





Universitat Autònoma de Barcelona

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

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

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



**Evaluación del uso de servicios
de salud y patrones de multimorbilidad
en supervivientes de cáncer de mama
de larga duración.**

Anna Jansana Riera

**Evaluación del uso de servicios
de salud y de patrones de multimorbilidad
en supervivientes de cáncer de mama
de larga duración**

**Evaluación del uso de servicios
de salud y de patrones de multimorbilidad
en supervivientes de cáncer de mama
de larga duración**

**Tesis doctoral
Anna Jansana Riera**

Memoria presentada para optar al grado de Doctora
por la Universitat Autònoma de Barcelona

Directores: Dra. Maria Sala, Dr. Xavier Castells
Tutor: Dr. Xavier Castells

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

Barcelona, septiembre 2021

Dra. Maria Sala, Cap de Secció d'Avaluació i Qualitat del Servei d'Epidemiologia i Avaluació de l'Hospital del Mar – IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques) y,

Dr. Xavier Castells, Cap de Servei d'Epidemiologia i Avaluació de de l'Hospital del Mar – IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques) y profesor titular del Departamento de Pediatría, Obstetricia-Ginecología, Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universitat de Autònoma de Barcelona.

Certifican,

Que la Tesis Doctoral titulada «Evaluación del uso de servicios de salud y de patrones de multimorbilidad en supervivientes de cáncer de mama de larga duración» presentada por **Anna Jansana Riera**, y dirigida por ellos reúne los méritos para ser presentada y defendida delante del tribunal correspondiente para optar al grado de Doctora.

Y para que así conste, se firma el presente documento en Barcelona, septiembre de 2021.

Dra. Maria Sala Serra

Dr. Xavier Castells Oliveres

«You can't go back and change the beginning,
but you can start where you are and change the ending.»

C.S. Lewis

Esta tesis doctoral se ha llevado a cabo en el Grupo de Epidemiología y Evaluación del Hospital del Mar-IMIM, bajo la dirección de la Dra. Maria Sala y el Dr. Xavier Castells.

Se presenta como un compendio de publicaciones.

Barcelona, septiembre 2021

Agradecimientos

Escribiendo estas líneas me he dado cuenta de cuánto he aprendido personal y profesionalmente durante esta etapa. Este crecimiento ha sido en parte (en muy gran parte) a todas las personas que me han acompañado y enseñado hasta el día de hoy y a las que quiero dar las gracias.

En primer lugar me gustaría agradecer a los directores de esta tesis, a Maria y a Xavier, por enseñarme tanto de una forma tan cercana y por asegurarse que estaba bien aún teniendo en cuenta la pandemia del último año. Especialmente a Maria por darme esta oportunidad hace 4 años. Gracias por haberme dejado «libre» para aprender y profundizar para llegar hasta aquí. Gracias por tus consejos en lo personal y en lo profesional y por haber estado siempre disponible. Estoy muy orgullosa del trabajo que hemos hecho que sin tu experiencia y ganas no hubiera sido posible.

A Javi por la bonita amistad que hemos creado y por ayudarme y escucharme siempre. Sin duda una de las cosas más bonitas (¡y divertidas!) de estos años ha sido compartir esta experiencia contigo. Te admiro y estoy segura que conseguirás todo lo que te propongas.

A tod@s los compañeros del servei, especialmente a Mercè y a Laia. Ha sido un placer trabajar con vosotras, he aprendido muchísimo y os quiero dar las gracias por el apoyo que siempre me habéis dado. Sou molt grans! A Esther e Irene por estar siempre allí con una sonrisa.

A los compañeros (¡y amigos!) del IMIM por apoyarnos, escucharnos y divertirnos. Os admiro a todos y estoy segura que llegaréis lejos. Ojalá sigamos con los *afterworks* poniéndonos al día y explicándonos esas historias que no dejan de sorprenderme.

A todos mis amig@s, a las Nenets, a Mery, Carla, Esther, Rebeca, Marina por vuestro apoyo incondicional, por escucharme aunque a veces no enten-

dáis nada, por los grandes momentos que nos han hecho llegar hasta aquí y por crear esta amistad tan bonita que nos hace a crecer a todas.

A Dario, gracias por tu apoyo (sobre todo en los últimos meses) y por mantenerte siempre optimista. Tu capacidad de hacerme reír en cualquier momento y tus infinitas ganas de superación y motivación han sido, sin duda, un motor para que llegara hasta aquí.

Por último a mis padres, por haberme enseñado el mundo desde vuestra mirada tan abierta. Creo que esto me ha hecho ser la persona curiosa que soy, hacerme preguntas y querer siempre ir más allá. No sé si entendéis mucho lo que hago pero sé que estáis orgullosos.

Le digo adiós a esta etapa con la mayor de las sonrisas.

Financiación

La realización de esta tesis doctoral ha sido posible gracias a diversas ayudas:

- Proyecto de investigación financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS-ISCIH), en la convocatoria del año 2016, para el proyecto «Uso de servicios de salud y comorbilidades en mujeres supervivientes de cáncer de mama de larga duración» (PI16/00244).
- Proyecto de investigación financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS-ISCIH), en la convocatoria del año 2019, para el proyecto «CONCEPT-SURBCAN: uso de datos del mundo real para estudiar la efectividad y la eficiencia de la atención a supervivientes de cáncer de mama de larga duración» (PI19/00056).
- Fondos de la Red de investigación en servicios de salud en enfermedades crónicas (REDISSEC), [RD16/0001/0013].

La financiación recibida no ha tenido ningún rol en el diseño del estudio, la recogida de datos, el análisis o la interpretación de los resultados de los manuscritos que conforman esta tesis.

Contenido

Abreviaciones	11
Índice de tablas.....	12
Índice de figuras	13
Abstract.....	14
Resumen	17
Resum	20
Presentación	23
1. Introducción	27
1.1 El cáncer de mama	27
1.1.1 El cáncer de mama como prioridad en salud pública.....	27
1.1.2 Supervivencia.....	29
1.1.3 Tipos de cáncer de mama.....	33
1.1.4 El tratamiento del cáncer de mama	34
1.2 Atención a las largas supervivientes de cáncer de mama	38
1.2.1 Objetivos de la atención a las largas supervivientes de cáncer de mama .	38
1.2.2 Modelos de atención a las largas supervivientes de cáncer de mama	39
1.2.3 Adherencia y uso de servicios de salud en largas supervivientes de cáncer de mama	43
1.3 Cáncer de mama y cronicidad.....	44
1.3.1 Comorbilidades derivadas del cáncer de mama	45
1.3.3 Atención a la multimorbilidad en supervivientes de cáncer de mama	57
1.3.4 Estrategias de evaluación de la comorbilidad y multimorbilidad	59
2. Justificación.....	67
3. Objetivos e hipótesis.....	70
4. Material y métodos.....	73
4.1 Metodología Artículo 1	76
4.2 Metodología Artículo 2	77
4.3 Metodología Artículo 3	85
4.4 Metodología Artículo 4	87
4.5 Consideraciones éticas	91

5. Resultados	94
6. Discusión	146
6.1 Resumen de los resultados principales.....	146
6.2 Discusión conjunta.....	148
6.2.1 Tasas de uso de Atención Primaria y especializada en supervivientes de cáncer de mama de larga duración en España a partir de datos del mundo real.....	153
6.2.2 Patrones de multimorbilidad en supervivientes de cáncer de mama de larga duración.....	156
6.2.3 Modelo de atención a la cronicidad en supervivientes de cáncer de mama de larga duración.....	162
6.3 Limitaciones.....	164
6.4 Fortalezas.....	166
7. Conclusiones	170
7.1 Implicaciones para la salud pública	171
7.2 Futuras líneas de investigación	173
8. Bibliografía.....	177
 Anexo 1. Comunicaciones a congresos derivadas de los artículos de esta tesis.....	 193
Anexo 2. Otros artículos elaborados durante la tesis doctoral.....	195
Anexo 3. Actividades realizadas por la doctoranda durante el transcurso de la tesis doctoral	196

Abreviaciones

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

GEICAM: Grupo Español de Investigación en Cáncer de mama

SCML: Supervivientes de cáncer de mama de larga duración

HER2+: receptores del factor de crecimiento epidérmico humano 2 positivos

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

IARC: International Agency for Research on Cancer

OMS: Organización Mundial de la Salud

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ESMO: European Society for Medical Oncology

semFYC: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

SNS: Sistema Nacional de Salud español

CIAP: Clasificación Internacional de Atención Primaria

WONCA: Organización mundial de médicos de familia

ACG®: Adjusted Clinical Group®

CCS: Clinical Classification Software

HCUP: Healthcare Cost and Utilization Project

CIRS: Cumulative Illness Rating Scale

ROBINS-I: Risk of bias in non-randomized studies of interventions

MLG: Modelos lineales generalizados

RR: riesgo relativo

RRa: riesgo relativo ajustado

IC: intervalo de confianza

ratio O/E: Ratio observada/esperada

HR: hazard ratios

HRa: hazard ratio ajustado

STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology checklist statement

Índice de tablas

Tabla 1. Definición de los principales fenotipos del cáncer de mama, en función de la expresión de los receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP) y el factor de crecimiento (HER2). Resumen de las características principales y la respuesta al tratamiento

Tabla 2. Propuesta de grupos de riesgo y recomendación de seguimiento en supervivientes de cáncer de mama de larga duración según la SEOM (2017)

Tabla 3. Tratamiento del cáncer de mama y efectos adversos cardiovasculares

Tabla 4. Patrones de multimorbilidad identificados en el estudio de Prados-Torres A, et al. y su prevalencia en cada grupo de edad y sexo

Tabla 5. Resumen de los trabajos que conforman la tesis doctoral por orden de publicación

Tabla 6. Fuentes de información por área de estudio

Índice de figuras

- Figura 1. Tasas estimadas de incidencia estandarizadas por edad en 2020 en todo el mundo, en mujeres y en todas las edades
- Figura 2. Tasa de mortalidad estandarizada por edad por cáncer de mama (1990-2018)
- Figura 3. Supervivencia relativa del cáncer de mama estandarizada por edad a los 5 años en los países nórdicos (1967-2016) – Cohorte NORDCAN
- Figura 4. Probabilidad de morir a los 10 años por cáncer de mama y por otras causas entre los períodos de diagnóstico 1985-1994 y 1995-2004 por grupos de edad
- Figura 5. Objetivos de la atención sanitaria durante la fase de larga supervivencia del cáncer de mama
- Figura 6. Factores implicados en la supervivencia al cáncer
- Figura 7. Ejemplo de dendograma para un análisis de clúster jerárquico
- Figura 8. Ejemplos de escenarios posibles de inclusión en la cohorte de supervivientes del estudio SURBCAN
- Figura 9. Descripción de la base de datos de la cohorte SURBCAN

Abstract

Background: Breast cancer survival has increased significantly in recent years due to advances in diagnosis and treatment, improvements in population-based screening programs, and the increased life expectancy of the general population. This translates into a greater number of long-term breast cancer survivors with specific needs because of their risk of recurrence and/or developing chronic comorbidities due to cancer treatment and aging. However, there has been little evaluation of the healthcare provided to this population and the adequacy of care, as well as the influence of multimorbidity on disease management and mortality.

Objectives: The main objective of this thesis is to describe the pattern of health services utilization and comorbidities of long-term breast cancer survivors in Spain. Specifically, i) to analyze the scientific evidence on healthcare services use in women who have survived breast cancer 5 years or more through a systematic review; ii) to describe the use of Primary and specialized care in women who have survived breast cancer according to survival time (5-10 years or > 10 years) and compare it with that of women with no history of breast cancer; iii) to identify multimorbidity patterns associated with long survival of breast cancer and analyze their impact on health services use and mortality.

Methods: The systematic review included English-language observational studies reporting healthcare services use among long-term breast cancer survivors. MEDLINE and EMBASE databases were searched through January 2018. In parallel, a retrospective observational cohort study was conducted using data from electronic medical records and tumor registries. The study population included women diagnosed with breast cancer between 2000 and 2006 from five Spanish autonomous communities, with a survival of at least five years at the start of follow-up (1/1/2012) and a group of women with no history of breast cancer matched by age and basic health area with the surviving women (1:2). Data was obtained from

contacts with Primary Care and hospital care during the follow-up period (1/1/2012 - 12/31/2016). All participating women had to be alive at the beginning of follow-up and were included only if they had made at least one visit to Primary Care during the follow-up time. For the analysis of healthcare services use, annual rates of contact with each health service were calculated and multivariate count models were fitted to estimate the relative risk of health service use. Hierarchical cluster analysis was used to identify patterns of multimorbidity. Cox regression and negative binomial regression models were fitted to estimate the probability of health service use according to the identified multimorbidity patterns. Results were stratified by survival time.

Results: The systematic review included 23 articles. Despite heterogeneity among studies, a considerable number of studies reported overutilization of specialized care during follow-up and underutilization of recommended annual mammography. The analysis of healthcare services use included 6512 long-term breast cancer survivors and 12816 women with no history of breast cancer with a mean age of 66 years (SD 12.6). 25.2% of the survivors had survived more than 10 years since the primary cancer diagnosis. 12.6% of survivors and 7.5% of women with no history of cancer died during follow-up ($p < 0.001$). The rate of healthcare service use was higher among survivors (20.9 versus 16.6; $p < 0.0001$) and a decrease in use was observed after 10 years of survival, although always higher than the use of women without breast cancer. Survivors from 5 to 10 years were more likely to have hospital visits and imaging tests compared to women without breast cancer (RRa 1.35, 95%CI 1.30-1.39; RRa 1.27, 95%CI 1.25-1.29 respectively). Six multimorbidity patterns were identified among breast cancer survivors. *Unspecific and Metabolic and neurodegenerative* patterns were the most frequent, including 58.2% of all survivors. Among survivors, hypertension was the most frequent comorbidity (34.5%). All identified patterns, except the *Thyroid disorders*, were associated with an increased mortality compared with women without comorbidity. The *Musculoskeletal and cardiovascular* pattern showed the highest mortality risk (HRa 1.64,

95%CI 1.52-2.07). All multimorbidity patterns were associated with increased use of Primary Care services and hospital care compared to women without comorbidities, being the *Anxiety and fractures* pattern the patterns showing the highest likelihood of Primary Care (RRa 2.22, 95%CI 2.07-2.39) and hospital care (RRa 2.88, 95%CI 2.68-2.97) utilization.

Conclusions: Use of health services is heterogeneous among long-term breast cancer survivors in relation to frequency of visits and professionals visited. The primary care physician was not the main health professional visited by long-term breast cancer survivors in more than half of the studies included in the systematic review, as indicated by follow-up recommendations. In Spain, breast cancer survivors use more Primary care services, hospital care and undergo more diagnostic tests than women without breast cancer, regardless of survival time since cancer diagnosis. The use of healthcare services among survivors decreases after 10 years of survival in all services analyzed, but remains above that of women without a history of breast cancer. The multimorbidity patterns identified allow the identification of subgroups of long-term breast cancer survivors with specific needs and contribute to the adaptation of clinical practice guidelines aimed at professionals providing health care to this group of women. Finally, it is essential to include the multimorbidity approach to promote optimal follow-up for long-term breast cancer survivors.

Keywords: breast cancer, survival, multimorbidity, real-world data, health services research, primary care.

Resumen

Antecedentes: La supervivencia del cáncer de mama ha aumentado de forma importante en los últimos años gracias a los avances en el diagnóstico y el tratamiento, las mejoras en los programas de cribado poblacionales y el aumento de la esperanza de vida de la población general. Esto se traduce en un mayor número de supervivientes de cáncer de mama de larga duración con necesidades específicas por su riesgo de recidivas y /o de desarrollar comorbilidades crónicas debido al tratamiento del cáncer y al envejecimiento. Sin embargo, se ha evaluado poco la atención sanitaria prestada a esta población y la adecuación de la misma, así como la influencia de la multimorbilidad en el manejo de la enfermedad y en la mortalidad.

Objetivos: El objetivo principal de esta tesis es describir el patrón de utilización de servicios de salud y las comorbilidades de las supervivientes de cáncer de mama de larga duración en España. En concreto, i) analizar la evidencia científica sobre uso de servicios de salud en las mujeres supervivientes de cáncer de mama 5 años o más a través de una revisión sistemática; ii) describir el uso de Atención Primaria y especializada en mujeres que han sobrevivido al cáncer de mama según tiempo de supervivencia (5-10 años o > 10 años) y compararlo con el de mujeres sin historia de cáncer de mama; iii) identificar patrones de multimorbilidad asociados a la larga supervivencia del cáncer de mama y analizar su impacto en el uso de servicios de salud y en la mortalidad.

