

MARA Cruellas Lapeña

Análisis coste-efectividad sobre la  
realización de mastectomía  
contralateral profiláctica en  
pacientes con edad igual o menor  
de 60 años diagnosticadas de  
cáncer de mama unilateral no  
portadoras de mutación germinal

Director/es

Andrés Conejero, Raquel  
Gil Romea, Ismael

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD SOBRE LA  
REALIZACIÓN DE MASTECTOMÍA  
CONTRALATERAL PROFILÁCTICA EN  
PACIENTES CON EDAD IGUAL O MENOR DE 60  
AÑOS DIAGNOSTICADAS DE CÁNCER DE MAMA  
UNILATERAL NO  
PORTADORAS DE MUTACIÓN GERMINAL EN LOS

Autor

MARA Cruellas Lapeña

Director/es

Andrés Conejero, Raquel  
Gil Romea, Ismael

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**Escuela de Doctorado**

Programa de Doctorado en Medicina

2022



---

ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD SOBRE LA REALIZACIÓN DE  
MASTECTOMÍA CONTRALATERAL PROFILÁCTICA EN PACIENTES  
CON EDAD IGUAL O MENOR DE 60 AÑOS DIAGNOSTICADAS DE  
CÁNCER DE MAMA UNILATERAL NO PORTADORAS DE MUTACIÓN  
GERMINAL EN LOS GENES *BRCA1/2*

---

Autora

Mara Cruellas Lapeña



Facultad de Medicina  
**Universidad** Zaragoza

2022





**Universidad**  
Zaragoza



**Universidad Zaragoza**

Facultad de Medicina

**ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD SOBRE LA  
REALIZACIÓN DE MASTECTOMÍA CONTRALATERAL  
PROFILÁCTICA EN PACIENTES CON EDAD IGUAL O  
MENOR DE 60 AÑOS DIAGNOSTICADAS DE CÁNCER  
DE MAMA UNILATERAL NO PORTADORAS DE  
MUTACIÓN GERMINAL EN LOS GENES *BRCA1/2***

Autora

Mara Cruellas Lapeña

Directores

Raquel Andrés Conejero

Ismael Gil Romea

2022





A mis padres

## **Agradecimientos**

Quería agradecer a mis directores de tesis, la Dra. Andrés y el Dr. Gil, por su apoyo, disponibilidad y guía a lo largo de la realización de esta tesis. Sin su dedicación no hubiera sido posible.

En especial quería agradecer a la Dra. Andrés, no solo que confiara en mí para el desarrollo de este trabajo, sino también por animarme a continuar. Gracias por su labor a lo largo de los años de residencia compartiendo conmigo su experiencia, ilusión y trabajo diario.

A Luis Mariano, por su paciencia y su ayuda en el cálculo estadístico; parte fundamental en el desarrollo de esta tesis.

Gracias al Servicio de Oncología médica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. A todos los adjuntos que formaron parte de mi formación por sus enseñanzas no sólo médicas sino también humanas. A la Dra. Isla porque su trabajo y actividad investigadora son un modelo a seguir. A mis compañeros residentes por todos los momentos compartidos y por su amistad. Especial mención a Patricia y Ana, que son parte de mi familia en Barcelona.

A la Unidad de Cáncer hereditario del Hospital Universitario Vall d'Hebron por su acogida desde el primer momento y porque es un placer trabajar a su lado. A la Dra. Balmaña por darme la oportunidad de formar parte de este grupo, por su profesionalidad y amplios conocimientos; y por transmitirme la ilusión por seguir avanzando. A la Unidad de mama del Hospital Universitario Vall d'Hebron, gran equipo de profesionales y en especial a la Dra. Bellet por ser una fuente de sabiduría, por su cariño y confianza.

A mis amigas, por su amistad, risas y consejos, tan necesarios siempre. A Pablo, que comparte su vida y sueños conmigo, por su rigurosidad en los detalles, por ser fundamental y por su generosidad al apoyarme en todos mis proyectos. A mi familia; especialmente a mi tío Miguel por estar siempre presente y a mi prima Inés, a quien le deseo mucho ánimo en este bonito, pero a veces duro camino que es la medicina. A mis padres por su incondicional apoyo, por su sacrificio y esfuerzo, por ser la fuerza que no me deja caer y por los valores que me han inculcado y que me han hecho ser quien soy.



## Abreviaturas

**AVAC:** Año de vida ajustado por calidad

**AVAD:** Año de vida ajustado por discapacidad

**CC:** Cirugía conservadora

**CDI:** Carcinoma ductal infiltrante

**CDIS:** Carcinoma de mama in situ

**CLI:** Carcinoma lobulillar infiltrante

**CM:** Cáncer de mama

**CMC:** Cáncer de mama contralateral

**CMTN:** Cáncer de mama triple negativo

**DC:** Docetaxel-Ciclofosfamida

**EBCTCG:** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

**FAC:** 5-Fluoracilo-Adriamicina-ciclofosfamida

**GRD:** Grupos relacionados por el diagnóstico

**HT:** Hormonoterapia

**ICER:** Ratio de coste eficacia incremental

**IQR:** Rango intercuartílico

**MCP:** Mastectomía contralateral profiláctica

**MU:** Mastectomía unilateral

**No-MCP:** No mastectomía contralateral profiláctica

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PET:** Tomografía por emisión de positrones

**PRS:** Polygenic Risk Score

**QT:** Quimioterapia

**QTA:** Quimioterapia adyuvante

**QTNA:** Quimioterapia neoadyuvante

**RE:** Receptores de estrógeno

**RMN:** Resonancia magnética nuclear

**RP:** Receptores de progesterona

**RR:** Riesgo relativo

**RT:** Radioterapia

**SEER:** Surveillance, Epidemiology, and End Results

**TAC:** Docetaxel-Adriamicina-Ciclofosfamida

**TC:** Tomografía axial computarizada

**WE CARE:** Women's Environment, Cancer and Radiation Epidemiology

## Índice

1. Introducción .....	9
1.1. Tratamiento quirúrgico en estadios precoces .....	10
1.2. Tipos reconstrucción mamaria .....	15
1.3. Mastectomía contralateral profiláctica y riesgo de CMC .....	18
1.4. Estudios coste-efectividad .....	27
2. Hipótesis .....	42
3. Objetivos .....	43
4. Material y métodos .....	44
4.1. Población y diseño del estudio .....	45
4.2. Variables del estudio .....	47
4.3. Costes .....	49
4.4. Análisis estadístico .....	54
4.5. Consideraciones éticas .....	56
5. Resultados .....	57
5.1. Incremento en la tasa de MCP .....	58
5.2. Análisis descriptivo de las variables relacionadas con la cirugía .....	59
5.3. Análisis descriptivo de las variables relacionadas con la neoplasia de mama .....	60
5.4. Análisis descriptivo de las variables relacionadas con el tratamiento .....	62
5.5. Análisis descriptivo de las variables relacionadas con el desarrollo de eventos .....	63
5.6. Estudio comparativo entre subgrupos .....	64
5.7. Estudio de incidencia acumulada de evento .....	65
5.8. Análisis de supervivencia libre de evento .....	66
5.9. Análisis de costes .....	67
5.10. Análisis de coste-efectividad .....	68
6. Discusión .....	70
6.1. Tasa de MCP y estudio de supervivencia .....	71
6.2. Población a estudio .....	73
6.3. Características de los subgrupos y factores relacionados con MCP .....	74
6.4. Estudios de costes y coste-efectividad .....	76
7. Conclusiones .....	80
8. Referencias bibliográficas .....	83
9. Anexo 1 : TNM AJCC 8ª edición .....	92

# **1.Introducción**

El cáncer de mama (CM) es la segunda neoplasia más frecuente y la cuarta causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada en mujeres contando con 2.26 millones de nuevos casos en 2020 a lo largo del mundo. También es la causa principal de mortalidad por cáncer entre las mujeres<sup>1,2</sup>

### **1.1. Tratamiento quirúrgico en estadios precoces**

En estadios precoces la cirugía conservadora es el tratamiento de primera elección<sup>3</sup>. La cirugía conservadora (CC) consiste en la resección del tejido tumoral con la conservación del tejido mamario no afecto, a menudo acompañada de técnicas de cirugía plástica u oncoplastia<sup>4</sup>. En aquellas lesiones en las que se requieran resecciones más extensas, las técnicas oncoplásticas permiten reducir el impacto en la estética especialmente en mujeres con mamas voluminosas, ratio tumor/tamaño mamario desfavorable o por las implicaciones estéticas secundarias a la localización tumoral (tumor central o inferior)<sup>3</sup>. La mastectomía es la resección completa mamaria y normalmente se acompaña de la reconstrucción mamaria inmediata<sup>4</sup>. Hay varios tipos de mastectomía que se diferencian en la extensión de la resección. Distinguimos la mastectomía radical, la mastectomía radical modificada, la mastectomía conservadora de piel y la mastectomía conservadora del complejo areola-pezones<sup>5</sup>.

La mastectomía bilateral reductora de riesgo es la resección de ambas mamas sin que haya un diagnóstico previo de cáncer de mama y por lo tanto, puede estar indicado en aquellos subgrupos de pacientes con alto riesgo de desarrollo de CM. La mastectomía contralateral reductora de riesgo es la resección de la mama contralateral sana tras el diagnóstico de un cáncer de mama unilateral. El objetivo de esta cirugía es reducir la incidencia de cáncer de mama contralateral (CMC)<sup>6</sup>.

La cirugía conservadora seguida de radioterapia (RT) postoperatoria se ha postulado como estándar de tratamiento para el cáncer de mama en estadio precoz evolucionando

desde métodos más radicales. Ha sustituido a la mastectomía radical y radical-modificada de Halsted. La mastectomía radical también conocida como mastectomía de Halsted consiste en la resección en bloque del tejido mamario, la piel que lo cubre, el músculo pectoral mayor, menor y fascia, y los ganglios linfáticos regionales de los niveles axilares I, II y III en un intento de resección de toda célula tumoral potencialmente presente en base de la hipótesis de diseminación centrífuga tumoral. Esta técnica quirúrgica fue considerada el “gold standard” para el manejo quirúrgico del cáncer de mama durante más de 70 años. Más adelante se propuso incluir la resección de los ganglios mamarios internos en lo que se conoce como la mastectomía de Halsted extendida. Ambas fueron abandonadas posteriormente tras demostrar que no ofrecían ninguna ventaja en resultados oncológicos y resultaban en una mayor morbilidad<sup>5</sup>. La mastectomía radical modificada incluye la resección de la mama, la piel que la recubre, la fascia del músculo pectoral mayor y los ganglios regionales axilares del nivel I y II. Posteriormente, con la técnica del ganglio centinela se omitió la resección ganglionar axilar sistemática. La mastectomía total simple incluye la resección mamaria y de la piel pero conserva los músculos pectorales y los ganglios axilares. La detección temprana, la mejoría en el conocimiento de la biología de la enfermedad y su diseminación, el progreso de las técnicas quirúrgicas y la importancia de mantener la calidad de vida de las pacientes con reconstrucción mamaria llevaron al desarrollo de la mastectomía subcutánea con reconstrucción inmediata. La mastectomía subcutánea conservadora de piel incluye la resección completa del parénquima mamario con el complejo areola-pezón preservando la mayor parte de la piel que la cubre para facilitar la reconstrucción inmediata. Posteriormente, se puede realizar un segundo procedimiento de reconstrucción o tatuaje del complejo areola-pezón. Con la mastectomía conservadora del complejo areola-pezón tanto la piel como el complejo areola-pezón son preservados. Durante la cirugía, algunos cirujanos realizan una evaluación histológica del margen retroareolar mediante biopsia intraoperatoria<sup>5</sup>.



La cirugía conservadora fue estandarizada tras la demostración de Patey y Dyson que observó que era equivalente en tasas de supervivencia global y libre de enfermedad. Inicialmente, en el ensayo clínico NSABP B-04 se comparó la mastectomía radical sin radiación con la mastectomía simple con radiación y con la mastectomía simple sin radiación. Las pacientes sin afectación ganglionar eran randomizadas a cualquiera de los tres grupos; mientras que las pacientes con enfermedad ganglionar eran randomizadas al grupo de mastectomía simple con radiación o mastectomía radical. No se demostró ninguna ventaja con la realización de la mastectomía radical al no observar diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de enfermedad a distancia o supervivencia global entre los tres grupos<sup>7</sup>. Posteriormente, el ensayo NSABP B-06 comparó la tumorectomía con o sin irradiación con la realización de mastectomía concluyendo que la tumorectomía seguida de irradiación es un tratamiento apropiado para el CM en estadio precoz<sup>8</sup> (Figura 1). Tras un seguimiento de 20 años se observó que la incidencia acumulada de recidiva tumoral ipsilateral fue del 14.3% en mujeres con CC e irradiación posterior, aumentando a un 39.2% en el subgrupo de mujeres con cirugía sin irradiación ( $p < 0.001$ ). No se observaron diferencias en supervivencia libre de enfermedad, libre de enfermedad a distancia o supervivencia global entre los 3 subgrupos. El estudio concluyó que la CC seguido de radioterapia era un tratamiento apropiado para las mujeres con CM en estadio precoz.

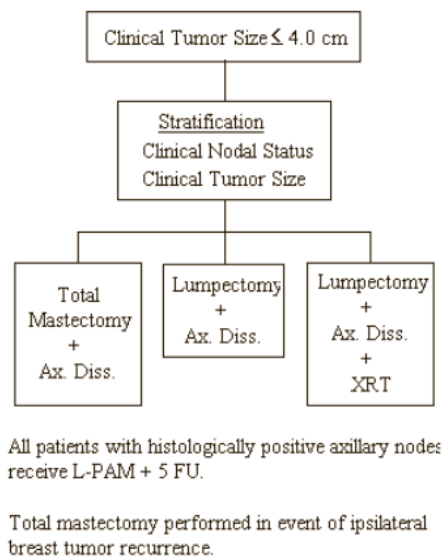


Figura 1. NSABP B-06 Clinical trial

La cirugía conservadora ofrece ventajas como la preservación de la imagen corporal, mejor calidad de vida con respecto a la mastectomía y la reducción de morbilidades psicológicas. Sin embargo, hasta el 30% de las pacientes muestran deformidades residuales como retracción de la piel, retracción del complejo areola-pezón o asimetría con respecto a la mama contralateral. Las principales indicaciones son cáncer de mama en estadio temprano, carcinoma ductal in situ y cáncer de mama localmente avanzado tras respuesta al tratamiento neoadyuvante con quimioterapia (QT) <sup>9,10</sup>.

Las contraindicaciones para realizar CC incluyen haber recibido radioterapia previa en la mama o pared torácica u otras contraindicaciones para recibir radioterapia, tumores multicéntricos, incapacidad de obtención de márgenes libres, imposibilidad de realización de cirugía oncoplástica conservadora, o la presencia de un tumor grande en relación con el tamaño de la mama <sup>3,10,11</sup>.

En los casos en los que es necesario realizar mastectomía, las opciones que han demostrado ser oncológicamente seguras son la mastectomía conservadora de piel y las mastectomía conservadora de piel y complejo areola-pezón<sup>10</sup>. La mastectomía con

preservación del complejo areola-pezón ha demostrado mejorar los resultados estéticos de las pacientes y puede ser ofrecido a mujeres con tumores de determinadas características considerándose una técnica oncológica segura y equivalente a las técnicas de mastectomía tradicional. Es una técnica quirúrgica que presenta bajas tasas de complicación y tasas equivalentes de recurrencia con respecto a las técnicas de mastectomía tradicionales. A diferencia de la mastectomía simple o la mastectomía conservadora de piel; en la mastectomía que preserva el complejo areola-pezón no se resecan las unidades ductolobulillares terminales. Sin embargo, se estima que sólo un 1% de las recurrencias tumorales ocurrirán tras el complejo areola-pezón, aunque esta cifra varía en las diferentes series analizadas. Esta técnica quirúrgica se puede ofrecer a pacientes con tumores únicos o multifocales que midan como máximo 3 cm y estén situados al menos a 2 cm del pezón y sin evidencia de patología en una muestra retroareolar. La afectación del pezón es anecdótica si el tumor está al menos a 2 cm del pezón. Los tumores multicéntricos tienen asociado hasta en un 30% de los casos la afectación del pezón<sup>6</sup>. Los resultados a largo plazo cuantificando el riesgo de recidiva local en el complejo areola-pezón preservado como consecuencia de la afectación oculta del pezón han sido evaluados. En un estudio que incluía un análisis retrospectivo de 944 pacientes con una mediana de seguimiento de 85 meses detectó 39 casos (4.1%) de recidiva en el complejo areola-pezón como primer evento tras la mastectomía. Se calculó una incidencia acumulada a los 5 años de recidiva a ese nivel del 3.5%. Tras el análisis multivariante los factores que se relacionaron con el riesgo de recidiva en el complejo areola-pezón fueron tumores multifocales o multicéntricos, expresión negativa de receptores hormonales, positividad para HER2, alto grado histológico y componente intraductal asociado extenso. Se concluye que estos factores deberían ser valorados antes de planificar este tipo de cirugía. En el análisis de supervivencia se observó que no había diferencias significativas entre las pacientes que recaían a ese nivel y las que no, en supervivencia libre de metástasis a distancia ni en supervivencia global<sup>12</sup>.

Ante el incremento de pacientes con CM que reciben tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y posteriormente en la cirugía se realiza mastectomía con preservación de piel o preservación del complejo areola pezón y reconstrucción inmediata se analizó la eficacia y seguridad de esta estrategia secuencial. Se comparó de forma retrospectiva en un estudio caso-control a 323 mujeres que fueron intervenidas con esta estrategia con 323 mujeres a las que se les realizó mastectomía convencional tras la quimioterapia neoadyuvante. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la tasa de recurrencia local, regional o a distancia ni en la supervivencia libre de recurrencia local a los 5 años, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de enfermedad metastática o supervivencia global<sup>13</sup>.

## **1.2. Tipos reconstrucción mamaria**

La reconstrucción mamaria puede ser con tejido alogénico (colocación de un expansor que en un segundo procedimiento es reemplazado por un implante o mediante la colocación directa de un implante en un único procedimiento), con tejido autólogo o una combinación de ambos. Asimismo, puede realizarse en el mismo acto quirúrgico de la mastectomía o realizarse en un segundo tiempo tras la resección quirúrgica<sup>5,14</sup>. La reconstrucción inmediata ofrece una mayor satisfacción y mejores resultados estéticos<sup>15</sup>. El tipo de reconstrucción depende de factores relacionados con la paciente como el índice de masa corporal, el hábito tabáquico, las características corporales como el tamaño y la forma de las mamas, las comorbilidades y la experiencia del cirujano en cada técnica<sup>5</sup>.

La reconstrucción con tejido autólogo puede permitir mejores resultados estéticos, y con la mejoría técnica la morbilidad tras la reconstrucción se ha visto reducida. Sin embargo, es un procedimiento más prolongado y técnicamente más dificultoso que la reconstrucción con implantes. La reconstrucción con tejido autólogo puede realizarse inmediatamente tras la mastectomía simple total o realizarse de forma retardada. La

reconstrucción retardada, en un segundo tiempo puede ayudar a reemplazar la piel fibrótica tras la cirugía y la RT postmastectomía y se considera el método de elección en caso de desarrollo de complicaciones severas tardías. Puede realizarse con el uso de colgajos pediculados o colgajos libres con anastomosis microquirúrgica de los vasos. Diferentes localizaciones de tejido donante pueden utilizarse siendo la más común el tejido abdominal que incluye el uso de colgajo libre de la arteria perforante epigástrica inferior profunda o el colgajo pediculado musculocutáneo transversal abdominal. Las ventajas de usar el tejido abdominal como tejido donante son varias como que provee suficiente tejido abdominal para el volumen mamario y además, el resultado abdominal es comparable al de una abdominoplastia. La reconstrucción con colgajo de perforante de la arteria epigástrica inferior profunda es el método de preferencia debido a los resultados estéticos superiores, duraderos y bien tolerados minimizando la morbilidad. Además, la cicatriz resultante respeta la unidad estética abdominal, aporta un adecuado suministro vascular y se asocia a menor riesgo de infección postquirúrgica y fallo en la reconstrucción en comparación con el uso de implantes. Con estos tipos de procedimiento si queda tejido residual glandular mamario suele estar localizado en el área de la piel de la mama / pared torácica conectada al colgajo y es en esta área en la que mayoritariamente tiene lugar las recurrencias locales en este tipo de reconstrucción<sup>5,15,16,17</sup>.

