

**INFLUENCIA DE LA CREACION DE UNA UNIDAD  
MULTIDISCIPLINAR DE MAMA EN LA EVOLUCIÓN DE LOS  
CRITERIOS DE CALIDAD EN LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE  
MAMA**

**DOCTORANDO: Ibai Otegi Altolagirre**

**DIRECTOR: Francisco Guillén Grima**

**CODIRECTOR: Francisco Vicente García**

**Universidad Pública de Navarra**

*Inge, Izar, amari.*

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar el agradecimiento más sincero a Paco Vicente, gracias por tu apoyo, constancia, tiempo, paciencia y dedicación, no lo hubiera realizado sin tu ayuda.

A los directores de esta tesis, doctores Vicente García y Guillén-Grima, guías en este largo camino, por estar ahí siempre que os he necesitado, gracias por vuestra accesibilidad y el tiempo dedicado.

Gracias a Paco Guillén por toda la orientación y ayuda con el análisis estadístico, ha sido un honor aprender de ti.

A los tutores que he tenido durante mi periodo formativo como Médico de Familia, Mila Garicano y Miriam Berruete y como Cirujano General Miguel Aizkorbe y Miguel Angel Ciga, para siempre agradecido.

A todos los compañeros médicos, enfermeras y empleados sanitarios con los que he compartido esta profesión en Zumárraga, Ordizia, Vitoria y Pamplona.

A todos los cirujanos del Área de Cirugía del Complejo Hospitalario de Navarra, grandes compañeros y una magnífica escuela en la que he podido realizar mi sueño de hacerme cirujano.

Para mi colega y amigo Lucas, un gran abrazo, la idea de la tesis empezó contigo tomado un café, incansable en tus ánimos, gracias por escucharme, apoyarme y confiar en mí.

Quiero agradecer a los cirujanos de la Unidad de Mama del CHN que han participado en mi formación como cirujano Cristina Artieda, Natalia Moras, Miguel Ángel Sanz, Pedro Armendariz, Fernando Dominguez, Ramón Trujillo y Paco Vicente, me habéis transmitido la pasión por la patología mamaria, he disfrutado de vuestra manera de tratar a las pacientes. Me llevo todos esos momentos especiales.

A mis padres, por estimularnos y apoyarnos para que mi hermano y yo pudiéramos ir a la universidad, por creer en mi vocación como médico y por todo, *muxu handi bat*.

A Izar, mi compañera, mujer y amiga, sin ti este trabajo y mucho de lo que hago y soy no sería, *matti*. A Inge, mi hija, tu energía y alegría son lo mejor, *i team!*

## INDICE:

<b>1-INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Epidemiología</b>	<b>5</b>
1.1.1 Incidencia	5
1.1.2 Mortalidad	5
<b>1.2 Unidad de Mama</b>	<b>7</b>
1.2.1 Concepto de Senología	7
1.2.2 Evolución histórica del tratamiento del cáncer de mama	7
1.2.3 Principales Sociedades de Senología	8
1.2.4 Tratamiento multidisciplinar de la patología mamaria	10
1.2.5 Las Unidades de Mama	11
1.2.6 Componentes de las unidades de mama	14
<b>1.3 Especialización de los cirujanos en patología de la mama</b>	<b>17</b>
<b>1.4 Criterios de calidad en el cáncer de mama</b>	<b>19</b>
<b>2-JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>23</b>
<b>2.1 ESTADO ACTUAL Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA INVESTIGADO</b>	<b>23</b>
<b>2.2 HIPÓTESIS</b>	<b>25</b>
<b>2.3 OBJETIVOS</b>	<b>25</b>
<b>3-MATERIAL Y METODOS</b>	<b>26</b>
<b>3.1 MATERIAL</b>	<b>26</b>
3.1.1 TIPO DE ESTUDIO	26
3.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	26
3.1.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	26
<b>3.2 MÉTODOS</b>	<b>26</b>
3.2.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS	26
3.2.2 RECOGIDA DE DATOS	27
3.2.4 CRITERIOS DE CALIDAD SELECCIONADOS	43
3.2.3 MÉTODO DE LA INVESTIGACIÓN	48
3.2.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	49
<b>4-RESULTADOS</b>	<b>51</b>
<b>4.1- Análisis comparativo de todas las variables entre ambos periodos</b>	<b>51</b>
4.1.1-Resultados de los datos demográficos	51
4.1.2-Datos Clínicos y de la Exploración Física	52
4.1.3-Resultados de los Procedimientos Diagnósticos	54
4.1.4-Resultados de la administración de tratamiento preoperatorio (neoadyuvancia)	55
4.1.5-Resultados del tratamiento quirúrgico de la mama	56
4.1.6-Resultados del tratamiento quirúrgico de los ganglios loco-regionales	57
4.1.7-Resultados de estancia y complicaciones postoperatorias	58
4.1.8-Resultados AP de las piezas quirúrgicas mamarias	59
4.1.9-Resultados AP de la linfadenectomía axilar y de la BSGC	61
4.1.10-Resultados de estadio TNM	62
4.1.11-Resultados Inmunohistoquímicos (IHQ):	63
4.1.12-Resultados de Tratamiento Adyuvante Aplicado:	65
4.1.13-Resultados de Seguimiento	65
4.1.14-Resultados de la variable estado actual al cierre del estudio:	66
<b>4.2- Resultados de los Criterios de Calidad evaluados</b>	<b>67</b>
<b>4.3- Análisis de la tendencia durante los 20 años</b>	<b>70</b>
4.3.1 Resultados del análisis de tendencia de las variables demográficas	74
4.3.2 Resultados del análisis de tendencia de la exploración física y los procedimientos diagnósticos	76
4.3.3 Resultados del análisis de tendencia del tratamiento neoadyuvante	78
4.3.4 Resultados del análisis de tendencia del tratamiento quirúrgico	79
4.3.5 Resultados del análisis de tendencia de la estancia y complicaciones postoperatorias	82
4.3.6 Resultados del análisis de tendencia de los estudios AP	83
4.3.7 Resultados del análisis de tendencia de la clasificación TNM	88
4.3.8 Resultados del análisis de tendencia de la determinaciones de IHQ	91
4.3.9 Resultados del análisis de tendencia de tratamiento adyuvante	93
4.3.10 Resultados del análisis de tendencia de los criterios de calidad	94
<b>5-DISCUSIÓN</b>	<b>100</b>
<b>6-CONCLUSIONES</b>	<b>110</b>
<b>7-ANEXOS</b>	<b>111</b>
<b>8-BIBLIOGRAFIA</b>	<b>116</b>

# 1-INTRODUCCIÓN

## 1.1 Epidemiología

### 1.1.1 Incidencia.

A nivel mundial el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres, independientemente de su raza o grupo étnico, tanto en países desarrollados como en los que se encuentran en vías de desarrollo. Se estima que en 2018 se diagnosticaron 2,1 millones de casos nuevos de cáncer de mama, lo que supone casi un 25% de todos los cánceres diagnosticados entre las mujeres<sup>1</sup>. En Europa en 2012 se diagnosticaron 499.500 cánceres de mama, que representa un porcentaje un poco mayor (28,5%) que la tasa mundial<sup>2</sup>. Desde los primeros registros disponibles de mediados del siglo XX, existe una clara tendencia ascendente en la incidencia del cáncer de mama, con una tasa de incremento anual entre el 1-4 %, esta tendencia ha sido más acentuada entre finales de los 80 e inicios del siglo XXI sobretodo para los tumores in situ e invasivos en estado precoz. Desde entonces, se ha producido una estabilización o un descenso de las tasas de incidencia en gran parte de Europa, los Estados Unidos y Canadá<sup>3</sup>. Este aumento de la incidencia se puede explicar por la mayor longevidad de la población, junto con un aumento de la exposición a los factores de riesgo (retraso en la maternidad, menor paridad, obesidad, inactividad física) y el uso generalizado de los programas de detección precoz mediante mamografías<sup>4</sup>.

En España se estima que el número de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en el año 2014 fue de 26.354 lo que representa una tasa ajustada a la población estándar mundial de 63,0 por 100.000 y a la población estándar europea de 85,0 por 100.000 mujeres lo que situó a España en una situación intermedia a nivel europeo. Dentro de España los registros con tasas ajustadas más elevadas en el periodo 2003-2007 fueron Navarra (69,6 por 100.000), Tarragona (68,8 por 100.000) y Girona (67,8 por 100.000), y las más bajas Cuenca (50,6 por 100.000), Ciudad Real (51,6 por 100.000) y Granada (54,8 por 100.000), observándose un cierto gradiente norte-sur<sup>5</sup>. Revisando los datos que describen la evolución de la incidencia del cáncer de mama en España en el periodo 1980-2004 revelan que, a partir de 2001, la incidencia de cáncer de mama comenzó a descender al 2,4% anual entre las mujeres menores de 64 años, mientras que en el grupo de mayores de 64 años se incrementó hasta 1995 con una tasa anual del 3,3% y, posteriormente, se ha estabilizado<sup>6</sup>.

### 1.1.2 Mortalidad

En general, a nivel mundial, la mortalidad por cáncer experimentó un largo periodo de crecimiento durante casi todo el siglo xx, presentando un punto de inflexión hacia 1990. Tras estos años comenzó a invertirse esta tendencia en muchos países desarrollados a un ritmo anual de entre 0,6 y 5% y

se evidenció un incremento significativo de la supervivencia<sup>7</sup>. Según las estimaciones del grupo EUROCORE-5, basándose en el análisis de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en 29 países europeos, en el periodo 2000-2007 la tasa relativa de supervivencia a los 5 años se ha incrementado en Europa a lo largo del tiempo, presentando una media del 81,8% (76-86%), alcanzando su pico máximo en el grupo de 45-54 años de edad y disminuye progresivamente a partir de esa edad<sup>8</sup>. Sin embargo, el cáncer de mama es la principal causa de muerte en las mujeres de 35-54 años de edad. En 2012 dio lugar a 521.907 muertes en el mundo y 131.347 en Europa<sup>9</sup>. En España, donde los tumores son la segunda causa de muerte tras las enfermedades del sistema circulatorio, es la primera causa de mortalidad por cáncer en la mujer y la tercera en general, por detrás del carcinoma de pulmón y el cáncer colorrectal. En el año 2014 murieron 6231 mujeres españolas por cáncer de mama, lo que supone un descenso del 3,8% respecto a 2013. En el ámbito europeo, España tiene una tasa de mortalidad baja y una supervivencia superior a la media Europea<sup>3</sup>.

Para comprender esta tendencia histórica que consiste en aumento de la incidencia y descenso de la mortalidad debemos de tener en cuenta tres aspectos básicos:

- Aumento a la exposición de los factores de riesgo como la prolongada exposición de la mujer a los estrógenos endógenos (menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad o edad tardía del primer embarazo), el envejecimiento de la población, el sedentarismo, el consumo de alcohol, la obesidad, la exposición a la radiación ionizante y la terapia hormonal sustitutiva, en especial la combinación de estrógenos y progestágenos<sup>10</sup>.

- El papel del cribado mamográfico que contribuyó a incrementar de forma exponencial la incidencia de cáncer de mama en la población diana, no solo por la detección precoz en una fase preclínica de la enfermedad, sino también debido al diagnóstico de tumores de menor tamaño y biología menos agresiva que, en ausencia de cribado, nunca hubieran sido diagnosticados clínicamente<sup>11</sup>.

- La evolución en las terapias sistémicas, el beneficio sobre la mortalidad de la quimioterapia y la hormonoterapia adyuvante en las pacientes sin metástasis a distancia, tiene un carácter persistente desde el comienzo del tratamiento y alcanza su mayor intensidad a los 5-15 años<sup>12</sup>. Por otro lado, se han producido nuevos avances en este campo en los primeros años del siglo XXI, cuyo impacto sobre la mortalidad por cáncer de mama será visible en un futuro cercano, como la inclusión de la quimioterapia neo-adyuvante en los protocolos de tratamiento, la creación de regímenes de quimioterapia más efectivos y el desarrollo de fármacos biológicos adyuvantes, entre ellos el trastuzumab, que mejora significativamente el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia en las pacientes con receptores HER-2 positivos<sup>13</sup>.

## **1.2 Unidad de Mama**

### **1.2.1 Concepto de Senología**

En la década de los 60 el estudio y tratamiento de la Patología Mamaria, considerada como “patología externa”, no planteaba grandes problemas a pesar de los resultados a todas luces mejorables. El modelo en los años sesenta trataba en la mayoría de ocasiones a mujeres con tumores palpables, a las que se les hacía una biopsia perioperatoria o escisional, seguida de mastectomía si se hallaban datos de malignidad. Se administraba radioterapia estandarizada y en alguna ocasión hormonoterapia. Prácticamente no se realizaba ningún seguimiento y existían pocas posibilidades ante la aparición de metástasis<sup>14</sup>.

La introducción de la Senología fue un autentico cambio de paradigma aunque este nuevo término y concepto no estuvo exento de controversia y oposición. La Senología como término médico tuvo su origen de la mano del profesor Charles Marie Gros (1910-1984), catedrático de radiología, desarrolló su actividad en el Hospital Civil de Strasbourg donde fundó en 1960 la primera unidad multidisciplinar de Patología Mamaria. Pionero de la radiología mamaria, diseñó el primer aparato específico para mamografía, el Senograph de CGR. En su libro “Les Maladies du Sein” publicado en 1963 definió la Senología como “Nueva rama de la medicina para el estudio global e integrador de la mama normal y patológica, con un enfoque humanista”. La Senología preconizó un gran cambio en el modelo: el estudio global integrando las diferentes especialidades permitió y fomentó todos los avances que han tenido lugar en los últimos años<sup>14</sup>.

### **1.2.2 Evolución histórica del tratamiento del cáncer de mama.**

El concepto de tratamiento locoregional que preconizaron Halsted y Meyer en 1881 se mantuvo inalterable durante unos 70 años. En 1948 Patey y en 1965 Madden inician una tímida reducción de la agresividad quirúrgica pero el cambio sustancial se produce con las publicaciones de Amalric y Spitalier, que ya en 1960 demuestran resultados similares con el tratamiento conservador de la mama que con la mastectomía y que fueron confirmadas en 1981 por los ensayos randomizados de Veronesi y Fisher<sup>14</sup>. Desde entonces se han multiplicado las novedades terapéuticas que han ido sucediéndose a gran velocidad: el inicio de la quimioterapia adyuvante, que después se ha ido enriqueciendo con nuevas y más potentes drogas, la hormonoterapia con antiestrógenos y los inhibidores de la aromatasa, nuevas técnicas de irradiación, la incorporación de los anticuerpos monoclonales, la biopsia del ganglio centinela, la neoadyuvancia, novedosas técnicas en el diagnóstico por

la imagen y la clasificación biológica de los tumores, la información genética y el reconocimiento del valor del screening mamario<sup>15</sup>. Todo ello armonizado dentro de la unidad de patología de mama multidisciplinar que enriquece científicamente a sus miembros y que ofrece como resultado un tratamiento mejor e individualizado.

### 1.2.3 Principales Sociedades de Senología

**-El modelo Europeo, EUSOMA, European Society of Mastology.**

[www.eusoma.org](http://www.eusoma.org)

EUSOMA, la Sociedad Europea de Mastología fue fundada en Budapest en 1986 por un grupo de especialistas en cáncer de mama, entre ellos el profesor Veronesi, para abordar los problemas y requisitos que existen en el área de la enfermedad mamaria. Desde 1998, el año de la primera Conferencia Europea del Cáncer de Mama, European Breast Cancer Conference (EBCC), EUSOMA se ha comprometido en la formación y divulgación de conocimiento sobre el cáncer de mama. Para ello organizó una serie de talleres multidisciplinarios con el fin de redactar documentos de consenso para el abordaje de la patología mamaria. Estos documentos dieron lugar a la publicación de recomendaciones y guías en el European Journal of Cancer, el diario oficial de la sociedad. EUSOMA en el 2006<sup>16</sup> implementó y actualizó un protocolo de acreditación para las Unidades de Mama que plantea una re-acreditación mediante evaluación a la Unidad de Mama cada 5 años. EUSOMA se enorgullece de haber desempeñado un papel tan importante y continuará comprometido con la mejora de la atención del cáncer de mama en beneficio de todos los pacientes en toda Europa<sup>17</sup>.

**-El modelo Norteamericano, NAPBC, The National Accreditation Program for Breast Centers [www.accredited.breastcenters.org](http://www.accredited.breastcenters.org).**

El NAPBC<sup>18</sup>, está formado por un consorcio de organizaciones nacionales profesionales, dedicado a la mejora de la calidad y la monitorización de los resultados en el cuidado de las pacientes con enfermedades de la mama. Lo integran múltiples asociaciones profesionales: American Board of Surgery (ABS), American Cancer Society (ACS), American College of Surgeons (ACOS), American Society of Breast Disease (ASBD), American Society of Breast Surgeons (ASBS), American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Society of Plastic Surgeons (ASPS), American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), College of American Pathologist (CAP), Association of Cancer Executives (ACE), Association of Oncology Social Work (AOSW), The Joint Commission, Society of Surgical

Oncology (SSO), Oncology Nursing Society (ONS), National Consortium of Breast Centers (NCBC).

Las Unidades de Mama acreditadas por el NAPBC deben demostrar los siguientes servicios a sus pacientes:

- 1 - Trabajar en equipos multidisciplinares coordinando los mejores cuidados y opciones de tratamiento disponibles.
- 2 - Desarrollar protocolos de calidad en las áreas de: prevención, diagnóstico precoz, diagnóstico, evaluación, pretratamiento, estadiaje, tratamiento quirúrgico óptimo, rehabilitación, seguimiento, vigilancia de la recidiva, servicios de soporte y paliativos.
- 3 - Facilitar a las pacientes con cáncer información extensa, educación sanitaria y soporte.
- 4 - Recogida de datos sobre los Indicadores de Calidad en todos los procesos de diagnóstico y tratamiento.
- 5 - Monitorización y mejora continuada de los cuidados a las pacientes.
- 6 - Información sobre los ensayos clínicos y nuevas opciones de tratamiento.
- 7 - Los Estándares de Calidad establecidos por el NAPBC<sup>19</sup> son 27 y abarcan todas las áreas mencionadas en el apartado 2.

El NAPBC reconoce la acreditación completa de una Unidad de Mama, si ésta cumple con el 90% o más de los estándares de calidad con una recomendación de mejora en las áreas deficientes que deben superarse en 12 meses. Para mantener la acreditación, las Unidades de Mama deben ser reevaluadas cada 3 años<sup>20</sup>.

### **-Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. SESPM.**

[www.sespm.es](http://www.sespm.es)

En el año 1980, el Dr. Prats a instancias del profesor Gros decide fundar la Sociedad Española con la ayuda del Dr. Eduardo Basilio. El día 11 de noviembre de 1980 queda inscrita la Sociedad en la sección 1ª nº 4935 del registro provincial de Asociaciones de Barcelona con el nombre de Asociación Española de Senología y Patología Mamaria.

En 1997, la SESPM fue pionera en fijar unas condiciones mínimas para la Acreditación de Unidades de Mama Hospitalarias. Las primeras unidades de Patología Mamaria en España fueron las del Dr. Florencio Tejerina (Instituto Provincial de Obstetricia y Ginecología de la Maternidad Provincial de Madrid en 1961), los doctores Cifuentes y San Román (en la Clínica de la Concepción de Madrid) y el Dr. Prats Esteve (Hospital Clínic de Barcelona).

La SESPM publica trimestralmente un número de su Revista de Senología y Patología Mamaria<sup>21</sup>.

A finales de 2018 existen 27 Unidades de Mama acreditadas por la

SESPM<sup>22</sup>. El Comité de Acreditación de la SESPM en su trabajo de evaluación considera prioritarios los siguientes requisitos:

- Trabajo en equipos pluridisciplinarios con reuniones frecuentes.
- Formación continuada acreditada de todos los especialistas miembros de la unidad de mama.
- Protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de mama actualizados.
- Proveer atención en los ámbitos de la patología mamaria benigna, de la prevención y del diagnóstico precoz del cáncer y de los estudios genéticos.
- Ofrecer servicios de soporte a las pacientes: educación sanitaria, información, soporte psico-social y promoción de la salud mamaria.
- Disponer de una base de datos propia en la que se registren todos los indicadores de calidad.

Los trámites de acreditación se pueden realizar a través de la web de la SESPM, en el espacio restringido a socios. Después de la evaluación inicial el comité emite un informe que puede ser de conformidad por reunir todas las condiciones o indicando el porcentaje de las que faltan, en cuyo caso la unidad dispone de un plazo para presentar la documentación pertinente. Tras esta evaluación inicial se procede a la visita de la unidad siguiendo un protocolo establecido.

El objetivo final de la SESPM es conseguir la excelencia en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, de la patología benigna y en general en la prevención de la salud mamaria. Todo esto se debe conseguir a través del estudio, la investigación, la docencia y la información aplicados a la asistencia médica<sup>14</sup>.

#### **1.2.4 Tratamiento multidisciplinar de la patología mamaria.**

El cuidado multidisciplinar aplica un enfoque colaborativo de los distintos profesionales con el fin de abordar en integridad y de forma individualizada el tratamiento de las pacientes<sup>23</sup>.

El concepto multidisciplinar implica que los cuidados terapéuticos siguen un orden coordinado y secuencial evitando la sensación de fragmentación del mismo, es decir la mujer es paciente de la unidad de mamá y va siendo tratada sucesivamente por los diversos especialistas<sup>24,25</sup>. Por lo tanto la paciente es atendida por un equipo interdisciplinario que incluya todos los expertos competentes en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama que trabajan en un lugar común y este trabajo multidisciplinar obliga a la toma de decisiones conjuntas<sup>26</sup>.

Un beneficio fundamental de este modelo multidisciplinar es el acceso inmediato a los otros miembros del equipo para consultar o compartir información.

Varios autores han investigado el impacto de la especialización en cáncer de mama concluyendo que el control de la enfermedad por expertos dentro de un equipo multidisciplinar mejora la calidad de vida del paciente<sup>27,28</sup> y garantiza un tratamiento más actualizado y basado en la evidencia<sup>29</sup>.

Por todos estos motivos es necesario abordar la enfermedad de una manera multidisciplinar en las unidades de mamá que repercutirá en un beneficio de la continuidad de tratamiento y coordinación del equipo sanitario además de beneficios en términos de coste-eficiencia de los hospitales<sup>30,31,32</sup>.

No se debe olvidar el aspecto humanista en el tratamiento de la mama y el importante contexto que representa para la mujer<sup>33</sup>.

Otro beneficio del tratamiento multidisciplinar incluye la mejora del entendimiento por parte de los pacientes de su patología y del plan de tratamiento lo cual puede conducir a mejorar el cumplimiento terapéutico<sup>34</sup>. Incluso la implicación del paciente en el proceso de toma de decisiones también puede resultar interesante para ellos sin que esto les genera una ansiedad añadida<sup>35</sup>.

La primera conferencia europea sobre cáncer de mama se celebró en Florencia<sup>36</sup> en 1998, organizada conjuntamente por EUSOMA (European Society of Mastology), EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer) y Europa Donna, (The European Breast Cancer Coalition)<sup>37</sup>. En esta primera conferencia y en la posterior de 2004 en el Manifiesto de Hamburgo se hizo la recomendación unánime de que todas las mujeres tengan acceso a ser tratadas en unidades multidisciplinarias especializadas en patología de la mama<sup>38</sup>. Europa Donna, la organización europea para la defensa de la paciente cuenta con un grupo propio dentro del organigrama de la Comisión Europea y considera a las unidades de mama especializadas y acreditadas como entidades de la mayor importancia para asegurar a todas las mujeres de la Unión Europea el mejor cuidado y tratamiento posible<sup>39</sup>.

El Parlamento Europeo en sus resoluciones de 2003<sup>40</sup> y 2006<sup>41</sup> sobre el cáncer de mama se basa en los documentos y guías publicados por EUSOMA y recomienda que la enfermedad mamaria sea diagnosticada y tratada en unidades multidisciplinarias especializadas.

### **1.2.5 Las Unidades de Mama**

Las unidades de mama o unidades de patología mamaria son unidades asistenciales, constituidas por múltiples especialidades relacionadas con la patología de la mama, atendidas por profesionales con especial formación y dedicación preferente o exclusiva, en perfecta conjunción y en las que se obtienen los mejores resultados para las pacientes<sup>42</sup>.

La idea inicial de crear las unidades de mama parece surgir en los Estados Unidos de América (USA), en los años 80, trabajos como los de Silverstein pusieron de manifiesto el cuidado fragmentado e impersonal con el

que se encontraban muchas mujeres con cáncer de mama en USA. Este autor habla de “combinar todos los servicios en un ambiente cálido, eficiente, que soporte y ayude a la paciente”<sup>43</sup>.

Los antecedentes de la estructura actual de las unidades de patología mamaria en Europa se establecieron en el Reino Unido al inicio de los noventa del siglo pasado. En el año 1998 la British Association of Surgical Oncology (BASO) presentó una guía<sup>44</sup> con sus criterios para una unidad de mama ideal.

EUSOMA tras la primera conferencia europea sobre cáncer de mama y varias reuniones de expertos, publicó en el año 2000 “The requirements of a specialist breast unit<sup>45</sup>”, documento avalado por el Parlamento Europeo y Europa Donna, siendo el trabajo de referencia para las unidades de mama europeas y todos los trabajos posteriores sobre el tema.

EUSOMA ha decidido actualizar y revisar su documento, teniendo en cuenta los avances en diagnóstico y tratamiento, los cambios basados en la evidencia y la experiencia recogida a través del proceso de acreditación voluntaria respecto a la organización de las unidades de mama. Los objetivos de este trabajo han sido definir el modelo de organización para un centro de mama, los estándares mínimos para los recursos y los resultados, y la auditoría de datos requeridos a las unidades de mama para asegurar que proporcionen una atención de alta calidad a todas las mujeres con cáncer de mama. El concepto principal sigue siendo el enfoque multidisciplinar de profesionales sanitarios especializados y dedicados a la patología de la mama en el diagnóstico, tratamiento y cuidados a largo plazo de todas las pacientes. Estos requisitos generales que plantea EUSOMA son los siguientes<sup>46</sup>;

**Centro de Mama:** debe tener una documentación oficial que acredite dicha unidad de mama. Se alienta al centro de mama a la autogestión económica.

**Población a tratar:** la unidad de mama debe estar preparada para tratar anualmente 150 nuevos casos de cáncer de mama. Se considera que debe existir una unidad por cada 250.000 habitantes aproximadamente.

**Líder clínico de la Unidad:** debe ser un médico de cualquier especialidad que forme parte del equipo central o “core team”. Debe garantizar el abordaje multidisciplinar y liderar las reuniones del comité multidisciplinar, así como la formación continua y específica de los miembros del equipo central. También debe asumir la actividad docente y de investigación, el control de la base de datos y los indicadores de calidad.

**Protocolos:** deben existir protocolos adaptados al medio y a las características de la unidad basados en guías y recomendaciones nacionales e internacionales. Los miembros del equipo central deben aceptar dichos protocolos y participar en una revisión y actualización anual.

**Auditorias:** debe existir una base de datos en la unidad para el control de los indicadores de calidad y actividad investigadora. Se deben recopilar datos sobre la procedencia de las pacientes (cribado poblacional, cribado individual o paciente sintomática), diagnóstico clínico, anatomopatológico, tratamiento aplicado y resultados. Las unidades de mama deben designar un data manager o encargado de datos, quién debe ser responsable de recoger, clasificar y analizar los datos relevantes. Se aconseja que esta base de datos se cumplimente de forma contemporánea y sea supervisada por el líder clínico. La unidad de mama debe participar aportando sus datos a las bases de datos multicéntricos. Mediante esta base de datos la unidad puede controlar si alcanza los estándares de calidad propuestos por EUSOMA.

**Comité multidisciplinar:** la reunión del comité multidisciplinar de la unidad de mama debe ser como mínimo semanal, en ella se discutirán tanto los casos preoperatorios, que todavía no han sido intervenidos, como los postoperatorios, resultados de las pacientes operadas, además de cualquier asunto relacionado con el cáncer de mama que requiera de una opinión multidisciplinar. Todos los casos con o sin diagnóstico histológico confirmado se deben presentar en la reunión del comité antes de realizar cualquier intervención. Para tomar la decisión del tratamiento a seguir se consideraran factores individuales de la paciente, factores del tumor y las opciones de tratamiento. En la presentación de casos en periodo preoperatorio deben participar especialistas en Radiología, Anatomía Patológica, Oncología Médica y Radioterapia, Cirugía General, Cirugía Plástica y Enfermería especializada. En la discusión de resultados postoperatorios y plan de tratamiento o seguimiento deben participar especialistas en Anatomía Patológica, Oncología Médica y Radioterapia, Cirugía General y Enfermería especializada.

**Detección precoz, screening:** se recomienda que el Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama (PDPCM) esté integrado dentro de la unidad de mama y los radiólogos de dichas unidades participen tanto en los casos de detección precoz como en los casos sintomáticos. También se consideran programas de detección externos a la unidad de mama siempre que se garantice la adecuada transmisión de la información.

**Comunicación de diagnóstico, plan de tratamiento:** se recomienda que el diagnóstico sea comunicado a cada paciente tan pronto como sea posible por un miembro de la unidad. Después se le comunicará o confirmará el plan a seguir discutido en el comité por el médico que se encargue de dicho tratamiento inicial. Se recomienda la presencia de una enfermera especializada en patología de mama para poder discutir las opciones de tratamiento y ofrecer soporte emocional. Debe existir una consulta o espacio físico adecuado para

comunicar el diagnóstico y plan de tratamiento, en el que se garantice la intimidad, se encuentre en un entorno tranquilo y silencioso.

**Docencia:** cada unidad de mama debe participar en la enseñanza de los estudiantes de medicina y enfermería, médicos en formación especializada, médicos adjuntos jóvenes y personal sanitario en general. Se recomienda que cada unidad imparta un curso docente de carácter local, regional o nacional.

**Investigación:** la investigación y participación en ensayos clínicos es un pilar fundamental de las unidades de mama. Sus miembros deben estar preparados y motivados para informar a las pacientes ante la posibilidad de participar en ensayos clínicos, conocer sus resultados y aplicabilidad. La opción de participar o liderar estudios multicéntricos debe ser objetivo

### 1.2.6 Componentes de las unidades de mama

Siguiendo con los criterios establecidos por EUSOMA en 2013 los componentes de las unidades de mama se dividen en dos grandes grupos, el equipo central o “core team” y otros servicios y médicos no pertenecientes al equipo central.

#### **Equipo central:**

Todos los miembros del equipo central de la unidad de mama deben cumplir los estándares y recomendaciones de las guías de EUSOMA para los profesionales especialistas en salud<sup>25</sup>.

**Cirujano de mama:** cada Unidad de Mama debe contar con al menos dos cirujanos con dedicación preferente a la patología de la mama. Los cirujanos que participen en las intervenciones en la Unidad de Mama deben estar entrenados y con dedicación preferente a la cirugía de la mama, estos cirujanos pueden ser: Cirujanos Generales, Cirujanos Plásticos y Ginecólogos. Según EUSOMA se considera cirujano especialista en cirugía de la mama si dedica por lo menos el 50% de su actividad asistencial ordinaria a la patología de la mama e interviene como cirujano principal en un mínimo de 50 casos de cáncer de mama por año<sup>31</sup>.

La creciente demanda de procedimientos reconstructivos ha fomentado el desarrollo de la cirugía oncoplástica, es decir, la combinación entre cirugía plástica y oncológica para obtener un buen resultado estético, optimizando los resultados oncológicos<sup>47</sup>. La reconstrucción de la mama y la cirugía oncoplástica con el fin de conseguir un resultado estético satisfactorio se está convirtiendo en un nuevo estándar en la atención de pacientes con cáncer de mama<sup>48</sup>. Los cirujanos de mama de la unidad deben poder realizar la reconstrucción básica de la mama y también incorporar técnicas de cirugía oncoplástica cuando sea necesario. La unidad de mama debe contar con la

disponibilidad y colaboración con uno o dos cirujanos especialistas en Cirugía Plástica y Reconstructiva los cuales deben tener interés y dedicación habitual en la cirugía reconstructiva de la mama.

En la unidad de mama se han de poder llevar a cabo procedimientos de biopsia del ganglio centinela con regularidad, lo que implica colaboración intraoperatoria de especialistas en Medicina Nuclear y Anatomía Patológica.

Al igual que el tratamiento del cáncer de mama los cirujanos de una unidad de mama han de estar capacitados para atender las patologías benignas de la mama que requieren de tratamiento quirúrgico.

**Radiólogo de mama:** la UM debe tener al menos dos radiólogos dedicados a la mama, que deben dedicar al menos el 30% de su jornada laboral ordinaria a la radiología de la mama.

-Cada radiólogo debe interpretar al menos 1000 mamografías al año.

-El radiólogo debería trabajar tanto con imágenes de screening como con imágenes de pacientes sintomáticas<sup>49</sup>.

-Las técnicas de diagnóstico por imagen que se deben poder llevar a cabo son: mamografía, ecografía de la mama y axila y la Resonancia Magnética Nuclear de la mama (RMN).

-Las técnicas de intervencionismo diagnóstico guiadas por imagen que se deben poder realizar son; punción biopsia con aguja gruesa (BAG), punción aspiración con aguja fina (PAAF) y biopsia asistida por vacío (BAV).

Los hallazgos obtenidos en las diferentes técnicas de imagen deben ser catalogados de acuerdo a un sistema de clasificación de las lesiones en función de la sospecha de cada lesión y consecuentemente aconsejar el manejo más adecuado. El sistema más utilizado universalmente es el método BI-RADS, elaborado por el Colegio Americano de Radiología. La última publicación del sistema BI-RADS corresponde a la quinta edición del año 2013<sup>50</sup>.

**Patólogo de mama:** la UM debe tener por lo menos dos patólogos que deben dedicar más del 50 % de su actividad ordinaria a la patología de la mama.

-Deben asumir todas las piezas quirúrgicas, biopsias y citologías que se realicen dentro de la unidad.

-En los informes, tanto la nomenclatura como los estudios especiales que se precisen (inmunohistoquímica para los receptores hormonales, determinación de Her2 o Ki67 ) deben cumplir con los requisitos establecidos por las directrices europeas<sup>51</sup>.

**Oncólogo médico de mama:** la UM debe contar con al menos dos oncólogos médicos que deben dedicar al menos el 50 % del tiempo de su actividad asistencial ordinaria a tratar pacientes con cáncer de mama.

-Deben de supervisar la toma de decisiones y los tratamientos adyuvantes y neoadyuvantes de todas las pacientes diagnosticadas y tratadas por la unidad de mama.

**Oncólogo Radioterapeuta de mama:** la UM debe contar con al menos dos oncólogos radioterapeutas que deben de dedicar por lo menos el 40% del tiempo de su actividad asistencial ordinaria a tratar pacientes con cáncer de mama.

-Se recomienda que el servicio de radioterapia cuente con experiencia en técnicas especiales tales como: la homogeneización de dosis con intensidad modulada, irradiación parcial de la mama, tratamiento bajo control respiratorio y braquiterapia 3D.

**Enfermera especializada en mastología:** la UM debe contar con dos enfermeras especializadas en mama, que deben dedicarse por completo a la patología de mama en su jornada laboral. Deben asistir a las reuniones semanales del comité multidisciplinar<sup>52</sup>.

**Gestor de datos:** el Data Manager o gestor de datos asegura la inclusión de todos los datos necesarios durante las diferentes etapas del proceso<sup>53</sup>.

**Otros servicios y médicos no pertenecientes al equipo central:**

Entre los requisitos que propone EUSOMA para las unidades de mama se encuentra la existencia de miembros, que aún no perteneciendo al equipo central, proporcionan una serie de servicios asociados de gran importancia<sup>46</sup>.

**Genetista clínico** se trata del especialista médico que se ocupa de la evaluación del riesgo genético y asesoramiento para aquellas pacientes con mayor riesgo de cáncer de mama.

**Rehabilitadores y fisioterapeutas** los tratamientos quirúrgicos sobre la axila, o linfadenectomía axilar (LA), pueden provocar complicaciones en el drenaje linfático del miembro superior, ocasionando consecuentemente dificultades funcionales. EUSOMA considera obligatorio que la unidad cuente con fisioterapeutas especializados en la prevención y el tratamiento del linfedema<sup>54</sup>.

**Medicina Nuclear:** la unidad de mama debe tener acceso a un servicio de medicina nuclear.

**Psicólogos o psico-oncólogos:** deben de estar disponibles para la unidad de mama psicólogos con experiencia en atender a pacientes con patología mamaria.

**Cuidados Paliativos:** el Centro de Mama debe poder tratar a pacientes con cáncer de mama avanzado, que incluye recurrencias loco-regionales y enfermedad metastásica, ofreciendo tratamientos basados en la atención

multidisciplinar. Este tipo de atención mejora significativamente la calidad de vida de las pacientes que los padecen<sup>46</sup>.

### **1.3 Especialización de los cirujanos en patología de la mama**

La cirugía de la mama forma parte clásicamente del núcleo fundamental en la formación y espectro competencial de la especialidad de Cirugía General y del Aparato Digestivo y hace referencia al tratamiento quirúrgico de la patología benigna y, fundamentalmente, maligna, de la mama<sup>55</sup>.

En el momento actual hay que considerar diversos aspectos importantes implicados en este tipo de cirugía<sup>56</sup>:

- El tratamiento quirúrgico de las enfermedades de la mama se ha incorporado plenamente a la “cartera de servicios” y espectro formativo de la especialidad de Obstetricia y Ginecología.

- La definitiva incorporación de técnicas de cirugía reconstructiva posmastectomía y de cirugía oncoplástica, en el ámbito de la cirugía “conservadora”, ha justificado la incorporación de la especialidad de Cirugía Plástica en estas áreas, potenciando habitualmente eficientes sinergias quirúrgicas y de trabajo en equipo, pero con la aparición de conflictos competenciales en otras ocasiones.

Hay que considerar en la formación en esta área diversos niveles teniendo en cuenta el ámbito competencial; 1: residente de Cirugía General y del Aparato Digestivo, 2: mantenimiento de la competencia (formación continuada y desarrollo profesional continuo) y 3: especial dedicación a esta área.

### **FORMACION DEL RESIDENTE**

La cirugía de mama constituye un aspecto fundamental en la formación quirúrgica general y especializada por dos razones fundamentales: en primer lugar por la frecuencia de dicha patología y en segundo lugar por la accesibilidad y sistematización de un área anatómica y de unas técnicas de nivel medio de complejidad que permiten un óptimo aprendizaje, progresión y ulterior reproducción autónoma o tutorizada de estas. Para ello el programa de la especialidad plantea unos objetivos formativos que se aproximan a los del European Board of Surgery.

Según el contenido del programa formativo actual publicado en el BOE en mayo de 2007, es en el cuarto año de formación como Médico Interno Residente de Cirugía General y del Aparato Digestivo, cuando el residente se implica específicamente en la formación en la patología y cirugía de la mama, con la rotación por una unidad de cirugía de mama durante 2 o 3 meses y la realización de un curso oficial de cirugía mamaria, como los propuestos por la

Sección de Patología Mamaria de la Asociación Española de Cirugía (AEC).

### **MANTENIMIENTO DE LA COMPETENCIA**

Los diferentes métodos para su consecución, en muchos casos complementarios, serían:

1. La realización de cursos específicos como el de nivel avanzado propuesto por la sección de Patología de la Mama de la AEC y/o los más especializados de Cirugía Oncoplástica en diferentes centros de referencia.
2. La obtención de un máster o diploma de experto universitario en centros acreditados.
3. Las estancias oficiales en alguna unidad específica de cirugía de la mama, preferentemente entre las acreditadas por EUSOMA.
4. La integración en una unidad específica.
5. La asistencia y participación habitual en los congresos, simposios, reuniones nacionales e internacionales organizados por entidades y sociedades científicas competentes: Asociación Española de Cirujanos, Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, etc.

### **OBTENCIÓN DE UNA ACREDITACIÓN ESPECÍFICA: BOARD EUROPEO EN CIRUGÍA DE MAMA**

El acceso y la obtención de un Diploma Europeo oficial de Especialista en Cirugía de la Mama (European Board of Surgery Qualification in Breast Surgery), otorgado y acreditado por la División de Cirugía de Mama de la Sección de Cirugía de la Unión Europea de Médicos Especialistas, aunque sin vinculación ni correspondencia con un título oficial de especialidad, constituye, en tanto no se establezcan o aprueben oficialmente en nuestro país los Diplomas de Área de Capacitación Específica, un documento de prestigio y trascendencia tanto desde el punto de vista operativo como curricular para cirujanos especialmente implicados o con especial dedicación en las unidades de mama.

En 2019 ESSO (European Society of Surgical Oncology) y EUSOMA han publicado los resultados de una encuesta dirigida a cirujanos (Cirujanos Generales, Ginecólogos y Cirujanos Plásticos) que tratan pacientes con cáncer de mama en Europa<sup>57</sup>. De los 671 cirujanos que han participado el 70% tiene una dedicación preferente a la patología de la mama y el 45% realiza su trabajo en un entorno multidisciplinar, adscritos a una Unidad de Mama. Ante la variabilidad que presentan los cirujanos encuestados en la formación específica en senología, los autores destacan la necesidad de desarrollar estándares de calidad en la formación quirúrgica en senología para garantizar una estandarización de los procedimientos y un tratamiento quirúrgico certificado a las pacientes en todas las regiones europeas.

#### 1.4 Criterios de calidad en el cáncer de mama.

El término “criterio” se define como norma, regla o pauta para conocer la verdad o la falsedad de una cosa<sup>58</sup>. Se entiende por “calidad” la propiedad o conjunto de propiedades inherentes a una persona o cosa que permiten apreciarla con respecto a las restantes de su especie<sup>59</sup>.

ISO (International Standard Organization)<sup>60</sup> es un organismo que se dedica a publicar normas a escala internacional en el que se encuentran representados alrededor de noventa países. En el campo de la gestión de la calidad, tomando como base la norma British Standard BS-5720, ha confeccionado la serie de normas ISO 9000 referidas a los Sistemas de la Calidad. Según las normas ISO 9000: 2000 en el apartado 3.1.1 se define la “calidad” como “grado en el que un conjunto de características inherentes cumple con los requisitos”<sup>61</sup>.