Métodos: La revisión sistemática incluyó estudios observacionales en inglés que informaban sobre el uso de los servicios sanitarios entre las supervivientes de cáncer de mama de larga duración. Se realizaron búsquedas en las bases de datos MEDLINE y EMBASE hasta enero de 2018. Paralelamente se llevó a cabo un estudio observacional de cohortes retrospectivo a partir de datos de la historia clínica electrónica y de los registros de tumores. La población de estudio incluyó mujeres diagnosticadas de cáncer de mama entre el 2000 y el 2006 procedentes de cinco comunidades autónomas españolas, con una supervivencia de al menos cinco años al inicio del seguimiento (1/1/2012) y un grupo

de mujeres sin historia de cáncer de mama apareado por edad y área básica de salud con las mujeres supervivientes (1:2). Se obtuvo información sobre los contactos con Atención Primaria y atención hospitalaria durante el periodo de seguimiento (1/1/2012 - 31/12/2016). Todas las mujeres participantes debían estar vivas al inicio del seguimiento y se incluyeron sólo si habían realizado al menos una visita a Atención Primaria durante el tiempo de seguimiento. Para el análisis del uso de servicios de salud se calcularon las tasas anuales de contacto con cada servicio de salud y se ajustaron modelos de conteo multivariados para estimar el riesgo relativo del uso de servicios sanitarios. Para identificar patrones de multimorbilidad se utilizó el análisis de clúster jerárquico. Se ajustaron modelos de regresión de Cox y binomiales negativos para estimar la probabilidad de uso de los servicios de salud según los patrones de multimorbilidad identificados. Los resultados se estratificaron por tiempo de supervivencia.

Resultados: La revisión sistemática incluye 23 artículos. A pesar de la heterogeneidad entre los estudios, un número considerable de ellos reportaba una sobreutilización de la atención especializada durante el seguimiento y una infrautilización de la mamografía anual recomendada. En el análisis de uso de servicios de salud se incluyeron 6512 supervivientes de cáncer de mama de larga duración y 12816 mujeres sin historia de cáncer de mama con una edad media de 66 años (DE 12.6). El 25.2% de las supervivientes habían sobrevivido más de 10 años desde el diagnóstico primario del cáncer. El 12.6% de las supervivientes y el 7.5% de las mujeres sin historia de cáncer murieron durante el seguimiento ($p < 0.001$). La tasa de uso de servicios de salud fue mayor entre las supervivientes (20.9 versus 16.6; $p < 0.0001$) y se observó una disminución del uso a partir de los 10 años de supervivencia, aunque siempre superior al uso de mujeres sin cáncer de mama. Las supervivientes de 5 a 10 años tenían más probabilidades de realizar visitas hospitalarias y pruebas de imagen en comparación con las mujeres sin cáncer de mama (RRa 1.35, IC95% 1.30-1.39; RRa 1.27, IC95% 1.25-1.29 respectivamente). Se identificaron 6 patrones de multimorbilidad entre las supervivientes de cáncer de mama. Los patrones *Inespecífico* y *Metabólico y neurodegenerativo* fueron los más frecuentes, incluyendo el 58.2% de todas las supervivientes.

Entre las supervivientes, la hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente (34.5%). Todos los patrones identificados, excepto el de trastornos de tiroides, se asociaron con un incremento de la mortalidad comparado con las mujeres sin comorbilidad, siendo el *Musculoesquelético y cardiovascular* el que presentó el mayor riesgo de mortalidad (HRa 1.64, IC95% 1.52-2.07). Todos los patrones de multimorbilidad se asociaron con un mayor uso de servicios de Atención Primaria y de atención hospitalaria comparado con las mujeres sin comorbilidades, siendo el patrón de *Ansiedad y fracturas* el que presentó mayor probabilidad de utilización de Atención Primaria (RRa 2.22, IC95% 2.07-2.39) y atención hospitalaria (RRa 2.88, IC95% 2.68-2.97).

Conclusiones: El uso de servicios de salud es heterogéneo entre las supervivientes de cáncer de mama de larga duración en relación a la frecuencia de las visitas y los profesionales visitados. El médico de atención primaria no fue el principal profesional sanitario visitado por las supervivientes de cáncer de mama de larga duración en más de la mitad de los estudios incluidos en la revisión sistemática, tal y como indican las recomendaciones de seguimiento. En España, las supervivientes de cáncer de mama utilizan más los servicios Atención Primaria, atención hospitalaria y se someten a más pruebas diagnósticas que las mujeres sin cáncer de mama, independientemente del tiempo de supervivencia desde el diagnóstico del cáncer. El uso de servicios de salud entre las supervivientes disminuye a partir de los 10 años de supervivencia en todos los servicios analizados, pero se mantiene por encima del de las mujeres sin historia de cáncer de mama. Los patrones de multimorbilidad identificados permiten identificar sub-grupos de supervivientes de cáncer de mama de larga duración con necesidades específicas y contribuyen a la adaptación de las guías de práctica clínica dirigidas a profesionales que proporcionan atención sanitaria a este grupo de mujeres. Por último, es esencial incluir el abordaje de la multimorbilidad para promover un seguimiento óptimo dirigido a las largas supervivientes de cáncer de mama.

Palabras clave: cáncer de mama, supervivencia, multimorbilidad, datos del mundo real, investigación en servicios sanitarios, Atención Primaria.

Resum

Antecedents: La supervivència del càncer de mama ha augmentat de manera important en els últims anys gràcies als avanços en el diagnòstic i el tractament, les millores en els programes de cribatge poblacionals i l'augment de l'esperança de vida de la població general. Això es tradueix en un major nombre de supervivents de càncer de mama de llarga durada amb necessitats específiques pel seu risc de recidives i /o de desenvolupar comorbiditats cròniques a causa del tractament del càncer i de l'envelliment. No obstant això, s'ha avaluat poc l'atenció sanitària prestada a aquesta població i la seva adequació, així com la influència de la multimorbiditat en el maneig de la malaltia i en la mortalitat.

Objectius: L'objectiu principal d'aquesta tesi és descriure el patró d'utilització de serveis sanitaris i les comorbiditats de les supervivents de càncer de mama de llarga durada a Espanya. En concret, i) analitzar l'evidència científica sobre l'ús de serveis de salut en les dones que sobreviuen el càncer de mama 5 anys o més a través d'una revisió sistemàtica; ii) descriure l'ús d'Atenció Primària i especialitzada en dones que han sobreviscut al càncer de mama segons el temps de supervivència (5-10 anys o > 10 anys) i comparar el seu ús amb el de dones sense història de càncer de mama; iii) identificar patrons de multimorbiditat associats a la llarga supervivència del càncer de mama i analitzar el seu impacte en l'ús de serveis sanitaris i en la mortalitat.

Mètodes: La revisió sistemàtica va incloure estudis observacionals en anglès que informaven sobre l'ús dels serveis sanitaris entre les supervivents de càncer de mama de llarga durada. Es van realitzar cerques en les bases de dades MEDLINE i EMBASE fins a gener de 2018. Paral·lelament es va dur a terme un estudi observacional de cohorts retrospectiu a partir de dades de la història clínica electrònica i dels registres de tumors. La població d'estudi va incloure dones diagnosticades de càncer de mama entre el 2000 i el 2006 procedents de cinc comunitats autònomes espanyoles, amb una supervivèn-

cia d'almenys 5 anys a l'inici del seguiment (1/1/2012) i un grup de dones sense història de càncer de mama coincidents per edat i àrea bàsica de salut amb les dones supervivents (1:2). Es va obtenir informació sobre els contactes amb Atenció Primària i atenció hospitalària durant el període de seguiment (1/1/2012 - 31/12/2016). Totes les dones participants havien d'estar vives a l'inici del seguiment i es van incloure només si havien realitzat almenys una visita a Atenció Primària durant el temps de seguiment. Per a l'anàlisi de l'ús de serveis sanitaris es van calcular les taxes anuals de contacte amb cada servei de salut i es van ajustar models de recompte multivariats per a estimar el risc relatiu de l'ús de serveis sanitaris. Per a identificar patrons de multimorbiditat es va utilitzar l'anàlisi de clúster jeràrquic. Es van ajustar models de regressió de Coix i binomials negatius per a estimar la probabilitat d'ús dels serveis de salut segons els patrons de multimorbiditat identificats. Els resultats es van estratificar per temps de supervivència.

Resultats: La revisió sistemàtica inclou 23 articles. Malgrat l'heterogeneïtat entre els estudis, un número considerable d'ells reportava sobreutilització de l'atenció especialitzada durant el seguiment i una infrautilització de la mamografia anual recomanada. En l'anàlisi d'ús de serveis sanitaris es van incloure 6512 supervivents de càncer de mama de llarga durada i 12816 dones sense història de càncer de mama amb una edat mitjana de 66 anys (DE 12.6). El 25.2% de les supervivents havien sobreviscut més de 10 anys des del diagnòstic primari del càncer. El 12.6% de les supervivents i el 7.5% de les dones sense història de càncer van morir durant el seguiment ($p < 0.001$). La taxa d'ús de serveis de salut va ser major entre les supervivents (20.9 versus 16.6; $p < 0.0001$) i es va observar una disminució de l'ús a partir dels 10 anys de supervivència, encara que sempre superior a l'ús de dones sense càncer de mama. Les supervivents de 5 a 10 anys tenien més probabilitats de realitzar visites hospitalàries i proves d'imatge en comparació amb les dones sense càncer de mama (RRa 1.35, IC95% 1.30-1.39; RRa 1.27, IC95% 1.25-1.29 respectivament). Es van identificar 6 patrons de multimorbiditat entre les supervivents de càncer de mama. Els patrons Inespecífic i Metabòlic i neurodegeneratiu van ser els més fre-

qüents, incloent el 58.2% de totes les supervivents. Entre les supervivents, la hipertensió arterial va ser la comorbiditat més freqüent (34.5%). Tots els patrons identificats, excepte el de trastorns de tiroides, es van associar amb un increment de la mortalitat comparat amb les dones sense comorbiditat, sent el Musculoesquelètic i cardiovascular el que va presentar el major risc de mortalitat (HRa 1.64, IC95% 1.52-2.07). Tots els patrons de multimorbilitat es van associar amb un major ús de serveis d'Atenció Primària i d'atenció hospitalària comparat amb les dones sense comorbiditats, sent el patró d'Ansietat i fractures el que va presentar major probabilitat d'utilització d'Atenció Primària (RRa 2.22, IC95% 2.07-2.39) i atenció hospitalària (RRa 2.88, IC95% 2.68-2.97).

Conclusions: L'ús de serveis sanitaris és heterogeni entre les supervivents de càncer de mama de llarga durada en relació a la freqüència de les visites i els professionals visitats. El metge d'atenció primària no era el principal professional sanitari visitat per les supervivents de càncer de mama de llarga durada en més de la meitat dels estudis inclosos a la revisió sistemàtica, tal com indiquen les recomanacions de seguiment. A Espanya, les supervivents de càncer de mama utilitzen més els serveis Atenció Primària, atenció hospitalària i se sotmeten a més proves diagnòstiques que les dones sense càncer de mama, independentment del temps de supervivència des del diagnòstic del càncer. L'ús de serveis sanitaris entre les supervivents disminueix a partir dels 10 anys de supervivència en tots els serveis analitzats, però es manté per sobre del de les dones sense història de càncer de mama. Els patrons de multimorbilitat identificats permeten identificar sub-grups de supervivents de càncer de mama de llarga durada amb necessitats específiques i contribueixen a l'adaptació de les guies de pràctica clínica dirigides a professionals que proporcionen atenció sanitària a aquest grup de dones. Finalment, és essencial incloure l'abordatge de la multimorbilitat per a promoure un seguiment òptim dirigit a les llargues supervivents.

Paraules clau: càncer de mama, supervivència, multimorbilitat, dades del món real, recerca en serveis sanitaris, Atenció Primària.

Presentación

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente entre las mujeres a nivel mundial y la primera causa de muerte entre las mujeres europeas, lo que lo convierte en un problema de salud pública de primer nivel (1). Aun así, la supervivencia del cáncer de mama ha aumentado drásticamente en las últimas dos décadas pasando del 75% a principios de los años 70 al 90% en la actualidad (1, 2).

La mayor parte de los esfuerzos en investigación en cáncer se han centrado en el diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, en los últimos años está creciendo la necesidad de conocer y atender las necesidades de las supervivientes de cáncer de mama (3, 4). Este término es controvertido pero en general se acepta que hace referencia a aquellas mujeres que a los 5 años del diagnóstico y tratamiento se encuentran libres de enfermedad (5-8). El creciente número de mujeres que sobreviven al cáncer se atribuye a las mejoras en el diagnóstico precoz, en el tratamiento y al aumento de la esperanza de vida de la población general. Las mejoras en la esperanza de vida se asocian con un incremento de la incidencia de cáncer de mama así como con una mayor probabilidad de desarrollar múltiples enfermedades asociadas tanto al tratamiento oncológico como al envejecimiento (7, 9). Estas son las razones por las que el cáncer de mama se puede considerar actualmente una enfermedad crónica.

Organizaciones nacionales e internacionales han puesto de manifiesto en la última década la necesidad de llevar a cabo investigación centrada en supervivientes de larga duración (4, 5, 8, 10). En España, iniciativas de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) o del Grupo Español de Investigación en Cáncer de mama (GEICAM) han evaluado las características de los tumores diagnosticados, el tratamiento e impacto en la supervivencia (5, 11-13). No obstante, no se ha abordado de una forma sistemática el uso y las necesidades de atención sanitaria y no sanitaria de las largas supervivientes ni el rol de la Atención Primaria en el seguimiento de este

grupo creciente de mujeres. A nivel internacional también son relativamente escasos los estudios que se centran en el seguimiento en comparación con los estudios del proceso diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama (14).

Esta tesis doctoral se enmarca en la línea de investigación sobre evaluación del proceso asistencial en pacientes oncológicos y del impacto del proceso en la supervivencia del grupo de investigación en Epidemiología y Evaluación del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM). Dando continuidad a proyectos previos, se vio la necesidad de investigar el proceso asistencial en largas supervivientes y la transición de atención hospitalaria a Atención Primaria. Así, se diseñó un estudio de cohorte que permitiera estudiar el seguimiento que realizan estas mujeres en el sistema de salud español y evaluar las comorbilidades asociadas al cáncer de mama. La pertenencia del grupo a la Red de investigación en servicios de salud en enfermedades crónicas (REDISSEC), facilitó la creación de la cohorte multicéntrica, con mujeres de cinco CCAA. Este estudio, llamado Proyecto SURBCAN (SURvival Breast CANcer), incluye 6.512 supervivientes de cáncer de mama y un grupo control de 13.024 mujeres sin historia de cáncer. La cohorte SURBCAN contiene información clínica y sociodemográfica de estas mujeres, así como todo el historial de contactos con los servicios de salud durante un período de seguimiento de cinco años (2012-2016). Hasta el momento, esta es la base de datos que cuenta con el mayor número de largas supervivientes de cáncer de mama en España.

En primer lugar, se llevó a cabo una revisión sistemática para conocer toda la literatura existente hasta el momento sobre el uso de servicios de salud y las características del seguimiento de las largas supervivientes de cáncer de mama. A continuación, se elaboró el protocolo del estudio SURBCAN que sirvió de punto de partida para la construcción de la cohorte y posterior análisis. Posteriormente, se evaluó de forma cuantitativa el uso de servicios de Atención Primaria y especializada, así como el tipo de profesionales sanitarios visitados y las pruebas diagnósticas realizadas. En este análisis se compararon las tasas de contacto anuales de las supervivientes de cáncer de

mama con las de las mujeres sin historia de cáncer. Por último, se identificaron patrones de multimorbilidad en las supervivientes pasados al menos cinco años desde el diagnóstico primario del cáncer mediante análisis de clúster y se evaluó el impacto de estos patrones en mortalidad y uso de servicios de salud.

Esta tesis se presenta como compendio de publicaciones y está compuesta por cuatro artículos que pretenden dar respuestas concretas a las cuestiones descritas anteriormente.

