surgery Impact Func-

- tional Status and Independence in Older Patients? A Narrative Review. *Oncol. Ther.* 9, 373–383 (2021).
- 212.** Cao, K. I., Waechter, L., Carton, M. & Kirova, Y. M. Outcomes of exclusive radiation therapy for older women with breast cancer according to age and comorbidity status: An observational retrospective study. *Breast J.* (2020). doi:10.1111/tbj.13764
- 213.** Sharma, R. ASO Author Reflections: Eighty is the New Sixty—Breast Cancer Treatment Strategies in the Octogenarian Patient Population. *Ann. Surg. Oncol.* 25, 697–698 (2018).
- 214.** Straver, M. E. et al. Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 28, 731–737 (2010).
- 215.** Shachar, S. S., Hurria, A. & Muss, H. B. Breast Cancer in Women Older Than 80 Years. *J. Oncol. Pract.* 12, 123–32 (2016).
- 216.** Anderson, W. F., Katki, H. A. & Rosenberg, P. S. Incidence of breast cancer in the United States: Current and future trends. *J. Natl. Cancer Inst.* 103, 1397–1402 (2011).
- 217.** Abizanda Soler, P., Paterna Mellinas, G., Martínez Sánchez, E. & López Jiménez, E. Evaluación de la comorbilidad en la población anciana: utilidad y validez de los instrumentos de medida. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 45, 219–228 (2010).
- 218.** Yancik, R. Effect of Age and Comorbidity in Postmenopausal Breast Cancer Patients Aged 55 Years and Older. *JAMA* 285, 885 (2001).
- 219.** Vetter, M., Huang, D. J., Bosshard, G. & Güth, U. Breast cancer in women 80 years of age and older: A comprehensive analysis of an underreported entity. *Acta Oncologica* 52, 57–65 (2013).
- 220.** Hamaker, M. E. et al. Omission of surgery in elderly patients with early stage breast cancer. *Eur. J. Cancer* 49, 545–552 (2013).

- 221.** Fallowfield, L. Quality of Life in the Elderly Woman with Breast Cancer Treated with Tamoxifen and Surgery or Tamoxifen Alone. *J. Women's Heal.* 3, 17–20 (1994).
- 222.** Vilagut, G. et al. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med. Clin. (Barc).* 130, 726–735 (2008).
- 223.** Wurm, S., Diehl, M., Kornadt, A. E., Westerhof, G. J. & Wahl, H. W. How do views on aging affect health outcomes in adulthood and late life? Explanations for an established connection. *Dev. Rev.* 46, 27–43 (2017).
- 224.** Schroyen, S., Letenneur, L., Missotten, P., Jérusalem, G. & Adam, S. Impact of self-perception of aging on mortality of older patients in oncology. *Cancer Med.* (2020). doi:10.1002/cam4.2819
- 225.** Dillon, J. et al. Mortality in Older Patients with Breast Cancer Undergoing Breast Surgery: How Low is “Low Risk”? *Ann. Surg. Oncol.* 28, 5758–5767 (2021).
- 226.** Tang, P. et al. Clinical practice guidelines for endoscopic breast surgery in patients with early-stage breast cancer: Chinese Society of Breast Surgery (CSBrS) practice guidelines 2021. *Chin. Med. J. (Engl).* 134, 2532–2534 (2021).
- 227.** Chinese Society of Breast Surgery, Chinese Surgical Society of Chinese Medical Association. [Consensus statements and operation guidelines on endoscopic surgery for breast cancer]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 58, 257–260 (2020).
- 228.** Cha, W., Jeong, W. J. & Ahn, S. H. Latissimus dorsi muscle free flap revisited: a novel endoscope-assisted approach. *Laryngoscope* 123, 613–617 (2013).
- 229.** Ding, B., Qian, L., Zhao, Y., Wu, W. & Chen, X. [Meta-analysis of endoscopic axillary lymph node dissection versus conventional open excision for breast cancer]. *undefined* 40, 782–789 (2015).
- 230.** Lai, H. W. et al. Endoscopic assisted breast conserving surgery for breast cancer: Clinical outcome, learning curve, and patient reported aesthetic results from preliminary 100 procedures. *Eur. J. Surg. Oncol.* 46, 1446–1455 (2020).

231. Lai, H.-W. et al. Minimal Access (Endoscopic and Robotic) Breast Surgery in the Surgical Treatment of Early Breast Cancer-Trend and Clinical Outcome From a Single-Surgeon Experience Over 10 Years. *Front. Oncol.* 11, 739144 (2021).
232. Currie, A., Chong, K., Davies, G. L. & Cummins, R. S. Ultrasonic dissection versus electrocautery in mastectomy for breast cancer – A meta-analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 38, 897–901 (2012).
233. Takahashi, H. et al. Usefulness of endoscopic breast-conserving surgery for breast cancer. *Surg. Today* 44, 2037–2044 (2014).
234. Lai, H.-W. et al. Robotic Nipple-sparing Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction with Gel Implant. *Plast. Reconstr. Surg. - Glob. Open* 6, e1828 (2018).
235. Toesca, A. et al. Robotic Nipple-sparing Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction With Implant. *Ann. Surg.* 266, e28–e30 (2017).
236. Toesca, A. et al. Robotic nipple-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer: Feasibility and safety study. *The Breast* 31, 51–56 (2017).
237. Shin, H. Current Trends in and Indications for Endoscopy-Assisted Breast Surgery for Breast Cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1187, 567–590 (2021).
238. Satake, T., Narui, K., Muto, M., Ishikawa, T. & Maegawa, J. Endoscopic nipple-sparing mastectomy with immediate multistage fat grafting for total breast reconstruction: A new combination for minimal scar breast cancer surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* 142, 816E–818E (2018).
239. Mok, C. W. & Lai, H. W. Endoscopic-assisted surgery in the management of breast cancer: 20 years review of trend, techniques and outcomes. *Breast* 46, 144–156 (2019).
240. Park, H. S. et al. The feasibility of endoscopy assisted breast conservation surgery for patients with early breast cancer. *J. Breast Cancer* 14, 52–57 (2011).
241. Missana, M. C. & Pomel, C. Endoscopic latissimus dorsi flap harvesting. *Am. J. Surg.* 194, 164–169 (2007).

- 242.** Lai, H. W. et al. Oncologic Outcome of Endoscopic Assisted Breast Surgery Compared with Conventional Approach in Breast Cancer: An Analysis of 3426 Primary Operable Breast Cancer Patients from Single Institute with and Without Propensity Score Matching. *Ann. Surg. Oncol.* 28, 7368–7380 (2021).
- 243.** Leff, D. R. et al. Endoscopic breast surgery: where are we now and what might the future hold for video-assisted breast surgery? *Breast Cancer Res. Treat.* 125, 607–625 (2011).
- 244.** Piccart-Gebhart, M. J. et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 353, 1659–1672 (2005).
- 245.** Schramm, A., De Gregorio, N., Widschwendter, P., Fink, V. & Huober, J. Targeted Therapies in HER2-Positive Breast Cancer - a Systematic Review. *Breast Care* 10, 173–178 (2015).
- 246.** Fukuma, E. [PRESENT SITUATION AND FUTURE OF ENDOSCOPIC BREAST SURGERY FOR BREAST DISEASE]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 116, 316–9 (2015).

ANNEXOS

ANNEXO 1



Original

Variabilidad en la práctica de la cirugía mamaria en mujeres participantes en el programa de cribado poblacional de cáncer de mama



Lidia Blay ^{a,b,*}, Javier Louro ^{c,d}, Teresa Barata ^e, Marisa Baré ^{d,f}, Joana Ferrer ^g, Josep Maria Abad ^h, Xavier Castells ^{c,d} y Maria Sala ^{c,d}

^a Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^b EAHE (European Area of Higher Education), Programa de Doctorado en Salud Pública, Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Medicina y Salud Pública, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, Barcelona, España

^c Servicio de Epidemiología y Evaluación, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, España

^d Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), España

^e Dirección General de Programas de Salud. Servicio Canario de Salud., Las Palmas de Gran Canaria, España

^f Servicio de Epidemiología clínica y detección de cáncer, Corporació Sanitària Parc Taulí-UAB, Sabadell, Barcelona, España

^g Servicio de Radiología, Hospital de Santa Caterina, Girona, España

^h Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, CSA Hospital de Igualada, Igualada, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de enero de 2018

Aceptado el 1 de noviembre de 2018

On-line el 9 de diciembre de 2018

RESUMEN

Introducción: Actualmente la variabilidad en la práctica quirúrgica constituye un problema a resolver. El objetivo de nuestro estudio es describir la variabilidad en la realización del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama y analizar los factores asociados a la misma.

Métodos: La población de estudio comprende 1.057 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama y tratadas quirúrgicamente procedentes de la cohorte retrospectiva CaMISS.

Resultados: La edad media en el momento del diagnóstico fue de $59,3 \pm 5$ años. Se diagnosticaron 732 pacientes mediante mamografías de cribado y 325 pacientes como cánceres de intervalo. La realización de mastectomía fue más frecuente en los tumores detectados entre intervalos (OR = 2,5; [IC 95%: 1,8-3,4]), aunque este efecto desaparece al ajustar por el resto de variables.

El factor más determinante asociado a la realización de una mastectomía fue el TNM: los tumores con estadio III-IV presentaron una OR de 7,4 [IC 95%: 3,9-13,8], aumentando en la OR ajustada hasta 21,7 [IC 95%: 11,4-41,8].

Histológicamente el carcinoma lobulillar infiltrante mantiene la significación en la OR ajustada (ORa = 2,5; [IC 95%: 1,4-4,7]).

Según el programa de cribado existen diferencias significativas en el tratamiento quirúrgico. El programa 3 presenta una ORa de cirugía tipo mastectomía de 4 [IC 95%: 1,8-8,9]. Este programa coincide con el de mayor porcentaje de reconstrucción (58,3%).

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: lydia.blay@gmail.com (L. Blay).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.11.001>

0009-739X/© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: Este estudio muestra cómo a pesar de tener en cuenta las características de las pacientes y del tumor, existe una elevada variabilidad en el tipo de cirugía en función del lugar de diagnóstico.

© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Variability of breast surgery in women participating in breast cancer screening programs

ABSTRACT

Keywords:
Breast cancer
Surgical variability
Surgical treatment
Conservative surgery
Non-conservative surgery
Screening programs

Introduction: Currently, variability in surgical practice is a problem to be solved. The aim of this study is to describe the variability in the surgical treatment of breast cancer and to analyze the factors associated with it.

Methods: The study population included 1057 women diagnosed with breast cancer and surgically treated. Our data were from the CaMISS retrospective cohort.

Results: The mean age at diagnosis was 59.3 ± 5 years. A total of 732 patients were diagnosed through screening mammograms and 325 patients as interval cancers. The mastectomy surgery was more frequent in the tumors detected between intervals (OR = 2.5; [95%CI: 1.8-3.4]), although this effect disappeared when we adjusted for the rest of the variables.

The most important factor associated with performing a mastectomy was TNM: tumors in stage III-IV had an OR of 7.4 [95%CI: 3.9-13.8], increasing in adjusted OR to 21.7 [95%CI: 11.4-41.8].

Histologically, infiltrating lobular carcinoma maintains significance in adjusted OR (OR = 2.5; [95%CI: 1.4-4.7]).

According to the screening program, there were significant differences in surgical treatment. Program 3 presented an OR of non-conservative surgery of 4.0 [95%CI: 1.8-8.9]. This program coincided with the highest percentage of reconstruction (58.3%).

Conclusions: This study shows that, despite taking into account patient and tumor characteristics, there is great variability in the type of surgery depending on the place of diagnosis.

© 2018 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En España el cáncer de mama es muy prevalente, diagnosticándose 30.000 neoplasias al año con una mortalidad de 6.200 pacientes/año¹. Existen programas poblacionales de detección precoz de cáncer de mama que invitan a participar activamente mediante correo postal cada 2 años a todas las mujeres de 50-69 años siguiendo las «Guías Europeas de Garantía de Calidad en Cribado Mamográfico» y alcanzando los estándares de calidad requeridos². Los avances en el tratamiento junto con la detección precoz han supuesto una reducción de la tasa de mortalidad del cáncer de mama en los últimos 25 años^{3,4}. A pesar de la controversia actual en relación con el balance riesgo-beneficio de los programas poblacionales de cribado de cáncer de mama, existe consenso en atribuir al cribado una reducción de mortalidad del 20%⁵. Las mujeres que participan en estos programas tienen una mayor probabilidad de una detección temprana con un menor tamaño tumoral en el diagnóstico y por tanto mayor probabilidad de recibir de tratamientos menos agresivos y cirugía conservadora⁶⁻⁸.

Cuando la evidencia sobre la efectividad y seguridad de un tratamiento determinado es elevada se espera una variabilidad en la práctica médica baja⁹. Sin embargo, la variabilidad en la práctica quirúrgica constituye un problema a resolver

hoy en día⁹, siendo moderada-alta en la realización del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama^{6,10-12}.

El objetivo de nuestro estudio es describir la variabilidad en la realización del tratamiento quirúrgico en mujeres participantes en programas poblacionales de detección precoz diagnosticadas de cáncer de mama y analizar los factores asociados a la misma.

Métodos

Cohorte CaMISS y criterio de exclusión. La población de estudio comprende 1.086 mujeres procedentes de la cohorte retrospectiva CaMISS (Investigación de Servicios Sanitarios en Cáncer de Mama). Esta cohorte contiene información sobre el procedimiento diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer de mama entre los años 2000 y 2009 en el marco del programa poblacional de detección precoz de cáncer de mama de 2 comunidades autónomas de España (Cataluña y Canarias), además del seguimiento, registro de las complicaciones y mortalidad hasta junio de 2014.

Se excluyeron 29 mujeres que no recibieron tratamiento quirúrgico, trabajando finalmente con una cohorte de 1.057 mujeres diagnosticadas de neoplasia mamaria y tratadas quirúrgicamente (fig. 1).

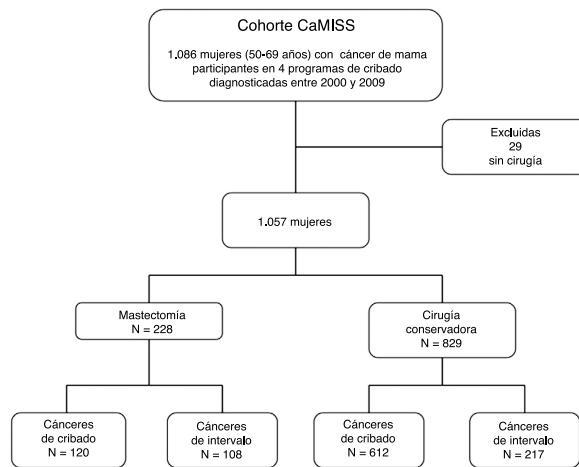


Figura 1 – Diagrama de la cohorte CaMISS y la población diana del estudio.

Programas poblacionales. Forman parte de este estudio 4 programas poblacionales de cribado: 3 situados en la comunidad autónoma de Cataluña (Barcelona, Sabadell y Girona) y el programa que engloba la comunidad autónoma de Canarias. Todas las mujeres diagnosticadas de cáncer en estos programas fueron tratadas en sus hospitales de referencia (universitarios con más de 400 camas).

Diagnóstico. El cáncer de mama (invasivo o *in situ*) se detectó mediante las mamografías de cribado o como cánceres de intervalo. La definición de cáncer de intervalo es la propuesta en la European guideline como «cáncer de mama primario diagnosticado después de un episodio de cribado negativo, con o sin evaluación adicional, y antes de la siguiente invitación al cribado, o dentro de los 24 meses para las mujeres que sobrepasan la edad límite»¹³. Los cánceres de intervalo fueron identificados cruzando los datos de los programas poblacionales con los registros de cáncer autonómicos, el conjunto mínimo básico de datos y/o con los registros de tumores hospitalarios. El diagnóstico de cáncer de mama se obtuvo mediante biopsia de la lesión detectada radiológicamente y posterior estudio anatopatológico en todos los casos.

Variables y obtención de la información. Se obtuvo información de la edad de las pacientes, del método de detección (cribado o intervalo) y del propio programa de cribado a partir de las bases de datos de estos programas (identificados de 1 a 4 de forma aleatoria para mantener el ciego en el análisis). La información sobre las características del tumor (TNM, histología, fenotipo), del tratamiento quirúrgico, tratamiento reconstructivo y de las comorbilidades en el momento diagnóstico (índice de Charlson) se obtuvo a partir de las historias clínicas.

El tratamiento quirúrgico se clasificó en 2 grupos: cirugía conservadora (resección del tumor con margen concéntrico de tejido sano preservando parte de tejido mamario) y realización de mastectomía (exéresis de la totalidad del tejido mamario).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo bivariado comparando las características de las pacientes que recibieron tratamiento conservador y las sometidas a mastectomía a través del test χ^2 . Con el objetivo de explicar qué variables influyen en la probabilidad de realizar una mastectomía se estimaron las odds ratio crudas (OR) y odds ratio ajustadas (ORa) junto con los intervalos de confianza (IC 95%). Los test estadísticos fueron bilaterales y se han considerado todos los valores de $p < 0,05$ estadísticamente significativos. Los análisis fueron realizados mediante el software estadístico SPSS versión 23.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EE. UU.) y la versión R 3.3.2 (Development Core Team 2014).

Resultados

Análisis descriptivo. La edad media de las pacientes en el momento del diagnóstico fue de $59,3 \pm 5$ años. En 732 pacientes (69,3%) se detectó la lesión mediante las mamografías de cribado mientras que en 325 pacientes (30,7%) se diagnosticaron como cánceres de intervalo (tabla 1). El programa 1 aportó el mayor número de casos ($n = 407$; 38,5%). En cuanto a las características del tumor, los estadios más frecuentes en las neoplasias invasivas fueron el I y II con 467 pacientes (44,8%) y 339 pacientes (32,5%) respectivamente observando en el 67,1% lesiones con un tamaño igual o menor a 20 mm.

Histológicamente destacó el carcinoma ductal invasivo (73,1%) muy por encima del carcinoma lobulillar invasivo (9,4%), y del carcinomas ductales *in situ* (8,8%).

El fenotipo más frecuente fue el luminal A con 407 casos (38,5%) y el menos el triple negativo (8%). La mayoría de las mujeres (73,4%) no tenían ninguna comorbilidad en el momento del diagnóstico.