El “criterio de calidad” se define como un instrumento de medida, cuantitativo o cualitativo, que refleja la cantidad de calidad que posee una actividad o servicio cualquiera. En las normas ISO 2000: el indicador de calidad se cita como la “expresión utilizada para describir actividades en términos cuantitativos o cualitativos que contribuyen a evaluar dicha actividad y el método utilizado”<sup>61</sup>.

El “estándar de calidad” es la determinación del nivel mínimo y máximo aceptable para un indicador de calidad, por consiguiente, determina el mínimo nivel que comprometería la calidad de ese proceso. Por debajo del estándar, la práctica (producto o servicio) no reúne calidad suficiente.

Un criterio de calidad debe reunir una serie de características:

**Validez:** debe asegurar que mide lo que se pretende evaluar.

**Utilidad:** para que los resultados obtenidos tras su aplicación puedan derivar en acciones de mejora.

**Fiabilidad:** los resultados obtenidos han de poder ser reproducidos por distintos observadores.

**Comunicabilidad:** el análisis y la evaluación realizados deben poder ser compartidos con otros agentes implicados.

En la patología oncológica la manifiesta variabilidad, las demandas de los pacientes y de las autoridades sanitarias para garantizar una asistencia de alta calidad, sumado a la complejidad del carácter multidisciplinar del proceso oncológico así como de la fuerte repercusión clínica y emocional que produce en los pacientes y familiares, pone de manifiesto la importancia de disponer de una serie de criterios de calidad asistencial. Mediante el análisis de estos criterios de calidad se pretende evaluar los aspectos más relevantes en el abordaje de enfermedades oncológicas, mediante una medición válida, fiable y objetiva para poder garantizar la calidad y optimización de los recursos disponibles.

Existen diferentes guías de consenso de organizaciones de reconocido prestigio y comités de expertos que plantean diversos criterios de calidad en

cáncer de mama para evaluar múltiples actuaciones y procesos implicados en esta patología. En ellas se describen distintos indicadores de calidad en relación con el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama.

A nivel internacional destacan las guías propuestas por The National Accreditation Program for Breast Centers (NAPBC)<sup>19</sup> que estableció 27 criterios de calidad en el 2014 en USA y a nivel europeo EUSOMA mediante la publicación “Quality indicators in breast cancer care” en 2010<sup>62</sup> determinó 33 criterios de calidad para el cáncer de mama. Los criterios de calidad que promulgó EUSOMA en este documento han sido una referencia para las posteriores publicaciones sobre criterios de calidad en cáncer de mama, en el 2017 publicó una actualización de los CdC basándose en las novedades en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de mama en la que planteó 34 criterios de calidad<sup>63</sup>.

La comisión Europea con la intención de mejorar la atención a las pacientes con cáncer de mama ha creado ECIBC<sup>64</sup> (European Commission Initiative on Breast Cancer) que propone un control de la calidad del diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama a las Unidades de Mama de los estados miembros de la Unión Europea.

Existen también publicaciones de reconocido valor y sólida base científica que proponen CdC en el manejo del cáncer de mama como la guía NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)<sup>65,66</sup>, la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)<sup>67</sup>, y la Belgium Health Care Knowledge Centre (KCE)<sup>68</sup> al igual que los CdC propuestos para auditorias de las UM por el National Breast Cancer Organisation Netherlands (NABON)<sup>69</sup>.

En España el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad publicó en el 2013 una guía en la que se desarrollan estándares y recomendaciones de calidad y seguridad respecto a las unidades asistenciales del área del cáncer, incluido el cáncer de mama<sup>70</sup>.

Se expone un resumen de los parámetros que evalúan los criterios de calidad aceptados por las principales organizaciones de senología y cáncer de mama divididos en los siguientes apartados: generales, tiempo, diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

## 1. GENERALES;

- Disponibilidad de asesoramiento genético.
- Valoración de cada paciente por un comité multidisciplinar.
- Responsable de la colección de datos de la Unidad de Mama (data manager).
- Proporción de pacientes derivados a la consulta de Enfermería especializada en mama.
- Estudio de calidad de vida tras tratamiento por cáncer de mama.

## 2. TIEMPOS

- Tiempo desde la 1º visita con el especialista hasta el inicio del tratamiento (tratamiento quirúrgico o neoadyuvancia).
- Tiempo desde el diagnóstico anatomopatológico hasta el 1º tratamiento.
- Tiempo desde la decisión terapéutica del comité multidisciplinar hasta el inicio del tratamiento.
- Tiempo desde la cirugía hasta el 1º tratamiento adyuvante.
- Tiempo desde que se programa el tratamiento con quimio o radioterapia hasta su inicio.
- Tiempo desde la cirugía hasta el tratamiento hormonal.
- Tiempo desde la radioterapia hasta el inicio de la hormonoterapia

## 2. DIAGNÓSTICO

- Anamnesis y Exploración Física completa incluyendo ambas mamas, axilas y territorios ganglionares regionales.
- Estudio radiológico completo incluyendo mamografía y ecografía de ambas mamas y axilas.
- Realización de Resonancia Magnética mamaria bilateral preoperatoria.
- Obtención de muestra tumoral de la mama preoperatoria.
- Punción ganglionar en pacientes con sospecha de afectación axilar.
- Informe anatomo-patológico (AP) preoperatorio completo.
- Resultados inmunohistoquímicos (receptores hormonales, Her2 y Ki67 ) en el estudio preoperatorio.
- Realización de Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela (BSGC) en pacientes con axila (clínica y ecográficamente) negativa.
- Indicación correcta de la BSGC.
- Informe sobre los factores pronósticos y predictivos tras cirugía.
- Ratio de benignidad y malignidad de los procesos diagnósticos con respecto a los informes definitivos.

## 3. TRATAMIENTO

- Cirugía en acto único para tumores primarios (excluyendo reconstrucción).
- Porcentaje de cirugía conservadora frente a mastectomía.
- Porcentaje de cirugía conservadora en carcinomas invasivos.
- Porcentaje de cirugía conservadora en carcinomas in situ.
- Tasa de recurrencias locales tras cirugía conservadora.
- Márgenes quirúrgicos libres de tumor.
- Porcentaje de mastectomía y reconstrucción en el mismo acto quirúrgico.
- BSGC con obtención de menos de 5 ganglios.
- Linfadenectomía con obtención de >9 ganglios para examen AP.
- Abstención de linfadenectomía axilar en carcinomas in situ.
- Porcentaje de pacientes mayores de 70 años que reciben tratamiento sistémico.

- Porcentaje de muertes tóxicas por tratamiento sistémico.
- Hormonoterapia para pacientes con receptores hormonales positivos.
- Tratamiento con Trastuzumab para pacientes con Her2 positivo.
- Porcentaje de radioterapia tras cirugía conservadora.
- Pacientes con estadio >pN2a que reciben radioterapia axilar.
- Pacientes con estadio pN0 que no reciben linfadenectomía axilar.
- Quimioterapia para pacientes con RH negativos y tumores >1cm/ganglios positivos.
- Quimioterapia neoadyuvante para carcinoma inflamatorio o carcinomas localmente avanzados no resecables.
- Radioterapia tras cirugía conservadora.

#### 4. SEGUIMIENTO

- Mamografía anual y examen físico cada 6 meses los 5 primeros años en pacientes asintomáticos.
- Pacientes con estadio I a los que no se les realizan pruebas complementarias.
- Pacientes con estadio III a los que se realiza estadificación con Rx tórax, ecografía abdominal y gammagrafía ósea.

## 2-JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1 ESTADO ACTUAL Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA INVESTIGADO.

El cáncer de mama por su elevada incidencia y su impacto en la salud de las mujeres se considera un problema de salud de primer orden. En las últimas décadas el desarrollo científico y tecnológico de capacidades diagnósticas y terapéuticas en el abordaje del cáncer de mama deriva en la necesidad de múltiples recursos humanos y tecnológicos. La evidencia científica actual muestra que la evaluación y el tratamiento del cáncer de mama por equipos multidisciplinares especializados mejora los resultados<sup>31</sup>.

En las últimas décadas ha habido un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer de mama con la consolidación de la terapia multimodal y esquemas personalizados de tratamiento<sup>71</sup>. En este contexto multidisciplinar el tratamiento quirúrgico de la mama es en la actualidad la base del tratamiento con intención curativa de las pacientes con tumores de mama no diseminados. Los cirujanos participan en un entorno multidisciplinar, junto a otros médicos especialistas en Radiología, Anatomía Patológica, Medicina Nuclear, Oncología Médica y Radioterapia para el abordaje integral del cáncer de mama.

En la página web Breast Centres Network de la sociedad ESO (European School of Oncology) a julio de 2019, en Europa se censan 170 Unidades de Mama, 30 de ellas certificadas. Las UM por países se muestran en la figura 1.

Figura 1: Unidades de Mama en Europa, obtenido desde la página web Breast Centres Network<sup>72</sup>.

Unidades de Mama en Europa, Breast Centres Network de la sociedad ESO (European School of Oncology) en julio de 2019.

EUROPE		
COUNTRY	TOTAL	CERTIFIED
Austria	5	1
Belgium	23	7
Bosnia and Herzegovina	2	
Bulgaria	3	
Croatia	1	
Cyprus	2	
Czechia	1	
Estonia	1	
France	3	
Germany	9	3
Greece	10	
Hungary	2	
Ireland	1	
Italy	49	12
Latvia	2	
Lithuania	1	
Malta	1	
Netherlands	4	
Poland	3	
Portugal	10	2
Slovakia	1	
Slovenia	1	
Spain	6	
Sweden	1	
Switzerland	6	5
Turkey	15	
Ukraine	4	
United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	3	

En los datos publicados en la página web de EUSOMA, consultada en julio de 2019, las Unidades de Mama certificadas por la Breast Center Certification<sup>73</sup> en Europa son 39. Estas unidades acreditadas se localizan en Austria (1), Bélgica (6), Suiza (5), Alemania (2), Italia (20), Holanda (2) y Portugal (3).

En el 2009, transcurridos 9 años desde la publicación inicial de los requisitos propuestos por EUSOMA para las Unidades de Mama, se publicaron los resultados de una encuesta sobre el proceso de acreditación, la frecuencia de las auditorias a las UM y el número de UM por país. Participaron Alemania, Austria, España, Holanda, Irlanda, Islandia, Noruega, Reino Unido y Suecia observando importantes diferencias en el proceso de acreditación y la periodicidad de las auditorias entre los países estudiados<sup>74</sup>.

En España en julio de 2019 en la página web de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria constan 35 Unidades de Mama acreditadas por la SESPM<sup>75</sup>. Dentro de la comunidad autónoma de Navarra las UM acreditadas son 3, la Clínica Universidad de Navarra de carácter privado y los hospitales públicos Hospital Virgen del Camino y Hospital de Navarra. En el año 2010, tras la unificación de ambos hospitales públicos se crea el Complejo Hospitalario de Navarra, desde el 2011 las dos secciones de Cirugía de Mama pertenecientes a los servicios de Cirugía General y del Aparato Digestivo se unificaron en una sola sección de Cirugía de Mama.

Los procesos diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento son múltiples y complejos en la patología mamaria, por lo que la evaluación mediante criterios de calidad es necesaria para controlar estos procesos, detectar puntos de mejora y optimizar sus resultados. La evaluación del cumplimiento de los CdC en una Unidad de Mama es una recomendación de primer nivel y requisito para la inclusión en las sociedades de mama de mayor importancia tanto en España<sup>15</sup>, Europa<sup>63</sup> como en Estados Unidos<sup>76</sup>. Sin embargo, en la revisión bibliográfica realizada, son escasas las publicaciones encontradas sobre las evaluaciones de los criterios de calidad a las Unidades de Mama.

La implicación de los cirujanos en el cáncer de mama se inicia desde el proceso diagnóstico y la toma de decisiones terapéuticas, continua con el tratamiento quirúrgico y se extiende durante el periodo de seguimiento de las pacientes tratadas.

Existen publicaciones actuales con resultados de mejora en los criterios de calidad evaluados tanto por centros como por cirujanos con mayor volumen y especializados<sup>77,78,79,80</sup>.

La dedicación preferente de cirujanos a la patología mamaria, lo que conlleva habitualmente un mayor volumen de pacientes tratadas por año, se ha correlacionado con mejora en los resultados de supervivencia<sup>76,79,81,82</sup>.

El objetivo de este proyecto de investigación es conocer la influencia de la dedicación preferente de los cirujanos adscritos a una Unidad de Mama en la calidad del tratamiento quirúrgico aplicado a las mujeres con cáncer de mama. Para ello se han seleccionado criterios de calidad, reconocidos y aceptados por

las principales sociedades de patología de la mama, y parámetros quirúrgicos que examinan el tratamiento quirúrgico aplicado a las mujeres con cáncer de mama. Con el fin de investigar la evolución en los resultados de los parámetros quirúrgicos y criterios de calidad con implicación quirúrgica.

Esta investigación es por consiguiente una revisión crítica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama en un hospital que ha tratado pacientes con cáncer de mama durante varias décadas, con el propósito de analizar los resultados, evaluar el impacto de la intervención por cirujanos con dedicación preferente y encontrar posibles puntos de mejora.

El valor de este proyecto de investigación es interno; como análisis crítico o auditoria de la Unidad de Mama y también externo; pudiéndose compartir sus resultados con otras Unidades de Mama nacionales o internacionales y formar parte de bases de datos sobre la calidad del tratamiento del cáncer de mama.

## **2.2 HIPÓTESIS**

La creación de una Unidad de Patología Mamaria con cirujanos a dedicación preferente a la cirugía mamaria mejora el cumplimiento de los criterios de calidad asistencial en el cáncer de mama.

## **2.3 OBJETIVOS**

1 - Conocer la influencia de la creación de una Unidad de Patología de Mama, que implica cirujanos a dedicación preferente, en la calidad del tratamiento del cáncer de mama.

2 - Auditar los resultados de la Unidad de Mama en el cumplimiento de los criterios de calidad quirúrgicos y en los parámetros quirúrgicos (morbilidad y estancia hospitalaria postoperatoria).

3 - Realizar un análisis descriptivo de los 20 años de tratamiento del cáncer de mama en el Hospital de Navarra y comparar los resultados en criterios de calidad y parámetros quirúrgicos tras la dedicación preferente de los cirujanos al cáncer de mama.

4 - Realizar un estudio de tendencia en las variables y criterios de calidad en los que se encuentren diferencias estadísticamente significativas entre los dos periodos, antes y después de la dedicación preferente de los cirujanos a la mama.

## **3-MATERIAL Y METODOS**

### **3.1 MATERIAL**

#### **3.1.1 TIPO DE ESTUDIO**

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de pacientes diagnosticados de cáncer de mama en estadios iniciales y con intención de tratamiento curativo, entre 1990 y el 2010. El estudio evalúa, mediante parámetros quirúrgicos y criterios de calidad definidos, la calidad del tratamiento quirúrgico que recibieron los pacientes y analiza su evolución tras la dedicación preferente de cirujanos a la patología de la mama. También se analiza los cambios significativos en la tendencia de variables y criterios de calidad relacionados con el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama durante los 20 años que abarca el estudio.

#### **3.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluyen mujeres intervenidas de cáncer de mama en el Hospital de Navarra, actualmente denominado Hospital A del Complejo Hospitalario de Navarra (CHN), entre los años 1990 y 2010.

Se incluyen tumores de mama tipo infiltrante (carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobulillar infiltrante y otros) y carcinoma intraductales (in situ).

#### **3.1.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Varones con diagnóstico de cáncer de mama.

Mujeres con cáncer de mama diseminado en el momento del diagnóstico inicial.

Casos en los que la falta de datos (número de historia clínica, informe de anatomía patológica, tipo de tratamiento quirúrgico, seguimiento, etc.) impide su revisión.

### **3.2 MÉTODOS**

#### **3.2.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este estudio científico ha sido evaluado y tiene la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra emitida en junio de 2018 (ANEXO 1)

Todos los casos de este estudio han sido evaluados y discutidos en el Comité Multidisciplinar de Patología Mamaria del Complejo Hospitalario de Navarra. Este Comité de Patología Mamaria está formado por un núcleo de médicos facultativos especialistas en Radiología, Cirugía General, Anatomía Patológica, Oncología Médica y Radioterapia todos con dedicación preferente y formación continua en Senología. El comité realiza una reunión regular semanal donde por un lado se presentan los nuevos casos diagnosticados y se planifican las pruebas complementarias preoperatorias necesarias y se consensua el tratamiento que se va a aplicar, y por otro lado se informa de los resultados de las pacientes intervenidas para decidir el seguimiento y tratamiento postoperatorio más adecuado en cada caso.

### 3.2.2 RECOGIDA DE DATOS

Los casos se obtienen desde una base de datos creada de forma prospectiva por el servicio de Cirugía General del Hospital de Navarra. La base de datos se crea a finales de los años ochenta y se desarrolla y actualiza por los cirujanos que se dedican a la patología de la mama. La recogida de datos ha sido realizada por los cirujanos en la consulta preoperatoria, durante la hospitalización y en las posteriores revisiones. Toda la información se recogió en una ficha informatizada utilizando una base de datos, creada para tal fin, con el programa File Maker Pro© Versión 5.0E, propiedad de las compañías FileMaker® y Claris Corporation® (ANEXO 2).

La recogida de datos sobre seguimiento se cierra en octubre de 2016.

Se obtuvieron datos de actividad (procedimientos diagnósticos, intervenciones quirúrgicas y resultados anatomo-patológicos) de las memorias anuales que se realizaron a partir del año 2000 por la Unidad Multidisciplinar de Patología de la Mama del Hospital de Navarra.

En todos los casos se obtuvieron datos demográficos, clínicos y de la exploración física, procedimientos diagnósticos, (mamografía, ecografía, Resonancia magnética y biopsia previa a la intervención) tratamiento quirúrgico aplicado en la mama (radical o conservador) y axila, complicaciones postoperatorias, estancia hospitalaria tras la intervención, tratamientos previos a la cirugía y adyuvantes, características del tumor en el momento del tratamiento quirúrgico (tamaño, infiltrante o no infiltrante, grado histológico y receptores hormonales), seguimiento y recidiva local.

Descripción detallada y fundamentos de los datos y variables incluidas en el estudio;

#### **1-Datos Demográficos**

**1a-Número de casos intervenidos por año.**

**1b-Edad**

**1c-Antecedentes familiares de cáncer de mama:** se considera que la paciente tiene antecedentes familiares de cáncer de mama si existe precedente de diagnóstico de cáncer de mama en un familiar de primer grado (madre o hermana).

**1d- Procedencia de la paciente a la consulta de Cirugía de Mama:**

**-Unidad de Detección Precoz de Cáncer de Mama (UDPCM):** el

El Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama (PDPCM) de Navarra se inició el 3 de marzo de 1990. En agosto del año 2010 comenzó su vuelta número 11, que finalizó en julio del año 2012<sup>83</sup>. El Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama se desarrolló para la población de mujeres residentes en Navarra en edades comprendidas entre 45 y 69 años (45-65 hasta 1998). En este período la población elegible ha variado entre 58.819 mujeres en la primera vuelta, 78.645 en la séptima y se incluyeron alrededor de 90.000 mujeres en la vuelta nº 11. Con carácter general el intervalo entre exploraciones se estableció en 2 años, aunque dependiendo de características radiológicas específicas, a un subgrupo de mujeres se les recomienda una revisión intermedia (al año en la mayoría de los casos). A todas las mujeres que acuden por primera vez se les realizan dos proyecciones mamográficas

(oblicua medio lateral y cráneo caudal) y a las que ya fueron exploradas con anterioridad una sola (oblicua medio lateral)<sup>84</sup>. Cuando el resultado de su lectura no fue concluyente se les volvió a citar para realizar pruebas complementarias (nuevas mamografías y/o ecografía). Si persistían las sospechas en el estudio, la paciente fue enviada a los hospitales de referencia (Hospital de Navarra y Hospital Virgen del Camino) para completar el proceso diagnóstico y terapéutico. El programa, está integrado en el Instituto de Salud Pública<sup>85</sup>.

-**Otros:** los casos que no procedían de la UDPCM se agruparon para su análisis, siendo su origen la consulta externa de otros servicios del hospital, el servicio de Radiología, Centros de Salud de Atención Primaria, Centros de Atención a la Mujer de la comarca de Pamplona o los servicios de Urgencias de Navarra.

**1e-Fecha de la primera consulta:** se registró la fecha de la primera consulta con el cirujano para completar las exploraciones complementarias y concretar el diagnóstico si fuese necesario, informar del proceso de tratamiento y acordar con la paciente el tratamiento quirúrgico de su patología mamaria.

**1f-Fecha de inicio del tratamiento:** se considera la fecha de la intervención quirúrgica.

**1g-Tiempo de espera:** se calcula mediante la diferencia de días transcurridos entre la fecha de la primera consulta y la fecha de inicio del tratamiento. Para este cálculo se desestimaron los casos que recibieron neoadyuvancia (quimio o radioterapia).

## **2-Datos Clínicos y de la Exploración Física**

**2a-Lateralidad:** se recoge en que mama se localiza la lesión a tratar: **MD** (mama derecha) o **MI** (mama izquierda)

**2b-Tamaño clínico de la tumoración:** teniendo en cuenta la exploración física las lesiones de la mama se diferencian en palpables y no palpables. Las lesiones no palpables de la mama se definen como aquella no detectable mediante la exploración clínica, ni por parte de la paciente ni del médico, y que se detecta en mamografías rutinarias, de revisión o de campañas de detección precoz del cáncer de mama u otras pruebas radiológicas (ecografía, resonancia magnética, etc.)<sup>86</sup>.

**2c-Localización en la mama:** central o retroareolar, CII (cuadrante inferior interno), CIE (cuadrante inferior externo), CSE (cuadrante superior externo), CSI (cuadrante superior interno), ICS (intersección de cuadrantes superiores), ICE (intersección de cuadrantes externos), ICInf (intersección de cuadrantes inferiores), ICint (intersección de cuadrantes internos) o multifocal.

## **3-Procedimientos Diagnósticos**

El diagnóstico por imagen en patología mamaria ha experimentado numerosos y muy importantes avances en los últimos años, conservando su carácter de imprescindible en el manejo clínico de las enfermedades de la mama<sup>87</sup>.

**3a-Mamografía preoperatoria:** se han realizado un mínimo de dos proyecciones (oblicua medio lateral y cráneo-caudal) de cada mama en todos los casos con estudio mediante mamografía.

**3b-Tamaño de la lesión en la mamografía.**

**3c·Ecografía de ambas mamas:** en la Unidad de Mama del Hospital de Navarra la ecografía de las mamas como exploración complementaria habitual durante el estudio preoperatorio se realiza a partir del año 2000.

**3d·Ecografía de ambas axilas:** la realización de la técnica del ganglio centinela se inició y desarrolló a partir del año 2000 en la Unidad de Mama del Hospital de Navarra. La correcta indicación del estudio del ganglio centinela exige un estudio mediante exploración física y ecográfica de la axila que descarte la afectación de los ganglios axilares para realizar la biopsia del ganglio centinela.

**3e·Resonancia Magnética (RM) de ambas mamas:** el estudio de imagen de las mamas mediante Resonancia Magnética, se incorporó a la batería de pruebas diagnósticas de una manera mas estable desde el año 2006 en la Unidad de Mama del Hospital de Navarra.

**3f·Punción preoperatoria de la lesión:** se realizaron procedimientos intervencionistas para la obtención de muestras y estudio histológico preoperatorio de la lesión mamaria guiados por imagen. Las técnicas de imagen utilizadas fueron radiología (estereotaxia), la ecografía y la RM. La elección de la técnica se realizó en función de las características de la lesión, la mayor comodidad para la paciente y el criterio y experiencia de los Radiólogos<sup>87</sup>.

Estos procedimientos intervencionistas fueron;

**PAAF** (punción aspiración con aguja fina): se realiza una punción preoperatoria de la lesión para el estudio citológico, en la actualidad su principal indicación es el estudio de adenopatías axilares.

**BAG** (biopsia con aguja gruesa): técnica de elección para el diagnóstico histológico de las lesiones mamarias, palpables y no palpables, especialmente cuando fueron visibles por ecografía. Se emplearon dispositivos semiautomáticos con agujas de corte de tipo trucut para la obtención de muestras histológicas.

**BAV** (biopsia asistida por vacío): esta técnica aprovecha el efecto de aspiración, gracias a una potente bomba de vacío conectada al dispositivo y el efecto de corte que proporciona un bisturí giratorio interno que discurre por el alma de la aguja. Al cortar las muestras de forma continua y contigua, la cantidad y calidad de las mismas es mayor que la que se obtiene con la BAG<sup>88</sup>.

Para este estudio se han agrupado las diferentes técnicas con intención de analizar si se ha realizado un procedimiento de diagnóstico preoperatorio o no.

**3g·Estudio histológico preoperatorio:** mediante la obtención de muestras de las lesiones antes del tratamiento quirúrgico se pretende definir el tipo histológico de tumor y sus características aportando el mayor número de datos posibles para optar por el tratamiento optimo en cada paciente. La citología de la lesión mamaria o los ganglios regionales (mediante PAAF) puede emitir en función de sus características un diagnóstico de benignidad, hiperplasia, sospechoso o malignidad<sup>89</sup>. En cambio el estudio histológico mediante muestras de tejido (obtenidos mediante BAG y BAV) puede aportar diagnósticos histológicos específicos (carcinoma infiltrante o no infiltrante), grado histológico, la expresión de receptores hormonales y datos del análisis inmunohistoquímico (Ki67, CerbB2) que clasifican de forma precisa el tipo de tumor de la mama.

Para la presente investigación se ha considerado la obtención de un diagnóstico histológico preoperatorio, sin considerar el tipo de técnica empleado en el estudio histológico preoperatorio.

#### **4-Datos de Tratamiento preoperatorio**

Por efecto del desarrollo histórico del tratamiento del cáncer de mama, se parte del paradigma de que siempre que sea posible, la exéresis tumoral es el tratamiento inicial de elección. Partiendo de este paradigma la indicación del tratamiento sistémico primario (TSP) o tratamiento neoadyuvante en tumores sin evidencia de diseminación metastásica se ha ido desarrollando en varias fases cronológicas<sup>90</sup>.

En el periodo analizado se ha empleado en TSP la Radioterapia (Rt), Quimioterapia (Qt), combinación de ambas u Hormonoterapia (Ht) con intención de reducir el tamaño tumoral y poder optar por un tratamiento quirúrgico conservador.

Teniendo en cuenta que las indicaciones y protocolos de tratamiento con estos esquemas están siendo estudiados y discutidos para establecer evidencias sólidas<sup>90</sup> se tendrá en cuenta el tipo de tratamiento aplicado, evitando especificaciones al respecto.

**4a-TSP; Rt, Qt, Rt y Qt o Ht.**

#### **5-Datos del Tratamiento Quirúrgico de la mama**

**5a-Técnica de localización de la lesión preoperatoria;** estas técnicas están indicadas en lesiones mamarias no palpables, o difícilmente palpables, en las que se pretende un tratamiento quirúrgico conservador.

**-Localización por arpón metálico:** es utilizada para señalar lesiones no palpables de cara a su extirpación. Consiste en la colocación de un hilo de alambre metálico que atraviesa la piel desde el exterior y presenta un extremo profundo en forma de anzuelo, señalando la lesión. La técnica se puede realizar guiada por ecografía, mamografía o RM. Se puede inyectar un radiofármaco para la identificación del ganglio centinela en el mismo acto si está indicado. Se precisa una confirmación mediante imagen (eco o mamografía) para la confirmación de la extirpación completa de la lesión previamente identificada<sup>91</sup>.

**-ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization<sup>92</sup>):** tanto en ROLL como el SNOLL (Sentinel Node Occult Lesion Localization) son técnicas de localización de lesiones no palpables en las que se emplean radiotrazadores. El fundamento consiste en la inyección del radiotrazador en la lesión problema, que es detectada en el quirófano mediante el empleo de una sonda intraoperatoria. La técnica SNOLL combina además del ROLL la inyección de radiotrazador para la localización del ganglio centinela<sup>91</sup>.

**5b-Tipo de cirugía:** conservadora o radical. El tipo de tratamiento quirúrgico sobre la mama depende fundamentalmente de su estadificación, que está a su vez en función del tamaño del tumor en relación al tamaño de la mama y la existencia de lesiones multifocales o multicéntricas.

**Cirugía conservadora (CC):** es un tratamiento con intencionalidad radical y sus fines son una mínima mutilación con un buen resultado estético, obtener una máxima información oncológica y un máximo control de la enfermedad local. Son tributarias de CC inicial las lesiones T1-3 con N0-1 y M0

de la clasificación TNM. Son condiciones indispensables la aceptación por parte de la paciente y el tratamiento con radioterapia adyuvante. Debe valorarse siempre el posible resultado estético final<sup>93</sup>.

Contraindicaciones para la cirugía conservadora<sup>94</sup>:

- En gestantes en las que sería preciso realizar radioterapia adyuvante antes de finalizar el embarazo.
- Microcalcificaciones extensas.
- Lesiones multicéntricas.
- En los casos de márgenes positivos en los que se ha realizado una re-excisión, y persisten márgenes patológicos.

Contraindicaciones relativas<sup>94</sup>:

- Relación inadecuada tamaño mama-tamaño lesión.
- Enfermedad de Paget del pezón con otra lesión mamaria.
- Multifocalidad sin resultado cosmético aceptable.
- Radioterapia previa en la mama o pared torácica.
- Contraindicación de radioterapia por enfermedad activa del tejido conectivo afectando la piel.

La técnica quirúrgica implica la exéresis tumoral amplia, no fraccionada, con una mínima manipulación de la pieza quirúrgica y orientación espacial de la misma<sup>94</sup>, incluyendo la fascia pectoral próxima.

Técnicas quirúrgicas en cirugía conservadora<sup>93</sup>:

- **Tumorectomía:** no incluye resección de piel, se realiza una extirpación de la lesión con margen de seguridad.
- **Segmentectomía:** extirpación amplia de un segmento mamario incluyendo extirpación de la piel.
- **Cuadrantectomía:** extirpación de un cuadrante de la mama, incluyendo la piel del mismo.

Para el análisis de nuestra serie se han agrupado todas las técnicas quirúrgicas de cirugía conservadora.

**Cirugía radical:** mastectomía. La mastectomía significa la extirpación quirúrgica de la glándula mamaria en totalidad incluyendo la piel, el complejo areola-pezón y todo el tejido glandular mamario. La mastectomía está indicada en caso de contraindicación de CC, imposibilidad de radioterapia adyuvante y por deseo expreso de la paciente<sup>94</sup>.

En las dos décadas que se analizan en el estudio se realizaron dos técnicas quirúrgicas de cirugía radical:

- **Mastectomía Radical Modificada (Madden):** se realizó una mastectomía asociando una linfadenectomía axilar ipsilateral en el mismo procedimiento.

- **Mastectomía total:** se realizó una mastectomía (siendo la técnica quirúrgica igual que en la mastectomía radical modificada) sin asociar una linfadenectomía axilar.

La linfadenectomía axilar se registra en un apartado diferente de la base de datos por lo que las dos técnicas quirúrgicas de mastectomía se agrupan en el tipo de cirugía radical.

**5c-Reconstrucción tras cirugía radical:** durante el periodo de estudio los cirujanos que realizaron la mastectomía asumieron también el primer tiempo quirúrgico del procedimiento de reconstrucción mediante la técnica de colocación de expansor y posterior implante protésico definitivo. El primer tiempo de esta técnica, se realizaba en la misma intervención tras la mastectomía y se procedía a colocar un expansor en el lecho de la mastectomía (en posición subcutánea o retromuscular). Durante el postoperatorio y en las sucesivas consultas se procedía a la inyección de suero salino para rellenar progresivamente el expansor colocado hasta alcanzar un resultado estético correcto entre las 4 y 6 semanas. Para completar la reconstrucción mediante colocación de implante protésico definitivo, en la cavidad creada por el expansor, se realizaba un segundo procedimiento quirúrgico por el servicio de Cirugía Plástica.

Desde los años noventa la indicación de la reconstrucción en pacientes que precisan radioterapia postoperatoria ha variado a consecuencia de las posibles complicaciones (cutáneas y del implante) que pueden originarse tras la radioterapia y el desarrollo de nuevas técnicas e implantes para la reconstrucción<sup>95,96</sup>.

A partir del año 2011 se intensificó la colaboración con el servicio de Cirugía Plástica con la intención de ampliar las posibilidades técnicas y mejorar los resultados de la reconstrucción. En la actualidad se consensua el tipo de reconstrucción más adecuado a cada paciente tanto en lo referente al tiempo de la reconstrucción (inmediata o diferida) como a la técnica quirúrgica (reconstrucciones con tejido autólogo o implantes) entre los cirujanos de la Unidad de Mama y los cirujanos del servicio de Cirugía Plástica que participan habitualmente en la Unidad de Mama.

## **6-Datos del diagnóstico y tratamiento quirúrgico de los ganglios loco-regionales**

El estado ganglionar es un importante factor pronóstico y debe tenerse en cuenta para elegir la correcta estrategia terapéutica. Clásicamente, la estadificación quirúrgica se basaba en la práctica de una linfadenectomía regional. La linfadenectomía, además de la extirpación de toda la masa tumoral, representa asimismo una maniobra de estadificación de la misma. Sin embargo, este procedimiento añade riesgos de linfedema, infecciones, alteraciones sensitivas y de movilidad en las zonas intervenidas<sup>97,98</sup>.

La biopsia del ganglio centinela se ha convertido en el patrón oro para la estadificación del cáncer de mama. Este método valora, de forma mínimamente invasiva, el estado ganglionar regional. Si el ganglio centinela no muestra metástasis, el resto de ganglios de la región linfática tampoco las presentarán. El American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union International Contre le Cancer (UICC) incluyen la biopsia del ganglio centinela en su clasificación para la estadificación de estos tumores sólidos<sup>99</sup>.

### **6a·Biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC):**

Según la definición original de Morton un ganglio centinela (GC) es “el primer ganglio linfático que recibe drenaje linfático aferente de un tumor primario”. Esta definición refleja adecuadamente el concepto de la

diseminación del cáncer en etapas, a través del sistema linfático y alude al ganglio que estaría inicialmente expuesto a recibir las metástasis del tumor primario<sup>100</sup>.

El programa para implementar la técnica de detección de ganglio centinela en el Hospital de Navarra se inició en junio del 2000 con criterios de selección. Estos criterios se fueron ampliando en los siguientes años basándose en las guías de actuación y la mayor experiencia del equipo de especialistas implicados en esta técnica (Cirujanos, Radiólogos, Patólogos y especialistas en Medicina Nuclear).

Criterios de inclusión (año 2000<sup>101</sup>):

- Pacientes sin límite de edad.
- Diagnóstico histológico de carcinoma mamario mediante biopsia con aguja gruesa.
- Tamaño tumoral igual o inferior a 2 cm.
- Pacientes con axila clínica y radiológicamente libre.
- Obtención del consentimiento de la paciente.

Criterios de exclusión (año 2000<sup>101</sup>):

- Pacientes con lesiones mamarias multicéntricas.
- Ganglios axilares o supraclaviculares palpables.
- Pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante.
- Pacientes con intervenciones previas sobre la mama que tengan cicatrices entre la lesión y la zona de drenaje linfático.
- Pacientes embarazadas (se desconoce el efecto que el radioisótopo y el colorante pueden producir sobre el embrión).
- Falta de consentimiento por parte del paciente.

Los criterios de inclusión se ampliaron incluyendo tumores de mayor tamaño en los que se realizó la BSGC.

**Técnica de la realización de la BSGC** <sup>101,102</sup>

En nuestro centro se utilizó como radiotrazador el sulfuro de renio coloidal marcado con 99mTc (Nanocis® Iba Molecular) con un tamaño de partícula de diámetro medio de 100 nm. Para el marcaje se siguió en cada caso el procedimiento normalizado de trabajo de radiofarmacia del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Navarra, realizándose en todos los viales control de calidad radioquímico mediante cromatografía en papel, admitiéndose únicamente aquellos cuyo resultado fue  $\geq 95\%$ . La vía de administración fue intra-peritumoral, guiada por control ecográfico o mamográfico cuando el tumor no era palpable. Se administraron dosis de 55-74 MBq (1,5-2 mCi), en volúmenes de suero fisiológico de 0,5 a 1,5 ml.

En todas las pacientes se realizó una linfogammagrafía prequirúrgica con el fin de obtener un patrón de drenaje linfático en cada caso. Se obtuvieron imágenes, en proyecciones anterior y lateral, precoces (10-30 minutos), tardías (2-3 horas) y en el caso de realizarse la intervención a las 24 horas, previamente a ésta, utilizando para ello una gammacámara de campo amplio, colimador de baja energía y alta resolución (Skylight Philips y DstxIGE®). Con la ayuda de un lápiz de 57Co se identificaron externamente la localización anatómica de los GC y se señalaron con tinta indeleble sobre la piel.

Para la localización intraoperatoria de GC post-tumorectomía se utilizó sonda gammadetectora Neoprobe®. Se consideró como GC aquel que

presentó una mayor tasa de contaje (cuentas por segundo) y que estaba en la zona donde aparecía en la linfogammagrafía. Una vez extraído se rastreó el lecho quirúrgico y se extirparon también los ganglios, que presentaron una tasa de contaje superior al 10% de las cuentas del GC. El análisis anatomopatológico se realizó según el protocolo del servicio de Anatomía Patológica (descrito en su apartado)<sup>103</sup>.

La intervención se completó con linfadenectomía axilar cuando el estudio anatomopatológico fue positivo en el ganglio.

En la fase de validación de la técnica, a todas las pacientes sometidas a identificación del ganglio centinela se les practicó, a continuación, una linfadenectomía axilar reglada de los niveles I y II, tal y como se recomienda en los centros con mayor experiencia<sup>101</sup>.

**6b-Linfadenectomía axilar (LA):** los ganglios linfáticos axilares se dividen en tres niveles según su relación con el músculo pectoral menor, se presenta un esquema anatómico en la figura 2.

Figura 2.

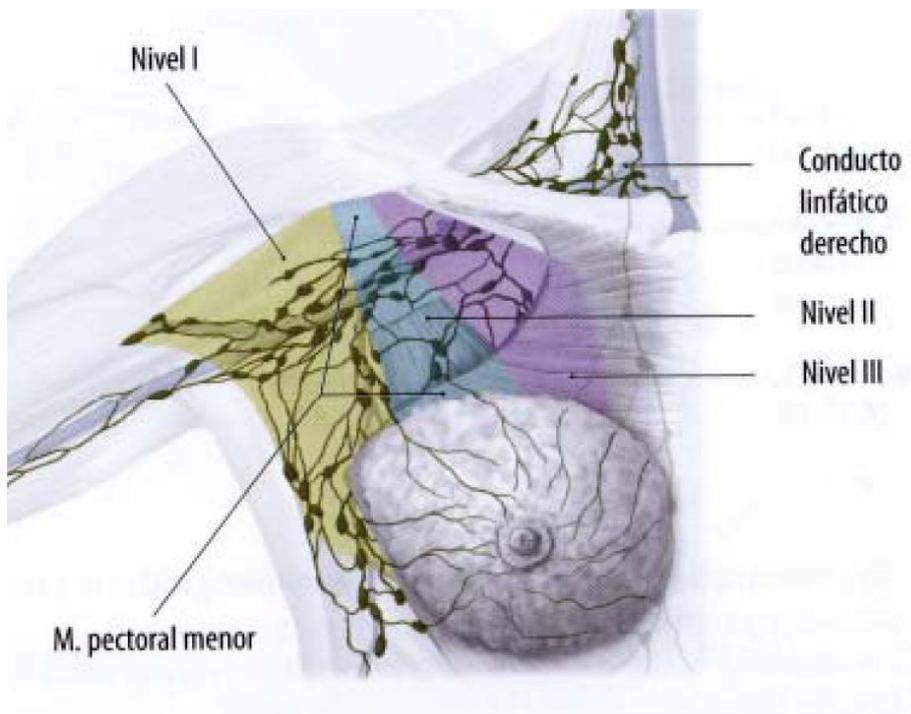


Imagen obtenida desde internet, de la presentación de María Fernández Venegas en el XX congreso de la Sociedad Andaluza de Cancerología, 2016.

- Nivel I: inferior y lateral al músculo pectoral menor.
- Nivel II: posterior al pectoral menor y debajo de la vena axilar.
- Nivel III (infraclavicular): medial al pectoral menor y contra la pared torácica; la afectación tumoral de estos ganglios supone un peor pronóstico y confiere automáticamente un estado de pN3.

En la LA se disecciona y se reseca el contenido linfograso de la axila de los límites definidos avanzando de superior a inferior y de superficial a profundo en la axila para extirpación ganglionar de los niveles I y II de forma habitual. En caso de que en el periodo diagnóstico se hallaran datos de afectación tumoral o existiera sospecha de afectación de los ganglios del nivel III durante la LA se extirpaban los ganglios de este nivel<sup>104,105,106</sup>.

## **7-Estancia y complicaciones postoperatorias**

**7a·Número de días de estancia postoperatoria:** se contabiliza el número de días de estancia, el 1º día postoperatorio se inicia trascurridas 24 horas desde la intervención

**7b·Complicaciones postoperatorias;** para el análisis de las complicaciones postoperatorias se agrupan las siguientes complicaciones como complicaciones postoperatorias inmediatas.

**Infección de herida quirúrgica:** la Infección del Sitio Quirúrgico (ISQ) es aquella infección relacionada con el procedimiento operatorio que ocurre en la incisión quirúrgica o cerca de ella durante el periodo de vigilancia<sup>107</sup>. El periodo de vigilancia se consideró hasta los 30 días postoperatorios y se extendió hasta los 90 días en caso de implante de material protésico<sup>107</sup>.