Las publicaciones que se presentan han sido realizadas en el Servicio de Epidemiología y Evaluación del Hospital del Mar- IMIM bajo la dirección y supervisión de la Dr. Maria Sala y el Dr. Xavier Castells.

Estos trabajos recibieron financiación del Fondo de investigaciones sanitarias, FIS-ISCI III (PI16/00244, PI19/00056) y de la REDISSEC (CC). Personalmente he realizado la revisión sistemática, he participado activamente en el diseño del estudio y elaboración del protocolo, he coordinado el trabajo de campo, la obtención y validación de datos de las cinco CCAA participantes, y he realizado los análisis estadísticos principales, así como la redacción de los manuscritos.

A grayscale photograph of a woman from the chest up, wearing a dark spaghetti-strap top. She is holding a white awareness ribbon in her right hand, which is positioned near her chest. The background is a plain, light color. The word "Introducción" is overlaid in the center of the image.

Introducción

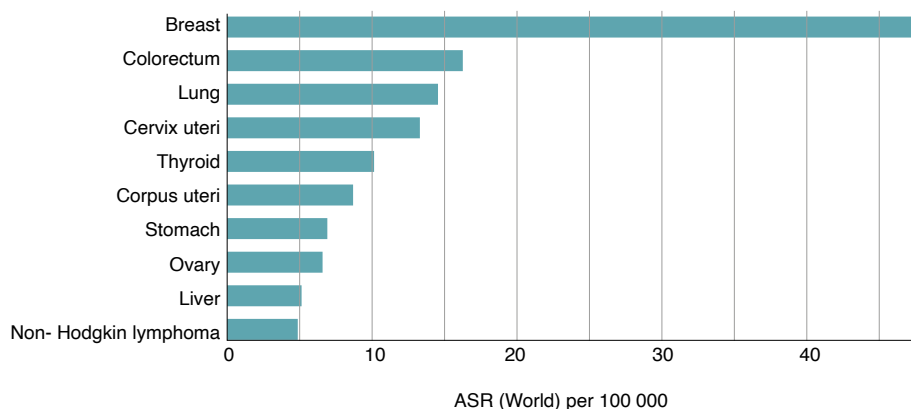
1. Introducción

1.1 El cáncer de mama

1.1.1 El cáncer de mama como prioridad en salud pública

El cáncer de mama es el cáncer más diagnosticado en el mundo entre las mujeres tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. Se estima que en 2020 la tasa de incidencia ajustada por edad del cáncer de mama era de 47,8 por 100.000 mujeres, lo que representó el diagnóstico de 2,3 millones de casos nuevos en todo el mundo (11,7% de todos los cánceres) (Figura 1) (1).

Figura 1. Tasas estimadas de incidencia estandarizadas por edad en 2020 en todo el mundo, en mujeres y en todas las edades.



Fuente: GLOBOCAN 2020. International Agency for Research on Cancer, 2021. <https://gco.iarc.fr/> (adaptación)

A nivel mundial existen diferencias importantes en las tasas de incidencia entre los países, encontrándose las tasas más altas en Australia, Norte América y Europa y las más bajas en Asia y en el sur de África (1).

Durante las décadas de los 80 al 2000 se observó un incremento en la incidencia del cáncer de mama, particularmente en Estados Unidos

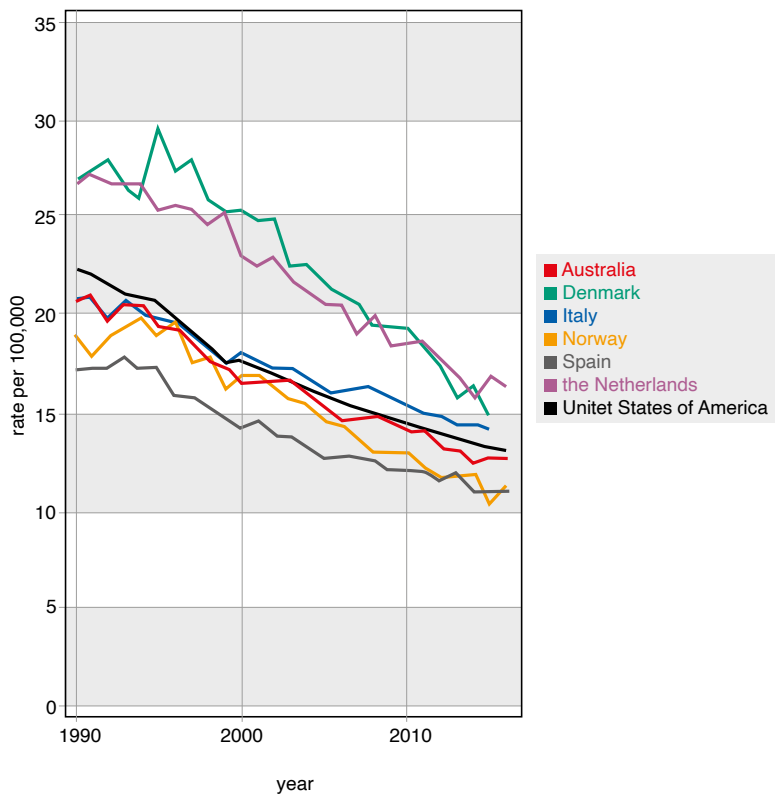
y el norte de Europa (15, 16). Diversos factores han sido propuestos para explicar este incremento y la posterior estabilización de las tasas de incidencia. Entre estos factores destacan el aumento de la esperanza de vida y el consecuente envejecimiento de la población que conlleva mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama a lo largo de los años, los cambios en el estilo de vida incluyendo cambios reproductivos y hormonales, los avances en el tratamiento del cáncer de mama y sus recidivas y las mejoras en las técnicas de diagnóstico y en los cribados poblacionales (9, 17, 18).

En España, se diagnosticaron unos 34.088 nuevos cánceres de mama en 2020, con una tasa de incidencia de ajustada de 77,5 por 100.000 mujeres-año, lo que sitúa a España en una posición intermedia en relación a las tasas de incidencia en Europa (1, 12). Actualmente se estima que 1 de cada 9 mujeres españolas desarrollará cáncer de mama durante su vida (19).

Durante los años 90 y 2000 junto con la implementación de los programas poblacionales de cribado, la tasa aumentó en un 20%-30% hasta alcanzar una tasa de 85,5 por 100.000 mujeres/año en el periodo 1998-2002. Una vez alcanzada la cobertura completa del cribado de cáncer de mama la incidencia se estabilizó alrededor de 87,3 y 88,3 mujeres/año durante el periodo 2003-2015 (20).

La mortalidad por cáncer de mama también destaca por haber presentado una reducción durante las últimas décadas. A nivel mundial, la tasa de mortalidad ajustada por edad en 2020 fue de 13,6 por 100.000 mujeres (684.996 muertes) y de 13,3 en el sur de Europa (141.765 muertes) (21). Por su parte, España presenta una de las tasas de mortalidad (10,6 por 100.000 mujeres-año en 2020) más bajas de Europa (Figura 2) (1). Aun así, el cáncer de mama representa la primera causa de muerte por cáncer entre mujeres (6, 11, 22) y en conjunto la carga que representa el cáncer de mama ocupa el cuarto lugar entre los cánceres con mayor carga de morbilidad en Europa (23).

Figura 2. Tasa de mortalidad estandarizada por edad por cáncer de mama (1990–2018)



Fuente: Cancer Fact Sheets: Breast Cancer. GLOBOCAN 2020. International Agency for Research on Cancer, 2021. <http://gco.iarc.fr> (adaptación)

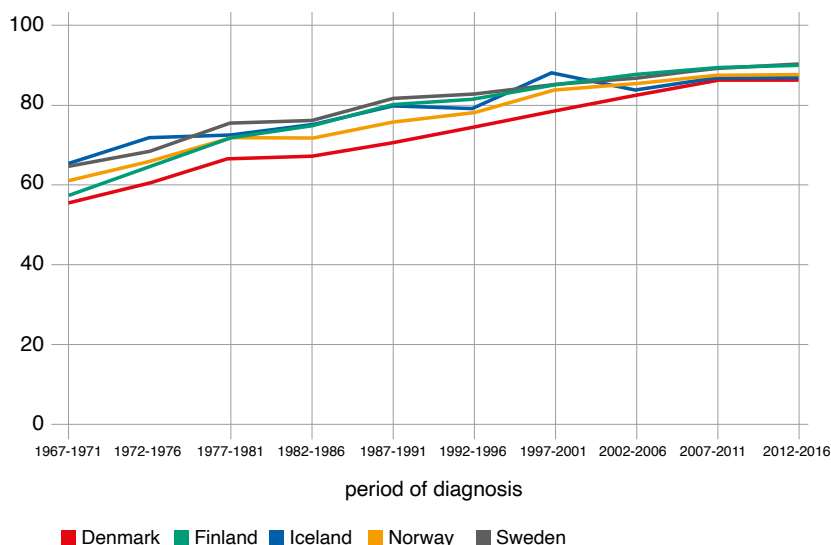
1.1.2 Supervivencia

En paralelo con el descenso de la mortalidad se ha observado una mejora de la supervivencia a los 5 años desde el diagnóstico primario del cáncer de mama, especialmente en mujeres de menos de 50 años en Europa y Estados Unidos (24, 25) (Figura 3). En 2019, las tasas de supervivencia relativa a los 5, 10 y 15 años de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama fueron del 90%, 83% y 80% respectivamente (6). Las tasas de supervivencia relativas son una estimación del porcentaje de pacientes que sobrevivirán a un cáncer durante un período de tiem-

po determinado tras el diagnóstico, teniendo en cuenta la esperanza de vida normal. La supervivencia de los pacientes con cáncer se compara con la de personas de la misma edad y etnia a las que no se les ha diagnosticado cáncer (6). En 2013, la tasa de supervivencia neta en España del cáncer de mama (86%) ocupaba el tercer lugar cuando se analizaban sólo las mujeres, por debajo del cáncer de tiroides (93%) y del melanoma cutáneo (89%) (12).

Hay varios factores que influyen en el pronóstico de la enfermedad siendo los más importantes el estadio y el subtipo de cáncer de mama diagnosticado (26). En 2019, la tasa de supervivencia relativa a los 5 años para tumores localizados era del 99%, para enfermedad con afectación regional del 89% y para pacientes diagnosticadas con enfermedad metastásica del 27% (6, 22, 27-29).

Figura 3. Supervivencia relativa del cáncer de mama estandarizada por edad a los 5 años en los países nórdicos (1967-2016) – Cohorte NORDCAN



Fuente: The NORDCAN Project: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 8.2. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society, 2019. <https://www-dep.iarc.fr/nordcan/english/frame.asp> (adaptación)

Supervivientes de cáncer de mama de larga duración

Debido al aumento de las tasas de supervivencia y de la esperanza de vida entre las supervivientes de cáncer de mama como consecuencia de las mejoras en el pronóstico del cáncer de mama se estima que el grupo de supervivientes de larga duración aumente considerablemente en las próximas décadas (3,7-10).

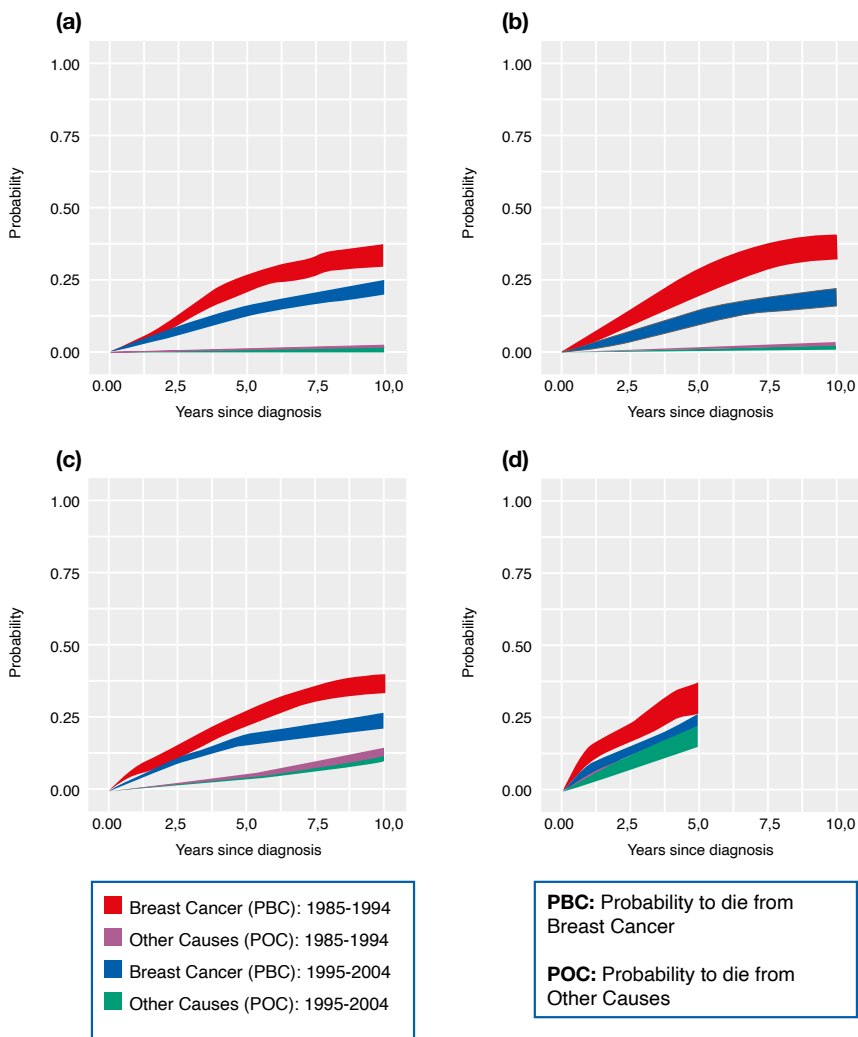
A causa de este aumento de la supervivencia, alrededor del año 2000 surgió el concepto de **supervivientes de cáncer de mama de larga duración** (SCML). Las SCML son aquellas mujeres que han sobrevivido al menos 5 años desde el diagnóstico primario del cáncer de mama (7, 9, 18). El concepto de SCML apareció a causa de la necesidad de mejorar la investigación en este grupo de mujeres, especialmente en relación a la calidad de vida a causa de los efectos secundarios del tratamiento del cáncer de mama (3). En 1986 se puso en marcha en Estados Unidos *The National Coalition for Cancer Survivorship*, una organización centrada en el paciente que advoca por aportar una nueva perspectiva de la fase de supervivencia del cáncer. Esta organización ha tenido a lo largo de estos años un papel importante en la educación de los organismos gubernamentales y los responsables políticos sobre la necesidad de proporcionar una atención de calidad a lo largo del proceso de supervivencia al cáncer.

Las SCML son aquellas mujeres que han sobrevivido al menos 5 años desde el diagnóstico primario del cáncer de mama

La prevalencia estimada de supervivientes de cáncer de mama en España en 2018 era de 129.928 personas. El estudio de Clèries R, et al.(2018) estimó que las SCML presentaban mayor probabilidad de morir a largo plazo (>10 años desde el diagnóstico) a causa del cáncer de mama que por otras causas, especialmente en aquellas mujeres diagnosticadas con tumores en estadios II y III (Figura 4). Estos resultados se atribuyen a las mejoras en el tratamiento y en los programas de cribado para detectar un cáncer en un estadio

temprano que resultaron en una reducción del 19% del riesgo de muerte entre 1985 y 2004 (19, 30).

Figura 4. Probabilidad de morir a los 10 años por cáncer de mama y por otras causas entre los períodos de diagnóstico 1985-1994 y 1995-2004 por grupos de edad



a) ≤ 49 años; b) 50-50 años; c) 60-74 años; d) 75-84 años. Las bandas sombreadas representan los intervalos de confianza del 95%.