La reconstrucción con tejido alogénico se considera segura y coste-efectiva. La reconstrucción mediante implantes mamarios puede realizarse en un solo tiempo, es decir, al mismo tiempo que la resección oncológica sin la necesidad de uso de expansor o recambio del implante<sup>14</sup>. En comparación con la reconstrucción con tejido autólogo presenta mayor tasa de infección postquirúrgica, resultados menos naturales, riesgo de contractura capsular y de ruptura del implante habiéndose descrito tasas de reintervención de hasta el 30%<sup>15</sup>. Este tipo de cirugía tiene el mismo perfil de complicaciones postquirúrgicas que la reconstrucción en dos tiempos con expansores pero las tasas de complicación parecen ser superiores en relación con el desarrollo de

necrosis del colgajo, necesidad de reintervención o pérdida del implante. El riesgo de desarrollo de complicaciones aumenta si la paciente va a recibir radioterapia adyuvante y en estos casos la indicación de reconstrucción directa con implante es controvertida. La alta tasa de fallo en la reconstrucción con implantes asociado a la radioterapia postmastectomía ha postulado las técnicas de tejido autólogo como la técnica de elección para algunos cirujanos. La reconstrucción con tejido autólogo se asocia a menor tasa de complicación y mejores resultados cosméticos en el caso de recibir RT postmastectomía. Sin embargo, con esta técnica también hay más riesgo de desarrollo de necrosis del colgajo en comparación con las mujeres que no necesitan radioterapia, precisa de cirujanos expertos y se asocia con morbilidad adicional en la región donante. Para ello, se propone realizar en un primer tiempo la colocación de un expansor que se mantendría durante el tratamiento con radioterapia y en un segundo tiempo, tras 6 meses de haber completado la radioterapia, realizar la reconstrucción definitiva con tejido autólogo. En la reconstrucción con implante en un tiempo, el desarrollo de necrosis del colgajo puede requerir recambio del implante, puede comprometer el resultado estético, alarga el tiempo de recuperación, disminuye la calidad de vida, puede retrasar la administración de tratamiento adyuvante y aumentar el coste para el sistema de salud. Si la necrosis del colgajo ocurre durante la expansión, la deflación parcial del expansor puede permitir el desbridamiento quirúrgico y mantener la reconstrucción sin retirar el expansor. El mejor tiempo para la RT postmastectomía en cualquier tipo de reconstrucción es controvertido y en ocasiones la necesidad de dicho tratamiento no se puede determinar hasta el análisis patológico completo de la pieza quirúrgica y, por lo tanto, tras la cirugía<sup>5,14,17</sup>.

La reconstrucción basada en implantes incluye diferentes técnicas que varían en dependencia del número de procedimientos requeridos (en un solo tiempo o en dos tiempos), tipo de implante utilizado y la localización del implante en relación con el músculo pectoral mayor. En el caso de la reconstrucción con implantes en un solo tiempo, un implante permanente se inserta en el mismo tiempo que la mastectomía a

nivel prepectoral (anterior al músculo pectoral mayor) o subpectoral (posterior al músculo pectoral mayor) mientras que, en el procedimiento en dos tiempos, primero se coloca un expansor normalmente a nivel subpectoral en el momento de la mastectomía y en un segundo tiempo se recambia por un implante permanente. La reconstrucción inmediata con implantes tiene varias ventajas potenciales sobre la reconstrucción con expansor e implante posterior en dos tiempos ya que evita el expansor, evita una segunda cirugía, reduce el número de visitas y potencialmente mejora la calidad de vida de las pacientes. Además, el cambio por implante tras la expansión suele realizarse de media en el noveno mes postcirugía lo cual implica una carga significativa para muchas pacientes<sup>5,14,17</sup>.

Recientemente, se publicó un metaanálisis que incluía 1418 pacientes de 5 estudios y analizó la asociación entre la tasa de complicaciones tras la cirugía con reconstrucción inmediata y el riesgo de recurrencia loco regional o a distancia. La mayoría de las reconstrucciones inmediatas fueron con implantes, se detectó una tasa de complicaciones postquirúrgicas del 26.9% y se diagnosticaron 63 pacientes con recurrencia loco regional y 106 a distancia. A pesar de que el tiempo hasta recibir tratamiento adyuvante fue más prolongado entre las pacientes que desarrollaron complicaciones y se detectaron numéricamente más recidivas en este subgrupo, no hubo una asociación significativa entre el desarrollo de complicaciones y el riesgo de recurrencia o mortalidad, por lo que los autores concluyeron en base a estos resultados que las complicaciones postquirúrgicas tras la reconstrucción inmediata no se traducen en peores resultados oncológicos<sup>18</sup>.

### **1.3. Mastectomía contralateral profiláctica y riesgo de CMC**

El uso de la mastectomía contralateral profiláctica (MCP) se ha incrementado en los últimos años<sup>10,19,20,21,22</sup>. Las razones son multifactoriales y en parte relacionadas con el desconocimiento de la paciente de su riesgo real de desarrollo de CMC<sup>10</sup>.

La MCP se usa para minimizar el riesgo de desarrollo de CMC en pacientes con alto riesgo. La MCP estaría indicada en pacientes portadoras de mutación en línea germinal en *BRCA1/2* debido a su riesgo de CMC<sup>22,23</sup>. El riesgo estimado de desarrollo de CMC a los 20 años del diagnóstico del primer CM es del 40% para mujeres portadoras de mutación en *BRCA1* y del 26% para mujeres portadoras de mutación en *BRCA2* a partir de los datos de un estudio prospectivo que incluía a 6036 mujeres portadoras de mutación en *BRCA1* y a 3820 mujeres portadoras de mutación en *BRCA2*<sup>24</sup>. El diagnóstico del primer cáncer de mama en este subgrupo poblacional antes de los 40 años de edad se ha asociado a mayor riesgo de desarrollo de CMC<sup>25</sup>. Sin embargo, parece que solo un tercio de las pacientes en las que se realiza MCP son portadoras de mutación en estos genes en línea germinal<sup>22</sup>.

El incremento del uso de la MCP ha sido menos pronunciado en Europa con respecto al incremento observado en Estados Unidos<sup>26</sup>. Este aumento se ha producido a pesar de que la American Society of Breast Surgeons desaconsejara en 2016 la realización de MCP en aquellas mujeres con riesgo poblacional de desarrollo de CMC<sup>27</sup>. Aunque la MCP haya demostrado reducir el riesgo relativo de desarrollo de CMC en aproximadamente un 90-96%<sup>19,26</sup>, no hay evidencia sólida de que disminuya la mortalidad global<sup>26</sup> o aumente la supervivencia<sup>20,22,28</sup>.

En EEUU el incremento de las tasas de MCP ha sido del 7% de 2004 a 2012 (incrementándose desde el 5 al 12%) en aquellas mujeres diagnosticadas de cáncer de mama unilateral. En aquellas mujeres a las que se les propone la realización de mastectomía unilateral (MU) para el tratamiento del cáncer de mama, el incremento en el porcentaje de elección de MCP es incluso mayor, ascendiendo más de un 28% de 1998 a 2012 (desde <2% al 30%)<sup>29</sup>. El aumento secundario al uso de la resonancia magnética nuclear (RMN) mamaria en la estadificación del cáncer de mama (la RMN mamaria preoperatoria detecta en 9.3% de las mujeres una lesión en la mama contralateral) y la realización de test genético es marginal<sup>29</sup>, por lo que se infiere que



otras razones han influido en esta progresiva tendencia<sup>29</sup>. El incremento en las tasas de realización de MCP no parece estar siempre basado en el riesgo estimado de cáncer contralateral<sup>29</sup>.

El aumento en la tasa de realización de MCP también se ha objetivado en un reciente estudio canadiense, país con un sistema de salud diferente al estadounidense. Se trata de un estudio retrospectivo incluyendo a una cohorte de 172164 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama unilateral entre 1991 y 2013. Al 37.7% de las pacientes se les realizó mastectomía (unilateral y bilateral). De todas las mastectomías realizadas, el 13.7% fueron bilaterales (que corresponde al 5.1% de todas las cirugías del cáncer de mama unilateral). Si se comparaban las cifras de realización de mastectomía a lo largo de los años se observaba una disminución en la tasa de mastectomía en global (del 43.9% al 33.7%), con aumento de la tasa de mastectomía bilateral (del 4% al 25.2% de todas las mastectomías; del 1.7% al 8.5% de todos los casos de cáncer de mama unilateral). El incremento de la tasa de mastectomía bilateral fue en todos los grupos de edad exceptuando aquellos de 70 años o más. El mayor ascenso se observó en el subgrupo de edad que comprendía entre los 18 y los 39 años. El estudio multivariante demostró que los factores predictores de desarrollo de mastectomía bilateral fueron la edad joven al diagnóstico, la mayor tasa de ingresos económicos, proceder de comunidades de menor tamaño, menor estadio tumoral al diagnóstico (estadio 0-I), el subtipo histológico lobulillar, que la mastectomía se efectuara en un hospital con un equipo quirúrgico que realizara la reconstrucción mamaria y que la mastectomía fuera realizada en un hospital con personal quirúrgico en formación<sup>30</sup>.

Uno de las principales razones para decidir la opción de la MCP es la preocupación por el desarrollo de CMC, riesgo que puede estar sobreestimado. Sin embargo, en ausencia de mutaciones de predisposición al cáncer de mama/ovario hereditario, el riesgo

estimado de desarrollo de CM contralateral en mujeres con CM unilateral es del 0.5-1% por año<sup>19</sup> con un riesgo acumulado a lo largo de su vida entre el 2 y el 15%<sup>20</sup>.

Hemos de considerar que un porcentaje de las mujeres diagnosticadas de CM unilateral recibirán tratamiento con quimioterapia adyuvante o tratamiento endocrino adyuvante lo cual reduce el riesgo de desarrollar CMC. En este sentido, se publicó un metaanálisis realizado por el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), en el que se incluyeron pacientes de 20 ensayos clínicos (N : 21457) con cáncer de mama precoz comparando las mujeres que habían recibido tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante 5 años con las mujeres que no recibieron dicho tratamiento. En este estudio se observó que aquellas pacientes con CM con expresión de receptores de estrógeno (RE) positivos, el tratamiento con tamoxifeno redujo el riesgo de CMC más allá de los 10 años en un 38% (riesgo relativo (RR) 0.62)<sup>31</sup>. En otro estudio fundamentado en la base de datos de Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), se objetivó un descenso en las cifras de CMC en pacientes con CM con RE positivos a partir de 1985 - 1990 (con un porcentaje de cambio estimado anual de - 3.18%) concluyendo que este descenso posiblemente era secundario al uso del tratamiento hormonal adyuvante<sup>32</sup>. En un análisis que incluía a 634 pacientes con cáncer de mama contralateral y 1158 mujeres con cáncer de mama unilateral del estudio Women's Environment, Cancer and Radiation Epidemiology (WECARE) se exploró la asociación entre el riesgo de CMC y el uso de tratamiento adyuvante a largo plazo. La reducción de riesgo de CMC secundaria al tratamiento adyuvante con quimioterapia (RR = 0.57, 95% CI = 0.42 - 0.75) y al tratamiento adyuvante hormonal ((RR = 0.66, 95% CI = 0.50 - 0.88) persiste más allá de los 10 y 5 años tras el diagnóstico del CM inicial, respectivamente. Los autores también concluyen que la supresión de la función ovárica puede tener un papel en la asociación entre la quimioterapia y la reducción de riesgo de CMC<sup>33</sup>.

Debido al incremento de la tasa de realización de mastectomía bilateral para cáncer unilateral y la influencia del riesgo de desarrollo de CMC en la toma de decisión

quirúrgica, Giannakeas et al publicaron recientemente en la revista *British Journal of Cancer* un análisis del riesgo de CMC a partir de la base de datos SEER. Incluyeron a aquellas mujeres diagnosticadas entre 1990 y 2015 de cáncer de mama unilateral (CM invasivo y CM in situ) entre los 30 y los 80 años de edad. Se excluyeron a las mujeres con cáncer de mama estadio IV al diagnóstico, a las que no se les realizó cirugía o a aquellas pacientes que optaron por mastectomía bilateral al diagnóstico. Además, para evitar potenciales sesgos por un aumento de seguimiento en el momento del tratamiento y el diagnóstico de cáncer de mama sincrónico, empezaron el seguimiento tras los 6 primeros meses desde el diagnóstico excluyendo así a aquellas mujeres a las que se les diagnosticó cáncer de mama in situ o invasivo en los primeros 6 meses tras el diagnóstico inicial. El seguimiento se realizó hasta el desarrollo de cáncer de mama invasivo contralateral (no se incluía el cáncer de mama in situ), hasta cumplir 25 años de seguimiento, hasta que hubiera pérdida de seguimiento, hasta el fallecimiento de la paciente o hasta la finalización del periodo de estudio, lo que ocurriera primero. Se incluyeron 812851 pacientes, de las cuales el 81.2% habían sido diagnosticadas de CM invasivo y 18.8% de cáncer de mama in situ. En más del 50% de los casos se había optado por cirugía conservadora, 29.8% por mastectomía unilateral y en el 14.7% de los casos no se sabía que cirugía se había realizado. Respecto a otros tratamientos, el 34.1% de las pacientes habían recibido tratamiento con quimioterapia y el 54.2% tratamiento con radioterapia. No estaban disponibles los datos sobre hormonoterapia y supresión de la función ovárica, lo que supone una limitación del estudio por el potencial efecto protector de reducción de riesgo de CMC de dichos tratamientos. De todas las pacientes incluidas, 25958 desarrollaron CMC, lo que supone el 3.2% del total. El tiempo medio entre el primer diagnóstico de cáncer y el CMC fue de 7.1 años y el riesgo anual de CMC de la cohorte completa a lo largo de los 25 años de seguimiento fue del 0.37% con riesgo acumulado a lo largo de los 25 años del 9.9%. El riesgo acumulado a los 25 años de CMC fue similar para todos los grupos de edad al diagnóstico y también para las mujeres diagnosticadas inicialmente de CM invasivo y de CM in situ. Entre las

mujeres con diagnóstico inicial de CM invasivo el riesgo se mantuvo estable durante todo el periodo de seguimiento. Para las mujeres diagnosticadas inicialmente de CM in situ el riesgo es superior en los primeros 5 años tras el diagnóstico en comparación con las mujeres con diagnóstico de CM invasivo, igualándose posteriormente. Entre las mujeres con CM invasivo, aquellas con tumores con expresión positiva para RE tenían menor de desarrollo de CMC en los primeros 10 años de seguimiento con respecto a las mujeres con tumores sin expresión de RE; igualándose tras los primeros 10 años. En el análisis por subgrupos, el mayor riesgo de desarrollo de CMC se asoció a aquellas pacientes que presentaban tumores con histología mixta, tumores de tamaño superior a 3 cm, mujeres de raza negra y las mujeres que recibieron tratamiento con RT. Mientras que el tratamiento con QT se asoció a un menor riesgo de desarrollo de CMC<sup>34</sup>.

Comparativamente, y tal como se ha comentado previamente, el riesgo de desarrollo de CMC en mujeres portadoras de mutaciones en *BRCA1* y en *BRCA2*, se estimó del 40% y del 26%, respectivamente<sup>24</sup>.

El estudio WECARE es un estudio de base poblacional, caso-control en el que se incluyen casos de CMC y controles pareados con CM unilateral. Varios factores se han asociado con el incremento de riesgo de desarrollo de CMC como determinadas variantes genéticas comunes englobadas en el Polygenic Risk Score (PRS) (las pacientes en el cuartil superior del PRS tienen un riesgo relativo de 1.75 comparando con las mujeres en el cuartil inferior), factores hormonales como la edad temprana de la menarquía o el escaso número de partos a término. Como se ha explicado previamente el tratamiento sistémico con quimioterapia y tamoxifeno se relaciona con la disminución del riesgo de CMC, aunque parece que este efecto protector este limitado en el tiempo tras la finalización del tratamiento. Se ha establecido una relación directa entre el incremento de la densidad mamaria y el riesgo de CMC, de tal forma que la densidad mamaria más baja (<25%) se asocia con la reducción del riesgo de CMC comparado con mayor densidad mamaria (25-50%) (OR 0.69; 95% IC 0.49-0.98). Asimismo, la

reducción en >10% de la densidad mamaria se asocia a una reducción del riesgo de CMC (OR 0.63; 95% IC 0.40-1.01) y tanto el uso de tamoxifeno como el tratamiento con quimioterapia se han asociado estadísticamente al descenso del porcentaje de densidad mamaria. Otro factor importante en el riesgo de CMC es la historia familiar. Las mujeres con un familiar de primer grado afecto de cáncer de mama tienen casi el doble de riesgo de desarrollo de CM en comparación con las mujeres que no presentan antecedentes familiares (RR 1.9; 95% IC 1.6-2.3), calculándose un riesgo acumulado a los 10 años de CMC del 8.1%. El riesgo está aún más incrementado si el diagnóstico del familiar ha sido antes de los 40 años de edad (RR 3.3; 95% IC 2.2-5.1 y con un riesgo acumulado a los 10 años del 13.5%; 95% IC 8.8%-20.8%) o ha sido diagnosticado de CMC (RR 3.4; 95% IC 2.4-5.0 y riesgo acumulado a los 10 años del 14.1%; 95% IC 9.5%-20.7%). En estos casos, el riesgo acumulado a los 10 años es comparable al observado en mujeres portadoras de mutación en *BRCA1/2* (riesgo acumulado a los 10 años del 18.4%; 95% IC 16.0%-21.3%). Si juntamos estos tres últimos factores (familiar de primer grado afecto de CM con diagnóstico antes de los 40 años de edad y con afectación bilateral) el riesgo es 10 veces superior en comparación a las pacientes sin antecedentes familiares (RR 10.3; 95% IC 4.2-25.7 y riesgo acumulado a los 10 años del 36.3%). Este incremento del riesgo (RR y riesgo absoluto a los 10 años) se mantiene si se excluyen a aquellas mujeres que son portadores de variantes patogénicas en *BRCA1/2*, *ATM*, *CHEK2*\*1100delC y *PALB2* o si se ajusta por PRS<sup>35-39</sup>.

En varios estudios se ha establecido la asociación entre la elección de MCP y diversos factores. Varios factores demográficos y relacionados con las características tumorales se han asociado a la MCP: edad joven, raza blanca, estatus económico alto, tumores de mayor tamaño o alto grado, histología lobulillar, historia familiar de CM, deseo de conseguir simetría entre ambas mamas, preocupación por la recurrencia o la sobreestimación del riesgo de desarrollo de CMC<sup>20,21,29</sup>. Algunas pacientes prefieren la MCP para evitar el seguimiento con mamografía<sup>22</sup>. Los factores emocionales también

pueden influir en la elección de MCP. A pesar de que no se haya demostrado el beneficio en supervivencia, el miedo a la muerte es un motivo por los que las mujeres prefieren la MCP. Sin embargo, no está claro el beneficio en el distrés emocional que pueda ser derivado de la realización de MCP<sup>29</sup>. Otros de los factores que puede haber mediado en el incremento de la MCP es la posibilidad de reconstrucción inmediata tras la realización de mastectomía, la opinión del cirujano o la influencia actual de los medios de comunicación<sup>29</sup>.