**Seroma:** se denomina a la acumulación de líquido seroso en el lecho subcutáneo de una resección quirúrgica de la mama o la axila<sup>108</sup>. Se consideró una complicación cuando el exceso de este líquido seroso provocó síntomas de compresión local y/o precisó de tratamiento mediante punción percutánea o drenaje.

**Hematoma:** el hematoma de la zona quirúrgica se registró como complicación en diferentes grados de extensión (desde una equimosis cutánea que sobrepasó la línea de la incisión cutánea en cualquiera de sus direcciones y no precisó de tratamiento hasta el hematoma de mayor volumen que precisó de drenaje por punción o evacuación a través de la herida quirúrgica).

**Hemorragia que requiere reintervención:** la hemorragia del lecho quirúrgico en el postoperatorio provocó alteración de la situación hemodinámica de la paciente, descenso del hematocrito o hematoma expansivo de corta evolución que obligó a reintervenir a la paciente para controlar el sangrado.

**Dehiscencia o necrosis cutánea:** complicación secundaria a la tensión excesiva de los bordes cutáneos de la herida quirúrgica, seroma, hematoma o infección crónica o la excesiva desvascularización del tejido subcutáneo y dermis de la piel, que derivó en un cierre de la herida por segunda intención, una apertura y drenaje de la herida o una resutura de sus bordes.

**7c·Complicaciones tardía tras linfadenectomía axilar: linfedema.** Se define como un acumulo de líquido linfático resultado de un desequilibrio entre la tasa de filtración microvascular de los capilares y vénulas y la del sistema de drenaje linfático. Se debe a la obstrucción y/o disrupción de los linfáticos tras cirugía, radiación, trauma o infección, produciéndose un edema anormal con

múltiples síntomas resultantes del acúmulo de fluido linfático. Se trata de un síndrome progresivo y crónico<sup>109</sup>.

En la serie que se presenta el diagnóstico del linfedema fue clínico, mediante un examen visual y midiendo el perímetro de la extremidad superior a distintos niveles para compararlo con el perímetro de la extremidad contralateral, medidos a esos mismos niveles. Para diagnosticar el linfedema, se debió encontrar una diferencia superior a 1,5 cm en el perímetro de ambas extremidades en uno o más de los niveles medidos<sup>109</sup>.

## **8-Datos AP de las piezas quirúrgicas mamarias**

**8a·Afectación de los bordes de la pieza:** en los últimos años la consideración de los bordes afectos ha sido tema de debate por los grupos de trabajo de cáncer de mama y ha variado su definición<sup>110</sup>. Para el presente estudio se ha considerado que el borde está libre al no hallar células tumorales en el borde de la pieza teñido con tinta, en inglés no tumor on ink, para los carcinomas infiltrantes (figura 3). Para los carcinomas intraductales o in situ se consideró un margen libre descrito mínimo de 2 mm en el informe definitivo de Anatomía Patológica. Ambas definiciones son las planteadas actualmente en las guías de consenso internacionales<sup>111,112</sup>.

Figura 3: procesamiento de la muestra, aplicación de tinta a las superficies marcadas intraoperatoriamente y seccionamiento en serie que demuestra la inclusión de la tumoración en la muestra y la distancia al borde tintado.

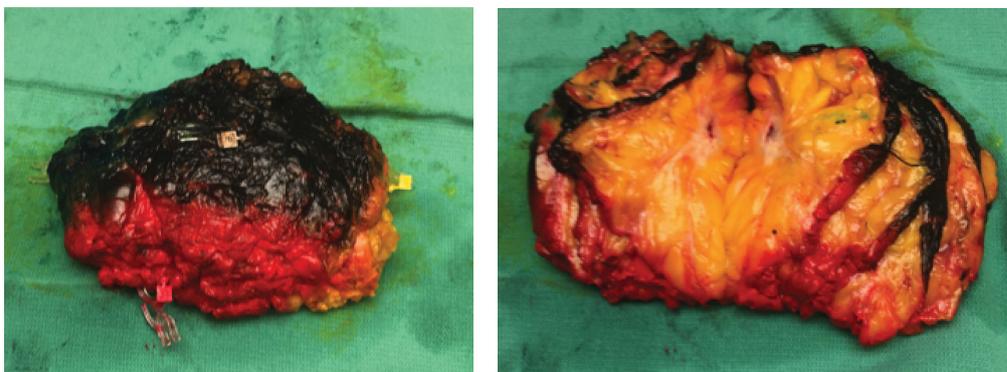


Imagen obtenida del artículo titulado “The Importance of Surgical Margins in Breast Cancer”, revista Journal of Surgical Oncology 2016;113:256–263.

**8b· Tratamiento aplicado en los casos con bordes afectos:** durante los 20 años analizados y debido a la evolución en el concepto de borde libre de tumor de la pieza quirúrgica, se indicaba tratamiento quirúrgico en los casos en los que se halló tumor en la tinción del borde de la pieza (tumor on ink) en los carcinomas infiltrantes y un borde menor de 2 mm en carcinomas intraductales.

**8c· Tamaño tumoral:** se obtuvo el dato del tamaño tumoral del informe emitido por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Navarra.

**8d· Tipo histológico del tumor:** el servicio de Anatomía del Hospital de Navarra realizó todos los análisis histológicos de la serie de pacientes. La clasificación histológica de los tumores de mama se basó en la clasificación publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), WHO (World Health

Organisation) Classification of Tumours (Blue Books)<sup>113</sup> y IARC (International Agency for Research on Cancer). En el periodo de estudio, entre 1990 y 2010, se emplearon las clasificaciones de la 2ª edición (entre 1982 y 2002), 3ª edición (entre 2000–2005) y la 4ª edición a partir del 2006.

#### **8e-Grado Histológico (GH);**

Se realizaron cortes de 4 micras que se tiñeron con hematoxilina y eosina. Con este material se confirmó el diagnóstico histológico y se clasificaron los tumores según el GH con los parámetros definidos por Elston y Ellis<sup>114</sup>. Para ello se evaluaron tres componentes de la morfología tumoral, puntuando de 1 a 3 los siguientes rasgos:

- Formación de túbulos.
  1. Mayor 75% del tumor
  2. Comprendido entre el 10% y el 75%.
  3. Menor del 10%.
- Pleorfismo nuclear.
  1. Células con núcleos pequeños y regulares
  2. Núcleos mayores, menos regulares
  3. Núcleos grandes, con nucleolo prominente y gran variación de forma y tamaño
- Número de mitosis en 10 campos de gran aumento en la periferia tumoral.
  1. Entre 0 y 10 mitosis por 10 campos
  2. De 10 a 20 mitosis por 10 campos
  3. Más de 20 mitosis por 10 campos.

La suma de puntos para cada rasgo define el GH:

- GH I: Entre 3 y 5 puntos
- GH II: Entre 6 y 7 puntos
- GH III: Entre 8 y 9 puntos.

#### **9-Datos AP de la BSGC y de la linfadenectomía axilar**

El análisis anatomopatológico del ganglio centinela<sup>115,116</sup> se realizó mediante sección transversalmente cada 3 mm, cuando la longitud máxima fue mayor de 5 mm. Si los ganglios fueron menores de 5 mm se realizó un corte longitudinal y se dividió en dos mitades. Una vez incluido en parafina, se realizó un primer corte que fue teñido con hematoxilina– eosina para después, profundizando 40 micras entre los cortes, se realizaron 13 cortes más, de los cuales 10 se tiñeron con un cóctel de queratinas (alto y bajo peso molecular) AE1-AE3 en el preparado prediluido de Biogenex (Ab.No.071M, Biogenex, San Ramón, CA) con intención de facilitar la búsqueda de dichas células en el interior de los ganglios.

El análisis anatomopatológico de la LA<sup>117</sup> se realizó en la pieza de linfadenectomía axilar por medio de una disección minuciosa de los ganglios. Los ganglios disecados menores de 5mm se incluyeron en su totalidad. De los ganglios mayores de 5 mm y macroscópicamente negativos se cortaron secciones transversales y se colocaron en una única cápsula. Se especificó que los cortes corresponden a un único ganglio para no alterar el recuento final del número de ganglios estudiados. Si los ganglios eran de gran tamaño y mostraban signos de infiltración macroscópica, se incluyó la mitad del ganglio.

Si el número fue inferior a 10 se trató la grasa con un disolvente para realizar una nueva búsqueda de ganglios<sup>118</sup>.

**9a·Número de ganglios resecados para análisis anatomopatológico.**

**9b·Existencia de ganglios afectados por tumor en la linfadenectomía.**

**9c·Número de ganglios afectados en la linfadenectomía.**

**9d·Existencia de ganglios afectados en la BSGC.**

### **10-Datos de estadio TNM**

La clasificación TNM es el sistema utilizado por la UICC (Union for International Cancer Control) y la AJCC (American Joint Committee on Cancer) para la clasificación de los tumores sólidos. La clasificación de la serie de pacientes incluida en el estudio se ha basado en la edición nº 7 que entró en vigor en 2010 (Figuras 4,5 y 6).

En este estudio se refleja la clasificación TNM postoperatoria.

Para el estadio de la clasificación TNM solo se analizan carcinomas infiltrantes. Se excluyen para el estadio tumores de tipo histológico: Paget, carcinoma oculto, mixto (ductal infiltrante-lobulillar infiltrante), Phyllodes maligno, carcinoma inflamatorio, sarcoma y otros carcinomas no clasificables.

Los tipos histológicos carcinomas intraductales se consideran estadio 0, pTis y N0.

Se consideró Nx (estadio ganglionar no valorable); si no se realizó linfadenectomía, ni BSGC o no se recogieron datos sobre el número de ganglios obtenidos.

Se calificó como N0 (sin afectación tumoral de los ganglios locoregionales) si el (los) ganglio (s) centinela fue (ron) negativo (s) o en la linfadenectomía el número de ganglios afectados fue igual a 0.

Figura 4. Estadificación del cáncer de mama según la clasificación TNM.  
Fuente: AJCC Cancer Staging Manual, 7º edición, 2010.

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
	T1		
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	
	T2	N0	
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1 o N2	
Estadio IIIB	T4	N0 o N1 o N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Figura 5: Estadificación T de la clasificación TNM.  
Fuente: AJCC Cancer Staging Manual, 7º edición, 2010.

Estadificación TNM para el cáncer de mama del American Joint Committee	
Estadio tumor	Descripción
TX	Tumor primario no valorable
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor de hasta 2 cm en su diámetro mayor
T1a	Tumor de hasta 0,5 cm en su diámetro mayor
T1b	Tumor mayor de 0,5 cm pero mayor de 1 cm
T1c	Tumor mayor de 1 cm pero no mayor de 2 cm
T2	Tumor mayor de 2 cm pero menor de 5 cm en su diámetro mayor
T3	Tumor mayor de 5 cm en su diámetro mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel
T4a	Extensión a la pared torácica (costillas, intercostales o serrato anterior)
T4b	Peau d'orange, ulceración o nódulos cutáneos satélites
T4c	T4a + T4b
T4d	Cáncer inflamatorio de la mama

Figura 6: Estadificación N, pN, de la clasificación TNM  
Fuente: Manual de Práctica en Senología 2015<sup>119</sup>.

- pNx	Los ganglios linfáticos no pueden ser evaluados (no linfadenectomía o linfadenectomía anterior).
- pN0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales. Las células tumorales aisladas (CTA) son agrupaciones de menos de 0,2 mm o menos de 200 células en un único corte, por H&E o IHQ
	pN0 (i-) No hay metástasis ganglionares por H&E ni por IHQ
	pN0 (i+) CTA demostradas por H&E o IHQ
	pN0 (mol-) Hallazgos moleculares negativos por RT-PCR
pN0 (mol+) Hallazgos moleculares positivos por RT-PCR	
- pN1	Micro o macrometástasis en ganglios axilares y/o cadena mamaria interna, detectadas mediante disección de ganglio centinela.
	pN1mi Micrometástasis > 0,2 mm o 200 células, pero ≤ 2 mm
	pN1a Metástasis en 1-3 ganglios axilares, al menos una > 2 mm
	pN1b Micro o macrometástasis en cadena mamaria interna, por disección ganglio centinela, no previamente sospechadas.
pN1c Micro o macrometástasis en ganglios axilares y mamaria interna, por disección ganglio centinela, no previamente sospechadas.	
- pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares o en cadena mamaria interna previamente sospechados.
	pN2a Metástasis en 4-9 ganglios axilares, al menos una > 2 mm.
pN2b Metástasis en cadena mamaria interna, previamente sospechadas, en ausencia de metástasis axilares.	
- pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares, o en axila y cadena mamaria interna o supraclaviculares.
	pN3a Metástasis en 10 o más ganglios axilares, al menos una > 2 mm, o en ganglios de nivel III axilar.
	pN3b - Metástasis en cadena mamaria interna, previamente sospechadas, con 1 o más metástasis axilares de niveles I y/o II. - Metástasis en más de 3 ganglios axilares y en cadena mamaria interna, no sospechados, por disección de ganglio centinela.
	pN3c Metástasis en ganglios supraclaviculares.

Para el análisis de estadio y la clasificación TNM se modificaron y agruparon grupos para establecer una clasificación válida para la serie analizada en el periodo de 20 años del estudio (Tablas 1,2 y 3).

Tabla 1: Clasificación TNM aplicada en el estudio.

Estadio 0	Carcinoma intraductal
Estadio I	T1N0
Estadio IIa	T1N1, T2N0
Estadio IIb	T2N1, T3-4N0
Estadio IIIa	T1N2, T2N2, T3-4N1
Estadio IIIb	T3-4N2
Estadio IIIc	Cualquier T y N3

Tabla 2: Clasificación pT aplicada en el estudio;

pTis	Carcinoma in situ*
pT1	Tumor de hasta 2 cm en su diámetro mayor
pT2	Tumor mayor de 2 cm pero menor de 5 cm en su diámetro mayor
pT3	Tumores mayor de 5 cm en su diámetro mayor

\*Se agrupan todos los tumores denominados carcinoma in situ, carcinoma intraductal, carcinoma no invasivo o carcinoma no infiltrante.

Tabla 3: Clasificación pN aplicada en el estudio;

pNx	No se ha valorado la afectación de los ganglios linfáticos locoregionales
pN0	Sin afectación ganglionar en los ganglios analizados
pN1	Afectación en 1 a 3 ganglios de los ganglios analizados
pN2	Afectación en 4 a 9 ganglios de los ganglios analizados
pN3	Afectación en 10 o más ganglios de los ganglios analizados

## **11-Datos Inmunoquímicos (IHQ)<sup>120</sup>**

Todos los análisis han sido procesados en el laboratorio del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Navarra.

Se seleccionaron los cortes con tumor para la realización de las técnicas de IHQ. El sistema de valoración de las técnicas de IHQ fue la siguiente:

**11a: Determinación de Receptores de estrógeno:** los receptores de estrógeno son polipéptidos intracelulares que se unen al estrógeno y lo transportan hasta el núcleo e inducen una expresión génica específica. El marcaje con este anticuerpo antirreceptor de estrógeno produce una tinción del núcleo. Se gradúa en función de la intensidad de tinción y del número de núcleos teñidos<sup>121</sup>.

- Negativo: ausencia de tinción nuclear.
- 1+: tinción débil y menor del 25% de las células
- 2+: tinción media o débil y entre 25-75%
- 3+: tinción intensa o media y mayor del 75% de las células

Se utiliza un control interno positivo con positividad débil, para comprobar que la reacción es correcta, y se realiza un control externo de reacción negativa, para evitar que valore un marcaje debido a reacciones cruzadas.

**11b· Determinacion de Receptores de progesterona:** se localizan también en el núcleo, por lo que se realiza un control externo de reacción negativa, para evitar que valore un marcaje debido a reacciones cruzadas<sup>122</sup>.

- Negativo: ausencia de tinción nuclear.
- 1+: Tinción débil y menor del 25% de las células
- 2+: Tinción media o débil y entre 25-75%
- 3+: Tinción intensa o media y mayor del 75% de las células

**11c· Determinacion de Ki-67:** este anticuerpo reacciona con un antígeno nuclear que se expresa en las células en fase de proliferación, en todo el ciclo celular, y que está ausente en las células quiescentes. Se trata de una tinción nuclear<sup>123</sup>.

- Negativo: ausencia de la tinción nuclear
- 1+: los núcleos aparecen marcados en menos de un 10%.
- 2+: entre 10 al 50%.
- 3+: más del 50% del tumor

**11d· Determinacion de ErBb2/HER2:** es un oncogen que codifica un receptor de membrana que tiene actividad tirosin kinasa. La positividad se localiza por tanto en la membrana celular. Se coloca en el mismo corte un control negativo y un control positivo 3+. Se gradúa siguiendo los criterios de FDA<sup>124</sup>.

- Negativo: tinción tenue citoplasmática o sin tinción de membrana.
- 1+: tinción membranosa parcial.
- 2+: tinción membranosa completa, pero poco intensa.
- 3+: tinción membranosa completa e intensa.

#### ·DETERMINACION DE *ERBB2* por FISH

Los tumores con positividad intermedia (1+ / 2+) para *ErBb2* en el estudio inmu-nohistoquímico de la pieza quirúrgica se sometieron a estudios de amplificación genética mediante la técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), se describe la técnica FISH empleada en el ANEXO 3.

#### ·AGRUPAMIENTO DE RESULTADOS

Con el fin de efectuar parte del estudio estadístico se han agrupado los resultados de IHQ en dos categorías, positivos y negativos, siendo la agrupación de la siguiente forma:

- Receptores hormonales: los receptores hormonales (estrógenos y progesterona) se consideraron positivos si se detectaba tinción independientemente de la intensidad de la misma.
- Ki-67 negativo y K67 1+ han sido considerados como negativos mientras que los valores 2+ y 3+ han sido agrupados como positivo.
- Los valores de ErBb2 han sido clasificados como positivos aquellos con expresión muy positiva (+3) por IHQ y aquellos que presentaban amplificación del gen ERBB2 en estudio genético mediante técnica FISH entre los que presentaban positividad intermedia (1+ /2+), siendo el resto considerados negativos.

#### 12-Datos de Tratamiento Adyuvante:

Se recogieron datos sobre si los pacientes recibieron o no tratamiento complementario en el postoperatorio valorándose si las pacientes recibieron **Rarioterapia (12a), Quimioterapia (12b) u Hormonoterapia (12c)**. El tratamiento quimioterápico se indicó y administró por el servicio de Oncología Médica del Hospital de Navarra. El servicio de Radioterapia conformó el esquema individualizado de tratamiento en cada caso. El tratamiento hormonoterápico adyuvante se indicó y fue supervisado por los especialistas (Cirujanos, Oncólogos Médicos y Oncólogos Radioterapeutas) que participaron en el proceso.

### **13-Datos de Seguimiento**

**13a-Estudio de extensión:** se solicitaron exploraciones complementarias (ecografía o TAC abdominal y gammagrafía ósea) para diagnosticar posible diseminación del cáncer de mama durante el periodo postoperatorio y/o seguimiento.

**13b-Tiempo de seguimiento:** es el periodo transcurrido desde la intervención quirúrgica hasta el cierre del estudio en octubre de 2016. Las causas de finalización del seguimiento fueron: cierre del estudio, fallecimiento y pérdida del paciente (por cambio de residencia, no acudir a control, etc)

**13c-Recidiva:** la reaparición del cáncer ya sea en el parénquima mamario de la mama operada, en la cicatriz quirúrgica, en la musculatura, en la piel o en la parrilla costal<sup>125</sup>.

**13d-Intrevalo Libre de Enfermedad (ILE):** periodo de tiempo trascurrido desde que se concluye el tratamiento oncológico aplicado hasta la aparición de signos o síntomas de recurrencia de la enfermedad<sup>126</sup>.

**13f-Diseminación a distancia (metástasis):** propagación de un foco canceroso a un órgano distinto de aquel en que se inició; ocurre generalmente por vía sanguínea o linfática<sup>127</sup>.

**14-Estado Actual al cierre del estudio:** se registra el número de fallecimientos y pacientes vivos al concluir el periodo de seguimiento el 30 de octubre de 2016. Se identifica de la siguiente forma;

**14a-Número de muertes por cáncer de mama:**

**14b-Número de muertes por otra causa:**

**14c-Número de pacientes vivos con enfermedad:**

**14d-Número de pacientes vivos sin enfermedad:**

### **3.2.4 CRITERIOS DE CALIDAD SELECCIONADOS**

Numerosas sociedades de oncología y senología han propuesto Criterios de Calidad (CdC) para la mejora y control de calidad en el tratamiento oncológico en general y de forma más específica en el cáncer de mama.

En los Estados Unidos de América The National Accreditation Program for Breast Centers (NAPBC), formado por un consorcio de asociaciones nacionales profesionales, está dedicado a la mejora de la calidad y la monitorización de los resultados en el cuidado de las pacientes con enfermedades de la mama<sup>19,20</sup>, a su vez la guía QOPI (The Quality Oncology Practice Initiative) de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO)<sup>128</sup> presenta guías de práctica clínica y control de calidad en el cáncer de mama.

En Europa EUSOMA se considera la sociedad de referencia en el cáncer de mama y propone recomendaciones para la composición y el desarrollo de las Unidades de Mama. En 2010 EUSOMA publicó una serie de Criterios de Calidad (CdC) y recomendó el uso de los mismos para evaluar múltiples procesos y procedimientos que forman parte del diagnóstico, tratamiento y seguimiento en el cáncer de mama<sup>62</sup>. En 2017 se publicó una actualización de los CdC basándose en las novedades en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de mama así como en la evidencia científica en los CdC<sup>63</sup>.

Para el análisis de la calidad del proyecto de investigación se han seleccionado criterios propuestos por EUSOMA<sup>62,63</sup> en los que influye o puede influir el trabajo de los cirujanos. Se han elegido 12 Criterios de Calidad de los cuales tres criterios evalúan el estudio diagnóstico y periodo preoperatorio (A1, A2 y A3), 7 criterios valoran la calidad del tratamiento quirúrgico aplicado, de estos, 3 valoran la idoneidad de la cirugía (B1, B2 y B3) y otros 4 el sobretratamiento quirúrgico (B4, B5, B6 y B7). Un criterio de calidad evalúa la correcta indicación de tratamiento complementario con Radioterapia (C1) y otro criterio el seguimiento postoperatorio correcto (D1).

#### **- A. Criterios de calidad sobre el estudio diagnóstico y el periodo preoperatorio**

##### **CdC A1: Diagnóstico clínico y de imagen completo**

-Definición: proporción de mujeres con cáncer de mama a las que se les realizó una mamografía (bilateral), un estudio ecográfico (sobre ambas mamas y axilas) y una exploración física antes del tratamiento quirúrgico.

-Mínimo standard: 90%

-Objetivo: >95%

-Justificación: proporcionar un diagnóstico triple completo, y poder definir tamaño, localización y posibilidad de tumores multifocales y/o tumores contralaterales.

-Nivel de evidencia científica: III

-Cálculo; porcentaje de pacientes a las que se les realizó un estudio de imagen preoperatorio completo (incluye: mamografía, ecografía de mama y axila bilateral) entre el total de pacientes.

##### **CdC A2: Diagnóstico histológico preoperatorio**

-Definición: proporción de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama (infiltrante o in situ-intraductal) que tuvieron un diagnóstico histológico definitivo preoperatorio.

-Mínimo standard: 80%

-Objetivo: 90%

-Justificación: reducir el número de operaciones para obtener muestras o biopsias excisionales y proporcionar información completa sobre el caso para planificar el tratamiento y ofrecer un asesoramiento correcto a las pacientes.

-Nivel de evidencia científica: III

-Cálculo: porcentaje de pacientes en las que se obtuvo una muestra del tumor y un análisis histológico preoperatorio entre el total de pacientes.

### **CdC A3: Tiempo de espera**

-Definición: el tiempo de espera entre el primer examen diagnóstico y el inicio del tratamiento quirúrgico menor a 6 semanas.

-Mínimo standard: 75%

-Objetivo: 90%

-Justificación: potenciar el efecto de la detección precoz de los cánceres de mama y reducir el nivel de ansiedad de las pacientes y sus familiares.

-Nivel de evidencia científica: IV

-Cálculo: porcentaje de pacientes intervenidas en menos de 42 días desde la primera consulta entre el total de las pacientes, excluidos los pacientes que recibieron neoadyuvancia.

## **-B. Criterios de calidad sobre el tratamiento quirúrgico**

### **CdC B1: Única intervención quirúrgica**

-Definición: la proporción de pacientes que requieren una única intervención para la exéresis tumoral de carcinoma invasivo o intraductal (excluida la reconstrucción tras mastectomía).

-Mínimo standard: 80%

-Objetivo: 90%

-Justificación: se evalúa el manejo preoperatorio (diagnóstico radiológico y AP) correcto así como una técnica quirúrgica correcta que permita obtener bordes libres de tumor en la resección quirúrgica

-Nivel de evidencia científica: III

-Cálculo; porcentaje de pacientes que precisaron de una única intervención durante el tratamiento entre todas las pacientes.

### **CdC B2: Indicación correcta de la biopsia del ganglio centinela**

-Definición: la proporción de pacientes con cáncer de mama infiltrante que presentan un estudio de la axila clínica y radiológicamente negativa (sin adenopatías palpables ni visibles) a las que se les realiza la biopsia del ganglio centinela.

-Mínimo standard: 90%

-Objetivo: 95%

-Justificación: la estadificación de los ganglios axilares es determinante para el pronóstico de la enfermedad y la planificación del tratamiento. La técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela es una opción válida para el diagnóstico quirúrgico y AP del estadio de los ganglios axilares en pacientes sin afectación axilar clínica ni radiológica.

-Nivel de evidencia científica: II

-Cálculo; porcentaje de pacientes con biopsia del ganglio centinela entre las pacientes con resultado del estudio ecográfico de la axila negativo.

### **CdC B3: Linfadenectomía axilar correcta**

-Definición: la proporción de pacientes con cáncer de mama infiltrante a las que se les realizó una linfadenectomía axilar en la que se obtuvieron por lo menos 10 ganglios para el examen.

-Mínimo standard: 95%

-Objetivo: 98%

-Justificación: si se examinaron 10 ganglios linfáticos del nivel 1 de Berg y fueron negativos existe un 90% de probabilidades de que no exista afectación a ningún nivel ganglionar en la axila. Este criterio analiza la correcta técnica de la linfadenectomía axilar así como el adecuado examen por los patólogos.

-Nivel de evidencia científica: III

-Cálculo; porcentaje de pacientes con obtención de más de 9 ganglios en la linfadenectomía axilar entre los pacientes a los que se les realizó una linfadenectomía axilar.

### **CdC B4: Tratamiento conservador en tumores invasivos**

-Definición: la proporción de pacientes con cáncer invasivo menor a 3 centímetros (tamaño total, incluyendo el componente intraductal) a los que se les realizó tratamiento quirúrgico conservador.

-Mínimo standard: 70%

-Objetivo: 80%

-Justificación: la conservación del órgano de la mama disminuye los efectos físicos, psíquicos y estéticos a las pacientes cuando esta opción es posible. Establecer una tasa correcta se estima complicado ya que esta decisión implica las preferencias de las pacientes, el resultado estético esperado y la posibilidad de administrar radioterapia entre otras variables.

-Nivel de evidencia científica: I

-Cálculo; porcentaje de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico conservador entre los portadores de carcinomas invasivos iguales o menores a 3 cm.

### **CdCB5: Tratamiento conservador en tumores no invasivos**

-Definición: proporción de pacientes con tumores no invasivos (Carcinoma Intraductal-CID- o carcinoma ductal in situ) de tamaño menor a 2 cm a los que se les realizó tratamiento quirúrgico conservador.

-Mínimo standard: 80%

-Objetivo: 90%

-Justificación: conservar el órgano reduce los efectos indeseados del tratamiento quirúrgico sobre la mama. Además un tratamiento conservador correctamente realizado y con buenos resultados (márgenes de resección de la pieza correctos) reduce la frecuencia de requerir una segunda intervención para una posible reconstrucción diferida. Establecer una tasa fija en este CdC es complejo porque existe un gran número de factores relacionados como el resultado cosmético esperado, preferencia del paciente y acceso a la radioterapia.

-Nivel de evidencia científica: II

-Cálculo: porcentaje de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico conservador entre los portadores de carcinomas no invasivos iguales o menores a 2 cm.

### **CdC B6: Linfadenectomía no indicada**

-Definición: la proporción de pacientes con Carcinoma Intraductal (CID) o Carcinoma ductal in situ a las que no se les realizó una linfadenectomía axilar.

-Mínimo standard: 95%

-Objetivo: 98%

-Justificación: la tasa de afectación axilar se estima entorno al 1 o 2 % de los CID y se relaciona con el grado histológico y el diámetro del tumor (a mayor tamaño del tumor mayor probabilidad de tener un carcinoma infiltrante oculto en el tumor). La linfadenectomía axilar aumenta la morbilidad.

-Nivel de evidencia científica: IV

Cálculo: porcentaje de pacientes a las que no se les realizó linfadenectomía axilar entre el total de pacientes con resultado anatómo-patológico definitivo de Carcinoma Intraductal.

### **CdC B7: Evitar la Linfadenectomía axilar**

-Definición: la proporción de pacientes con cáncer de mama invasivo con estadio postoperatorio de pN0, sin afectación ganglionar axilar, a las que no se les realizó linfadenectomía axilar.

-Mínimo standard: 80%

-Objetivo: 90%

-Justificación: evitar una cirugía excesiva con linfadenectomía axilar cuando esta no es necesaria. La BSGC produce menor morbilidad que la linfadenectomía axilar, numerosos estudios avalan la realización de la BSGC dentro del tratamiento primario de las pacientes con tumores invasivos, exceptuando las pacientes con diagnóstico preoperatorio de afectación de los ganglios axilares.

-Nivel de evidencia científica: II

-Cálculo: porcentaje de pacientes a las que no se les realizó linfadenectomía axilar entre las pacientes que tras la BSGC no tuvieron afectación ganglionar en el resultado definitivo del estudio anatómo-patológico.

## **- C. Criterios de calidad sobre la radioterapia (RT) postoperatoria**

### **CdC C1: RT tras cirugía conservadora**

-Definición: la proporción de pacientes con cáncer de mama invasivo, con estadio postoperatorio M0, sin metástasis, que recibió radioterapia postoperatoria tras un tratamiento quirúrgico conservador.

-Mínimo standard: 90%

-Objetivo: 95%

-Justificación: la RT postoperatoria disminuye el riesgo de recurrencia locoregional y aumenta la supervivencia a largo plazo. Es necesario

individualizar el tratamiento en cada caso, las características de cada paciente (por ejemplo esperanza de vida) y los factores pronósticos de tumores (por ejemplo poco agresivos) pueden justificar indicar únicamente un seguimiento de los pacientes. Se excluyen los CID ya que existe controversia y variedad de criterios en las guías de actuación.

-Nivel de evidencia científica: I

-Cálculo: porcentaje de pacientes que recibieron radioterapia postoperatoria entre las portadoras de carcinomas invasivos, sin metástasis y tratadas mediante cirugía conservadora.

#### **- D. Criterios de calidad sobre el estudio de extensión**

##### **CdC D1: Estudio del estadio correcto**

-Definición: la proporción de pacientes con cáncer de mama estadio I, que no se les ha realizado estudio de extensión (ecografía abdominal, radiografía de tórax y gammagrafía ósea).

-Mínimo standard: 95%

-Objetivo: 99%

-Justificación: como ha sido demostrado en varios estudios clínicos y la mayoría de sociedades de senología lo recomiendan, la proporción de metástasis asintomáticas diagnosticadas en los estudios de extensión es insignificante.

-Nivel de evidencia científica: III

-Cálculo: porcentaje de pacientes a las que no se les solicitó un estudio de extensión (ecografía abdominal, radiografía de tórax y gammagrafía ósea) entre las pacientes con estadio tumoral I.

#### **Niveles de evidencia científica: ANEXO 4.**

### **3.2.3 MÉTODO DE LA INVESTIGACIÓN**

En este estudio se comparan resultados y criterios de calidad en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama de dos periodos de tiempo, atendiendo a la incorporación de cirujanos con dedicación preferente a la patología mamaria.

El periodo A comprende entre 1990 y 1999 en el que 3 cirujanos trataban la patología de la mama con dedicación parcial a esta patología, lo que significa que su ocupación asistencial ordinaria se desarrollaba en cirugía de mama y en otras áreas de la Cirugía General.

El periodo B comprende entre el 2000 y 2010, se inicia tras la designación de dos cirujanos con dedicación preferente a la patología mamaria, lo que supone que dedican la totalidad de su labor asistencial ordinaria a la patología de la mama. Con la dedicación preferente de los cirujanos a la mama se constituye de forma plena la Unidad Multidisciplinar de Patología de la Mama del Hospital de Navarra, la cual es acreditada por la

Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria en 2001. La dedicación preferente de los cirujanos a la patología mamaria es uno de los criterios definidos por EUSOMA para la correcta composición de la Unidad de Mama.

### 3.2.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha realizado en 4 etapas;

- 1- Análisis comparativo de todas las variables entre ambos periodos.
- 2- Análisis comparativo del cumplimiento de los Criterios de Calidad entre ambos periodos.
- 3- Análisis de la tendencia durante los 20 años (desde 1990 hasta 2010) de las variables y Criterios de Calidad que han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos periodos.

El análisis estadístico se ha realizado mediante el programa SPSS statistics de IBM versión 22 y el programa Join-point Regression Program<sup>129</sup>, versión 4.5.0.1 para el análisis de la tendencia y el porcentaje de cambio anual durante los 20 años del estudio.

Se considera valor de p menor a 0,05 como valor de significación estadística.

Se ha comprobado el ajuste de las variables cuantitativas a una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para el análisis de diferencias entre los dos grupos de variables cuantitativas se ha realizado la prueba de t de student o Kruscall-Wallis cuando no tiene una distribución normal.

Se ha empleado la prueba de Ji-cuadrado de Pearson para las variables cualitativas.

#### 1 - Análisis comparativo de las variables de la base de datos entre ambos periodos.

Se realiza un análisis descriptivo y de los datos de las variables recogidas en la base de datos entre ambos periodos; el periodo A, entre enero de 1990 y diciembre de 1999 y el periodo B, entre enero de 2000 y diciembre de 2010.

#### 2 - Análisis comparativo del cumplimiento de los Criterios de Calidad entre ambos periodos.

Se aplican las fórmulas de cálculo de los criterios de calidad y se realiza un análisis estadístico para comparar el cumplimiento de los criterios de calidad entre los dos periodos.

#### 3- Análisis de la tendencia durante los 20 años (desde 1990 hasta 2010) de las variables y Criterios de Calidad que han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos periodos.

Se realiza un estudio de tendencia y del porcentaje de cambio anual mediante el programa Join-point Regression Program<sup>129</sup>, versión 4.5.0.1 (USA National Cancer Institute) de las variables y CdC seleccionados. En esta selección se incluyen las variables y los CdC en los que se han encontrado

diferencias estadísticamente significativas entre los dos periodos.

El estudio de tendencias muestra los puntos significativos de cambio en dichas tendencias. En el análisis joinpoints se localizan los puntos de mejor ajuste, denominados “joinpoints” en los que las tasas cambian significativamente (aumentando o disminuyendo). Se determinaron el número y localización de los joinpoints significativos para cada variable y criterio de calidad mediante modelos log-lineales. Se estimó el porcentaje de cambio anual (PCA) y se calculan los intervalos de confianza del 95% correspondientes (IC 95%) para describir la magnitud del cambio en cada una de las tendencias identificadas.

El análisis comienza con un número de joinpoints (por ejemplo ninguno, es decir una línea recta) y realiza un análisis estadístico para ver si añadir uno o más joinpoints es estadísticamente significativo hasta un máximo de 3 puntos<sup>130</sup>.

En nuestro estudio para este análisis se han calculado los porcentajes anuales de las variables cualitativas y los cumplimientos de criterios de calidad y la media anual de las variables cuantitativas en los 20 años del periodo de estudio. Las variables y CdC seleccionados fueron consideradas como variables independientes y el año de tratamiento quirúrgico la variable independiente.

## 4-RESULTADOS

Nuestra serie la componen 1881 mujeres que fueron intervenidas quirúrgicamente por cáncer de mama en los 20 años estudiados, 671 en el periodo A y 1210 en el B.

### 4.1- Análisis comparativo de todas las variables entre ambos periodos.

#### 4.1.1-Resultados de los datos demográficos

Los datos del número de pacientes intervenidas por año se muestran en la tabla 4. Se observa un incremento significativo de la media de pacientes intervenidas anualmente entre los dos periodos pasando de 67,1 casos/año en el periodo A a 110 casos/año en el B ( $p < 0,001$  Intervalo de confianza de la diferencia (IC) 95%: -43,9 a -39,9).

Tabla 4: número de casos intervenidos por año durante el periodo de estudio.

Año de la intervención quirúrgica	Número de pacientes intervenidas	
1990	51	PERIODO A entre los años 1990 Y 1999. 671 casos en total. Media 67,1 casos por año. Desviación estándar (ds): 16,99.
1991	105	
1992	53	
1993	65	
1994	46	
1995	58	
1996	61	
1997	69	
1998	83	
1999	80	
2000	82	PERIODO B entre los años 2000 y 2010. 1210 casos en total. Media de 110 casos por año. ds: 25,83
2001	88	
2002	73	
2003	93	
2004	111	
2005	116	
2006	114	
2007	120	
2008	102	
2009	150	
2010	161	

TOTAL	1881	
-------	------	--

La edad media de las pacientes tratadas en el periodo A fue de 57 años, y de 60 años en el periodo B ( $p < 0,001$  IC 95%: -3,9 a -1,7).

452 pacientes (24% del total) tenían antecedentes familiares de neoplasia de mama, 158 (23,5%) en el periodo A y 294 (24,3%) en el periodo B sin haberse observado diferencias significativas entre ambos periodos ( $p = 0,7$ ).

Aunque se ha observado un aumento en el número absoluto de pacientes tratadas procedentes del programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama (UDPCM) en el segundo periodo, porcentualmente han disminuido con respecto al primer periodo (A:69%, B:61,4% - $p = 0.001$ -).

El tiempo medio de espera entre la primera consulta y el tratamiento quirúrgico se analizó en 1797 (95%) pacientes, tras excluir aquellas pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía. La media entre la primera consulta y el tratamiento quirúrgico fue de 28,9 días en el periodo A y de 34,1 días en el periodo B ( $p < 0,001$  IC 95%: -9,3 a -2,7), factor que se evalúa con el CdC A3 que recomienda que este periodo sea menor a 6 semanas.

Los datos de media de pacientes por año, edad, antecedentes familiares, procedencia y el tiempo medio de espera se muestran en la tabla 5.  
Tabla 5: datos demográficos de las pacientes incluidas en el estudio.

Variable	Grupo A (N= 671)	Grupo B (N=1210)	P
	MEDIA± Desviación Estandar [Rango]	MEDIA± Desviación Estandar [Rango]	
Datos demográficos			
Pacientes por año	67,1±16 [46-105]	110±25 [73-161]	<0,001
Edad	57,1±10 [28-95]	60±13 [26-98]	<0,001
Antecedentes Familiares	158 23,5%	294 24,3%	0,7
Procedencia UDPCM	457 69%	743 61,4%	0,001
Tiempo de espera, días.	28,9±39 [1-129]	34,1±22 [1-324]	<,001

UDPCM: Unidad de Detección Precoz de Cáncer de Mama

#### 4.1.2-Datos Clínicos y de la Exploración Física

De los 1881 casos analizados la tumoración de la mama no fue palpable en la exploración física en 747 pacientes (39,7%). En el periodo A los tumores no palpables fueron 227 (33,8%) y en el periodo B 520 (43%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,0001$ ).

En los 1134 pacientes con tumores palpables la media del tamaño del tumor a la palpación fue de 2,8 cm. En el periodo A la media del tamaño de la lesión en la exploración física fue de 3,07 cm y de 2,61 cm en el periodo B, la

diferencia de tamaño estimado en la exploración física entre los dos periodos resultó estadísticamente significativa ( $p=0,001$  IC 95%: 0,1 a 0,7). No se han hallado diferencias respecto a la mama afecta entre los dos periodos. En el registro de la localización de la tumoración tras la exploración clínica existe una menor recogida de datos en el primer periodo que fue del 92,7% y pasó al 97,3% en el segundo periodo, habiendo diferencias significativas entre ambos periodos,  $p<0,001$ . Entre las localizaciones de los tumores en la mama se han encontrado diferencias significativas en la proporción de tumores en el cuadrante superior externo de la mama en el primer periodo (A: 40,2% Vs B: 33,7%  $p=0,006$ ) y en la proporción de tumores multifocales en el segundo periodo (A:0,8% Vs B: 2,8%  $p=0,005$ ). Los datos del tamaño clínico, lateralidad y localización en la mama se muestran en la tabla 6.

Tabla 6: datos de la exploración física de las pacientes incluidas en el estudio.

Variable	Grupo A 671 pacientes	Grupo B 1210 pacientes	P
	MEDIA± Desviación Estandar (Rango)	MEDIA± Desviación Estandar (Rango)	
Tamaño clínico (cm)	n= 444	n=690	<b>0,001</b>
	3,07 ± 2,5 (0,8-20)	2,61 ± 1,9 (0,2-15)	
TNPM	227 33,8%	520 43%	<b>0,0001</b>
Mama derecha	321 47,8%	575 47,5%	0,8
Mama izquierda	350 52,2%	635 52,5%	
LOCALIZACIÓN DE LA TUMORACIÓN			
	n=622 92,7%	n=1177 97,3%	<b>&lt;0,001</b>
CSE	250 40,2%	397 33,7%	<b>0,006</b>
CSI	56 9%	107 9,1%	0,9
CII	39 6,3%	68 5,8%	0,7
CIE	47 7,6%	67 5,7%	0,1
ICS	87 14%	177 15%	0,5
ICInt	16 2,6%	46 3,9%	0,1
ICInf	25 4%	67 5,7%	0,1
ICE	54 8,7%	117 9,9%	0,3
Central/retroareolar	43 6,9%	98 8,3%	0,2
Multifocal	5 0,8%	33 2,8%	<b>0,005</b>

TNPM: tumoración no palpable de mama. CSE: cuadrante superior externo. CSI: cuadrante superior interno. CII: cuadrante inferior interno. CIE: cuadrante inferior externo. ICS: intercuadrantes superiores. ICInt: intercuadrantes internos. ICInf: intercuadrantes inferiores. ICE: intercuadrantes externos.