Fuente: Cléries R, et al. Long-term crude probabilities of death among breast cancer patients by age and stage: a population-based survival study in Northeastern Spain (Girona-Tarragona 1985-2004). Clin Transl Oncol. 2018 Oct;20(10):1252-1260. (adaptación)

1.1.3 Tipos de cáncer de mama

Aunque históricamente el cáncer de mama se consideraba una sola enfermedad, en la actualidad se considera un grupo de enfermedades, formado por cuatro subtipos moleculares principales según análisis de la expresión genética y de marcadores biológicos y al menos 21 subtipos histológicos distintos (tipo de tejido en el que se origina el cáncer) que difieren en factores de riesgo, presentación, respuesta al tratamiento y resultados (31). Está bien establecido que no sólo el estadio en el momento del diagnóstico, sino también la biología de la enfermedad influye en el riesgo de recidiva y mortalidad del cáncer de mama (32).

In Situ

Incluye el carcinoma ductal in situ y el carcinoma lobular in situ. El primero es un precursor del cáncer invasivo, aunque no todos progresan. Los estudios a largo plazo han demostrado que solo entre el 20% y el 53% de las mujeres con carcinoma ductal in situ no tratado reciben finalmente un diagnóstico de cáncer de mama invasivo (33, 34). Durante 2012-2016, el carcinoma ductal in situ representó el 16% de todos los diagnósticos de cáncer de mama (33, 35, 36).

Invasivo

La mayoría de los cánceres de mama son invasivos, o infiltrantes, lo que significa que las células anormales han atravesado las paredes de las glándulas o conductos donde se originaron y han crecido en el tejido mamario circundante.

Subtipos histológicos

La histología se basa en el tamaño, la forma y la disposición de las células del cáncer de mama. El subtipo histológico más común es el carcinoma lobular invasivo, que representa aproximadamente el 15% de los cánceres de mama invasivos. El carcinoma tubular, mucinoso, cribiforme y papilar son subtipos de cáncer de mama poco frecuentes que suelen asociarse a un pronóstico favorable. El cáncer de mama inflamatorio es un tipo de cáncer de mama poco frecuente pero agresivo que se caracteriza por la hinchazón y el enrojecimiento de la piel de la mama (7).

Subtipos moleculares

Los tumores de mama muestran importantes diferencias a nivel genético y molecular que contribuyen a aumentar su heterogeneidad y complejidad. Estos fenotipos se utilizan en la atención oncológica por su utilidad para valorar la posibilidad de administrar tratamientos neoadyuvantes (Tabla 1) (31, 37).

Tabla 1. Definición de los principales fenotipos del cáncer de mama, en función de la expresión de los receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP) y el factor de crecimiento (HER2). Resumen de las características principales y la respuesta al tratamiento

Fenotipo	Expresión biomarcadores	Características principales	Respuesta al tratamiento
Luminal A	RE+, RP+, HER2-	Buen pronóstico, baja expresión de genes de proliferación	Elevada tasa de respuesta a hormonoterapia. No suelen beneficiarse de la quimioterapia.
Luminal B	RE+, RP-, HER2-	Moderada/baja expresión de RE y mayor expresión de genes de proliferación	Se benefician de la hormonoterapia y de la quimioterapia.
HER2	RE-, RP-, HER2+	Alta expresión de genes relacionados con la amplificación de HER2. Peor pronóstico que los subtipos luminales	Buena tasa de respuesta al tratamiento con trastuzumab. Elevada tasa de respuesta a quimioterapia con antraciclinas y/o taxanos.
Triple negativo	RE-, RP-, HER2-	Expresión de genes característicos de las células epiteliales basales. Se asocian a la disfunción del BRCA y EGFR, con elevada proliferación y mal pronóstico	Buena respuesta a la quimioterapia. Respuesta baja a hormonoterapia.

Fuente: Adaptado a partir de Goldhirsch A, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011 Aug;22(8):1736-47 (adaptación)

1.1.4 El tratamiento del cáncer de mama

El tratamiento del cáncer de mama depende del estadio en el momento del diagnóstico, del tamaño, la localización del tumor y de las características del mismo. Aquellas personas que presentan la enfermedad en estadio II o III en el momento del diagnóstico pueden recibir un tratamiento del cáncer

más complejo, lo que puede dar lugar a una mayor probabilidad y gravedad del impacto del tratamiento. El tratamiento suele incluir dos componentes clave: el tratamiento de la mama y de los ganglios linfáticos locales con cirugía (con o sin radioterapia) y los tratamientos farmacológicos para las células cancerosas que puedan haberse extendido fuera de la mama (terapia sistémica adyuvante/neoadyuvante).

En este apartado se describen las diversas opciones de tratamiento del cáncer de mama. En el apartado 1.3.1 de esta tesis se describen detalladamente los efectos secundarios y comorbilidades asociadas al tratamiento del cáncer de mama.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama incluye la cirugía conservadora de la mama con radiación o la mastectomía con o sin radiación y con o sin reconstrucción inmediata o diferida. En las mujeres con un riesgo muy elevado de cáncer contralateral por susceptibilidad hereditaria (BRCA1/BRCA2), puede realizarse una mastectomía profiláctica contralateral (38).

Quimioterapia

El desarrollo de múltiples agentes antineoplásicos ha aumentado de forma relevante la supervivencia del cáncer de mama. Desgraciadamente, muchos de los agentes quimioterapéuticos utilizados tienen el potencial de causar complicaciones cardiovasculares, algunas agudas pero la mayoría crónicas (39, 40).

- Antraciclinas - Doxorubicina y Epirubicina: Las antraciclinas se unen al ADN de las células malignas, interfiriendo en el proceso de replicación y provocando la muerte celular.
- Agentes alquilantes- Ciclofosfamida: Los agentes alquilantes actúan reaccionando con las proteínas del ADN de las células cancerosas dando lugar a la destrucción de las células cancerosas.

- Disruptores del citoesqueleto (taxanos)-Paclitaxel y Docetaxel: Los disruptores del citoesqueleto inhiben el proceso de división celular. Los efectos secundarios más frecuentes de los tratamientos con taxanos están relacionados con las arritmias, en particular la bradicardia.

Además de la dosis, el tratamiento previo con antraciclinas, los antecedentes de radiación mediastínica, la edad avanzada, el consumo de alcohol y el tabaquismo son otros factores de riesgo de cardiotoxicidad.

Radioterapia

El estándar actual de cuidado para el tratamiento del cáncer de mama en fase inicial consiste en dar a la paciente capacidad de decisión sobre las opciones quirúrgicas. Los estudios han demostrado que la terapia conservadora de mama es la opción quirúrgica de preferencia para de la mayoría de las pacientes actualmente. Esta terapia conlleva la necesidad de realizar radioterapia adyuvante.

Debido al creciente número de pacientes que se han convertido en supervivientes a largo plazo de cáncer de mama gracias a la terapia conservadora de mama y al uso de radioterapia adyuvante, la atención se ha dirigido ahora a los efectos secundarios tardíos de la radioterapia (41, 42). Entre ellos se encuentran los daños directos en el miocardio y en las arterias coronarias, lo que da lugar a un aumento del riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva e infarto de miocardio en comparación con los pacientes que no reciben radioterapia (43, 44).

Al igual que con la quimioterapia, el riesgo de muerte debido a la radioterapia empieza a aumentar 10 años después del tratamiento y puede no manifestarse plenamente hasta la segunda década después de la terapia. La radioterapia provocar efectos tardíos; por lo tanto, es importante ser consciente del largo retraso de los síntomas cardíacos, especialmente a medida que el paciente envejece y se vuelve más vulnerable al desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Hormonoterapia

El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos e inhibe el crecimiento de las células del cáncer de mama por su actividad antiestrogénica mediante la inhibición competitiva de la unión de los estrógenos a los receptores de estrógenos. Desde su introducción en la década de 1970, se ha demostrado que el tamoxifeno reduce el riesgo de recidiva del cáncer de mama y la mortalidad en más de un 30% (39, 45). La introducción del tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama representó uno de los avances más importantes en el tratamiento del cáncer de mama ya que aproximadamente el 70% de las pacientes presentan tumores con receptores de estrógeno positivos (46-49).

Los efectos secundarios del tratamiento con tamoxifeno suelen ser los que aparecen al inicio de la menopausia(50, 51). También deben considerarse las interacciones reconocidas de este fármaco en dos condiciones comórbidas comunes: la coagulación y la depresión. El envejecimiento de la población hace que aumente la incidencia de arritmias cardíacas y otras afecciones que hacen necesario un tratamiento anticoagulante a largo plazo. El tamoxifeno potencia la acción de la warfarina lo que puede resultar en una disminución de su efecto (50, 51).

Los inhibidores de la aromataasa (Letrozol, anastrozol y exemestano) actúan bloqueando la enzima aromataasa, que convierte los andrógenos suprarrenales en estrógenos. Mientras que el tamoxifeno se emplea en las mujeres premenopáusicas que tienen tumores con receptores de estrógeno positivos, los inhibidores de la aromataasa son el bloqueador de estrógenos de elección en las mujeres posmenopáusicas cuyo cáncer presenta receptores de estrógeno positivos. En las mujeres, los inhibidores de la aromataasa tienen efectos secundarios similares a los del tamoxifeno en cuanto a los síntomas de la menopausia (45, 48, 50-54).

Terapias biológicas dirigidas: Trastuzumab y Lapatinib

Aproximadamente entre el 15% y el 30% de todos los cánceres de mama son receptores del factor de crecimiento epidérmico humano 2 positivos

(HER2+) y la vía de la tirosina quinasa del receptor HER2 se ha convertido en una importante diana terapéutica (55).

La función principal del oncogén HER2 es promover la diferenciación, el crecimiento y la supervivencia de las células, aumentando así la agresividad de estos cánceres de mama, lo que da lugar a un resultado global inferior al de las pacientes que no presentan una sobreexpresión de este oncogén (49). Múltiples estudios han demostrado una reducción de la mortalidad y un aumento de la supervivencia en pacientes HER2+ cuando se incorpora el trastuzumab a sus regímenes de tratamiento (55, 56). El riesgo de episodios cardíacos relacionados con el trastuzumab, al igual que ocurre con otros agentes cardiotóxicos, aumenta cuando se observan factores de riesgo cardiovasculares adicionales, especialmente un historial de enfermedad arterial coronaria o una disfunción ventricular izquierda deteriorada (57). Como aspecto positivo, parece que los efectos cardiotóxicos del trastuzumab son reversibles siempre que se identifiquen de forma temprana mediante una supervisión rigurosa durante la administración (39, 43).

El lapatinib, un medicamento administrado por vía oral, parece estar asociado a una menor incidencia de cardiotoxicidad en comparación con el trastuzumab y además menos grave y también reversible (58). El lapatinib es una nueva modalidad dirigida y es necesario realizar más estudios de seguimiento para determinar si los resultados son comparables a los del tratamiento con trastuzumab (59).

1.2 Atención a las largas supervivientes de cáncer de mama

1.2.1 Objetivos de la atención a las largas supervivientes de cáncer de mama

Una vez finalizado el tratamiento del cáncer de mama y el seguimiento intensivo durante la primera etapa que sigue al diagnóstico, las SCML entran en un período de transición que el *National Cancer Institute* definió como «de paciente a superviviente» (9).

La atención a las supervivientes de cáncer se reconoce como una fase más de la atención y cuidado del cáncer. En el Decálogo Ejecutivo del Plan Integral de Atención a los Largos Supervivientes de Cáncer de SEOM se establece que «entre los objetivos de la atención a los largos supervivientes se encuentran la identificación y abordaje de los siguientes problemas específicos (5, 18):

- a) Diagnóstico de las recaídas y segundos tumores.
- b) Vigilancia y el control de síntomas, complicaciones y comorbilidades, propias de la edad y derivadas de los efectos tardíos del cáncer y su tratamiento.
- c) Fomentar medidas de educación sanitaria y prevención con el fin de promover el bienestar.
- d) Mejora de la calidad de vida y apoyo en la reincorporación a los diversos ámbitos de su vida.
- e) Optimización de los recursos asistenciales. En la etapa de supervivencia se debería utilizar un modelo de atención que promueva la continuidad del cuidado a través de la coordinación de servicios de Atención Primaria y atención especializada.

El incremento de la demanda de atención sanitaria y no sanitaria a causa del aumento del número de SCML y de la necesidad de abordar la supervivencia del cáncer de mama con un enfoque holístico comporta nuevos retos para las organizaciones y profesionales sanitarios.

1.2.2 Modelos de atención a las largas supervivientes de cáncer de mama

El Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos así como otras organizaciones internacionales como el *National Institute for Health and Care*

Excellence (NICE) o la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), destacan la importancia de proporcionar un seguimiento colaborativo y coordinado compartido entre la Atención Primaria y la especializada, con especial atención a las comorbilidades. Las comorbilidades relacionadas con el cáncer de mama pueden tener un fuerte impacto en la salud a largo plazo de las SCML, lo que complica el manejo de la enfermedad (8, 14, 18, 60, 61). La transición de los cuidados de la fase aguda a los de la fase de larga supervivencia representan un punto crítico (62). Aunque los modelos de seguimiento de supervivientes deberían haber evolucionado de manera paralela a la efectividad de los tratamientos y el consiguiente aumento de esta población, en muchas ocasiones la atención a las supervivientes de cáncer de mama sigue anclada en el modelo de enfermedad aguda, prestando más atención al tratamiento inicial y secuelas precoces que al seguimiento a largo plazo de las supervivientes (63, 64).

Tanto las guías de práctica clínica y recomendaciones españolas como las internacionales recomiendan que el seguimiento regular de las SCML sea gestionado principalmente por los médicos de Atención Primaria a partir del quinto año de supervivencia, y en todos los casos a partir del décimo año en ausencia de recidiva del cáncer.

Estudios realizados hasta el momento en Estados Unidos y Canadá han demostrado que los profesionales de Atención Primaria pueden proporcionar un seguimiento equivalente al de los oncólogos en SCML con el apoyo de los especialistas en relación al manejo de las comorbilidades relacionadas con el cáncer (4, 14, 60).

Se han descrito diversos modelos de seguimiento de las SCML. El modelo óptimo de atención a las supervivientes de cáncer de mama se debería ajustar a la intensidad de los cuidados en función de la estratificación del riesgo de recidiva y efectos adversos. En 2015 se propusieron tres niveles de estratificación del riesgo que han servido para estandarizar el seguimiento de las SCML (Tabla 2) (65, 66).

Tabla 2. Propuesta de grupos de riesgo y recomendación de seguimiento en supervivientes de cáncer de mama de larga duración según la SEOM (2017)

Grupo de riesgo	Definición	Recomendación de seguimiento
Bajo riesgo	Tumor hormonossensible Tamaño ≤ 2 cm (pT1) Ausencia de metástasis axilares Bajo riesgo por plataforma genómica Carcinoma «in situ»	Tras los 5 años de supervivencia el control se realiza sólo en Atención Primaria. Mamografía anual
Riesgo inter-medio	Tumor hormonossensible Tamaño entre 2-5cm (pT2) Ausencia de metástasis ganglionares, o bien metástasis axilares entre 1 y 3 ganglios. Riesgo intermedio por una plataforma genómica.	A partir de los 5 años de supervivencia control sólo en Atención Primaria. Mamografía anual
Riesgo alto	Tumor sin expresión de receptores hormonales. Tumor con amplificación de HER2. Tumor de alto riesgo por una plataforma genómica. Tumor con metástasis en más de 3 ganglios linfáticos. Tumor tratado con neoadyuvancia. Tumor localmente avanzado.	A partir de los 5 años de supervivencia control cada 6 meses compartido con Atención Primaria y especializada hasta los 10 años. A partir de los 10 años de supervivencia control sólo en Atención Primaria. Mamografía anual

Fuente: Adaptado a partir de Recomendaciones para el seguimiento de las mujeres supervivientes de cáncer de mama. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2017. www.seom.org (adaptación)

El **modelo comunitario compartido** entre uno o varios oncólogos y el médico de cabecera es aparentemente el ideal para la atención al superviviente. Este modelo debería ajustarse al riesgo del paciente, y llevarse a cabo, siempre que sea posible, en centros de Atención Primaria. La atención compartida entre oncólogos, otros especialistas en cáncer y los médicos de Atención Primaria permite monitorear y tratar tanto las comorbilidades derivadas del tratamiento como los efectos del envejecimiento y problemas psicosociales sin dejar de lado el riesgo de estas mujeres de sufrir una recidiva local y/o sistémica (Figura 5) (67).