Tabla 1 – Características clinicopatológicas de la población respecto al tipo de cirugía

	Total n = 1.057 (%)	Mastectomía n = 228 (%)	Cirugía conservadora n = 829 (%)	Valor de p ^b
Grupo de edad (años)				
50-54	251 (23,7)	70 (30,7)	181 (21,8)	
55-59	295 (27,9)	58 (25,4)	237 (28,6)	
60-64	282 (26,7)	54 (23,7)	228 (27,5)	
65-69	229 (21,7)	46 (20,2)	183 (22,1)	0,0496
Método de diagnóstico				
Cánceres de cribado	732 (69,3)	120 (52,6)	612 (73,8)	
Cánceres de intervalo	325 (30,7)	108 (47,4)	217 (26,2)	<0,001
Programa de cribado				
1	407 (38,5)	99 (43,4)	308 (37,2)	
2	292 (27,6)	38 (16,7)	254 (30,6)	
3	114 (10,8)	25 (11)	89 (10,7)	
4	244 (23,1)	66 (28,9)	178 (21,5)	<0,001
Histología				
Carcinoma ductal invasivo	773 (73,1)	161 (70,6)	612 (73,8)	
Carcinoma ductal <i>in situ</i> ^c	93 (8,8)	16 (7)	77 (9,3)	
Carcinoma lobulillar invasivo	99 (9,4)	35 (15,4)	64 (7,7)	
Otros	85 (8)	13 (5,7)	72 (8,7)	
Desconocido ^a	7	3	4	0,002
TNM				
In <i>situ</i> ^c	102 (9,8)	17 (7,6)	85 (10,4)	
I	467 (44,8)	40 (17,9)	427 (52,1)	
II	339 (32,5)	86 (38,6)	253 (30,9)	
III	127 (12,2)	75 (33,6)	52 (6,3)	
IV	7 (0,7)	5 (2,2)	2 (0,2)	< 0,001
Desconocido ^a	15	5	10	
Tamaño tumoral				
≤ 20 mm	628 (67,1)	66 (33,8)	562 (75,8)	
> 20 mm	308 (32,9)	129 (66,2)	179 (24,2)	< 0,001
Desconocido ^a	121	33	88	
Fenotípico				
Luminal A	407 (38,5)	83 (36,4)	324 (39,1)	
Luminal B	210 (19,9)	47 (20,6)	163 (19,7)	
Her2	67 (6,3)	27 (11,8)	40 (4,8)	
Triple negativo	85 (8)	19 (8,3)	66 (8)	0,005
Desconocido ^a	288	52	236	
Charlson				
0	776 (73,4)	167 (73,2)	609 (73,5)	
1	182 (17,2)	36 (15,8)	146 (17,6)	
≥ 2	99 (9,4)	25 (11)	74 (8,9)	0,556

^a Los tumores con información desconocida fueron excluidos de los porcentajes y los test.

^b Las proporciones de cirugía tipo mastectomía y conservadora en los distintos grupos se compararon con el test *xy*.

^c Nótense que además de los carcinoma ductal *in situ*, la categoría TNM: *in situ* también abarca carcinomas lobulillares.

En cuanto al tratamiento quirúrgico recibido, en 829 mujeres (78,4%) se realizó una cirugía conservadora y en 228 (21,6%) una mastectomía.

Análisis descriptivo bivariado. Las características asociadas a la cirugía conservadora vs. mastectomía también se muestran en la tabla 1. Se observaron diferencias estadísticamente significativas por grupos de edad, siendo el grupo más joven (50-54) el de mayor proporción de realización de mastectomía (30,7%). También entre los cánceres de intervalo hubo un mayor porcentaje de mastectomías respecto a las conservadoras (47,4 vs. 26,2%; *p* < 0,001).

En cuanto a características del tumor se observaron diferencias estadísticamente significativas según el TNM (en el grupo de pacientes mastectomizadas observamos un 33% de pacientes en estadio III mientras que en el de cirugía conservadora solo representan un 6,3%), histología (los tumores lobulillares se observaron en un 15,4% de las mastectomías vs. 7,7% observados en la cirugía conservadora) y el fenotípico del tumor (Her2 amplificado en un 11,8% de las mastectomías vs. 4,8% de las cirugías conservadoras) (*p* = 0,005). No se observaron diferencias en relación con la morbilidad.

Tabla 2 – Odds ratio de realizar una mastectomía en cánceres de mama sin ajustar y ajustados por características clínico-patológicas

	Tipo de cirugía	
	OR (IC 95%)	ORa ^a (IC 95%)
Grupo de edad (años)		
49-54	Ref.	Ref.
55-59	0,63 (0,42-0,94)	0,58 (0,32-1,03)
60-64	0,61 (0,41-0,92)	0,7 (0,38-1,28)
65-69	0,65 (0,42-0,99)	1 (0,54-1,86)
Método de diagnóstico		
Cánceres de cribado	Ref.	Ref.
Cánceres de intervalo	2,54 (1,88-3,44)	1,11 (0,7-1,76)
Programa de cribado		
1	2,15 (1,43-3,23)	2,48 (1,38-4,45)
2	Ref.	Ref.
3	1,88 (1,07-3,29)	4,03 (1,82-8,94)
4	2,48 (1,59-3,86)	1,92 (1,08-3,42)
Histología		
Carcinoma ductal invasivo	Ref.	Ref.
Carcinoma ductal in situ	0,79 (0,45-1,39)	-
Carcinoma lobular invasivo	2,08 (1,33-3,25)	2,53 (1,36-4,71)
Otros	0,69 (0,37-1,27)	-
TNM		
In situ	0,47 (0,25-0,87)	
I	Ref.	Ref.
II	1,7 (0,96-3,02)	3,91 (2,28-6,73)
III y IV	7,41 (3,96-13,84)	21,77 (11,37-41,7)
Fenotipo		
Luminal A	Ref.	Ref.
Luminal B	1,13 (0,75-1,69)	1,06 (0,65-1,74)
Her2	2,63 (1,53-4,54)	1,85 (0,87-3,94)
Triple negativo	1,12 (0,64-1,98)	0,94 (0,46-1,94)

^a Odds ratio ajustadas por grupo de edad, método de diagnóstico, programa de cribado, histología, TNM y fenotipo.

Análisis de estimación de riesgo. En los modelos de estimación de riesgo de realización de mastectomía (tabla 2) en las pacientes > 54 años existe una menor probabilidad de realización de esta cirugía, pero la significación estadística desaparece en el modelo ajustado.

Respecto al método diagnóstico, la realización de una mastectomía fue más frecuente en los tumores detectados entre intervalos (OR = 2,5; [IC 95%: 1,8-3,4]) respecto los cánceres detectados por las mamografías de cribado poblacional, aunque este efecto desaparece al ajustar por el resto de variables.

Con relación a las características del tumor, el factor más determinante asociado a la realización de cirugía tipo mastectomía fue el TNM: los tumores diagnosticados en estadio III y IV presentaron una OR de 7,4 (IC 95%: 3,9-13,8) respecto al estadio I, asociación que aumentó al ajustar por el resto de variables hasta una ORa de 21,7 (IC 95%: 11,4-41,8).

Histológicamente el carcinoma lobular infiltrante es el único que mantiene la significación en la OR ajustada siendo el riesgo de realizar una mastectomía en una paciente con dicha histología del doble respecto al carcinoma ductal invasivo (ORa: 2,5; [IC 95%: 1,4-4,7]).

El fenotipo Her2 positivo en comparación con los tumores luminal A también presenta una mayor probabilidad de cirugía no conservadora con una OR de 2,6 (IC 95%: 1,5-4,5), aunque en la ORa pierde la significación estadística (ORa: 1,8 [IC 95%: 0,9-3,9]).

Según el programa de cribado en el que se ha diagnosticado el cáncer de mama existen diferencias significativas para la realización de tratamiento quirúrgico tipo mastectomía. El programa 3 presenta una OR ajustada de mastectomía de 4 (IC 95%: 1,8-8,9) respecto al programa con menor porcentaje de este tipo de tratamiento (programa 2).

De todas las pacientes operadas, solamente en 65 mujeres se ha realizado una cirugía reconstructiva (6,3%), 51 de ellas después de tratamiento quirúrgico no conservador (tabla 3). El programa con mayor probabilidad de realizar una cirugía tipo mastectomía (programa 3) coincide con el de mayor porcentaje de reconstrucción (58,3%).

Discusión

Los programas de detección precoz del cáncer de mama tienen como objetivo principal la reducción de la mortalidad por esta enfermedad. Al adelantar el momento del diagnóstico realizando mamografías de cribado se ha estimado que la mortalidad por cáncer de mama se reduce desde un 15¹⁴, 20^{15,16}, 20-30¹⁷ hasta un 35%¹⁸. Debemos destacar que existe controversia ya que algunos autores defienden la hipótesis de que la mortalidad del cáncer de mama ha disminuido tanto en grupos de pacientes participantes en programas de cribado como en no participantes debido a los avances terapéuticos^{19,20}. Algunos autores apuestan por desarrollar un modelo predictivo para el riesgo de cáncer de mama (teniendo en cuenta factores de riesgo como la edad de la menarquía, la edad del primer embarazo, el consumo de alcohol, la densidad mamográfica y el IMC) que proporcione la base para una

Tabla 3 – Realización de cirugía reconstructiva según técnica quirúrgica y programa de cribado

	Programa de cribado				
	1 (n = 396)	2 (n = 275)	3 (n = 113)	4 (n = 244)	Total (n= 1.028 ^a)
Mastectomía	99	26	24	66	215
No reconstruidas	73 (73,7)	20 (76,9)	10 (41,7)	61 (92,4)	164 (76,3)
Reconstruidas	26 (26,3)	6 (23,1)	14 (58,3)	5 (7,6)	51 (23,7)
Cirugía conservadora	297	249	89	178	813
No reconstruidas	288 (97)	247 (99,2)	87 (97,8)	177 (99,4)	799 (98,3)
Reconstruidas	9 (3)	2 (0,8)	2 (2,2)	1 (0,6)	14 (1,7)

^a En 29 casos intervenidos la variable cirugía reconstructiva no tenía información.

estratificación de la población de acuerdo con los diferentes niveles de riesgo, con el fin de ofrecer diferentes procedimientos de cribado y tiempos entre las pruebas²¹. Es decir, crear un modelo de cribado individual para minimizar los daños y maximizar los beneficios basado en los factores de riesgo²².

Además de disminuir la mortalidad, el cribado poblacional proporciona otros beneficios como la detección del cáncer en etapas más tempranas, siendo el tratamiento resultante más eficaz en comparación con cánceres que se presentan clínicamente, generalmente en fases más avanzadas^{8,14-16}. A nivel del tratamiento quirúrgico la detección temprana se traduce en un tamaño menor del tumor lo que aumenta la frecuencia en realización de cirugía conservadora⁶⁻⁸. La evolución del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama nos ha llevado a intentar realizar un tratamiento lo menos agresivo posible, observando un incremento progresivo del número de pacientes tratadas con cirugía conservadora^{7,23-25}. En nuestro estudio la detección precoz podría suponer tratamientos menos agresivos, como se observa en el modelo de regresión logística no ajustado. Sin embargo, al ajustar por las características del tumor, no se observan diferencias en el tipo de cirugía según método diagnóstico. Por otro lado, cuando la cirugía conservadora no es posible, se ofrece con más frecuencia la realización de cirugía reconstructiva, de modo que una posible explicación para la variabilidad quirúrgica observada podría ser la accesibilidad de los centros a este tipo de cirugía, ya que un programa con mayores posibilidades para ofrecer una reconstrucción inmediata o diferida podría favorecer la decisión de realizar una cirugía más agresiva en los casos controvertidos²⁶. La disponibilidad de cirugía reconstructiva podría influir en la decisión final, tal como indican nuestros resultados, donde el programa con mayor probabilidad de realizar una mastectomía coincide con el de mayor porcentaje de reconstrucción.

En España la indicación de un tipo de cirugía conservadora más radioterapia o cirugía no conservadora se basa en guías de práctica clínica del cáncer de mama elaboradas por cada comunidad autónoma²⁷⁻²⁹ que a su vez plasman los criterios de las guías internacionales como la Breast Cancer National Comprehensive Cancer Network Guidelines³⁶. El papel de las guías de práctica clínica es clave para unificar los criterios del tratamiento quirúrgico⁹. En el caso del cáncer de mama está clara la realización de mastectomía en tumores multicéntricos o con microcalcificaciones extensas que afectan a más del 30% del tejido mamario. También está clara la indicación en pacientes con mal estado general que les impida realizar tratamiento complementario siendo portadoras de un tumor con afectación cutánea extensa (finalidad higiénica) o > 3 cm, así como el cáncer de mama en varones²⁶⁻²⁹. En nuestro estudio no se observaron diferencias según el índice de Charlson per sé en relación con el tamaño tumoral.

La variabilidad terapéutica llega con la variabilidad propia de las pacientes, por ejemplo cuando un tumor T2-T3 recibirá una cirugía conservadora o mastectomía dependiendo en buena medida de la relación entre el volumen mamario de la paciente y el tumor. También la localización del tumor puede determinar el tipo de cirugía, e inclinarnos por una cirugía no conservadora si la localización del tumor es sub- o retroareolar, si sabemos que el tipo histológico es lobular o con un

componente intraductal extenso, así como si la tumoralización presenta un patrón fenotípico más agresivo (Her2 o triple negativo)²⁹⁻³¹. En nuestra cohorte se observa también un mayor riesgo de mastectomía en los tumores lobulares y Her2, aunque en este último caso no llegue a la significación estadística. Además de todas estas variables siempre de debe tener en cuenta la opinión de la propia paciente siendo la actitud terapéutica siempre personalizada y por tanto hasta cierto punto impredecible.

En 2011 Ridao-López et al. observaron variaciones sistemáticas en el uso de la cirugía conservadora y no conservadora del cáncer de mama de hasta 4 veces en las 180 áreas analizadas⁶. Se justificaron por las diferencias socioeconómicas, tecnológicas, políticas y de implementación progresiva de la cirugía conservadora entre las diferentes áreas estudiadas, coincidiendo con el estudio previo realizado en 2002 por Gilligan et al¹¹. También en el 2014 se realizó un estudio sobre las diferentes alternativas quirúrgicas del cáncer de mama en el que se observaron variaciones sistemáticas en el uso de cirugía conservadora y mastectomía de hasta 3 veces entre las 199 áreas sanitarias observadas, no justificadas ni analizadas ya que se trataba de un estudio coste-económico¹².

En nuestro análisis, con información individual de la mujer que ha permitido ajustar por características del tumor y las pacientes, destaca la existencia de una elevada variabilidad entre los diferentes programas de cribado poblacional en la realización del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama de modo que una paciente de igual edad y comorbilidad, diagnosticada por el mismo método de detección, idéntico estadio TNM, histología y fenotipo tumoral presenta 4 veces más riesgo de realización de una cirugía tipo mastectomía en el programa 3 respecto al programa 2 del cribado poblacional. El estudio se ha realizado entre áreas de similares condiciones socioeconómicas, tecnológicas, políticas y protocolos clínicos. En los 4 programas de cribado estudiados existe al menos un hospital de referencia universitario, con servicio propio o convenio para realización de radioterapia en un centro cercano y todos ellos disponen de resonancia magnética. En todos los hospitales que forman parte del estudio existe una Unidad de Patología Mamaria con personal formado técnicamente y con dedicación preferente (la mayoría exclusiva) a la cirugía oncológica de la mama. Las 2 comunidades autónomas presentan protocolos clínicos equiparables²⁷⁻²⁹. Las características de los programas poblacionales de detección precoz son semejantes, con la misma población diana, el mismo número de proyecciones mamográficas en las exploraciones, el mismo método de lectura, así como los recursos y el grado de desarrollo del sistema de control de calidad técnico basado en el «Protocolo Europeo para el Control de Calidad de los Aspectos Físicos y Técnicos del Cribado Mamográfico propuesto por las Guías Europeas de Garantía de Calidad en Cribado Mamográfico»³².

A pesar de tratarse de una cohorte retrospectiva con pacientes intervenidas quirúrgicamente hace más de 10 años, este es el primer estudio en España que analiza la variabilidad en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama en una cohorte de mujeres participantes en programas de cribado con información individual de las características de la mujer y de la lesión tumoral.

En conclusión, este estudio muestra cómo a pesar de tener en cuenta la edad y comorbilidades de las pacientes junto con

las características del tumor, existe una elevada variabilidad en la indicación del tipo de cirugía en función del lugar de diagnóstico. Sería necesario conocer el impacto de esta variabilidad en las recaídas y supervivencia, además del impacto en los costes, para poder realizar las recomendaciones oportunas en beneficio de las pacientes y del sistema nacional de salud.

Financiación

Este estudio no ha recibido ningún apoyo para su realización en forma de becas

Presentación en congresos

Descripción del tratamiento del cáncer de mama en mujeres participantes del programa de cribado poblacional. Cohorte CaMISS 2000-2009, en el 2.º Congreso Español de la mama, 22-24 de octubre 2015 (Madrid)

Variabilidad quirúrgica del tratamiento radical del cáncer de mama en 4 programas de cribado (2000-2009), en el X Congrés Català de Cirurgia, 15-16 octubre 2015 (Barcelona)

Variability in performing radical surgery in women with breast cancer from four population screening programs (2000-2009), en el 19th SIS World Congress on breast health care, 5-8 mayo 2016 (Varsovia)

Variabilidad en la realización de cirugía radical en el cáncer de mama, 7-10 noviembre de 2016

Contribución de los autores en el manuscrito

Lidia Blay: Diseño del estudio, adaptación de base de datos, análisis e interpretación de los resultados, redacción de artículo, revisión crítica y aprobación de la versión final

Javier Louro: Diseño del estudio, análisis e interpretación de los resultados, revisión crítica y aprobación de la versión final

Teresa Barata: Adquisición y recogida de datos

Marisa Baré: Adquisición y recogida de datos

Joana Ferrer: Adquisición y recogida de datos

Josep María Abad: Revisión crítica y aprobación de la versión final

Xavier Castells: Revisión crítica y aprobación de la versión final

Maria Sala: Diseño del estudio, análisis e interpretación de los resultados, revisión crítica y aprobación de la versión final

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

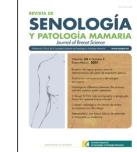
Al Dr. JF Julián, Dr. D. Parés, Dr. J Valibrea, Dra. A Romero, Dr. J Camps, Grupo CaMISS y Arnau Sans.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain 2015. *Clin Transl Oncol.* 2017;19:799-825.
2. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition—summary document. *Ann Oncol.* 2007;19:614-22.
3. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami H-O. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med.* 2010;363:1203-10.
4. Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MMA. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: Population based study in 173 797 patients. *BMJ.* 2015;351:h4901.
5. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet.* 2012;380:1778-86.
6. Ríada-López M, García-Armesto S, Abadía-Taira B, Peiró-Moreno S, Bernal-Delgado E. Income level and regional policies, underlying factors associated with unwarranted variations in conservative breast cancer surgery in Spain. *BMC Cancer.* 2011;11.
7. Tebé C, Márquez-Calderón S, Benítez JR, Sánchez-Lanuza M, Fernández R, Aguado MJ, et al. Estado actual de la cirugía oncológica de mama en Andalucía y Cataluña. *Cir Esp.* 2009;86:369-77.
8. Glasziou P, Houssami N. The evidence base for breast cancer screening. *Prev Med (Baltim).* 2011;53:100-2.
9. Pera M. Variabilidad en la práctica quirúrgica. Un problema por resolver. *Cir Esp.* 2017;95:59-61.
10. Grilli R, Scopellone N, Nicolucci A, Mainini F, Penna A, Ettore M, et al. Variation in use of breast surgery and characteristics of hospitals' surgical staff. *Int J Qual Health Care.* 1994;6:233-8.
11. Gilligan MA, Kneusel RT, Hoffmann RG, Greer AL, Nattinger AB. Persistent differences in sociodemographic determinants of breast conserving treatment despite overall increased adoption. *Med Care.* 2002;40:181-9.
12. Angulo-Pueyo E, Ríada-López M, Martínez-Lizaga N, García-Armesto S, Bernal-Delgado E. Variabilidad y coste de oportunidad de las alternativas quirúrgicas en cáncer de mama. *Gac Sanit.* 2014;28:209-14.
13. Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Almazán R, Ibáñez J, Ederra M. Cancer screening in Spain. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 3:iii43-51.
14. Gogun Y, Banjevic D, Taghipour S, Montgomery N, Harvey BJ, Jardine AK, et al. Cost-effectiveness of breast cancer screening policies using simulation. *Breast.* 2015;24:440-8.
15. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer.* 2013;108:2205-40.
16. Duffy SW, Chen TH-H, Smith RA, Yen AM-F, Tabar L. Real and artificial controversies in breast cancer screening. *Breast Cancer Manag.* 2013;2:519-28.
17. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: An update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151:727.
18. Van Schoor G, Moss SM, Otten JD, Donders R, Paap E, den Heeten GJ, et al. Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *Br J Cancer.* 2011;104:910-4.
19. Jørgensen KJ, Zahl P-H, Gotzsche PC. Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: Comparative study. *BMJ.* 2010;340:c1241.