#### 4.1.3-Resultados de los Procedimientos Diagnósticos

Las exploraciones complementarias realizadas en el periodo preoperatorio y sus resultados se muestran en la tabla 7.

El estudio mamográfico se realizó en 640 pacientes (95%) durante el primer periodo de estudio y en 1174 pacientes (97%) durante el segundo periodo, las diferencias no fueron significativas en la realización de mamografías entre ambos periodos ( $p=0,06$ ).

Del total de pacientes del periodo A en 425 se constató el tamaño radiológico con un tamaño medio de 2,1 cm (rango: 0,4-10 cm y ds 1,5) y en el periodo 2000-2010 la media fue de 1,9 cm (rango: 0,2-15 cm y ds 1,5) en los 939 pacientes con registro del tamaño de la lesión. El registro del tamaño fue significativamente más frecuente en el segundo periodo ( $p<0,0001$ ) y el tamaño medio registrado en la mamografía fue mayor en el primer periodo ( $p=0,007$  IC 95% 0,06 a 0,4).

No se hallaron diferencias significativas en los patrones radiológicos descritos en las mamografías, siendo el patrón nodular el descrito con mayor frecuencia en ambos periodos (A:56,5% y B: 54,1%).

Las diferencias entre los dos periodos en el resto de procedimientos diagnósticos (Resonancia Magnética y estudio ecográfico completo) son debidas a la incorporación de técnicas en distintos momentos del estudio. La RM se incorporó a la batería de pruebas diagnósticas de una manera estable desde el año 2006 y el estudio ecográfico completo -que incluye mama y axila- se inicia y desarrolla a partir del año 2000. La RM se realizó en el 11,8% de los pacientes y el estudio ecográfico completo 48% de las pacientes del segundo periodo.

En el periodo A se realizaron procedimientos para biopsia de la lesión en el 26,2% de los pacientes, aumentando este porcentaje a 89,3% en el segundo periodo. Del mismo modo el porcentaje de estudio histológico preoperatorio de las lesiones tumorales pasa del 1% de los pacientes en el periodo A al 87,9% de los pacientes del periodo B.

Tabla 7: exploraciones complementarias realizadas en el periodo preoperatorio y sus resultados.

Variable	Grupo A 671 pacientes	Grupo B 1210 pacientes	P
	MEDIA± Desviación Estandar (Rango)	MEDIA± Desviación Estandar (Rango)	
MAMOGRAFÍA			

Mamografía (Mx)	640 95,4%	1174 97%	0,06
Registro de la medida del tumor en Mx	425 63,3%	939 80%	<b>&lt;0,001</b>
Media del tamaño tumoral en Mx	2,1 ± 1,5 (0,4-10)	1,9 ± 1,5 (0,2-15)	<b>0,007</b>
Registro del patrón radiológico del tumor en Mx	635 99,2%	1168 99,4%	0,5
Normal	5 0,8%	17 1,5%	0,2
Alter. Densidad- Microcalcifica- Distorsión	271 42,6%	519 44,4%	0,4
Nodulación	359 56,5%	632 54,1%	0,3
<b>ECOGRAFÍA</b>			
Ecografía de la mama	312 46,5%	1015 83,9%	<b>0,001</b>
Benigna/Normal	65 20,8%	131 12,9%	<b>0,006</b>
Maligna/Sospechosa	247 79,2%	884 87,1%	
Ecografía de la axila	0	583 48,2%	
Benigna/Normal		464 79,6%	
Maligna/Sospechosa		119 20,4%	
<b>RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)</b>			
RM	0	142 11,8%	
Tamaño medio en RM		2,6 ± 1,7 (0,5-10,4)	
<b>BIOPSIA E HISTOLOGIA PREOPERATORIA</b>			
Biopsia preoperatoria	176 26,2%	1081 89,3%	<b>&lt;0,001</b>
Histología preoperatoria	7 1%	1063 87,9%	<b>&lt;0,001</b>

#### **4.1.4-Resultados de la administración de tratamiento preoperatorio (neoadyuvancia)**

Entre las 1881 pacientes analizadas 84 pacientes (4,5%) recibieron tratamiento neoadyuvante, 21 pacientes (3,1%) en el periodo A y 63 (5,2%) en el periodo B. En el periodo A, entre 1990 y 1999, de las 21 pacientes que fueron tratadas 11 (52,4%) recibieron combinación de quimioterapia y radioterapia, 6 (28,6%) quimioterapia y 4 radioterapia preoperatoria. En el periodo B, entre el 2000 y 2010, 61 pacientes (96,8%) recibieron quimioterapia previo al tratamiento quirúrgico, una paciente fue tratada con combinación de quimioterapia y radioterapia y otra paciente recibió tratamiento con hormonoterapia. Las diferencias en el porcentaje de tratamiento neoadyuvante entre ambos periodos y en los tipos de tratamiento son estadísticamente

significativas  $p=0,037$  y  $p<0,0001$  respectivamente. Los resultados de los tratamientos neoadyuvantes se muestran en la tabla 8.

Tabla 8: tratamiento neoadyuvante administrado durante el periodo de estudio.

Variable	Grupo A 671 pacientes	Grupo B 1210 pacientes	P
Tratamiento neoadyuvante	21 3,1%	63 5,2%	<b>0,037</b>
Quimioterapia	6 28,6%	61 96,8%	<b>&lt;0,0001</b>
Radioterapia	4 19%	0	
Quimioterapia + Radioterapia	11 52,4%	1 1,6%	
Hormonoterapia	0	1 1,6%	

#### 4.1.5-Resultados del tratamiento quirúrgico de la mama

El tratamiento quirúrgico conservador de la mama se ha realizado en 1090 pacientes, 57,9% del total de las pacientes y la mastectomía o tratamiento quirúrgico radical en 791 pacientes. El tratamiento quirúrgico conservador se realizó en el periodo A en 379 pacientes (56,5%) y en el periodo B en 711 pacientes (58,8%) sin hallar diferencias significativas entre ambos periodos ( $p=0,058$ ).

En los casos con tratamiento quirúrgico conservador se realizaron técnicas preoperatorias de localización de la lesión en 453 pacientes (24,1%) debido a tumores no palpables, de pequeño tamaño o localización dificultosa en la mama. Se han hallado diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,0001$ ) en el porcentaje de la realización de las técnicas de localización tumoral entre ambos periodos; en el periodo A 77 pacientes de los 379 con tratamiento conservador (20,3%) precisaron dicha localización y en el periodo B 376 pacientes de los 711 con tratamiento conservador (52,8%).

Entre las 791 pacientes que fueron tratadas mediante mastectomía a 242 (30,6%) se les realizó un primer tiempo de reconstrucción mamaria en el mismo procedimiento. En el periodo A este porcentaje fue del 39% (114 pacientes entre 292 pacientes mastectomizadas) y en el periodo B del 25,7% (128 pacientes de las 499 con tratamiento quirúrgico radical), este descenso en el porcentaje fue estadísticamente significativo ( $p<0,0001$ ). Los resultados del tratamiento quirúrgico de la mama se muestran en la tabla 9.

Tabla 9: resultados del tratamiento quirúrgico de la mama en el periodo de estudio.

Variable	Grupo A 671 pacientes	Grupo B 1210 pacientes	P
<b>TÉCNICAS DE LOCALIZACIÓN</b>			
Técnica de localización preoperatoria	77 11,5%	376 31,1%	<b>&lt;0,0001</b>
Colocación de arpón metálico	77	373	0,44
SNOLL	0	3	
<b>TIPO DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO</b>			
Cirugía conservadora	379 56,5%	711 58,8%	0,058
Cirugía radical (total)	292 43,5%	499 41,2%	
<b>RECONSTRUCCIÓN QUIRÚRGICA TRAS CIRUGÍA RADICAL</b>			
Mastectomía con reconstrucción	114 39%	128 25,7%	<0,0001
Mastectomía sin reconstrucción	178 61%	371 74,5%	

#### 4.1.6-Resultados del tratamiento quirúrgico de los ganglios loco-regionales

Respecto al tratamiento quirúrgico de la axila (linfadenectomía) se ha producido un descenso significativo entre los dos periodos pasando de su realización en el 94% (631 pacientes) en el periodo A al 52% (633 pacientes) entre 2000 y 2010, condicionado por la introducción progresiva de la técnica de ganglio centinela desde el año 2001.

El análisis de los resultados de la técnica de ganglio centinela únicamente es posible en el segundo periodo, la BSGC se realizó en 673 pacientes entre los años 2001 y 2010. Los resultados del tratamiento quirúrgico de los ganglios axilares se muestran en la tabla 10.

Tabla 10: resultados del tratamiento quirúrgico de los ganglios axilares en el periodo de estudio.

Variable	Grupo A 671 pacientes	Grupo B 1210 pacientes	P
Linfadenectomía axilar	631 94%	633 52,3%	<b>&lt;0,001</b>
BSGC		673 55,6%	

#### 4.1.7-Resultados de estancia y complicaciones postoperatorias

Las complicaciones postoperatorias inmediatas (seroma, hematoma o complicaciones de la herida) se produjeron en 117 pacientes (17,4%) en el periodo A y 121 pacientes (10%) en el periodo B ( $p < 0,001$ ). Al desglosar las complicaciones inmediatas por tipos de cirugía se observa una reducción significativa durante el segundo periodo tanto en cirugía conservadora sin linfadenectomía (A:15% vs B:4%  $p:0,009$ ) como al asociar la linfadenectomía (A:15% vs B:8%  $p:0,03$ ). Las diferencias en las complicaciones inmediatas entre ambos periodos en cirugía radical no son significativas.

El linfedema se presentó en 75 casos del periodo A (11,9%) y 71 del periodo B (11,2%), sin diferencias significativas entre ambos periodos ( $p=0,7$ ). En todos los casos se había realizado linfadenectomía axilar previa.

Se ha evidenciado una disminución significativa en el segundo periodo de estudio en la estancia media de ingreso postoperatorio (2,7 días frente a 9,3 días  $p < 0,001$  IC95% 6,7 a 7,5). Esta reducción se produjo tanto en cirugía radical como conservadora. Los resultados de las complicaciones y la estancia postoperatoria se muestran en la tabla 11.

Tabla 11: complicaciones y estancia postoperatoria registrada durante el periodo de estudio.

	Periodo A 1990-99	Periodo B 2000-10	Valor p
<b>Complicaciones postoperatorias*</b>	<b>117 17,4%</b>	<b>121 10%</b>	<b>&lt;0,001</b>
Complicaciones según procedimiento quirúrgico			
Cirugía radical con LA	57/278 20,5%	54/332 16,3%	0,18
Cirugía radical sin LA	1/14 7,1%	24/167 14,3%	0,45
Cirugía conservadora con LA	54/353 15,3%	26/301 8,6%	0,009
Cirugía conservadora sin LA	4/26 15,4%	17/410 4,1%	0,033
<b>Linfedema tras LA</b>	<b>75/631 11,9%</b>	<b>71/633 11,2%</b>	<b>0,71</b>
<b>Estancia global</b>	<b>9,8±5 [1-33]</b>	<b>2,7±1 [1-18]</b>	<b>&lt;0,001</b>
Estancia según procedimiento quirúrgico			
Cirugía radical con LA	10,9±5	3,3±2	<0,001
Cirugía radical sin LA	10,5±5	2,9±1	
Cirugía conservadora con LA	9,3±4	2,7±0,9	
Cirugía conservadora sin LA	4,2±3	2,1±0,5	

\*: hematoma, seroma, infección de herida quirúrgica, dehiscencia de herida o necrosis cutánea de los bordes de la herida. LA: linfadenectomía axilar.

#### 4.1.8-Resultados AP de las piezas quirúrgicas mamarias

No hemos encontrado diferencias significativas en la afectación de borde quirúrgico entre ambos periodos (A: 2,7% y B: 2,8%) considerando el borde libre de tumor a 2 o más milímetros del borde de resección. Durante los 20 años analizados y debido a la evolución en la definición y el concepto de borde libre de tumor de la pieza quirúrgica, se indicó tratamiento en casos en los que el borde libre de tumor fue mayor de 2 mm, por lo que el número de pacientes tratadas (mediante una segunda intervención quirúrgica o radioterapia) fue mayor que el número de pacientes con bordes igual o mayor de 2 mm. En el primer periodo recibieron tratamiento por borde afecto 177 pacientes (26,4%) y en el segundo periodo 280 pacientes (23,1%),  $p=0,11$ . Respecto al tipo de tratamiento aplicado por borde afecto, las diferencias entre ambos periodos fueron significativas; en el periodo A de las 177 pacientes tratadas al 80,2% se le administró tratamiento con radioterapia y el 19,8% fueron intervenidas por segunda vez, mientras que en el periodo B de las 280 pacientes tratadas el 51,4% recibió radioterapia y el 49,6% fueron tratadas con una segunda intervención quirúrgica  $p<0,0001$ .

En el primer periodo del estudio las mujeres presentan tumores con factores pronóstico menos favorables: mayor tamaño tumoral, mayor porcentaje de tipo histológico infiltrante, y menor frecuencia de bajo grado histológico.

La media del tamaño tumoral resecado en la serie analizada fue de 1,98 cm, (rango: 0,1-20 cm; ds: 1,62). En el periodo A la media del tamaño tumoral fue 2,23 cm, (rango: 0,1-15,5 cm; ds: 1,6). En el periodo B la media del tamaño tumoral fue 1,85 cm, (rango: 0,1-20 cm; ds: 1,5), las diferencias en el tamaño tumoral entre los dos periodos son significativas  $p>0,0001$  IC 95% 0,23 a 0,54.

El carcinoma mamario infiltrante, representa el 87,2% del total de nuestra serie (1640/ 1881). El carcinoma ductal infiltrante (CDI) fue el tipo histológico específico con mayor proporción en la serie analizada, 466 CDI en el periodo A (69,4%) y 753 CDI en el periodo B (62,2%). En el primer periodo la proporción de carcinomas fue; infiltrantes 89,9% y carcinomas intraductales 10,1% y en el segundo periodo la proporción de carcinomas fue; infiltrantes 85,7% y carcinomas intraductales 14,3%, estas diferencias fueron significativas con un valor de  $p=0,009$ .

Entre los carcinomas infiltrantes tratados, el porcentaje de CDI fue mayor en el primer periodo (A: 77,3% Vs B: 72,6%  $p=0,0037$ ) y el porcentaje de otro tipo de carcinomas infiltrantes fue mayor en el segundo periodo (A:14,2% Vs B: 18,8%  $p=0,019$ ). El porcentaje de carcinoma lobulillar infiltrante fue similar en ambos periodos (A: 8,5% y B: 8,6%).

Se han encontrado diferencias significativas entre ambos periodos en los siguientes tipos histológicos; apocrino (A: 3,5% Vs B: 19,5% p= 0,0005), inflamatorio (A: 4,7% Vs B: 0,5% p=0,015), medular (A: 11,6% Vs B 3,1% p=0,004), mixto (A: 3,5% Vs B: 14,4% p=0,0078), papilar (A: 4,7% Vs B: 20,5% p=0,0007), otro tipo ( A: 2,3% Vs B: 12,8% p=0,0059) y tubular (A: 54,7% Vs B: 15,9% p<0,0001).

En la clasificación del grado histológico (GH) se encontraron diferencias en la realización de esta clasificación entre ambos periodos, en el periodo A se determinaron 586 (87,3%) grados histológicos, mientras que en el periodo B se determinaron 951 (78,6%) p<0,0001. La distribución del grado histológico en el periodo A fue; GH1: 20,5%, GH2: 49,7% y GH3: 29,9% y en el periodo B; GH1: 36,3%, GH2: 37,6% y GH3: 26,1%. Las diferencias en la proporción de GH 1 y 2 entre ambos periodos (mayor proporción de GH1 en el periodo B y mayor proporción de GH2 en el periodo A) fueron significativas, ambos con valor de p<0,0001.

Los resultados de los estudios AP de las piezas quirúrgicas mamarias se muestran en la tabla 12.

Tabla 12: resultados de los estudios AP de las piezas quirúrgicas mamarias.

	Periodo A 1990-99	Periodo B 2000-10	Valor p
	MEDIA± Desviación Estandar (Rango)	MEDIA± Desviación Estandar (Rango)	
<b>RESULTADOS DE BORDES DE LA PIEZA</b>			
Bordes afectos (≥ 2 mm)	19 2,8%	33 2,7%	0,89
Tratamiento por bordes afectos	177 26,4%	280 23,1%	0,11
RT por bordes afectos	142 80,2%	144 51,4%	<b>&lt;0,0001</b>
ReIQ por bordes afectos	35 19,8%	136 48,6%	
<b>TAMAÑO TUMORAL</b>			
Tamaño tumoral	2,23±1,6 [0,1-15,5]	1,85±1,5 [0,1-20]	<b>&lt;0,001</b>
<b>TIPO HISTOLÓGICO</b>			
CID	68 10,1%	173 14,3%	<b>0,009</b>
Total Carcinoma infiltrante	603 89,9%	1037 85,7%	
CDI	466 77,3%	753 72,6%	<b>0,037</b>
CLI	51 8,5%	89 8,6%	0,93
Otros carcinomas infiltrantes	86 14,2%	195 18,8%	<b>0,019</b>
Apocrino	3 3,5%	38 19,5%	<b>0,0005</b>

Coloide	5 5,8%	18 9,2%	0,33
Inflamatorio	4 4,7%	1 0,5%	<b>0,015</b>
Medular	10 11,6%	6 3,1%	<b>0,004</b>
Mixto CDI- CLI	3 3,5%	28 14,4%	<b>0,0078</b>
Oculto	1 1,2%	1 0,5%	0,55
Otro	2 2,3%	25 12,8%	<b>0,0059</b>
Paget	3 3,5%	2 1%	0,15
Papilar	4 4,7%	40 20,5%	<b>0,0007</b>
Phyllodes maligno	3 3,5%	3 1,5%	0,29
Sarcoma	1 1,2%	2 1%	0,91
Tubular	47 54,7%	31 15,9%	<b>&lt;0,0001</b>
<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>			
Determinación de GH	586 87,3%	951 78,6%	<b>&lt;0,0001</b>
GH1	120 20,5%	345 36,3%	<b>&lt;0,0001</b>
GH2	291 49,7%	358 37,6%	<b>&lt;0,0001</b>
GH3	175 29,9%	248 26,1%	0,11

#### 4.1.9-Resultados AP de la linfadenectomía axilar y de la BSGC

En consonancia con el CdC B4 (que evalúa la linfadenectomía axilar con extracción de más de 9 ganglios para el análisis histológico) la media de ganglios extraídos en las pacientes a las que se practicó la linfadenectomía axilar en el primer periodo fue de 13,8 (rango: 1-39 ganglios; ds: 5) y de 14,2 ganglios, (rango: 1-34 ganglios; ds: 5) en el segundo, no habiendo diferencias significativas entre ambos periodos ( $p=0,23$ ).

En el primer periodo en las 631 linfadenectomías realizadas se hallaron ganglios afectados en el 33,3% de los casos y en el segundo periodo la tasa de afectación de ganglios en la linfadenectomía ascendió significativamente al 62,1% de las 633 linfadenectomías axilares realizadas  $p<0,001$ .

En el 22 % de procedimientos de BSGC se encontraron ganglios afectados por tumor.

En las LA en las que se obtuvieron ganglios afectados, la media de ganglios afectados en estas linfadenectomías muestra diferencias significativas entre ambos periodos; en el periodo A la media de ganglios afectados fue 5,95 (rango: 1-30 ganglios; ds: 6) y en el periodo B 3,6 (rango: 1-27 ganglios; ds: 4),  $p<0,0001$  (IC95% 1,4 a 3,3).

Los resultados AP de las linfadenectomías y BSGC se muestran en la tabla 13.

Tabla 13: resultados AP de las linfadenectomías y BSGC.

	Periodo A 1990-99	Periodo B 2000-10	Valor p
<b>LINFADENECTOMÍAS</b>			
Ganglios extraídos en la linfadenectomía	13,8±5 [1-39]	14,2±5 [1-34]	0,23
Ganglios afectados en linfadenectomía	210/631 33,3%	393/633 62,1%	<b>&lt;0,0001</b>
Número de ganglios afectados en LA con ganglios afectados	5,95±6 (1-30)	3,6±4 (1-27)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>BSGC</b>			
Ganglios afectados en la BSGC		148/673 22%	

#### 4.1.10-Resultados de estadio TNM

Los resultados del estadio TNM en los dos periodos del estudio se muestran en la tabla 14.

Tabla 14: estadio TNM.

	Periodo A 1990-99	Periodo B 2000-10	Valor p
<b>Estadio TNM</b>			
Clasificación pT	654	1149	
pTis	68 10%	173 15%	<b>0,0052</b>
pT1	353 54%	688 59,9%	<b>0,014</b>
pT2	199 30,4%	254 22,1%	<b>0,001</b>
pT3	34 5,2%	34 3%	<b>0,016</b>
<i>pT no valorable</i>	17 2,5%	61 5%	<b>0,009</b>
Clasificación pN	621	1099	0,20
	92,5%	90,8%	
pN0	415 66,8%	725 66%	0,71
pN1	110 17,7%	260 23,7%	<b>0,004</b>

pN2	54 8,7%	80 7,3%	0,29
pN3	42 6,8%	34 3,1%	<b>0,0004</b>
pNx	10 1,5%	31 2,6%	0,13
pN no valorable	40 6%	80 6,6%	<b>0,58</b>
Estadio	644	1118	
0	68 10,6%	173 15,5%	<b>0,0038</b>
I	265 41,1%	473 42,3%	0,63
IIa	152 23,6%	255 22,8%	0,7
IIb	58 9%	93 8,3%	0,61
IIIa	49 7,6%	81 7,2%	0,77
IIIb	10 1,6%	9 0,8%	0,14
IIIc	42 6,5%	34 3%	<b>0,0005</b>
Estadio no valorable	27 4%	92 7,6%	<b>0,0023</b>

Los resultados obtenidos en relación al tamaño tumoral en las piezas quirúrgicas de la mama, muestran una mayor proporción de tumores pT2 (30,4%) y pT3 (5,2%) en el periodo A que en periodo B (pT2 22,1% y pT3 3%) con valores de  $p=0,001$  para pT2 y  $p=0,016$  para pT3.

Del mismo modo se ha hallado mayor media de ganglios afectados en las linfadenectomías y mayor proporción de afectación ganglionar severa (pN3) en el periodo A que en el B ( $p=0,0013$ ).

La proporción de pacientes con estadio ganglionar pN1 fue significativamente mayor en el periodo B,  $p=0,004$ .

Con respecto al estadio tumoral hemos encontrado diferencias significativas en estadio 0 (carcinoma intraductal) más frecuente en el periodo B (15,5% vs 10,6%,  $p=0,0038$ ) y en el Estadio IIIc que se presentó con mayor frecuencia en el periodo A (6,5% vs 3%  $p=0,0005$ ).

#### 4.1.11-Resultados Inmunohistoquímicos (IHQ):

Los resultados del estudio inmunohistoquímico de los tumores se muestran en la tabla 15.

Al valorar el número de estudios IHQ realizados se observa que no existen diferencias en el estudio de los receptores hormonales entre los dos periodos. En cambio en los estudios de Ki67 y C erb B2 el porcentaje de determinaciones IHQ realizadas es mayor en el segundo periodo; la valoración de Ki67 se realizó en el 55% de los casos del periodo A pasando al 90,2% en el periodo B ( $p < 0,0001$ ) y el C erb B2 se realizó en el 55,1% en el periodo A y ascendió al 94,4% en el periodo B ( $p < 0,0001$ ).

En el periodo entre 1990 y 1999 los tumores resecaados presentaron mayor porcentaje de negatividad para los receptores hormonales (A: 39,8% Vs B:14,7%  $p < 0,0001$ ) y también mayor porcentaje de negativos en la determinación de Ki67 (A:52,8% Vs B: 45,6%  $p = 0,016$ ). No se hallaron diferencias entre ambos periodos en las proporciones de los resultados del análisis de C erb B2.

Tabla 15: resultados del estudio inmunohistoquímico de los tumores.

Inmunohistoquímica	Periodo A 1990-1999	Periodo B 2000-2010	Valor p
Receptores de estrógenos (RE)	630 93,9%	1153 95,3%	0,19
RE positivos	379 60,2%	989 85,8%	<b>&lt;0,0001</b>
RE negativos	251 39,8%	164 14,2%	
Receptores de progesterona (RP)	614 91,5%	1136 93,9%	0.052
RP positivos	326 53,1%	875 77%	<b>&lt;0,0001</b>
RP negativos	288 46,9%	261 23%	
Ki67	369 55%	1091 90,2%	<b>&lt;0,0001</b>
Ki67 positivo	174 47,2%	593 54,4%	<b>0,016</b>
Ki67 negativo	195 52,8%	498 45,6%	
C erb B2	370 55,1%	1142 94,4%	<b>&lt;0,0001</b>
C erb B2 positivo	113 30,5%	390 34,2%	0,20
C erb B2 negativo	257 69,5%	752 65,8%	

#### 4.1.12-Resultados de Tratamiento Adyuvante Aplicado:

No se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la utilización de radioterapia y quimioterapia como tratamiento adyuvante entre los dos grupos de pacientes sin embargo la hormonoterapia complementaria ha sido utilizada mas frecuentemente en el grupo B siendo las diferencias entre ambos grupos significativas (45,9% vs. 74%,  $p < 0,001$ ).

Los resultados del tratamiento adyuvante aplicado en ambos periodos se muestran en la tabla 16.

Tabla 16: resultados del tratamiento adyuvante aplicado en ambos periodos.

Tratamiento adyuvante	Periodo A 1990-1999	Periodo B 2000-2010	Valor p
Quimioterapia	305 45,5%	499 41,2%	0,076
Hormonoterapia	308 45,9%	895 74%	<b>&lt;0,0001</b>
Radioterapia	488 72,7%	853 70,5%	0,27

#### 4.1.13-Resultados de Seguimiento

Con una media de seguimiento de 163 meses en el grupo A se han producido 70 recidivas locales (10,4%) y 177 pacientes (26,7%) han presentado progresión a distancia de la enfermedad. En el grupo B con un seguimiento medio de 77 meses las recidivas se han cifrado en el 2,4% y la progresión a distancia en 8,5%. Estos datos son poco valorables por la diferencia en los tratamientos complementarios y el tiempo de seguimiento entre ambos grupos.

Los resultados de seguimiento se muestran en la tabla 17.

Tabla 17: resultados de seguimiento de las pacientes incluidas en el estudio.

Variable	Periodo A 1990-1999	Periodo B 2000-2010	Valor p
Estudio de extensión	308 45,9%	412 34,0%	<b>&lt;0,001</b>

Seguimiento meses	163,7±74 [19-304]	77,2±40 [1-194]	<b>&lt;0,001</b>
Recidiva	70 10,4%	29 2,4%	<b>&lt;0,001</b> <b>OR:2,27</b>
Progresión	177 26,7%	102 8,5%	<b>&lt;0,001</b> <b>OR:1,9</b>
ILE (meses)	65,8 53,5%	38,3 36,5%	<b>&lt;0,001</b>

OR: Ods ratio. ILE: intervalo libre de enfermedad.

#### 4.1.14-Resultados de la variable estado actual al cierre del estudio:

Los resultados del estado actual al cierre del estudio se muestran en la tabla 18.

Tabla 18: resultados del estado actual al cierre del estudio en octubre de 2016.

RESULTADOS DEL ESTADO ACTUAL Y SEGUIMIENTO AL CERRAR EL ESTUDIO			
	Periodo A 1990-1999	Periodo B 2000-2010	
Muerte por cáncer de mama	172 25,6%	88 7,3%	<0,001
Media (rango) de ILE	60,4 (0-217,9)	33 (9,5-163,1)	<0,001
Media (rango) de seguimiento	86,2 (1,8-248,4)	50,2 (4,6-170,8)	<0,001
Muerte por otra causa	83 12,4%	89 7,3%	0,0003
Media (rango) de ILE	-	-	
Media (rango) de seguimiento	127,8 (5,5-266,7)	50,2 (1,6-161,8)	<0,001
Viva con enfermedad	9 1,3%	12 1%	0,48
Media (rango) de ILE	130,6 (33,2-217,5)	62,7 (1,2-139,1)	<0,001
Media (rango) de seguimiento	224,8 (127,7-292,7)	115,5 (51,4-175,3)	<0,001
Viva sin enfermedad	406 60,5%	1019 84,2%	<0,001

Media (rango) de seguimiento	202,6 (110,3-305,3)	81,5 (0,7-194,6)	<0,001
Perdida de seguimiento	1 0,1%	2 0,2%	0,93

La evolución de las pacientes de la serie al cerrar el seguimiento en octubre de 2016 ha sido la siguiente;

-Vivas sin enfermedad 1425 pacientes (75,8%), en el periodo A 406 (60,5%) con un tiempo medio de evolución de 202 meses y en el periodo B 1019 pacientes (84,2%) con un tiempo medio de evolución de 81 meses. Las diferencias en el porcentaje de pacientes vivas sin enfermedad y el tiempo medio de evolución son significativas entre ambos periodos,  $p < 0,0001$  en ambas.

-Permanecen vivas con enfermedad, en el momento del cierre del estudio, 21 pacientes (1,1%), sin diferencias entre ambos periodos. Las diferencias en la media de intervalo libre de enfermedad (A: 130,6 meses y B: 62,7 meses) como en la media de seguimiento (A: 224,8 y B: 115,5) han resultado estadísticamente significativas  $p < 0,0001$ .

-Fallecieron por la enfermedad 260 pacientes (13,8%); de estos en el periodo A 172 pacientes (25,6%) y en el periodo B 88 pacientes (7,3%), con diferencias significativas entre ambos periodos, también halladas en la media de ILE y seguimiento entre ambos periodos.

-Fallecieron por otra causa, sin progresión de la enfermedad, 174 pacientes (9,2%), habiendo diferencias en el porcentaje de muertes por otra causa (A: 83 pacientes-12,4%- y B: 89 pacientes- 7,3%-  $p = 0,0003$ ) así como en la media del tiempo de seguimiento entre ambos periodos.

#### 4.2- Resultados de los Criterios de Calidad evaluados

Los resultados de cumplimiento de los criterios de calidad evaluados en cada periodo se muestran en la tabla 19.

Tabla 19: cumplimiento de los Criterios de Calidad en los dos periodos evaluados; periodo A: 1990-1999 y B: 2000-2010. Mínimo recomendado y nivel de evidencia científica según EUSOMA<sup>62,63</sup>.

INDICADOR DE CALIDAD	NE	MÍN	A n: 671	B n: 1210	P
<b>A1 - DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y DE IMAGEN COMPLETO</b> Pacientes con estudio de Mamografía, Examen Físico y Ecografía previo a la cirugía.	III	90%	261/671 38,9%	1005/1210 83,1%	< 0,001
<b>A2 - DIAGNOSTICO PREOPERATORIO DE CÁNCER</b> Pacientes con diagnóstico histológico previo a la cirugía.	III	80%	176/671 26,2%	1081/1210 89,3%	< 0,001
<b>A3 - TIEMPO DE ESPERA</b> Tiempo de espera entre 1ª examen diagnóstico y tratamiento quirúrgico < 6 semanas.	IV	75%	522/650 80,3%	853/1146 74,4%	0,004
<b>B1 - ÚNICA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA</b> Pacientes que requieren una única intervención para la exéresis tumoral.	II	80%	636/671 94,8%	1074/1210 88,8%	0,001
<b>B2 - INDICACIÓN CORRECTA del GANGLIO CENTINELA</b> Pacientes con axila clínica y radiológicamente negativa que se les realiza biopsia de ganglio centinela.	II	90%	-	430/464 92,7%	
<b>B3 - LINFADENECTOMÍA CORRECTA*</b> Pacientes con cáncer invasivo y linfadenectomía axilar con más de 9 ganglios linfáticos aislados.	III	95%	515/631 81,6%	556/633 87,8%	0,002
<b>B4 -TRATAMIENTO CONSERVADOR EN INVASIVOS</b> Pacientes con cáncer invasivo menor a 3 cm a los que se les realizó tratamiento quirúrgico conservador.	I	70%	333/496 67,1%	584/935 62,5%	0,07
<b>B5 -TRATAMIENTO CONSERVADOR EN CID</b> Pacientes con tumores no invasivos (CID) menor a 2 cm a los que se les realizó tratamiento quirúrgico conservador.	II	80%	32/56 57,1%	107/144 74,3%	0,012
<b>B6 - LINFADENECTOMÍA NO INDICADA</b> Pacientes con CID a los que no se les realizó linfadenectomía axilar.	IV	95%	24/68 35,3%	151/173 87,3%	< 0,001
<b>B7 - EVITAR LA LINFADENECTOMÍA</b> pN0 a lo que no se les realizó linfadenectomía axilar.	II	80%	-	510/537 95%	
<b>C1 - RT TRAS CIRUGÍA CONSERVADORA</b> Pacientes con carcinoma invasivo M0 que reciben RT tras tratamiento quirúrgico conservador.	I	90%	369/379 97,4%	691/711 97,2%	0,5
<b>D1 - SEGUIMIENTO CORRECTO</b> Estadio I, que no se les ha realizado estudio de extensión (ecografía abdominal, radiografía de tórax y gammagrafía ósea).	III	95%	203/265 76,6%	422/473 89%	< 0,001

NE: Nivel de Evidencia.

MIN: mínimo standard recomendado por EUSOMA.

CID: carcinoma intraductal.

RT: radioterapia.

\*Criterio recomendado por EUSOMA únicamente en 2010.

Existe mejoría significativa en el periodo B en los 2 criterios que analizan el diagnóstico preoperatorio completo; el CdC A1: examen clínico y radiológico completo se cumple en el 38,9% en el periodo A y pasa al 83,1% en el periodo B, a expensas fundamentalmente del estudio ecográfico completo. El CdC A2: diagnóstico histológico preoperatorio, se cumple en el 26,2% de los casos del primer periodo y alcanza el 89,3% en el periodo B.

En el criterio A3, que evalúa el tiempo de espera entre la primera consulta y la cirugía menor a 6 semanas, existe un peor cumplimiento en el segundo periodo, siendo el porcentaje de pacientes que lo cumplen del 80,3% en el periodo A y 74,4% en el B: ( $p=0,004$ ) muy próximo al propuesto por EUSOMA (75%).

En ambos periodos se consigue el objetivo de resección de toda la lesión en un único procedimiento (CdC B1, 75% de los pacientes requieren una única intervención durante el tratamiento) aunque se ha evidenciado un ligero retroceso en su cumplimiento pasando del 94,8% en el primer periodo al 88,8% en el segundo ( $p<0,001$ ).

El manejo de los ganglios axilares ha sido objeto de grandes cambios en las dos décadas analizadas, la introducción en nuestro medio de la biopsia del ganglio centinela fue en el año 2001, por este motivo el CdC B2, que evalúa la correcta indicación de la biopsia del ganglio centinela, con axila clínica y radiológicamente negativa, es únicamente evaluable en el periodo 2000-2010, el cumplimiento es del 92,7% en este periodo (objetivo de EUSOMA 90%).

Con respecto al CdC B3 que analiza la correcta realización de la linfadenectomía axilar (> de 9 ganglios aislados), se observa una mejoría significativa en el segundo periodo con respecto al primer periodo, B 87,8% (556/633 casos) vs A 81,6 % (515/631 casos), ( $p=0,002$ ).

Los CdC B4 y B5 evalúan la opción de cirugía conservadora, en el CdC B4, mujeres con carcinomas tipo infiltrante menor de 3 cm, se ha situado por debajo del mínimo propuesto (70%) en ambos periodos (65,3% y del 63,7% en los periodos A y B respectivamente) sin diferencias significativas. En cambio en el CdC B5, que evalúa el porcentaje de cirugía conservadora en carcinomas no infiltrantes o intraductales (CID) menores de 2 cm, se ha observado una mejoría significativa en el periodo B (A: 58,9% vs. B: 74,3% - $p=0,03$ -), aproximándose al mínimo que se establece en el 80%.

Los CdC B6 y B7 analizan el sobretratamiento con respecto a la linfadenectomía axilar, el CdC B6 analiza el sobretratamiento quirúrgico en el tratamiento de la axila (abstención de linfadenectomía en pacientes con carcinoma intraductal -CID-), se cumplió en el 35,3% de los 68 casos de CID en el periodo A y en el 87,3% de los 173 casos en el periodo B ( $p<0,001$ ). El CdC B7 evalúa la eficiencia de la BSGC respecto a evitar linfadenectomías en pacientes que no presentan afectación ganglionar, se analiza su cumplimiento en el segundo periodo que alcanzó el 95% entre el 2000-2010, ( en 510 pacientes se evitó la linfadenectomía axilar entre las 537 pacientes sin

afectación ganglionar en el estudio patológico definitivo tras la BSGC), alcanzando el estándar de calidad propuesto por EUSOMA en 80%.

En referencia al tratamiento con radioterapia postoperatoria el estudio muestra unas cifras de cumplimiento correctas, 97% en ambos periodos para el CdC C1, radioterapia tras cirugía conservadora.

El CdC D1, que analiza la abstención de realización de pruebas complementarias (estudio de extensión) en pacientes con estadio I, ha presentado una mejoría significativa en el segundo periodo (B) con respecto al primero (A) alcanzando al 90% de los casos frente al 76,6 % del primer periodo ( $p < 0.001$ )

Al comparar los resultados de ambos periodos existe una mejoría estadísticamente significativa tras la dedicación plena de los cirujanos a la mama en 6 de los 12 CdC quirúrgicos evaluados y en 2 CdC que no son evaluables en el primer periodo por haber existido un cambio de indicación; A1 diagnóstico de imagen completo, A2 diagnóstico histológico preoperatorio, B3 linfadenectomía correcta ( $> 9$  ganglios), B5 tratamiento quirúrgico conservador en CID  $< 2$  cm, B6 evitar la linfadenectomía al no estar indicada y D1 seguimiento adecuado en estadio I. Se ha constatado empeoramiento significativo en dos criterios; A3 tiempo de espera y B1 única intervención quirúrgica. No existen diferencias entre los dos periodos analizados en 2 CdC; cirugía conservadora en tumores infiltrantes  $< 3$  cm (B4) y Rt tras cirugía conservadora (C1). Con respecto a los CdC B2 (correcta indicación del ganglio centinela) y B7 (no realizar linfadenectomía al no tener afectación tumoral de los ganglios) evaluados únicamente en el periodo B, se ha superado el objetivo propuesto por EUSOMA (90% y 80%) alcanzando el 92,7% y 95% de los casos indicados respectivamente.

El cumplimiento mínimo propuesto por EUSOMA se alcanza en ambos periodos en 2 criterios de calidad; B1: única intervención quirúrgica para la exéresis tumoral y C1: radioterapia tras tratamiento quirúrgico conservador. En el periodo A además se alcanza el mínimo en el CdC A3 referente al tiempo de espera. En el periodo B también se consiguen los estándares propuestos en los CdC A2: que analiza el porcentaje con diagnóstico histológico previo a la cirugía, en el CdC B2 que evalúa la correcta indicación del ganglio centinela y en el CdC B7 que examina la abstención de linfadenectomía en ausencia de afectación ganglionar axilar.

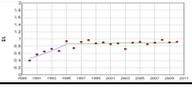
#### **4.3- Análisis de la tendencia durante los 20 años**

Los resultados de los análisis de la tendencia de las variables y CdC que presentaron diferencias significativas entre los dos periodos del estudio se muestran en la tabla 20.

Tabla 20: Estudio de tendencias en las variables y criterios de calidad que han presentado diferencias significativas entre el periodo A y el periodo B.