En un estudio prospectivo en el que se incluyeron 336 pacientes con diagnóstico de CM unilateral in situ, estadio I o estadio II, se les preguntó sobre su preferencia quirúrgica y sobre diferentes ámbitos que hubieran podido influir en dicha elección. Las respuestas se analizaron dividiendo a las pacientes en tres grupos en dependencia de la preferencia quirúrgica: tumorectomía (45.5%), mastectomía unilateral (44.3%) y mastectomía bilateral (MCP) (10.1%). Las mujeres que eligieron tumorectomía o mastectomía unilateral se mostraban más proactivas a realizar seguimiento clínico y radiológico con mamografía periódico tras la cirugía en comparación con las mujeres que preferían la realización de la mastectomía bilateral. En cambio, las pacientes que elegían mastectomía bilateral mostraban mayor preocupación sobre el diagnóstico de CM y el riesgo de desarrollar de nuevo CM y lo relacionan con la vivencia de algún familiar o amiga cercana que hubiera sido diagnosticada y dicha cirugía les permite sentir mayor control sobre la enfermedad. Otro de los factores que influyen en la mastectomía bilateral es la creencia de conseguir una mayor simetría y mejor resultado estético. Estos resultados apoyan la necesidad de optimizar las estrategias de comunicación en la consulta, concienciando sobre la estimación real del riesgo de desarrollo de CMC y ofreciendo a las pacientes una visión global de los diferentes tratamientos, potenciales riesgos y resultados de forma individualizada adaptada a su percepción sobre la enfermedad e imagen mamaria<sup>40</sup>.

Asimismo, se ha postulado si el resultado del estudio genético tras el diagnóstico de cáncer de mama y previamente a la cirugía podría influir en la elección quirúrgica. Recientemente, Metcalfe et al publicaron un estudio en el que se exploraba la tasa de mujeres que elegían MCP y los predictores de dicha elección en aquellas mujeres con un resultado genético negativo para *BRCA1/2*. Se incluyeron a mujeres diagnosticadas de cáncer de mama infiltrante, de 18 años o más, sin cirugía preventiva mamaria previa y sin test previo de mutaciones germinales en *BRCA1/2* y que además, cumplieran al menos uno de los siguientes criterios: etnia judía, cáncer de mama triple negativo (CMTN), edad de diagnóstico del cáncer de mama igual o inferior a 50 años, diagnóstico de cáncer de mama sincrónico bilateral o historia familiar de cáncer de mama definida como un familiar de primer o segundo grado diagnosticado de CM a los 50 años o antes o con diagnóstico de cáncer de ovario a cualquier edad o CM en el varón a cualquier edad. Se preguntó a las mujeres sobre sus preferencias quirúrgicas al diagnóstico y previamente al estudio genético. Posteriormente, tras un año se evaluó que cirugía se había completado. De las 766 pacientes incluidas en el estudio (edad media: 46 años (21-82) ), 37% no estaban seguras de que cirugía realizar o se decantaban por la MCP. Tras el asesoramiento genético y recibir los resultados negativos para mutación del test de *BRCA1/2*, el 15% de las mujeres optaron por MCP, siendo este porcentaje menor al esperado en comparación con publicaciones previas relacionadas. Hay que señalar que el 40% de las mujeres que planeaban la MCP como cirugía de elección antes del estudio genético, no eligieron la MCP tras el resultado negativo del estudio genético. Entre los factores predictores de elección de MCP se incluyen la edad joven al diagnóstico, la expresión de RE, y el antecedente familiar de madre diagnosticada o fallecida por CM<sup>41</sup>. El asesoramiento genético en el momento del diagnóstico del CM podría ayudar a comprender el riesgo de CMC y así ayudar en la toma de decisiones ya que como se ha comentado previamente, la sobreestimación del riesgo de desarrollo de CMC es uno de los principales factores decisivos de MCP.

#### 1.4. Estudios coste-efectividad

Para realizar una evaluación económica se pueden realizar cuatro tipos de estudios. Todos ellos usan para el cálculo del coste la unidad monetaria y se diferencian entre ellos en dependencia de los resultados que quieran evaluarse. Distinguimos: los estudios coste-minimización, coste-utilidad, coste-beneficio y coste-efectividad. Los estudios coste-minimización miden la diferencia en costes entre varias intervenciones teóricamente igual de efectivas con el objetivo de adquirir aquella intervención de menor coste. Los estudios coste-utilidad es un tipo de análisis de coste-efectividad en los que los beneficios se miden en equivalentes de años de salud. Los análisis coste-beneficio tanto los costes como los resultados son valorados en unidades monetarias. Los estudios coste-efectividad, en cambio, miden los resultados en unidades relacionadas con la salud como la supervivencia o los años de vida ganados<sup>42</sup>. Para poder obtener resultados de estos estudios tiene que pasar tiempo suficiente para objetivar los efectos diferenciales de las intervenciones ya que los costes y beneficios son tiempo-dependientes y raramente se pueden ver sus efectos inmediatamente<sup>42</sup>. Los estudios coste-efectividad se basan en la comparación de beneficios en salud, daños y costes asociados a cada alternativa; es un método analítico para cuantificar los beneficios relativos y costes entre 2 o más intervenciones<sup>43</sup>.

El análisis coste-efectividad es un tipo de análisis económico útil para caracterizar los costes de las intervenciones en relación con el beneficio derivado de ellas aportando resultados estandarizados para identificar aquellas intervenciones que aportan máximos beneficios clínicos por cada incremento de la unidad de coste<sup>43,44,45</sup>.

La relación entre los costes y el beneficio de varias intervenciones se compara mediante la relación costo efectividad incremental. Esta relación se denomina ICER. La relación costo efectividad incremental permite la comparación del coste-efectividad entre distintas intervenciones. El numerador del ICER es la diferencia en costes entre ambas intervenciones mientras que el denominador es la mejora en resultados de salud



asociados con una intervención en comparación con otra intervención (Figura 2). El incremento en el numerador representa los recursos adicionales del uso de una intervención sobre la otra y el incremento en el denominador representa los objetivos de salud de una intervención sobre la otra. Si una intervención es más efectiva y menos cara la elección está clara. Sin embargo, si la intervención es más costosa y también más efectiva, el ICER aporta cuánto costaría la ganancia de una unidad más de efectividad si la intervención fuera incorporada. El ICER comúnmente se informa como unidades monetarias / AVAD ((Año de vida ajustado por discapacidad) o unidades monetarias / AVAC (Año de vida ajustado por calidad) <sup>43,44,45</sup>.

$$\begin{aligned}
 & \text{ICER} \\
 & = \frac{(\text{cost of intervention X} - \text{cost of comparison intervention Y})}{(\text{effect of intervention X} - \text{effect of comparison intervention Y})}
 \end{aligned}$$

Figura 2. Fórmula ICER<sup>45</sup>

Los objetivos de salud establecidos en el análisis pueden incluir el beneficio en mortalidad, reducción de síntomas o mejoría de la calidad de vida tras la intervención. La medida de resultados más usada son los AVAC y los AVAD, siendo AVAC la medida más recomendada. En ambos casos el valor de 1 se asigna a un año vivido con perfecto estado de salud. Para determinar los AVAD asociados a una condición, se asigna el peso de la discapacidad en función del nivel de discapacidad causado por la condición, entendiendo como mayor discapacidad la que causa mayor deterioro para la salud. Los AVAC incorporan la calidad de vida en la medición. Las escalas estandarizadas de calidad de vida como la EQ-5D son comúnmente usadas para establecer el valor de los AVAC. Estas dos medidas son preferidas al uso de resultados de salud más simples como los años de vida ganados. Sin embargo, encontramos varias alternativas para la

medición de los resultados en este tipo de análisis como las que observamos en la siguiente figura<sup>43,44,45</sup>(Figura 3).

**Table 2. Definitions of selected outcome measures used in CEA<sup>1</sup>**

Outcome measure	Definition
Mortality (deaths averted)	The number of deaths prevented by an intervention
Life-years gained/lost	The remaining life expectancy at the time of an averted death, weighted in favor of younger persons.
Disability-adjusted life-years gained/lost	A unit of the amount of health lost because of a condition, taking into account the burden of morbidity associated with the condition
Quality-adjusted life-years gained/lost	A unit of the years of life saved and adjusted for health-related quality of life with that condition

<sup>1</sup>Adapted from Jamison et al., 2006.

Figura 3. *Medición de resultados en los análisis de coste-efectividad*<sup>45</sup>

El análisis coste-efectividad permite comparar la relación entre el coste y los efectos de salud de las diferentes intervenciones quirúrgicas y así ayudar a tomar decisiones sobre la adopción de una intervención nueva o existente, en particular cuando los procedimientos quirúrgicos son caros y los beneficios a lo largo del tiempo inciertos. La efectividad de una intervención quirúrgica se mide en resultados clínicos como la mortalidad postoperatoria o la tasa de complicaciones. Sin embargo, estas medidas no tienen en cuenta los costes derivados de estas intervenciones y es especialmente importante considerar los costes cuando la intervención quirúrgica aporta únicamente un beneficio marginal en términos de salud con respecto a otras intervenciones o tratamientos<sup>43,44,45</sup>.

Los resultados del análisis dependen de la comparación entre el ICER con el valor umbral de coste por AVAC que representa la voluntad de pago a realizar por cada unidad de incremento de efectividad. Este umbral ayuda a decidir que intervenciones merecen ser adoptadas. No existe un valor umbral fijo para determinar que es coste-efectivo siendo un área de discusión en la investigación de la economía en la salud. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda umbrales menores de tres veces el producto interno bruto per cápita de una nación / AVAC<sup>43,44,45</sup>.

Para poder realizar un análisis coste-efectividad es necesario recoger una amplia variedad de datos de diferentes fuentes. Los elementos básicos de este tipo de análisis incluyen identificar las intervenciones clínicas, contar los costes asociados y definir la forma de medida de los resultados. Se deberían identificar todos los costes derivados de una intervención y por lo tanto, incluir los costes directos, indirectos y futuros. Los costes directos son los costes sanitarios tradicionales como por ejemplo los costes hospitalarios. Los costes indirectos son aquellos no relacionados directamente con los servicios de cuidado de salud. Pueden incluir el coste derivado de que un paciente deje de trabajar, los costes de desplazamiento, costes por cuidado de hijos o los costes derivados del cuidado que precisan de otros familiares. Los costes futuros son aquellos que ocurren tras la intervención como los costes de la rehabilitación<sup>43,44,45</sup>.

Los árboles de decisión y los modelos Markov en los cuales los pacientes pueden moverse entre distintos estados de salud son usados comúnmente para evaluar el coste-efectividad de las intervenciones sanitarias. El árbol de decisiones permite la visualización de las diferentes vías clínicas y sus posibles resultados estimando las probabilidades de éxito o fracaso de una intervención a partir de la literatura existente y permitiendo la incorporación de resultados como los ACAC. Sin embargo, está limitado cuando hay una condición recurrente y en los resultados a largo plazo. El modelo de Markov abarca transiciones entre varios estados de enfermedad y por lo tanto, puede ser más adecuado para representar condiciones que recurren, evolucionan y progresan con el tiempo<sup>43,44,45</sup>.

Es recomendable la incorporación de análisis de sensibilidad en el estudio de coste-efectividad (Figura 4) y así mostrar como los resultados del análisis coste-efectividad cambian cuando las diferentes opciones son incorporadas al modelo como el cambio de la estimación de un coste de tratamiento o bajo el supuesto de una menor eficacia del tratamiento que la informada en la literatura<sup>43,44,45</sup>.

**Table 3. Sensitivity analyses of the incremental cost-effectiveness ratio of population-wide routine sunscreen use under varying conditions**

		Incremental cost-effectiveness ratio (mean per person)
Base analysis		3.72
Costs involved in skin cancer misdiagnoses (positive predictive value)	0.60	3.62
	0.80 <sup>1</sup>	3.79
Medical costs (\$)	Low	3.81
	High <sup>2</sup>	0.33
Time to visit a GP (\$)	Low	3.79
	High	3.70
Time to apply sunscreen (\$)	Low	3.77
	High	3.66
Sunscreen purchases (\$)	Low	3.52
	High	3.93
Out-of-pockets for GP visit (\$)	Low	3.77
	High	3.70
Proportion of AKs treated	0%	6.31
	25%	5.02
	100%	1.15

Abbreviations: AKs, actinic keratosis; GP, general practitioner.

<sup>1</sup>Includes the scenario of higher accuracy and less resource use in experienced or specialist doctors.

<sup>2</sup>Includes the scenario of higher costs of skin cancers treated in hospitals.

From Gordon et al., 2009, reprinted with permission.

Figura 4. *Análisis de sensibilidad*<sup>45</sup>

Entre las limitaciones de este tipo de análisis destaca que las condiciones de enfermedad usualmente se simplifican y no representan la complejidad que reside en ellas, algunos datos pueden no estar disponibles y posiblemente solo se conocen los resultados a corto plazo de una intervención mientras que los resultados a largo plazo tienen que ser extrapolados. Otra de las limitaciones es el reto que supone la estimación de los costes indirectos. Además, no está claro, como se ha señalado previamente, cual es el umbral de coste por AVAC que debería ser establecido. Este tipo de análisis no aporta el nivel de recursos que pueden ser consumidos pero proporciona información

que puede ser utilizada para asegurar que estos recursos se usan de una manera efectiva<sup>43,44,45</sup>.

### **Estudio coste-efectividad MCP en pacientes con diagnóstico de CM unilateral**

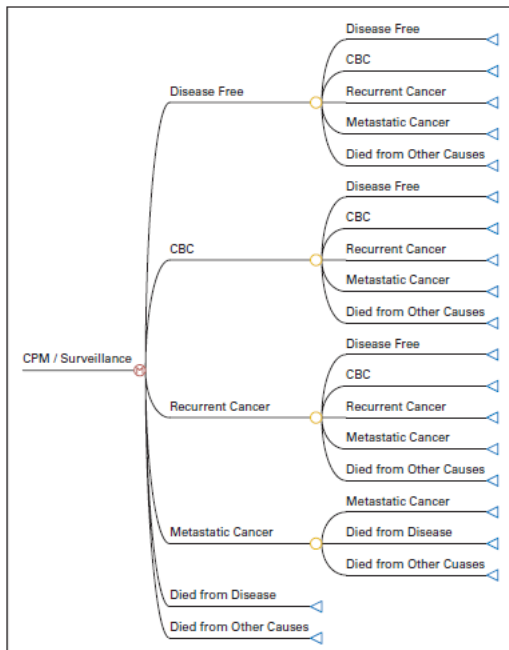
Algunos estudios previos han analizados el coste de la realización de MCP. En un estudio llevado a cabo por Deshmukh et al. incluyendo a 904 pacientes, concluyeron que el incremento total de los costes relacionados con la MCP era de 16.9%<sup>46</sup>. Boughey et al también obtuvieron un coste superior con la realización de MCP con reconstrucción inmediata (con implantes o tejido autólogo) a los dos años en comparación con la mastectomía unilateral con reconstrucción en mujeres diagnosticadas de CM unilateral<sup>47</sup>. Varios estudios han evaluado el impacto económico de la MCP con resultados diversos. Tras revisar la literatura, se han identificado tres estudios sobre el coste-efectividad de la realización de la MCP en pacientes diagnosticadas de CM unilateral<sup>28,48,49</sup>.

#### **A. Estudio coste-efectividad publicado por Zendejas et al<sup>48</sup>**

El primer estudio fue publicado en 2011 y se basaba en la construcción de un modelo Markov para la comparación de los costes médicos y los resultados sanitarios en pacientes con CM unilateral diagnosticadas en estadio precoz y sin afectación ganglionar. Se comparaba los resultados y costes de aquellas mujeres a las que se les realizaba mastectomía unilateral con aquellas a las que se les realizaba además la MCP. Entre los resultados en salud se valoraba si la mujer estaba libre de enfermedad, la recidiva local, el desarrollo de CMC, la afectación metastásica por CM, la muerte como resultado de la enfermedad o la muerte por otras causas. Si una paciente desarrollaba una recidiva local se consideraban los costes derivados del proceso diagnóstico y los derivados del tratamiento. Se tuvieron en consideración los costes directos derivados

del diagnóstico y tratamiento del CM, diferenciando aquellos costes del paciente hospitalizado con los costes en el paciente extrahospitalario.

Entre los costes derivados del proceso diagnóstico se incluyeron la realización de una biopsia guiada por ecografía, el estudio patológico subsecuente, la RMN mamaria y un estudio de extensión por tomografía por emisión de positrones (PET). Se asumió que aquellas pacientes que desarrollaban una recidiva local recibirían tratamiento complementario tras la cirugía con radioterapia y quimioterapia. Asimismo, se asumió que las pacientes que desarrollaban metástasis iniciarían un proceso diagnóstico similar al de la paciente con recidiva local, añadiendo la realización de una tomografía axial computarizada (TC) toracoabdominal y una gammagrafía ósea. No se consideró el coste del tratamiento derivado de los años posteriores al desarrollo de la enfermedad metastásica. También se valoró que aquellas mujeres que desarrollaban recidiva local o CMC tenían una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad metastásica con su efecto en SV en comparación con las mujeres que desarrollaban un único cáncer unilateral. (Figura 5).

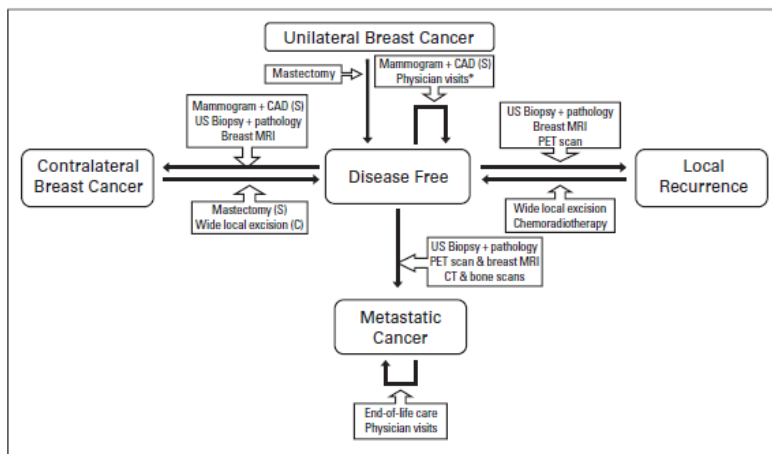


**Fig 1.** Markov model. Patients could transition into death from other causes from any of the four living states (disease-free, contralateral breast cancer [CBC], recurrent cancer, metastatic cancer). Once a patient is in the metastatic state, that patient could not transition to any other living health state. Only patients in the metastatic state could transition to death from disease. All patients were assumed to start the model in the disease-free health state after the index breast cancer treatment. CPM, contralateral prophylactic mastectomy.