20. Biller-Andorno N, Jüni P. Abolishing mammography screening programs? A view from the Swiss Medical Board. *N Engl J Med.* 2014;370:1965-7.
21. Bravi F, Decarli A, Russo AG. Risk factors for breast cancer in a cohort of mammographic screening program: A nested case-control study within the FRICaM study. *Cancer Med.* 2018.
22. Onega T, Beaber EF, Sprague BL, Barlow WE, Haas JS, Tosteson AN, et al. Breast cancer screening in an era of personalized regimens: A conceptual model and National Cancer Institute initiative for risk-based and preference-based approaches at a population level. *Cancer.* 2014;120:2955-64.
23. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C, St. Gallen/Vienna 2017: A brief summary of the consensus discussion about escalation and de-escalation of primary breast cancer treatment. *Breast Care.* 2017;12:102-7.
24. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M, Dubsky P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol.* 2017;28:1700-12.
25. Gentilini OD, Cardoso M-J, Poortmans P. Less is more. Breast conservation might be even better than mastectomy in early breast cancer patients. *Breast.* 2017;35:32-3.
26. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast cancer, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15:433-51.
27. Pavcovich M, De La Vega MJ, Méndez R, Jael I, Afonso E, Antela J, García-Suárez M, et al. Protocolo de actuación en pacientes con cáncer de mama [online] [consultado 30 Nov 2017] Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/9eaf254f-089f-11e7-8557-97c62eff526f/protocolo%20mama%20canarias%20enero%202015>
28. Agència d'avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Oncoguia de mama. Actualización (2008). 2008.
29. Tratamiento del cáncer de mama. Actualización 2011. Institut Català d'Oncologia (ICO). Hospital Bellvitge, 2011 [online] [consultado 30 Nov 2017]. Disponible en: http://www.bellvitgehospital.cat/info_corporativa/ebellvitge/mama.pdf
30. Morrow M. Personalizing extent of breast cancer surgery according to molecular subtypes. *Breast.* 2013;22:S106-9.
31. Voduc KD, Cheang MC, TylDESLEY S, Gelmon K, Nielsen TO, Kenneke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol.* 2010;28:1684-91.
32. Castells X, Sala M, Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M. Descripción del cribado del cáncer en España. 2006;112341.

ANNEXO 2



ORIGINAL

Influence of surgical technique on complications, readmissions and clinical progress of breast cancer in women participating in screening programs

Lidia Blay^{a,b,*}, Anna Jansana^{c,d}, Javier Louro^{c,d}, Laia Domingo^{c,d}, Joan Francesc Julián^a, Xavier Castells^{c,d}, María Sala^{c,d}

^a Department of General Surgery, Germans Trias Hospital, Badalona, Spain

^b EAEHE Doctoral Program in Public Health, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Preventive Medicine and Public Health, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Spain

^c Department of Epidemiology and Evaluation, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain

^d Health Services Research on Chronic Patients Network (REDISSEC), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain

Received 17 June 2021; accepted 2 September 2021

Available online xxxx

KEYWORDS

Mastectomy;
Breast conservative
surgery;
Readmissions;
Complications;
Mortality;
Breast cancer

Abstract

Introduction: Complications and readmissions derived from surgical treatment of breast cancer have been less evaluated than recurrence and mortality. The aim of this study was to analyze the results of surgical treatment and prognosis in a screening population with known high surgical variability.

Methods: This multicenter study included 1086 women diagnosed with breast cancer from the CaMISS cohort study of women aged between 50 and 69 years participating in four breast cancer screening programs in Spain between 2000 and 2009 with a follow-up until 2014. Multivariate models were used to estimate the adjusted odds ratio of breast surgery (mastectomy vs conservative treatment) for complications and readmissions and hazard ratios for recurrences and mortality.

Results: Primary breast surgical treatment consisted of conservative treatment in 821 women (80.1%) and mastectomy in 204 (19.9%). Mastectomy was associated with readmissions, recurrences and mortality but this association was not statistically significant on multivariate adjusted analysis (ORa = 1.51 [95%CI 0.89–2.57], HRa = 1.37 [95%CI 0.85–2.19] and HRa = 1.52 [95%CI 0.95–2.43] respectively). In our sample, the variables with greatest impact on complications, recurrences and mortality were stages III and IV (ORa = 4.4[95%CI 1.22–16.16], HRa = 7.96 [95%CI 3.32–19.06] and HRa = 3.92[95%CI 1.77–8.67]).

Conclusion: Complications, readmissions, recurrence and mortality were similar in both surgical techniques. These results support that surgical treatment for breast cancer can be adapted to professional and health system circumstances, and to the surgical needs and desires of each patient. At a time when screening programs are being questioned the variable with the greatest impact on mortality was stage III and IV.

© 2021 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Corresponding author.

E-mail address: lblayau.germantrias@gencat.cat (L. Blay).

<https://doi.org/10.1016/j.senol.2021.09.001>

0214-1582/© 2021 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Please cite this article as: L. Blay, A. Jansana, J. Louro, et al., Influence of surgical technique on complications, readmissions and clinical progress of breast cancer in women participating in screening programs, *Revista de Senología y Patología Mamaria*, <https://doi.org/10.1016/j.senol.2021.09.001>

PALABRAS CLAVE

Mastectomía;
Cirugía conservadora
de mama;
Reingresos;
Complicaciones;
Mortalidad;
Cáncer de mama

Influencia de la técnica quirúrgica en las complicaciones, reingresos y evolución clínica del cáncer de mama en mujeres participantes en programas de cribado poblacional

Resumen

Introducción: Las complicaciones y los reingresos derivados del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama han sido menos evaluados que la recidiva y la mortalidad. El objetivo de este estudio ha sido analizar los resultados y el pronóstico del cáncer de mama en función del tipo de cirugía recibida en una población con elevada variabilidad quirúrgica.

Métodos: En este estudio multicéntrico se incluyeron 1086 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama de la cohorte CaMISS, con mujeres de entre 50 y 69 años participantes en 4 programas de cribado Españoles entre 2000 y 2009, con seguimiento hasta 2014. Se utilizó la regresión logística multivariada para estimar la odds ratio de complicaciones y reingresos. También modelos Cox para estimar hazard ratios de recidivas y mortalidad.

Resultados: Se realizó cirugía conservadora en 821 mujeres (80,1%) y mastectomía en 204 (19,9%). La mastectomía se asoció con reingresos, recidivas y mortalidad, pero esta asociación no fue estadísticamente significativa en el análisis multivariado ajustado ($OR_a = 1,51$ [IC95% 0,89-2,57], $HR_a = 1,37$ [IC95% 0,85-2,19] y $HR_a = 1,52$ [IC95% 0,95-2,43] respectivamente). La variable con mayor impacto sobre complicaciones, recidivas y mortalidad fue el estadio III/IV ($OR_a = 4,4$ [IC 95%: 1,22-16,16], $HR_a = 7,96$ [IC 95%: 3,32-19,06] y $HR_a = 3,92$ [IC 95%: 1,77-8,67]).

Conclusión: Las complicaciones, reingresos, recidiva y mortalidad fueron estadísticamente equivalentes en ambas técnicas quirúrgicas. El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama puede adaptarse a las circunstancias profesionales, del sistema sanitario además de necesidades y deseos quirúrgicos de cada paciente. En un momento en que se cuestionan los programas de cribado, la variable con mayor impacto en mortalidad fue el estadio.

2021 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

Survival in breast cancer patients has greatly improved due to all advances in multidisciplinary treatments¹ and the early detection through screening². However, breast cancer is still a potentially serious disease and is the most frequent form of cancer in women, with 1,671,149 new cases estimated per year worldwide, with an annual mortality of 521,907 patients³. Surgery plays a fundamental role in the cure of breast cancer and both mastectomy and breast conservative surgery are accepted as validated techniques. After the initial randomized trials for breast conservation surgery were published, several studies have compared mastectomy with conservative surgery for the treatment of breast cancer. In some of them, no difference in mortality has been observed, although in others, the results on mortality and recurrence are discordant in some aspects. Furthermore, there are fewer studies on the impact of surgical variability on complications and readmissions.

When the evidence on the effectiveness and safety of a given treatment is high, low variability in medical practice is expected.⁴ However, variability in surgical practice may be a problem to face today.⁵ A high surgical variability (mastectomy vs conservative surgery) was observed in women with the same characteristics and type of tumor in different hospitals from the CaMISS cohort study performed in Spain among women participating in breast cancer screening program,⁶ in agreement with other studies with moderate-to-high variability in the performance of surgical treatment of breast cancer.⁴

On this basis, with patients of the same age and tumor characteristics who received different surgical treatments, the aim of this study has been to analyze complications, readmissions, recurrence and mortality according to the surgical treatment received in women participating in a homogenous cohort from screening breast cancer program population in our environment.

Methods

Study population

This study included 1086 women diagnosed with breast cancer included in the CaMISS cohort. All women were aged between 50 and 69 years participating in breast cancer screening programs from Barcelona, Girona, Sabadell and Canary Islands between 2000 and 2009 with a follow-up until 2014.⁷

The total target population included in the final analysis was 1025 patients (94.4%) (Fig. 1).

Diagnosis

Breast cancer was detected through screening mammography or emerged as an interval cancer. In Spain, women aged between 50 and 69 years are invited to participate in a population-based screening program every 2 years to undergo a screening mammogram following the European guidelines for Quality Assurance in Mammographic Screening Recommendations.⁸

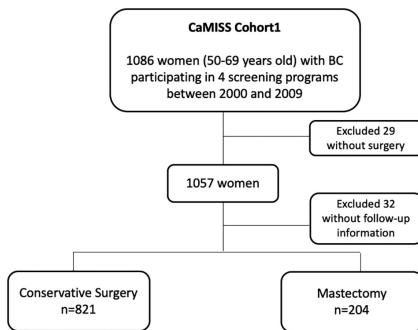


Fig. 1 Study population.

The final diagnosis was obtained by biopsy of the lesion detected through an imaging test and successive histopathological study in all cases. After diagnosis, each woman was treated at the referral hospital of their screening program.

Variables and data sources

Information on patient age and detection method (screening or interval) was obtained from the databases of the population and hospital-based screening programs. Information on tumor characteristics (TNM, histology, phenotype by immunohistochemical staining) and treatment was obtained from medical records and from hospital-based cancer registries.

Treatment was decided in a multidisciplinary committee in each hospital. Surgical treatment was classified in two categories: conservative or mastectomy. Almost all patients who undergo conservative surgery receive radiotherapy. Regarding mastectomy, it consists of complete surgical resection of the breast tissue and includes all the non-conservative surgeries.

In axillary surgery, the performance of the sentinel node biopsy (SNB) in N0 or the performance of axillary lymph node dissection (ALND) in N1/N2/N3 was recorded.

Outcome variables consisted of complications after surgical treatment, hospital readmissions, cancer recurrences and mortality. Data were obtained from clinical records catalogued on specific annual time points from hospital-based cancer registries since the date of surgery until the end of follow-up in June 2014.

Complications included were systemic complications, surgery-related (seroma, wound infection), pain⁹ and psychological events (anxiety and/or depression).

Readmissions were included from the surgical intervention until the end of the follow-up. The causes of readmission included surgical causes, complications of the surgical site requiring admission and complications related to systemic causes.

Cancer recurrence was classified in three sections: local recurrence when there was a reappearance of cancer in the ipsilateral breast, regional recurrence when the tumor

involved the ipsilateral regional lymph nodes and metastatic when the recurrence was remote. All-cause mortality was also included.

Data were collected through a protocol approved by the clinical research ethics committee of Parc de Salut Mar (Barcelona), and the rest of the participating institutions.

Statistical analysis

A descriptive analysis including all the study variables was performed. Women's and tumor characteristics were compared by surgical treatment (conservative surgery or mastectomy) through the chi-squared test as all the study variables were categorical.

Multivariate logistic regression models were used to estimate crude and adjusted odds ratios (OR) according to complications and readmissions. Cox models were used for cancer recurrence and mortality after surgical treatment to take into account the time between the treatment and these outcomes.

The adjusted analysis included the following variables: age, diagnostic method, screening program, TNM stage, histology, phenotype, surgical treatment and performance of ALND.

Statistical significance was set at $p < 0.05$. Statistical analyses were performed through the SPSS statistical package (version 23.0).

Results

Descriptive analysis of the CaMISS cohort according to the received surgical treatment

The results of the descriptive analysis are shown in Table 1.

Primary breast surgical treatment included conservative treatment in 821 women (80.1%) and mastectomy in 204 (19.9%). Regarding the diagnostic method, breast cancer was detected through screening mammograms in 713 women (69.6%). While in the group of mastectomized patients the percentage of diagnosis by screening or as an interval neoplasia is around 50% in both methods, within the group of patients treated by conservative surgery, it is much more frequent that they have been diagnosed by screening than as interval neoplasia (73.9 and 26.1%, respectively) ($p < 0.001$).

Regarding the tumor characteristics, mastectomy was more frequent in women with advanced stage tumors than conservative surgery (stage III: 19.6% vs 6.3%, $p < 0.001$). The percentages of B luminal and HER2 were higher in the mastectomy group than in the conservative surgery group (luminal B: 23% vs 19.6%, HER2: 12.3% vs 4.8%, $p = 0.002$).

ALND was more frequent in the mastectomy group than in the conservative surgery group (78.4% vs 58.9%, $p < 0.001$). There were differences in the surgical treatment received according to the screening program ($p < 0.001$).⁶

Descriptive analysis of complications, readmissions, recurrence and mortality

Complications, readmissions, recurrences and mortality outcomes by surgical treatment are shown in Table 2.

Table 1 CAMISS cohort descriptive analysis according to the surgical treatment received.

	Treatment		Mastectomy n = 204	Total n = 1025	%	p-value
	Conservative n = 821	%				
Age (years)						
Median (IQR)	57 (49–69)		58 (50–69)	58 (49–69)		
Age groups (years)						
50–54	230	28.0	65	32.2	295	28.8
55–59	219	26.7	57	27.9	276	26.9
60–64	228	27.8	43	21.1	271	26.4
65–69	144	17.5	39	19.1	183	17.9
Diagnostic method						
Screening	607	73.9	106	52.0	713	69.6
Interval	214	26.1	98	48.0	312	30.4
TNM						
In situ	85	10.4	17	8.3	102	9.9
I	422	51.4	32	15.7	454	44.3
II	250	30.5	76	37.3	326	31.8
III	52	6.3	70	19.6	122	11.9
IV	2	0.2	5	2.5	7	0.7
Histology						
Invasive ductal carcinoma	605	73.7	138	64.6	743	72.5
Ductal carcinoma in situ	77	9.4	16	7.8	93	8.3
Invasive lobular carcinoma	63	7.7	34	16.7	97	9.6
Others	72	8.8	13	6.4	85	8.3
Phenotype						
Luminal A	323	39.3	72	35.3	395	38.5
Luminal B	161	19.6	47	23.0	208	20.3
HER2	39	4.8	25	12.3	64	6.2
Triple negative	66	8.0	17	6.9	83	8.1
ALND						
Yes	484	58.9	160	78.4	644	62.8
No	337	41.1	44	21.6	381	37.2
Program						
1	303	36.9	84	41.2	387	37.8
2	254	30.9	38	18.6	292	28.5
3	86	10.5	17	8.3	103	10.0
4	178	21.7	65	31.9	243	23.7

ALND: Axillary lymph node dissection.

A total of 292 women (28.5%) experienced at least one complication with no differences according to surgical treatment (p -value 0.744).

It has been registered that 223 women (21.8%) were readmitted after surgical treatment until the end of the follow-up. Readmissions were slightly more frequent in the mastectomy group than in the conservative treatment group (27% and 20.5%, respectively, $p = 0.04$). They predominated during the first year after surgery in patients undergoing conservative surgery (75.6%) but were more evenly distributed during follow-up in patients undergoing mastectomy (54.4% during the first year) ($p = 0.004$).

Regarding cancer recurrence, it affected 146 women (14.2%) and was more frequent in the mastectomy group than in the conservative surgery group (27.9% vs. 10.8%, $p < 0.001$). The most frequent type of recurrence was the local one in conservative treatment (3.8%) and the metastatic recurrence in the mastectomy group (20%).

The mortality rate for this cohort with a follow-up period of 13 years was 13.8% ($n = 141$), and was higher in the mastectomy group than in the conservative surgery group (26.5% vs. 10.6%, $p < 0.001$).

Univariate and multivariate adjusted analysis of complications, readmissions, recurrence and mortality

Surgical treatment was not associated with complications ($OR_a = 0.71$ [95%CI 0.40–1.32]) nor with readmissions in the adjusted analysis ($OR_a = 1.51$ [95%CI 0.89–2.57]) (Table 3). The presence of ALND and stage III and IV tumors were associated with the presence of complications (OR_a (ALND) = 3.3 [95%CI 2.0–5.4] and OR_a (TNM) = 4.4 [95%CI 1.22–16.16]) but not with readmissions.

Table 2 Descriptive analysis of complications, readmissions, recurrence and mortality.