Variable	Periodo total de estudio 1990-2010	1ª Tendencia		2ª Tendencia		3ª Tendencia		Esquema gráfico
	MCPA (95% IC)	Años	CPA (95% IC)	Años	CPA (95% IC)	Años	CPA (95% IC)	
Pacientes x año	+4,5 (3 a 6)							
Edad media	+0,41 (0,2 a 0,6)							
Procedencia UDPCM	-0,4 (-1,2 a 0,5)							
Tumores no palpables	+2,3 (0,6 a 4)							
Localización CSE	-1,2 (-2,3 a -0,2)							
Localización multifocal	+ 67,5 (-1 a 183,2)							
Tamaño en Mamografía	-1 (-1,8 a -0,2)							
Ecografía de mama	+21,1 (16,1 a 26,3)	1990-1994	+125,6 (83,8 a 177)	1994-2010	+3,6 (1,1 a 6,2)			
Biopsia preoperatoria	+10 (7,2 a 12,9)	1990-1999	+0,5 (-4 a 5,3)	1999-2002	+56,6 (-5,7 a 160)	2002-2010	-0,6 (-6 a 5)	
Tratamiento neoadyuvante	+10,1 (-14 a 41)							
Téc. Localización preoperatoria	+9,4 (6,2 a 12,6)							
Mastectomía con reconstrucción	+8,7 (-12,2 a 34,6)							
Linfadenectomía axilar	-3,5 (-6,9 a 0)	1990-2000	+0,2 (-2,3 a 2,8)	2000-2008	-13,1 (-16,8 a -9)	2008-2010	+21,2 (-12,7 a 68)	
Complicaciones postoperatorias inmediatas	-1,8 (-6 a 2,7)	1990-1996	+19,4 (4,4 a 36,6)	1996-2010	-9,6 (-13 a -6,2)			
Estancia postoperatoria	-9,1 (-12,1 a -6)	1990-1995	+0,1 (-8,4 a 9,3)	1995-2002	-18,5 (-23 a -12,9)	2002-2010	-5,8 (-9,7 a -1,6)	
Reintervención bordes afectos	+2,4 (-46 a 95)	1990-1993	-99,2 (-100 a -93)	1993-1996	+11632,3 (81 a 760501)	1996-2010	+5,4 (-13,3 a 28)	
Tamaño tumoral	-1,5 (-2,3 a -0,8)							
CDI total	-0,4 (-0,7 a -0,1)							
CDI NOS	-1,1 (-1,8 a -0,3)							
CID/pTis/Estadio 0	+3,7 (1,3 a 6,1)							

Otros carcinomas infiltrantes infi	+14,8 (0,9 a 30,6)	1990-1992	+3559 (680 a 17065)	1992-2010	+0,3 (-4,6 a 5,4)			
GH1	+3,7 (1,8 a 5,7)	1990-2001	-0,4 (-3,7 a 3,0)	2001-2004	+30,3 (-21,1 a 115)	2004-2010	-6,2 (-13,9 a 2,1)	
GH2	-3,9 (-6 a -1,7)	1990-2001	-1 (-4 a 2,1)	2001-2004	-26,1 (-53 a 16,7)	2004-2010	+12,5 (4,1 a 21,5)	
Ganglios afectos en LA	+5 (3 a 7)	1990-1997	-3,3 (-7,8 a 1,4)	1997-2010	+9,7 (7,7 a 11,8)			
pT1	+1,4 (0,1 a 2,7)	1990-2001	+3,5 (1,8 a 5,3)	2001-2010	-1,2 (-3,4 a 1,1)			
pT2	-3,3 (-29,9 a 33,3)							
pT3	-3,4 (-6,5 a -0,1)							
pN1	+2,5 (0,8 a 4,3)							
pN3	-6,2 (-23,3 a 14,7)							
Estadio IIIC	-7,9 (-28,3 a 18,4)							
RE+	+3,8 (0,9 a 6,7)							
RPROG+	+5,6 (1 a 9,4)							
Ki67 negativo	+23,5 (1 a 50,9)							
Tratamiento con Hormonoterapia	+1,2 (-4,3 a 7)	1990-1994	-25,4 (-33 a -16,2)	1994-1997	+52,3 (5,4 a 120)	1997-2010	+1,1 (-0,8 a 3,1)	
CdC A1 – Diagnostico de imagen completo	+13,6 (7,7 a 19,8)	1990-1994	+ 123,9 (84 a 171)	1994-2010	+3,8 (1,4 a 6,2)			
CdC A2 - Histología preoperatoria	+10 (7,2 a 12,9)	1990-1999	+0,5 (-4 a 5,3)	1999-2002	+56,6 (-5,6 a 159)	2002-2010	-0,6 (-6 a 5)	
CdC A3 – Tiempo de espera < 6 s	-1,9 (-6,7 a 3)	1990-1992	-22,5 (-42,5 a 4,4)	1992-1995	+12,5 (-16,5 a 51)	1995-2010	-1,6 (-2,8 a -0,3)	
CdC B1 – Única Intervención	-0,7 (-1 a -0,4)							
CdC B3 - LA correcta (> 9 ganglios)	+1 (0,1 a 1,8)							
CdC B5 – Cirugía conservadora en CID ≤ 2 cm	+14,9 (0,2 a 31,8)							
CdC B6 - Evitar LA no indicada (CID)	+4,5 (0,1 a 9,2)							

CdC D1 – Seguimiento correcto	+2,4 (1,2 a 3,7)	1990-1995	+13,6 (6,5 a 21,1)	1995-2010	+0,3 (-0,9 a 1,5)			

MCPA: Media del Cambio Porcentual Anual.

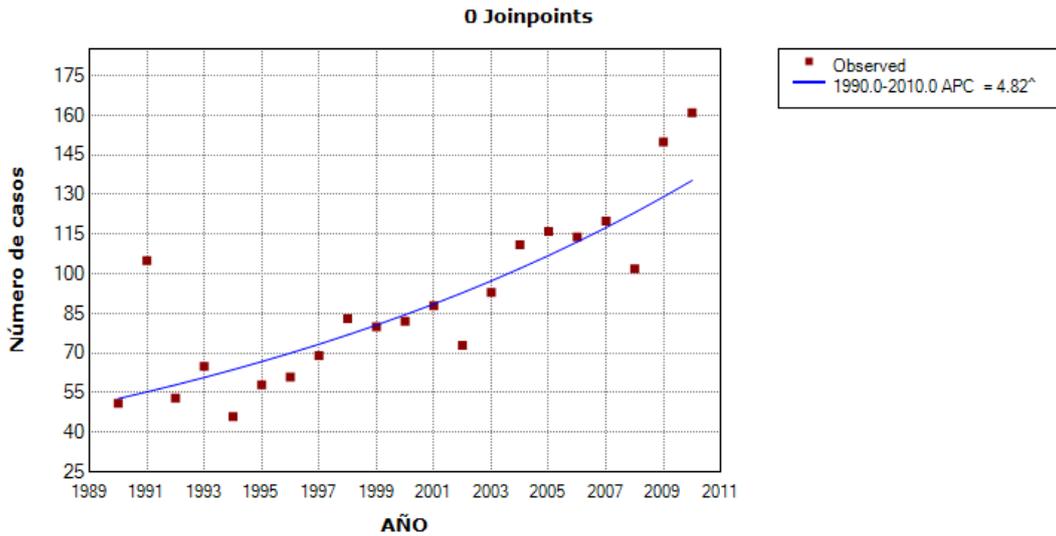
CPA: Cambio Porcentual Anual.

IC: Intervalo de Confianza

#### 4.3.1 Resultados del análisis de tendencia de las variables demográficas.

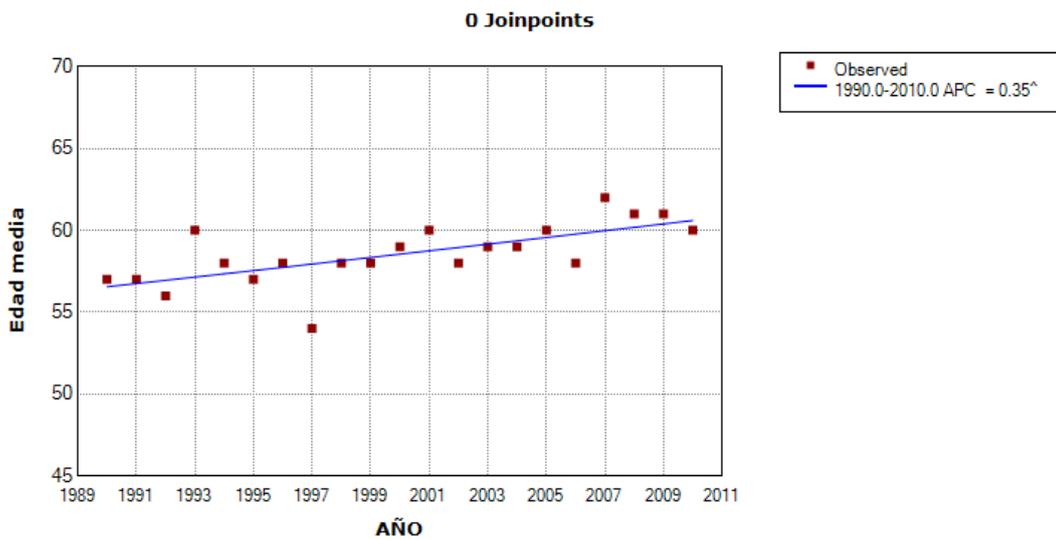
En el análisis de tendencia de las variables demográficas; número de casos intervenidos por año (imagen 1) y edad de las pacientes (imagen 2) no se han hallado puntos de corte significativos y el tipo de tendencia (ascendente o descendente) tiene correlación con el resultado del análisis estadístico realizado entre ambos periodos. Por ejemplo en la variable edad de las pacientes, el análisis estadístico muestra un ascenso de la media de edad en el segundo periodo (A;1990-1999: 57,1 años Vs B; 2000-2010: 60 años,  $p < 0,001$ ) y el análisis de tendencia muestra un incremento medio anual de 0,41 puntos sin puntos de corte significativos. Se observa una tendencia ascendente de los casos que procedían desde la UDPCM con un incremento medio anual de 4,1 puntos durante los 20 años analizados (imagen 3). En el estudio comparativo entre porcentajes de ambos periodos, se obtuvo un porcentaje menor en el periodo B, motivado por el mayor número de pacientes atendidas con otra procedencia. El estudio de tendencia de la variable tiempo de espera, se ha realizado en el análisis del cumplimiento del criterio de calidad A3 (tiempo de espera entre la primera consulta y la cirugía menor a 6 semanas).

Imagen 1: esquema gráfico del análisis de la tendencia del número de casos intervenidos por año durante el periodo de estudio.



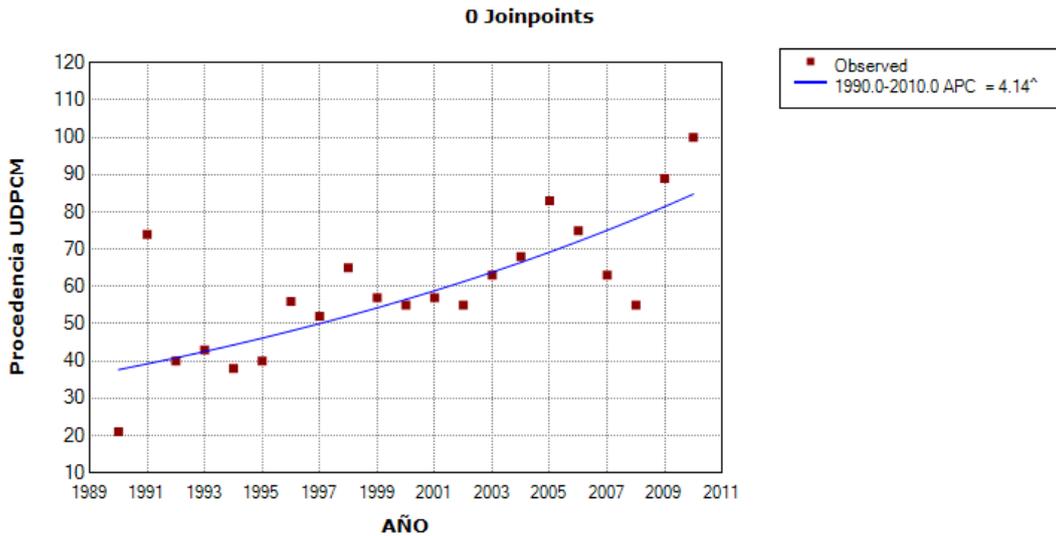
<sup>^</sup> Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

Imagen 2: esquema gráfico del análisis de la tendencia de la edad media de la pacientes durante el periodo de estudio.



<sup>^</sup> Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

Imagen 3: esquema gráfico del análisis de la tendencia de los casos que procedían desde la UDPCM durante el periodo de estudio.

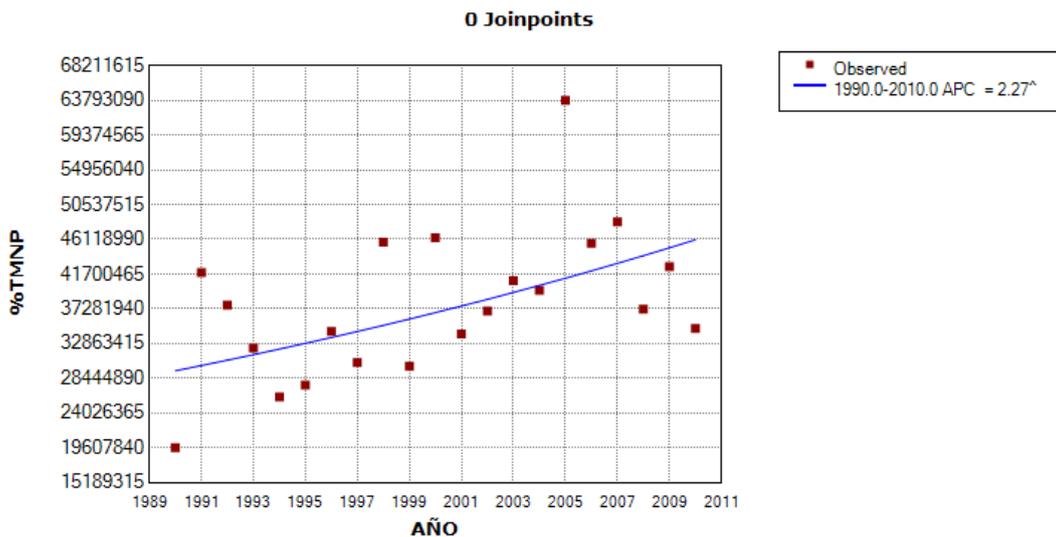


^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

#### 4.3.2 Resultados del análisis de tendencia de la exploración física y los procedimientos diagnósticos.

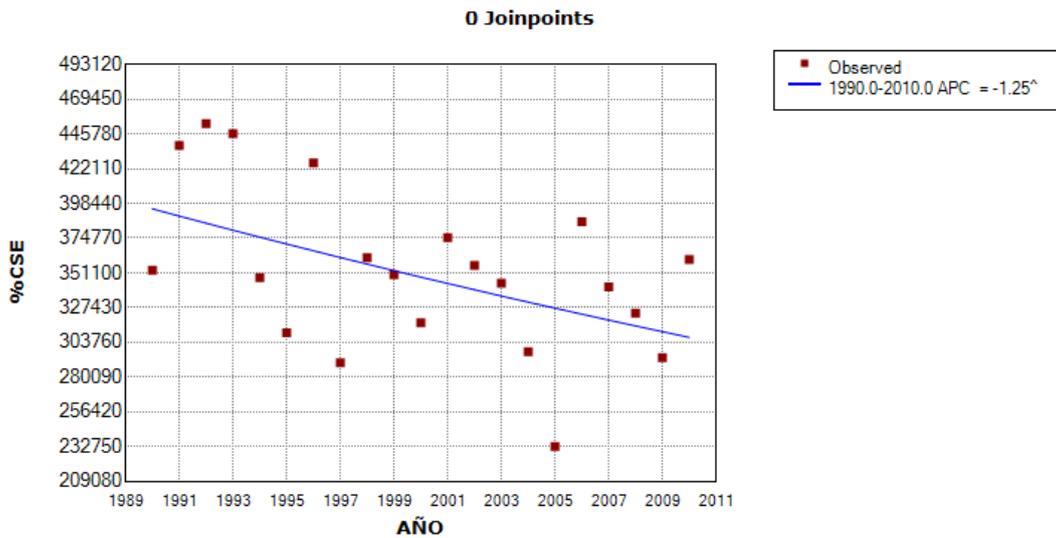
Los resultados de los estudios de tendencia de los tumores no palpables (imagen 4), los localizados en el CSE (imagen 5) y el tamaño medio en la mamografía (imagen 6) muestran una correlación con el análisis comparativo entre ambos periodos, sin hallar puntos de corte significativos.

Imagen 4: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de pacientes con tumores de mama no palpables (TMNP) durante el periodo de estudio.



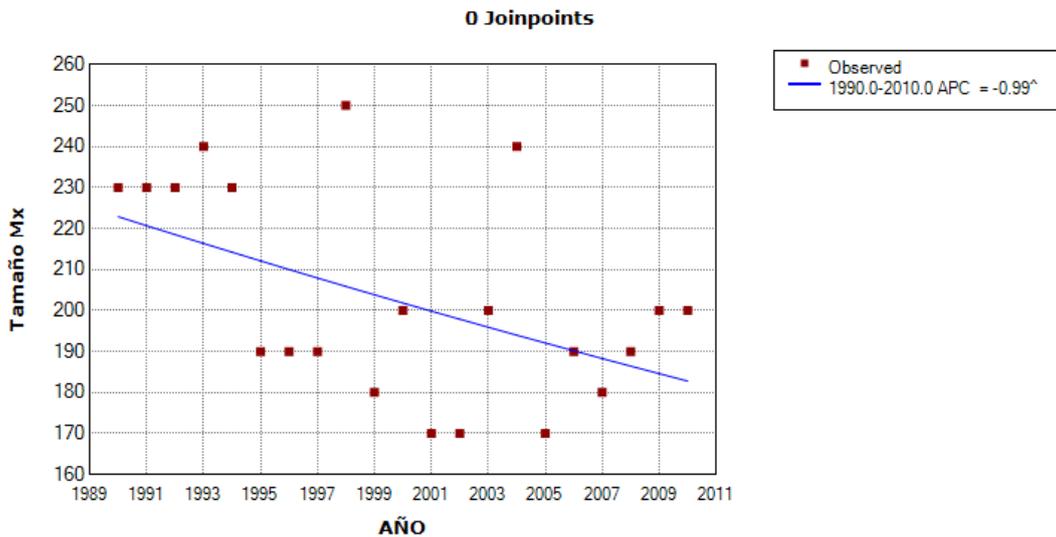
^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

Imagen 5: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de pacientes con tumores localizados en el CSE durante el periodo de estudio.



<sup>^</sup> Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

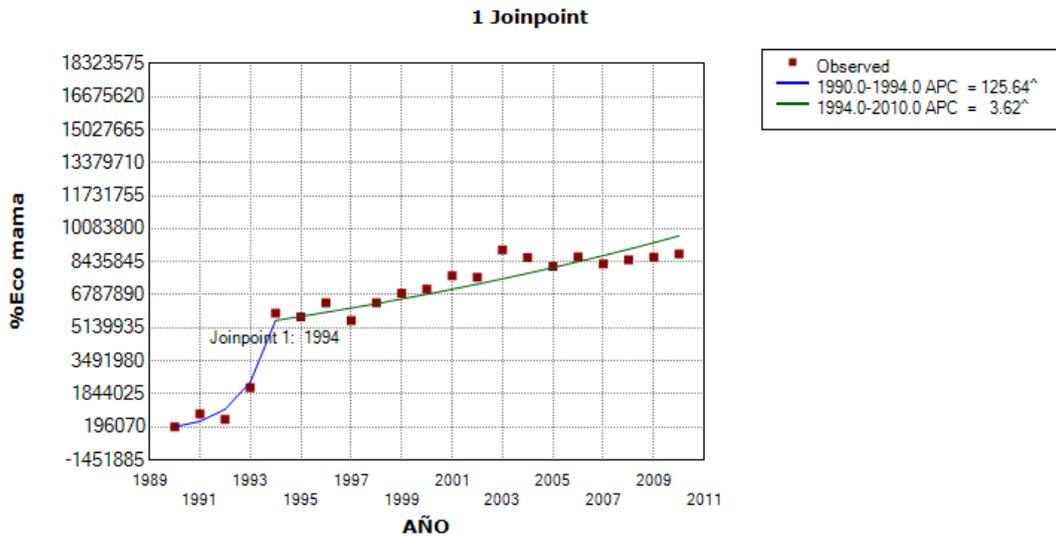
Imagen 6: esquema gráfico del análisis de la tendencia del tamaño medio de las lesiones en la mamografía durante el periodo de estudio.



<sup>^</sup> Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

En la realización de la ecografía mamaria se ha observado un aumento global en el porcentaje anual de realización de ecografías de 21,2 puntos. Se ha hallado un punto de corte en el año 1994 y dos tendencias, en ambas se dio un incremento en el porcentaje de ecografías realizadas, en el periodo 1990-1994 el aumento del porcentaje de ecografías realizadas fue de 125,6 puntos por año y en el periodo 1994-2010 el incremento anual medio fue de 3,6 puntos (imagen 7).

Imagen 7: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de la realización de ecografía mamaria durante el periodo de estudio.



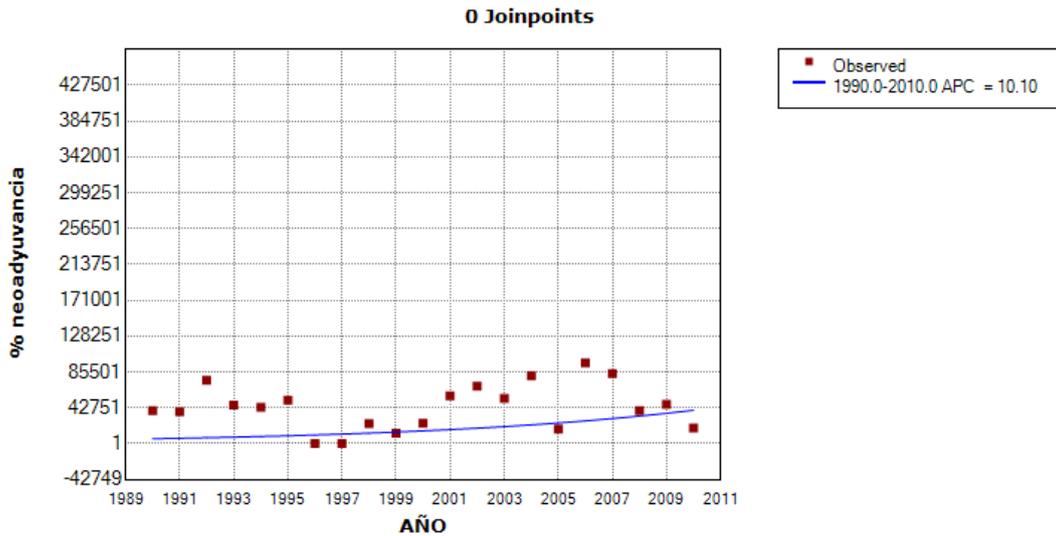
^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 1 Joinpoint.

El análisis de la tendencia de la realización de biopsias durante el diagnóstico preoperatorio se ha incluido en el análisis de la tendencia del CdC A2 que evalúa este parámetro.

#### 4.3.3 Resultados del análisis de tendencia del tratamiento neoadyuvante.

Desde 1990 hasta 2010 se ha aumentado el porcentaje anual de administración de tratamiento neoadyuvante en 10,1 puntos de media (imagen 8).

Imagen 8: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de tratamiento neoadyuvante durante el periodo de estudio.

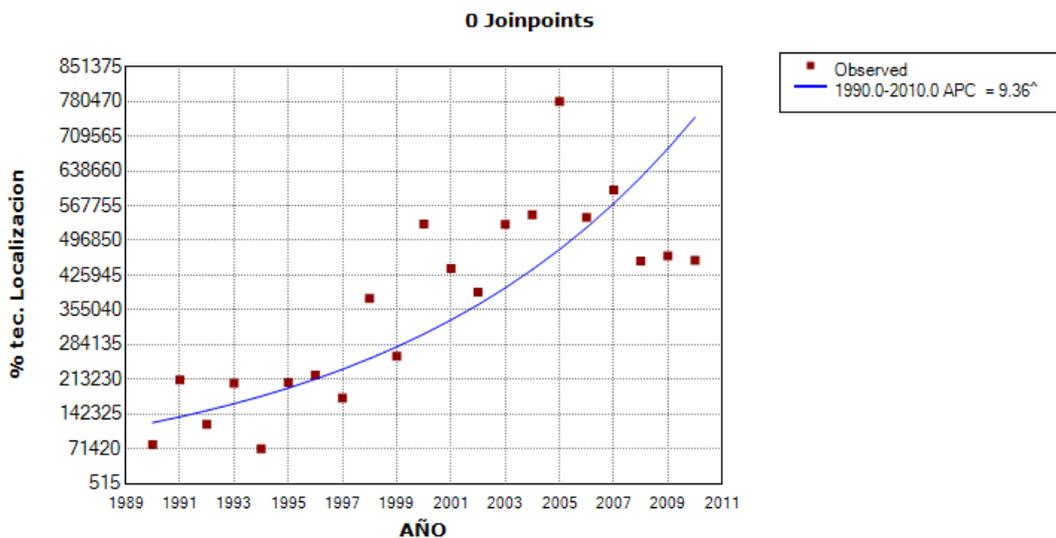


^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

#### 4.3.4 Resultados del análisis de tendencia del tratamiento quirúrgico.

En la realización de técnicas de localización preoperatoria de la lesión a extirpar durante la intervención quirúrgica se ha constatado un incremento medio anual de 9,4 puntos desde el año 1990 hasta el 2010 (Imagen 9).

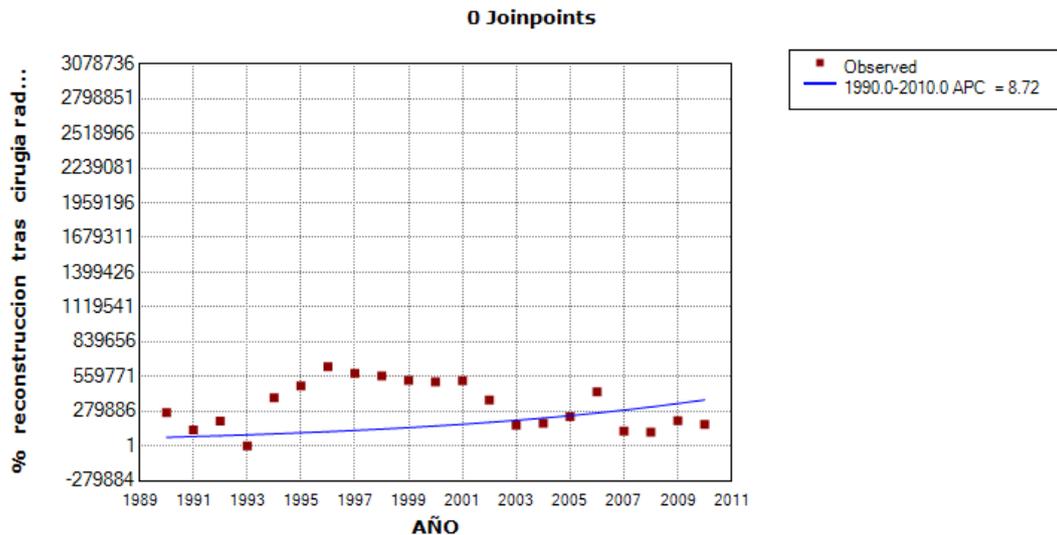
Imagen 9: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de realización de técnicas de localización preoperatoria de la lesión durante el periodo de estudio.



^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

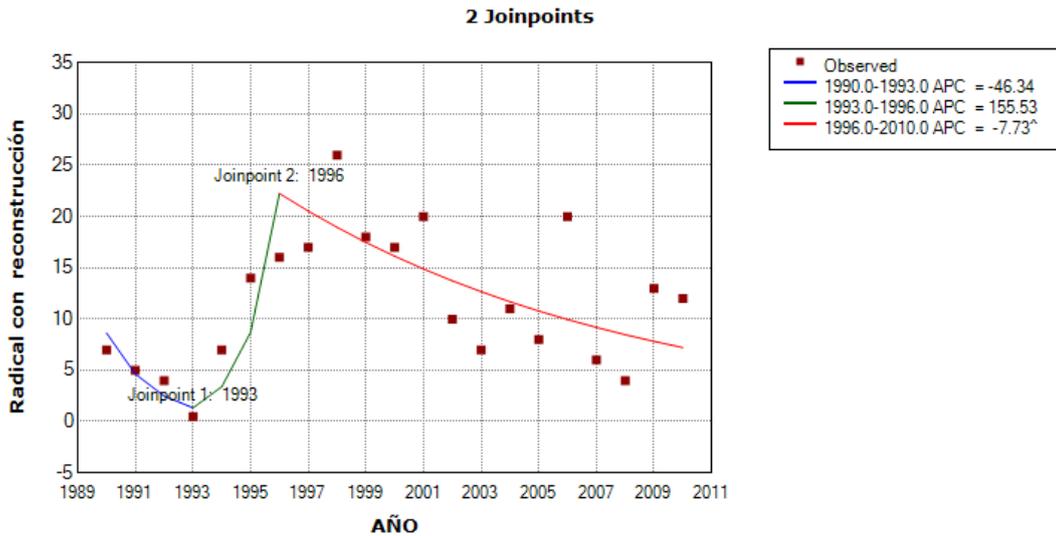
Respecto a la realización de la técnica de primer tiempo de reconstrucción de la mama tras la mastectomía radical se observa un incremento anual medio de 8,7 puntos en los 20 años estudiados (Imagen 10). Este resultado del análisis de tendencias contrasta con el resultado en el porcentaje medio de reconstrucción tras mastectomía en ambos periodos cuyo descenso fue significativo (periodo A 90-99; 39% y periodo B 2000-2010 25,7%  $p < 0,0001$ ). Por este motivo se ha realizado el análisis de tendencia del número de reconstrucciones por año durante el periodo de estudio (Imagen 11), en el que tras una tendencia descendente inicial se ha observado un periodo ascendente entre los años 1993-1996. En el año 1997 existe un punto de inflexión describiéndose una tendencia descendente (media anual 7,7 puntos) hasta el final del periodo de estudio.

Imagen 10: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de realización de técnica de primer tiempo de reconstrucción tras mastectomía durante el periodo de estudio.



^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level. Final Selected Model: 0 Joinpoints.

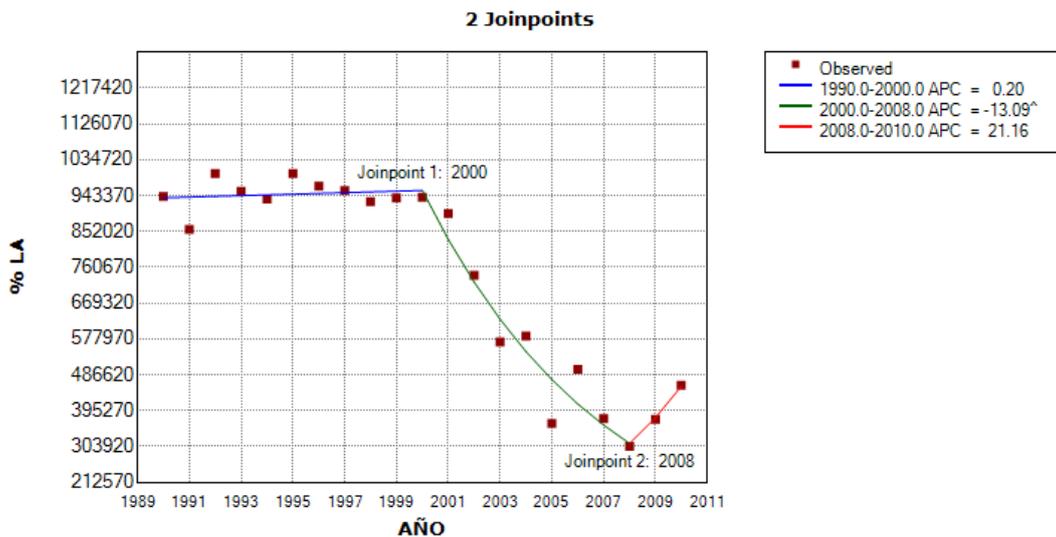
Imagen 11: esquema gráfico del análisis de la tendencia del número de realización de técnica de primer tiempo de reconstrucción tras mastectomía durante el periodo de estudio.



^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 2 Joinpoints.

En el porcentaje de realización de linfadenectomía axilar se describe un descenso medio anual de 3,5 puntos de media durante los 20 años estudiados. Se han encontrado dos puntos de corte; en el periodo entre 1990 y el 2000 se describe un porcentaje anual mantenido de linfadenectomías realizadas (aumento anual medio de 0,2 puntos), en el año 2000 se modifica la tendencia con un punto de inflexión describiéndose un descenso anual medio de 13,1 puntos anuales hasta el año 2008. Desde el año 2008 al 2010 se describe una tendencia ascendente del porcentaje anual de linfadenectomía axilar de 21,2 puntos (Imagen 12).

Imagen 12: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de realización de linfadenectomía axilar durante el periodo de estudio.

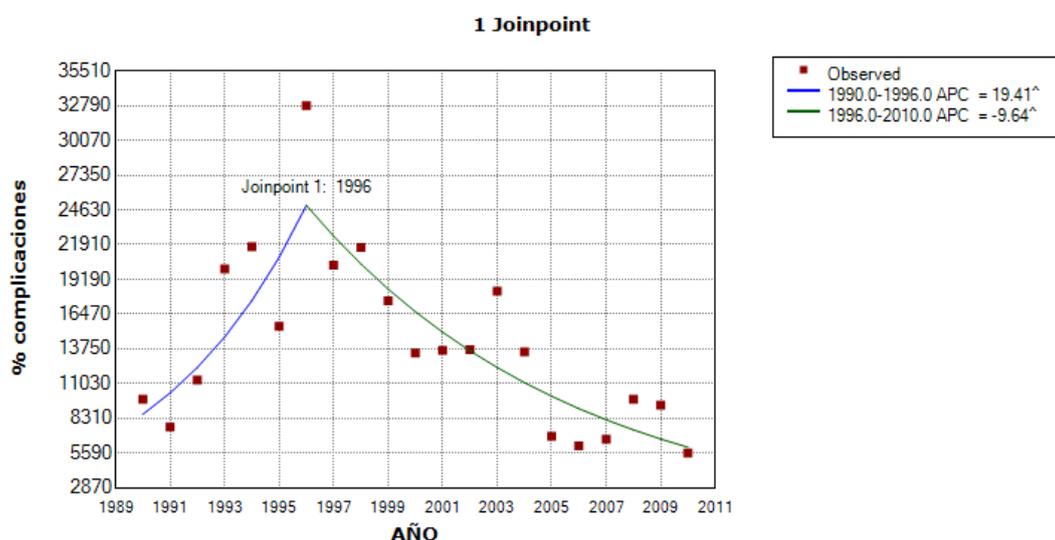


^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 2 Joinpoints.

#### 4.3.5 Resultados del análisis de tendencia de la estancia y complicaciones postoperatorias.

En la aparición de complicaciones inmediatas postoperatorias se describe una tendencia global de descenso en los 20 años analizados, con una disminución media anual de 9,1 puntos. Se ha hallado un punto de corte en 1996, siendo la tendencia previa a esta fecha ascendente y apreciándose un descenso en la tendencia desde 1996 hasta el 2010 en las complicaciones postoperatorias (Imagen 13).

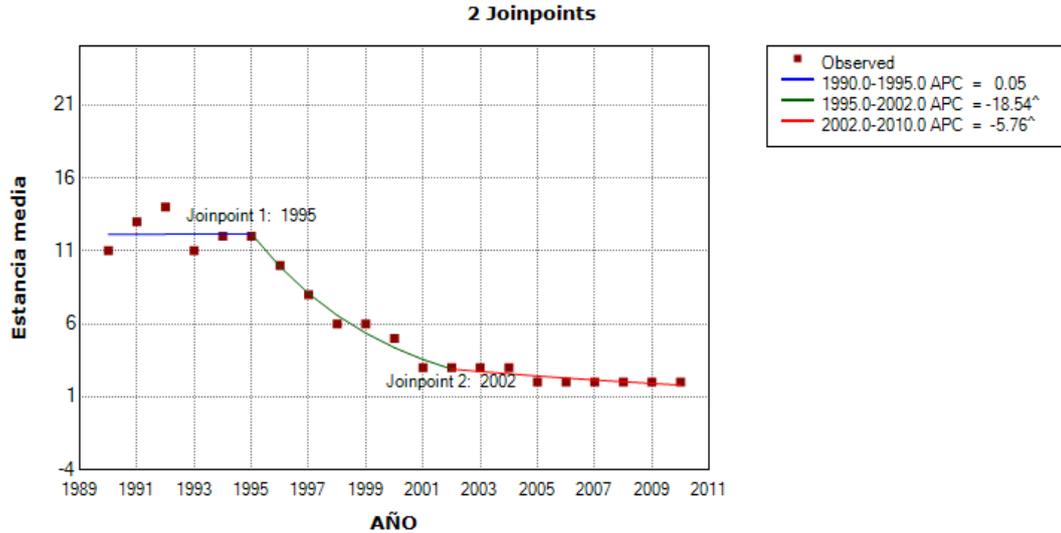
Imagen 13: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de las complicaciones postoperatorias inmediatas durante el periodo de estudio.



^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 1 Joinpoint.

Se ha observado una tendencia global de descenso en la estancia hospitalaria postoperatoria de 9,1 puntos de media anual. Se han descrito dos tendencias con un punto de corte significativo en 1995, siendo la tendencia de la estancia media estable durante los primeros 5 años y descendente desde el año 1995. En el periodo de descenso global se identifica un primer periodo hasta el año 2002 con un descenso medio de 18,5 puntos y un periodo final en el que el descenso fue de menor (5,8 puntos) (Imagen 14).

Imagen 14: esquema gráfico del análisis de la tendencia de la estancia media hospitalaria postoperatoria durante el periodo de estudio.

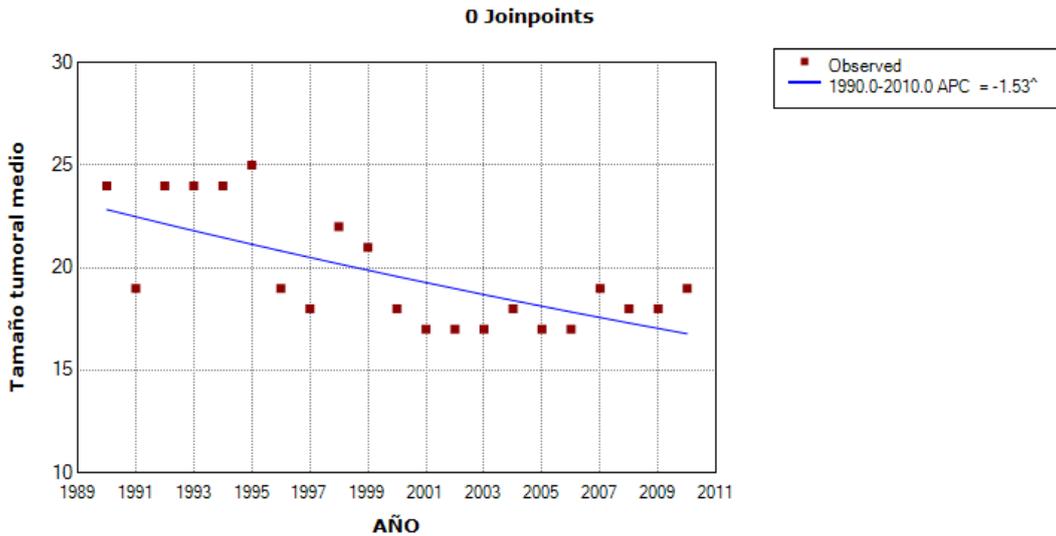


^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 2 Joinpoints.

#### 4.3.6 Resultados del análisis de tendencia de los estudios AP.

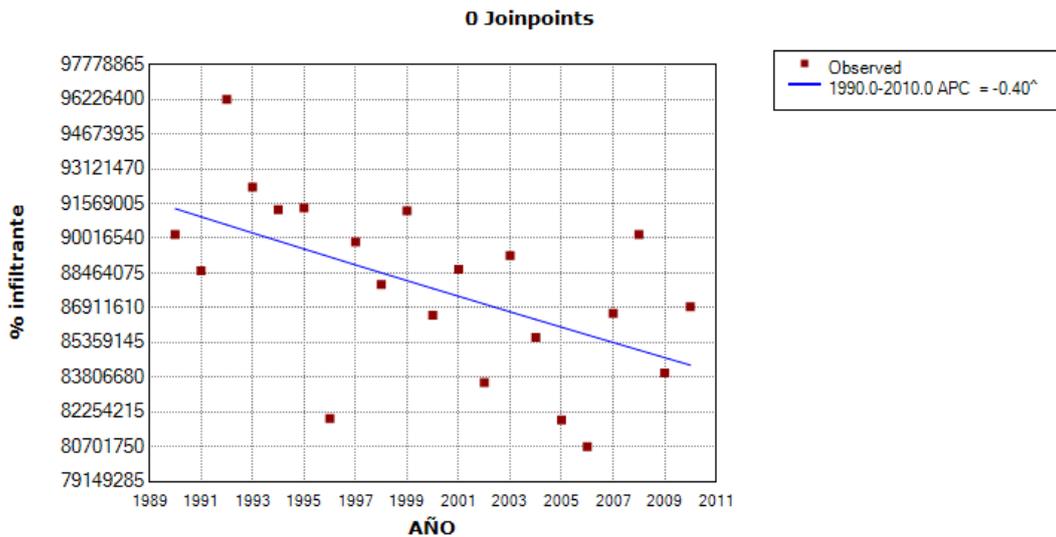
Los resultados de los estudios de tendencia del tamaño tumoral (imagen 15), el porcentaje de tumores infiltrantes (imagen 16), el tipo histológico carcinoma ductal infiltrante (imagen 17), y el tipo histológico carcinoma in situ (imagen 18) muestran una correlación con el análisis comparativo entre ambos periodos, sin hallar puntos de corte significativos.

Imagen 15: esquema gráfico del análisis de la tendencia del tamaño tumoral medio durante el periodo de estudio.



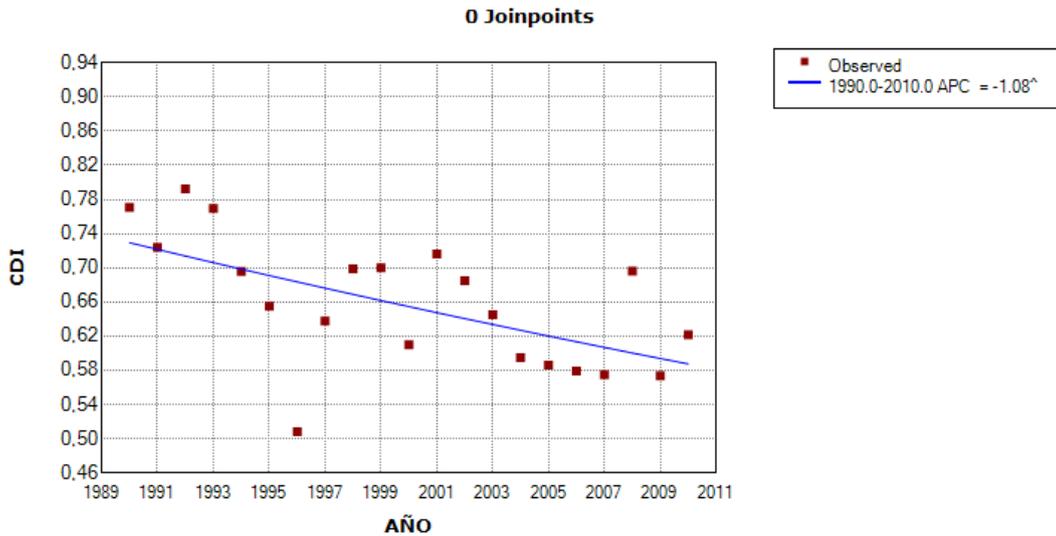
<sup>^</sup> Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

Imagen 16: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de tumores infiltrantes durante el periodo de estudio.