**Table 1. Estimates Used in the Markov Model**

Variable	Base-Case Estimate	Reference
Annual transition probabilities, %		
CBC (CPM)	0.03	7-9,12
CBC (surveillance)	0.6	6,7,13,14
CBC (BRCA positive, CPM)	0.4	9,15,16
CBC (BRCA positive, surveillance)	4	17,18
Local recurrence	0.63	SEER <sup>19</sup>
Metastatic cancer	1.25	SEER <sup>19</sup>
Death from metastatic disease	25.21	SEER <sup>19</sup>
Death from other causes	Age-specific	National Vital Statistics <sup>20</sup>
Costs,* US\$		
Physician office visit (99214)	97.78	www.cms.hhs.gov <sup>21</sup>
Breast biopsy (19102)	203.13	www.cms.hhs.gov <sup>21</sup>
Breast ultrasound (76645)	98.16	www.cms.hhs.gov <sup>21</sup>
Breast MRI (77059)	898.70	www.cms.hhs.gov <sup>21</sup>
PET (78813)	101.94	www.cms.hhs.gov <sup>21</sup>
CT chest (74150)	274.38	www.cms.hhs.gov <sup>21</sup>
CT abdomen (71250)	288.02	www.cms.hhs.gov <sup>21</sup>
Bone scan (78306)	257.70	www.cms.hhs.gov <sup>21</sup>
Unilateral mammogram (77055)	87.16	www.cms.hhs.gov <sup>21</sup>
Computer-aided detection (77051)	10.23	www.cms.hhs.gov <sup>21</sup>
Chemotherapy†	10,963.77	www.cms.hhs.gov <sup>21</sup>
Radiation therapy‡	14,071.18	www.cms.hhs.gov <sup>21</sup>
Bilateral simple mastectomy (85.42)	12,688	2007 NIS database <sup>22</sup>
Unilateral simple mastectomy (85.41)	8502	2007 NIS database <sup>22</sup>
Wide local excision (85.21)	8446	2007 NIS database <sup>22</sup>
Death from disease	46,329	10,23-27
Death from other causes	34,257	27

Abbreviations: CBC, contralateral breast cancer; CPM, contralateral prophylactic mastectomy; PET, positron emission tomography; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; NIS, Nationwide Inpatient Sample; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results.  
 \*Numbers in parentheses are Current Procedural Terminology, 4th edition (CPT4)/International Classification of Diseases, 9th revision codes.  
 †Four cycles of doxorubicin, cyclophosphamide, and pegfilgrastim followed by four cycles of paclitaxel and pegfilgrastim (CPT4 codes: J9000, J9070, J2505, 96413, 96372, 96415, 96411, J8499, J1626, J9265, J1100, J3490, J1200, 96367, 96375).  
 ‡Thirty-day treatment regimen (CPT4 codes: 77263, 77336, 77014, 77290, 77334, 77315, 77300, 77427, 77413, 77321).



**Fig 2.** Flow diagram of model assumptions and transitions. (\*) Every 6 months for the first 5 years after treatment and yearly thereafter ± every 6 months until death. C, contralateral prophylactic mastectomy strategy only; CAD, computer-aided detection; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; S, surveillance strategy only; US, ultrasound.

Figura 5. Diseño del estudio coste-efectividad publicado por Zendejas et al.<sup>48</sup>

Los años ajustados por calidad de vida (AVAC) se incorporaron en el modelo como medida de utilidad. Un AVAC representaría un año en perfecto estado de salud, mientras que otros estados de salud representarían una fracción de un AVAC. Estos datos se obtuvieron de la revisión de la literatura y se asumió que los pacientes con MCP o MU

y seguimiento se encontraban en similar estado de salud, estando este reducido los 2 primeros años tras el diagnóstico de cáncer, hasta una recuperación posterior y aparición de una nueva pérdida si se diagnosticaban de nuevo.

Los objetivos principales fueron la estimación del coste del tratamiento de cáncer de mama a lo largo de la vida, el cálculo de los AVAC a lo largo de la vida, el número de MCP necesarias para prevenir un caso de CMC y el incremento de las ratios de coste-efectividad al comparar la MCP con el seguimiento determinando el umbral de coste-efectividad de la MCP en 50000 dólares por AVAC ganado. Los principales resultados del estudio mostraron que la MCP aportó una media de 21.22 AVACs en comparación con 20.93 AVACs del seguimiento; lo que supone un incremento de ICER de 5869 dólares por AVAC ganado con la MCP en comparación con el seguimiento. Los resultados también mostraron que la MCP era claramente coste-efectiva para pacientes portadoras de mutación germinal en *BRCA1/2* pero no resultaba coste-efectiva para las mujeres mayores de 70 años de edad. El estudio concluyó que la MCP era coste-efectiva en comparación con el seguimiento para pacientes con CM menores de 70 años de edad<sup>48</sup>.

#### **B. Estudio coste-efectividad publicado por Roberts et al<sup>49</sup>**

En este estudio con un diseño en “árbol de toma de decisiones” (Figura 6) se incluyeron mujeres con CM esporádico (sin predisposición genética conocida) diagnosticadas en estadio precoz que incluía el estadio I, IIA, IIB, IIIA y además, también incluía el carcinoma ductal in situ. Para el análisis se evaluaron AVAC ganados. Se asumió que la edad media de diagnóstico era de 45 años y que el riesgo de CMC y los costes asociados al seguimiento eran equivalentes para cada intervención tras 10 años de análisis. En referencia a los costes, los costes médicos se obtuvieron de una base de datos mientras que los costes no médicos, en los que se incluyeron la pérdida del salario y los costes de transporte, se extrapolaron de la literatura y recursos adicionales. Los costes derivados del procedimiento quirúrgico, la evaluación anatomopatológica, la



estancia hospitalaria, de las complicaciones quirúrgicas, los costes derivados de los cuidados domiciliarios y los costes secundarios al seguimiento, diagnóstico y tratamiento del CMC formaban parte de los costes médicos. Al estar el diseño basado en un modelo tipo árbol, el primer paso era diferenciar entre aquellas mujeres a las que se les realizaba MU o aquellas a las que se les realizaba además la MCP y se eligió la reconstrucción con implantes protésicos con expansores como la opción reconstructiva en el modelo estimando que el 69% de las mujeres a las que se les realiza MCP van a optar por la reconstrucción mamaria bilateral. También fueron valoradas las tasas de complicaciones o modificaciones estéticas que supusieron reintervención quirúrgica. Estas variables (reconstrucción mamaria y reintervención quirúrgica) fueron incluidas por su contribución en la morbilidad y el coste que suponen, a pesar de que no influyan en el riesgo de desarrollo de CMC, el principal objetivo del estudio. En relación a los costes derivados de tratamientos complementarios, en este estudio se asumió que la quimioterapia complementaria de elección se basaba en el esquema de doxorubicina a dosis densas con ciclofosfamida, seguido de paclitaxel con soporte de factores de crecimiento de granulocitos. El coste de RT se asumió que era el derivado de 30 días de tratamiento en todos los casos, y el de tamoxifeno el secundario a 5 años de tratamiento. Se incluyeron también los costes de tratamientos adicionales como trastuzumab (indicado para pacientes con expresión de HER2) a las dosis y duración establecidas por ficha técnica y el coste derivado de la monitorización cardíaca derivada del uso de este fármaco. Para el cálculo de resultados en este estudio, publicado en 2014, se tomó como punto de partida que la estimación de riesgo de desarrollo de CMC para una mujer con CM precoz, esporádico era del 0.63% (0.5-0.75%) por año, con un riesgo acumulado a los 5 años del 3.1% y a los 10 años del 6.1%. El riesgo de desarrollo de CMC para mujeres < 50 años que optan por la MCP se estima que es del 0.17% a los 5 años y del 0.34% a los 10 años.

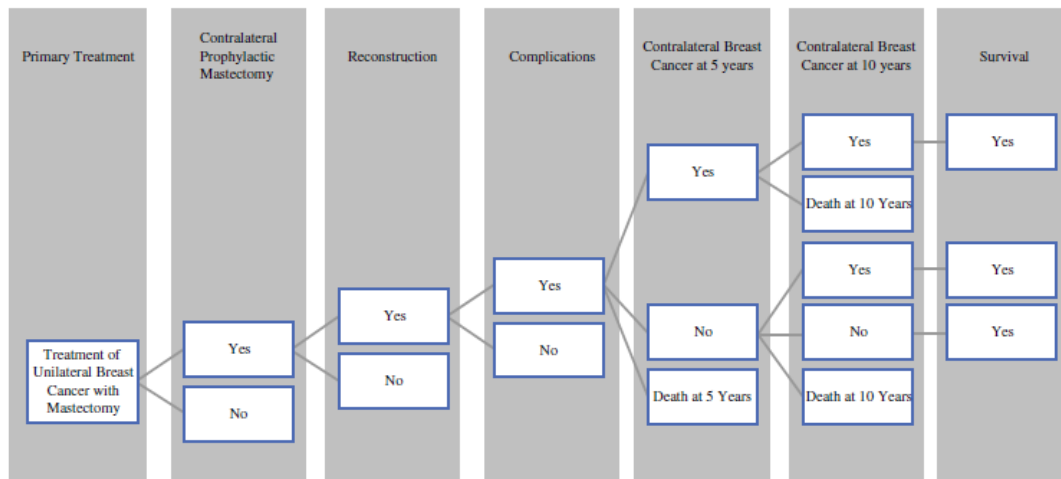


FIG. 1 Model schema

Figura 6. *Diseño del estudio de coste-efectividad publicado por Roberts et al.*<sup>49</sup>

Los resultados del estudio estimaban que el tratamiento con MCP resultaba en un coste menor que la MU (equivalente a 279 dólares menos) y a 0.2 AVACs menos que la MU en un periodo de riesgo de 10 años. La relación coste-efectividad (ICER) es la relación diferencia de coste de ambos tratamientos y la diferencia de efectividad medidas por AVACs. Al realizar el cálculo se obtiene un ahorro de 1397 dólares por cada AVAC perdido. Cuando una intervención supone un ahorro en los costes pero también conlleva una pérdida de salud, se considera que es coste-efectiva si consigue ahorrar más de 50000 dólares por AVAC perdido, o lo que es lo mismo, en nuestro modelo tendría que existir un ahorro mínimo de 10000 dólares por los 0.2 AVAC perdidos. Si se incluía en el análisis, el coste derivado del seguimiento con RMN mamaria de la mama contralateral no resecada en la opción de MU, el ahorro de la MCP aumentaba a 5940 dólares por los 0.2 AVAC perdidos, que se acerca más al objetivo de los 10000 dólares de ahorro necesarios para considerar la estrategia como coste-efectiva. Los autores finalmente concluyeron que, aunque la MCP es menos costosa para la prevención de CMC en mujeres menores de 50 años diagnosticadas de CM esporádico, en estadio precoz y unilateral, no resulta coste-efectiva ya que el ahorro económico es insuficiente en relación a la pérdida de salud medida por AVAC resultante. También concluyen que

la pérdida de AVACs puede ser debida al incremento de tasas de complicaciones tras la reconstrucción bilateral y que una estrategia para que la MCP fuera una medida coste-efectiva sería aumentar el ahorro o disminuir la pérdida de AVAC que podría conseguirse enfatizando las medidas de cuidado post-reconstrucción para reducir las tasas de complicación derivadas<sup>49</sup>.

### **C. Estudio de coste-efectividad publicado por Keskey et al.<sup>28</sup>**

Otro estudio de coste-efectividad con metodología basada en un “árbol de toma de decisiones” (Figura 7) fue publicado por Keskey et al. Se incluía a mujeres de 45 años diagnosticadas de CM unilateral, esporádico (sin mutación genética predisponente), en estadio precoz (estadio I, IIA, IIB y IIIA) que optaron por la MCP o por la MU. La reconstrucción se realizó en el 28% de las mujeres con MU (el 11% también optaron por la cirugía de simetrización contralateral), y en el 75% de las mujeres con MCP y el método más utilizado fue la reconstrucción inmediata con implantes protésicos. La tasa de complicación que requirieron cirugía posterior se obtuvo de estudios de base poblacional. Los eventos estudiados durante el seguimiento fueron el CMC, la supervivencia sin CMC o la muerte por CM. Para evaluar la efectividad, se usaron los AVACs que fueron obtenidos desde el análisis de la literatura. Los costes se basan en los costes hospitalarios derivados de un código. También se determinó el coste secundario a la hospitalización y a la estancia hospitalaria, asumiéndose que era de una noche para las pacientes a las que se les realizaba MU y de dos noches para las pacientes con doble mastectomía.

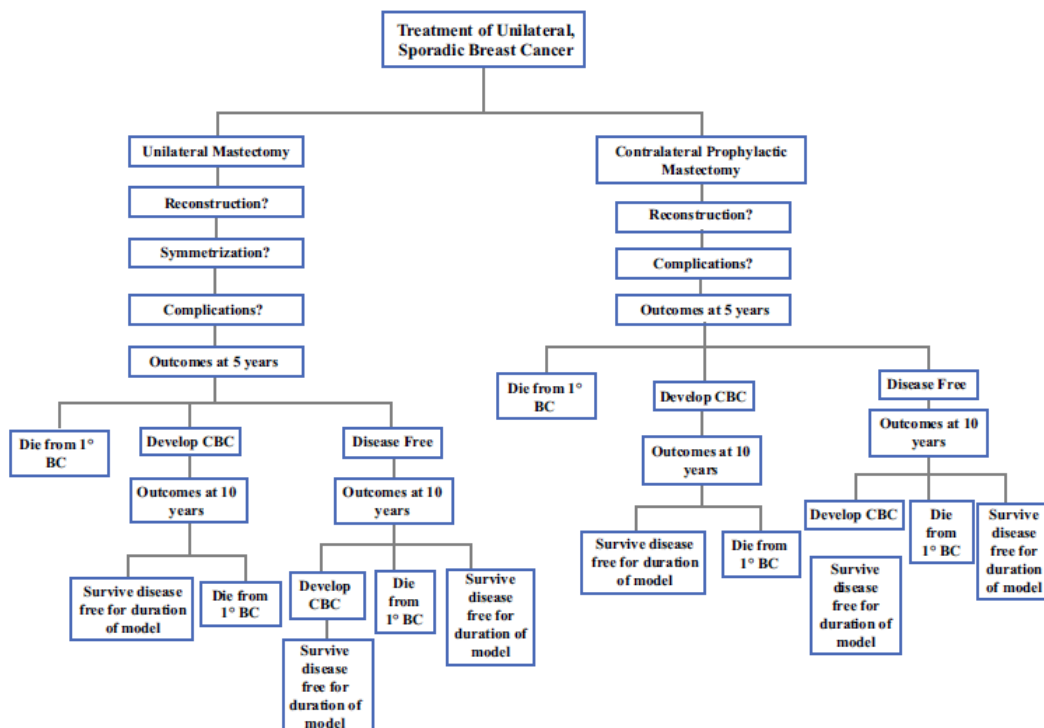


FIG. 1 Overview of the decision-tree model

Figura 7. Diseño del estudio publicado por Keskey et al.<sup>28</sup>

En el seguimiento se incluyó las consultas médicas y las pruebas radiológicas. Se consideró que todas las pacientes realizaban una consulta médica cada 4 meses los primeros 3 años, cada 6 meses del cuarto al quinto año, y anual posteriormente. También se consideró que las mujeres con MU se realizaba seguimiento radiológico con mamografía anual de la mama contralateral. En el caso de detectar CMC, se incluyó en el modelo el coste derivado de su diagnóstico y tratamiento. Se incluyó, por lo tanto, el coste de la biopsia, el diagnóstico anatomopatológico y el coste quirúrgico de su resección. Se asumió que las mujeres con MU y CMC eran tratadas con mastectomía contralateral y biopsia selectiva del ganglio centinela mientras que las mujeres con MCP y desarrollo de CMC se trataban con la resección tumoral local. El coste del tratamiento adyuvante fue calculado en base de las estadísticas publicadas sobre CMC y se asumió que el 30% de las pacientes con CMC, que eran diagnosticados en estadios II o superior, recibían tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia; asimismo se asumió

que el 20% precisaban trastuzumab y 45% expresaban RE+ por lo que requerían 5 años de tratamiento hormonal. Se estableció que el esquema de QT utilizado se basaba en doxorubicina + ciclofosfamida a dosis densas seguido de paclitaxel y con soporte de filgrastim. El coste del tratamiento con trastuzumab también incluía la monitorización cardíaca necesaria y se asumió que la RT postmastectomía era un curso de 30 días de tratamiento. Si un tratamiento se observaba que era más caro y más efectivo, se calculaba la ratio de ICER, si se ganaban < 50000 dólares por AVAC ganado, el tratamiento se consideraba coste-efectivo. Si un tratamiento era menos caro y menos efectivo, se calculaba la ratio. Si el ahorro era >50000 dólares por AVAC perdido, el tratamiento también se catalogaba como coste-efectivo.

El coste medio de la MU fue de 14141 dólares, el rango de los AVACs oscilaba entre 3.29 y 24.98. Para MCP, el coste medio fue de 20318.62 dólares, el rango de los AVACs oscilaba entre 3.24 y 24.98. El modelo, por lo tanto, mostró que la MCP era 6178 dólares más cara que la MU aportando la misma calidad de vida, por lo tanto, la MCP era dominada por la MU. La MU continuaba siendo menos cara en los casos que había un seguimiento de 40 años. Introduciendo la reconstrucción en el análisis, la MU sigue siendo menos cara que la MCP, incluso si la tasa de reconstrucción de la MU se incrementaba al 100%. El único modo en el que la MU era más cara que la MCP era si se reducía la tasa de la MCP al 0%. Al incluir la simetrización en los parámetros más altos (60% de tasa de simetrización) o al considerar que el coste del seguimiento anual radiológico de la mama contralateral en la MU era el secundario al haber realizado RMN mamaria, la MU continuaba siendo más barata que la MCP. Finalmente, este estudio concluyó que la MU era la estrategia más costo-efectiva al compararla con la MCP, a pesar de que precisara un seguimiento estrecho posterior<sup>28</sup>.

## **2 y 3. Hipótesis y Objetivos**

## **2. Hipótesis**

A pesar del incremento de las tasas de realización de mastectomía contralateral profiláctica, no está definido si esta técnica aporta beneficio en términos de supervivencia o si es coste-efectiva ya que los resultados disponibles en la literatura no son concluyentes.

### 3. Objetivos

Objetivo principal:

1. Análisis coste-efectividad sobre la realización de mastectomía contralateral profiláctica en pacientes con 60 años de edad o menos, diagnosticadas de cáncer de mama unilateral en estadio precoz y no portadoras de mutación germinal en *BRCA1/2*

Objetivos secundarios:

2. Análisis comparativo de supervivencia libre de evento entre las mujeres que optan por la realización de mastectomía contralateral profiláctica y las que optan por cirugía unilateral
3. Determinación de factores relacionados con la elección de mastectomía contralateral profiláctica
4. Estudio comparativo de los costes asociados a la mastectomía contralateral profiláctica y la cirugía unilateral



## **4. Material y métodos**

#### **4.1. Población y diseño del estudio**

Estudio retrospectivo, unicéntrico de una cohorte de 176 pacientes mujeres. Se incluyeron aquellas pacientes diagnosticadas de cáncer de mama unilateral (carcinoma infiltrante o carcinoma ductal in situ) a las que se realizó cirugía mamaria entre enero de 2010 y septiembre de 2016. Se define como diagnóstico de cáncer de mama unilateral aquellos casos en los que se diagnosticó de cáncer de mama en la mama derecha o izquierda y no había evidencia de un cáncer de mama contralateral previamente a realizar la intervención quirúrgica. Todas las pacientes habían sido tratadas en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Las pacientes debían tener 60 años de edad o menos en el momento del diagnóstico y un mínimo seguimiento tras la cirugía de seis meses. Se excluyeron aquellas pacientes con diagnóstico de carcinoma lobulillar in situ por ser considerada dicha lesión premaligna y aquellas diagnosticadas de cáncer de mama bilateral sincrónico ya que en dichas pacientes la cirugía bilateral es el tratamiento indicado con finalidad terapéutica y no preventiva. Además, se excluyeron a las pacientes portadoras de mutación en línea germinal en *BRCA1* y *BRCA2* ya que la realización de cirugía contralateral profiláctica reductora de riesgo es una medida que habitualmente se ofrece a estas mujeres por el alto riesgo de cáncer de mama contralateral. Sin embargo, no se excluyeron pacientes con mutaciones germinales en otros genes relacionados con el cáncer de mama hereditario ni aquellas pacientes con historia familiar de cáncer de mama u ovario.