	Treatment				Total n = 1025	%	p-value
	Conservative n = 821	%	Mastectomy n = 204	%			
Complications							
No	589	71.7	144	70.6	733	71.5	
Yes	232	28.3	60	29.4	292	28.5	0.744
<i>Type of complication</i>							
Systemic complications	30	12.9	5	8.3	35	12.0	
Surgery-related complications	17	7.3	7	11.7	24	8.2	0.744
Pain	87	37.5	19	31.7	106	36.3	
Psychological events	72	31.0	23	38.3	95	32.5	
Others	26	11.3	6	10.0	32	11.0	
<i>Readmissions</i>							
No	653	79.5	149	73.0	802	78.2	
Yes	168	20.5	55	27.0	223	21.8	0.044
<i>Time of readmission</i>							
≤1 year after treatment	127	75.6	30	54.5	157	70.4	
>year after treatment	41	24.4	25	45.5	66	29.6	0.004
<i>Recurrences</i>							
No	732	89.2	147	72.1	879	85.8	
Yes	89	10.8	57	27.9	146	14.2	<0.001
<i>Type of recurrence</i>							
Local	31	3.8	7	3.4	38	3.7	
Regional	9	1.1	9	4.4	18	1.6	0.023
Metastatic or remote	49	6	41	20	90	8.9	
<i>Mortality</i>							
No	734	89.4	150	73.5	884	86.2	
Yes	87	10.6	54	26.5	141	13.8	<0.001

The HR analysis (Table 4) showed that mastectomy was associated with recurrences and mortality in the unadjusted analysis but the association did not remain significant after adjustment (HRa = 1.37 [95%CI 0.85–2.19] and HRa = 1.52 [95%CI 0.95–2.43] respectively). Among the other variables, only stage III/IV and HER2 phenotype had a statistically significant association with recurrences and mortality in the adjusted analysis, with the highest HRa found for stages III and IV and the risk of recurrences (HRa = 7.96 [95%CI 3.32–19.06]).

Discussion

In this study of women participating in breast cancer screening programs diagnosed with breast cancer no statistically significant difference were observed on the overall risk of complications, readmissions, recurrence and mortality between performing a conservative surgery or a mastectomy. TNM (stages III–IV) and phenotype were the factors that had a greater impact on recurrence and mortality, while TNM (stage III–IV) and ALND had the greater impact on complications.

Complications

Complications after surgical treatment were present in 28.5% of women, the most frequent being pain and psychological events. As previously described in a study in this population,⁹ the prevalence of pain is consistent with the results of other studies with values ranging from 10% to 50% or more.¹⁰

The results of our analysis showed a prevalence of surgery-related complications (seroma or/and wound infection) of 8.2%. Seroma is a common complication after breast cancer surgery, occurring at rates ranging from 3% to 85%.¹¹ Breast surgery is categorized as a low-morbidity procedure and has been described as a clean operation, but is associated with a highly variable incidence rate of wound infection (1.5%–25%).¹² In our study, no differences were found in the frequency of complications depending on the type of surgical treatment.

As expected, statistically significant differences were found in the stage-adjusted analysis: stages III and IV had a strong relationship with the presence of complications in adjusted analysis and the performance of an ALND involved a higher risk of complications, probably because seroma and wound infection are increased when the surgery involved lymph node dissection. This finding is particularly of interest in an era where the tendency is to avoid unnecessary ALND, with new protocols following the publications of Dr. Giuliano et al.¹³ However mortality and recurrences were equivalent between N0 patients who received SNB versus N1/N2/N3 patients who underwent ANLD, in our cohort including all stages and all histologic/phenotypic kind of tumors.

Readmissions

The percentage of readmissions is used as a quality and hospital safety indicator.¹⁴ In addition, admission to hospital

Table 3 Unadjusted and adjusted OR of complications and readmissions after surgical treatment (logistic regression).

	Complications				Readmissions			
	Unadjusted OR	95% CI	Adjusted OR	95% CI	Unadjusted OR	95% CI	Adjusted OR	95% CI
<i>Treatment</i>								
Conservative surgery	1	1	1	1	1	1	1	1
Mastectomy	1.37	0.91–1.99	0.71	0.40–1.32	1.44	1.01–2.04	1.51	0.89–2.57
ALND								
No	1	1	1	1	1	1	1	1
Yes	1.20	0.89–1.69	3.3	2.0–5.4	1.19	0.79–1.79	1.4	0.86–2.24
<i>Age groups (years)</i>								
50–54	1	1	1	1	1	1	1	1
55–59	1.03	0.70–1.50	1.17	0.67–2.02	0.92	0.63–1.34	0.94	0.57–1.56
60–64	0.78	0.53–1.16	0.72	0.40–1.31	0.73	0.49–1.07	0.51	0.29–0.91
65–70	0.67	0.43–1.05	0.77	0.40–1.46	0.35	0.35–0.88	0.57	0.30–1.05
<i>Diagnostic method</i>								
Screening	1	1	1	1	1	1	1	1
Interval	1.13	0.82–1.56	1.50	0.94–2.39	1.17	0.86–1.59	1.00	0.09–0.30
<i>TNM</i>								
In situ	0.19	0.08–0.45	0.35	0.09–1.26	0.85	0.48–1.48	1.04	0.47–2.32
I	1	1	1	1	1	1	1	1
II	1.67	1.15–2.40	1.19	0.69–2.06	1.41	0.85–2.35	1.15	0.68–1.96
III + IV	1.88	1.02–3.47	4.44	1.22–16.16	1.47	0.83–2.61	1.07	0.26–4.40
<i>Histology</i>								
Invasive ductal carcinoma	1	1	1	1	1	1	1	1
Ductal carcinoma in situ	0.13	0.05–0.33	0.11	0.01–2.12	0.59	0.33–1.07	0.11	0.01–1.00
Invasive lobular carcinoma	1.01	0.61–1.67	1.31	0.63–2.74	0.55	0.61–0.99	0.55	0.24–1.28
Others	0.80	0.49–1.33	0.84	0.36–1.93	1.49	0.92–2.39	1.12	0.52–2.43
<i>Phenotype</i>								
Luminal A	1	1	1	1	1	1	1	1
Luminal B	0.99	0.65–1.53	1.03	0.62–1.71	1.45	0.93–2.27	0.73	0.45–1.20
HER2	0.88	0.43–1.79	0.92	0.40–2.10	1.89	0.97–3.67	1.17	0.55–2.36
Triple negative	1.4	0.74–2.63	1.13	0.54–2.33	1.45	0.77–2.76	0.87	0.44–1.73

Adjusted by: treatment, ALND, age, TNM, phenotype, histology, diagnostic method and program. ALND: Axillary lymph node dissection.

is undoubtedly one of the most disabling situations a patient can face, both in the physical and psychological spheres.¹⁵

Readmissions after surgical treatment occurred in 21.8% of women, being slightly higher in the mastectomy group (27%) than in the conservative treatment group (20.5%) but without finding statistically significant differences. Similar percentages were reported by a study performed in the United States where breast-conservative surgery had a readmission rate due to reoperation of 21.6%.¹⁶ In previous study about readmissions from the same population,¹⁷ readmissions risk was not increased by surgical approach but rather by the complications themselves.

and women in stages III and IV had the highest risk of recurrences, as expected and consistent with the evidence,¹⁹ along with patients with HER2-positive tumors.²⁰ Women included in our study were diagnosed between 2000 and 2009 and treatment for HER2 was introduced in 2004–2005, which could explain this result, as observed in other studies where women not receiving chemotherapy or trastuzumab for HER2-positive tumors had a significantly higher risk of recurrence.²⁰ As it was observed in another study,¹⁹ recurrence was more frequent in patients who underwent a mastectomy, but the association disappeared after adjustment by tumor characteristics.

Recurrences

Previous reports indicate that about 10% of women have a recurrence in the first 5 years after surgical treatment.¹⁸ In our study, with a longer follow-up until 13 years (mean of 8.5 years), breast cancer recurrence affected 14.2% of women. We included women with all stages of the disease

Mortality

The mortality rate in this cohort with a follow-up of up to 13 years was 13.8%, which is within the range described in other studies.²¹ Mortality was higher in the group of women receiving mastectomy, which are the group with a less favorable prognosis. But no difference in the adjusted

Table 4 Unadjusted and adjusted HR of recurrences and mortality (COX).

	Recurrences				Mortality			
	Unadjusted HR	95% CI	Adjusted HR	95% CI	Unadjusted HR	95% CI	Adjusted HR	95% CI
<i>Treatment</i>								
Conservative surgery	1	1	1	1	1	1	1	1
Mastectomy	2.86	2.05–3.99	1.37	0.85–2.19	2.73	1.94–3.83	1.52	0.95–2.43
<i>ALND</i>								
No	1	1	1	1	1	1	1	1
Yes	1.20	0.82–1.74	0.92	0.51–1.65	0.99	0.69–1.43	0.76	0.45–1.35
<i>Age groups (years)</i>								
50–54	1	1	1	1	1	1	1	1
55–59	0.69	0.46–1.04	0.56	0.33–0.93	0.67	0.43–1.07	0.62	0.36–1.08
60–64	0.81	0.54–1.20	0.71	0.41–1.22	0.94	0.62–1.43	0.86	0.48–1.52
65–70	0.56	0.34–0.93	0.49	0.26–0.92	1.33	0.87–2.04	1.37	0.78–2.35
<i>Diagnostic method</i>								
Screening	1	1	1	1	1	1	1	1
Interval	1.91	1.39–2.61	0.98	0.63–1.53	2.18	0.59–2.98	1.33	0.85–2.07
<i>TNM</i>								
In situ	1.10	0.49–2.27	0.88	0.32–2.42	0.19	0.05–0.77	0.28	0.07–1.20
I	1	1	1	1	1	1	1	1
II	1.28	0.77–2.15	1.27	0.65–2.48	0.81	0.50–1.34	0.79	0.43–1.45
III + IV	5.04	3.01–8.44	7.96	3.32–19.06	4.07	2.26–7.35	3.92	1.77–8.67
<i>Histology</i>								
Invasive ductal carcinoma	1	1	1	1	1	1	1	1
Ductal carcinoma in situ	0.47	0.22–1.01	0.02	0.00–0.28	0.14	0.03–0.55	–	–
Invasive lobular carcinoma	1.07	0.65–1.75	0.97	0.37–2.57	0.88	0.52–1.51	1.32	0.60–2.92
Others	0.71	0.37–1.35	0.26	0.06–1.11	1.07	0.62–1.83	1.04	0.44–3.47
<i>Phenotype</i>								
Luminal A	1	1	1	1	1	1	1	1
Luminal B	1.38	0.88–2.17	1.33	0.80–2.20	1.10	0.70–1.74	1.27	0.77–2.09
HER2	3.62	2.17–6.03	3.39	1.92–5.98	2.83	1.70–4.70	3.01	1.68–5.38
Triple negative	2.05	1.18–3.53	1.63	0.86–3.10	1.95	1.15–3.30	1.60	0.85–2.07

Adjusted by: treatment, ALND, age, TNM, histology, phenotype, diagnostic method, program and diagnóstico date. ALND: Axillary lymph node dissection.

analysis for risk of mortality was observed according to surgical procedure. Evidence in the literature is inconclusive for mortality according to the surgical technique: most studies comparing mastectomy and conservative surgery plus radiotherapy have reported similar results in terms of survival^{22,23} even in patients with tumors >5cm.²⁴ However, other studies suggested better survival among women treated with conservative surgery compared with mastectomy.^{25,26} In contrast, there are an old metanalysis that indicate that mastectomy might provide a slightly overall survival benefit compared with breast-conservative.²⁷

As with the most recurrent phenotypes, mortality is higher in HER2-positive and triple negative tumors, but only the statistical significance for HER2-positive tumors was maintained in the adjusted model. This study was conducted at a time when the use of monoclonal antibodies was not standardized. A recent study²⁸ has shown that early-stage

tumors (T1N0) have the same risk of mortality regardless of phenotypic subtype, including HER2-positivity.

Limitations and strength

This study has some limitations. It is based in a cohort of women participating in a population breast cancer screening program, and consequently all participants were aged between 50 and 70 years at diagnosis. This hampers comparisons with studies including women of all ages, but also lends homogeneity to the sample. The women were diagnosed between 2000 and 2009 and since then, treatment improvements have been introduced, the most important being the introduction of sentinel node biopsy and treatment for HER2-positive tumors. Neoadjuvant and adjuvant treatment have a key role in improving breast cancer survival, not taking into account the possible variability in the application of

systemic treatment may introduce bias in the analysis, although this study was performed at a time when chemotherapy schemes were limited and all centers followed the same indication protocols. Moreover, information on complications and readmissions were obtained from the medical history, which might have introduced information bias. However, the clinical records review was done by trained professionals, following a common protocol, and the final models were adjusted by different screening programs. This study did not evaluate either monetary costs or patients' quality of life after surgical treatment. However, few studies have analyzed complications, readmissions, recurrence and mortality in the same multicenter work, with a fairly long follow-up period, taking into account tumor characteristics (including all TNM stages), diagnostic method and type of treatment in more than 1000 patients.

Conclusion

Surgeons are concerned about surgical variability in breast cancer and its related long-term outcomes. To contribute decision-taking about surgical treatment it is important to have complete information about all possible outcomes, taking into account long-term effects.

This study supports current evidence that the results of different surgical treatment are similar: as long as safe oncological surgery is performed, breast-conserving surgery and mastectomy are equally effective in terms of complications, readmissions, recurrence and mortality adjusted by individual tumor and patients age. This finding allows freer adaptation to professional and health system circumstances, and the needs and desires of each patient with the certainty that personalized surgery will not influence the prognosis of the disease, allowing us to focus on patient's life quality.

The stage of breast cancer is the variable with the greatest weight related with presence of complications, readmissions, recurrence and mortality. Population screening programs are the only way to diagnose breast cancer at early stages, so this article supports their continuity and implementation.

Funding

This work was supported by the following Grants from Instituto de Salud Carlos III, FEDER (PI16/00244) and REDISSEC, FEDER (PI16/0001/0013) The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Ethics approval and consent to participate

Study data were collected using a protocol approved by the ethics committee of Parc de Salut Mar (CEIC-Parc de Salut MAR), Barcelona. Specific patient consent was not required because we used retrospective data from screening participants who had previously signed information release documents. All methods were performed in accordance with the relevant guidelines and regulations.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments

We thank Joana Ferrer from Santa Caterina Hospital, Marisa Baré from Corporació Sanitària Parc Taulí and Teresa Barata from Canary Islands Health Service for their participation in the CAMISS cohort data collection. Also we would like to thank Dr. Pau Moreno and Dr. David Parés from Germans Trias' Hospital for their suggestions and contributions to this article, as well as Mr. Arnau Sans for his support.

References

1. Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MMA. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173,797 patients. *BMJ*. 2015;351:h4901.
2. Gocgun Y, et al. Cost-effectiveness of breast cancer screening policies using simulation. *The Breast*. 2015;24:440-8.
3. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17:43-6.
4. Rida-López M, García-Armesto S, Abadía-Taira B, Peiró-Moreno S, Bernal-Delgado E. Income level and regional policies, underlying factors associated with unwarranted variations in conservative breast cancer surgery in Spain. *BMC Cancer*. 2011;11:145.
5. Pera M. Variabilidad en la práctica quirúrgica. Un problema por resolver. *Cirugía Española*. 2017;95:59-61.
6. Blay L, et al. Variabilidad en la práctica de la cirugía mamaria en mujeres participantes en el programa de cribado poblacional de cáncer de mama. *Cir Esp*. 2019;97:89-96.
7. CaMISS – Cáncer de mama. Investigación en servicios sanitarios. Available at: <https://www.camiss.info/> (Accessed: 17th July 2019).
8. Ascunce N, et al. Cancer screening in Spain. *Ann Oncol*. 2010;21:ii43-51.
9. Romero A, et al. Prevalence of persistent pain after breast cancer treatment by detection mode among participants in population-based screening programs. *BMC Cancer*. 2016;16:735.
10. Bell RJ, et al. Persistent breast pain 5 years after treatment of invasive breast cancer is largely unexplained by factors associated with treatment. *J Cancer Surviv*. 2014;8:1-8.
11. Boostrom SY, et al. Incidence of clinically significant seroma after breast and axillary surgery. *J Am Coll Surg*. 2009;208:148-50.
12. Volkow P, Vilar-Compte D, Jacquemin B, Robles-Vidal C. Surgical site infections in breast surgery: case-control study. *World J Surg*. 2004;28:242-6.
13. Giuliano AE, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: Long-term follow-up from the American college of surgeons oncology group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial. *Ann Surg*. 2016;264:413-9.
14. Kansagara D, et al. Risk prediction models for hospital readmission: a systematic review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2011;306:1688-98.
15. Mayhew L. On the effectiveness of care co-ordination services aimed at preventing hospital admissions and emergency attendances. *Health Care Manag Sci*. 2009;12:269-84.

16. Landercasper J, Whitacre E, Degnim AC, Al-Hamadani M. Reasons for re-excision after lumpectomy for breast cancer: insight from the American Society of Breast Surgeons MasterySM Database. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:3185–91.
17. Miret C, et al. Factors associated with readmissions in women participating in screening programs and treated for breast cancer: a retrospective cohort study. *BMC Health Serv Res.* 2019;19:940.
18. Colleoni M, et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: results from the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol.* 2016;34:927–35.
19. Behm EC, et al. Surgical margins and risk of locoregional recurrence in invasive breast cancer: An analysis of 10-year data from the Breast Cancer Treatment Quality Assurance Project. *The Breast.* 2013;22:839–44.
20. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: A systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133:831–41.
21. Medina-Franco H, et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg.* 2002;235:814–9.
22. Lagendijk M, et al. Breast conserving therapy and mastectomy revisited: breast cancer-specific survival and the influence of prognostic factors in 129,692 patients. *Int J Cancer.* 2018;142:165–75.
23. Jatoi I. Survival after breast-conserving operation compared with mastectomy. *J Am Coll Surg.* 2021;232:801.
24. Mazor AM, et al. Breast conservation versus mastectomy in patients with T3 breast cancers (> 5 cm): an analysis of 37,268 patients from the National Cancer Database. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173:301–11.
25. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokkeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 2014;149:267.
26. Chu QD, Hsieh MC, Lyons JM, Wu XC. 10-Year survival after breast-conserving surgery compared with mastectomy in Louisiana women with early-stage breast cancer: a population-based study. *J Am Coll Surg.* 2021;232(4):607–21.
27. Chen Y, et al. Survival and disease-free benefits with mastectomy versus breast conservation therapy for early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157:517–25.
28. Parise CA, Caggiano V. Risk of mortality of node-negative, ER/PR/HER2 breast cancer subtypes in T1, T2, and T3 tumors. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165:743–50.