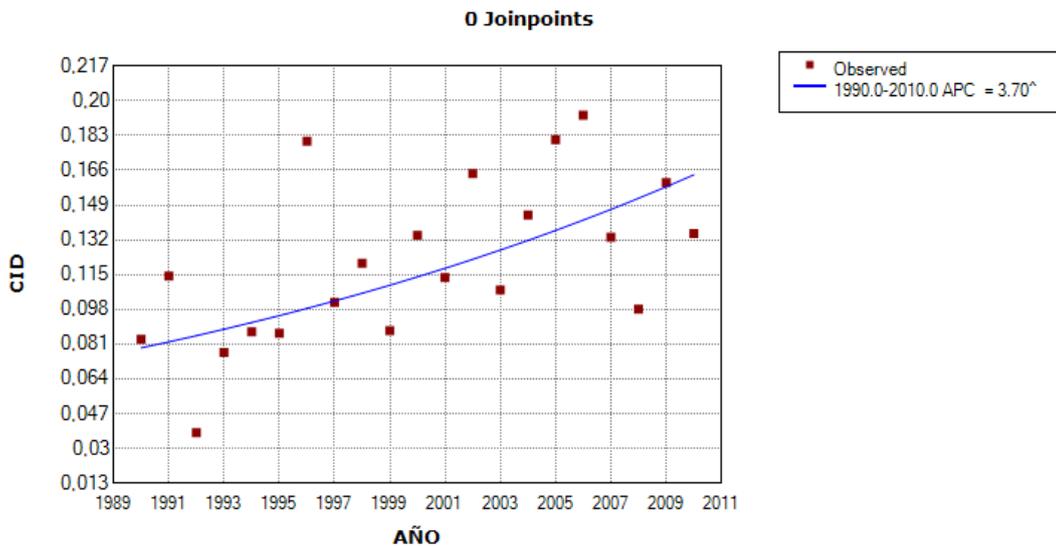
<sup>^</sup> Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

Imagen 17: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de carcinoma ductal infiltrante durante el periodo de estudio.



<sup>^</sup> Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

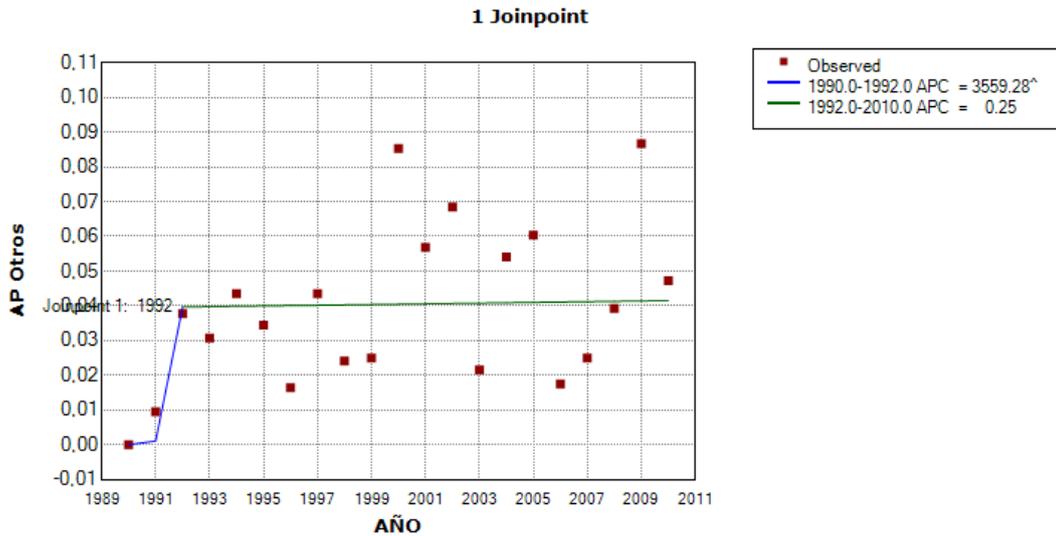
Imagen 18: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de carcinoma in situ durante el periodo de estudio.



<sup>^</sup> Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

En el porcentaje de tumores de tipo carcinoma infiltrante de otro tipo (que no se clasifican como carcinomas ductales infiltrantes ni como carcinomas lobulillares infiltrantes) existe una tendencia ascendente global. Se ha hallado un punto de corte en el año 1992 con un incremento medio de 3559 puntos en los dos primeros años y una tendencia estable (incremento medio de 0,3) desde el año 1992 hasta el 2010 (imagen 19).

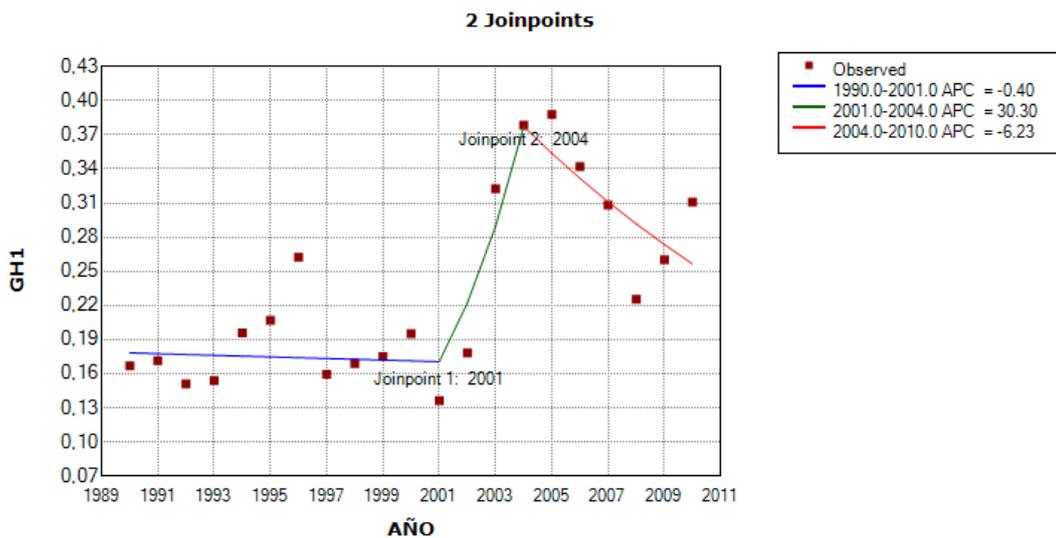
Imagen 19: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de carcinoma infiltrante de otro tipo durante el periodo de estudio.



^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 1 Joinpoint.

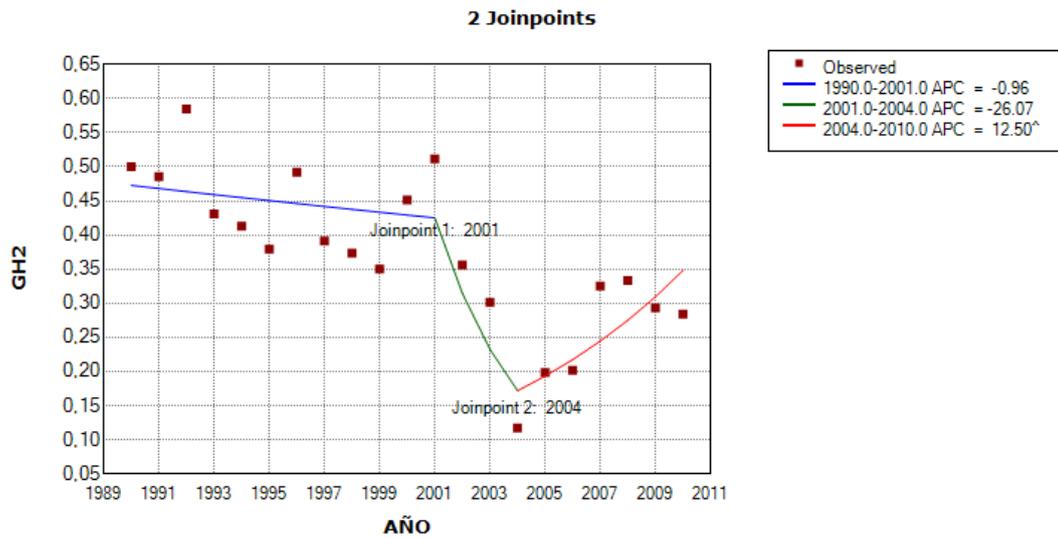
En el análisis de tendencia de los grados histológicos 1 y 2 se ha descrito una tendencia global ascendente de los tumores con grado histológico 1 y una tendencia global descendente en los clasificados como grado histológico 2. Se han encontrado dos puntos de corte en el análisis de tendencias de los grados histológicos en el año 2001 y en el año 2004, describiéndose cambios inversamente proporcionados en las tendencias de los GH 1 (imagen 20) y GH 2 (imagen 21) a partir del año 2001.

Imagen 20: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de grado histológico 1 durante el periodo de estudio.



^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 2 Joinpoints.

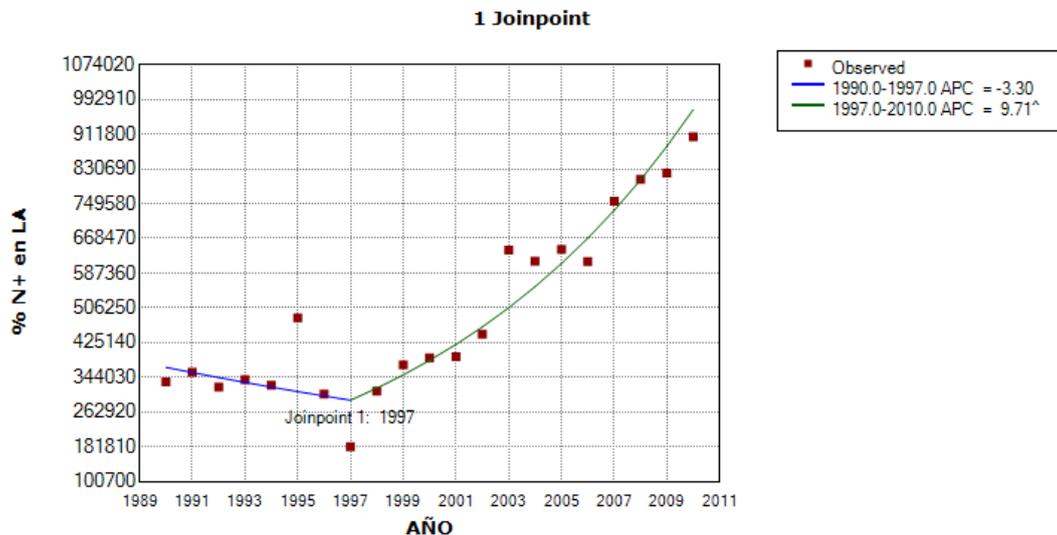
Imagen 21: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de grado histológico 2 durante el periodo de estudio.



^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 2 Joinpoints.

El estudio de la tendencia de los ganglios afectados en la linfadenectomía axilar muestra un ascenso global en el porcentaje de ganglios afectados en la linfadenectomía axilar realizada en los 20 años analizados. Se ha hallado un punto de inflexión de la tendencia en el año 1997, con una tendencia descendente previa y una tendencia ascendente tras el punto de corte situado en el año 1997 (imagen 22).

Imagen 22: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de ganglios afectados en la LA durante el periodo de estudio.



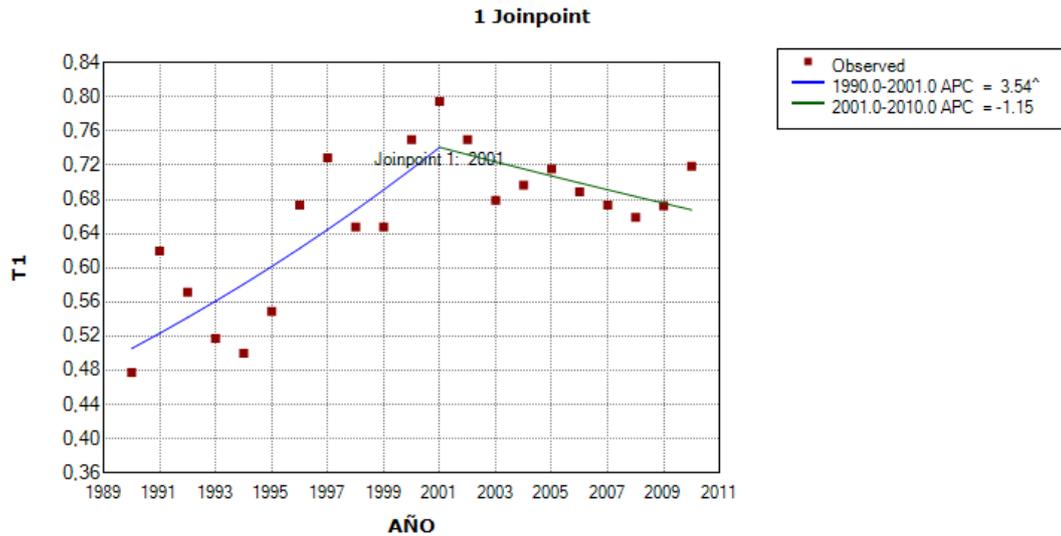
^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 1 Joinpoint.

El estudio de la tendencia de porcentaje de reintervención por bordes afectos se considera equiparable al estudio de tendencia del criterio de calidad B1 (única intervención para la exéresis tumoral).

#### 4.3.7 Resultados del análisis de tendencia de la clasificación TNM.

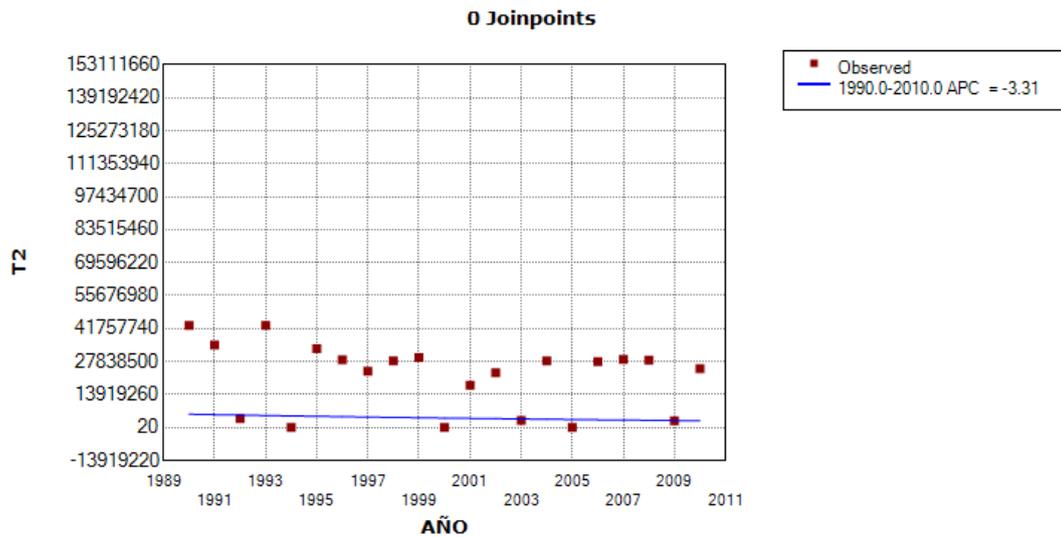
Respecto al análisis de tendencia de la clasificación TNM se ha hallado correspondencia entre los resultados de las tendencias globales y las diferencias entre ambos periodos; ascenso de pT1 (imagen 23), descenso de pT2 (imagen 44) y pT3 (imagen 25). Así como tendencia ascendente de pN1 (imagen 26) y descendente de pN3 (imagen 27) y los estadios IIIc (imagen 28). Se ha hallado un punto de corte en el porcentaje de tumores pT1 en el año 2001, con un incremento anual medio de 3,5 puntos desde 1990 hasta el 2001 y una tendencia discretamente descendente (descenso medio anual de 1,2 puntos) desde el 2001 hasta el 2010.

Imagen 23: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de pT1 durante el periodo de estudio.



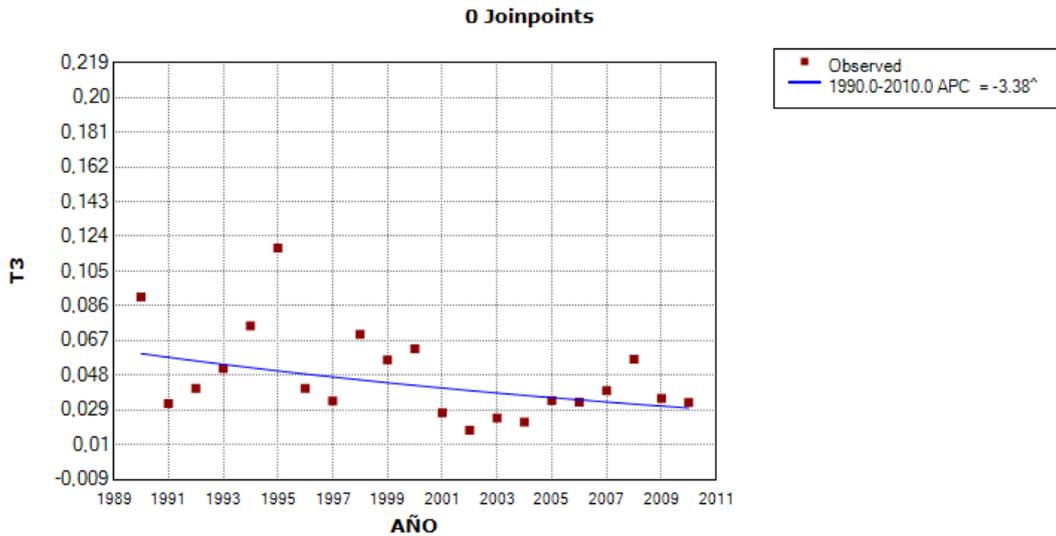
<sup>^</sup> Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
 Final Selected Model: 1 Joinpoint.

Imagen 24: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de pT2 durante el periodo de estudio.



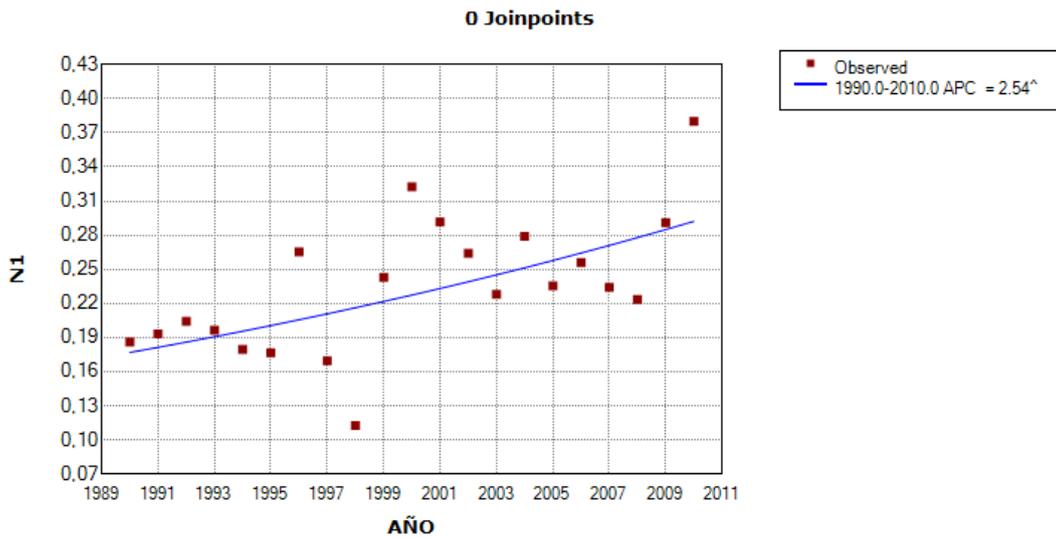
<sup>^</sup> Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
 Final Selected Model: 0 Joinpoints.

Imagen 25: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de pT3 durante el periodo de estudio.



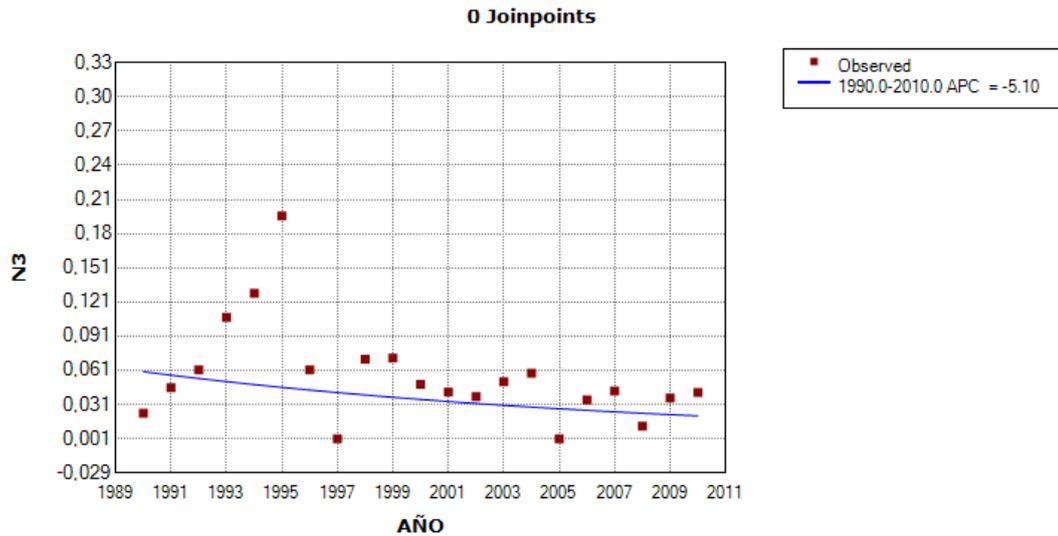
^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

Imagen 26: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de pN1 durante el periodo de estudio.



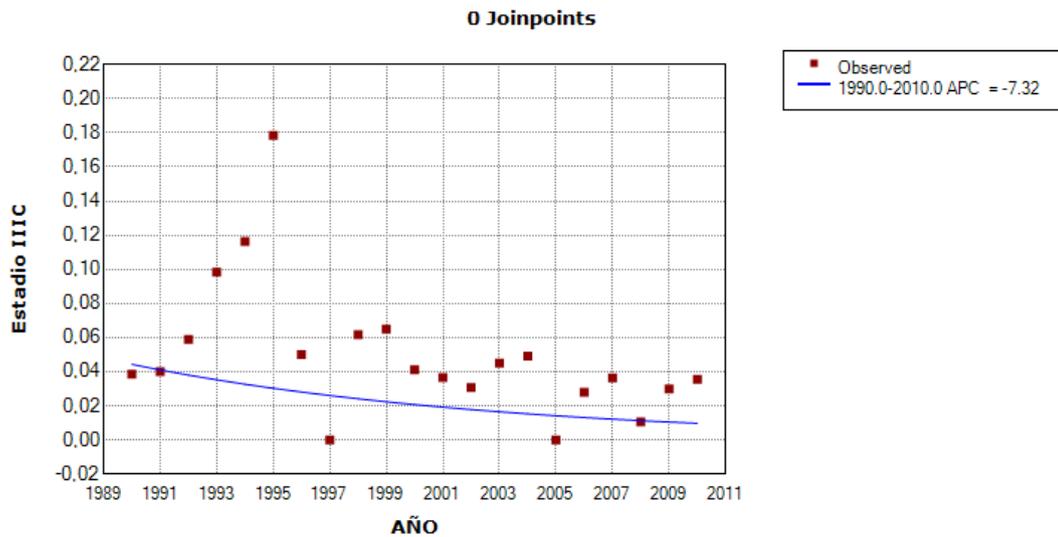
^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

Imagen 27: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de pN3 durante el periodo de estudio.



^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

Imagen 28: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de estadio IIIc durante el periodo de estudio.

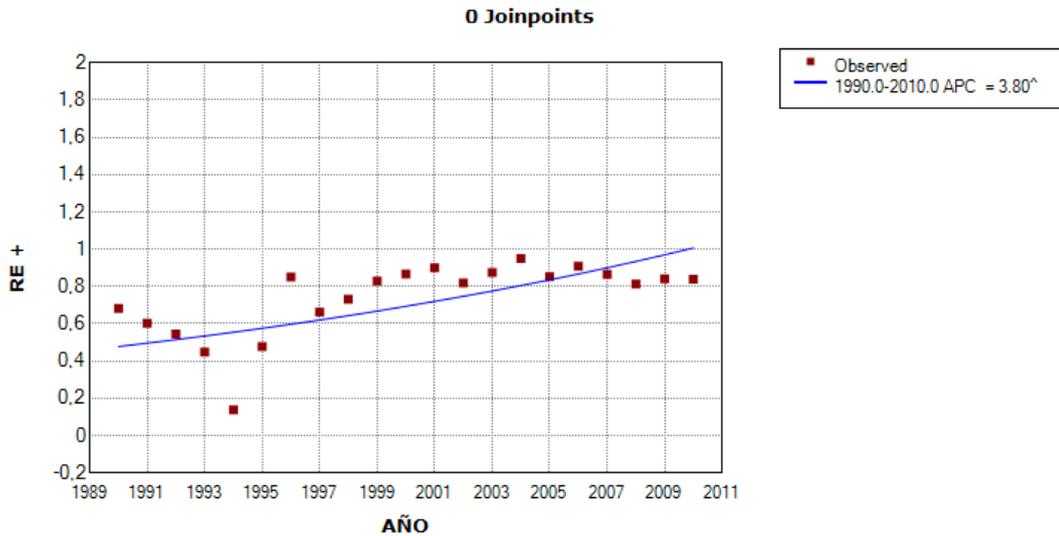


^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

#### 4.3.8 Resultados del análisis de tendencia de la determinaciones de IHQ.

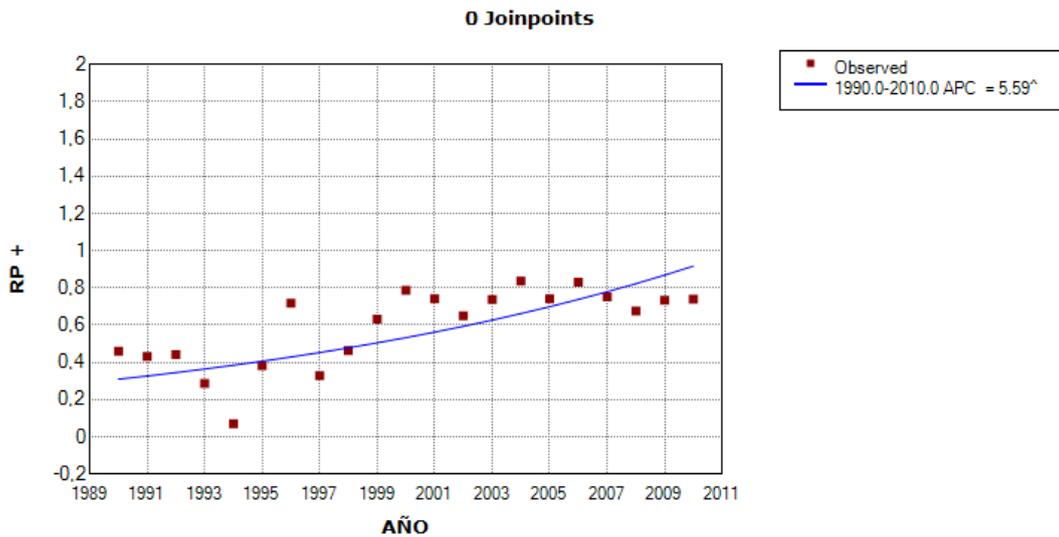
Se ha observado un incremento en la positividad de los receptores de estrógenos (imagen 29) como en los receptores de progesterona (imagen 30) y de negatividad en la determinación de Ki67 (imagen 31) durante los 20 años analizados, coincidiendo con los resultados al comparar ambos periodos de tiempo.

Imagen 29: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de RE positivo durante el periodo de estudio.



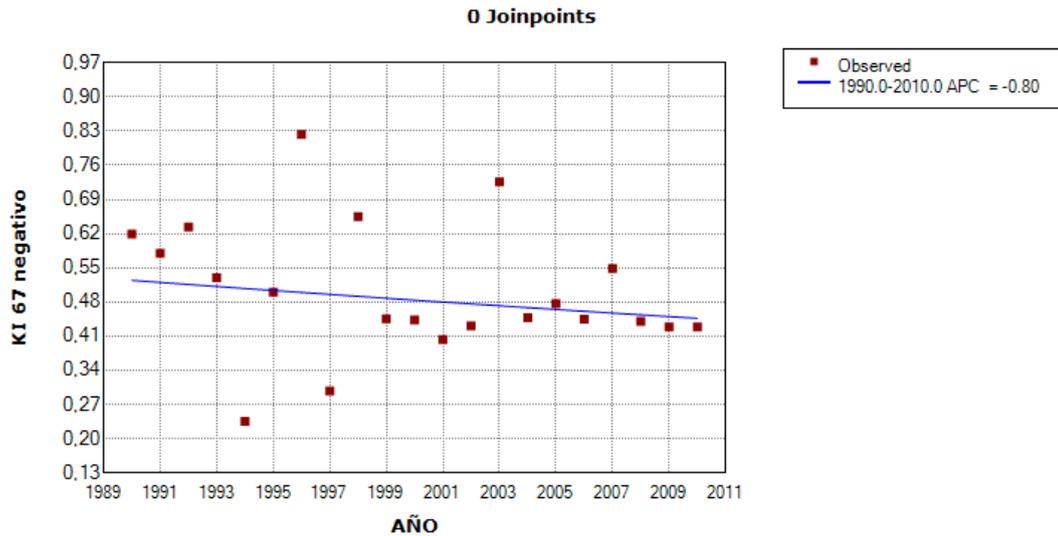
<sup>^</sup> Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

Imagen 30: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de RP positivo durante el periodo de estudio.



<sup>^</sup> Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

Imagen 31: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de Ki67 negativo durante el periodo de estudio.

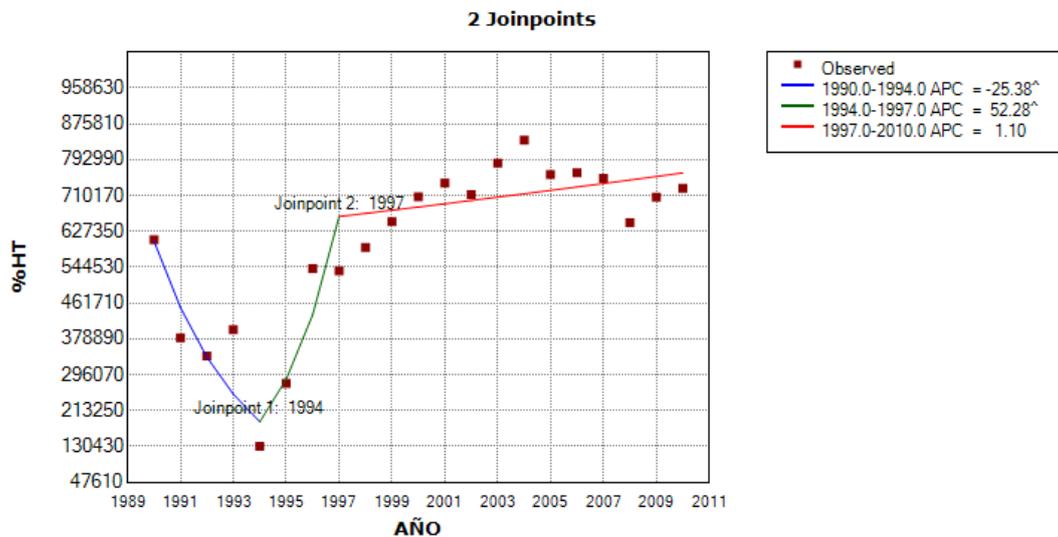


^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

#### 4.3.9 Resultados del análisis de tendencia de tratamiento adyuvante.

La proporción de pacientes que han recibido tratamiento hormonal postoperatorio presentó una tendencia global ascendente (imagen 32). En el análisis se ha detectado un punto de corte significativo con una tendencia descendente inicial que se transformó en ascendente tras el punto de inflexión estimado en el año 1994. Desde el año 1994 la tendencia ascendente presentó dos periodos, en el primero el incremento fue de 52,3 puntos entre 1994 y 1997 y posteriormente de 1,1 puntos hasta el 2010.

Imagen 32: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de tratamiento hormonal postoperatorio durante el periodo de estudio.

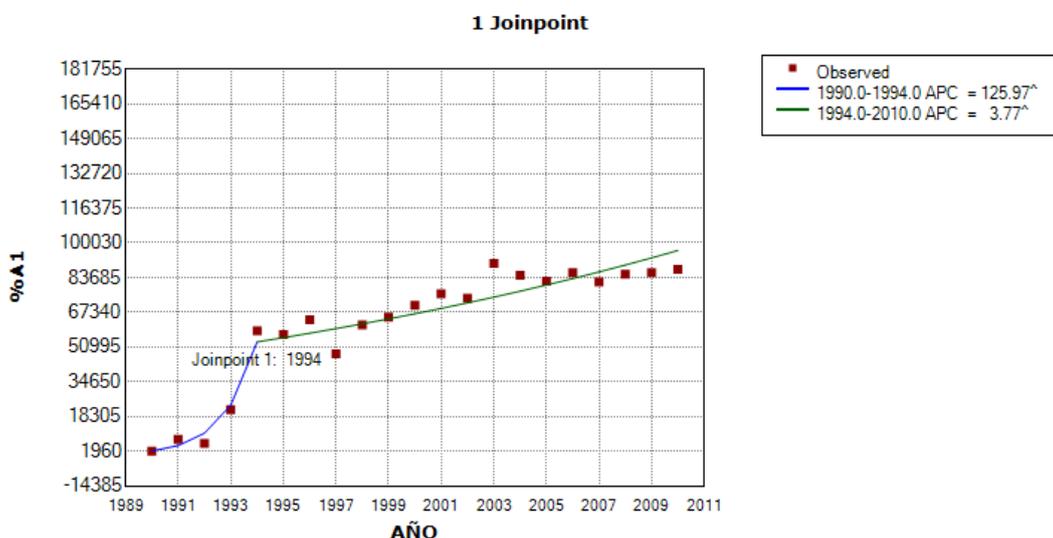


^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 2 Joinpoints.

#### 4.3.10 Resultados del análisis de tendencia de los criterios de calidad.

La tendencia del cumplimiento del criterio de calidad A1, que evalúa el diagnóstico de imagen completo, presenta un incremento global anual medio de 13,6 puntos (imagen 33). Se ha hallado un punto de corte durante la evolución del cumplimiento de este criterio de calidad en el año 1994. El porcentaje de cumplimiento del CdC A1 se incrementó en 123 puntos durante el periodo 1990-1994 y el incremento persistió, aunque con una media anual de 3,8 puntos, desde 1994 hasta el 2010.

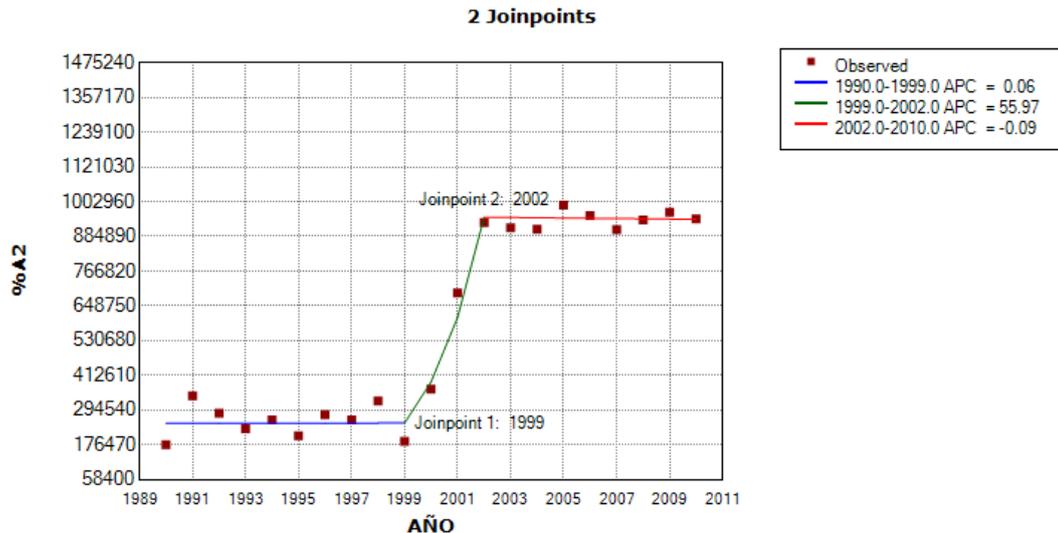
Imagen 33: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de cumplimiento del CdC A1 durante el periodo de estudio.



^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 1 Joinpoint.

La evolución en el cumplimiento del criterio de calidad A2, que analiza el porcentaje de pacientes con diagnóstico histológico preoperatorio, muestra una tendencia ascendente global, con un aumento anual medio de 10 puntos (imagen 34). Se han hallado dos puntos de corte durante los 20 años analizados, entre los años 1990 y 1999 el cumplimiento del CdC A2 es estable (ascenso anual medio de 0,5 puntos), a partir del año 1999 presenta un incremento anual de 56,6 puntos hasta el 2002. En los últimos 8 años analizados la tendencia muestra un mantenimiento en el cumplimiento (descenso de 0,6 puntos) del criterio de calidad A2.

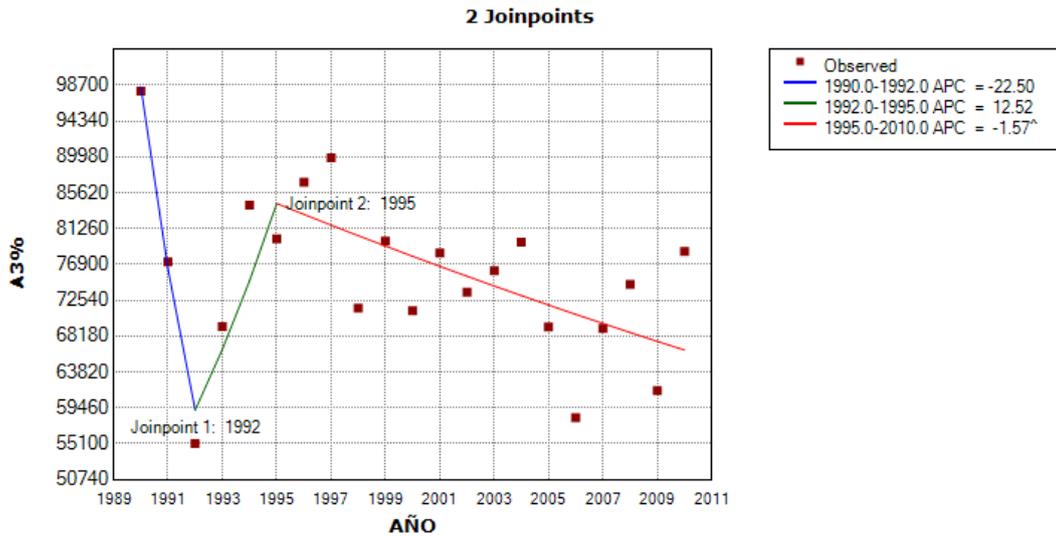
Imagen 34: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de cumplimiento del CdC A2 durante el periodo de estudio.



^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 2 Joinpoints.

El análisis de la tendencia del cumplimiento del criterio de calidad A3, en cuyo caso el tiempo de espera entre la primera consulta y el tratamiento quirúrgico es menor a 6 semanas, presenta un descenso anual de 1,9 puntos en el porcentaje de cumplimiento (imagen 35). Se han hallado dos puntos de corte en el análisis de tendencias y tres periodos diferentes; el primero de descenso (media anual de 22,5 puntos) hasta el año 1992, el segundo describe un giro en la tendencia del cumplimiento que se torna ascendente hasta el año 1995 (incremento medio anual de 12,5 puntos). En el periodo 1995-2010 se describe una estabilidad-descenso débil en el cumplimiento del CdC A3 (descenso anual medio de 1,6 puntos).

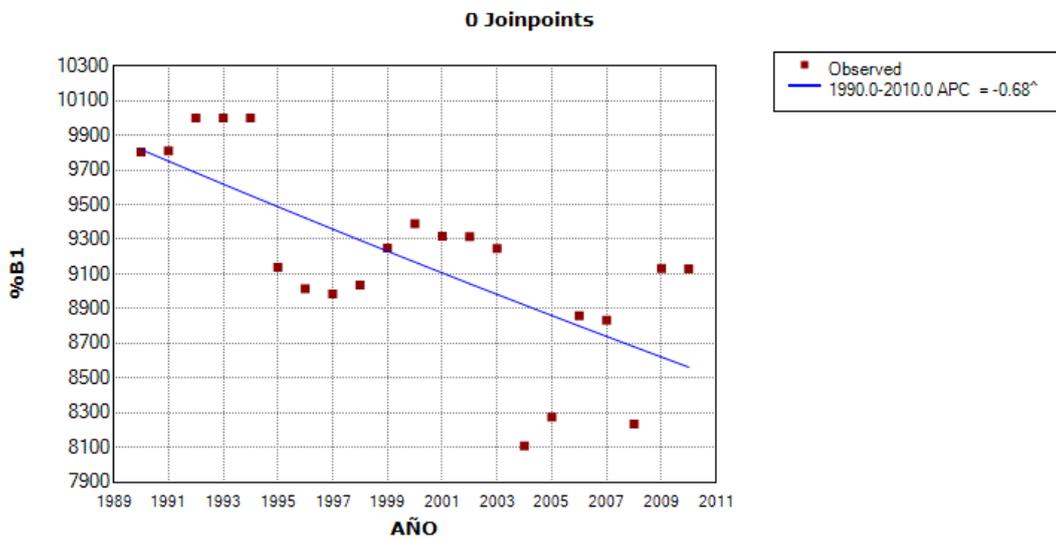
Imagen 35: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de cumplimiento del CdC A3 durante el periodo de estudio.