En España, con una Atención Primaria extendida a prácticamente toda la población, se debería aspirar a potenciar el modelo comunitario. La rea-

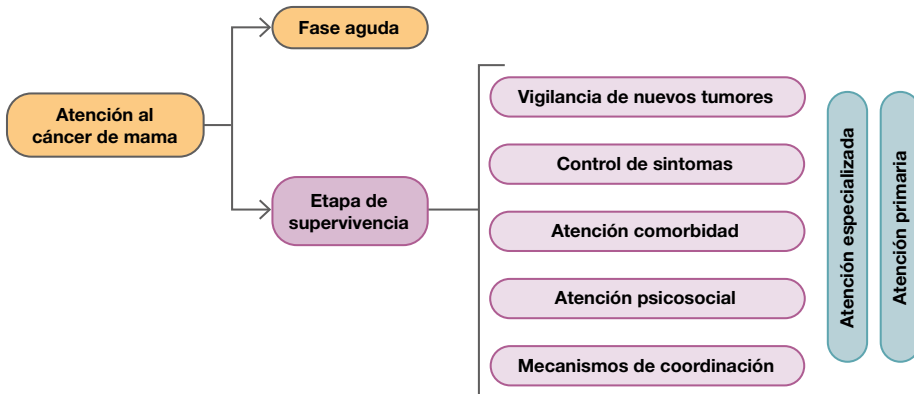
lidad asistencial es que el contacto del paciente con el médico de familia suele perderse o debilitarse durante la etapa de diagnóstico y tratamiento oncológico activo. Cuando el riesgo de recidiva persiste, el seguimiento por Atención Primaria se complica. Uno de los principales obstáculos a los que se enfrenta esta estrategia, común a los modelos de manejo de enfermedad crónica, es la heterogeneidad del cáncer y su tratamiento, que dificulta que centros de Atención Primaria puedan acumular el conocimiento específico necesario para una asistencia adecuada en este campo. Además, las SCML pueden presentar problemas físicos y psicológicos que requieren una inversión importante de tiempo difícil de conseguir en un centro de Atención Primaria.

En 2016 se publicó una revisión Cochrane titulada *Follow-up strategies for women treated for early breast cancer*. En esta revisión los autores compararon estrategias de seguimiento realizadas por especialistas y por médicos de cabecera de Atención Primaria. Esta revisión encontró que los programas de seguimiento basados en un examen físico regular y una mamografía anual parecen ser tan eficaces como los enfoques más intensivos y tener un impacto similar en la calidad de vida (68).

Otro modelo de seguimiento es el **modelo especializado**, muy común en Estados Unidos, que generalmente funciona en centros asociados a instituciones oncológicas. Se trata de centros constituidos por profesionales de diversa índole con conocimientos actualizados en toxicidad tardía, educación y cribado.

Este modelo permite un fácil acceso al tratamiento oncológico si es necesario, a la continuidad de los cuidados, al seguimiento de patologías crónicas así como a la atención de todos los aspectos de la salud que presentan los supervivientes de cáncer de larga duración. Aun así, los estudios que han comparado este modelo con el comunitario no han encontrado diferencias en mortalidad observada y además, ambos modelos presentan una eficacia muy similar (7).

Figura 5. Objetivos de la atención sanitaria durante la fase de larga supervivencia del cáncer de mama



Fuente: Adaptado a partir de Recomendaciones para el seguimiento de las mujeres supervivientes de cáncer de mama. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2017. www.seom.org (adaptación)

El Centro Nacional de Recursos para la Supervivencia del Cáncer (*The Survivorship Center*) de Estados Unidos propuso en 2016 que los objetivos generales de la investigación en SCML sean mejorar la atención clínica posterior al tratamiento, desarrollar recursos para ayudar a los supervivientes a alcanzar una salud y una calidad de vida óptimas, así como destacar la importancia de la supervivencia posterior al tratamiento como una cuestión de salud pública (6).

1.2.3 Adherencia y uso de servicios de salud en largas supervivientes de cáncer de mama

Hasta la fecha, son pocos los estudios que han evaluado la adherencia a las recomendaciones y el uso de los servicios de salud entre las SCML, a pesar de que resulta esencial comprender este uso para ayudar a la planificación de recursos. En el contexto europeo, los resultados sobre el uso de servicios de salud de las SCML han sido controvertidos (69). Algunos estudios informan de la infrautilización de las visitas médicas recomendadas (70), especialmente de las pruebas de imagen, mientras que otros informan de la

sobreutilización de recursos (71-74), como el exceso de visitas a los servicios de oncología.

En general, los estudios publicados hasta el momento coinciden en que no es útil la realización de pruebas radiológicas periódicas en SCML asintomáticas excepto la mamografía anual (68, 75). Por otro lado, otros estudios han demostrado que las SCML que realizan un seguimiento adecuado con Atención Primaria presentan una mejor detección y manejo de enfermedades crónicas derivadas del tratamiento del cáncer, como por ejemplo las asociadas a la cardiotoxicidad (76, 77).

La satisfacción de las pacientes también presenta un papel fundamental en el seguimiento. Estudios sobre este tema han observado que la satisfacción depende más del trato que reciba la mujer que del lugar o profesional que lleve a cabo el seguimiento (75, 78-80). De todas maneras, un estudio realizado en Reino Unido en 2011 encontró mayores tasas de satisfacción en las supervivientes de cáncer de mama que eran seguidas principalmente por médicos no especialistas (79, 81).

En cuanto a las recaídas, los estudios demuestran que se detectan de manera similar en Atención Primaria y en atención especializada y no se ha observado una reducción en la supervivencia global en ninguno de los distintos esquemas de seguimiento, siempre que se garantice a la paciente el acceso a los servicios de salud ante la presencia de un síntoma o signo de alarma. Además, las características de las mujeres como la edad o el tipo de tumor también se establecen como factores importantes para determinar las características del seguimiento (4, 8, 9, 18, 63, 82, 83).

1.3 Cáncer de mama y cronicidad

El aumento de la tasa de supervivencia del cáncer de mama, los efectos tardíos y las comorbilidades a causa del tratamiento que pueden aparecer junto con los problemas de salud propios del envejecimiento contribu-

yen a que el cáncer de mama se considere actualmente una enfermedad crónica.

McCorkle R, et al. (2011), describieron el cáncer como una enfermedad crónica y la atención al cáncer como una atención continua que se extiende desde la prevención a los procesos de final de vida intercalando el diagnóstico, el tratamiento y la supervivencia (84-86). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la enfermedad crónica como toda aquella enfermedad de larga duración y lenta progresión (85). En los últimos años se ha demostrado que muchas mujeres diagnosticadas de cáncer de mama no morirán a causa del mismo, pero las comorbilidades derivadas de su tratamiento afectarán de forma importante a su supervivencia (19, 30, 87).

Las SCML representan un grupo de pacientes único y extremadamente complejo debido a la heterogeneidad de la enfermedad. Tanto la SEOM a nivel nacional como organizaciones europeas e internacionales como la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) o la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) han manifestado la importancia de utilizar planes de atención a la supervivencia del cáncer de mama por parte de los profesionales sanitarios ya que proporcionan herramientas para el manejo del tratamiento de las pacientes como sucede en otras enfermedades crónicas con el fin de estandarizar su cuidado y atención médica (4, 5, 8, 10, 18).

1.3.1 Comorbilidades derivadas del cáncer de mama

En 2006, el *Institute of Medicine* (Estados Unidos) publicó un informe exhaustivo que marcó un hito, *From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition* (9). En él se diferenciaban de forma conceptual dos tipos de comorbilidades o efectos derivados del cáncer: los efectos a largo plazo y los efectos tardíos. Los **efectos a largo plazo** del tratamiento son los que surgen durante el tratamiento inicial y persisten después de que éste fina-

lice. Algunos ejemplos comunes son el dolor, las limitaciones físicas, fatiga, dificultades cognitivas y problemas sexuales. Los **efectos tardíos** del aparecen meses o años más tarde, suelen ser experimentados como nuevos problemas de salud y pueden incluir linfedema, hipotiroidismo, problemas cardíacos o respiratorios, o neoplasias secundarias (7, 18). Estos efectos a menudo contribuyen a aumentar la morbilidad y el uso de recursos sanitarios y condicionan la calidad de vida de las supervivientes. La identificación de estos problemas y su tratamiento contribuyen a una mejora del bienestar y de su salud y contribuyen a la adherencia a las terapias hormonales prolongadas (88).

Muchas supervivientes no reciben la vigilancia y las medidas de prevención necesarios para reducir y gestionar esos riesgos de salud. A medida que crece la población de supervivientes de cáncer, la promoción de la salud a largo plazo debe ser un objetivo central de la atención, pero la evaluación y la intervención de los efectos a largo plazo y tardíos en la atención estándar siguen siendo limitados (7, 82, 89).

A continuación, se exponen las principales comorbilidades asociadas al cáncer de mama que han sido descritas y la recomendación de tratamiento o actitud a tomar por parte del personal sanitario:

Enfermedades cardiovasculares y cardiotoxicidad

Múltiples factores del tratamiento del cáncer de mama contribuyen a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en las SCML. El tratamiento del cáncer puede provocar cardiotoxicidad temprana o tardía que incluye un amplio espectro de enfermedades cardiovasculares: desde la disfunción del ventrículo izquierdo, la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión, las arritmias, la isquemia miocárdica, la prolongación del QT, la enfermedad tromboembólica, la hipertensión pulmonar y la pericarditis (40, 90).

En la tabla 3 se describen los efectos adversos cardiovasculares asociados a los diferentes tratamientos del cáncer de mama.

Tabla 3. Tratamiento de cáncer de mama y efectos adversos cardiovasculares

Tratamiento	Efectos adversos cardiovasculares
Antraciclinas	Disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, miocarditis, pericarditis, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular
Agentes alquilantes	Disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, miocarditis, pericarditis, trombosis arterial, bradicardia, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular
Taxanos	Bradicardia, bloqueo cardíaco, ectopia ventricular
Antimetabolitos	Trombosis coronaria, espasmo arterial coronario, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular
Terapia endocrina (tamoxifeno)	Trombosis venosa, tromboembolismo, aterosclerosis periférica, arritmia, disfunción valvular, pericarditis, insuficiencia cardíaca
HER2 - Terapias dirigidas (trastuzumab)	Disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca
Radioterapia	Enfermedad arterial coronaria, cardiomiopatía, enfermedad valvular, enfermedad pericárdica, arritmia

Fuente: Adaptado a partir de Mehta L, et al. Cardiovascular disease and breast cancer: Where these entities intersect: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Feb;137:e30-366. (adatoación)

La incidencia de cardiotoxicidad varía según el tratamiento, especialmente el tratamiento con antraciclinas y taxanos, y la presencia de factores de riesgo como la edad o el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares previas.

En estudios realizados hasta el momento, las SCML presentan un riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva mayor que las mujeres sin historia de cáncer de mama. La edad en el momento del diagnóstico parece ser un factor clave que conlleva un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, sobre todo en las mujeres diagnosticadas antes de los 50 años.

Por otro lado, las supervivientes de mayor edad no han mostrado diferencias en el riesgo de insuficiencia cardíaca en comparación con sus homólogas sin historia de cáncer de mama (HR 0.91, 95%CI 0.77-1.09)(91, 92).

Los fármacos utilizados durante la quimioterapia son el origen de la cardiotoxicidad en muchas SCML. Estudios recientes demuestran que la mayoría de disfunciones ventriculares secundarias a antraciclinas se pueden diagnosticar en el primer año en fase asintomática, si bien en muchas ocasiones la toxicidad por antraciclinas se detecta de forma tardía, siendo más grave y, a menudo irreversible frente a la toxicidad por trastuzumab que suele ser reversible (54). Se ha demostrado que el tratamiento con antraciclinas aumenta el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatía en un 2%, duplicándose hasta el 4% si se utiliza junto con el trastuzumab o en secuencia con él (90). Por otro lado, el tratamiento con ciclofosfamida da lugar a una insuficiencia cardíaca en casi el 30% de los pacientes que reciben estos fármacos (92, 93) y la insuficiencia cardíaca resultante del docetaxel ha oscilado entre el 2,3% y el 8%(93).

La cardiotoxicidad por trastuzumab suele aparecer durante la fase de tratamiento activo y obliga a suspender el tratamiento, aunque se recupera en un alto porcentaje de casos sin secuelas. Sin embargo, cuando no se produce la recuperación espontánea, se recomienda iniciar tratamiento de la insuficiencia cardíaca y evaluar el riesgo de mantener posteriormente el fármaco. En las mujeres que han presentado una insuficiencia cardíaca no existe una completa evidencia referente a si es posible retirar el tratamiento cardiológico a largo plazo (43, 94).

En las pacientes que han recibido radioterapia complementaria, especialmente en el caso de tumores del lado izquierdo y cuando se ha irradiado la cadena mamaria interna debe efectuarse un seguimiento a largo plazo ante el riesgo de toxicidad cardíaca tardía. No obstante, las técnicas de irradiación más modernas han permitido reducir este tipo de efecto secundario, si bien se recomienda un control estricto de los factores de riesgo y evaluar la indicación de una prueba ergométrica (41, 59, 95).

La ausencia de un consenso claro en las definiciones de cardiotoxicidad dificulta la comparación de los resultados de los puntos finales cardíacos entre los ensayos clínicos y, además, hace que la aplicabilidad de estos resultados en el mundo real sea, en el mejor de los casos, un reto (31).

Síndrome metabólico

Es un conjunto de factores de riesgo que incluye la obesidad abdominal, hiperlipidemia, diabetes e hipertensión arterial que elevan el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes. Un estudio con datos de países europeos demostró que la prevalencia de síndrome metabólico en supervivientes de cáncer de mama era del 20-50%, 1,66 veces mayor que en las mujeres sin cáncer de mama (96). La elevada prevalencia de síndrome metabólico en supervivientes está asociada al tratamiento del cáncer. Por un lado, los fármacos anticancerosos y la radioterapia aumentan la prevalencia de hipertensión y, por otro lado, la terapia hormonal y la quimioterapia provocan la aparición temprana de la menopausia y aumentan el riesgo de hiperlipidemia. En supervivientes de cáncer de mama, el síndrome metabólico deteriora la calidad de vida y puede estar relacionado con el pronóstico y riesgo de recidivas. Es esencial identificar de forma temprana y prevenir los factores de riesgo del síndrome metabólico en las SCML (96, 97).

Linfedema

Se estima que se presenta en el 10-30% de las pacientes que han sido sometidas a un vaciamiento ganglionar axilar y en menor grado a las pacientes tratadas mediante biopsia selectiva del ganglio centinela. Además, el riesgo de linfedema es más alto en aquellas que reciben radioterapia complementaria.

Su tratamiento incluye el diagnóstico precoz que mejora los resultados terapéuticos, la rehabilitación y fisioterapia especializada y medidas de prevención (7).

Neurotoxicidad

Es un efecto secundario asociado a la administración de taxanos que se suele manifestar en forma de parestesias y dolor de manos y pies. Su tratamiento incluye el diagnóstico temprano y la administración de Inhibidores de la recaptación de serotonina y de noradrenalina (98).

Astenia o fatiga

La astenia relacionada con el cáncer de mama constituye uno de los problemas más frecuentes y con mayor repercusión sobre la calidad de vida en los

pacientes oncológicos, y a menudo persiste durante meses o años después de finalizado el tratamiento. Su etiología y fisiopatología son complejas y en la mayoría de los casos no bien conocidas, existiendo múltiples explicaciones como alteraciones en la regulación de la serotonina, disfunción del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, alteraciones del ritmo circadiano o alteraciones en el metabolismo muscular/adenosintrifosfato. Se recomienda evaluar el grado de astenia mediante escalas numéricas, realizar seguimiento para descartar causas orgánicas, apoyo psico-emocional y prescripción de actividad física (7, 90, 92).

Deterioro cognitivo «Quimiocerebro»

Estudios con supervivientes de cáncer de mama destacan que la memoria, la velocidad de procesamiento, la atención y las funciones ejecutivas son los dominios cognitivos más deteriorados tras la quimioterapia. Investigaciones recientes han establecido que otros tratamientos contra el cáncer, como las terapias hormonales y las terapias dirigidas, también pueden inducir déficits cognitivos.

Factores como la edad y algunas alteraciones genéticas parecen predisponer a los individuos a un mayor riesgo de deterioro cognitivo. La actitud frente a este efecto tardío es identificar estrategias para gestionar las dificultades cognitivas, con estudios primarios para evaluar el entrenamiento cognitivo y los regímenes de ejercicio físico (98).