ANNEXO 3



ELSEVIER

clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



ORIGINAL

Cáncer de mama en pacientes octogenarias



L. Blay Aulina^{a,b,*}, J. Louro Aldamiz-Echevarría^{c,d}, P. Ribes Cajas^e, I. Pascual Miguel^a, I. Mitkova Borisova^a, E. Sanchez Haro^a, M.Á. Luna Tomás^f, C. Ríos Gozalvez^f, M. Parrales Mora^a, D. Pares Martínez^a, M. Sala Serra^{c,d} y J.F. Julian Ibañez^a

^a Departamento de Cirugía General y Digestiva, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^b Programa de Doctorado en Salud Pública de la EAHE, Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España

^c Departamento de Epidemiología y Evaluación, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España

^d Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^e Departamento de Pediatría, Hospital Universitari General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España

^f Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 15 de agosto de 2021; aceptado el 14 de septiembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Octogenarias;
Cáncer de mama;
Cirugía geriátrica;
Cirugía de mama;
Calidad de vida;
Supervivencia

Resumen

Introducción: El objetivo del estudio fue analizar el tratamiento quirúrgico recibido en pacientes octogenarias con cáncer de mama en un centro hospitalario de tercer nivel, analizar la calidad de vida de estas pacientes, así como la influencia del tratamiento en la supervivencia global.

Material y métodos: Se ha diseñado un estudio de cohorte retrospectivo. Se han analizado los resultados del tratamiento recibido, calidad de vida y supervivencia desde 2011 hasta 2015, con seguimiento prospectivo.

Resultados: La primera opción de tratamiento fue la cirugía en el 97% de los casos, a pesar de presentar elevadas comorbilidades según el índice de Charlson ajustado por edad. Más de la mitad de las pacientes respondieron a la pregunta sobre autopercepción de su salud como excelente, muy buena o buena (53%), observándose una tendencia a mayor supervivencia en estas pacientes. La mortalidad a los siete años fue del 46%. Sin embargo, la causa de la muerte estaba relacionada con el cáncer de mama solo en el 31% de los casos.

Conclusiones: La mayoría de las pacientes octogenarias de nuestra cohorte se sometieron a cirugía como tratamiento de primera línea y se mostraron satisfechas con los resultados. La calidad de vida y la buena autopercepción del envejecimiento son un objetivo clave en las pacientes de edad avanzada y deben tenerse en cuenta.

Es preciso realizar estudios analizando los resultados de la cirugía en pacientes de edad avanzada con cáncer de mama para mejorar la medicina basada en la evidencia y optimizar su tratamiento.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lydia.blay@gmail.com (L. Blay Aulina).

KEYWORDS

Older adult;
Breast cancer;
Geriatric surgery;
Breast Surgery;
Quality of life;
Survival

Breast cancer treatment in octogenarian patients

Abstract

Background: The study objective was to analyse the results of surgical treatment of breast cancer in octogenarian women and to analyse these patients' quality of life and factors related to treatment and its influence on overall survival over a 7-year follow-up.

Methods: A cohort cross-sectional observational study was designed. We analysed the results of treatment of octogenarian women with breast cancer in the Hospital Germans Trias i Pujol from 2011 to 2015 with follow-up until February 2018.

Results: The first treatment option was surgery in 97% of cases, despite their having a high comorbidity burden according to the age-adjusted Charlson Index. More than half the patients responded to the question on self-perceived health that their health was excellent, very good or good (53%) and survival was higher in patients reporting good self-perceived health. Mortality at 7 years was 46%. However, the cause of death was related to cancer in only 31% of cases.

Conclusions: Most of the octogenarian patients in our cohort underwent surgery as the first-line treatment and were satisfied with it. Quality of life and good self-perception of aging are a key aim in older adult patients and should be considered.

Additional studies analysing results of surgery for breast cancer in older adult patients are warranted to improve evidence-based medicine and optimize treatment, thus enhancing their quality of life and increasing their survival.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres con 1.671.149 de nuevos casos estimados por año en todo el mundo¹. En España es muy prevalente, diagnosticándose casi 30.000 neoplasias al año², aunque cabe destacar que es inferior a la media de los 27 países europeos (88,3 vs. 108,8 por 100.000 persona-año)². En nuestro país, los cuatro tipos de cáncer más comunes en las mujeres son el cáncer de mama (que representa el 28% de las pacientes), seguido por el cáncer de colon-recto (16%), el de cuerpo uterino (6,2%) y el de pulmón (6%)².

El cáncer de mama aumenta con la edad³⁻⁷ observándose las tasas de incidencia más elevadas en las personas más longevas⁸⁻¹². Por consiguiente, la edad es el principal factor de riesgo no modificable del cáncer de mama². Este dato es particularmente significativo en vista de la evolución demográfica de la población occidental, dado que el aumento de la esperanza de vida es proporcional al aumento del número de pacientes de edad avanzada con diversas enfermedades malignas, previéndose un mayor número de pacientes de elevada edad que desarrollarán cáncer de mama en los próximos decenios^{6,7,13-16}. En consecuencia, comprender y abordar las disparidades en el cáncer de mama entre los pacientes de edad superior a 70 y 80 años es una prioridad clínica y de investigación urgente^{14,17}. Existe una gran dificultad en definir un punto de referencia numérico para la categoría de «edad avanzada» cuando se analizan los datos clínicos³, ya que el término «paciente anciano» no está claramente definido en la literatura. La mayoría de los estudios sobre el tratamiento del cáncer de mama en este grupo de pacientes, se centran en mujeres mayores de 65 a 70 años, pero excluyen a las mayores de 80 años o están insuficientemente representadas^{6,13,16,18-21}, por lo

tanto, los resultados podrían no ser válidos para las pacientes octogenarias^{16,19,20,22}. En consecuencia, las prácticas de tratamiento se basan en gran medida en datos de observación o en pruebas indirectas, derivadas de la extrapolación de los resultados de los ensayos de pacientes más jóvenes¹⁸, lo que dificulta la creación de un plan terapéutico para las pacientes octogenarias con cáncer de mama¹³.

El objetivo principal de este estudio fue analizar el tratamiento recibido por las mujeres octogenarias diagnosticadas y tratadas de cáncer de mama en el Hospital Germans Trias i Pujol desde 2011 hasta 2015, con seguimiento hasta febrero de 2018. Los objetivos secundarios fueron analizar la calidad de vida de las pacientes y determinar la supervivencia global, según el tratamiento recibido con un seguimiento de siete años.

Material y métodos

Población de estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, utilizando datos de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Germans Trias i Pujol (Barcelona, España), que es un centro oncológico público universitario de tercer nivel.

En cuanto a los criterios de inclusión, están todas las pacientes de 80 años o más, diagnosticadas mediante una biopsia de aguja gruesa con posterior análisis anatómopatológico de cáncer de mama. Desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2015 se registraron los datos del tratamiento recibido, la calidad de vida de las pacientes después del tratamiento, sus comorbilidades individuales en el momento del diagnóstico de cáncer y las características del tumor. Las pacientes fueron seguidas desde el inicio del estudio hasta el 28 de febrero de 2018, con registro de la

mortalidad y sus causas. No hubo criterios de exclusión en pacientes mayores de 80 años.

Los datos fueron recogidos a través de un protocolo aprobado por el Comité de Ética en investigación clínica. Todas las participantes dieron consentimiento para la participación en el estudio.

Variables

Se realizó la revisión del tratamiento recibido: cirugía, tratamiento hormonal y/o tratamiento sistémico. Si la paciente tuvo tratamiento quirúrgico, se registró si consistió en cirugía conservadora de tejido mamario o mastectomía, así como si en la cirugía axilar se realizó biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC), linfadenectomía, o no se realizó ninguna cirugía axilar. Para evaluar la calidad de vida de las participantes del estudio, se utilizó la encuesta *Short Form (12) Health Survey (SF-12)*²³ a todas las pacientes a las cuatro semanas después del inicio del tratamiento de primera línea (quirúrgico u hormonal) en la visita hospitalaria de seguimiento, o bien telefónicamente. Se agregó una pregunta adicional para evaluar la satisfacción de la paciente con la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Germans trias i Pujol y el tratamiento recibido.

La comorbilidad de cada paciente se evaluó con el índice de Charlson ajustado por edad mediante una herramienta informática²⁴.

Además, se recogieron datos sobre las características específicas del tumor: tipo histológico (carcinoide intraductal, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobulado invasivo, otros carcinomas), tamaño tumoral (T), afectación ganglionar (N), presencia de metástasis (M), grado nuclear (1,2,3) y expresión de receptores (receptor estrogénico y Her-2neu).

La supervivencia total fue definida como el tiempo desde el tratamiento inicial hasta el *exitus*. Se registraron las causas de muerte. Las pacientes fueron rastreadas a través de las visitas hospitalarias de seguimiento, sus historias clínicas hospitalarias y del centro de atención primaria o localizándolas a ellos o a sus familiares telefónicamente.

Análisis estadístico

En este estudio se utilizaron análisis estadísticos descriptivos. Se obtuvieron las frecuencias absolutas y relativas de las características del paciente y del tumor, de los tipos de tratamiento recibido, de las respuestas al SF-12 y de las causas de mortalidad.

Las medidas de centralización tales como media y desviación estándar fueron utilizadas para describir edad, el índice de la comorbilidad de Charlson, y supervivencia total.

También se analizó la supervivencia en relación al tipo de tratamiento, el tamaño tumoral, la edad, las comorbilidades y la respuesta a la primera pregunta del SF-12, sobre la autoperccepción de salud, mediante el análisis de Kaplan-Meier. La significación estadística había sido definida como un *p* bilateral menor de 0,05.

Tabla 1 Tratamiento recibido en pacientes octogenarias con cáncer de mama

Variable	Número de pacientes	%
Cáncer de mama		
Sin cirugía	2	3,2%
Cirugía conservadora	36	57,1%
Mastectomía	25	39,7%
Cirugía axilar		
Biopsia selectiva del ganglio centinela	27	42,9%
Linfadenectomía axilar	22	34,9%
Sin cirugía axilar	14	22,2%
Radioterapia	27	42,9%
Tratamiento hormonal	51	80,9%
Tratamiento específico neoadyuvante	2	3,2%
Tratamiento específico adyuvante	3	4,8%

Resultados

Resultados del tratamiento recibido

Entre el 2011 y el 2015, se diagnosticaron con cáncer de mama a 1.060 mujeres en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Germans Trias i Pujol. De estas pacientes, se identificaron 63 con una edad superior a 80 años (incluyendo nueve con más de noventa años) que representan el 5,9% del total de pacientes. De modo que la edad media de la población diana de nuestro estudio fue de 85 años (rango 80-96).

Las características del tratamiento recibido se muestran en la tabla 1. De las 63 pacientes, 61 fueron tratadas mediante cirugía como tratamiento primario y solo dos de ellas recibieron tratamiento hormonal primario de forma exclusiva. En cuanto a la técnica quirúrgica, se realizó una cirugía conservadora en casi el 60% de las pacientes y una mastectomía en alrededor del 40% de las pacientes.

Respecto a la cirugía axilar, se realizó BSGC en el 43% de las pacientes y linfadenectomía axilar en el 35% de ellas. No se realizó cirugía axilar en 14 pacientes (22,2%).

Como complemento del tratamiento local, 27 pacientes (42,9%) recibieron radioterapia. Referente al tratamiento sistémico, 51 pacientes (80,9%) recibieron tratamiento hormonal, aunque dos abandonaron su administración debido a los efectos adversos. Solo dos pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante y solo tres recibieron tratamiento adyuvante después de la cirugía.

Resultados sobre la calidad de vida

En nuestro estudio, el SF-12 mostró los siguientes resultados sobre la calidad de vida resumidos en la figura 1. Más de la mitad de las pacientes respondieron a la pregunta sobre su propia percepción de salud como excelente, muy buena o buena (53%) (fig. 1.1). Sin embargo, alrededor del 80% de las pacientes informaron que se sentían limitadas al realizar esfuerzos moderados o tenían dificultades para subir por las

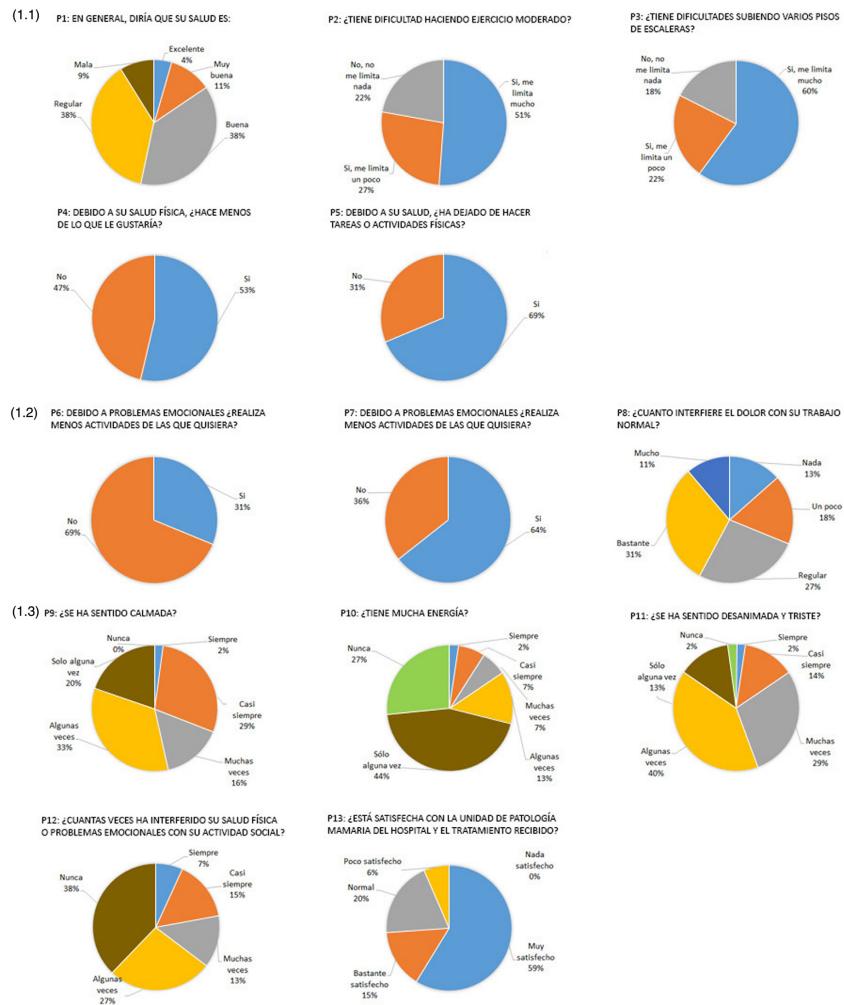


Figura 1 Preguntas y respuestas de SF-12. (1.1) Primera pregunta del SF-12 sobre percepción de la propia salud y esfuerzo físico. (1.2) Preguntas sobre emociones, sensaciones y dolor. (1.3) Preguntas sobre el estado anímico, vida social y la unidad de patología mamaria del Hospital Germans Trias i Pujol.

escaleras varios pisos. Casi el 70% de ellas tuvo que dejar de realizar ciertas tareas en su trabajo o algunas actividades diarias y el 53% hizo menos de lo que quería hacer debido a su salud física (fig. 1.1). En contraste con el estado físico, casi el 70% de las pacientes informaron que no presentaban ningún problema emocional que les impidiera realizar sus actividades, aunque el 64% no trabajaba o no podía realizar otras actividades como lo había hecho anteriormente y solo

el 31% de las pacientes informó que el dolor obstaculizaba sus actividades diarias «un poco o nada», presentándose de forma «moderada, bastante o extrema» en un 69% (fig. 1.2).

Al responder a las preguntas relacionadas con su estado de ánimo en las últimas cuatro semanas, el 80% informó que se sentían tranquilas, pero el 70% tenían poca energía y el 85% se sentían desanimadas y/o tristes (fig. 1.3). No obstante, el 65% de las mujeres entrevistadas informaron que

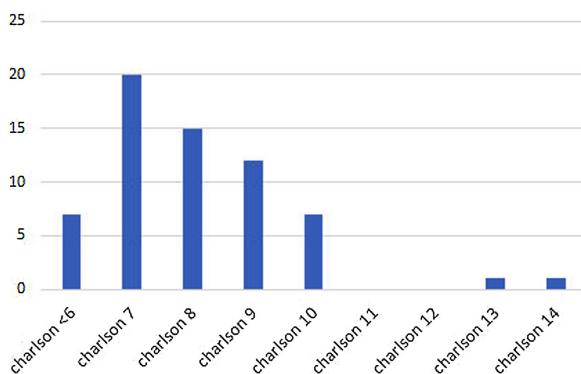


Figura 2 Comorbilidades. Número de pacientes con determinada puntuación de la escala de Charlson.

ni su salud física ni su estado de ánimo emocional obstruían sus actividades sociales. Cabe destacar que el 94% de las pacientes entrevistadas se mostraron satisfechas con la Unidad de Patología Mamaria de nuestro centro y con el tratamiento recibido (fig. 1.3).

Resultados del análisis de comorbilidad

Las pacientes de nuestro estudio tenían un alto número de comorbilidades, según el índice de Charlson ajustado por edad²⁴, con una media de 8,15 puntos y una desviación estándar (DE) de 1,84 (fig. 2).

Resultados sobre las características biológicas

Las características generales de los tumores estudiados en esta cohorte se muestran en la tabla 2. La mayoría de los tumores en este subgrupo de pacientes mayores de 80 años fueron carcinomas ductales infiltrantes (73%), de entre 2 y 5 cm de diámetro (47,6%), con un 54% de los casos sin afectación ganglionar (N0), sin metástasis a distancia (73% M0) grado tumoral 2 (47,6%), receptor de estrógeno positivo (81%) y receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano no amplificado (HER2-) (81%).

Resultados del análisis de supervivencia

Con un seguimiento de 26 a 86 meses después del diagnóstico, se registraron 29 muertes (46%) hasta febrero de 2018. La media de supervivencia general de nuestro estudio fue de 39,4 meses y la causa de la muerte no estuvo relacionada con el cáncer de mama en 17 pacientes (59%), mientras que sí estuvo directamente relacionada con la neoplasia mamaria en nueve pacientes (31%) (fig. 3).

Cuando comparamos los meses de supervivencia entre los diferentes tratamientos registrados, la supervivencia fue de 40,1 meses para el grupo quirúrgico y 18,5 meses para el grupo no quirúrgico. En cuanto a la técnica quirúrgica,

el análisis de Kaplan-Meier muestra una supervivencia significativamente mayor en las pacientes sometidas a tumorectomía que en las sometidas a mastectomía ($p = 0,024$) (fig. 3.1).

Respecto al tamaño del tumor en el momento del diagnóstico, también se obtuvieron resultados estadísticamente significativos (fig. 3.2).

Cuando separamos la edad y la puntuación de Charlson en diferentes grupos para comparar la supervivencia, encontramos que la supervivencia fue peor en el grupo más longevo (> 90 años) (fig. 3.4) y en los que tenían puntuaciones de Charlson más altas ($> 8,5$) (fig. 3.3), pero esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p = 0,34$ y $p = 0,25$, respectivamente).

También analizamos la relación entre la supervivencia y las respuestas a la primera pregunta del SF-12, en la que se evalúa la propia percepción de la salud de cada paciente. Creamos dos grupos: los pacientes que percibían su salud como excelente/muy buena/buena y los que la describían como media/mala. La figura 3.5 muestra claramente que la supervivencia fue más larga en aquellas pacientes que percibían una buena salud respecto de las que no, casi alcanzando la significación estadística ($p = 0,061$).