En resumen, los criterios de inclusión y exclusión son los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de CM unilateral (carcinoma infiltrante o carcinoma ductal in situ)
- Edad igual o inferior a 60 años
- Cirugía mamaria entre enero de 2010 y septiembre de 2016 realizada en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
- Seguimiento mínimo de 6 meses

Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de CM bilateral sincrónico
- Diagnóstico de Carcinoma de mama lobulillar in situ
- Mujeres portadoras de mutación en línea germinal en *BRCA1/BRCA2*

Se dividió a las pacientes en dos subgrupos, aquellas a las que se les había realizado mastectomía contralateral profiláctica (MCP) y a las que no (no-MCP). Se incluyó en el grupo MCP a aquellas pacientes a las que además de realizarse resección de la mama afecta, también se les realizaba resección de la mama sana contralateral. El subgrupo no-MCP podía haber recibido los siguientes procedimientos quirúrgicos:

- Cirugía conservadora (tumorectomía y biopsia estereotáxica),
- Mastectomía unilateral: resección de la mama afecta, sin realizar ninguna intervención quirúrgica sobre la mama contralateral,
- Cirugía bilateral de simetrización

#### **4.2. Variables del estudio**

Se recogieron diversas variables como la edad en el momento del diagnóstico, variables relacionadas con la cirugía, relacionadas con las características tumorales, el tratamiento complementario recibido y con el seguimiento.

##### Variables relacionadas con la cirugía:

- Tipo de intervención realizada (Mastectomía bilateral (contralateral profiláctica) / no-MCP: tumorectomía / mastectomía unilateral / mastectomía unilateral + contralateral de simetrización)
- Tiempo de estancia hospitalaria secundario al procedimiento quirúrgico primario (días)
- Número de reintervenciones precisadas (número absoluto)
- Tiempo de estancia hospitalaria derivado de las reintervenciones (días)
- Complicaciones postquirúrgicas que precisaron ingreso hospitalario (número absoluto)
- Tiempo de estancia hospitalario derivado del ingreso por complicación postquirúrgica (días)

##### Variables relacionadas con el tumor:

- Histología (ductal infiltrante / lobulillar infiltrante / ductal in situ)
- Estadio tumoral según la clasificación AJCC TNM 8ª edición (Anexo 1)
- Subtipo según el estudio inmunohistoquímico (Luminal A / Luminal B / HER2 + / Triple negativo)

Se consideraron Luminal A aquellos tumores con expresión de receptores de estrógeno y receptores de progesterona con HER-2 negativo y baja expresión de Ki67. Los tumores Luminal B fueron definidos como aquellos tumores con expresión de receptores de estrógeno, HER-2 negativo y baja expresión o ausencia de expresión de receptores

de progesterona (RP) o Ki67 elevado o tumores con expresión de receptores de estrógeno y HER-2 positivos. Dentro del grupo HER-2 se encuadraron aquellos tumores sin expresión de receptores hormonales y HER-2 positivo y dentro del grupo triple negativo a aquellos tumores sin expresión de receptores hormonales ni HER-2<sup>50</sup>

Variables relacionadas con los tratamientos complementarios administrados:

- Hormonoterapia (si / no)
- Radioterapia (si / no)
- Quimioterapia (si / no)

Se revisó si la paciente había recibido tratamiento con hormonoterapia y/o radioterapia. Para diferenciar entre paciente post y premenopáusica se estableció como punto de corte los 50 años, considerando como postmenopáusica cualquier paciente diagnosticada por encima de los 50 años. Se estableció que una paciente postmenopáusica había seguido un tratamiento estándar con letrozol 2.5 mg/ día vía oral durante cinco años y una paciente premenopáusica tratamiento con tamoxifeno 20 mg/día vía oral durante 5 años. No se valoró la posibilidad de haber recibido otros fármacos inhibidores de aromatasa o la indicación del tratamiento con supresión de la función ovárica e inhibidores de aromatasa en determinados supuestos clínicos.

En relación a la quimioterapia se dividió en cuatro esquemas posibles de tratamiento:

1. TAC: (Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> -Adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup>- Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> intravenoso)
2. FAC (5-Fluoracilo 500 mg/m<sup>2</sup> – Adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> – Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> intravenoso)
3. DC (Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> – Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> intravenoso)
4. Secuencial Taxol (Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>) → FAC.

Para cada tratamiento se recogieron el número de ciclos recibidos y si el tratamiento se había administrado con intención neoadyuvante o adyuvante.

Tratamiento antiHER2: Se revisó el número de pacientes que había recibido tratamiento con trastuzumab (600 mg subcutáneo cada 21 días) y el número de ciclos recibidos.

#### Variables relacionadas con el seguimiento

- Número de pruebas de imagen requeridas incluyendo:
  - o Mamografía
  - o Ecografía mamaria
  - o RMN mamaria
  - o Otras pruebas radiológicas: Radiografía de tórax, ecografía abdominal, gammagrafía ósea, TC y PET

Se agruparon por periodos de tiempo, registrando el número de cada una de estas pruebas realizado en el primer año de seguimiento, en el periodo comprendido entre el segundo y tercer año de seguimiento, en el periodo comprendido entre el cuarto y quinto año de seguimiento y las pruebas realizadas con posterioridad.

En relación con el seguimiento también se comprobó la fecha de la última consulta de la paciente a la Unidad de mama y si la paciente había fallecido o no durante el periodo de seguimiento. Si había fallecido se registró la fecha de exitus. Con estos datos se calculó el tiempo de seguimiento como la diferencia entre la fecha de la última consulta en la Unidad de mama o exitus y la fecha de diagnóstico. Se consideró fecha de diagnóstico la fecha de realización de la biopsia diagnóstica.

### **4.3. Costes**

Para el cálculo de costes se identificaron aquellos procedimientos o recursos sanitarios que puedan conllevar un coste significativo para el Sistema de Salud, se cuantificaron y

valoraron a través de la asignación de un precio unitario. Los costes fueron calculados en la unidad monetaria “euro”.

Se valoraron aquellos costes directos intrahospitalarios y extrahospitalarios. Los costes indirectos e intangibles no fueron contabilizados por su difícil determinación. Para su análisis habríamos debido aplicar un porcentaje establecido y, debido a la dificultad para su determinación decidimos no aplicarlo, además este coste no representaba diferencias importantes en el coste total.

Los costes directos intrahospitalarios incluían aquellos derivados de la propia técnica quirúrgica, los derivados de la hospitalización, así como las reintervenciones precisadas y complicaciones con ingreso hospitalario. Los costes directos extrahospitalarios incluyen los tratamientos recibidos de forma ambulatoria o externa, es decir la radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia, así como el coste derivado de las pruebas diagnósticas realizadas durante el seguimiento.

Al consultar varias fuentes para la obtención de los costes fue necesario hacer ajustes para homogeneizarlos debido a que no todas habían sido publicadas en el mismo año. Para ello se aplicó la siguiente fórmula de capitalización en un periodo de interés establecido. En nuestro caso, en el periodo comprendido entre las publicaciones previas de los costes anteriores y la más reciente utilizada correspondiente al Boletín Oficial de Aragón ORDEN SAN/1221/2017, de 21 de julio de 2017. Se aplicó la siguiente fórmula:

$$C_n = C_o (1+i)^n$$

“C<sub>n</sub>” corresponde al valor actual, “C<sub>o</sub>” al valor inicial o pasado e “i” es el tipo de interés y “n” es el periodo resultante en años. En nuestro caso, n=1 dado que es el resultante del acumulado de interés en el periodo estudiado; “i” fue 2.5% tras consultar la tasa de variación del Índice de Precios de Consumo desde enero de 2015 hasta julio de 2017 en la web del Instituto Nacional de Estadística.

Los costes derivados de la cirugía y de la radioterapia fueron obtenidos consultando los costes publicados por el Sistema Nacional de Salud mediante el sistema de clasificación de pacientes relacionados por el diagnóstico (GRD). A cada GRD se le asignaron diferente coste y peso derivados del coste establecido en la información de los sistemas de contabilidad sobre una muestra representativa de hospitales del Sistema Nacional de Salud. Su cálculo se consiguió multiplicando el número de casos de cada GRD por su coste medio y dividiendo por el número total de casos de una determinada unidad (Comunidad Autónoma, grupo hospitalario etc.). Estos datos se consultaron en el proyecto de estimación de pesos y costes hospitalarios del Sistema nacional de Salud del año 2015.

Los costes derivados de la estancia hospitalaria y de las pruebas diagnosticadas se obtuvieron del Boletín Oficial de Aragón número 165 ORDEN SAN/1221/2017, de 21 de julio, por la que se establecen los precios y tarifas máximas aplicables en la prestación de servicios sanitarios con medios ajenos al Sistema de Salud de Aragón.

En los costes derivados de la estancia hospitalaria se incluyen la asistencia por equipo médico especializado, enfermería y personal auxiliar de enfermería; las pruebas diagnósticas y terapéuticas rutinarias para cada especialidad y las complejas y específicas en el caso de la Unidad de Cuidados Intensivo; el tratamiento medicamentoso que se requiera durante la estancia hospitalaria, así como la sangre y hemoderivados; las curas y material fungible necesario; la alimentación, incluidas la nutrición parenteral y enteral; el coste de la estancia de hospitalización en habitación compartida o individual y la emisión de informe médico por escrito al alta. En los costes establecidos para pruebas diagnósticas se incluyen el material o fármacos que se requieran para la preparación del órgano a explorar y el informe clínico del Facultativo por escrito.

Los costes de hormonoterapia y quimioterapia fueron facilitados por el Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. En relación a la hormonoterapia se estandarizó para el cálculo de costes el uso de letrozol durante cinco



años para pacientes postmenopáusicas y el uso de tamoxifeno durante cinco años en pacientes premenopáusicas. En cuanto a la quimioterapia se estableció un coste para cada ciclo de cada uno de los posibles 4 esquemas de tratamiento valorados.

Para el cálculo de coste de Radioterapia se consideró un tratamiento estándar tras la cirugía conservadora de 45-50 Gy divididos en 25-28 fracciones de 1.3-2.0 Gy.

Tanto a nivel de la administración de hormonoterapia como de radioterapia se tuvo en cuenta un precio unitario. De esta forma se simplificaba el cálculo de costes. Debido a que el evolutivo de la historia clínica de consultas estaba en formato papel no era sencillo establecer la duración y tipo de tratamiento hormonal administrado. Al establecer este cálculo unitario de costes asumimos las siguientes limitaciones:

- En relación a la hormonoterapia:
  - o Es posible que un porcentaje de mujeres no finalizaran el tratamiento hormonal por efectos secundarios o precisaran cambio de medicación por intolerancia
  - o Se había podido valorar la posibilidad de hormonoterapia adyuvante extendida (10 años) en algunos casos con factores de alto riesgo
  - o Algunas pacientes premenopáusicas podrían haber recibido tratamiento con análogos de LHRH. Por ejemplo, aquellas mujeres con factores de alto riesgo de recidiva se considera la supresión de la función ovárica junto con el tratamiento con inhibidores de aromatasa
- En relación con la radioterapia:
  - o Estaría indicado administrar un boost de 10-16 Gy en fracciones de 2 Gy si hay factores de alto riesgo de recurrencia como edad de diagnóstico <50 años, tumores G3, presencia de invasión vascular, componente intraductal extenso o la resección tumoral no radical

Para cada recidiva y cáncer de mama contralateral se calcularon los costes derivados de cada intervención terapéutica/diagnóstica necesaria para su tratamiento y seguimiento.

En las siguientes tablas (Tabla 1-4) podemos ver de forma detallada y desglosada los costes utilizados:

<b>Descripción</b>	<b>Coste</b>	<b>Tipo de coste</b>
Cirugía unilateral conservadora / mastectomía unilateral	3036,64 euros	Unitario
Mastectomía bilateral	4734,60 euros	Unitario

Tabla 1: Costes utilizados relacionados con el procedimiento quirúrgico desglosados

<b>Descripción</b>	<b>Coste</b>	<b>Tipo de coste</b>
<b>Hormonoterapia</b>		
Tamoxifeno	61,69 euros	Anual
Letrozol	1120,55 euros	Anual
<b>Radioterapia</b>	3532,17 euros	Unitario
<b>Quimioterapia</b>		
TAC	323,47 euros	Dosis
FAC	33,78 euros	Dosis
DC	300,90 euros	Dosis
Secuencia Taxol + FAC	218,91 euros	Dosis
Trastuzumab	1326,00 euros	Dosis

Tabla 2: Costes utilizados relacionados con el tratamiento médico complementario desglosados

<b>Descripción</b>	<b>Coste</b>	<b>Tipo de coste</b>
Ecografía mamaria	20,00 euros	Unitario
RMN mamaria	145,00 euros	Unitario
Mamografía	15,00 euros	Unitario
Ecografía abdominal	18,00 euros	Unitario
TC toraco abdominopélvico	105,00 euros	Unitario
Gammagrafía ósea	83,00 euros	Unitario
PET	350,00 euros	Unitario

Tabla 3: *Costes utilizados relacionados con las pruebas complementarias realizadas desglosados*

<b>Descripción</b>	<b>Coste</b>	<b>Tipo de coste</b>
Días de estancia hospitalaria	112,00 euros	Diaria
Recidiva loco regional / CMC	5823,16 euros	Unitario

Tabla 4: *Costes utilizados relacionados con los días de estancias de estancia hospitalaria y el procedimiento diagnóstico-terapéutico de la recidiva / CMC desglosados*

#### **4.4. Análisis estadístico**

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las características de las pacientes en cada cohorte. Para describir las variables cualitativas en el estudio univariante, se utilizaron frecuencias continuas y relativas; y para la descripción de las variables continuas se utilizaron la mediana y el rango intercuartílico. Para la comparación de los grupos se utilizaron los test de Chi-cuadrado para variables cualitativas y Mann Whitney para variables continuas. Con la comparación entre subgrupos se determinaron cuales características eran diferenciales entre ellos. Asimismo, se realizó un análisis multivariante para ver si se mantenían dichas diferencias con este análisis.

El análisis de supervivencia libre de recurrencia fue calculado con las curvas de Kaplan-Meier y el test de log-Rank. El evento se definió como la aparición de cáncer contralateral o recurrencia local / loco regional. La ganancia en tiempo libre de recurrencia se calculó utilizando la diferencia entre las curvas de MCP y no-MCP.

Para el estudio estadístico de los costes se calcularon los costes al año, al tercer año y al quinto año de seguimiento y se compararon entre subgrupos (MCP, no-MCP) usando el test de Wilcoxon debido a la ausencia de normalidad de la hipótesis. El estudio de coste-efectividad fue realizado considerando los costes y las probabilidades de supervivencia libre de recidiva al primer, tercer y quinto año. Se realizó a partir de los AVACs calculados al año, 3 y 5 años de seguimiento. El efecto se derivó de los años libres de recurrencia, asumiendo que el valor de AVAC 0 representa recurrencia y el valor AVAC 1 representa perfecto estado de salud. Se estimó el ICER en relación con los costes / AVAC y la comparación de ICER entre el grupo MCP / No-MCP fue realizado mediante el test de Mann Whitney. Todo ello fue ilustrado con Boxplots.

Los datos fueron analizados usando el programa R versión 3.6.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

#### **4.5. Consideraciones éticas**

Este estudio obtuvo la aprobación para su realización por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón C.P. - C.I. PI17/0177

Se ha mantenido la confidencialidad de la identidad de las pacientes con el uso de datos codificados y la confidencialidad sobre la información obtenida tras la revisión de las historias clínicas para la realización de este trabajo.

## **5. Resultados**

Se incluyeron 176 pacientes en el estudio. La mediana de seguimiento de la cohorte fue de 48 meses (IQR: 32-66). Las pacientes tenían una mediana de edad de 48 años (rango de edad de la cohorte: 43-53 años).

→ 5.1 Incremento en la tasa de MCP

Si comparamos el número de MCP llevadas a cabo entre el año 2010 y 2016 observamos incremento en el porcentaje de MCP realizadas (Tabla 5, Figura 8).

<b>Año</b>	<b>Proporción (MCP/Total x 100)</b>
2010	<b>24%</b>
2011	26.92%
2012	42.3%
2013	34.78%
2014	63.15%
2015	<b>48%</b>

Tabla 5: *Proporción anual de realización de MCP con respecto al total de cirugías mamarias por cáncer de mama realizadas entre el año 2010 y el año 2015 en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. No se ha incluido año 2016 por no haber recogido los datos completos de ese año.*

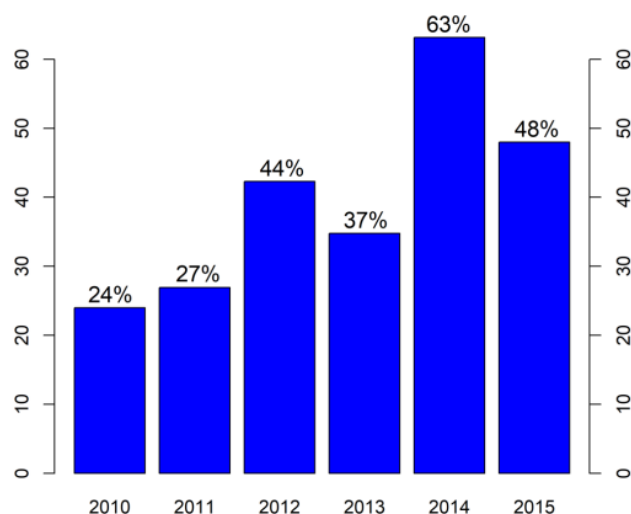


Figura 8: *Proporción anual de realización de MCP con respecto al total de cirugías mamarias por cáncer de mama realizadas entre el año 2010 y el año 2015 en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. No se ha incluido año 2016 por no haber recogido los datos completos de ese año.*

## **Variables relacionadas con la cirugía**

### **→ 5.2. Análisis descriptivo de las variables relacionadas con la cirugía (Tabla 6)**

A 68 mujeres (38,63%) se les realizó MCP; las 108 mujeres restantes pertenecían al subgrupo no-MCP. La mediana de estancia hospitalaria postquirúrgica fue de 6 días (rango de estancia postquirúrgica: 4-8 días), siendo diferente entre ambos subgrupos. En el subgrupo de MCP la mediana de estancia hospitalaria postquirúrgica fue de 7 días (rango de estancia postquirúrgica MCP: 6-9 días), superior al del subgrupo no-MCP que fue de 5 días (rango de estancia postquirúrgica no-MCP: 3-7 días).



En cuanto al número de pacientes que precisaron reintervención quirúrgica, 63 pacientes del total de la cohorte requirieron reintervención quirúrgica, lo que es equivalente al 35.79% del total. Si diferenciamos entre los 2 subgrupos, 16 pacientes (23,52%) del grupo MCP y 47 pacientes (43,51%) del grupo no-MCP precisaron reintervención quirúrgica. El 47,61% de las reintervenciones fueron para realizar extracción, recambio o colocación de expansor y/o prótesis.

Un total de 23 pacientes (13,06%) de las 176 pacientes incluidas desarrollaron complicaciones postquirúrgicas; 6 pacientes (8,82%) en el subgrupo MCP y 17 pacientes (15,74%) en el subgrupo no-MCP.