<sup>^</sup> Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 2 Joinpoints.

El estudio de la tendencia del criterio de calidad B1, cuyo cumplimiento se condiciona a una única intervención para la exéresis del tumor, muestra una tendencia estable (descenso medio anual estimado de 0,7 puntos) en los 20 años analizados (imagen 36).

Imagen 36: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de cumplimiento del CdC B1 durante el periodo de estudio.

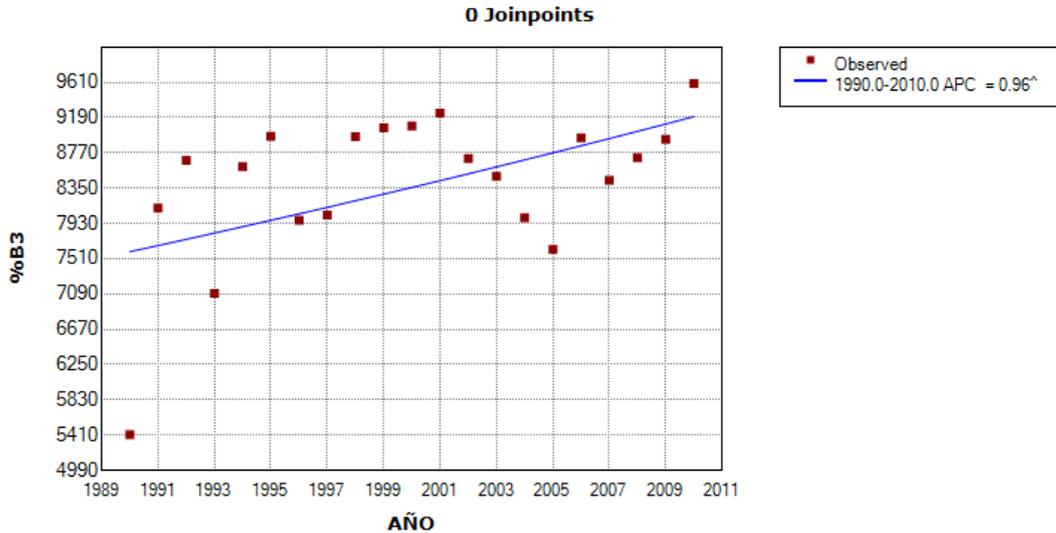


<sup>^</sup> Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

El porcentaje de cumplimiento del criterio de calidad B3, que evalúa la linfadenectomía correcta con obtención de más de 9 ganglios en la linfadenectomía axilar muestra una tendencia estable-ascendente débil (con un

incremento anual medio de 1 punto) durante los 20 años del estudio (imagen 37).

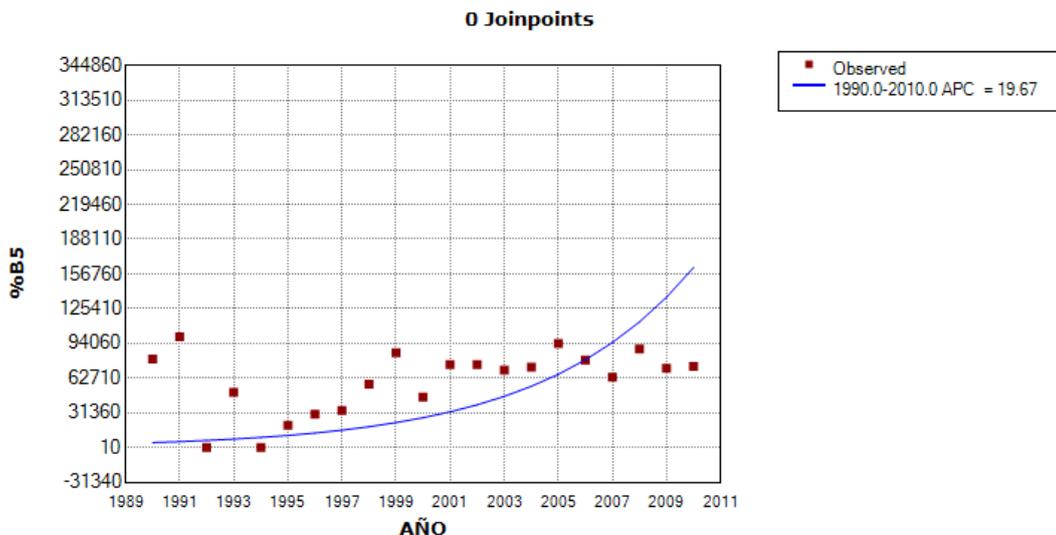
Imagen 37: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de cumplimiento del CdC B3 durante el periodo de estudio.



^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

La tendencia del cumplimiento del criterio de calidad B5, proporción de pacientes con tumores tipo carcinoma in situ menores de 2 cm tratadas con cirugía conservadora, muestra una tendencia global ascendente en su cumplimiento, con un incremento anual medio de 14,9 puntos (imagen 38).

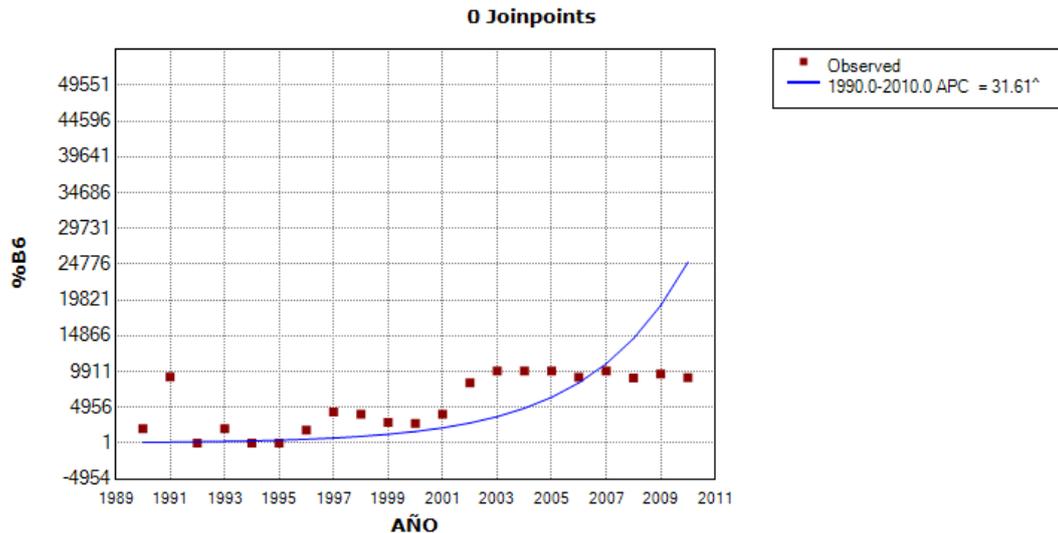
Imagen 38: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de cumplimiento del CdC B5 durante el periodo de estudio.



^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

El análisis de la tendencia del cumplimiento del criterio de calidad B6, evitar la linfadenectomía en carcinomas no infiltrantes, muestra un incremento anual medio estimado de 4,5 puntos en el porcentaje de cumplimiento durante el periodo total del estudio (imagen 39).

Imagen 39: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de cumplimiento del CdC B6 durante el periodo de estudio.

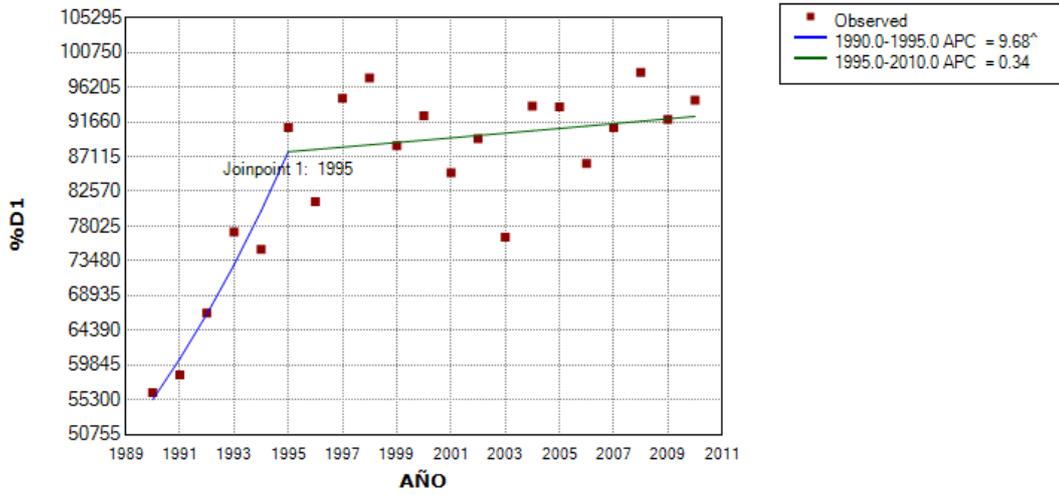


^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

La tendencia del cumplimiento del criterio de calidad D1, que evalúa un seguimiento correcto en las pacientes con estadio I, muestra un incremento global con un aumento anual medio de 2,4 puntos (imagen 40). En la tendencia del cumplimiento del CdC D1 se ha observado un punto de corte en el año 1995 con dos periodos, el primero ascendente entre 1990 y 1995 (aumento anual medio de 13,6 puntos) y el segundo de estabilidad en el cumplimiento (aumento anual medio de 0,3 puntos).

Imagen 40: esquema gráfico del análisis de la tendencia del porcentaje de cumplimiento del CdC D1 durante el periodo de estudio.

### 1 Joinpoint



^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 1 Joinpoint.

## 5-DISCUSIÓN

En los últimos 25 años grupos de trabajo dedicados al cáncer de mama, han aportado datos sólidos para argumentar que el tratamiento del cáncer de mama en un entorno multidisciplinar mejora los resultados de supervivencia.

En 1996, en un estudio publicado por Gillis<sup>131</sup> relativo a supervivencia en mujeres tratadas por cáncer de mama en Escocia entre 1980 y 1989, se objetivó una diferencia significativa a favor del grupo de pacientes intervenidas por cirujanos especializados. En 1998, Roohan<sup>132</sup> en los Estados Unidos de América publicó mejores resultados en la supervivencia a los 5 años, en las pacientes tratadas en hospitales con alto volumen de tratamiento (>150 casos por año). En el 2003 Kingsmore<sup>133</sup> y colaboradores añadieron la variable de los programas de detección precoz de cáncer de mama y concluyeron que el tratamiento quirúrgico adecuado en un entorno multidisciplinar es un factor independiente que modifica los resultados de supervivencia en el cáncer de mama. La influencia de cirujanos o centros con mayor volumen de pacientes y el mejor cumplimiento de los CdC, en el aumento de la supervivencia, se refleja en las conclusiones de la revisión sistemática publicada en 2010 por Gooiker y colaboradores<sup>134</sup>.

En nuestra investigación no hemos analizado la repercusión que pueda tener el cumplimiento de los criterios de calidad en la supervivencia por tratarse de un estudio retrospectivo y describir dos periodos diferentes en el cáncer de mama. Estas diferencias se muestran en términos de diagnóstico precoz, tumores con factores pronósticos más desfavorables y opciones de tratamiento con nuevas terapias dirigidas.

La comisión de derechos de la mujer e igualdad de oportunidades del parlamento europeo en su informe de mayo de 2003 solicitó que toda mujer con cáncer de mama tuviese derecho a ser tratada por un equipo multidisciplinar e instó a los países miembros a establecer una red global de centros certificados y multidisciplinarios de mastología<sup>135</sup>.

Partiendo de una sólida base científica y un aval institucional europeo la implementación de unidades de mama multidisciplinarias en los países europeos se considera de necesario cumplimiento. Este marco teórico no parece tener correspondencia con la situación real, diferencia que queda patente en el artículo publicado por Merck<sup>136</sup> en el año 2005 sobre unidades de mama en los países de la unión europea, en el que se constatan diferentes concepciones y organizaciones de las unidades de mama así como un número inferior al teórico necesario de unidades de mama acreditadas en Europa. En el 2009 Taran y Eggemann<sup>74</sup> coinciden en la heterogeneidad existente entre 9 países europeos estudiados en lo referente a acreditación, configuración y auditoria de las unidades de mama.

En la actualidad podemos considerar que la brecha existente entre el marco teórico y la realidad continúa, ya que en el 2016, EUSOMA realiza un llamamiento para que los legisladores y políticos de toda Europa garanticen, de

forma preferente, el tratamiento del cáncer de mama en unidades de mama multidisciplinares para todos los pacientes europeos<sup>137</sup>.

En España, la encuesta realizada en 2003 por Merck<sup>32</sup> y colaboradores reflejó la situación de las unidades de mama. En la encuesta participaron 164 hospitales, en 131 la patología mamaria era gestionada por cirujanos generales y en 82 centros existía una unidad de mama. Se obtuvo una media de 4,8 cirujanos en los equipos centrales de las unidades de mama y el 60,3 % de los cirujanos afirmaron tener una dedicación preferente y sólo el 8,4% dedicación exclusiva en patología mamaria, lo que presenta un considerable margen de mejora. Del mismo modo el porcentaje de radiólogos y patólogos con dedicación exclusiva fue de 60,3% de los centros sanitarios participantes.

La auditoria periódica de los CdC en una UM es una recomendación establecida y las principales sociedades de mama de España<sup>15</sup>, Europa<sup>63</sup> o Estados Unidos<sup>76</sup> lo consideran un requisito para poder ser acreditadas. Los resultados obtenidos en estas evaluaciones tienen un importante valor interno para la propia UM y posibilitan estudios multicéntricos entre UM a nivel nacional<sup>15</sup> e internacional<sup>138</sup>. La evaluación periódica de los CdC es útil para encontrar puntos de mejora y diseñar estrategias para optimizar el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.

En nuestra investigación se han seleccionado criterios de calidad de los propuestos por EUSOMA, debido al amplio reconocimiento que tiene esta sociedad europea de mastología y al sentido científico que aplica al tratamiento multidisciplinar del cáncer de mama en las UM. Los CdC cuentan con un nivel de evidencia científico, además de un apoyo por el parlamentario europeo y aceptación de la principal sociedad para la defensa de las pacientes afectadas de cáncer de mama, Europa Donna. En nuestro trabajo nos hemos decantado por evaluar la actividad quirúrgica y los criterios que analizan sus resultados.

Al valorar la calidad en el tratamiento del cáncer de mama no se debe ignorar un aspecto fundamental, la calidad percibida por las pacientes. Este análisis se orienta a valorar la calidad del tratamiento quirúrgico y carece de la opinión de las pacientes que lo recibieron, es una limitación de este estudio.

En consonancia con los datos epidemiológicos de Europa<sup>4</sup> y España<sup>5</sup>, en el periodo de tiempo analizado ha aumentado la incidencia del cáncer de mama y han mejorado factores pronóstico, como el tamaño tumoral y la afectación ganglionar severa (pN3)<sup>76,133</sup>. Estos cambios se atribuyen en gran medida a los programas de detección precoz de cáncer de mama<sup>139,140</sup> que se inician y desarrollan desde los años 90. En la bibliografía revisada, el análisis de tendencia mediante el programa Joinpoint regression se ha empleado en estudios epidemiológicos, en el cáncer de mama se ha utilizado para la búsqueda de puntos de corte en la tasa de incidencia<sup>141</sup>. En nuestra opinión el empleo del análisis de tendencia de los criterios de calidad en el cáncer de mama puede ser un recurso aplicable en las unidades de mama, de gran utilidad para la interpretación de los resultados y la optimización del proceso. En nuestra serie de pacientes los resultados del estudio de tendencias de los

principales factores pronósticos en el cáncer de mama (tamaño tumoral, estadio ganglionar avanzado, negatividad de receptores hormonales etc) no han mostrado puntos de corte significativos, lo cual parece aportar garantía a la base de datos empleada.

La posibilidad de poder realizar una revisión sobre el tratamiento del cáncer de mama durante 20 años es posible gracias al registro que se ha realizado en este periodo. EUSOMA<sup>46,62,63</sup> y la SESPM<sup>142</sup> incluyen el requisito de una base de datos para la acreditación de una Unidad de Mama.

En el periodo de estudio el número de pacientes derivados desde la UDPCM a nuestro hospital se ha incrementado con una tendencia ascendente constante como muestra el análisis de tendencia realizado. Se ha observado una disminución del porcentaje de pacientes procedentes de la UDPCM tratadas durante el segundo periodo lo que se justifica por un incremento importante de pacientes de otras procedencias en ese tiempo.

La cirugía de la mama se considera un procedimiento de bajo riesgo de morbilidad, sin embargo, las complicaciones postoperatorias empeoran la calidad de vida de las pacientes y su opinión sobre la calidad del tratamiento quirúrgico<sup>143</sup>. En la literatura revisada el índice de complicaciones tempranas descritas, aunque es muy variable, se estima entre el 3 y el 15% de las intervenciones de mama<sup>143,144</sup>, en nuestro estudio se presenta una cifra similar observándose una reducción significativa de las mismas en el segundo periodo de estudio (periodo A: 17,4% Vs periodo B: 10% - $p < 0,001$ -). En un estudio, de diseño prospectivo, realizado en Dinamarca en el 2005, se objetivó una reducción de las complicaciones postoperatorias inmediatas tras la creación de un centro especializado en patología mamaria que incluía cirujanos especializados en el tratamiento quirúrgico de la mama. En este estudio danés, que incluyó 632 pacientes intervenidas, obtuvieron una reducción significativa de las complicaciones inmediatas (hematoma, infección de herida quirúrgica y necrosis cutánea) que se produjeron por debajo del 2% de las pacientes intervenidas por cirujanos especializados<sup>145</sup>.

Varios autores relacionan la reducción de la estancia hospitalaria con tumores detectados en programas de screening, mayor porcentaje de cirugía conservadora, realización de biopsia de ganglio centinela y tendencia al alta temprana, aunque se reconocen diferencias entre los distintos grupos de trabajo en la cirugía mamaria<sup>146,147</sup>. En nuestro análisis, en los últimos 10 años se ha constatado una reducción significativa de la estancia hospitalaria, tanto en las intervenciones de mayor entidad (mastectomía con linfadenectomía) como en las menos agresivas. Van Dam et al publicaron un estudio en 2013<sup>139</sup>, de diseño prospectivo, en el que tras la introducción de una guía clínica en la UM obtuvieron una reducción significativa de la estancia postoperatoria que fue de 7 días en el 2002 y se redujo a 4,1 días en el 2010. En nuestro estudio se ha obtenido una reducción algo superior (periodo A 9,3 días Vs periodo B 2,7 días) y el análisis de tendencia realizado ha mostrado que esta reducción se

estableció entre 1995 y 2002, manteniéndose estable en los últimos años hasta el 2010.

Observando los resultados de nuestra serie se evidencia que al igual que en los resultados publicados<sup>148,149</sup>, las pacientes tratadas por cirujanos especializados en patología mamaria presentan menor número de complicaciones postoperatorias y también menor estancia hospitalaria. Esta mejoría conlleva reducción de los gastos sanitarios sin repercusión en la calidad del tratamiento.

Durante el periodo analizado se ha constatado una importante mejora en el diagnóstico preoperatorio completo de las pacientes. Por medio de la incorporación de pruebas complementarias (estudio ecográfico completo y la RM) y la normalización del estudio histológico de los tumores en el periodo preoperatorio, se ha alcanzado un mayor nivel de conocimiento del estado de la enfermedad antes del tratamiento quirúrgico. La realización de las pruebas complementarias y el estudio histológico implica la interacción entre cirujanos, radiólogos y patólogos con dedicación preferente en patología mamaria que deben de estar bien coordinados en un equipo multidisciplinar. En Italia, Conti et al publicaron en el año 2006<sup>149</sup>, los resultados de una auditoria realizada a varios hospitales italianos sobre criterios diagnósticos, tras la instauración de los programas de detección precoz. En sus resultados obtuvieron un mayor porcentaje en la realización de biopsia preoperatoria durante los últimos años, (pasando del 73 % en el 2000 al 81% en el 2003). También en Canadá, según los datos publicados en 2013, la participación de cirujanos dedicados a la mama en reuniones formativas multidisciplinarias derivó en una mejora en el porcentaje de biopsia preoperatoria (pasando del 73% al 92%)<sup>78</sup>. En nuestra serie, existe un cambio significativo en la tendencia de cumplimiento del CdCA2, que analiza el porcentaje de pacientes con diagnóstico histológico preoperatorio, entre los años 2000 y 2002 coincidiendo con la incorporación de los cirujanos de mama a la unidad multidisciplinar y la acreditación de nuestra UM. En el periodo 90-99 el porcentaje de pacientes con diagnóstico histológico preoperatorio fue 26,2% y aumentó al 89,3% en el periodo 2000-2010, alcanzando el estándar propuesto por EUSOMA (80%), mostrando una tendencia estable durante los últimos años analizados.

El tributo de este mayor arsenal diagnóstico puede ser el alargar el tiempo de espera antes de la cirugía, pero es reconocido que esto no tiene impacto en el pronóstico siempre que sea dentro de un periodo razonable<sup>150</sup>. Estos cambios producidos durante el segundo periodo de estudio (ecografía mamaria y axilar, resonancia magnetica, biopsia preoperatoria, IHQ) justificarían el peor resultado en el criterio de calidad que evalúa el tiempo de espera, A3, que es recomendado por EUSOMA. Estos resultados son similares a los del estudio prospectivo multicéntrico publicado en 2017, que incluyó 604 pacientes tratadas en Francia de cáncer de mama. Héquet<sup>151</sup> y sus colaboradores concluyeron que la realización de más de una exploración complementaria en el periodo diagnóstico, se relacionó con el peor

cumplimiento del criterio que evalúa el tiempo de espera hasta el tratamiento quirúrgico, propuesto por EUSOMA.

Con respecto al CdC B1, que evalúa la realización de una única intervención quirúrgica para el tratamiento del tumor, hemos obtenido resultados similares a los de un estudio publicado en 2015, que incluía más de 30.000 pacientes de 22 centros tratados entre 2006 y 2012. En este estudio se describió también un descenso en el cumplimiento de este CdC (única intervención quirúrgica para el tratamiento del tumor) tras la acreditación de las Unidades de Mama por EUSOMA<sup>79</sup>, permaneciendo su cumplimiento por encima del standard propuesto. Los resultados de nuestro análisis muestra un descenso del CdC B1 en el segundo periodo (pasando del 94,8% al 88,8%), manteniéndose por encima del objetivo propuesto por EUSOMA (80%). Los autores justificaron el descenso en el cumplimiento de este CdC con la mayor intención de cirugía conservadora. Según nuestro registro tras la creación de la UM, con cirujanos especializados, la proporción de tratamiento quirúrgico conservador se ha incrementado en un 2,3% (A: 56,5% vs B: 58,8%). Otro factor que ha podido influir en el descenso del cumplimiento del CdC B1, motivando una segunda intervención quirúrgica, es el cambio en la definición de borde afecto durante las dos décadas del estudio. En los estudios que incluyen gran número de pacientes se estima que un 25% de los pacientes intervenidos con técnicas conservadoras requiere una reexcisión para garantizar bordes libres de tumor<sup>152,153,154</sup>. Se han identificado varios factores de riesgo que pueden influir en obtener un margen de resección insuficiente tras cirugía conservadora como la edad menor de 45 años, el tamaño tumoral mayor de 2 cm, los tipos histológicos lobulillar o carcinoma intraductal, la especialización de cirujanos y el mayor número de pacientes tratadas<sup>155,156</sup> aunque ninguno de ellos cuenta con un nivel evidencia científica en la actualidad.

En el 2014, basado en un metanálisis que incluyó 33 estudios y más de 28.000 pacientes, Society of Surgical Oncology y American Society for Radiation publicaron una guía de consenso sobre la definición de borde libre de tumor en la pieza de resección de los tumores infiltrantes de mama. En este documento, ampliamente aceptado y de referencia en la actualidad, se acepta el borde libre de tumor cuando las células tumorales no contactan con la tinción de las células del borde de la pieza, en inglés no tumor on ink<sup>111</sup>. Del mismo modo en la guía publicada en 2016<sup>112</sup>, se alcanzó un consenso para la definición de borde libre en 2mm para el carcinoma intraductal in situ, tratado con cirugía conservadora y RT postoperatoria.

En nuestro trabajo, tras la dedicación preferente de los cirujanos a la mama se ha observado un aumento en el porcentaje de tratamiento quirúrgico conservador global (periodo A: 56,5% Vs periodo B: 58,8% ) y una mejora, que ha alcanzado la significación estadística, en el porcentaje de tratamiento conservador en tumores in situ menores de 2 cm, analizado en el criterio B5 (A: 57,1% Vs B: 74,3% p:0,012 –objetivo propuesto por EUSOMA 80%-). En el

tratamiento conservador de los tumores infiltrantes menores de 3 cm, analizado en el criterio B4, se ha obtenido un menor cumplimiento en el segundo periodo (A: 67,1% Vs B: 62,5% -objetivo propuesto por EUSOMA 70%-). Estos datos muestran un considerable margen de mejora tanto en los resultados globales de tratamiento conservador como en los tumores infiltrantes de menor tamaño (< 3 cm, analizados en el CdC B4), lo cual ratifica el valor del análisis de la calidad del tratamiento aplicado y obliga a plantear medidas a los cirujanos para mejorar los resultados en el futuro. En los resultados publicados por Zork<sup>81</sup> en Norteamérica y McDermott<sup>77</sup> en el Reino Unido, en el que incluyeron 81.000 pacientes, la dedicación preferente de los cirujanos y el mayor volumen de intervenciones de mama se ha relacionado con un mayor porcentaje de tratamiento conservador.

Respecto a la reconstrucción tras la mastectomía, al comparar porcentualmente ambos periodos las reconstrucciones han sido menos en el segundo periodo del estudio ( 39% de los pacientes entre 1990 y 1999 Vs 25,7% de los pacientes entre el 2000 y 2010  $p < 0,0001$ ). El análisis de tendencia del número de reconstrucciones por año describe un punto de inflexión entorno al año 1997 con una tendencia previa ascendente y descenso progresivo hasta el final del periodo de estudio en el número de reconstrucciones realizadas. A mediados de la década de los noventa, se instaura la contraindicación relativa para aquellas pacientes sometidas a radioterapia de la pared torácica (en reconstrucciones diferidas) o para las pacientes en las que se preveía terapia de radiación (en reconstrucciones inmediatas)<sup>157</sup>, por la alta incidencia de complicaciones y merma en los resultados estéticos<sup>158,159,160</sup>. El punto de inflexión localizado en el año 1996, en el análisis de la tendencia de las reconstrucciones por año, puede ser justificado por la contraindicación de la reconstrucción en pacientes con RT posterior. Sumado a los cambios en la indicación de la reconstrucción durante el periodo de estudio, en nuestra opinión el descenso significativo en el porcentaje de reconstrucción tras mastectomía ha podido verse influenciado por otros factores como la mayor media de edad de las pacientes en el segundo periodo (A: 57 años Vs B:60 años  $p < 0,0001$  ). Analizando la edad de las pacientes tratadas mediante mastectomía y reconstrucción se han hallado diferencias entre ambos periodos; en el primer periodo se realizaron 292 mastectomías (la media de edad de las pacientes fue 58 años) de las cuales 80 pacientes (27,4%) tenían más de 65 años, en el segundo periodo se realizaron 499 mastectomías (la media de edad de las pacientes fue 64 años) de las cuales 240 pacientes (48,1%) eran mayores de 65 años. La media de edad de las pacientes a las que se les realizó la reconstrucción fue similar en ambos periodos (A: 50 años y B: 51 años). En los resultados publicados por Zork<sup>81</sup> et al en el 2008, la inclusión de cirujanos especializados en mama se relacionó con mayor tasa de cirugía conservadora y realización de BSGC. En su análisis no hallaron diferencias significativas en las características demográficas de las pacientes, ni tampoco en el porcentaje de reconstrucción tras mastectomía que

fue del 29%, en ambos periodos (periodo 1997-2002 en el que las pacientes fueron intervenidas por cirujanos generales y el periodo 2003-2008 en el que fueron intervenidas por cirujanos de mama)<sup>81</sup>.

La mejora de las habilidades quirúrgicas queda patente al considerar el CdC B3, que evalúa la linfadenectomía con obtención de más de 9 ganglios, cuyo cumplimiento pasa del 81,6% al 87,8% y describe una tendencia ascendente continua, tras la dedicación preferente de los cirujanos a la patología de la mama. Nuestros resultados contrastan con los publicados en 2015<sup>79</sup> y 2017<sup>138</sup>, en las que se analizó el cumplimiento de los CdC antes y después de la acreditación de 22 UM por EUSOMA, observando un descenso en el cumplimiento de la obtención de más de 9 ganglios en las linfadenectomías realizadas, aunque se mantuvo por encima del estándar propuesto. En la publicación de 2015<sup>79</sup>, liderada por vanDam, Tomatis y Marotti, en la que se comparan porcentajes antes y después de la acreditación, el cumplimiento del CdC que evalúa la obtención de >9 ganglios en la LA desciende del 91,5% al 89,4% valor de p 0,003. En la publicación de 2017<sup>138</sup>, en la que aportan porcentajes anuales de cumplimiento de los CdC, la LA con más de 9 ganglios alcanza el 90,4% de cumplimiento en el 2010 y desciende hasta el 79,7%, por debajo del estándar propuesto por EUSOMA en 80%, en el 2013. En ambas publicaciones analizaron más de 30.000 pacientes y citaron el descenso progresivo en la indicación y realización de LA para justificar el empeoramiento en el cumplimiento de este CdC. En nuestra serie la especialización de los cirujanos ha mejorado el cumplimiento del CdC B3, en ambos periodos el número de LA fue cercano a 630, pero al igual que en los estudios citados se ha observado un descenso en la realización de LA pasando del 94% al 52,3% en las pacientes del segundo periodo. Cabe reseñar que en el periodo previo a la BSGC se precisaba la LA, para la evaluación ganglionar, que se realizaba al resear carcinomas infiltrantes. Además del consistente efecto de la BSGC en la disminución de la indicación de la LA, en los últimos años también han influido los resultados del ensayo clínico ACOSOG Z11 y el debate sobre la indicación de BSGC en las pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, aunque estas no han influido en el periodo de estudio por ser más recientes. Al igual que nuestros resultados, varios autores han obtenido mejora en la obtención de > 9 ganglios en la LA, tras la especialización de cirujanos en patología mamaria<sup>145,149,161</sup>.

La realización de la biopsia del ganglio centinela obliga a desarrollar un entorno multidisciplinar donde los Cirujanos de Mama interactúan con Radiólogos, Patólogos y especialistas en Medicina Nuclear. Los cirujanos dedicados a la mama han incorporado la técnica del ganglio centinela a sus recursos y con ello se ha conseguido disminuir la morbilidad que supone una linfadenectomía axilar, sin repercutir en la calidad del tratamiento oncológico. Los resultados del análisis de la correcta indicación de la BSGC, analizados en

el segundo periodo mediante el CdC B2, han mostrado un cumplimiento del 92%, alcanzando el estándar propuesto por EUSOMA (90%).

Bajo el prisma del abordaje multidisciplinar, la capacidad de integrar la BSGC en los recursos de nuestra UM desde el 2001 conlleva al mejor cumplimiento del CdC B7, que evalúa la eficiencia de la biopsia del ganglio centinela. El CdC B7 analiza la abstención de realizar la LA en pacientes que no presentaron afectación tumoral de ganglios axilares en el examen patológico final. En el segundo periodo, donde se realizaba BSGC a las pacientes sin sospecha clínica ni radiológica de afectación axilar, la abstención de la LA y el cumplimiento del CdC B7, resulta en un 95% superando el objetivo propuesto por EUSOMA en 80%.

Se considera que la evaluación de los resultados de las Unidades de Mama, con su correspondiente control de los indicadores de calidad, debe ser continua y estandarizada, realizándose una o dos veces por año, y si se realiza por profesionales externos a la Unidad, como en el modelo de NAPBC<sup>18</sup>, podría considerarse de mayor credibilidad. EUSOMA considera indispensable la monitorización de los CdC y la revisión anual de su cumplimiento para que las UM puedan optar a ser acreditadas por la Sociedad Europea de Mastología<sup>138</sup>.

La publicación del grupo EUSOMA, liderada por van Dam, Tomatis, Marotti et al, en 2015, analiza la evolución del cumplimiento de los CdC tras la acreditación de las UM por EUSOMA desde el 2006 hasta el 2012<sup>79</sup>. Seleccionaron 13 CdC, de los cuales 7 se han analizado en nuestra serie; diagnóstico histológico preoperatorio (CdC A2), única intervención para la exéresis tumoral (CdC B1), LA con > 9 ganglios extraídos (CdC B3), cirugía conservadora en carcinomas invasivos < 3 cm (CdC B4), cirugía conservadora en carcinomas in situ < 2 cm (CdC B5), abstención de LA en carcinomas in situ (CdC B6) y RT tras cirugía conservadora (CdC C1). En sus resultados constatan una reducción del cumplimiento de dos CdC tras la acreditación de las UM; la única intervención para exéresis tumoral, similar a nuestros resultados y la LA con obtención de más de 9 ganglios. El cumplimiento de la obtención de más de 9 ganglio en la LA ha mejorado en nuestra serie, tras la incorporación de los cirujanos a la UM. En los dos CdC que analizan el tratamiento quirúrgico conservador (carcinomas infiltrantes <3 cm y carcinomas in situ < 2 cm), las UM incluidas obtienen un aumento en su cumplimiento. Cabe decir que el cumplimiento de estos dos CdC ya superaba el estándar propuesto por EUSOMA en el periodo previo a la acreditación, lo cual demuestra el alto nivel de calidad de tratamiento en el cáncer de mama en las UM acreditadas. Los resultados publicados en este estudio en el que se constata un aumento en el cumplimiento de los CdC que analizan; el diagnóstico histológico preoperatorio, la abstención de LA en carcinomas in situ y la correcta administración de RT tras cirugía conservadora, coinciden con los obtenidos en nuestra investigación.

Van Dam y colaboradores<sup>139</sup> publicaron en el 2013 un análisis prospectivo de las pacientes intervenidas en la UM del Hospital Sint Augustinus

entre 2002 y 2010, con intención de evaluar la influencia de la implementación de una guía clínica, que incluía la auditoria de los CdC en su hospital. Hallaron un aumento en el cumplimiento de los CdC; diagnóstico histológico preoperatorio, cirugía conservadora, LA con obtención de > 9 ganglios y abstención de LA en carcinomas in situ en las pacientes tratadas en el periodo entre 2006 y 2008, en el que incorporaron la guía clínica. También obtuvieron mejores resultados de satisfacción y calidad percibida del tratamiento administrado por las pacientes.

A nivel nacional varias sociedades y grupos de trabajo han incorporado sistemas de auditoria a sus UM tras ser acreditadas. En Alemania Kowalski et al<sup>140</sup> presentaron en el 2015, un estudio en el que sociedades de oncología y patología mamaria alemanas analizan los resultados de 218 UM acreditadas e incluyen más de 190.000 pacientes entre 2009 y 2012. Obtuvieron mejoría de los CdC; diagnóstico histológico preoperatorio, RT tras cirugía conservadora y un descenso en el tratamiento quirúrgico conservador de los tumores T1 (menores de 2 cm) que fue del 87,1% en el 2009 y de 85,3% en el 2012.

Recientemente el grupo NABON, que asume la auditoria a las UM de Holanda, publicó un estudio en el que analizaron los resultados de 92 hospitales y más de 56.000 pacientes. Obtuvieron mejoría en la mayoría de los 32 criterios analizados, respecto a los criterios quirúrgicos esta mejoría se produjo en la proporción de biopsia preoperatoria, el tiempo de espera menor a 5 semanas y la tasa tratamiento conservador desde el 2011 al 2014<sup>69</sup>. Refieren haber encontrado diferencias entre los diferentes hospitales en la realización de RM preoperatoria y en la cirugía de reconstrucción postmastectomía.

En USA el NAPBC, relaciona la acreditación y el continuo control de los indicadores de calidad, con el elevado cumplimiento de los estándares y un alto nivel de desarrollo y optimización de múltiples aspectos (detección precoz, tratamiento administrado y resultados oncológicos) en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama<sup>76</sup>.

Nuestra investigación ha analizado los resultados de un único hospital y consideramos que ha sido de utilidad para conocer la influencia de cirujanos con dedicación preferente a la patología mamaria en los resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Se ha constatado una reducción significativa en las complicaciones postoperatorias y la estancia hospitalaria de las pacientes tras la especialización de los cirujanos en mastología. Con la adscripción de cirujanos con dedicación preferente a la UM, se ha obtenido un aumento en el cumplimiento de 6 criterios de calidad de los 12 evaluados y también se ha alcanzado el cumplimiento de los estándares propuestos en; el porcentaje con diagnóstico histológico previo a la cirugía, la correcta indicación del ganglio centinela y en la abstención de linfadenectomía en ausencia de afectación ganglionar axilar. La utilidad de la realización de nuestra auditoria queda patente al detectar puntos de mejora en lo referente al tiempo de espera hasta el tratamiento quirúrgico y en la tasa de cirugía conservadora. Nuestro estudio, a pesar de ser un análisis retrospectivo, ratifica la necesidad de un

análisis periódico de la base de datos de la Unidad de Mama, con intención de evaluar todo el proceso y los resultados obtenidos, para garantizar un óptimo empleo de los recursos y un tratamiento de alta calidad a las pacientes.

## **6-CONCLUSIONES**

-Las pacientes intervenidas por cirujanos con dedicación preferente a patología mamaria han presentado menor número de complicaciones y una estancia hospitalaria postoperatoria más breve.

-La incorporación a una Unidad Multidisciplinar de Mama de cirujanos con dedicación preferente a la patología mamaria ha producido mejoría en los criterios de calidad que evalúan la idoneidad del diagnóstico, la correcta indicación y realización del tratamiento de los ganglios axilares y el adecuado seguimiento postoperatorio.

-Mediante la evaluación de los criterios de calidad se han detectado puntos de mejora en el tiempo de espera para la intervención y en el porcentaje de tratamiento quirúrgico conservador aplicado a las pacientes.

## 7-ANEXOS

### ANEXO 1: Aprobación del proyecto de investigación por el Comité Ético de Investigación Científica.



#### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña OLGA DÍAZ DE RADA PARDO, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra

#### CERTIFICA

Que este Comité, de conformidad con la Orden Ley 14/2007, de 4 de julio, de Investigación Biomédica, por la que se regulan los proyectos de investigación, y con el resto de la normativa aplicable, ha evaluado en sesión plenaria del día 6 de junio de 2018, la propuesta para la realización del estudio:

<b>Pyto2018/42</b>	
Evolución de los criterios de calidad en la cirugía del cáncer de mama	
Protocolo presentado el 30may2018	
Presentado por: <b>Joseba Ibai Otegi Altolagirre</b>	Centro: Complejo Hospitalario de Navarra

Procede emitir **INFORME FAVORABLE** para la realización de dicho proyecto, dado que el Comité ha considerado que se ajusta a las normas éticas esenciales y a los criterios deontológicos necesarios para el desarrollo del mismo.

El CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

Que a la fecha de aprobación de dicho ensayo, la composición del CEIC era la siguiente:

Presidente:	Jesús M <sup>a</sup> Arteaga Coloma	Nefrología
Vicepresidente:	Antonio Viúdez Berral	Oncología Médica
Secretaria:	Olga Diaz de Rada Pardo	Med. Prevent. y Salud Pública
Vocales:	Idoia Gaminde Inda	Sociología
	José Juan Rifón Roca	Hematología
	Victoria Gonzalez Toda	Asoc. Cons. Sta. M <sup>a</sup> la Real
	Isabel Gil Aldea	Farmacología Clínica
	Raquel Astiz Lizarraga	Farmacia
	Javier Sánchez Ruiz de Gordo	Neurología
	Alicia Resano Gurpegui	Enfermería

Y para que así conste, expido el presente certificado en Pamplona, a 8 de junio de 2018

Fdo.:



Nafarroako Gobernua  
Gobierno de Navarra  
Ikerketa Klinikorako Batzarde Etikoa  
Comité Ético de Investigación Clínica

08 JUN 2018

Irteera zk.:

Salida N.º:

367

ANEXO 2: Fichero File Maker para la base de datos.