Discusión

En este estudio se observó que la mayoría de pacientes recibieron un tratamiento quirúrgico conservador de tejido mamario, en vez de un tratamiento hormonal de primera línea, aunque el porcentaje de mastectomías no fue despreciable. Asimismo, en el análisis realizado destaca la elevada satisfacción de las pacientes con el tratamiento recibido y con la Unidad de Patología Mamaria. Además, las pacientes presentaron una calidad de vida favorable en más de la mitad de los casos, observándose una fuerte tendencia de esta buena percepción de salud a una mejor supervivencia.

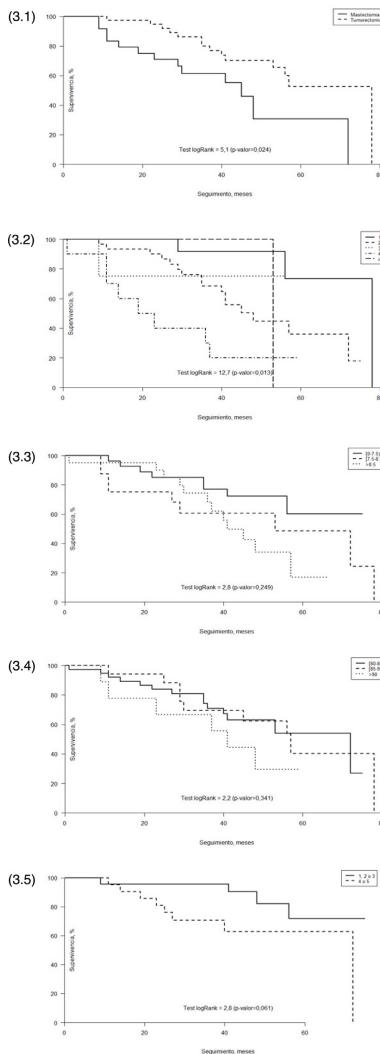


Figura 3 Análisis de supervivencia. (3.1) Análisis de supervivencia Kaplan-Meier respecto al tratamiento quirúrgico. (3.2) Análisis de supervivencia Kaplan-Meier respecto al tamaño tumoral (T). (3.3) Análisis de supervivencia Kaplan-Meier respecto al índice de Charlson. (3.4) Análisis de supervivencia Kaplan-Meier respecto a la edad. (3.5) Análisis de supervivencia Kaplan-Meier respecto a la primera pregunta sobre percepción de salud del SF-12.

Tabla 2 Descripción de las características tumorales de las neoplasias de mama detectadas en pacientes octogenarias

Variable	Número	%
Tipo histológico		
Carcinoma Intraductal	6	9,5
Carcinoma ductal infiltrante	46	73
Carcinoma lobulillar infiltrante	5	8
Otros	6	9,5
Total	63	100
Tamaño del tumor		
Tis	6	9,5
T1	13	20,7
T2	30	47,6
T3	4	6,3
T4	10	15,9
Total	63	100
Ganglios afectados		
No	34	54
N1	10	15,8
N2	7	11,1
N3	3	4,8
Desconocido	9	14,3
Total	63	100
Metástasis		
M0	46	73
M1	8	12,7
Desconocido	9	14,3
Total	63	100
Clasificación del tumor		
G1	10	15,9
G2	30	47,6
G3	15	23,8
Unknown	8	12,7
Total	63	100
Receptor estrógeno		
Positivo	51	81
Negativo	12	19
Total	63	100
Receptor Her-2neu		
Amplificado	5	7,9
No-amplificado	51	81
Otro	7	11,1
Total	63	100

Situación del tratamiento en pacientes octogenarias

En publicaciones anteriores se ha evidenciado que las mujeres de edad avanzada tienen menos probabilidades de recibir el tratamiento estándar contra el cáncer de mama respecto de las mujeres más jóvenes. La mayoría de este subgrupo de pacientes reciben un tratamiento insuficiente a nivel quirúrgico y/o adyuvante^{6,13,25-32} o, en algunos casos, un tratamiento excesivo¹². Se observa en varios estudios que

las pacientes longevas se someten con menor frecuencia a cirugía de la glándula mamaria, así como a procedimientos axilares, recibiendo un tratamiento quirúrgico menos apropiado para su cáncer de mama^{29,33,34}. Además, suelen recibir menos radioterapia adyuvante³⁵ y menos tratamiento sistémico neoadyuvante/adyuvante^{3,12,27,36-38}, con mayor probabilidad de recibir terapia endocrina primaria^{26,29,38}.

Recomendaciones de las guías clínicas

Varias publicaciones, como el metaanálisis de la Cochrane, han evidenciado que el tratamiento hormonal de primera línea es inferior a la cirugía en cuanto al control de recidiva local del cáncer de mama. Además, el control local de la enfermedad es independiente del tipo de cirugía (mastectomía o cirugía conservadora de la mama), siendo el tratamiento quirúrgico la opción que muestra la mejor supervivencia libre de progresión^{33,39-41}. Asimismo, las mujeres que sufren una recaída presentan la posibilidad de recibir nuevamente un tratamiento quirúrgico, terapia hormonal de segunda línea o incluso radioterapia si presentan una edad más avanzada y de riesgo³³. La Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) y la Sociedad Europea de Especialistas en Cáncer de Mama (EUSOMA) afirman que a las pacientes de 70 años o más se les debe ofrecer la misma cirugía que a sus homólogos más jóvenes, recomendando la terapia hormonal como primera opción solo en pacientes con una esperanza de vida corta (menos de dos a tres años), las que no son aptas para la anestesia y/o las que rechazan la cirugía como decisión personal^{7,39}.

Tratamiento de pacientes octogenarias en otros países

Si observamos estudios de países diferentes encontramos que difieren en cuanto al tratamiento primario del cáncer de mama en pacientes ancianas, tanto en Europa como en el resto del mundo. En el Reino Unido, el tratamiento hormonal se utiliza ampliamente como tratamiento primario en el 45-55% de las mujeres mayores de 80 años^{15,33}. Lo mismo ocurre en Suiza, donde un estudio de población de pacientes con cáncer de mama informó de que solo el 54% de las mujeres de edad avanzada se sometían a cirugía⁴². Un punto intermedio sería el caso de los Países Bajos¹⁷ o Singapur²⁷, donde el 67 y el 61% de las intervenciones quirúrgicas se realizan en pacientes mayores de 80 años, respectivamente. En nuestro estudio, el 97% de las pacientes se sometieron a una intervención quirúrgica como tratamiento primario, en consonancia con la situación de EE. UU.^{25,36,43}, Italia y Francia³³.

Tratamiento actual en pacientes octogenarias con cáncer de mama

Aunque las guías clínicas dan unas recomendaciones claras para el tratamiento del cáncer de mama en pacientes de edad avanzada, la realidad es que actualmente el tratamiento en estas pacientes difiere de estas directrices en muchas ocasiones. Por ejemplo, en un estudio se mostraron varios escenarios hipotéticos de casos clínicos con neoplasias

mamarias en mujeres de 70 años o más a 174 especialistas en cáncer de mama⁴⁴. Resultó que estos especialistas se vieron altamente influenciados por la edad cronológica de las pacientes, cambiando las indicaciones de tratamiento locorregional y sistémico adyuvante. Probablemente esta discrepancia entre las guías de actuación y el tratamiento real recibido por las pacientes de edad avanzada se explica debido a las frecuentes comorbilidades médicas de la población de edad avanzada, la falta de apoyo social, la preferencia de la paciente y las posibles complicaciones relacionadas con el tratamiento²⁵. Además, es posible que se hayan sobreestimado los riesgos de la anestesia y la cirugía, aunque cabe señalar que las pacientes de edad avanzada toleran bien la cirugía, si es cierto que afrontan peor las complicaciones, ya que tienen una reserva cardíaca y respiratoria reducida, por lo que es necesario prestar una atención meticolosa a los detalles⁴¹.

Nuestro grupo de trabajo cree que esta discordancia entre el tratamiento teórico y el real recibido, podría implicar que los especialistas necesitan más datos de resultados en pacientes mayores para sentirse cómodos haciendo recomendaciones en la práctica clínica.

En concordancia con otros autores^{16,18,19}, creemos que deben abandonarse las decisiones de tratamiento basadas únicamente en la edad. Las estrategias terapéuticas deben adaptarse la esperanza de vida teniendo en cuenta varios factores: las comorbilidades significativas y la capacidad funcional actual, las características del tumor, la toxicidad potencial del tratamiento y la preferencia de la paciente^{6,16,18,19}, porque muchas octogenarias sanas tolerarán la terapia convencional y tendrán una esperanza de vida de 10-15 años¹⁹, siendo la esperanza de vida media entre 9-10 años^{6,7,12,19,20,39,45}. Por lo tanto, para las pacientes de edad avanzada con cáncer de mama no metastásico, el tratamiento primario debe ser la cirugía, ya que la mastectomía o la cirugía conservadora de la mama siguen siendo el estándar de atención para las mujeres de cualquier edad. Estas pacientes deben someterse también a radioterapia y, si son aptas, terapia sistémica. Solo deben someterse a un tratamiento más limitado, terapia hormonal de primera línea o cuidados paliativos si son mujeres ancianas frágiles que no son candidatas a la cirugía, rechazan la cirugía, tienen una esperanza de vida limitada (< 2-3 años) o aquellas cuya supervivencia no se espera que mejore como resultado del tratamiento del cáncer de mama^{7,12,19,20,39,45}. La radioterapia puede ser una solución local adecuada y no invasiva para las pacientes que rechazan, o no pueden, someterse a la cirugía mamaria. La radioterapia como tratamiento local para el cáncer de mama no metastásico en mujeres de edad avanzada parece ser segura y factible⁴⁵ y la radioterapia axilar podría ser una opción razonable para algunas pacientes de edad avanzada con biopsia del ganglio centinela positivo⁴⁶.

En nuestro estudio, la mayoría de las pacientes recibieron tratamiento quirúrgico como primera opción (97%), reservando el tratamiento hormonal para aquellas pacientes con menor esperanza de vida, las no aptas para la cirugía y las que rechazaron esta opción de tratamiento. En cuanto a la técnica quirúrgica, la cirugía conservadora se realizó en casi el 60% de las pacientes, un porcentaje similar al 66% publicado por Plichta et al. en 2020³⁶, y muy superior al reportado

por otros estudios con un 49²², 39¹⁵ y 12%¹⁷. En cuanto a la cirugía axilar, cabe destacar que el estado de afectación de los ganglios linfáticos sigue siendo claramente un factor pronóstico importante, incluso en las pacientes de edad avanzada⁴³. En nuestro estudio, se realizó BSGC en el 43% de las pacientes y en un 35% de los casos se practicó una linfadenectomía, observándose porcentajes similares a los descritos en la literatura²². De modo que aquellas pacientes octogenarias con ganglios axilares clínicamente implicados fueron consideradas para la disección axilar para controlar la enfermedad⁴⁷, ya que, en el momento de nuestro estudio, la estadificación axilar mediante ganglio centinela y posterior limfadenectomía si el ganglio centinela resultaba positivo para células neoplásicas era el estándar de atención para las pacientes de cualquier edad con cáncer de mama¹⁶. Actualmente, en nuestro centro, las pacientes con BSGC positiva que cumplen con los criterios de Giuliano⁴⁸ no se someten a linfadenectomía, pero sí a radioterapia axilar.

Papel de la calidad de vida en el tratamiento del cáncer de mama en pacientes octogenarias

Mantener la calidad de vida es un objetivo clave en todas las pacientes, pero sobre todo en las de edad avanzada^{49,50}. Sin embargo, muy pocos ensayos clínicos han analizado la calidad de vida de las pacientes tras el tratamiento del cáncer de mama, a pesar de ser un factor determinante en la toma de decisiones sobre el mismo. En un estudio se observó que las pacientes sometidas a cirugía mostraban más morbilidad psicosocial que las mujeres que recibieron tratamientos no quirúrgicos, aunque estas diferencias entre ambos grupos desaparecieron dos años después de la cirugía⁵¹. Del mismo modo, un estudio que evaluaba la radioterapia y la cirugía axilar informó de que la calidad de vida de las pacientes de edad avanzada era en general tan buena como al principio del tratamiento, y que el deterioro de la calidad de vida era principalmente leve y estaba seguido de una pronta recuperación⁵². Las elevadas puntuaciones de calidad de vida comunicadas en ese estudio podrían deberse, en parte, a la capacidad de los pacientes de edad avanzada para gestionar las dificultades⁵².

La primera pregunta del SF-12 trata sobre la autopercepción de la salud, equiparable al término autopercepción del envejecimiento (*self perception aging* [SPA]). Varios estudios longitudinales han demostrado que la autopercepción de salud es un factor predictivo significativo del estado de salud y de la esperanza de vida⁵³, y se ha observado que las pacientes con una autopercepción de salud negativa tienen 3,66 veces más probabilidades de morir que las que tienen una autopercepción de salud positiva⁵³. En nuestro estudio, la supervivencia fue mayor en las pacientes con buena autopercepción de la salud respecto de las pacientes con una autopercepción de la salud deficiente, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente debido al reducido número de pacientes. Como se observa en otro estudio, la SPA tiene un impacto en la mortalidad, incluso en esta población específica, en donde las personas mayores con una SPA negativa tenían tres veces más probabilidades de morir que las que tenían una SPA positiva con una medida de hasta seis años antes⁵⁴. A la vista de estos resultados, los estudios de calidad de vida sobre la cirugía

en pacientes ancianas con cáncer podrían ser útiles, mientras que un mayor número de opciones quirúrgicas basadas en la evidencia podría aumentar su supervivencia global y su calidad de vida⁵⁰.

Mortalidad en el tratamiento del cáncer de mama en pacientes octogenarias

Las mujeres de edad avanzada tienen mayor riesgo de desarrollar y morir por cáncer de mama²⁶. De hecho, se observa una peor supervivencia específica del cáncer de mama en las mujeres de mayor edad para todos los estadios y subtipos de la enfermedad^{14,15,21,28}. Por otro lado, algunas publicaciones han informado de que las pacientes mayores de 80 años tienen más probabilidades de morir por causas distintas al cáncer de mama^{7,12,16,17,20,22,28}. Este hallazgo coincide con nuestros resultados, que muestran que el 59% de las pacientes de nuestra cohorte murieron por causas no relacionadas con el cáncer de mama y que solo el 31% de las muertes estaban relacionadas directamente con esta enfermedad.

En nuestra cohorte, con un seguimiento de más de siete años y con una supervivencia media global de 39 meses, la mortalidad fue del 46%, que es inferior a la de otros estudios que informan de una mortalidad del 57%¹⁷ y del 52-64%²⁰. En nuestro estudio, la supervivencia fue ligeramente superior en el grupo quirúrgico, pero no fue comparable con el grupo no quirúrgico debido a las diferencias en las características de las pacientes de cada grupo. Una mejor supervivencia fue estadísticamente significativa en las pacientes sometidas a tumorectomía respecto de las sometidas a mastectomía y también presentaron una mayor supervivencia en aquellas con tumores de menor tamaño, probablemente debido a la baja supervivencia de las pacientes en estadios avanzados.

Aunque algunos autores han argumentado que el tratamiento quirúrgico no da lugar a una supervivencia global significativamente mejor³³, es bien sabido que independientemente de la edad, la mortalidad perioperatoria global tras la cirugía mamaria es baja⁴⁹. De hecho, múltiples estudios han informado que la supervivencia de las pacientes de edad avanzada sometidas a cirugía sí que fue significativamente mejor que la de las pacientes no sometidas a cirugía^{17,40,42}, siendo la cirugía el factor más importante asociado significativamente con una mejor supervivencia²⁵ y un predictor independiente de la misma¹⁷. Añadiendo discrepancia, otros estudios han informado de una supervivencia similar en las pacientes que recibieron tratamiento hormonal o cirugía, aunque si se observa claramente que las pacientes quirúrgicas obtuvieron mejores resultados en términos de supervivencia libre de recidiva local^{20,39,40}.

Limitaciones del estudio

Encontrar estudios de pacientes mayores de 80 años con cáncer de mama es complicado. Aunque en este estudio se han conseguido reclutar más de 50 casos, la limitación más importante radica en la dificultad de extraer conclusiones a partir de 63 pacientes de un único centro. Sin embargo, la muestra se considera representativa de esta subpoblación y los datos extraídos, junto con la exhaustiva y extensa revisión de la literatura publicada que los acompaña, pueden ser útiles para cambiar la práctica clínica en determinados

casos. Es una buena premisa querer estudiar a un grupo poco representado en los estudios habituales sobre cáncer de mama y cuyas necesidades pueden diferir de las que participan en la mayoría de las investigaciones, por lo que animamos a otros autores a que publiquen sus series sobre esta subpoblación para continuar la investigación sobre el cáncer de mama en estas pacientes, que se presentarán con mucha más frecuencia en el futuro y que merecen el tratamiento más eficaz.

Conclusiones

Delante de la variabilidad existente en el tipo de tratamiento recibido en pacientes octogenarias diagnosticadas de cáncer de mama, en este estudio se ha evidenciado que el tratamiento de primera línea recibido en este subgrupo de pacientes en un centro de tercer nivel ha sido mediante la realización de cirugía en amplia mayoría (97%). Solo las pacientes con menor esperanza de vida, las no aptas para la cirugía, o las que rechazaron esta opción de tratamiento recibieron tratamiento hormonal de primera línea.

La calidad de vida y la buena autopercepción del envejecimiento son un objetivo clave en los pacientes adultos mayores. La calidad de vida evaluada mediante el test SF-12 en pacientes octogenarias diagnosticadas de cáncer de mama en el Hospital Germans Trias i Pujol denotan una gran aceptación del tratamiento quirúrgico recibido y un elevado grado de satisfacción con la Unidad de Patología Mamaria. Las pacientes con mejor autopercepción de la salud tienden a presentar una mejor supervivencia.

La mortalidad fue del 47% a los siete años de seguimiento y fue ligeramente menor en el grupo quirúrgico. Cabe destacar que el 59% de las pacientes murieron por causas no relacionadas con el cáncer de mama y solo el 31% de las muertes se relacionaron directamente con él.

Debido al aumento de pacientes octogenarias con cáncer de mama, los estudios acerca del tratamiento recibido en edades avanzadas son de gran utilidad para mejorar la medicina basada en la evidencia y optimizar el tratamiento de estas pacientes, mejorando así su calidad de vida y aumentando su supervivencia.

Aspectos éticos

Este estudio se ha llevado a cabo conforme el código de ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki). Los datos fueron registrados a través de un protocolo aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Germans Trias i Pujol con el número de registro PI-20-315 y todas las participantes consintieron la participación en el estudio.

Contribuciones de los autores

Lidia Blay: Conceptualización, Recolección y Tratamiento de datos, Investigación, Metodología, Cirujana, Redacción de borrador y original.