	<b>Total (N:176)</b>	<b>MCP (N:68)</b>	<b>No-MCP (N:108)</b>
Mediana estancia hospitalaria	6 días	7 días	5 días
Reintervención quirúrgica	63 (35.79%)	16 (23.52%)	47 (43.51%)
Complicaciones postquirúrgicas	23 (13.06%)	8.82%	15.74%

Tabla 6: *Tabla descriptiva variables relacionadas con la cirugía*

### **Variables relacionadas con la neoplasia de mama**

#### → 5.3. Análisis descriptivo de las variables relacionadas con la neoplasia de mama (Tablas 7-10)

El 77,27% de los tumores fueron clasificados histológicamente como carcinoma ductal infiltrante. El estadio más predominante al diagnóstico fue el estadio II (43,18%). El subtipo luminal B fue el subtipo más frecuente (51.7% de los tumores analizados) en el total de la cohorte estudiada y para ambos subgrupos.

<b>Histología</b>	<b>Total (N:176)</b>	<b>MCP (N:68)</b>	<b>No-MCP (N:108)</b>
CDI	136 (77.27%)	52 (76.47%)	84 (77.77%)
CLI	29 (16.47%)	11 (16.17%)	18 (16.66%)
Otros	11 (6.25%)	5 (7.35%)	6 (5.55%)

Tabla 7: *Tabla descriptiva variables relacionadas con la clasificación histológica tumoral. CDI: Carcinoma ductal infiltrante; CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante*

<b>Estadio al diagnóstico</b>	<b>Total (N:176)</b>	<b>MCP (N:68)</b>	<b>No-MCP (N:108)</b>
Estadio 0	8 (4.54%)	3 (4.41%)	5 (4.62%)
Estadio I	45 (25.56%)	20 (29.41%)	25 (23.14%)
Estadio II	76 (43.18%)	30 (44.11%)	46 (42.59%)
Estadio III	41 (23.29%)	14 (20.58%)	27 (25%)
Estadio IV	3 (1.7%)	0 (0%)	3 (2.77%)
Desconocido	3 (1,7%)	1 (1,47%)	2 (1,85%)

Tabla 8: *Tabla descriptiva variables relacionadas con el estadio diagnóstico tumoral según la clasificación TNM 8ª edición AJCC*

<b>IHQ / FISH</b>	<b>Total (N:176)</b>	<b>MCP (N:68)</b>	<b>No-MCP (N:108)</b>
RE+	127 (72,15%)	47 (69,11%)	80 (74,07%)
RP+	108 (61,36%)	39 (57,35%)	69 (63,88%)
HER2+	41 (23,29%)	17 (25%)	24 (22,22%)

Tabla 9: *Tabla descriptiva variables relacionadas con la expresión por inmunohistoquímica / FISH de la expresión de RE, RP y HER2. RE: Receptores de estrógenos ; RP: Receptores de progesterona*

<b>Subtipos moleculares</b>	<b>Total (N:176)</b>	<b>MCP (N:68)</b>	<b>No-MCP (N:108)</b>
Luminal A	40 (22.72%)	24 (35.29%)	16 (14.81%)
Luminal B	91 (51.7%)	25 (36.76%)	66 (61.11%)
Her2+ (RE-; RP-)	21 (11.93%)	9 (13.23%)	12 (11.11%)
Triple negativo	21 (11.93%)	10 (14.7%)	11 (10.18%)
Desconocido	3 (1.70%)	0 (0%)	3 (2.77%)

Tabla 10: *Tabla descriptiva variables relacionadas con los subtipos moleculares tumorales. RE: Receptores de estrógenos ; RP: Receptores de progesterona*

En referencia al número de hallazgos detectados tras el análisis anatomopatológico de la mama contralateral, en el subgrupo MCP, en el 5% (n= 9) de las pacientes se detectaron lesiones preneoplásicas descritas como hiperplasia ductal atípica o carcinoma lobulillar in situ.

### **Variables relacionadas con el tratamiento y el desarrollo de eventos**

→ 5.4. Análisis descriptivo de las variables relacionadas con el tratamiento (Tabla 11)

La mayoría de las pacientes (79.54%) recibieron tratamiento complementario con quimioterapia; 28.97% con intención neoadyuvante y el 50% restante como tratamiento adyuvante. Asimismo, la mayoría de las pacientes (71.02% del total) recibieron tratamiento con hormonoterapia adyuvante y el 50.56% de las mujeres del total de la cohorte recibieron tratamiento complementario con radioterapia.

<b>Tratamiento complementario</b>	<b>Total (N:176)</b>	<b>MCP (N:68)</b>	<b>No-MCP (N:108)</b>
HT	125 (71,02%)	45 (66,17%)	80 (74,07%)
RT	89 (50,56%)	38 (55,88%)	51 (47,22%)
QT	140 (79,54%)	55 (80,88%)	85 (78,70%)
QT NA	51 (28,97%)	24 (35,29%)	27 (25,0%)
QT A	89 (50,56%)	31 (45,58%)	58 (53,7%)

Tabla 11: *Tabla descriptiva variables relacionadas con el tratamiento complementario recibido. HT: Hormonoterapia ; RT: Radioterapia ; QT: Quimioterapia ; QT NA: Quimioterapia neoadyuvante ; QT A: Quimioterapia adyuvante*

→ 5.5. Análisis descriptivo de las variables relacionadas con el desarrollo de eventos (Tabla 12)

De las 176 pacientes incluidas, 8 pacientes fueron diagnosticadas de recidiva loco regional durante el seguimiento (2 pacientes en el grupo de MCP y 6 pacientes en el grupo no-MCP); y 8 pacientes del subgrupo no-MCP desarrollaron con posterioridad un cáncer de mama contralateral. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de CMC/recidiva ipsilateral fue de 27 meses (IQR: 20-37).

<b>Eventos</b>	<b>Total (N:176)</b>	<b>MCP (N:68)</b>	<b>No-MCP (N:108)</b>
Recidiva	8 (4.54%)	2 (2.94%)	6 (5.55%)
CMC	8 (4.54%)	0 (0%)	8 (7.40%)

Tabla 12: *Tabla descriptiva variables relacionadas con el desarrollo de eventos*

## 5.6. Estudio comparativo entre subgrupos

En el estudio comparativo univariante (Tabla 13) entre subgrupos se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la edad:

- Mediana de edad del subgrupo MCP: 47 años (rango de edad del subgrupo: 40-51) vs mediana de edad del subgrupo no-MCP: 50 años (rango de edad del subgrupo: 44-54);  $p < 0.006$ .

También se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el número de días de estancia hospitalaria postquirúrgica:

- Mediana en el subgrupo de MCP: 7 día vs mediana del subgrupo no-MCP: 5 días;  $p < 0.001$ .

Se hallaron diferencias significativas en referencia al número de reintervenciones precisadas:

- Se precisaron 16 (23,52%) reintervenciones en el subgrupo MCP vs. 47 (43,51%) en el subgrupo no-MCP; siendo las diferencias entre subgrupos estadísticamente significativas  $p = 0.011$

También se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el número de días de ingreso hospitalario por reintervención quirúrgica:

- La mediana de días de estancia hospitalaria por reintervención quirúrgica fue de 3 días para el subgrupo de MCP y de 5 días para el subgrupo no-MCP;  $p < 0.001$ .

Asimismo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el subtipo de cáncer de mama predominante entre ambos subgrupos ( $p = 0.004$ ):

- El subtipo Luminal A fue más frecuente en el grupo MCP (35.3% en el subgrupo de MCP vs 14.81% en el subgrupo no-MCP;  $p = 0.003$ ). En el subtipo Luminal B

resultó más frecuente y estadísticamente significativo la no realización de MCP. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos en las complicaciones postquirúrgicas, estadio al diagnóstico o histología.

Tras realizar el análisis multivariante en el que se incluyeron la edad, histología, estadio y subtipo; la significación estadística se mantiene para la edad y el subtipo Luminal A ( $p=0.004$  y  $p= 0.0004$ )

	<b>Total (N=176)</b>	<b>MCP (N=68)</b>	<b>No-MCP (N=108)</b>	<b>p-valor</b>
Edad	48 (43-53)	47 (40-51)	50(44-54)	0.006
Días estancia tras operación	6 (4-8)	7 (6-9)	5 (3-7)	<0.001
Número de reintervenciones	63 (35.79%)	16 (23,52%)	47 (43,51%)	0,011
Luminal A	40 (23,1%)	24 (35.3%)	16 (14.81%)	0,003
Luminal B	91 (52.6%)	25 (36.8%)	66 (62.9%)	0,003

Tabla 13: *Estudio comparativo entre ambos subgrupos en los que se han objetivado diferencias significativas*

### 5.7. Estudio de incidencia acumulada de evento

Se hallaron diferencias significativas en la incidencia acumulada de recurrencia loco regional o contralateral entre ambos subgrupos (Gray test  $p 0.034$ ). En la Figura 9 se muestra la curva de incidencia acumulada de recurrencia donde se puede apreciar la diferencia en la probabilidad de recurrencia entre ambos subgrupos. Se observó mayor probabilidad de recurrencia estadísticamente significativa en el subgrupo no-MCP en comparación con el subgrupo MCP.

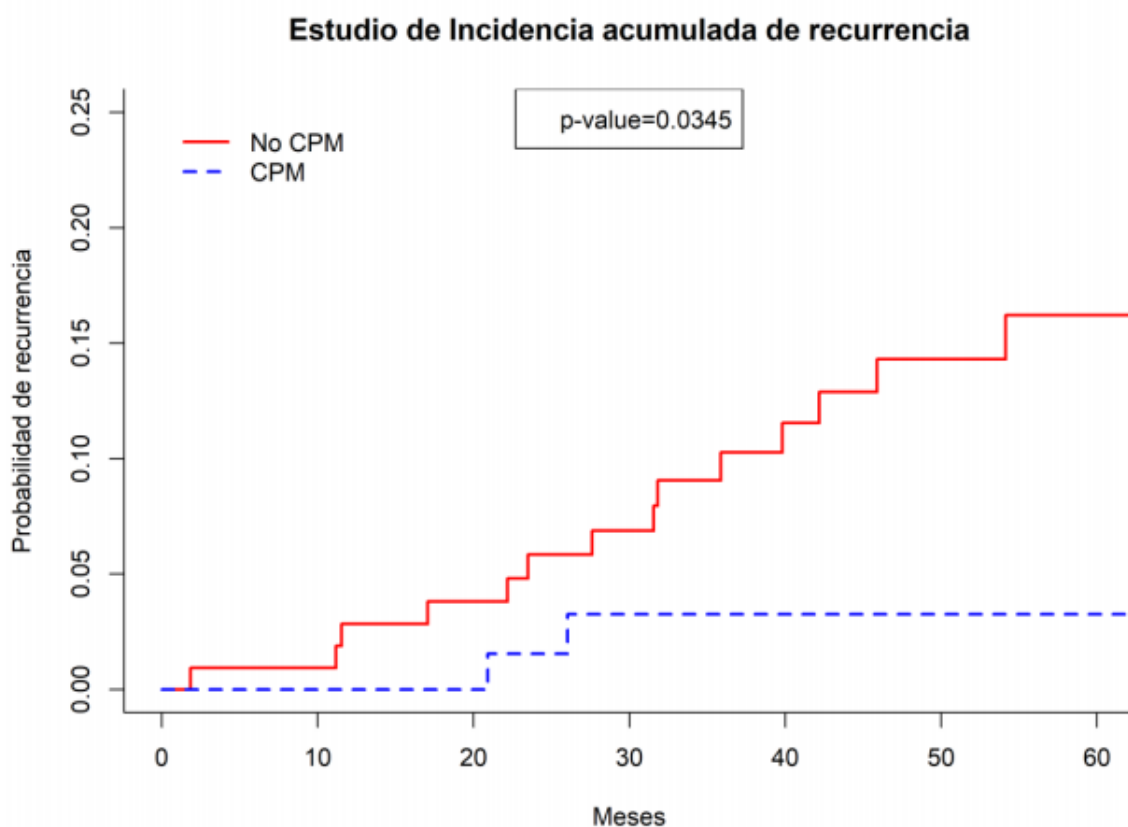


Figura 9. *Curva de incidencia acumulada de la recurrencia, que representa la probabilidad de recurrencia*

### 5.8. Análisis de supervivencia libre de evento

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de evento (recidiva / CMC) entre ambos grupos (log Rank test p 0.034). Las probabilidades estimadas de supervivencia libre de evento al año, 3 años y 5 años fueron 0.972, 0.897 y 0.837 para el grupo no-MCP, y 1, 0.967 y 0.967 para el grupo de MCP, observándose un incremento de la diferencia entre los grupos a lo largo del seguimiento. Las curvas de supervivencia de Kaplan Meier y las diferencias entre las curvas de supervivencia libre de evento se muestran en la Figura 10.

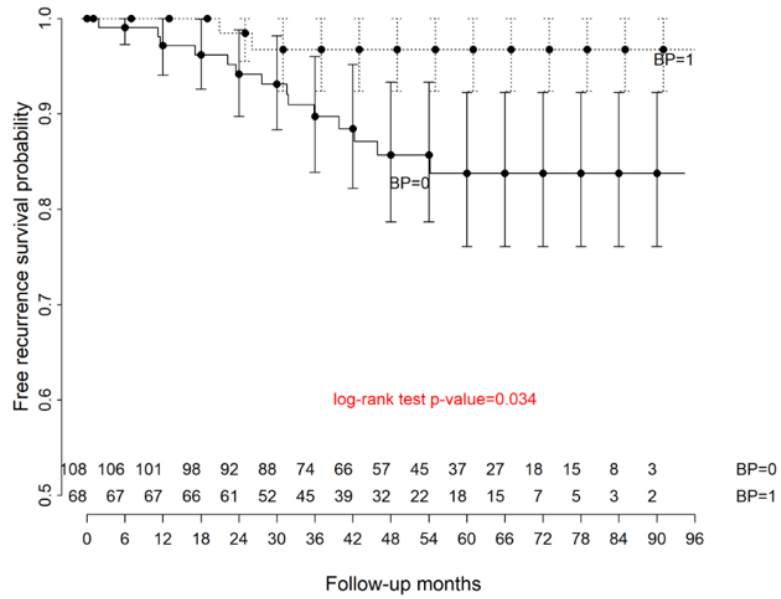


Figura 10. Análisis de supervivencia. 0 : No-MCP ; 1: MCP

### 5.9. Análisis de costes

En global los costes medios fueron superiores para el grupo de MCP. La diferencia entre los costes medios de ambos subgrupos fue decreciendo con el seguimiento. Se objetivó un incremento del coste medio del grupo no-MCP en el quinto año de seguimiento. Los p-valores del test Wilcoxon fueron 0.002, 0.008 y 0.022 al año, 3 años y 5 años respectivamente. La comparación de costes se muestra en la Figura 11.



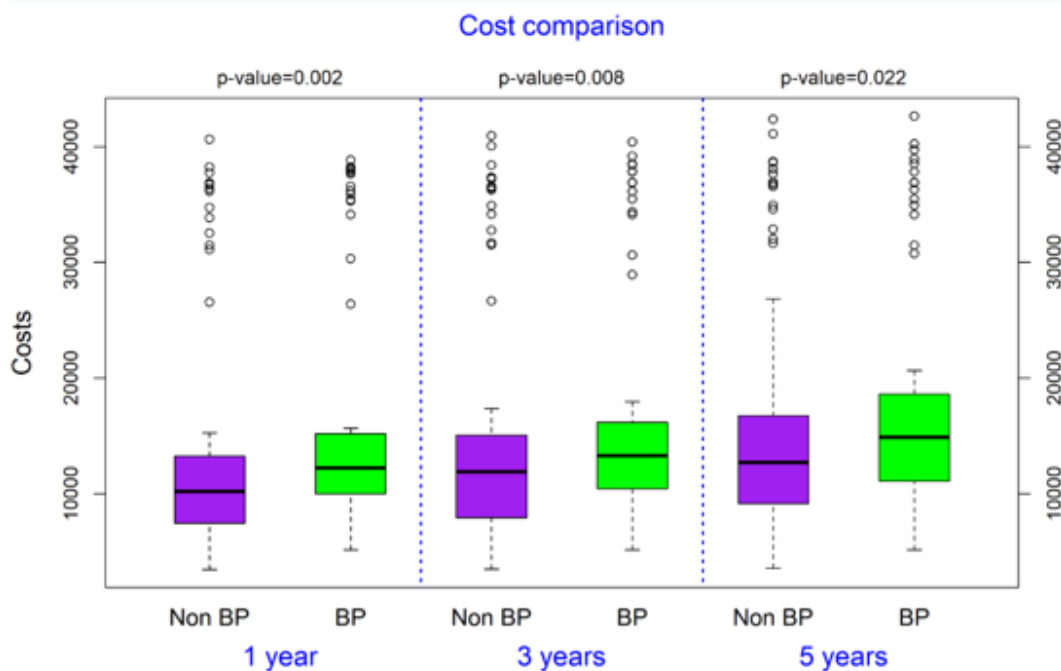


Figura 11: *Boxplot que ilustra el estudio de costes*

### 5.10. Análisis de coste-efectividad

Usando las diferencias entre las curvas de supervivencia libre de recurrencia en el grupo de MCP y no-MCP, definimos la ganancia en meses libres de recurrencia al año, a los 3 años y a los 5 años. Los AVACs para el grupo No-MCP fueron 0.97, 2.81 y 4.50 al año, 3 y 5 años, respectivamente. Los AVACs para el grupo MCP fueron 1, 2.95 y 4.88 al año, 3 y 5 años, respectivamente. El valor ICER se calculó como la relación entre el coste y los AVACs. Al año de la cirugía, el valor ICER era 13.405 para el grupo no-MCP y 16.422 para el grupo MCP. Esta diferencia entre subgrupos disminuye a partir del tercer año, siendo el valor ICER 5.016 para el grupo no-MCP y 5.851 para el grupo MCP. Esta diferencia disminuye aún más al quinto año de seguimiento, siendo el valor ICER 3.371 para el grupo no-MCP y 3.707 para el grupo MCP. Aunque el análisis de coste-efectividad muestra un beneficio para el grupo de no-MCP, la diferencia entre el valor

ICER entre ambos subgrupos disminuye con el seguimiento. La comparación de los p valores fue 0.006, 0.059 y 0.301, respectivamente. Por lo tanto, el estudio coste-efectividad mostró que no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a partir del tercer año. La comparación del estudio coste-efectividad se muestra en la Tabla 14 y en la Figura 12.