Fallo ovárico y síntomas relacionados con la menopausia

- **Pérdida de fertilidad**

Se estima que entre el 30 y el 60%, dependiendo de la edad y tratamiento, pueden presentar amenorrea permanente secundaria a la quimioterapia.

Se recomienda ofrecer métodos de preservación de la fertilidad (Unidad de Reproducción) antes del inicio del tratamiento sistémico a las mujeres con deseo genésico y en mujeres jóvenes.

En el caso de mujeres con tratamiento con tamoxifeno y deseo de gestación, se recomienda suspender la terapia hormonal entre tres y seis

meses antes. La terapia hormonal suele reiniciarse una vez cumplido el deseo genésico (47, 99).

- **Sofocos**

Son consecuencia de la menopausia inducida por los tratamientos hormonales como el tamoxifeno o los inhibidores de aromataasa. Se recomiendan terapias naturales para intentar mejorar los síntomas (47).

- **Actividad sexual**

Muchas pacientes premenopáusicas reportan un deterioro de la vida sexual. La disminución de la libido o la sequedad vaginal son atribuibles tanto al fallo ovárico tras el tratamiento como a los efectos secundarios de la terapia hormonal. Se recomienda apoyo psicológico a la paciente y pareja y terapias de educación sexual (47).

- **Riesgo de patología endometrial**

Las mujeres que reciben tamoxifeno durante un período largo presentan mayor riesgo de presentar cáncer de endometrio. Durante el tratamiento con tamoxifeno se debe realizar un seguimiento en ginecología (51).

- **Osteoporosis**

A consecuencia de la menopausia espontánea o inducida puede aparecer una disminución de la densidad mineral ósea. La osteopenia y la osteoporosis son efectos secundarios bien conocidos de la terapia con inhibidores de la aromataasa que se manifiestan en muchas ocasiones en forma de artralgias (48). En mujeres postmenopáusicas, los inhibidores de la aromataasa pueden producir una disminución más acelerada con un aumento del riesgo de fracturas (100).

Se recomienda disponer de una densitometría basal al iniciar el tratamiento con terapia hormonal en presencia de amenorrea y un seguimiento y tratamiento de la osteoporosis en el ámbito de la Atención Primaria (101).

De acuerdo con las recomendaciones de la ASCO y la ESMO, a las pacientes tratadas con inhibidores de la aromatasas se recomienda la administración de suplementos de calcio y vitamina D y a partir de unos valores densitométricos de T-Score de <2 se deben iniciar bisfosfonatos orales o ácido zoledrónico.

- **Artralgias, mialgias y neuropatía periférica**

La deficiencia estrogénica inducida por el tratamiento con inhibidores de aromatasas puede afectar el mantenimiento del cartílago y reducir la degradación del colágeno. El dolor crónico es una de las preocupaciones más frecuentes en la mayoría de supervivientes de cáncer por lo que el manejo del dolor debe estar presente durante el seguimiento.

La neuropatía periférica puede ser secundaria al tratamiento quirúrgico, a la quimioterapia o radioterapia y suele mejorar gradualmente después del tratamiento.

El tratamiento suele incluir analgésicos sistémicos, terapias locales y rehabilitación (7, 48).

Trastornos de las glándulas tiroideas

El hipotiroidismo derivado del tratamiento con radioterapia en las regiones supraclaviculares es una complicación ampliamente conocida. Estudios basados en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama recomiendan estudiar de forma individual el volumen de la tiroides de cada mujer para definir el tratamiento con radioterapia, así como exámenes de la función tiroidea una vez acabado el tratamiento (95). Aun así, esta recomendación no se incluye en las principales guías de práctica clínica dirigidas a SCML.

Sobrepeso

Es frecuente el aumento de peso en el transcurso del tratamiento sobre todo en mujeres postmenopáusicas o con tratamiento hormonal. Además, el sobrepeso es un factor de riesgo para las recaídas. Es necesario hacer un

seguimiento activo e insistir en la importancia de la reducción del peso y ejercicio físico (96).

Riesgo de segundas neoplasias y recidivas

Se estima que las segundas neoplasias en pacientes con cáncer de mama se atribuyen al 40% de los nuevos tumores malignos notificados. El factor de riesgo más importante es la edad y dado que la supervivencia ha aumentado significativamente también lo ha hecho el riesgo de segundas neoplasias. Este riesgo se ve aumentado en aquellas mujeres diagnosticadas en edades tempranas por el efecto de la edad (102). Es importante diferenciar entre recidiva y segundas neoplasias, aunque en ocasiones sea complicado con el objetivo de ofrecer un enfoque terapéutico más personalizado.

En todos los casos es imprescindible comunicar a las supervivientes los principales signos y síntomas de alerta, así como realizar un seguimiento estandarizado con el fin de prevenir y detectar de forma precoz las segundas neoplasias y recidivas. Todas las guías recomiendan realizar una mamografía anual a partir de los 5 años de supervivencia. La resonancia magnética está indicada como herramienta de cribado anual complementaria en aquellas pacientes con gen BRCA positivo y/o con diagnóstico de cáncer de mama lobular invasivo (8, 9, 18, 83).

Trastornos de salud mental

A causa del impacto del tratamiento en su salud y del impacto corporal y social de la enfermedad se estima que aproximadamente el 20% de las SCML presentan trastornos de ansiedad que perduran hasta diez años después del diagnóstico del cáncer. En cuanto a la depresión, que puede aparecer conjuntamente con otros trastornos de salud mental, se estima que afecta al 15% de las supervivientes de cáncer de mama (77, 103). Los factores de riesgo son el diagnóstico en edades tempranas y un número elevado de comorbilidades que dificultan la reincorporación a la vida social y laboral, así como el impacto en la calidad de vida (52, 77). Otro trastorno que pueden aparecer durante el período de supervivencia son el trastorno de estrés postraumático o el llamado «miedo a la recidiva» (104).

En el caso de los trastornos de salud mental en SCML es esencial hacer un diagnóstico precoz y seguimiento de estos síntomas además de profundizar en aspectos como la imagen corporal, las interacciones sociales o la salud sexual (8, 77). Se ha demostrado que la terapia de grupo disminuye la preocupación por la apariencia y aumenta la calidad de vida (105). Una revisión sistemática descubrió que las únicas intervenciones que mejoraban la imagen corporal eran las que contenían un componente de ejercicio (106).

Otras comorbilidades asociadas al cáncer de mama son los problemas de los tejidos mucosos, blandos y dentales, la toxicidad de la piel, el insomnio y problemas oculares (107).

1.3.2 Multimorbilidad

Para entender la realidad de las supervivientes de cáncer de mama de larga duración y poder hacer frente a sus necesidades en salud es esencial entender el concepto de multimorbilidad.

Concepto de multimorbilidad

Cuando hablamos de convivencia con múltiples enfermedades se suelen utilizar los conceptos de comorbilidad y multimorbilidad. La Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) define la comorbilidad o morbilidad asociada como la existencia de enfermedades satélite que acompañan a una patología y que pueden empeorar el pronóstico de ambas (86, 108).

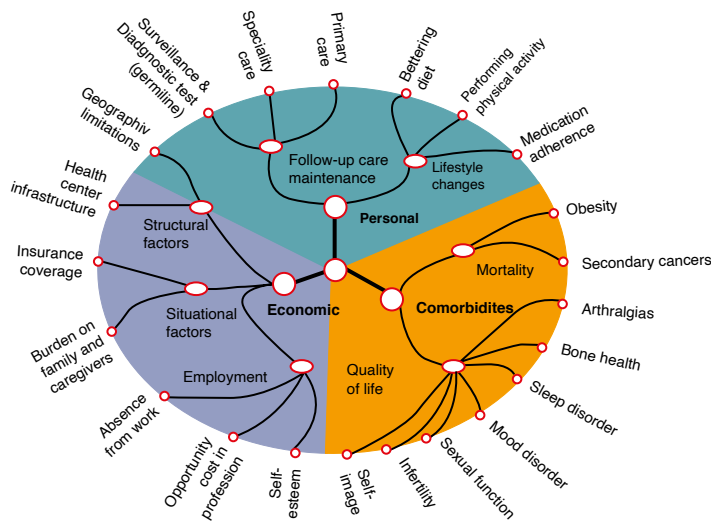
El aumento de la esperanza de vida y la elevada prevalencia de comorbilidad, sobre todo en la población mayor de 65 años, ha provocado que exista una proporción de la población que se caracteriza por presentar múltiples enfermedades crónicas y un elevado consumo de recursos sanitarios, situación que la OMS define como multimorbilidad (85, 109). Gracias a las mejoras de la atención sanitaria y el aumento de la longevidad, la mayoría de personas sobreviven al primer diagnóstico de enfermedad crónica y la multimorbilidad está convirtiéndose en la norma en personas con enferme-

dades crónicas (110, 111). Por este motivo la atención a la multimorbilidad se considera actualmente una prioridad sanitaria mundial (85, 112, 113).

Estos pacientes constituyen una población compleja y vulnerable que va más allá del número de diagnósticos. Por este motivo, en 2016, el NICE de Reino Unido definió el concepto de **multimorbilidad** como «la presencia de dos enfermedades de larga duración que pueden incluir alteraciones mentales, discapacidad, fragilidad o dolor crónico, alteración sensorial o abuso de sustancias tóxicas» (114). Esta definición permite tener una visión centrada en la funcionalidad y bienestar más allá de las enfermedades o diagnósticos. La guía sobre multimorbilidad del NICE considera esencial fomentar la coordinación de la atención entre la Atención Primaria y la atención especializada en las personas con multimorbilidad para asegurar un cuidado de calidad.

La Figura 6 representa el concepto de comorbilidad y multimorbilidad en la supervivencia del cáncer (115).

Figura 6. Factores implicados en la supervivencia al cáncer



Fuente: Tran V, et al. Taxonomy of the burden of treatment: a multi-country web-based qualitative study of patients with chronic conditions. BMC Med. 2015;115. (adaptación)

La realidad del concepto multimorbilidad en el sistema sanitario presenta variabilidad que dificulta la investigación y el abordaje de intervenciones para estas personas. La principal variación se encuentra en el número de enfermedades que la definen (2,3 o más), el tipo de enfermedades (agudas, crónicas o ambas) y la inclusión de la esfera psicosocial y socioeconómica (87, 116-118).

En esta tesis se considera la multimorbilidad como la coexistencia de dos o más enfermedades crónicas de acuerdo con la definición del NICE de 2016.

Estudio de la multimorbilidad y clasificación de las enfermedades

Para estudiar la multimorbilidad es necesario, en primer lugar, codificar las enfermedades que son objeto de análisis. El consenso de la comunidad científica en relación a la nomenclatura es clave para analizar el comportamiento y relaciones de las enfermedades, pero también lo es establecer reglas sobre qué enfermedades se deben incluir en el análisis de multimorbilidad: las agudas, las crónicas o ambas (119).

Para organizar las enfermedades se han propuesto diversos sistemas de clasificación. El sistema más utilizado es la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), en inglés *International Classification of Disease* elaborada y revisada la OMS (120). Su última versión, la CIE-11, se publicó en 2019. Esta clasificación que recoge 68.000 códigos aproximadamente agrupados en 22 capítulos, incluye enfermedades, signos, síntomas, procedimientos y otras circunstancias sociales o relacionadas con los servicios de salud. La CIE se utiliza para la elaboración de estadísticas sobre mortalidad y morbilidad y es la utilizada en la historia clínica electrónica para recoger los diagnósticos en casi todo el Sistema Nacional de Salud español (SNS).

Por otro lado, también existe la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP), en inglés *International Classification of Primary Care* elaborada por la Organización mundial de médicos de familia (WONCA)

(121). En diciembre de 2020 se publicó la tercera versión del CIAP, el CIAP-3. Incluye unos 13.000 códigos agrupados en 17 capítulos y permite la recogida y análisis de tres importantes componentes que se dan en la consulta médico-paciente: la razón de consulta, el problema atendido y el proceso de atención. Aunque la CIAP se adecua más a la función de Atención Primaria no se aplica por ley en los servicios de salud de nuestro país. Los motivos de su bajo uso se atribuyen el coste económico de su licencia y que está especialmente diseñada para ser utilizada en Atención Primaria.

Actualmente, el CIAP-2 incluye criterios para la conversión a la CIE-10. Este apareamiento (*mapping*) ofrece la posibilidad de intercambio de diagnósticos entre niveles asistenciales y la incorporación del uso de la CIAP-2 en investigación (122).

1.3.3 Atención a la multimorbilidad en supervivientes de cáncer de mama

Desde una perspectiva poblacional es necesario comprender mejor la distribución de la multimorbilidad en las SCML así como profundizar en la segmentación de las SCML según sus necesidades de atención sanitaria con el objetivo de desarrollar intervenciones para prevenir la multimorbilidad, reducir su carga de enfermedad y alinear a los servicios de salud teniendo en cuenta las necesidades de estas mujeres (114, 123). En este sentido el uso de bases de datos sanitarias para examinar la distribución de la multimorbilidad en relación a la edad y la posición socioeconómica es un elemento de vital importancia en la planificación estratégica del abordaje de la multimorbilidad (119, 124).

Para implementar un enfoque basado en la multimorbilidad en el SNS es necesario un cambio en el modelo de la organización sanitaria para pasar de un modelo centrado en la enfermedad a un modelo centrado en las necesidades y los resultados en salud de las personas (112, 125). Los sistemas de salud están orientados a dar respuestas específicas para enfermedades

específicas y esta realidad se ha quedado atrás si tenemos en cuenta la prevalencia de multimorbilidad en la población. En el caso de las SCML, se estima que en los países desarrollados aproximadamente la mitad presentan multimorbilidad (37, 88). En el caso concreto de España, la organización de la prestación de atención sanitaria en áreas básicas de salud con equipos de Atención Primaria multidisciplinares y ligados a la atención especializada es un modelo propicio a incluir la atención a la multimorbilidad en Atención Primaria que otros modelos sanitarios utilizados en Francia, Alemania o Estados Unidos.

Todas las organizaciones que están en contacto con SCML incluyen en sus recomendaciones y guías de práctica clínica la atención a la multimorbilidad como uno de los principales ejes de la atención a este grupo de mujeres (126). En las SCML, la multimorbilidad no sólo afecta a la carga de síntomas y al estado de salud, sino que también se ha asociado a un aumento de la mortalidad y a un mayor uso de los servicios sanitarios, especialmente de la Atención Primaria (127-131).

La evidencia disponible sobre atención sanitaria de la multimorbilidad en SCML es escasa. El estudio de comorbilidades concretas en este grupo de mujeres domina la investigación y ha permitido en los últimos años disponer de pruebas sólidas entre las asociaciones del cáncer de mama y sus comorbilidades para avanzar en la comprensión de la enfermedad (132). Sin embargo, el estudio en profundidad de la multimorbilidad en SCM no ha sido publicado hasta el momento. Este enfoque permite ampliar el alcance de las recomendaciones de salud pública que abarcan a las SCML afectados por múltiples patologías crónicas, e informar sobre las intervenciones combinadas para prevenir la multimorbilidad (133).

Como punto de partida, la ICHOM en 2016 propuso una serie de resultados en salud específicos para las mujeres con cáncer de mama. Los expertos que formaron este grupo de investigación manifestaron la necesidad medir estos resultados, entre ellos la multimorbilidad, para enten-

der mejor cómo mejorar la calidad de vida y la atención sanitaria de las SCML (Figura X) (61).

1.3.4 Estrategias de evaluación de la comorbilidad y multimorbilidad

Una vez establecido el marco teórico de la multimorbilidad y su impacto en la salud de las SCML es importante evaluar este concepto a nivel epidemiológico. Dado que no existe una definición estandarizada de multimorbilidad existen varios enfoques para evaluarla y caracterizarla:

- 1) **Prevalencia de multimorbilidad:** es el estimador más utilizado para medir la multimorbilidad. La prevalencia de la multimorbilidad entre las supervivientes en el Reino Unido fue de alrededor del 40% (70) y del 50% en Canadá (14, 88). Las comorbilidades más prevalentes en los estudios que evaluaron la multimorbilidad en SCML son la hipertensión, la obesidad y los trastornos de ansiedad. En el contexto español, se ha encontrado que los trastornos de ansiedad y la obesidad son altamente prevalentes en este grupo de mujeres en un estudio realizado en el sur de España (134, 135), pero no tenían datos sobre las otras comorbilidades.