Javier Louro: Análisis formal, metodología, validación

Paula Ribes: Conceptualización, Recolección y tratamiento de datos, investigación, análisis formal

Iciar Pascual: Visualización, cirujana

Iva Borisova: Visualización, cirujana
Miguel Angel Luna: Visualization, Surgeon
Cristian Rios: Visualización, cirujano
Mauricio Parrales: Visualización, redacción, revisión y edición
David Pares: redacción, revisión y edición
Maria Sala: Supervisión, Validación, administración del proyecto, redacción, revisión y edición
Joan Francesc Julian: Supervisión, administración del proyecto, redacción, revisión y edición

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Este trabajo contó con el apoyo de becas del Instituto de Salud Carlos III FEDER (número de beca: PI19/00056) y de la Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (RD16/0001/0013). Los patrocinadores no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación y el análisis de datos, la decisión de publicar o la preparación del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Dr. Moreno y a Arnaud Sans su ayuda y aportaciones a este manuscrito.

Bibliografía

1. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(S3):43-6, <http://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.s3.43>.
2. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol.* 2017;19:799-825, <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-016-1607-9>.
3. Sammons S, Sedrak MS, Kimmick GG. The Evolving Complexity of Treating Hormone Receptor-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Negative Breast Cancer: Special Considerations in Older Breast Cancer Patients—Part

- I: Early-Stage Disease. *Drugs Aging.* 2020;37:331–48, <http://dx.doi.org/10.1007/s40266-020-00748-z>.
- Parks RM, Cheung KL. Personalising Care in the Older Woman with Primary Breast Cancer. *Ann Acad Med Singapore.* 2019;48:370–5 [consultado 12 Mar 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31960017>.
 - Greif JM. Mammographic screening for breast cancer: An invited review of the benefits and costs. *Breast.* 2010;19:268–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2010.03.017>.
 - Rao VSR, Garimella V, Hwang M, Drew PJ. Management of early breast cancer in the elderly. *Int J Cancer.* 2007;120:1155–60, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.22431>.
 - Singh R, Hellman S, Heimann R. The natural history of breast carcinoma in the elderly: implications for screening and treatment. *Cancer.* 2004;100:1807–13, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20206>.
 - Cancer registration statistics, England Statistical bulletins - Office for National Statistics. [consultado 4 May 2020]. Disponible en: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/cancerregistrationstatisticsengland/previousReleases>.
 - Cancer. Publications Health Topics ISD Scotland [consultado May 2020]. Disponible en: <https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/Publications/>.
 - Welsh Cancer Intelligence and Surveillance Unit. [consultado 4 May 2020]. Disponible en: <http://www.wicsu.wales.nhs.uk/>.
 - Queen's University Belfast N. Ireland Cancer Registry N. [consultado 4 May 2020]. Disponible en: <http://www.qub.ac.uk/research-centres/nicr/>.
 - Bastiaannet E, Portielje JE, van de Velde CJH, de Craen AJM, van der Velde S, Kuppen PJK, et al. Lack of survival gain for elderly women with breast cancer. *Oncologist.* 2011;16:415–23, <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0234>.
 - Jeon YW, You SH, Lee JE, Youn HJ, Lim W, Han JH, et al. Optimal treatment of breast cancer in women older than 75 years: a Korea Breast Cancer Registry analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;178:693–701, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-019-05426-2>.
 - Freedman RA, Keating NL, Lin NU, Winer EP, Vaz-Luis I, Lii J, et al. Breast cancer-specific survival by age: Worse outcomes for the oldest patients. *Cancer.* 2018;1–8, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.31308>.
 - Dordea M, Jones R, Nicolas AP, Sudeshna S, Solomon J, Truran P, et al. Surgery for breast cancer in the elderly - How relevant? *Breast.* 2011;20:212–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2010.11.009>.
 - Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, et al. Management of elderly patients with breast cancer: Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol.* 2012;13:e148–60, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70383-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70383-7).
 - Sierink JC, de Castro SMM, Russell NS, Geenen MM, Steller EP, Vrouenraets BC. Treatment strategies in elderly breast cancer patients: Is there a need for surgery? *Breast.* 2014;23:793–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2014.08.006>.
 - Karakatsanis A, Markopoulos C. The challenge of avoiding over- and under-treatment in older women with ductal cancer in situ: A scoping review of existing knowledge gaps and a meta-analysis of real-world practice patterns. *J Geriatr Oncol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2020.02.005>.
 - Glaser R, Marinopoulos S, Dimitrakakis C. Breast cancer treatment in women over the age of 80: A tailored approach. *Maturitas.* 2018;110:29–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.01.014>.
 - Lobato J, Moreno J, Arribalzaga S, López M. Características y manejo del cáncer de mama primario en pacientes octogenarias: estudio retrospectivo. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012;47:210–3.
 - Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast cancer among the oldest old: Tumor characteristics, treatment choices, and survival. *J Clin Oncol.* 2010;28:2038–45, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9796>.
 - Cyr A, Gillanders WE, Aft RL, Eberlein TJ, Margenthaler JA. Breast cancer in elderly women (≥ 80 years): Variation in standard of care? *J Surg Oncol.* 2011;103:2016–6, <http://dx.doi.org/10.1002/jso.21799>.
 - Vilagut G, María Valderas J, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin (Barc).* 2008;130:726–35, <http://dx.doi.org/10.1517/13121076>.
 - Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias. (2012). Índice de Comorbilidad de Charlson (CCI). Sevilla:Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias; 2012, 49(2). p. 153–162. Disponible en: <http://www.samiuc.es/indice-de-comorbilidad-de-charlson-cci/> <https://www.samiuc.es/index.php/calculadores-medicos/calculadores-de-evaluadores-pronosticos/indice-de-comorbilidad-de-charlson-cci.html%0Ahttp://www.samiuc.es/index.php/calculadores-medicos/cal>
 - Yin M, Verschraegen C, Vincent VH, Patel SM, George T, Truica CI. Impact of lack of surgery on outcomes in elderly women with nonmetastatic breast cancer-A surveillance, epidemiology, and end results 18 population based study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e18745, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000018745>.
 - Lee CS, Moy L, Joe BN, Sickles EA, Niell BL. Screening for Breast Cancer in Women Age 75 Years and Older. *Am J Roentgenol.* 2017;1–8, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.17.18705>.
 - Lee CM, Zheng H, Tan VKM, Tan TJY, Kanesvaran R, Wong FY, et al. Surgery for early breast cancer in the extremely elderly leads to improved outcomes - An Asian population study. *Breast.* 2017;36:44–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2017.09.002>.
 - Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood MK. Triple-negative breast cancer in the elderly: Prognosis and treatment. *Breast J.* 2017;(March 2016), <http://dx.doi.org/10.1111/bj.12813>.
 - Pettke E, Ilonzo N, Ayewah M, Tsantes S, Estabrook A, Ma AMT. Short-term, postoperative breast cancer outcomes in patients with advanced age. *Am J Surg.* 2016;212:677–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.06.007>.
 - Gennari R, Audisio RA. Breast cancer in elderly women Optimizing the treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;110:199–209, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-007-9723-4>.
 - Rudenstein C-M, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P, et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol.* 2006;24:337–44, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.01.5784>.
 - Litvak DA, Arora R. Treatment of elderly breast cancer patients in a community hospital setting. *Arch Surg.* 2006;141:985–90, <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.141.10.985>.
 - Morgan J, Wyld L, Collins Karen A, Reed Malcolm W. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004272.pub3>.
 - Pappo I, Karni T, Sandbank J, Dinur I, Sella A, Stahl-Kent V, et al. Breast cancer in the elderly: Histological, hormonal and surgical characteristics. *Breast.* 2007;16:60–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2006.05.007>.
 - Taylor LJ, Steiman JS, Anderson B, Schumacher JR, Wilke LG, Greenberg CG, et al. Does persistent use of radiation in

- women?>70 years of age with early-stage breast cancer reflect tailored patient-centered care? *Breast Cancer Res Treat.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-020-05579-5>.
36. Plichta JK, Thomas SM, Vernon R, Fayanju OM, Rosenberger LH, Hyslop T, et al. Breast cancer tumor histopathology, stage at presentation, and treatment in the extremes of age. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;180:227-35, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-020-05542-4>.
37. Okonji DO, Sinha R, Phillips I, Fatz D, Ring A. Comprehensive geriatric assessment in 326 older women with early breast cancer. *Br J Cancer.* 2017;117:925-31, <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2017.257>.
38. Livi L, Paier F, Saeiva C, Simontacchi G, Nori J, Sanchez L, et al. Breast cancer in the elderly: Treatment of 1500 patients. *Breast J.* 2006;12:353-9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1075-122X.2006.00275.x>.
39. Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, Fracheboud J, Vlastos G, Bernard-Marti C, et al. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol.* 2007;8:1101-15, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70378-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70378-9).
40. Rao VSR, Jameel JKA, Mahapatra TK, McManus PL, Fox JN, Drew PJ. Surgery is associated with lower morbidity and longer survival in elderly breast cancer patients over 80. *Breast J.* 2007;13:368-73, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4741.2007.00444.x>.
41. Rai S, Stotter A. Management of elderly patients with breast cancer: The time for surgery. *ANZ J Surg.* 2005;75:863-5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-2197.2005.03548.x>.
42. Bouchardy C, Rapiti E, Blagojevic S, Vlastos AT, Vlastos G. Older female cancer patients: Importance, causes, and consequences of underreatment. *J Clin Oncol.* 2007;25:1858-69, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4208>.
43. Chagpar AB, Horowitz N, Sanft T, Wilson LD, Silber A, Killelea B, et al. Does lymph node status influence adjuvant therapy decision-making in women 70 years of age or older with clinically node negative hormone receptor positive breast cancer? *Am J Surg.* 2017;214:1082-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.07.036>.
44. Hamelinck VC, Stiggelbout AM, van de Velde CJH, Lieffers GJ, Bastiaannet E. Treatment recommendations for older women with breast cancer: A survey among surgical, radiation and medical oncologists. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43:1288-96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2017.02.006>.
45. Cao KI, Waechter L, Carton M, Kirova YM. Outcomes of exclusive radiation therapy for older women with breast cancer according to age and comorbidity status: An observational retrospective study. *Breast J.* February. 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/tbj.13764>.
46. Straver ME, Meijnen P, Van Tienhoven G, van de Velde CJH, Mansel RE, Bogaerts J, et al. Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:731-7, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.21.7554>.
47. Shachar SS, Hurria A, Muss HB. Breast Cancer in Women Older Than 80 Years. *J Oncol Pract.* 2016;12:123-32, <http://dx.doi.org/10.1200/JOP.2015.010207>.
48. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: Long-term follow-up from the American college of surgeons oncology group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2016;264:413-9, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000001863>.
49. Vetter M, Huang DJ, Bosshard G, Güth U. Breast cancer in women 80 years of age and older: A comprehensive analysis of an underreported entity. *Acta Oncol (Madr).* 2013;52:57-65, <http://dx.doi.org/10.3109/0284186X.2012.731523>.
50. Hamaker ME, Bastiaannet E, Evers D, van de Water W, Smorenburg CH, Maartense E, et al. Omission of surgery in elderly patients with early stage breast cancer. *Eur J Cancer.* 2013;49:545-52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.08.010>.
51. Fallowfield L. Quality of Life in the Elderly Woman with Breast Cancer Treated with Tamoxifen and Surgery or Tamoxifen Alone. *J Women's Heal.* 1994;3:17-20, <http://dx.doi.org/10.1089/jwh.1994.3.17>.
52. Arraras JI, Manterola A, Asin G, Illarramendi JJ, de la Cruz S, Ibañez B, et al. Quality of life in elderly patients with localized breast cancer treated with radiotherapy. A prospective study. *Breast.* 2016;26:46-53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2015.12.008>.
53. Wurm S, Diehl M, Kornadt AE, Westerhof GJ, Wahl HW. How do views on aging affect health outcomes in adulthood and late life? Explanations for an established connection. *Dev Rev.* 2017;46:27-43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dr.2017.08.002>.
54. Schroyen S, Letenneur L, Missotten P, Jérusalem G, Adam S. Impact of self-perception of aging on mortality of older patients in oncology. *Cancer Med.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.2819>.

ANNEXO 4



Pneumoendoscopic single port approach to breast cancer. How we do it?



Lidia Blay Aulina ^{a,b,1,*}, Manel Cremades Pérez ^{a,1}, Jordi Navinés Lopez ^{a,1},
Iciar Pascual Miguel ^{a,1}, Cristian Carrasco López ^{c,1}, Antonio Mariscal Martínez ^{d,1},
Montserrat Solà Suárez ^{e,1}, Andrea Fernández Pujol ^{a,1}, Miguel Angel Luna Tomás ^{f,1},
Joan Francesc Julián Ibáñez ^{a,1}

^a General and Gastrointestinal Surgery, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

^b EAHE Doctoral Program in Public Health, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Preventive Medicine and Public Health, Universitat Autònoma de

Barcelona (UAB), Bellaterra, Barcelona, Spain

^c Plastic Surgery, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

^d Radiology, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

^e Nuclear Medicine, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

^f Gynecology and Obstetrics, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Breast cancer

Breast conserving surgery

Cosmetic reconstructive surgery

Endoscopic

Laparoscopic

Pneumoendoscopic

ABSTRACT

Endoscopic procedures have not become the gold standard in breast surgery. In order to improve today's outcome we have developed a pilot study in the Breast Pathology Unit of Hospital Germans Trias i Pujol. A surgical procedure was performed creating a pneumoendoscopic cavity by using a Single Incision Laparoscopic Surgery (Single port) approach with a follow up of four years.

Four patients underwent pneumoendoscopic single-port breast surgery receiving skin-sparing quadrantectomy and axillary surgery requiring lymphadenectomy in all of them. All patients had immediate reconstruction with a Latissimus Dorsi flap. No perioperative complications appeared. Mean operative time was 290 min (range 240–315 min) and mean hospital stay was 3.2 days. Surgical margins of all cases were pathologically negative and all patients were disease free after four years of monitoring. All patients were satisfied with the cosmetic outcome in the immediate postoperative and during the follow up.

Although all innovative techniques generate hesitation on their beginnings and are liable to improve, we believe that pneumoendoscopic single-port breast surgery can be suitable for breast cancer, offering better cosmetic outcomes with oncological safety.

1. Introduction

Breast surgery has been largely proved to be an effective treatment for benign and malignant diseases, which due to its high prevalence, represents an important proportion of surgical procedures worldwide. Along its historic evolution we have shifted from an aggressive attitude towards more conservative and delicate surgery, even with better survival rates. Given that nowadays curative rates are high, aesthetics results have become one of the main priorities as it has a great impact in women's appearance and self-esteem.

On the other hand, laparoscopic surgery has already replaced open surgery in many surgical fields. Faster recovery, equal oncologic outcomes and improved aesthetics are some of the reasons of its impressive growth during the last decades.

Nevertheless, endoscopic approach have not become a gold standard in breast surgery. In order to improve today's outcomes we have developed a surgical procedure creating a pneumoendoscopic cavity and using Single port approach. This technique allowed to create an artificial cavity insufflating CO₂ at low pressure enabling to do the breast surgery, axillary surgery and autologous reconstruction with the same incision.

* Corresponding author. General and Gastrointestinal Surgery, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

E-mail addresses: lydia.blay@gmail.com (L. Blay Aulina), mcremades@outlook.com (M. Cremades Pérez), drnavines@gmail.com (J. Navinés Lopez), irizarp@gmail.com (I. Pascual Miguel), carralo@gmail.com (C. Carrasco López), mariscal.germantrias@gencat.cat (A. Mariscal Martínez), msola.germantrias@gencat.cat (M. Solà Suárez), andreafernandez8@gmail.com (A. Fernández Pujol), mluna.germantrias@gencat.cat (M.A. Luna Tomás), 21127jii@gmail.com (J.F. Julián Ibáñez).

¹ Germans Trias Hospital Address: Carretera de Canyet s/n, Post Code: 08916, Badalona, Barcelona, Spain.

<https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.10.017>

Received 31 January 2019; Received in revised form 18 April 2019; Accepted 28 October 2019

Available online 4 November 2019

0960-7404/© 2019 Published by Elsevier Ltd.

In this overwhelming tendency towards minimally invasive surgery, the ultimate goal for breast surgery would be to perform scarless surgery from a frontal view with similar safety and oncologic profiles, efficacy and long-term outcomes as standard surgery. The aim of this report is to show the new approach of the pneumoendoscopic surgery that could be the ideal illustration of possible achievement of this objective.

2. Material and methods

2.1. Patients

This is a pilot study in the Breast Pathology Unit of our hospital with the ethical department approval and informed consent of the patients.

For the inclusion criteria we selected four patients with breast neoplasia diagnosed by histological study after Core Needle Biopsy (CNB) of the mammary lesion and Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) of the axillary adenopathy guided by ultrasound. All of them received neoadjuvant treatment because they presented a positive pathologic result for carcinoma cells in axillary nodes. This patients were suitable for breast-conserving surgery assessed at our clinic's surgical-oncology multidisciplinary committee. They underwent pneumoendoscopic single-port skin-sparing transaxillary breast quadrantectomy, axillary dissection and an immediate reconstruction with a dorsal flap in 2014.

The exclusion criteria for the procedure was the presence of skin or pectoral muscle structures affection.

Patients' age, tumor stage and tumor location were registered. Operative time, accessory incision, complications and pathological results were analyzed. Four years of follow up have been completed.

2.2. Surgical method

Prior to surgery, radiological marking of breast lesions was performed by placing external guides and a cutaneous mark of the situation of the lesion (Fig. 1). The patient was placed in lateral position with the arm abducted.

An axillary 3-cm-long incision along the midaxillary line is performed (Fig. 2A). Afterward, through the same incision an initial dissection was carried out to create enough space to introduce the Single port device (Fig. 2B). Next, the Single port device with three 10 mm ports was inserted and a pneumoendoscopic cavity was created using carbon dioxide at pressures ranging from 3 to 6 mmHg (Fig. 2C). The pneumoendoscopic view was obtained through a 30° 10-mm-diameter endoscope. The creation of artificial cavity eases the access to the tissues facilitating dissection, identification of structures and control of hemorrhages (Fig. 2D).

Then, the superficially dissection through the subcutaneous tissue was performed. Ensuring that enough tissue thickness was left to avoid skin necrosis and following the skin and nipple sparing usual technique

using either section or sealing devices. Once the resection area marked with external guides were reached, the dissection continued deeply until pectoral muscle fascia. Progress is made with the dissection of the pectoral aponeurosis from lateral to medial. Next, the pneumoendoscopic medial section was carried out. This has been by far the most difficult part of the procedure as a perpendicular section has to be carried out in a limited space with little mobility. Moreover, this area usually contains a retroareolar hard glandular or fibrotic tissue. During the entire operation an external guidance by palpation was necessary to assess the limits of the resection (Fig. 2E).

When the quadrantectomy is done we performed the specimen extraction through the mini SILS disposable removing only the cover to prevent metastases implants during this procedure (Fig. 2F).

After that, axillary dissection at levels 1 and 2 was performed through the same incision.