<b>AVAC por paciente</b>			
	1 año	3 años	5 años
<b>No-MCP</b>	0.9716930	2.810679	4.505358
<b>MCP</b>	1	2.951957	4.88664
<b>Coste en euros por paciente (media, DS)</b>			
	1 año	3 años	5 años
<b>No-MCP</b>	13026 (9781)	14099 (9697)	15187 (9759)
<b>MCP</b>	16422 (10672)	17271 (10643)	18119 (10652)
<b>ICER (media, DS): Coste/AVACs</b>			
	1 year	3 years	5 years
<b>No-MCP</b>	13405 (10066)	5016 (3450)	3371 (2166)
<b>MCP</b>	16422 (10672)	5851 (3605)	3707 (2179)

Tabla 14: *Análisis coste-efectividad. DS: Desviación estándar*

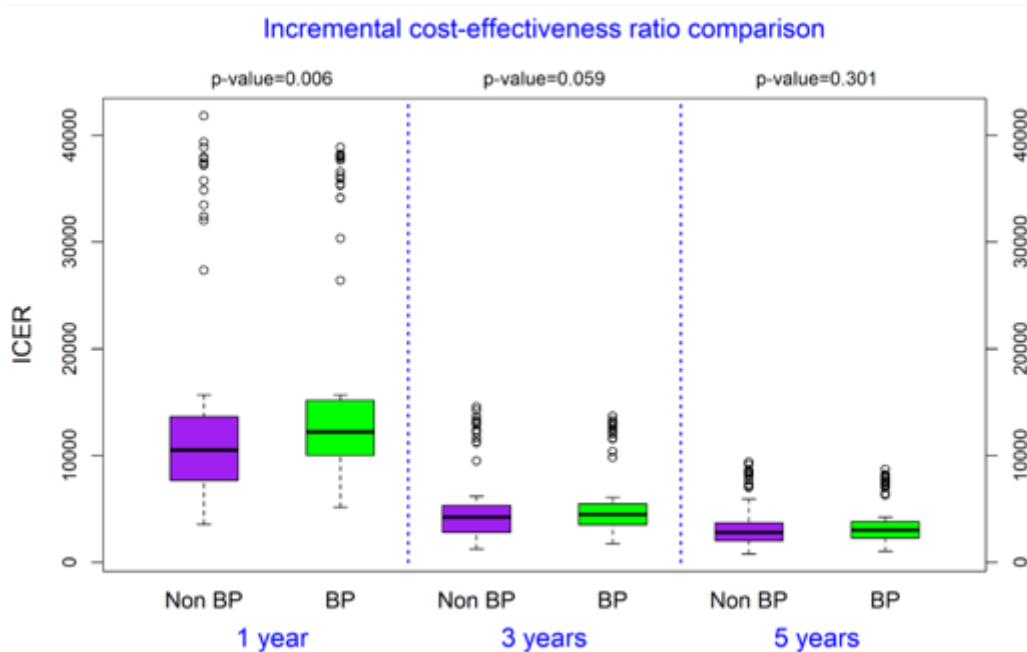


Figura 12. *Boxplot que ilustra el estudio coste-efectividad.*

## **6. Discusión**

## 6.1. Tasa de MCP y estudio de supervivencia

Observamos un incremento global en el número de MCP que se realizan en el centro si comparamos la fecha de inicio del estudio con la fecha final. El incremento absoluto desde 2010 a 2016 es del 24%, presentando en el año 2014 el pico más alto de realización de MCP. Estos datos van acordes a diferentes estudios publicados en la literatura en los que se objetiva un incremento en la tasa de MCP. Este incremento se ha observado de forma destacada en EEUU donde se observó que la tasa de MCP se triplicó entre el año 2000 y 2012 para mujeres con diagnóstico de CM unilateral en estadios I al III <sup>22,29</sup>. En otros países como Canadá con un sistema de salud más similar al nuestro, también se ha objetivado un aumento en la tasa de MCP<sup>30</sup>. En Europa, los datos son escasos y contradictorios. Un estudio objetivó un aumento de las tasas de realización de MCP en Reino Unido; mientras que otros dos estudios realizados en Suiza e Italia, respectivamente no observaron dicha tendencia<sup>51-53</sup>.

El tratamiento quirúrgico conservador con radioterapia adicional ha demostrado el mismo beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en comparación con la mastectomía en los estadios tempranos de diagnóstico de cáncer de mama<sup>8</sup>. Sin embargo, tras analizar la realización de MCP en estadios precoces al diagnóstico se ha objetivado que existe un aumento en la tasa de MCP. Recientemente, un estudio valoró el uso de MCP en mujeres con diagnóstico de CM unilateral con estadio clínico T1N0M0. Se incluyeron 765487 mujeres diagnosticadas CM T1N0M0 de 2006 a 2016, a 69% se les realizó cirugía conservadora de mama, 22% optaron por MU y 9% por MCP. Se detectó un incremento en la tasa de MCP desde el 6% en 2006 al 9% en 2016 y al analizar la subcohorte de pacientes que optaron por mastectomía, el incremento de MCP fue del 19% al 34% en el mismo rango de tiempo<sup>54</sup>. En otro estudio con 11859 pacientes diagnosticadas en estadio I con edad menor a 40 años en el momento de diagnóstico también se determinó un incremento en las tasas de MCP<sup>55</sup>.

En nuestra cohorte, si nos fijamos en los diagnósticos de carcinoma ductal in situ y los diagnósticos realizados en estadios I observamos que el 37.5% (3/8) de las pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal in situ y el 44.44% (20/45 pacientes) de las pacientes diagnosticadas en estadio I optaron por la realización de la MCP. También en la literatura publicada se ha observado incremento en el uso de MCP en pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama in situ (CDIS). En un estudio se incluyeron 130731 pacientes con edad igual o superior a 40 años de la base de datos SEER y diagnosticadas de CDIS entre el año 2000 y 2014. Entre las mujeres que optaron por mastectomía, el porcentaje de realización de MCP aumentó del 11% en el año 2000 al 42% en el año 2014<sup>56</sup>. El aumento de MCP con reconstrucción inmediata también se ha observado en mujeres diagnosticadas de CM unilateral que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante entre 2010 y 2014<sup>57</sup>. En nuestra cohorte, el 47.05% (24/51) de las pacientes en nuestro estudio que recibieron QTNA optaron por la opción de MCP.

Estos resultados los vemos de forma generalizada a pesar de que la MCP no ha demostrado un aumento en la supervivencia. No se ha observado beneficio en supervivencia ni en las pacientes diagnosticadas de carcinoma infiltrante a las que se les realiza la MCP ni en las mujeres con diagnóstico de carcinoma ductal in situ<sup>22,55,58</sup>. Otros estudios sí otorgan beneficio en supervivencia específica de cáncer como por ejemplo el estudio de Bedrosian et al determinó que este beneficio se daba especialmente en mujeres jóvenes con CM precoz y RE negativos<sup>59</sup>. En nuestro estudio observamos diferencias en la supervivencia libre de evento a favor de la realización de MCP. Sin embargo, estos resultados deben ser analizados con cautela. Se debe tener en cuenta el carácter retrospectivo del estudio y la ausencia de seguimiento a largo plazo. Si bien es cierto que la probabilidad de recidiva es mayor en los primeros años de seguimiento se precisaría mayor tiempo de seguimiento para el análisis de desarrollo de CMC. Otras limitaciones de este análisis residen en que no ha sido ajustado por factores como edad, estadio al diagnóstico o subtipo molecular. Debido a la importancia

y falta de conclusión de los datos, es necesario establecer correctamente el beneficio en supervivencia ya que este debería ser un factor determinante en el proceso de toma de decisiones.

## **6.2. Población a estudio**

En la cohorte analizada se excluyeron aquellas mujeres portadoras de mutación en línea germinal en *BRCA1/2*. Sin embargo, no todas las mujeres tenían realizado test genético y debido al carácter cambiante y progresivamente más laxo de los criterios, lo más probable es que actualmente un mayor porcentaje de mujeres incluidas en el estudio serían candidatas a realizar test genético. Además, con la incorporación de las nuevas tecnologías de secuenciación masiva en la actualidad no se analizan únicamente los genes *BRCA1/2* sino que se realiza un estudio multigen en forma de panel de genes de predisposición al desarrollo de cáncer de mama/ovario hereditario que incluye otros genes como *PALB2*, *ATM*, *CHEK2* o *RAD51C/D*. A pesar de esta limitación, hay que destacar que la mayoría de los casos de CM son esporádicos y que de acuerdo con la literatura, la mayoría de los casos en los que detectamos predisposición hereditaria es debida a mutaciones en *BRCA1/2*. La opción de mastectomía bilateral profiláctica se podría plantear en mujeres portadoras de mutación en genes de alto riesgo como *BRCA1/2* o *PALB2* mientras que no hay evidencia suficiente para plantear este procedimiento de forma estandarizada para portadoras de genes de riesgo moderado como *ATM/CHEK2*. Sin embargo, todas estas afirmaciones son inferidas a partir de las recomendaciones de realización de mastectomía bilateral profiláctica en pacientes portadoras sanas. El riesgo de CMC no está bien establecido más allá de los estudios realizados en portadoras de mutación en *BRCA1/2*. Por ejemplo, para portadoras de mutación en *PALB2* no hay estudios prospectivos de estimación del riesgo de CMC. Se disponen datos de un estudio retrospectivo sobre una muestra pequeña de pacientes que estima la incidencia acumulada a los 5 años de CMC del 10%<sup>35,60,61</sup>.

Por todo ello, tanto en mujeres portadoras como no portadoras, es importante valorar factores personales como modificadores de riesgo o comorbilidades, antecedentes familiares de cáncer de mama, expectativa de vida y la inclusión del PRS en el algoritmo cuando este validado y disponible en la clínica. En relación a estos datos, otra limitación que detectamos en nuestro estudio es la ausencia de recogida de datos sobre la historia familiar de cáncer de mama, factor que incrementa el riesgo de CMC, y su posible relación, por lo tanto, con la elección de MCP. Es mandatorio invertir tiempo conversando sobre el riesgo de la cirugía, el periodo de recuperación, los resultados cosméticos esperados, los potenciales beneficios, el riesgo estimado de desarrollo de CMC, así como la posibilidad de seguimiento estrecho con potencial detección temprana y tratamiento curativo.

### **6.3. Características de los subgrupos y factores relacionados con MCP**

Se analizaron los factores diferenciales entre ambos subgrupos y los factores relacionados con la realización de MCP. Entre los factores quirúrgicos la posibilidad de reconstrucción inmediata y mantener la simetría mamaria se han relacionado con la elección de MCP<sup>62,63</sup>. En nuestro centro a todas las pacientes que optaron por MCP se les realizó con reconstrucción inmediata.

En nuestra cohorte no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la tasa de desarrollo de complicaciones quirúrgicas. A pesar de que algún estudio publicado en la literatura sí asociaba un incremento en las tasas de complicación quirúrgica con la MCP<sup>63</sup>, los datos de estudios más recientes, de acorde a lo descrito en nuestra cohorte, no objetivan un aumento en el porcentaje de pacientes que desarrollan complicaciones<sup>64-66</sup>. La estancia hospitalaria postquirúrgica tras la MCP fue significativamente más prolongada en comparación con la no-MCP lo que puede

atribuirse a la mayor complejidad técnica, tiempo quirúrgico y agresión quirúrgica que supone la MCP.

Llamativamente el número de reintervenciones fue superior en el grupo no-MCP. La mayoría de estas reintervenciones fueron debidas a intercambio expansor / prótesis. El resto de reintervenciones han sido debidas a la indicación de ampliación de márgenes, linfadenectomía, cirugía de simetrización para optimizar el resultado estético y en <10% de los casos a cirugía bilateral profiláctica realizada de forma diferida.

Tras realizar el análisis multivariante se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la elección de una u otra cirugía en base a la edad y el subtipo molecular. Al igual que en múltiples trabajos previos; la edad joven al diagnóstico se ha relacionado con la realización de MCP<sup>67,68</sup>. No se encontraron diferencias significativas en la elección de MCP en dependencia del estadio al diagnóstico, pero sí se observó que la MCP era más frecuente de forma significativa en el subtipo Luminal A, a pesar de ser el subgrupo de mejor pronóstico asociado. La hipótesis de estos resultados podría ser que la elección preferente de la MCP en este subgrupo (mujeres jóvenes con diagnóstico de CM Luminal A) fuera para evitar segundos tumores en mujeres jóvenes diagnosticada de un subtipo de CM menos agresivo en las cuales es más probable conseguir una curación y que por su edad dispongan de mayor tiempo estimado de vida para desarrollar un segundo tumor mamario. Sin embargo, antes de confirmar esta hipótesis, habría que valorar de forma individualizada que otros factores han podido influir en dicha decisión como el tamaño tumoral o afectación ganglionar.

El estudio anatomopatológico de la mama contralateral es fundamental. Nomikos et al publicaron los datos de un estudio retrospectivo que incluía 505 pacientes que se realizaron mastoplastia reductora (267 pacientes) o mastectomía profiláctica (20 pacientes con mastectomía bilateral profiláctica y 218 con mastectomía contralateral de simetrización o profiláctica tras un diagnóstico de CM). En el 5.5% se hallaron lesiones preneoplásicas como carcinoma lobulillar in situ o hiperplasia ductal atípica y en el 0.8% se encontraron hallazgos compatibles con DCIS o carcinoma infiltrante. Asimismo,



describieron que la incidencia de patología mamaria era significativamente mayor en aquellas pacientes en las que se realizó mastectomía profiláctica; apoyando la necesidad de examen histológico para estudio de lesiones precursoras o cáncer oculto<sup>69</sup>. De nuestra cohorte, aproximadamente en el 5% de las pacientes a las que se realizó MCP se hallaron lesiones premalignas definidas como hiperplasia ductal atípica o carcinoma lobulillar in situ en la mama contralateral.

#### **6.4. Estudios de costes y coste-efectividad**

De acuerdo a lo revisado en la literatura los costes fueron superiores en el subgrupo de MCP, si bien, la diferencia de costes fue disminuyendo ente ambos subgrupos a lo largo del seguimiento. Otros estudios demostraron un incremento en los costes al comparar la MCP con la CM unilateral. En 2017 se publicó un estudio conducido por Billing et al. que analizaba el coste de la MCP en mujeres con CM unilateral. La cohorte analizada incluía 1295 mujeres a las que se les realizó mastectomía unilateral con reconstrucción y 1048 mujeres en las que se llevó a cabo la MCP. No fueron incluidas pacientes con CM bilateral sincrónico, historia personal de CM o cáncer de ovario, historia familiar de CM, portadoras de mutación en línea germinal *BRCA1* o *BRCA2*, ni aquellas pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioterapia o tratamiento adyuvante con radioterapia. Concluyeron que la MCP era significativamente más costosa a los 18 meses del tratamiento quirúrgico<sup>64</sup>. En el estudio previamente comentado de Deshmukh et al. observaron que todos los costes eran superiores en el subgrupo de MCP; los costes técnicos, los costes profesionales y los costes totales<sup>46</sup>.

Varios estudios han evaluado el coste-efectividad de la MCP en comparación con la mastectomía unilateral sin alcanzar ninguna conclusión que permitiera establecer un consenso. Encontramos varias similitudes y diferencias entre nuestro estudio y los otros

tres estudios identificados en la literatura en relación a la población a estudio, costes analizados y resultados<sup>28,48,49</sup>.

Inicialmente, hay que señalar que en los tres estudios se comparaba la realización de MCP con la MU sin incluir a pacientes que hubieran podido recibir tratamiento quirúrgico conservador. Del mismo modo, identificamos diferencias entre la población incluida entre los 3 estudios y el nuestro. En el estudio de Zendejas se incluyeron mujeres diagnosticadas de CM unilateral en estadio precoz y sin afectación ganglionar con un límite de edad superior establecido en los 70 años. La población del estudio conducido por Roberts y Keskey et al es más similar a la población de nuestro estudio. En el estudio de Roberts se incluyeron mujeres con CM esporádico, sin predisposición genética conocida y diagnosticadas en estadio precoz (estadio I, IIA, IIB, IIIA y CDIS). De forma similar en el estudio de Keskey se incluyeron pacientes diagnosticadas de CM unilateral, sin mutación genética predisponente conocida, en estadio precoz (estadio I, IIA, IIB y IIIA). Sin embargo, en este último estudio sólo incluyeron mujeres con 45 años de edad<sup>28,48,49</sup>.

En relación a los costes contabilizados, en el estudio de Zendejas et al valoraron, al igual que en nuestro estudio, los costes directos derivados del diagnóstico y tratamiento del CM diferenciando, entre los costes hospitalarios y los extrahospitalarios. Otra similitud con nuestro estudio es que no consideraron los costes derivados del tratamiento tras el desarrollo de enfermedad metastásica. Asimismo, los costes cuantificados por Keskey et al. también incluyeron los costes directos. A diferencia del resto de estudios, el publicado por Roberts et al incluyó los costes médicos como no médicos en el análisis de costes, extrapolando estos últimos de la literatura. En nuestro estudio, a diferencia del estudio de Zendejas et al, se valoró el coste que supone la reconstrucción y las complicaciones quirúrgicas derivadas. En el modelo propuesto por Roberts et al y por Keskey et al consideraban un coste unificado para las complicaciones quirúrgicas mientras que nuestro cálculo de coste fue individualizado y diferenciando

aquellas mujeres que han desarrollado complicaciones quirúrgicas y las que no. Tanto el estudio de Zendejas como el estudio de Roberts consideraron un coste unificado para el tratamiento adyuvante de todas las pacientes que desarrollaron CMC. En nuestro caso, se contabilizó el número de pacientes que recibieron tratamiento hormonal adyuvante, radioterápico adyuvante, quimioterapia neo/adyuvante y trastuzumab adyuvante. En relación al tratamiento con quimioterapia se constató el esquema de tratamiento y número de ciclos recibidos por cada paciente. Todo ello supone una estimación más precisa y real en el cálculo de costes. En el estudio de Keskey et al se tuvieron en consideración estos factores, pero en este estudio identificamos ciertas limitaciones que no están presentes en nuestro trabajo. Los resultados del análisis coste-efectividad presentado por Keskey et al se basaban en un modelo puramente teórico y en probabilidades extraídas de la literatura publicada por lo tanto el cálculo de costes se basaba en una estimación teórica la cual podía no corresponder completamente con los costes reales. Los años ajustados por calidad de vida se incorporaron en el modelo como medida de utilidad en todos los estudios<sup>28,48,49</sup>.

Si evaluamos las conclusiones de los 3 estudios identificados en la literatura observamos que uno mostró beneficio en coste-efectividad a favor de la MCP<sup>48</sup>; el segundo mostró que la MCP era menos costosa pero no resultaba coste-efectiva<sup>49</sup> y el tercero mostró que la mastectomía unilateral era más coste-efectiva para el tratamiento del CM unilateral esporádico al compararla con la MCP<sup>28</sup>. Nuestro estudio mostró que la MCP no resultaba coste-efectiva en la cohorte de pacientes analizada.

Entre las limitaciones del estudio destacamos su diseño retrospectivo, unicéntrico y con escaso tiempo de seguimiento, así como, la ausencia de determinación de las razones para decidir si MCP o no-MCP en cada caso. Tal como se ha explicado previamente, no se valoró historia familiar y el estudio genético se realizó en base a los criterios de indicación vigentes en el momento del diagnóstico. Tampoco se incluyeron en el análisis los costes indirectos. Detectamos una alta tasa de MCP en nuestra cohorte

posiblemente debido a la amplia experiencia de los cirujanos de nuestro centro en esta técnica. El tamaño muestral considerable nos permitió comparar dos cohortes bien nutridas. Por lo tanto, se trata de un estudio extenso en el que evaluamos todos los costes derivados de la cirugía, pruebas complementarias y tratamientos recibidos por cada paciente pudiendo realizar un cálculo preciso y fidedigno con la práctica habitual del centro sobre los costes incurridos, el seguimiento y la aparición de eventos.