[ CARCINOMA DE MAMA ]		Hospital
<b>FILIACION</b> Nombre: _____ Nº NF: _____ Tel: _____		
Fonacón: _____ Edad: _____ M/H: _____ Procedencia: _____ Natural: _____		
<b>ANTECEDENTES</b>		
Menop: <input type="checkbox"/> NP Embaraz: <input type="checkbox"/> NParitos: <input type="checkbox"/> Edad 1º E: _____ Lactancia: <input type="checkbox"/> Menop: <input type="checkbox"/> Per. Est: _____		
Tpo hormonal: _____ Tfbonomi: <input type="checkbox"/> Radiación: <input type="checkbox"/> Ant Per Mam: <input type="checkbox"/> Benig: _____ Malign: _____		
Anticánci.mama.melig: _____ Parentesco: _____ Años: _____ Otro familiar: _____		
Anticánci.hed: _____ Parentesc: _____ Ant.Carc.Ovario: <input type="checkbox"/> Ant.Carc.Ovar.Paren: _____		
<b>CLÍNICA</b> * Síntoma: _____ Tº Demora: _____ Evolución: _____		
<b>EXPLORACION</b> Tamaño Mama: _____ Tamaño Tumor: _____ Límites: _____ Dureza: _____ Fijo: _____		
Mama: <input type="checkbox"/> Mama Ovarista: _____		
<b>PIEL</b> Retracción: <input type="checkbox"/> Edema: <input type="checkbox"/> Erro: <input type="checkbox"/> Equim: <input type="checkbox"/> Úlcera: <input type="checkbox"/> Pezón: _____		
<b>SEGREGACION</b> Color: _____ Espontánea: <input type="checkbox"/> Expresión Di: _____ Cantidad: _____		
<b>GANGLIOS</b> Axila: _____ NP: _____ Suprclav: <input type="checkbox"/> Axil.contra: <input type="checkbox"/>		
<b>CONSTITUCION</b> Talla: _____ Peso: _____ BMI: _____		
<b>EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS</b> Mamog: <input type="checkbox"/> Papan Mamog: _____ RM: <input type="checkbox"/>		
Camb por RM: <input type="checkbox"/> Medida Mama: <input type="checkbox"/> Piel Mamog: _____ Localización: _____ Pezón Mamog: _____		
Eco Mama: _____ Citol. Pnc: _____ Biopsia previa: _____ Histo: pnc: _____		
Pa: <input type="checkbox"/> GGT: <input type="checkbox"/> LDH: <input type="checkbox"/> Ca15.3: <input type="checkbox"/> CEA: <input type="checkbox"/> Eco.Ar.pnc: _____		
Rx.torax: _____ Eco.hed: _____ G.osea: _____ TAC.T.A: _____ T.M.C: _____ EST-C: _____		
<b>TRATAMIENTO</b> Quirúrgico: <input type="checkbox"/>		
Neoadyuvancia: <input type="checkbox"/> Fecha Diagnos: _____ Tº Diagnos: _____ Fecha Tto: _____ Demo tto: _____		
Gang Cent: <input type="checkbox"/> Tec Quirúrg: _____ Tec Localiz: _____ Motiv Mastec: _____ Estancia: _____		
Tipo Impl: _____ Tam Impl: _____ C. Plast: _____ Comp: _____ Mastopexia: _____		
Quimiot Adyuv: <input type="checkbox"/> Protocolo: _____ Hormonal: _____ Radioterapia: _____ Dosis mamaria: _____		
Dosis axilar: <input type="checkbox"/> Suprclav: _____ Mamaria Int: _____ Boost: <input type="checkbox"/> Otros: _____		
Tipo de Cirugía: _____ Comp Recon: _____ Cirug Profilac Contr: <input type="checkbox"/> BRCA1: <input type="checkbox"/> BRCA2: <input type="checkbox"/>		
<b>ANATOMIA PATOLOGICA</b> NP AP: _____ AP tamaño: _____ AP tipo: _____ Crechtráctud: _____		
CIS: <input type="checkbox"/> MicroinADCS: <input type="checkbox"/> NP Ganglions: _____ Gang Invas: _____ Tipo afect Gang: _____		
Grado Núcle: <input type="checkbox"/> Grado Hist: <input type="checkbox"/> Est de Borde: _____ Tto Borde: _____ Infiltración: _____		
Patrón asociado: _____ Permeac Vasc: _____ Necrosis: <input type="checkbox"/> TNM-P: _____ EST-Papil: <input type="checkbox"/>		
<b>MARCADORES BIOLÓGICOS</b> DNA: _____ Clonema: _____ fase S: <input type="checkbox"/> G2M: _____ G0-G1: <input type="checkbox"/>		
Recept Est: <input type="checkbox"/> Recep Pncg: <input type="checkbox"/> erb-B2: <input type="checkbox"/> wh 33: <input type="checkbox"/> Androg: _____ OS-6: _____		
PI3: <input type="checkbox"/> BCL 2: <input type="checkbox"/> Ki 67: _____ E-caderina: _____ EGFR: _____ Fenot: _____		
<b>EVOLUCION</b> Ut Revis: _____ Estado Actual: _____ Ut Mamog: _____ Ut Ca15.3: <input type="checkbox"/> Complevis: _____		
Fech USA: _____ Ut Eco Axil: _____		
Recidiva: <input type="checkbox"/> Fech Recidiv: _____ Tº Recid: _____ Fech cort: _____ Tº cort: _____		
Contro: _____ Progresión: <input type="checkbox"/> Fech Metast: _____ Primera met: _____ Ca 15.3 sang: _____ SJE: _____		
Tº Evolución: _____ Tº Evolución Res: _____ Tº Evid Cort: _____ Tipo de Cirugía Cort: _____ D. Gent cort: <input type="checkbox"/>		
<b>LOCALIZACION DE LAS METASTASIS</b>		
Osea: <input type="checkbox"/> Hepática: <input type="checkbox"/> Cerebral: <input type="checkbox"/> Pulmonar: <input type="checkbox"/> Ocular: <input type="checkbox"/> Otro: _____		
Estius por enf: _____ Fech Estius: _____ Supervivencia: _____		
<input type="button" value="Contra lateral"/> <input type="button" value="Recidiva local"/> <input type="button" value="Estadística"/> <input type="button" value="Listado"/> <input type="button" value="Cerrar"/>		
<b>OBSERVACIONES</b>		
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
<b>FOTOGRAFIAS</b>		
<input type="checkbox"/> Preoperatorio <input type="checkbox"/> Ecografía <input type="checkbox"/> Histología <input type="checkbox"/> Reconstrucción <input type="checkbox"/> Ganglio Centinela <input type="checkbox"/> Mamografía <input type="checkbox"/> Arpon <input type="checkbox"/> Postoperatorio <input type="checkbox"/> Complicaciones		
PCNA: <input type="checkbox"/> PE3: <input type="checkbox"/> PE5: <input type="checkbox"/>		

### ANEXO 3: Técnica de hibridación FISH empleada.

La técnica se basa en la hibridación de una sonda de ADN marcada con una sustancia fluorescente sobre su secuencia complementaria del genoma, bien sobre metafases o sobre núcleos en interfase. Para el estudio se utilizó el kit PathVysion HER-ADN Probe Kit de VYSISPOP.

En la técnica se emplearon cortes de tejido tumoral de 4 micras sobre la cara positiva de portaobjetos organosilados (superfrost) para evitar que el tejido se despegara durante el ensayo.

Los pasos de la técnica fueron:

- Desparafinado del tejido.
- Pretratamiento.
- Hibridación.
- Lavados
- Enumeración de señales.

#### -DESPARAFINADO DEL TEJIDO

La *desparafinación* del tejido se realizó sumergiendo los portaobjetos en Xilol (2 lavados de 5 minutos cada uno) y alcohol absoluto (también 2 lavados de 5 minutos cada uno). *Con el fin de eliminar* la matriz extracelular y el citoplasma de las células presentes en el tejido, los portas se sometieron a un pretratamiento con una solución de bisulfito sódico al 30% durante 15 minutos a 45°C.

Posteriormente, tras un breve enjuague en 2XSSC, los portas se sometieron a digestión enzimática sumergiéndolos en solución de proteinasa K (concentración de trabajo 0.25 mg/ml) a 45°C durante 40 minutos.

Tras un nuevo enjuague en 2XSSC los portas se deshidrataron en alcoholes de gradación creciente (70%, 80% y 100%).

#### -HIBRIDACION

La *hibridación consta* de tres partes: preparación de la sonda, desnaturalización del tejido e hibridación.

##### 1-Preparación de la sonda.

La sonda suministrada en el kit de PathVysion, se encuentra ya desnaturalizada y lista para usar. Se recomienda sacarla del congelador unos momentos antes a fin de que alcance la temperatura ambiente, reduciendo así su viscosidad.

##### 2-Desnaturalización del tejido.

La desnaturalización del portaobjetos se llevó a cabo añadiendo sobre él 100 ml de formamida al 70%, colocando un cubreobjetos e incubando en una placa calefactora a 75°C durante 5 minutos. La reacción de desnaturalización se detiene sumergiendo los portaobjetos, primero, en solución de etanol al 70% a temperatura ambiente durante 2 minutos y posteriormente en etanol al 85% y al 100% (dos minutos en cada uno). Se elimina el exceso de etanol y se deja secar en placa calefactora a 45-50°C durante 2 a 5 minutos.

##### 3.-Hibridación.

Se depositaron 10mL de sonda sobre el tejido, tapando inmediatamente con un Cubreobjetos de 22x22mm, evitando la formación de burbujas. Se sellaron los cubreobjetos con pegamento y se colocaron los portaobjetos en una cámara húmeda, a 37°C durante 14 a 18 horas.

#### -LAVADO POSTHIBRIDACIÓN.

Se colocó *solución tampón de lavado* posthibridación (2X SSC/0.3% NP-40) en una jarra Coplin colocando en un baño de agua durante 30 minutos, hasta que la temperatura de la solución alcanzara 72±1°C. Se preparó, en una segunda jarra de Coplin, solución de tampón de lavado posthibridación a temperatura ambiente.

Se retiró el pegamento de los portaobjetos y se sumergieron en el tampón del lavado posthibridación, a temperatura ambiente, hasta que los cubreobjetos se despegaran. Una vez separados, con cuidado, los portaobjetos se lavaron en la solución tampón de lavado posthibridación a 72±1°C durante 2 minutos.

Finalmente se colocaron 10 mL de la tinción de contraste DAPI (4,6-diamidino-2-fenilindol y 1,4-fenilendiamina) sobre el área de hibridación del portaobjetos y se cubrieron con cubreobjetos. Se dejaron en la oscuridad las preparaciones antes de valorar la señal.

#### -ENUMERACION DE SEÑALES

La valoración de las *señales* se *realizó* con un microscopio de epifluorescencia de 100W, con objetivos de 63X y 100X aumentos y filtros para la observación de los fluorocromos Spectrumgreen, SpectrumOrange y DAPI. En cada núcleo se enumera el número de señales rojas (correspondientes al número de copias del gen ERBB2 presentes en la célula) y el número de *señales* verdes (correspondientes al número de cromosomas 17). Deben ser valoradas un mínimo de 60 núcleos correspondientes, al menos, a 3 áreas diferentes de la muestra. El resultado final se contabiliza como el cociente entre el valor medio de las señales correspondientes al gen, y el valor medio de las señales correspondientes al cromosoma 17. En condiciones normales, el cociente debe ser uno. Se considera amplificación cuando el cociente es mayor o igual a dos. Los valores entre 1.8 y 2.2 deben ser reevaluados (Imagen 8-10).

Según la práctica de los laboratorios de análisis clínicos, deben analizarse portaobjetos control al mismo tiempo que las muestras de pacientes para comprobar la corrección de la técnica y valorar la exactitud de la numeración de señales. Los portaobjetos control deben procesarse del mismo modo que las muestras, incluido, el pretratamiento. Para considerar el ensayo como aceptable deben cumplirse los criterios de calidad y validez de los portaobjetos y los resultados de la enumeración de las señales encontrarse en los valores dados en las tablas proporcionadas junto con los portaobjetos control. En nuestro caso, en el mismo portaobjetos en el que se encuentra el tejido de estudio, son colocados dos fragmentos pequeños de tejido positivo y negativo para la amplificación de ERBB2. De esta forma, la calidad de hibridación *en* los fragmentos de control nos dará una idea de cómo ha transcurrido todo el proceso de hibridación.

#### ANEXO 4: Niveles de evidencia científica<sup>62</sup>.

The level of evidence is defined as the probability that the quality indicator is based on sound evidence (well designed and conducted studies). The level of evidence has been graded according to the short version of the US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, [www.ahrq.org](http://www.ahrq.org))<sup>1</sup> classification, as follows:

Level of evidence;

(I) Requires at least a randomised clinical trial (RCT) as part of the body of the literature – overall of good quality and consistency – which supports the clinical recommendation (quality indicator)

(II) Requires well-designed quasi-experimental clinical studies, but not RCT

(III) Requires well designed descriptive studies

(IV) Expert judgment. This implies the absence of good quality clinical studies on the relevant matter

## 8-BIBLIOGRAFIA

---

- 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, Sep 12.
- 2 - Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013 Apr;49(6):1374-403.
- 3 - Merino JA, Torres M, Ros LH. El cáncer de mama en el siglo XXI: de la detección precoz a los nuevos tratamientos. *Radiologia.* 2017 Sep - Oct;59(5):368-379.
- 4 - Amaro J, Severo M, Vilela S, Fonseca S, Fontes F, La Vecchia C, Lunet N. Patterns of breast cancer mortality trends in Europe. *Breast.* 2013 Jun;22(3):244-53.
- 5 - Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A et al. Estimación de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa.. *Red Española de Registros de Cáncer, REDECAN,* 2014.
- 6 - Pollán M, Michelena MJ, Ardanaz E, Izquierdo A, Sánchez-Pérez MJ, Torrella A; Breast Cancer Working Group. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 3:97-102.
- 7 - Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer.* 2008 Jul;44(10):1345-89.
- 8 - De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):23-34.
- 9 - Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality world wide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. (Consultado el 10/9/2018.) Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
- 10 - Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet.* 2005 Nov 19;366(9499):1784-93.
- 11 - Jatoi I, Miller AB. Why is breast-cancer mortality declining. *Lancet Oncol.* 2003;4:251-4.
- 12 - Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year

---

survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 May 14-20;365(9472):1687-717.

13 - Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:1273-83.

14 - Prats M, Basilio E, Capítulo 1: Concepto y evolución histórica de la Senología. *Manual de Práctica en Senología 2015*. 3ª ed. Valencia: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria; 2015. 18-23.

15 - Iglesias E, Basilio E, Prats M. Capítulo 2: Unidades de patología mamaria. Comité multidisciplinario. *Manual de Práctica en Senología 2015*. 3ª ed. Valencia: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria; 2015. 24-31.

16 - Blamey RW, Cataliotti L. EUSOMA accreditation of Breast Units. *European Journal of Cancer* 2006;42:1331-7.

17 - Disponible en: <https://www.eusoma.org/en/about-us/history/1-139-1>. (Consultado el 26 de nov de 2018)

18 - Winchester DP. The United States' national accreditation program for breast centers: a model for excellence in breast disease evaluation and management. *Chin Clin Oncol*. 2016 Jun;5(3):31.

19 - NAPBC Standards Manual, 2014 EDITION. 2014. American College of Surgeons. Chicago, IL.

20 - Winchester DP. The National Accreditation Program for Breast Centers: Quality Improvement Through Standard Setting. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011 Jul;20(3):581-6.

21 - Disponible en: [www.sespm.es/revista-la-sespm/](http://www.sespm.es/revista-la-sespm/). (Consultado el 30 de noviembre 2018)

22 - Disponible en: [www.sespm.es/unidades-acreditadas/](http://www.sespm.es/unidades-acreditadas/). (Consultado el 2 de diciembre de 2018)

23 - Houssami N, Sainsbury R. Breast cancer: multidisciplinary care and clinical outcomes. *Eur J Cancer*. 2006; 42(15):2480-2491.

24 - O'Higgins N, Linost D, Blichert-Toft M, Cataliotti L, De Wolf C, Rochard F et al. European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. *Eur J Surg Oncol*. 1998; 24/(2):96-98.

25 - Cataliotti L, De Wolf C, Holland R, Marotti L, Perry N, Redmond K et al. Guidelines on the standards for the training of specialised health professionals dealing with breast cancer. *Eur J Cancer*. 2007; 43(4): 660-675.

- 
- 26 - Soto G, Reche I, Chacon L, Lloveras B, Moreno A. Mejora del circuito de la información generada por un comité de cancer de mama. En: XVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Calidad Asistencial. Barcelona: Nexus; 1998.13:299-302.
- 27 - Ma M, Bell J, Campbell S, Basnett I, Pollock A, Taylor I. Breast cancer managment: is volumen related to quality? Br J Cancer. 1997;75(11):1652-1659.
- 28 - Gabel M, Hilton NE, Nathanson SD. Multidisciplinary breast cancer clinics. Do they work? Cancer. 1997;79(12)2380-2384.
- 29 - Hebert-Croteau N, Brisson J, Latreille J, Rivard M, Abdelaziz N, Martin G. Compliance with consensus recommendations for systemic therapy is associated with improved survival of women with node-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2004;22(18):3685-3693.
- 30 - Tripathy D. Multidisciplinary care for breast cancer: barriers and solutions. Breast. 2003; 9(1): 60-63.
- 31 - Kesson EM, Allardice GM, George WD, et al. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13722 women. BMJ 2012;344:1-9.
- 32 - Merck B, Ramos-Rincón JM, Cansado P, Ballester JB, Martínez-García F, Ramos-Boyero M et al. Adecuación de las unidades de mama españolas a los criterios de EUSOMA. Cir Esp. 2005;77(4):221-225.
- 33 - Prats M. La atención primaria como elemento indispensable en el desarrollo de la senología. Med Integr. 2001;38:10.
- 34 - Butow P, Harrison JD, Choy ET, Young JM, Spillane A, Evans A. Health profesional and consumer views on involving breast cancer patients in the multidisciplinary discussion of their disease and treatment plan. Cancer. 2007;110(9):1937-1944.
- 35 - Choy E, Chiu A, Butow P, Young J, Spillane A. A pilot study to evaluate the impact of involving breast cancer patients in the multidisciplinary discussion of their disease and treatment plan. The Breast. 2007; 16(2):178-189.
- 36 - Cataliotti L, Costa A, Daly PA et al. Florence Statement on Breast Cancer,1998. Forging the way Ahead for More Research on and Better Care in Breast Cancer. European Journal of Cancer 1999;35(1):14-5.
- 37 - Disponible en: [www.europadonna.org](http://www.europadonna.org) (Consultado el 2 de Diciembre de 2018)
- 38 - The Hamburg Statement:the partnership driving the European agenda on breast cancer. European Journal of Cancer 2004;40(12):1810-1.
- 39 - Disponible en: [www.europadonna.org/about/10-goals/](http://www.europadonna.org/about/10-goals/) (Consultado el 2 de Diciembre de 2018)

- 
- 40 - European Parliament resolution on breast cancer in the European Union (2002/2279(INI)). P5\_TA(2003) 0270.
- 41 - European Parliament resolution on breast cancer in the enlarged European Union (RE/636089EN.doc). B6-0528/2006.
- 42 - Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Guía de Cirugía de la Mama. 2º edición. Editores: Domínguez F, Ballester JB, de Castro G. Capítulo 6: Las unidades de patología mamaria como unidades de gestión clínica. 98-106. Ediciones Aran. Copirihgt 2017. ISBN 2.ª Edición: 978-84-17046-18-7.
- 43 - Silverstein MJ, Handel N, Hoffman RS, Waisman JR, Rosser RJ, Gamagami P, et al. The breast center: a multidisciplinary model. En: Paterson, Alexander HG, Less Alan W, editor. Fundamental problems in Breast Cancer. Boston. Springer, 1987. 47-57.
- 44 - The British Association of Surgical Oncology. Guidelines for surgeons in the management of symptomatic breast disease in the UK 1998. BASO. Breast Speciality Group. Blamey WR. Eur J Surg Oncol. 1998;24(6): 464-476.
- 45 - Blamey R, Blichert-Toft M, Cataliotti L, Costa A, Greco M, Holland R et al. EUSOMA: The requirements of a specialist breast unit. Eur J Cancer. 2000 Dec; 36(18): 2288-93.
- 46 - Wilson AR, Marotti L, Bianchi S, Biganzoli L, Claassen S, Decker T et al. The requirements of a specialist Breast Centre. Eur J Cancer. 2013 Nov; 49(17): 3579–87.
- 47 - Odofin O, Harris K, Paramanathan N, et al. The impact of providing an oncoplastic service on the workload of a specialist breast unit. Breast J 2011;17(4):371–6.
- 48 - Rainsbury D, Willett A, on behalf of BAPRAS. British Association of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgeons. Oncoplastic breast reconstruction guidelines for best practice. Association of Breast Surgery; 2012, 1–64.  
[www.associationofbreastsurgery.org.uk](http://www.associationofbreastsurgery.org.uk)
- 49 - Perry N, Broeders M, De Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th ed. European Community; 2006.
- 50 - Dalorsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, et al. ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. 5th ed. American College of Radiology: Reston VA; 2013.
- 51 - Perry N, Broeders M, De Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th ed. European Community; 2006.
- 52 - Eicher M, Kadmon I, Claassen S. Training breast care nurses throughout Europe: the EONS postbasic curriculum for breast cancer nursing. Eur J Cancer 2012;48:1257–62.

- 
- 53 - Álvarez M, Romero ALS, Torres PR, Oliveros IG, Moruno JR. Unidades multidisciplinares de mama. Rev Senol Mamar. 2012;25(3): 116-124.
- 54 - Navarro-Brazález B, Sánchez-Sánchez B. El vendaje en el tratamiento fisioterapéutico del linfedema secundario a cáncer de mama: una serie de casos. Fisioterapia. 2014;36(1):49-53.
- 55 - Miguelena JM, Domínguez F. Formación en cirugía mamaria en España. Cir Esp. 2016 Jun-Jul;94(6):323-30.
- 56 - Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Guía de Cirugía de la Mama. 2º edición. Editores: Domínguez F, Ballester JB, de Castro G. Capítulo 8: Formación del cirujano en patología mamaria. 126-134. Ediciones Aran. Copirihgt 2017. ISBN 2.ª Edición: 978-84-17046-18-7.
- 57 - Rubio IT, Wyld L, Esgueva A, Kovacs T, Cardoso MJ, Leidenius M et al. Variability in breast cancer surgery training across Europe: An ESSO-EUSOMA international survey. European Journal of Surgical Oncology 45 (2019) 567e572.
- 58 - Disponible en: <https://www.wordreference.com/definicion/criterio>
- 59 - Disponible en: <https://www.wordreference.com/definicion/calidad>
- 60 - Disponible en: <https://www.isotools.org/normas/>
- 61 - ISO 9000: 2000 traducción certificada. Disponible en: <https://gestiondecualidadmpn.files.wordpress.com/2012/02/iso-9000-2000-sistemas-de-gestic3b3n-de-la-calidad-conceptos-y-vocabulario.pdf>
- 62 - Rosselli Del Turco M, Ponti A, Bick U, Biganzoli L, Cserni G, Cutuli B, et al. Quality indicators in breast cancer care. Eur J Cancer. 2010 Sep;46 (13): 2344-56.
- 63 - Biganzoli L, Marotti L, Hart CD, Cataliotti L, Cutuli B, Kühn T et al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. Eur J Cancer. 2017 Nov;86:59-81.
- 64 - Disponible en: <https://ecibc.jrc.ec.europa.eu/> (Consultado en marzo de 2019)
- 65 - Breast cancer quality standard Issued: September 2011. NICE quality standard 12 <https://www.nice.org.uk/guidance/qs12>.
- 66 - Advanced breast cancer (update), Diagnosis and treatment Issued: July 2014 NICE clinical guideline 81. Accesible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81>.
- 67 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 84 -- National Clinical Guideline for the Management of Breast Cancer in Women. Reed MW. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2007 Oct;19(8):588-90. Epub 2007 Jul 20.

- 
- 68 - Vrijens F, Stordeur S, Beirens K, Devriese S, Van Eycken E, Vlayen J. Effect of hospital volume on processes of care and 5-year survival after breast cancer: A population-based study on 25 000 women. *Breast*. 2012 Jun;21(3):261-6.
- 69 - Van Bommel A, Spronk P, Vrancken MJ, Jager A, Lobbes M, Maduro JH et al. Clinical Auditing as an Instrument for Quality Improvement in Breast Cancer Care in the Netherlands: The national NABON Breast Cancer Audit. *J Surg Oncol*. 2017 Mar;115(3):243-249.
- 70 - Unidades asistenciales del área del cáncer Estándares y recomendaciones de calidad y seguridad. MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. CENTRO DE PUBLICACIONES. NIPO: 680-13-073-3 Disponible en: <http://publicacionesoficiales.boe.es>
- 71 - Matsen CB, Neumayer LA. Breast cancer: a review for the general surgeon. *JAMA Surg* 2013;148(10):971e9.
- 72 - Disponible en: <https://www.breastcentresnetwork.org/breast-units/directory/1,9,1>, (Consultado el 26 de julio de 2019)
- 73 - Disponible en: <https://www.breastcentrescertification.com/breastcentrescert.php> (Consultado el 26 de julio de 2019)
- 74 - Taran FA, Eggemann H. Breast Units in Europe – Certification in 9 European Countries 9 Years after the European Society of Mastology Position Paper. *Breast Care* 2009;4:219–222. DOI: 10.1159/000229540
- 75 - Disponible en: <https://www.sespm.es/unidades-acreditadas/> (Consultado el 29 de julio de 2019)
- 76 - Knutson A, McNamara E, McKellar D, Kaufman C, Winchester D. The Role of the American College of Surgeons' Cancer Program Accreditation in Influencing Oncologic Outcomes. *J Surg Oncol*. 2014 Oct;110(5):611-15.
- 77 - McDermott AM, Wall DM, Waters PS, Cheung S, Sibbering M, Horgan K et al. Surgeon and Breast Unit Volume-Outcome Relationships in Breast Cancer Surgery and Treatment. *Ann Surg*. 2013 Nov;258(5):808-14.
- 78 - Lovrics P, Hodgson N, O'Brien MA, Thabane L, Cornacchi S, Coates A et al. Results of a Surgeon-Directed Quality Improvement Project on Breast Cancer Surgery Outcomes in South-Central Ontario. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jul;21(7):2181-7.
- 79 - van Dam PA, Tomatis M, Marotti L, Heil J, Wilson R, Rosselli Del Turco M et al. The effect of EUSOMA certification on quality of breast cancer care. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Oct;41(10): 1423-9.
- 80 - Vrijens F, Stordeur S, Beirens K, Devriese S, Van Eycken E, Vlayen J. Effect of hospital volume on processes of care and 5-year survival after breast cancer: A population-based study on 25 000 women. *Breast*. 2012 Jun;21(3):261-6.

---

81 - Zork NM, Komenaka IK, Pennington RE Jr, Bowling MW, Norton LE, Clare SE et al. The Effect of Dedicated Breast Surgeons on the Short-Term Outcomes in Breast Cancer. *Ann Surg.* 2008 Aug;248(2):280-5.

82 - Beckmann MW, Brucker C, Hanf V, Rauh C, Bani MR, Knob S et al. Quality Assured Health Care in Certified Breast Centers and Improvement of the Prognosis of Breast Cancer Patients. *Onkologie.* 2011;34(7):362-7.

83 - Diagnóstico precoz de cáncer de mama. Programa de detección precoz de cáncer de mama de Navarra Dra. Nieves Ascunce Elizaga. Directora de Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama. Instituto de Salud Pública. Disponible en: <https://www.zonahospitalaria.com/diagnostico-precoz-de-cancer-de-mama-programa-de-deteccion-precoz-de-cancer-de-mama-de-navarra/> ZHn27 ene-feb 2011 Navarra.

84 - Ascunce N, Barcos A, Ederra M, Erdozain N, Murillo A, Osa A et al. Programa de detección precoz de cáncer de mama. Resultados de proceso e indicadores de impacto (1990-2002). *An. Sist. Sanit. Navar.* 2004, Vol. 27, N° 3, septiembre-diciembre

85 - Ascunce N, Del Moral A. Programa de detección precoz del Cáncer de Mama en Navarra. Gobierno de Navarra. Departamento de Salud 1991.

86 - Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Guía de Cirugía de la Mama. 2º edición. Editores: Domínguez F, Ballester JB, de Castro G. Capítulo 13: Lesiones no palpables de mama. 182-186. Ediciones Aran. Copirihgt 2017. ISBN 2.ª Edición: 978-84-17046-18-7.

87 - Apesteguía L, Pina L.J, Ejarque B, Sentís M, Maristany MT. Capítulo 5: Diagnóstico por la imagen. Unidades de patología mamaria. Manual de Práctica en Senología 2015. 3ª ed. Valencia: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria; 2015. 40-46.

88 - Vega A. Intervencionismo diagnóstico en patología de mama. *Radiología.* 2011;53(6):531-543.

89 - Combalia N. Diagnóstico citológico en patología mamaria. *Rev Senol Patol Mamar* 2014;27:183-9.

90 - Larburu Gurrutxaga L, Urruticoechea Ribate A. Capítulo 34: Tratamiento sistémico primario en cáncer de mama inicial. Manual de Práctica en Senología 2015. 3ª ed. Valencia: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria; 2015. 243-249.

91 - Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Guía de Cirugía de la Mama. 2º edición. Editores: Domínguez F, Ballester JB, de Castro G. Capítulo 4: Diagnóstico por imagen de la patología mamaria. Radiología intervencionista. 69-83. Ediciones Aran. Copirihgt 2017. ISBN 2.ª Edición: 978-84-17046-18-7.

---

92 TSE2 Paganelli G, Luini A, Veronesi U. Radioguided Occult lesion Localization (ROLL) in breast cancer: maximizing efficacy, minimizing mutilation. *Ann Oncol* 2002;13(12):1839-40.

93 - Sabadell MD, Acea B, Vernet MM. Capítulo 30: Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama Manual de Práctica en Senología 2015. 3ª ed. Valencia: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria; 2015. 243-249.

94 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version I.2015.

95 - Y Ho A, I Hu Z, Mehrara BJ, Wilkins EG. Radiotherapy in the setting of breast reconstruction: types, techniques, and timing. *Lancet Oncol* 2017; 18: e742–53.

96 - Cordeiro PG, Jazayeri L. Two-Stage Implant-Based Breast Reconstruction: An Evolution of the Conceptual and Technical Approach over a Two-Decade Period. *Plast Reconstr Surg*. 2016 July; 138( 1 ): 1-11. Doi: 10.1097/PRS.0000000000002243.

97 - Giménez MJ, Vidal-Sicart S, Bernet L. Capítulo: 31 Diagnóstico y tratamiento quirúrgico de los ganglios loco-regionales. Manual de Práctica en Senología 2015. 3ª ed. Valencia: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria; 2015. 220-229.

98 - Abad JM, Besora P, Fernandez-Sallent E. Control de calidad en linfadenectomía axilar en el cancer de mama. *Rev Senol Patol Mam*1998; 11: 148-152.

99 - Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2006;56(1):37-47.

100 - Cheng G, Kurita S, Torigian DA et al. Current status of sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;38(3):562-75.

101 - Vicente F, Miranda MC, Martínez-Peñuela JM, Martínez ME, Lera JM. Ganglio centinela en carcinoma de mama: situación actual. Criterios de actuación en el Hospital de Navarra. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2001, Vol. 24, Nº 3, septiembre-diciembre.

102 - Goñi E, Martínez ME, Estébanez C, Camarero A, Vicente F, Sanz MA, Martínez JL. Ganglio centinela en cáncer de mama: biopsia selectiva comparada con linfadenectomía axilar. Seguimiento a largo plazo. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2009, Vol. 32, Nº 3, septiembre-diciembre

103 - Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KL et al. Revision of the American joint committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:3628-3636.

104 - Petrek JA, Blackwood MM. Axillary dissection: current practice and technique. *Curr Probl Surg* 1995; 32:257.

105 - Ung O, Tan M, Chua B, Barraclough B. Complete axillary dissection: a technique that still has relevance in contemporary management of breast cancer. *ANZ J Surg*

---

2006;76:518.

106 - AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6th ed, Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al (Eds), SpringerVerlag, New York 2002. p.223.

107 - Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Guía de Infecciones quirúrgicas. 2º edición. Editores: Josep M.<sup>a</sup> Badia Pérez, Xavier Guirao Garriga. Capítulo 5: Infección de sitio quirúrgico: definición, clasificación y factores de riesgo. 98-113. Ediciones Aran. Copirihgt 2016. ISBN 2.<sup>a</sup> Edición: 978-84-16585-10-6.

108 - Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Guía de Cirugía de la Mama. 2º edición. Editores: Domínguez F, Ballester JB, de Castro G. Capítulo 48. Complicaciones en cirugía mamaria. M.<sup>a</sup> E. Pertejo Muñoz, P. Garaulet González, I. Rodríguez Prieto 629-646. Ediciones Aran. Copirihgt 2017. ISBN 2.<sup>a</sup> Edición: 978-84-17046-18-7.

109 - Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Guía de Cirugía de la Mama. 2º edición. Editores: Domínguez F, Ballester JB, de Castro G. Capítulo 49. Tratamiento del linfedema. L. Comín Novella, M. Oset García, M. González Pérez, R. Orellana García. 647-656. Ediciones Aran. Copirihgt 2017. ISBN 2.<sup>a</sup> Edición: 978-84-17046-18-7.

110 - O'Kelly Priddy, Forte VA, Lang JE. The Importance of Surgical Margins in Breast Cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2016;113:256–263

111 - Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al.; Society of Surgical Oncology, American Society for Radiation Oncology. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:1507–1515.

112 - Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, Horton J et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol.* 2016. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.3573

113 - Disponible en; <http://whobluebooks.iarc.fr/about/history.php>.

114 - Elston C, Ellis I. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19(5):403-410.

115 - Córdoba A, Ederria M, Amat I, Beloqui R, Miranda C, Zozaya E et al. Ganglio centinela en cáncer de mama. Estudio histológico de 67 casos. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27: 191-200.

116 - Dowlathshahi K, Fan M, Anderson JM, Bloom KJ. Occult metastases in sentinel nodes of 200 patients with operable breast cancer. *An Surg Oncol* 2001; 8: 675-682.

- 
- 117 - Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T. Pathologic analysis of sentinel and non-sentinel nodes in breast carcinoma: a multicenter study. *Cancer* 2000; 88: 1099-1107.
- 118 - Allison RT. The effects of various fixatives on subsequent lectin binding to tissue sections. *Histochem J* 1987; 19: 65-74.
- 119 - Sabadell MD, Ferrandis G. Capítulo 25: Clasificación TNM. *Manual de Práctica en Senología* 2015. 3ª ed. Valencia: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria; 2015. 170-186.
- 120 - Peng Y, Butt YM, Chen B, Zhang X, Tang P. Update on Immunohistochemical Analysis in Breast Lesions. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: August 2017, Vol. 141, No. 8, pp. 1033-1051.
- 121 - Leake R, Barnes D, Pinder S, Ellis I, Anderson L, Anderson T. Immunohistochemical detection of steroid receptors in breast cancer: a working protocol. *J Clin Pathol* 2000; 53:634-635.
- 122 - Rhodes A, Jasani B, Balaton. Study of inertlaboratory reliability and reproducibility of estrogen and progesterone receptor assays in Europe: documentation of poor reliability and identification of insufficient microwave antigen retrieval time as a major contributory element of unreliable assays. *Am j Clin Pathol* 2001; 115:44-58.
- 123 - Wang-Rodriguez J, Cross K, Gallagher S, y cols. Male Breast cancer: correlation of ER, PR, Ki-67, Her2-Neu, and P53 with treatment and survival, a study of 65 cases. *Mod Pathol* 2002; 15:853-861.
- 124 - Roche PC, Ingle JN. Increased HER2 with U. S. Food and Drug Administration-approved antibody. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17:434.
- 125 - Fuster CA, Gumbau V, Fuster E. Capítulo: 55 Tratamiento de las recidivas locales. *Manual de Práctica en Senología* 2015. 3ª ed. Valencia: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria; 2015. 359-364.
- 126 - Disponible en; <https://www.cancer.net/es/sobrevivencia-libre-de-enfermedad-disease-free-survival-dfs>
- 127 - Disponible en; © <https://dicciomed.usal.es> Reservados todos los derechos. Registrado en el Registro de la Propiedad Intelectual. España. 00/2004/6706. I.S.B.N. 978-84-9012-163-4. Ediciones Universidad de Salamanca.
- 128 - Disponible en; <https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/breast-cancer>.
- 129 - National Cancer Institute. Joinpoint trend Analysis Software. Available at: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/> [último acceso el 14/1/2019].
- 130 - Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint

- 
- regression with applications to cancer rates. *Stat Med.* 2000;19(3):335–51.
- 131 - Gillis CR, Hole DJ. Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3786 patients in the west of Scotland. *BMJ.* 1996;312; 145-148.
- 132 - Roohan PJ, Bickell NA, Baptiste MS, Therriault GD, Ferrara EP, Siu AL, MD, MSPH. Hospital Volume Differences and Five-Year Survival from Breast Cancer. *American Journal of Public Health.* March 1998, Vol. 88, No. 3.
- 133 - [Kingsmore D](#), [Ssemwogerere A](#), [Hole D](#), [Gillis C](#). Specialisation and breast cancer survival in the screening era. *Br J Cancer.* 2003 Jun 2;88(11): 1708-12.
- 134 - Gooiker GA, van Gijn W, Post PN, van de Velde CHJ, R.A.E.M. Tollenaar RA, Wouters MW. A systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in the surgical treatment of breast cancer. Are breast cancer patients better off with a high volume provider? *EJSO* 36 (2010) S27eS35
- 135 - Disponible en: <http://www2.europarl.eu.int/omk/sipade2?PUBREF=//EP//TEXT+REPORT+A5-0030159+0+DOC+XML+V0//EN&L=EN&LEVEL=3&NAV=S&LSTDOC=Y>
- 136 - Merck B, Cansado P, Fernández-Frías A, Rodríguez-Lescure A, Costa D, Lacueva FJ et al. Aplicación de los criterios de EUSOMA en las unidades funcionales de mama de los países miembros de la Unión Europea. *Cir Esp.* 2005;77(2):65-9.
- 137 - Cardoso F, Cataliotti L, Costa A, Knox S, Marotti L, Rutgers E, Beishon M. European Breast Cancer Conference manifesto on breast centres/units. *Eur J Cancer* 72 (2017) 244e250.
- 138 - Van Dam PA, Tomatis M, [Marotti L](#), [Heil J](#), [Mansel RE](#), [Rosselli Del Turco M](#) et al. Time trends (2006e2015) of quality indicators in EUSOMA-certified breast centres. *Eur J Cancer.* 2017 Nov;85:15-22.
- 139 - Van Dam PA, Verheyden G, Sugihara A, Trinh XB, Van Der Mussele H, Wuyts H, et al. A dynamic clinical pathway for the treatment of patients with early breast cancer is a tool for better cancer care: implementation and prospective analysis between 2002–2010. *World J Surg Oncol.* 2013 Mar 16;11:70.
- 140 - Kowalski C, Ferencz J, Brucker SY, Kreienberg R, Wesselmann S. Quality of care in breast cancer centers: Results of benchmarking by the German Cancer Society and German Society for Breast Diseases. *Breast.* 2014 Apr;24(2):118-23.
- 141 - Dehkordi ZF, Tazhibi M, Babazade S. Application of joinpoint regression in determining breast cancer incidence rate change points by age and tumor characteristics in women aged 30–69 (years) and in Isfahan city from 2001 to 2010. *J Educ Health Promot.* 2014; 3:115.
- 142 - Disponible en; <https://www.sespm.es/solicitud-de-acreditacion/>

- 
- 143 - Vitug AF, Newman LA. Complications in Breast Surgery. *Surg Clin N Am.* 2007;87: 431–451.
- 144 - Pogson C. J, Adwani A. and Ebbs S. R. Seroma following breast cancer surgery. *EJSO* 2003; 29: 711–717.
- 145 - Hoffmann J. Analysis of surgical and diagnostic quality at a specialist breast unit. *The Breast* (2006) 15, 490–497.
- 146 - Downing A, Lansdown M, West RM, Thomas JD, Lawrence G, Forman D. Changes in and predictors of length of stay in hospital after surgery for breast cancer between 1997/98 and 2004/05 in two regions of England: a population-based study. *BMC Health Serv Res.* 2009 Nov 9;9:202.
- 147 - Marla S, McMillan DC, Stallard S. Factors influencing postoperative length of hospital stay after breast cancer surgery. *Breast.* 2013;22 289-294.
- 148 - Chowdhury MM, Dagash H, Pierro A. A systematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome. *Br J Surg.* 2007 Feb;94(2):145-61.
- 149 - Ponti A, Mano MP, Distante V, Taffurelli M, Naldoni C, Zangirolami F et al. Audit system on Quality of breast cancer diagnosis and Treatment (QT): results from the survey on screen-detected lesions in Italy, 2003-2004. *Epidemiol Prev.* 2015. May-Jun.
- 150 - Polverini AC, Nelson RA, Marcinkowski E, Jones VC, Lai L, Mortimer JE et al. Time to Treatment: Measuring Quality Breast Cancer Care. *Ann Surg Oncol.* 2016 Oct;23(10):3392-402.
- 151 - Héquet D, Huchon C, Baffert S, Alran S, Reyat F, Nguyen T et al. Preoperative clinical pathway of breast cancer patients: determinants of compliance with EUSOMA quality indicators. *Br J Cancer.* 2017.116.1394-1401. DOI: 10.1038/bjc.2017.114
- 152 - de Camargo Cancela M, Comber H, Sharp L. Hospital and surgeon caseload are associated with risk of re-operation following breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140:535–544.
- 153 - Wilke LG, Czechura T, Wang C, Lapin B, Liederbach E, Winchester DP, et al. Repeat surgery after breast conservation for the treatment of stage 0 to II breast carcinoma: a report from the national cancer data base, 2004–2010. *JAMA Surg.* 2014;149:1296–1305.
- 154 - Canadian Institute for Health Information. Breast cancer surgery in Canada, 2007–2008 to 2009–2010. Ottawa: Canadian Institute for Health Information; 2012.
- 155 - Hughes L, Hamm J, McGahan C, Baliski C. Surgeon Volume, Patient Age, and Tumor-Related Factors Influence the Need for Re-Excision After Breast-Conserving Surgery. *The American Journal of Surgery* (2014) 208, 50-57

---

156 - O'Kelly Priddy CM, Forte VA, Lang JE. The Importance of Surgical Margins in Breast Cancer. *J. Surg. Oncol.* 2016;113:256–263.

157 - Pelay MJ, Oroz J, Colás C. Reconstrucción mamaria mediante prótesis expansoras. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2005; 28 (Supl. 2): 27-39.

158 - Evans GR, Shusterman MA, Kroll SS, Miller MJ, Reece GP, Robb GL et al. Reconstruction and the radiated breast: is there a role for implants? *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 1111-1115.

159 - Forman DL, Chiu J, Restifo RJ, Ward BA, Haff B, Ariyan S. Breast reconstruction in previously irradiated patients using tissue expanders and implants: a potentially unfavourable result. *Ann Plast Surg* 1998; 40: 360-363.

160 - Rosato RM, Dowden RV. Radiation therapy as a cause of capsular contracture. *Ann Plast Surg* 1994; 32: 342-345.

161 - McCahill LE, Privette A, James T, Sheehey-Jones J, Ratliff J, Majercik D et al. Quality Measures for Breast Cancer Surgery. *Arch Surg.* 2009;144(5):455-462