Como se ha comentado anteriormente al no haber un consenso sobre la definición de la multimorbilidad puede existir variabilidad entre los estudios. Por ejemplo, en los estudios existentes sobre supervivientes algunos incluyen sólo enfermedades crónicas mientras que otras crónicas y agudas.

- 2) **Índice de comorbilidad:** Los índices de comorbilidad ayudan a cuantificar la multimorbilidad y evaluar su impacto. El objetivo de estos índices es definir el riesgo de sufrir consecuencias no deseables a partir de enfermedades crónicas. El más utilizado es el Índice de comorbilidad de Charlson publicado en 1987 por Charlson et al (136). Este índice es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez

años a partir de la edad y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems ponderados del 1 al 6 que, si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la supervivencia al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para supervivencia a los 10 años. Se ha utilizado para otros muchos propósitos, entre ellos el más significativo es establecer la relación que existe entre las expectativas de vida de un paciente y los recursos que un sistema sanitario debe dedicar a su tratamiento pero no es un indicador directo de calidad de vida (137).

3) Sistemas de clasificación de pacientes:

- **Sistema Adjusted Clinical Group® (ACG®):** publicado en 1991 por la Universidad John Hopkins. Permite clasificar a la población según su carga de morbilidad teniendo en cuenta las enfermedades crónicas/agudas, el consumo de fármacos, la edad y el sexo. En sus inicios fue diseñado para predecir la morbilidad y la carga asistencial en Atención Primaria (138).
- **Clinical Classification Software (CCS):** publicado en 2015 como parte del proyecto *Healthcare Cost and Utilization Project* (HCUP), un proyecto de la Agency for Healthcare Research and Quality de Estados Unidos. El CSS es una herramienta de categorización de diagnósticos y procedimientos que puede emplearse en muchos tipos de proyectos de análisis de datos sobre diagnósticos y procedimientos. La CCS se basa en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9 y CIE-10). Es sistema de codificación uniforme y estandarizado. La multitud de códigos de la CIE se agrupan en 290 categorías clínicamente significativas. Estas categorías resultan más útiles para presentar estadísticas descriptivas que los códigos individuales de la CIE. Esta herramienta además también permite diferenciar diagnósticos agudos y crónicos a partir de los códigos de la CIE (139).

También existen otros sistemas de clasificación como la escala CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) (140) o la lista de Salisbury C, et al. (2011)

(117) para evaluar el impacto de las enfermedades crónicas en función de su gravedad.

4) **Patrones de multimorbilidad:** es el abordaje más moderno que consiste en la identificación de un número determinado de combinaciones de enfermedades crónicas en una población específica (141). Principalmente se obtienen a partir de los resultados del análisis de clúster.

Los patrones de multimorbilidad permiten identificar la interacción entre las distintas enfermedades dentro del grupo, su orden de aparición o a identificar grupos de población con un riesgo aumentado de ciertos resultados en salud como puede ser la mortalidad o el uso de servicios de salud (142, 143).

Estos patrones de enfermedades o multimorbilidad pueden presentarse en la práctica clínica como consecuencia de varios factores:

1. Compartir factores de riesgo epidemiológicos y sociales, así como estilos de vida.
2. Compartir vías fisiopatológicas.
3. Compartir consecuencias del ámbito y del proceso asistencial, fundamentalmente las relacionadas con la polifarmacia y las hospitalizaciones.
4. Agruparse significativamente sin una causa evidente subyacente, al menos reconocida.
5. Las enfermedades pueden estar asociadas de forma aleatoria.

Técnicas de evaluación de la multimorbilidad

Los **patrones de multimorbilidad** se pueden identificar utilizando varias técnicas. Por un lado, con una aproximación más descriptiva, observando combinaciones de enfermedades y, por otro lado, utilizando métodos estadísticos más complejos que permiten estudiar la asociación de múltiples enfermedades y describir conglomerados homogéneos de enfermedades cró-

nicas. Se han identificado cinco métodos de análisis de patrones: el análisis factorial, el algoritmo de clúster unificado, el análisis de correspondencia múltiple, el análisis de redes y el análisis de clúster (*clustering*) pero son dos las técnicas que predominan en la literatura: el análisis factorial y el análisis de clúster (88, 143).

Para entender bien la diferencia entre estas dos técnicas es necesario poner el foco en el objetivo del análisis. La principal diferencia entre las dos técnicas es que el análisis factorial agrupa características y describe correlaciones de las variables para entender cómo se asocian entre ellas. El análisis de clúster agrupa casos/personas y permite identificar subgrupos homogéneos. En cuanto a la interpretación de los resultados, en el análisis factorial se interpretan en función de la correlación entre las variables observadas en términos de un menor número de variables no observadas llamadas factores. En el análisis de clúster se lleva a cabo una interpretación subjetiva que necesita del conocimiento del equipo investigador y de la validación con bibliografía publicada previamente (118, 144, 145). Ambas técnicas se pueden utilizar cuando se dispone de bases de datos grandes o cuando no existe suficiente literatura publicada sobre el tema y el objetivo del análisis es disponer de mayor evidencia sobre una población en concreto.

La mayoría de estudios de multimorbilidad han definido los patrones de multimorbilidad en base a enfermedades crónicas dada su relevancia en la salud y la mayoría de estos estudios son estudios transversales (141, 144, 145). Uno de los primeros en el contexto español fue el de Prados-Torres *et al.* (2012) que identificó patrones de multimorbilidad de enfermedades crónicas en la población de Atención Primaria utilizando análisis factorial (Tabla 4) (130).

El objetivo del análisis de conglomerados (cluster analysis) es identificar agrupaciones latentes entre los datos analizados e identificar características inherentes a cada grupo, los llamados patrones de multimorbilidad.

Tabla 4. Patrones de multimorbilidad identificados en el estudio de Prados-Torres A, et al. y su prevalencia en cada grupo de edad y sexo

	Hombres		Mujeres	
	Patrón de multi-morbilidad	Prevalencia (%)	Patrón de multimorbilidad	Prevalencia (%)
15-45 años	Cardio-metabólico	0.93	Cardio-metabólico	0.38
	Psiquiátrico-abuso de sustancias	1.53	Mecánico-obesidad-tiroides	2.69
45-64 años	Cardio-metabólico	9.20	Cardio-metabólico	4.05
	Mecánico-obesidad-tiroides	4.86	Mecánico-obesidad-tiroides	11.69
			Depresivo	0.12
≥ 65 años	Cardio-metabólico	20.25	Cardio-metabólico	33.30
	Mecánico-obesidad-tiroides	1.67	Mecánico-obesidad-tiroides	3.48
	Psicogeriatrico	13.56	Psicogeriatrico	17.30
			Depresivo	0.16

Fuente: Adaptado a partir de Prados-Torres A, et al. Multimorbidity patterns in primary care: interactions among chronic diseases using factor analysis. PLoS One. 2012;7(2):e32190.

En resumen, la multimorbilidad se puede analizar observado cuáles son las enfermedades más comunes en la población, identificando qué grupos de enfermedades son las más comunes u observando agrupaciones de enfermedades o personas con características similares obteniendo patrones de multimorbilidad.

En esta tesis doctoral se utiliza el análisis de clúster jerárquico con el objetivo de entender el comportamiento de las enfermedades crónicas a través de su distribución en las SCML.

Análisis de clúster

El análisis de conglomerados (*cluster analysis*) es una técnica exploratoria que localiza y agrupa datos en subgrupos desconocidos *a priori*. El objetivo es identificar agrupaciones latentes entre los datos analizados e identificar

características inherentes a cada grupo, los llamados **patrones**. Este análisis pretende que las observaciones que pertenecen al mismo grupo sean similares mientras que las observaciones entre grupos sean diferentes las unas con las otras (144, 145). El análisis clúster se centra en agrupar objetos, es decir permite detectar el número óptimo de grupos y su composición únicamente a partir de la similitud existente entre los casos; además, el análisis de clúster no asume ninguna distribución específica para las variables.

Suele utilizarse en estudios con una muestra grande y pueden llevar al equipo investigador a identificar aspectos o características de las personas que de otra forma hubieran pasado inadvertidas y proponer nuevas hipótesis de trabajo.

Los resultados del análisis de clúster dependerán de tres puntos:

1. El algoritmo de agrupación de casos: jerárquico o no jerárquico (k-means).
2. Conjunto de datos disponible
3. La medida de similitud para comparar objetos que depende del tipo de datos que tengamos.

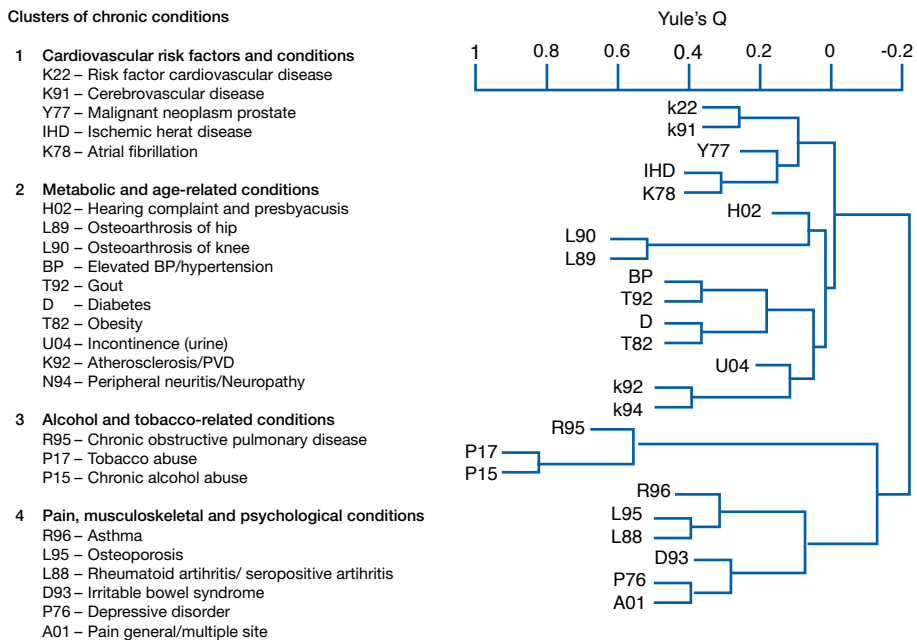
Clúster jerárquico

En el método de clasificación Jerárquico en cada paso del algoritmo sólo un objeto cambia de grupo y los grupos están anidados en los pasos anteriores. Si un objeto ha sido asignado a un grupo ya no cambia más de grupo. El método jerárquico es idóneo para determinar el número óptimo de conglomerados existente en los datos y el contenido de los mismos. Se utiliza cuando no se conoce el número de clusters a priori y cuando el número de objetos no es muy grande.

A partir de una matriz de distancias o similitud entre variables se lleva a cabo el análisis de clúster jerárquico mediante un algoritmo de agrupación según las características de los grupos(144). El resultado de aplicar este algoritmo se muestra gráficamente a través del dendograma. El dendograma muestra las distancias entre las observaciones y a partir de los posibles cortes

que se pueden realizar en el dendograma se obtienen los diferentes clúster. En la Figura 7 se observa cómo se identificaron cuatro clúster en un estudio con población general en Suiza. Los clúster se definieron por las distancias entre las enfermedades crónicas diagnosticadas en los participantes y se identificaron cuatro clústers de enfermedades crónicas (116).

Figura 7. Ejemplo de dendograma para un análisis de clúster jerárquico



Fuente: Déruaz-Luyet A, et al. Multimorbidity and patterns of chronic conditions in a primary care population in Switzerland: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2017 Jul 2;7(6):e013664. (adaptación)

Para medir la similitud o disimilitud entre las observaciones existen varios métodos: centroide, vecino más próximo, vecino más alejado, promedio entre grupos, método de la mediana o el método de Ward. Una de las limitaciones de esta técnica es que el número de clúster puede ser difícil de definir y que al tratarse de una técnica jerárquica las observaciones quedan clasificadas estáticamente en un grupo, eliminando la posibilidad de transición de un grupo a otro. Esta técnica se describe detalladamente en el apartado 4.4 de esta tesis.

A grayscale photograph of a woman from the chest up, wearing a dark spaghetti-strap top. She is holding a white awareness ribbon in her right hand, which is positioned near her chest. The ribbon is tied in a loop. The woman's face is partially visible, showing her eyes, nose, and mouth. The background is a plain, light color. The word "Justificación" is overlaid in a bold, black, serif font on the left side of the image, partially overlapping the woman's top and the ribbon.

Justificación

2. Justificación

El aumento de la supervivencia del cáncer de mama se atribuye a los avances en el diagnóstico y tratamiento, las mejoras en los programas de cribado poblacionales así como al aumento de la esperanza de vida de la población general. Una vez superada la fase aguda de la enfermedad, las comorbilidades asociadas con el cáncer de mama impactan en la salud de las SCML junto con la propia historia natural de la enfermedad, lo que convierte el cáncer de mama en una enfermedad crónica por su morbilidad asociada. Además, el aumento de la esperanza de vida hace que las SCML también puedan presentar comorbilidades derivadas del envejecimiento y que muestren mayor probabilidad de multimorbilidad (7, 14, 82, 141). Esta cronicidad del cáncer de mama requiere especial atención por parte de los sistemas sanitarios y sus profesionales ya que la presencia de comorbilidades contribuye a la gravedad de la enfermedad y comporta retos para las organizaciones sanitarias relacionados con el seguimiento, el rol de cada profesional y la cobertura de las necesidades de este grupo de mujeres (85, 86, 108, 112).

En 2017, organizaciones internacionales como el *National Cancer Institute* (Estados Unidos), la IARC, el NICE (Reino Unido) o el SNS manifestaron la necesidad de profundizar en el estudio de las necesidades a largo plazo de las SCML y establecieron como prioridad la investigación centrada en las largas supervivientes. Además, recomendaron el estudio de la multimorbilidad entre este grupo de mujeres y la adaptación de la atención al cáncer en el marco del modelo de salud crónica (4, 18, 114, 116, 146).


Actualmente, existe poca evidencia científica sobre el tipo de seguimiento, el uso de servicios de salud y los problemas de salud de las largas supervivientes de cáncer de mama. Si bien la investigación sobre cáncer se ha impulsado activamente en el campo de los tratamientos oncológicos y el desarrollo de fármacos, desde 2014 no existe ningún ensayo clínico que evalúe la eficacia de las diferentes estrategias de seguimiento en [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) y

se han publicado pocos estudios que centran el seguimiento y necesidad en salud de las supervivientes a largo plazo (3).

Hasta la fecha, los resultados sobre el uso de los servicios de salud de las SCML presentan controversias, ya que algunos estudios reportan infratilización de servicios de salud mientras que otros reportan sobreutilización. Las principales diferencias se encuentran en la frecuencia de las pruebas de imagen así como en las visitas a los servicios de oncología médica (69, 147, 148). Por otro lado, la investigación sobre multimorbilidad es limitada y se ha centrado más bien en describir la prevalencia o la relación entre el cáncer y enfermedades concretas más que entender este fenómeno como único y como determinante de peores indicadores de salud, especialmente de mortalidad. El uso de análisis de clúster permite realizar un análisis en profundidad de los patrones de asociaciones no aleatorias entre patologías a priori no identificadas y permite colocar a la persona como eje central del análisis.

Estos resultados son esenciales en investigación en servicios de salud para llevar a cabo una planificación óptima de los recursos sociosanitarios dirigidos a este grupo de mujeres, especialmente de Atención Primaria, e implementar una investigación específica en larga supervivencia. Además, en el contexto español no se han publicado estudios similares hasta la fecha que puedan contribuir a mejorar la atención a las SCML en el Sistema Nacional de Salud.

Por estas razones consideramos importante evaluar el seguimiento que realizan las supervivientes de cáncer de mama de larga duración en España, así como identificar patrones de multimorbilidad y su impacto en mortalidad y uso de servicios de salud para proponer estrategias de mejora de la atención y actualizar las guías y recomendaciones dirigidas a este grupo de mujeres. El uso de estudios de cohortes basados en datos del mundo real permite responder a estos objetivos y son los más utilizados en investigación en servicios sanitarios. Sin embargo, hasta donde sabemos, no existe en la actualidad ninguna otra cohorte de supervivientes de cáncer de mama a largo plazo que utilice datos del mundo real.