## **7. Conclusiones**

1. En nuestro estudio la realización de mastectomía contralateral profiláctica no resultó coste-efectiva en mujeres de 60 años de edad o menos diagnosticadas de cáncer de mama unilateral en estadio precoz no portadoras de mutación germinal en los genes *BRCA1/2*
2. Debido a la discordancia y escasez de datos publicados, son necesarios más estudios de carácter multicéntrico que nos permitan concluir si esta técnica es coste-efectiva
3. En nuestro estudio sí detectamos un beneficio en supervivencia libre de evento entre las mujeres a las que se les realizó la mastectomía contralateral profiláctica en comparación con las que no. Sin embargo, estos resultados deben ser valorados con cautela por los sesgos asociados a este análisis
4. Se precisan más estudios para poder determinar el beneficio en supervivencia o la ausencia del mismo en la realización de mastectomía contralateral profiláctica ya que se trata de un factor determinante en la elección de dicha opción quirúrgica
5. Los factores relacionados con la elección de realización de mastectomía contralateral profiláctica fueron la edad joven al diagnóstico y el subtipo molecular luminal A
6. Es preciso establecer herramientas de estimación precisas de riesgo de cáncer de mama contralateral valorando los factores personales, familiares y genéticos disponibles
7. Es fundamental realizar un asesoramiento individualizado al plantear la realización de mastectomía contralateral profiláctica mejorando las técnicas de comunicación con la paciente. Es necesario valorar, entender y comunicar la estimación de riesgo de CMC, factores emocionales, historia familiar, potenciales beneficios y las repercusiones clínicas y estéticas. Todo ello debería realizarse con un equipo multidisciplinar que incluya todos los profesionales involucrados en el proceso diagnóstico y terapéutico del cáncer de mama



## **8. Referencias bibliográficas**



1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Obser-Vatory: Cancer Today; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2020; Available online: <https://gco.iarc.fr/today>
3. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194–220.
4. Łukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 25;13(17):4287
5. Kaidar-Person O, Offersen BV, Boersma LJ, de Ruyscher D, Tramm T, Kühn T, et al. A multidisciplinary view of mastectomy and breast reconstruction: Understanding the challenges. *Breast.* 2021 Apr;56:42-52
6. Eisemann BS, Spiegel AJ. Risk-Reducing Mastectomy and Breast Reconstruction: Indications and Evidence for Current Management Strategies. *Clin Plast Surg.* 2018 Jan;45(1):129-136.
7. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002 Aug 22;347(8):567-75
8. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. 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.* 2002 Oct 17;347(16):1233-41
9. Bertozzi N, Pesce M, Santi PL, Raposio E. Oncoplastic breast surgery:

- comprehensive review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Jun;21(11):2572-2585
10. Matsen CB, Neumayer LA. Breast cancer: a review for the general surgeon. *JAMA Surg*. 2013 Oct;148(10):971-9
  11. Fajdic J, Djurovic D, Gotovac N, Hrgovic Z. Criteria and procedures for breast conserving surgery. *Acta Inform Medica*. 2013;21(1):16–9.
  12. Wu ZY, Kim HJ, Lee JW, Chung IY, Kim JS, Lee SB, et al. Breast Cancer Recurrence in the Nipple-Areola Complex After Nipple-Sparing Mastectomy With Immediate Breast Reconstruction for Invasive Breast Cancer. *JAMA Surg*. 2019 Nov 1;154(11):1030-1037
  13. Wu ZY, Kim HJ, Lee JW, Chung IY, Kim JS, Lee SB, et al. Long-term Oncologic Outcomes of Immediate Breast Reconstruction vs Conventional Mastectomy Alone for Breast Cancer in the Setting of Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Surg*. 2020 Dec 1;155(12):1142-1150
  14. Bertozzi N, Pesce M, Santi P, Raposio E. One-Stage Immediate Breast Reconstruction: A Concise Review. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6486859
  15. Homsy A, Rüegg E, Montandon D, Vlastos G, Modarressi A, Pittet B. Breast Reconstruction: A Century of Controversies and Progress. *Ann Plast Surg*. 2018 Apr;80(4):457-463
  16. Garza R 3rd, Ochoa O, Chrysopoulo M. Post-mastectomy Breast Reconstruction with Autologous Tissue: Current Methods and Techniques. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 Feb 18;9(2):e3433
  17. Panchal H, Matros E. Current Trends in Postmastectomy Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Nov;140(5S Advances in Breast Reconstruction):7S-13S
  18. Balasubramanian I, Harding T, Boland MR, Ryan EJ, Geraghty J, Evoy D, et al. The Impact of Postoperative Wound Complications on Oncological Outcomes

- Following Immediate Breast Reconstruction for Breast Cancer: A Meta-analysis. Clin Breast Cancer. 2021 Aug;21(4):e377-e387
19. Chagpar AB. Prophylactic Bilateral Mastectomy and Contralateral Prophylactic Mastectomy. Surg Oncol Clin NA. 2014;1-8.
  20. Hegde JV, Wang X, Attai DJ, DiNome ML, Kusske A, Hoyt AC, et al. Assessing the Effect of Lifetime Contralateral Breast Cancer Risk on the Selection of Contralateral Prophylactic Mastectomy for Unilateral Breast Cancer. Clin Breast Cancer. 2018 Apr;18(2):e205-e218
  21. Sando IC, Billig JI, Ambani SW, Kraft CT, Kidwell KM, Zhong L, et al. An Evaluation of the Choice for Contralateral Prophylactic Mastectomy and Patient Concerns About Recurrence in a Reconstructed Cohort. Ann Plast Surg. 2018 Apr;80(4):333-338
  22. Wong SM, Freedman RA, Sagara Y, Aydogan F, Barry WT, Golshan M. Growing Use of Contralateral Prophylactic Mastectomy Despite no Improvement in Long-term Survival for Invasive Breast Cancer. Ann Surg. 2017 Mar;265(3):581-589
  23. Ayala de la Peña F, Andrés R, Garcia-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). Clin Transl Oncol. 2019 Jan;21(1):18-30
  24. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416
  25. van den Broek AJ, van 't Veer LJ, Hooning MJ, Cornelissen S, Broeks A, Rutgers EJ, et al. Impact of Age at Primary Breast Cancer on Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers. J Clin Oncol. 2016 Feb 10;34(5):409-18
  26. Kenny R, Reed M, Subramanian A. Mastectomy for risk reduction or symmetry in women without high risk gene mutation: A review. Int J Surg. 2018;50:60-4.
  27. Boughey JC, Attai DJ, Chen SL, Cody HS, Dietz JR, Feldman SM, et al. Contralateral Prophylactic Mastectomy (CPM) Consensus Statement from the

- American Society of Breast Surgeons: Data on CPM Outcomes and Risks. *Ann Surg Oncol*. 2016 Oct;23(10):3100-5
28. Keskey RC, LaJoie AS, Sutton BS, Kim IK, Cheadle WG, McMasters KM, et al. Cost-effectiveness Analysis of Contralateral Prophylactic Mastectomy Compared to Unilateral Mastectomy with Routine Surveillance for Unilateral, Sporadic Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017 Dec;24(13):3903-3910
  29. Lim DW, Metcalfe KA, Narod SA. Bilateral Mastectomy in Women With Unilateral Breast Cancer: A Review. *JAMA Surg*. 2021 Jun 1;156(6):569-576
  30. Findlay-Shirras L, Lima I, Smith G, Clemons M, Arnaout A. Canada follows the US in the rise of bilateral mastectomies for unilateral breast cancer: a 23-year population cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Jan;185(2):517-525.
  31. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):771-84
  32. Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV Jr, Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 20;29(12):1564-9
  33. Bertelsen L, Bernstein L, Olsen JH, Mellekjær L, Haile RW, Lynch CF, et al. Effect of systemic adjuvant treatment on risk for contralateral breast cancer in the Women's Environment, Cancer and Radiation Epidemiology Study. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Jan 2;100(1):32-40
  34. Giannakeas V, Lim DW, Narod SA. The risk of contralateral breast cancer: a SEER-based analysis. *Br J Cancer*. 2021 Aug;125(4):601-610
  35. Reiner AS, Sisti J, John EM, Lynch CF, Brooks JD, Mellekjær L, et al. Breast Cancer Family History and Contralateral Breast Cancer Risk in Young Women:

- An Update From the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study. *J Clin Oncol*. 2018 May 20;36(15):1513-1520
36. Knight JA, Blackmore KM, Fan J, Malone KE, John EM, Lynch CF, et al. The association of mammographic density with risk of contralateral breast cancer and change in density with treatment in the WECARE study. *Breast Cancer Res*. 2018 Mar 22;20(1):23
  37. Robson ME, Reiner AS, Brooks JD, Concannon PJ, John EM, Mellekjaer L, et al. Association of Common Genetic Variants With Contralateral Breast Cancer Risk in the WECARE Study. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Oct 1;109(10):dix051
  38. Sisti JS, Bernstein JL, Lynch CF, Reiner AS, Mellekjaer L, Brooks JD, et al. Reproductive factors, tumor estrogen receptor status and contralateral breast cancer risk: results from the WECARE study. *Springerplus*. 2015 Dec 30;4:825.
  39. Langballe R, Mellekjaer L, Malone KE, Lynch CF, John EM, Knight JA, et al. Systemic therapy for breast cancer and risk of subsequent contralateral breast cancer in the WECARE Study. *Breast Cancer Res*. 2016 Jul 12;18(1):65.
  40. Greener JR, Bass SB, Alhajji M, Gordon TF. Prospective assessment of contralateral prophylactic mastectomy decision-making in women with average risk: an application of perceptual mapping. *Transl Behav Med*. 2021 Feb 11;11(1):143-152.
  41. Metcalfe KA, Eisen A, Poll A, Candib A, McCready D, Cil T, et al. Frequency of Contralateral Prophylactic Mastectomy in Breast Cancer Patients with a Negative *BRCA1* and *BRCA2* Rapid Genetic Test Result. *Ann Surg Oncol*. 2021 Sep;28(9):4967-4973
  42. Higgins AM, Harris AH. Health economic methods: cost-minimization, cost-effectiveness, cost-utility, and cost-benefit evaluations. *Crit Care Clin*. 2012 Jan;28(1):11-24, v
  43. Sanders GD, Maciejewski ML, Basu A. Overview of Cost-effectiveness Analysis. *JAMA*. 2019 Apr 9;321(14):1400-1401

44. Brooke BS, Kaji AH, Itani KMF. Practical Guide to Cost-effectiveness Analysis. *JAMA Surg.* 2020 Mar 1;155(3):250-251
45. Shi CR, Nambudiri VE. Research Techniques Made Simple: Cost-Effectiveness Analysis. *J Invest Dermatol.* 2017 Jul;137(7):e143-e147
46. Deshmukh AA, Cantor SB, Crosby MA, Dong W, Shen Y, Bedrosian I, Peterson SK, Parker PA, Brewster AM. Cost of contralateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2014 Sep;21(9):2823-30
47. Boughey JC, Schilz SR, Van Houten HK, Zhu L, Habermann EB, Lemaine V. Contralateral Prophylactic Mastectomy with Immediate Breast Reconstruction Increases Healthcare Utilization and Cost. *Ann Surg Oncol.* 2017 Oct;24(10):2957-2964
48. Zendejas B, Moriarty JP, O'Byrne J, Degnim AC, Farley DR, Boughey JC. Cost-effectiveness of contralateral prophylactic mastectomy versus routine surveillance in patients with unilateral breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Aug 1;29(22):2993-3000
49. Roberts A, Habibi M, Frick KD. Cost-effectiveness of contralateral prophylactic mastectomy for prevention of contralateral breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014 Jul;21(7):2209-17
50. Prat A, Cheang MC, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 10;31(2):203-9
51. Neuburger J, MacNeill F, Jeevan R, van der Meulen JH, Cromwell DA. Trends in the use of bilateral mastectomy in England from 2002 to 2011: retrospective analysis of hospital episode statistics. *BMJ Open.* 2013;3:e003179. 27.
52. Guth U, Myrick ME, Viehl CT, Weber WP, Lardi AM, Schmid SM. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy—a trend made in USA? *Eur J Surg Oncol.* 2012;38:296–301.

53. Fancellu A, Sanna V, Cottu P, Feo CF, Scanu AM, Farina G, et al. Mastectomy patterns, but not rates, are changing in the treatment of early breast cancer. Experience of a single European institution on 2315 consecutive patients. *Breast*. 2018 Jun;39:1-7
54. Baskin AS, Wang T, Bredbeck BC, Sinco BR, Berlin NL, Dossett LA. Trends in Contralateral Prophylactic Mastectomy Utilization for Small Unilateral Breast Cancer. *J Surg Res*. 2021 Jun;262:71-84
55. Lazow SP, Riba L, Alapati A, James TA. Comparison of breast-conserving therapy vs mastectomy in women under age 40: National trends and potential survival implications. *Breast J*. 2019 Jul;25(4):578-584
56. Zhang B, Coopey SB, Gadd MA, Hughes KS, Chang DC, Oseni TO. Trends in Unilateral and Contralateral Prophylactic Mastectomy Use in Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: Patterns and Predictors. *Ann Surg Oncol*. 2019 Nov;26(12):3863-3873
57. Pollom EL, Qian Y, Chin AL, Dirbas FM, Asch SM, Kurian AW, et al. Rising rates of bilateral mastectomy with reconstruction following neoadjuvant chemotherapy. *Int J Cancer*. 2018 Dec 15;143(12):3262-3272
58. Park HL, Chang J, Lal G, Lal K, Ziogas A, Anton-Culver H. Trends in Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Young Women Diagnosed With Ductal Carcinoma In Situ. *Clin Breast Cancer*. 2018 Apr;18(2):e179-e185
59. Bedrosian I, Hu CY, Chang GJ. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(6):401-9.
60. González-Santiago S, Ramón Y Cajal T, Aguirre E, Alés-Martínez JE, Andrés R, Balmaña J, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020 Feb;22(2):193-200
61. Tischkowitz M, Balmaña J, Foulkes WD, James P, Ngeow J, Schmutzler R, et al. Management of individuals with germline variants in PALB2: a clinical practice

- resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).  
Genet Med. 2021 Aug;23(8):1416-1423
62. Benson JR, Winters ZE. Contralateral prophylactic mastectomy. Br J Surg. 2016;103(10):1249 - 50.
63. Osman F, Saleh F, Jackson TD. Increased Postoperative Complications in Bilateral Mastectomy Patients Compared to Unilateral Mastectomy : An Analysis of the NSQIP Database. Ann Surg Oncol. 2013;3212–7.
64. Billig JI, Duncan A, Zhong L, Aliu O, Sears ED, Chung KC, et al. The Cost of Contralateral Prophylactic Mastectomy in Women with Unilateral Breast Cancer. Plast Reconstr Surg. 2018;141(5):1094–102.
65. Alba B, Schultz BD, Cohen D, Qin AL, Chan W, Tanna N. Risk-to-Benefit Relationship of Contralateral Prophylactic Mastectomy: The Argument for Bilateral Mastectomies with Immediate Reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2019;144(1):1–9.
66. Disa JJ, Matros E. Discussion : Risk-to-Benefit Relationship of Contralateral. Plast Reconstr Surg. 2019;10–1.
67. Chen H, Zhang P, Zhang M, Wang M, Bai F, Wu K. Growing Trends of Contralateral Prophylactic Mastectomy and Reconstruction in Young Breast Cancer. J Surg Res. 2019;239:224–32.
68. Metcalfe KA, Retrouvey H, Kerrebijn I, Butler K, O'Neill AC, Cil T, et al. Predictors of uptake of contralateral prophylactic mastectomy in women with nonhereditary breast cancer. Cancer. 2019;125(22):3966–73.
69. Nomikos A, Husain EA, Graham AD. Occult disease in reduction mammoplasties and prophylactic mastectomies. Breast J. 2020 Apr;26(4):691-696
70. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017 Jul 8;67(4):290-303



## **9. Anexo**

## 9. Anexo 1. TNM y estadiaje AJCC 8ª Edición<sup>70</sup>

**TABLE 2. American Joint Committee on Cancer Definition of Primary Tumor (T)—Clinical (cT) and Pathological (pT)**

T CATEGORY	T CRITERIA
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis (DCIS) <sup>a</sup>	Ductal carcinoma in situ (DCIS)
Tis (Paget)	Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma in situ (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted.
T1	Tumor ≤ 20 mm in greatest dimension
T1mi	Tumor ≤ 1 mm in greatest dimension
T1a	Tumor > 1 mm but ≤ 5 mm in greatest dimension (round any measurement from >1.0-1.9 mm to 2 mm)
T1b	Tumor > 5 mm but ≤ 10 mm in greatest dimension
T1c	Tumor > 10 mm but ≤ 20 mm in greatest dimension
T2	Tumor > 20 mm but ≤ 50 mm in greatest dimension
T3	Tumor > 50 mm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4
T4a	Extension to the chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4
T4b	Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that does not meet the criteria for inflammatory carcinoma
T4c	Both T4a and T4b are present
T4d	Inflammatory carcinoma (see "Rules for Classification")

<sup>a</sup>Lobular carcinoma in situ is a benign entity and is removed from TNM staging in the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, eighth edition.

**TABLE 3. American Joint Committee on Cancer Definition of Regional Lymph Nodes—Clinical (cN) and Pathological (pN)**

CATEGORY	CRITERIA
<b>cN<sup>a</sup></b>	
cNX <sup>b</sup>	Regional lymph nodes cannot be assessed (eg, previously removed)
cN0	No regional lymph node metastases (by imaging or clinical examination)
cN1	Metastases to movable ipsilateral level I and II axillary lymph node(s)
cN1mi <sup>c</sup>	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
cN2	Metastases in ipsilateral level I and II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; or in ipsilateral internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN2a	Metastases in ipsilateral level I and II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
cN2b	Metastases only in ipsilateral internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN3	Metastases in ipsilateral infraclavicular (level III axillary) lymph node(s) with or without level I and II axillary lymph node involvement; or in ipsilateral internal mammary lymph node(s) with level I and II axillary lymph node metastases; or metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
cN3a	Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
cN3b	Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
cN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)
<b>pN<sup>d</sup></b>	
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (eg, not removed for pathological study or previously removed)
pN0	No regional lymph node metastasis identified or ITCs only
pN0(i+)	ITCs only (malignant cell clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s)
pN0(mol+)	Positive molecular findings by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR); no ITCs detected
pN1	Micrometastases; or metastases in 1-3 axillary lymph nodes; and/or clinically negative internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy
pN1mi	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
pN1a	Metastases in 1-3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm
pN1b	Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel lymph nodes, excluding ITCs
pN1c	pN1a and pN1b combined
pN2	Metastases in 4-9 axillary lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases
pN2a	Metastases in 4-9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm)
pN2b	Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes with or without microscopic confirmation; with pathologically negative axillary lymph nodes
pN3	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (level III axillary) lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the presence of one or more positive level I and II axillary lymph nodes; or in more than 3 axillary lymph nodes and micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy in clinically negative ipsilateral internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN3a	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (level III axillary lymph) nodes
pN3b	pN1a or pN2a in the presence of cN2b (positive internal mammary lymph nodes by imaging); or pN2a in the presence of pN1b
pN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

CATEGORIES FOR DISTANT METASTASES—CLINICAL AND PATHOLOGICAL (CM0, CM1, PM1)	
M CATEGORY	M CRITERIA
M0	No clinical or radiographic evidence of distant metastases <sup>a</sup>
cM0(i+)	No clinical or radiographic evidence of distant metastases in the presence of tumor cells or and no deposits no greater than 0.2 mm detected microscopically or by using molecular techniques in circulating blood, bone marrow, or other nonregional lymph node tissue in a patient without symptoms or signs of metastases
M1	Distant metastases detected by clinical and radiographic means (cM) and/or histologically proven metastases larger than 0.2 mm (pM)

**TABLE 5. American Joint Commission on Cancer TNM Anatomic Stage Groups<sup>a</sup>**

WHEN T IS ...	AND N IS ...	AND M IS ...	THEN THE STAGE GROUP IS ... <sup>b</sup>
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Any T	N3	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

<sup>a</sup>The Anatomic Stage Group table should only be used in global regions where biomarker tests are not routinely available. Cancer registries in the United States must use the Prognostic Stage Group table for case reporting.

<sup>b</sup>Notes for Anatomic Stage Grouping:

- T1 includes micrometastases (T1mi).
- T0 and T1 tumors with lymph node micrometastases only are excluded from stage IIA and are classified as stage IB.
- M0 includes M0 with isolated tumor cells (i+).
- The designation pM0 is not valid; any M0 is clinical.
- If a patient presents with M1 disease before neoadjuvant systemic therapy, then the stage is stage IV and remains stage IV regardless of response to neoadjuvant therapy.
- Stage designation may be changed if postsurgical imaging studies reveal the presence of distant metastases, provided the studies are performed within 4 months of diagnosis in the absence of disease progression and provided the patient has not received neoadjuvant therapy.
- Staging after neoadjuvant therapy is denoted with a "yc" or "yp" prefix to the T and N classification. No stage group is assigned if there is a complete pathological response (pCR) to neoadjuvant therapy: for example, ypT0ypN0cM0.