Finally, the dorsal flap was prepared endoscopically (Fig. 2G) and then pneumoendoscopically (Fig. 2H). After the dissection the dorsal flap was mobilized forward through the same incision. A drain was placed in the dorsal resection area.

The incisions were closed using 3/0 and 5/0 absorbable sutures and cyanoacrylate glue.

3. Results

Mean patient age was 53 years old (range from 48 to 63 years old) (Table 1).

The four patients received axillary dissection, quadrantectomy and immediate reconstruction with a Latissimus Dorsi flap by pneumoendoscopic Single port access. The mean operative time was 290 min (range, 240–315 min) (Table 2).

There were no perioperative complications; however, in one case, a periareolar incision was performed in order to section the medial limit of the specimen due to hard fibrosis and in other case an accessory dorsal incision was necessary to complete the dorsal flap reconstruction (Table 2).

All patients had a satisfactory recovery after surgery. Mean hospital stay was 3,2 days. In outpatients' control one minor complication was observed: in all patients we found the usual seroma in the dorsal area which required drainage. No major complications were observed.

Surgical margins of all cases were pathologically negative. The final pathology of the specimens was four infiltrative ductal carcinoma, with one of them presenting infiltrative lobular carcinoma too and the mean size of the tumors was 2'35 cm (Table 2).

After a personal interview, all patients report being satisfied with the aesthetic result (Figs. 3 and 4).

There were no recurrences neither complications after at least four years of follow up.



Fig. 1. The external guides of one patient.

A) Frontal view of the patient with the cutaneous mark and the two external guides. B) Lateral view of the patient with the cutaneous mark and the two external guides.

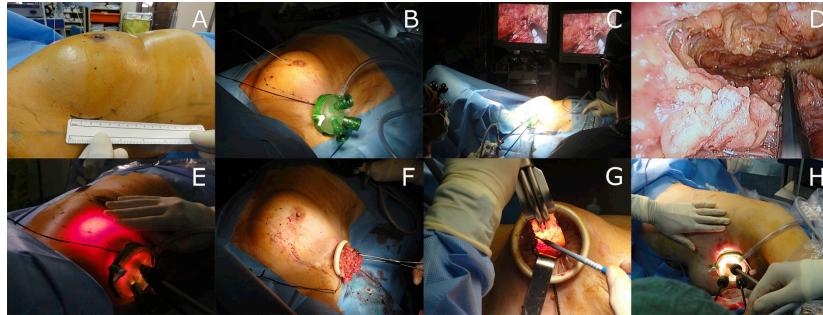


Fig. 2. The surgical technique.

- A) The axillary incision mark of 3 cm along the midaxillary line.
- B) Introduction of the mini SILS gelport device.
- C) Pneumoendoscopic cavity was created and the dissection started.
- D) Pneumoendoscopic view of the cavity while the dissection was performed.
- E) External guidance by palpation realized by the surgeon and the first assistant.
- F) Specimen extraction through the SILS dispositive removing only the cover.
- G) Dorsal flap was prepared endoscopically and mobilized forward through the same incision.
- H) Dorsal flap was dissected also pneumoendoscopically through the same incision.

Table 1
Characteristics of patient and tumor.

Case Number	Age	Tnm
1	48	pT2N1aMO
2	49	PT2N1aMO
3	63	pT2N1aMO
4	52	pT1cN1aMO

4. Discussion

The endoscopic approach is used as an alternative to conventional surgery in some instances, nevertheless recently this technique has not yet been established as the gold standard in breast surgery. In our opinion, the insufflation of CO₂ under low pressure (range) creates an artificial space that reminds to that to the laparoscopy in both the thoracic and abdominal cavity on a reduced scale. That space represents the difference between pneumoendoscopy and endoscopy/videoendoscopy. The cavity created with low pressure makes provides a feasible way to identify the anatomical structures, dissection and haemostasis. Whereas, this leads to extensive procedures like the ones mentioned in the pilot study.

One of the most important points is the accurate oncological result. Comparing both the patients in this pilot study and those in the bibliographic research, the oncological safety and margin involvement are similar than that of the open surgery [1-10].

Speaking about the aesthetic side, the use of a single axillary incision enables the surgeon to perform a precise surgery with no visible frontal

scars. Subsequently, this improves patients' quality of life, for example, by improving their self-esteem. With regards to the former, in order to accomplish this objective, an immediate reconstruction is mandatory. Secondly, prosthetic reconstruction is a reasonable option after a complete mastectomy, however, in our patients we carried out breast-conserving surgery. Dorsal flaps appear to be the technique of choice in order to repair the breast defect with reference to the size of the lesions and the volume of the breast glands; even a 2 cm lesion may require breast reconstruction when presented on a small breast.

Our pilot study has several limitations, namely, low patient numbers and the surgical learning curve yielding longer operative times than would be expected in open surgery. As these are the first patients to be treated in our center we expect to improve the operative time as greater experience is gathered. A further criticism is that the use of these materials implies an increase in surgical costs. In that way Fukuma et al. [11] published about the nearly 20-year experience with endoscopic breast surgery in Japan. They concluded that the equipment size has been reduced and procedures have been simplified. Furthermore, it is not possible to achieve the same aesthetic result if such minimally invasive methods are not employed and this should be taken into account when considering costs.

In the last two decades, many minimally invasive procedures have been described in the medical literature. With the development of laparoscopic instruments endoscopic breast surgery was first reported in the 1990 [12] and has been performed in Japan since 1996 [13,14]. In 1998, Kitamura et al. [15] published 6 cases of benign pathology using pneumatic cavity. After that, Liu et al. [16] publishes 18 new cases of benign lesions excisions using the same technique. The literature

Table 2
Clinical data of the surgery and anatomopathological results.

case number	Operation time	Accessory incision	Complications	Surgical margins	Pathology result	Size	Axilar affection
1	240	Subscapular	no	negative	CDI	4 cm	0/12
2	315	no	no	negative	CDI	3 cm	0/10
3	310	Periareolar	no	negative	CDI	3 cm	3/10
4	280	no	no	negative	CDI, CLI	1,8 cm	3/15

CDI: Infiltrative ductal carcinoma.

CLI: Infiltrative lobular carcinoma.

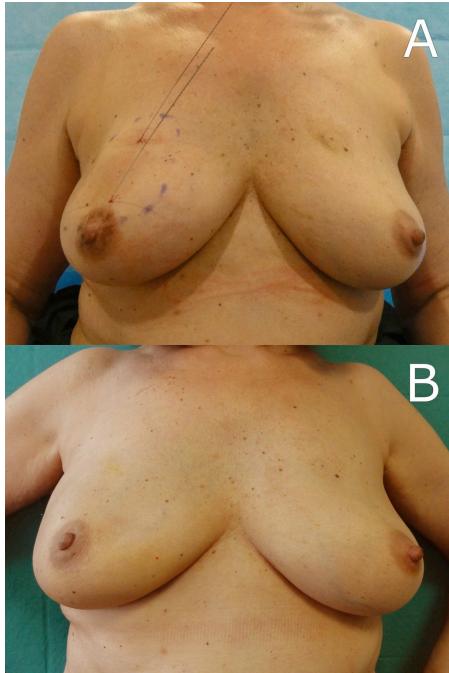


Fig. 3. Frontal view of one patient.
A) Before the surgery.
B) Two weeks after the surgery.

describes a wide range of endoscopic techniques that do not create any cavity using CO₂. For example the transaxillary technique for benign breast lesions [17], the endoscopic nipple-sparing mastectomies using retractors [18] or using single-axillary incision with an endoscopic assisted hybrid technique [8], the video-assisted skin sparing breast-conserving surgery for breast cancer [1], the endoscopy-assisted breast conserving surgery [3-5-7], the videoendoscopic single-port breast surgery with immediate reconstruction by prostheses [19] and the use a combinative of Mammotome and endoscopic surgery to perform the resection of breast cancer in early stage [4]. Some authors

have been used a similar latissimus dorsal reconstruction technique that our pilot study but endoscopically [20-22]. We carried out that reconstruction pneumoendoscopically and with more experience it could also be all performed without any accessory dorsal incisions.

As observed, the pneumoendoscopic technique is exceptional in the literature [15,16]. The introduction of robotic surgery may also have potential uses with a pneumoendoscopic approach. Toesca et al. [9,10] published the first robotic nipple-sparing mastectomy in breast cancer with the a Single port laparoscopic device, and subsequently Lai et al. [23] also published using the same technique.

In all breast surgical procedures using endoscopic and pneumoendoscopic techniques causes some controversy regarding dissection: Some authors recommend starting the tumorectomy or mastectomy with the pectoral fascia dissection and not upside-down [5,6,8,24,25]. However, others (ourselves included) preferred to start from the skin flap to the pectoral fascia, without any technical difficulty [9,10,19,23]. We believe that the pneumoendoscopic approach using the Single port device is feasible, reproducible and simple, and could enable progress in the application of minimally invasive techniques in breast surgery.

We had a robust follow-up as recommended by our ethical committee of at least 3 years to internally validate this technique. Our encouraging results have identified the need for a comparative study between pneumoendoscopic procedure and open conventional procedure.

From our point of view, there are several advantages for pneumoendoscopic surgery compared to conventional open surgery. These include a smaller incision, enhanced visualization and less tissue trauma and equivalent local control of the disease. We have selected patients who require extensive breast surgery requiring reconstruction and axillary surgery, as we believe that they have more to benefit from this surgical approach.

In conclusion, although there is often hesitation in the uptake of innovative techniques generate hesitation at their beginnings and are liable to improve, we believe that pneumoendoscopic single-port breast surgery can be suitable for a wide range of breast diseases. This includes large benign tumors and extended malignant disease without skin invasion improving today's recovery and aesthetic outcomes with the same oncologic results than open surgery. Nevertheless, more studies need to be done to validate these hypotheses.

Funding

Funding received for this work from: National Institute of Health (NIH) of Catalonia: ICS (Institut Català de la Salut)

Author contribution

- Blay Aulina, Lidia: Database adaptation, analysis and interpretation of the results, surgeon, article writing.
- Cremades Pérez, Manel: Database adaptation, analysis and

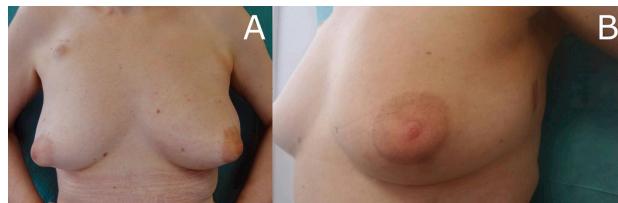


Fig. 4. Frontal and lateral view of other patient one month after surgery.
A) Frontal view
B) Lateral view.

interpretation of the results, surgeon, article writing.

- Navinés Lopez, Jordi: Study design, surgeon, critical review and approval of the final version.

- Pascual Miguel, Iciar: critical review and approval of the final version.

- Carrasco López, Cristian: Surgeon, critical review and approval of the final version.

- Mariscal Martínez, Antonio: critical review and approval of the final version.

- Solà Suarez, Montserrat: critical review and approval of the final version.

- Fernández Pujol, Andrea: critical review and approval of the final version.

- Miguel angel Luna: critical review and approval of the final version.

- Julián Ibáñez, Joan Francesc: Study design, surgeon, analysis and interpretation of the results, critical review and approval of the final version.

Declaration of competing interest

There is no conflict of interest.

References

- [1] H. Nakajima, I. Fujiwara, N. Mizuta, K. Sakaguchi, Y. Hachimine, J. Magae, Video-assisted skin-sparing breast-conserving surgery for breast cancer and immediate reconstruction with autologous tissue: clinical outcomes, *Ann. Surg. Oncol.* 16 (7) (2009) 1982–1989, <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0429-1>.
- [2] D.R. Leff, R. Vashist, G. Yonue, M. Keshgar, G.-Z. Yang, A. Darzi, Endoscopic breast surgery: where are we now and what might the future hold for video-assisted breast surgery? *Breast Canc. Res. Treat.* 125 (3) (2011) 607–625, <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1258-4>.
- [3] H. Takahashi, T. Fujii, S. Nakagawa, et al., Usefulness of endoscopic breast-conserving surgery for breast cancer, *Surg. Today* 44 (11) (2014) 2037–2044, <https://doi.org/10.1007/s00595-013-0767-2>.
- [4] Y. Xu, J. Ming, Y. Zhou, X. Qi, L. Fan, J. Jiang, Mammatome-assisted endoscopic breast-conserving surgery: a novel technique for early-stage breast cancer, *World J. Surg. Oncol.* 12 (2014) 99, <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-99>.
- [5] M. Saimura, S. Mitsuyma, K. Anan, et al., Endoscopy-assisted breast-conserving surgery for early breast cancer, *Asian J. Endosc. Surg.* 6 (3) (2013) 203–208, <https://doi.org/10.1111/ases.12018>.
- [6] H.-W. Lai, S.-T. Chen, D.-R. Chen, et al., Current Trends in and Indications for Endoscopy-Assisted Breast Surgery for Breast Cancer: Results from a Six-Year Study Conducted by the Taiwan Endoscopic Breast Surgery Cooperative Group, 2016, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150310>.
- [7] H.-W. Lai, H.-Y. Lin, S.-L. Chen, S.-T. Chen, D.-R. Chen, S.-J. Kuo, Endoscopy-assisted surgery for the management of benign breast tumors: technique, learning curve, and patient-reported outcome from preliminary 323 procedures, *World J. Surg. Oncol.* 15 (1) (2017) 19, <https://doi.org/10.1186/s12957-016-1080-5>.
- [8] H.-W. Lai, S.-L. Lin, S.-T. Chen, et al., Single-axillary-incision endoscopic-assisted hybrid technique for nipple-sparing mastectomy: technique, preliminary results, and patient-reported cosmetic outcome from preliminary 50 procedures, *Ann. Surg. Oncol.* 25 (5) (2018) 1340–1349, <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6383-z>.
- [9] A. Toesca, N. Peradze, A. Manconi, et al., Robotic nipple-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer: feasibility and safety study, *Breast* 31 (2017) 51–56, <https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.10.009>.
- [10] A. Toesca, N. Peradze, V. Galimberti, et al., Robotic nipple-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with implant, *Ann. Surg.* 266 (2) (2017) e28–e30, <https://doi.org/10.1097/SLA.00000000000001397>.
- [11] E. Fukuma, Present situation and future of endoscopic breast surgery for breast disease, *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 116 (5) (2015) 316–319, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530773/>, Accessed August 22, 2018.
- [12] F.F. Eaves, J. Bostwick, F. Nahai, D.R. Murray, T.M. Stylopoulos, G.W. Carlson, Endoscopic techniques in aesthetic breast surgery. Augmentation, mastectomy, biopsy, capsulotomy, capsulorraphy, reduction, mastopexy, and reconstructive techniques, *Clin. Plast. Surg.* 22 (4) (1995) 683–695, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530773/>, Accessed July 8, 2018.
- [13] K. Kitamura, H. Inoue, M. Ishida, J. Kinoshita, M. Hashizume, K. Sugimachi, Endoscopic extirpation of benign breast tumors using an extramammary approach, *Am. J. Surg.* 181 (3) (2001) 211–214, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530773/>, Accessed July 8, 2018.
- [14] Y. Tamaki, Y. Nakano, M. Sekimoto, et al., Transaxillary endoscopic partial mastectomy for comparatively early-stage breast cancer. An early experience, *Surg. Laparosc. Endosc.* 8 (4) (1998) 308–312, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530773/>, Accessed July 8, 2018.
- [15] K. Kitamura, M. Hashizume, K. Sugimachi, et al., Early experience of endoscopic extirpation of benign breast tumors via an extra-mammary incision, *Am. J. Surg.* 176 (3) (1998) 235–238, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530773/>, Accessed July 8, 2018.
- [16] H. Liu, C.-K. Huang, P.-C. Yu, et al., Retromammary approach for endoscopic resection of benign breast lesions, *World J. Surg.* 33 (12) (2009) 2572–2578, <https://doi.org/10.1007/s0268-009-0225-x>.
- [17] B. Agarwal, S. Agarwal, M. Gupta, K. Mahajan, K. Mahajan, Transaxillary endoscopic excision of benign breast lumps: a new technique, *Surg. Endosc.* 22 (2) (2008) 407–410, <https://doi.org/10.1007/s00464-007-9435-1>.
- [18] N. Sakamoto, E. Fukuma, K. Hige, et al., Early results of an endoscopic nipple-sparing mastectomy for breast cancer, *Ann. Surg. Oncol.* 16 (12) (2009) 3406–3413, <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0661-8>.
- [19] M. Tukenmez, B.C. Özden, O. Ağaçoglu, et al., Videoeendoscopic single-port nipple-sparing mastectomy and immediate reconstruction, *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 24 (2) (2014) 77–82, <https://doi.org/10.1089/lap.2013.0172>.
- [20] J. Muñoz I Vidal, T.A.G. Rodrigues, J.M. Serra Payro, J.M. Vilials Vilials, M. Dewever, Immediate single-stage endoscopic latissimus dorsi breast and nipple reconstruction, *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open* 2 (3) (2014) e122, <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000000067>.
- [21] J. Muñoz I Vidal, T.A. Gomes Rodrigues, C. Carrasco Lopez, et al., Endoscopically harvested latissimus dorsi: a scarless technique in immediate partial breast reconstruction, *Eur. J. Plast. Surg.* 36 (10) (2013) 627–632, <https://doi.org/10.1007/s00238-013-0842-3>.
- [22] J.M. Serra-Renom, J.M. Serra-Mestre, L. Martínez, F. D'Andrea, Endoscopic reconstruction of partial mastectomy defects using latissimus dorsi muscle flap without causing scars on the back, *Aesthet. Plast. Surg.* 37 (5) (2013) 941–949, <https://doi.org/10.1007/s00266-013-0192-3>.
- [23] H.-W. Lai, S.-L. Lin, S.-T. Chen, et al., Robotic nipple-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with gel implant, *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open* 6 (6) (2018), e1828, <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001828>.
- [24] A. Currie, K. Chong, G.L. Davies, R.S. Cummins, Ultrasonic dissection versus electrocautery in mastectomy for breast cancer – a meta-analysis, *Eur. J. Surg. Oncol.* 38 (10) (2012) 897–901, <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.05.006>.
- [25] H. Takahashi, T. Fujii, S. Nakagawa, et al., Usefulness of endoscopic breast-conserving surgery for breast cancer, *Surg. Today* 44 (11) (2014) 2037–2044, <https://doi.org/10.1007/s00595-013-0767-2>.

ANÁLISIS E IMPACTO DE LA VARIABILIDAD QUIRÚRGICA EN EL CÁNCER DE MAMA

PhD Thesis

Autor:

Lidia Blay Aulina

Lydia.blay@gmail.com

UAB, Universitat Autònoma de Barcelona
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología,
Medicina Preventiva y Salud Pública

Diseño gráfico, diseño de la portada y maquetación:
Marc Salinas/Ester Benedit
<https://wetraphic.com/>

1^a Edición
Barcelona, diciembre 2021