A grayscale photograph of a woman from the chest up, wearing a dark tank top. She is holding a white awareness ribbon in her right hand, which is positioned near her chest. The background is a plain, light color. The text 'Objetivos e hipótesis' is overlaid on the image in a bold, black, serif font.

Objetivos e hipótesis

3. Objetivos e hipótesis

Objetivo general:

Describir el patrón de utilización de servicios de salud y las comorbilidades de las supervivientes de cáncer de mama de larga duración en España.

Objetivos específicos:

1. Analizar la evidencia científica sobre uso de servicios de salud en las mujeres supervivientes de cáncer de mama 5 años o más a través de una revisión sistemática.
2. Describir el uso de Atención Primaria y especializada en mujeres que han sobrevivido al cáncer de mama cinco años o más y compararlo con el de mujeres sin historia de cáncer de mama.
3. Comparar el patrón de utilización de servicios de salud de las mujeres que han sobrevivido de 5 a 10 años con las mujeres que han sobrevivido más de 10 años desde el diagnóstico de cáncer de mama.
4. Identificar patrones de multimorbilidad asociados a la larga supervivencia del cáncer de mama.
5. Analizar el impacto de los patrones de multimorbilidad en el uso de servicios de salud y en la mortalidad de las mujeres que han sobrevivido al cáncer de mama cinco años o más.

Hipótesis:

1. Las supervivientes de cáncer de mama de larga duración utilizan de forma heterogénea los servicios de salud en términos de frecuencia de visitas y profesionales visitados.
2. Las mujeres de cáncer de mama de larga duración utilizan más los servicios de salud que las mujeres sin diagnóstico de cáncer, especialmente la atención especializada.

3. Las mujeres que han sobrevivido al cáncer de mama de 5 a 10 años utilizan más los servicios de salud que las que han sobrevivido más de 10 años desde el diagnóstico primario del cáncer de mama.
4. Las supervivientes de cáncer de mama de larga duración presentan patrones de multimorbilidad diversos en función de las características del tumor y del tratamiento recibido.
5. Las supervivientes de cáncer de mama de larga duración presentan mayor riesgo de mortalidad y mayor probabilidad de contactar con los servicios de salud en función de la carga de enfermedad y del tipo de comorbilidades.

A grayscale photograph of a woman from the chest up, wearing a dark tank top. She is holding a white awareness ribbon in her right hand, which is positioned near her chest. The background is a plain, light color. The text 'Material y métodos' is overlaid on the image in a bold, black, serif font.

Material y métodos

4. Material y métodos

Esta tesis está dividida en cuatro trabajos publicados en revistas científicas como artículos de investigación original. Todos ellos se han realizado en el contexto de las SCML, pero con objetivos distintos.

Para facilitar la comprensión del conjunto de la tesis, a continuación, se presenta una tabla resumen (Tabla 5) con los objetivos específicos de la tesis, la metodología y las referencias a los artículos originales que les dan respuesta.

En el apartado de resultados se presentan los cuatro artículos que conforman esta tesis doctoral.

Tabla 5. Resumen de los trabajos que conforman la tesis doctoral por orden de publicación. Se indica objetivo específico, diseño, período y población de estudio.

Artículos	Objetivos	Diseño del estudio	Período de estudio	Población de estudio	Análisis estadístico
Jansana A, et al. J Cancer Surviv. 2019 Jun;13(3): 477– 493.	Analizar la evidencia científica sobre uso de servicios de salud en las mujeres supervivientes de cáncer de mama 5 años o más a través de una revisión sistemática	Revisión sistemática (búsqueda MEDLINE y EMBASE)	Artículos publicados entre el 1 de enero de 2006 hasta el 24 de enero de 2018	Mujeres supervivientes de cáncer de mama ≥ 5 años tras el diagnóstico primario del cáncer. N=23 estudios incluidos	Revisión sistemática Revisión narrativa Análisis descriptivo Evaluación de la calidad
Jansana A, et al. BMJ Open. 2020 Sep;10(9):e040253.	Describir el protocolo de estudio para describir el patrón de uso de servicios de salud y las comorbilidades de las mujeres que han sobrevivido al cáncer de mama cinco años o más en España	Descripción del protocolo de estudio: describir variables, fuentes de información, estructura de la base de datos de la cohorte retrospectiva SURBCAN apareada por edad y área básica de salud (1:2)	Enero 2012– Diciembre 2016	Supervivientes de cáncer de mama de larga duración (≥ 5 años) diagnosticadas entre 2000 y 2006 en cinco comunidades autónomas españolas y mujeres sin historia de cáncer de mama en los registros de Atención Primaria apareadas por edad y área básica de salud con el grupo de supervivientes. Todas las participantes estaban vivas al inicio del seguimiento (2012) y tenían al menos 1 contacto con Atención Primaria durante el período de seguimiento (2012–2016) N=6,512 supervivientes de cáncer de mama. N= 12,816 mujeres sin historia de cáncer de mama	Protocolo de la cohorte SURBCAN
Jansana A, et al. J Cancer Surviv. 2021 Mar 23. Online ahead of print.	Describir el uso de Atención Primaria y especializada en mujeres que han sobrevivido al cáncer de mama cinco años o más y compararlo con el de mujeres sin historia de cáncer de mama	Cohorte retrospectiva apareada por edad y área básica de salud (1:2)	Enero 2012– Diciembre 2016	Supervivientes de cáncer de mama de larga duración (≥ 5 años) diagnosticadas entre 2000 y 2006 en cinco comunidades autónomas españolas y mujeres sin historia de cáncer de mama en los registros de Atención Primaria apareadas por edad y área básica de salud con el grupo de supervivientes. Todas las participantes estaban vivas al inicio del seguimiento (2012) y tenían al menos 1 contacto con Atención Primaria durante el período de seguimiento (2012–2016) N=6,512 supervivientes de cáncer de mama. N= 12,816 mujeres sin historia de cáncer de mama	Cálculo de tasas anuales de contacto por mujer con los servicios de salud Modelos de recuento crudos y multivariados para estimar el riesgo relativo ajustado de uso de servicios de salud. Los modelos se estratificaron por tiempo de supervivencia. Análisis de sensibilidad según estado vital y comportamiento tumoral.
Jansana A, et al. Int J Cancer. 2021 Jul 13. Online ahead of print.	Comparar el patrón de utilización de servicios de salud de las mujeres que han sobrevivido de 5 a 10 años con las mujeres que han sobrevivido más de 10 años desde el diagnóstico de cáncer de mama				Análisis de clúster jerárquico
Jansana A, et al. Int J Cancer. 2021 Jul 13. Online ahead of print.	Identificar patrones de multimorbilidad asociados a la larga supervivencia del cáncer de mama	Cohorte retrospectiva	Enero 2012– Diciembre 2012	Supervivientes de cáncer de mama de larga duración (≥ 5 años) diagnosticadas entre 2000 y 2006 en cinco comunidades autónomas españolas, vivas a 1/1/2012 y con al menos 1 contacto con los servicios de salud a fecha de 31/12/2012. N=6,512 supervivientes de cáncer de mama	Cálculo de ratio observado/esperado de enfermedades crónicas en cada clúster Modelo de Cox ajustado para estimar el riesgo de mortalidad Modelo binomial negativo ajustado para estimar la probabilidad de uso de servicios de salud
Jansana A, et al. Int J Cancer. 2021 Jul 13. Online ahead of print.	Analizar el impacto de los patrones de multimorbilidad en el uso de servicios de salud y en la mortalidad de las mujeres que han sobrevivido al cáncer de mama cinco años o más.				

A continuación, se describe detalladamente la metodología utilizada en cada uno de los artículos que conforman esta tesis doctoral.

4.1 Metodología Artículo 1

Health care services use among long-term breast cancer survivors: a systematic review

Objetivo

- Describir la evidencia disponible sobre las principales características y patrones de uso de servicios de salud (frecuencia de visitas, proveedores de salud visitados, atención preventiva realizada) entre las supervivientes de cáncer de mama de larga duración a través de una revisión sistemática. (objetivo específico 1)

Estrategia de búsqueda y selección de estudios

Se realizó una búsqueda de la literatura publicada hasta el 24 de enero de 2018 en MEDLINE y Embase siguiendo la declaración PRISMA (149). Se combinaron términos relacionados con «breast neoplasm», «survival» y «healthcare use». La búsqueda se limitó a artículos publicados en inglés.

Se incluyeron revisiones sistemáticas y estudios observacionales con y sin grupo control para obtener toda la literatura existente sobre el uso de los servicios de salud y la atención preventiva en SCML.

Los estudios incluidos presentaron información sobre alguna de las siguientes variables: frecuencia de visitas, frecuencia de mamografías, proveedores de salud visitados y actividades preventivas realizadas. Se incluyeron sólo estudios que incluían a mujeres que habían sobrevivido ≥ 5 años desde el diagnóstico primario del cáncer de mama y publicados a

partir del 1 enero de 2006 (introducción del tratamiento con *trastuzumab* en España).

Se excluyeron los estudios que no incluían resultados específicos para el cáncer de mama o que evaluaban la satisfacción de pacientes y profesionales sin reportar datos sobre uso de forma concreta.

Evaluación de la calidad de los estudios y extracción de datos

Un autor extrajo la información de los estudios incluidos utilizando un formulario *ad hoc* y un segundo revisor evaluó la calidad de la extracción. La calidad de los estudios se determinó mediante la herramienta ROBINS-I (*Risk of bias in non-randomized studies of interventions*) (150, 151).

Análisis y síntesis de los resultados

Se describieron y tabularon los hallazgos de cada estudio y se identificaron similitudes y diferencias entre ellos. Se reportó el país, objetivo principal, diseño del estudio, población objetivo, rango de edad, años de diagnóstico, comorbilidades durante el período de seguimiento y tiempo de supervivencia.

4.2 Metodología Artículo 2

Use of real-world data to study health services utilisation and comorbidities in long-term breast cancer survivors (the SURB-CAN study): study protocol for a longitudinal population-based cohort study

Objetivo

- Describir el patrón de utilización de servicios de salud y las comorbilidades de las supervivientes de cáncer de mama de larga duración en España. (objetivo general)

En este artículo se describe el protocolo del estudio SURBCAN. El estudio SURBCAN un estudio observacional de cohortes retrospectivo de base poblacional que incluye a mujeres con cáncer de mama de larga duración y a un grupo control de mujeres sin antecedentes de cáncer de mama de cinco áreas españolas. Este estudio dio lugar a la **Cohorte SURBCAN**. El protocolo de estudio se elaboró en base a la declaración de la lista de verificación Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology para estudios de cohortes y el reclutamiento se inició a finales de 2018 tras haber obtenido la aprobación ética (152, 153). El protocolo del estudio se registró en 2019 en *ClinicalTrials.gov* (identificador: NCT03846999).

Descripción de la cohorte SURBCAN

i) Diseño y población de estudio

El estudio SURBCAN es un estudio observacional analítico con dos cohortes retrospectivas estáticas apareadas (1:2): una cohorte de supervivientes de cáncer de mama de larga duración (≥ 5 años desde el diagnóstico del cáncer) y una cohorte de mujeres sin historia de cáncer de mama para la comparación entre las comorbilidades y el patrón de utilización de servicios de salud entre supervivientes de cáncer de mama y mujeres sin diagnóstico de cáncer. Esta cohorte de mujeres recibe el nombre de cohorte SURBCAN (154).

Se incluyen mujeres de áreas básicas de salud de cinco comunidades autónomas españolas:

- 1) Andalucía, área de influencia del Hospital Costa del Sol (población referencia: 387.000 habitantes);
- 2) Aragón, datos de la cohorte EpiChron (Población referencia: 1.300.000 habitantes);

- 3) Cataluña, área de influencia del Hospital del Mar y del Sistema de información para el desarrollo de la investigación en Atención Primaria (SIDIAP) (población referencia: 350.000 habitantes);
- 4) Madrid, área de influencia Hospital 12 de Octubre (población referencia: 800.000 habitantes);
- 5) Navarra, datos de toda la comunidad autónoma (población referencia: 640.000 habitantes).

El período de seguimiento del estudio es desde el 1/1/2012 al 31/12/2016.

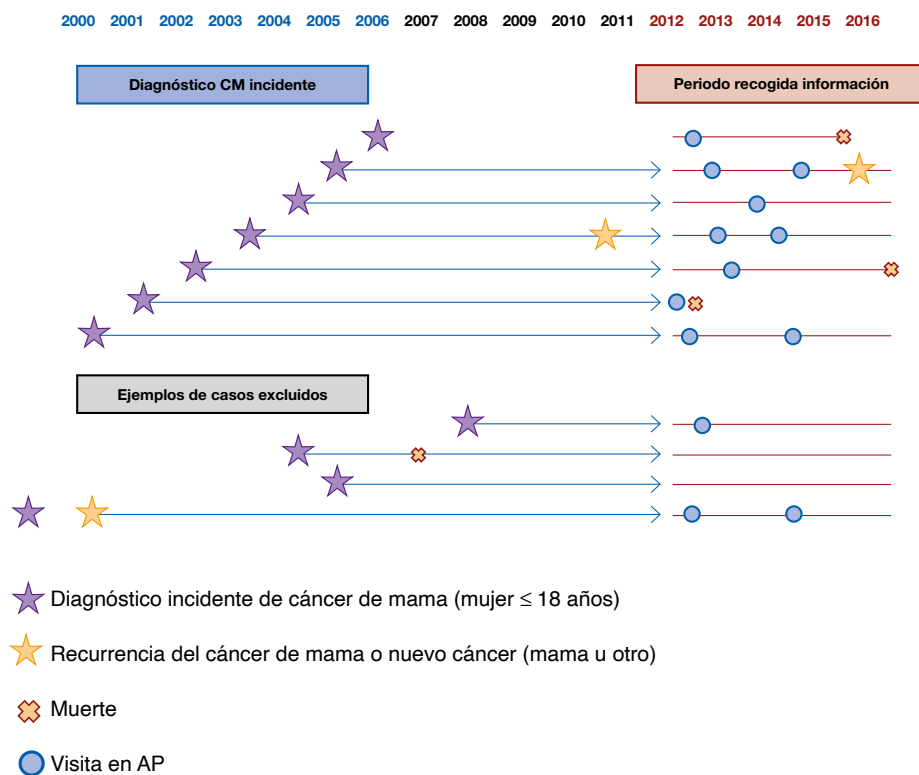
La población de estudio está compuesta por todas las mujeres que realizaron un contacto con los servicios de Atención Primaria durante el periodo de seguimiento.

La cohorte SURBCAN incluye todas las mujeres de ≥ 18 años diagnosticadas con un cáncer de mama incidente entre el 1/1/2000 y el 31/12/2006 que habían sobrevivido al menos 5 años desde el diagnóstico primario del cáncer. Las supervivientes se identificaron en cada una de las cinco áreas que participaban en el estudio. Se seleccionaron aquellas mujeres con al menos un código de diagnóstico histológico de cáncer de mama en el registro de tumores. Para asegurar una supervivencia mínima de 5 años, todas las mujeres incluidas debían estar vivas al inicio del periodo de seguimiento (1/1/2012). Las mujeres con fecha de diagnóstico desconocida se excluyeron.

El grupo de mujeres sin historia de cáncer de mama está compuesto por mujeres sin registros de diagnóstico de cáncer de mama en la historia clínica electrónica seleccionadas en las mismas áreas y apareadas por año de nacimiento y área básica de salud con el grupo de supervivientes. Por cada mujer del grupo de supervivientes se seleccionaron dos mujeres sin historia de cáncer de mama. La identificación de las mujeres sin cáncer de mama y el apareamiento se realizó en cada una de las cinco áreas participantes a partir de los registros electrónicos de Atención Primaria.

Todas las mujeres participantes debían estar vivas al inicio del seguimiento y se incluyeron sólo si habían realizado al menos una visita a Atención Primaria durante el período de seguimiento (1/1/2012 - 31/12/2016). En la figura 8 se muestran diferentes escenarios posibles de participantes en la cohorte de supervivientes.

Figura 8. Ejemplos de escenarios posibles de inclusión en la cohorte de supervivientes del estudio SURBCAN (adaptación).



ii) Fuente de información y variables

La cohorte SURBCAN utiliza datos del mundo real obtenidos de la historia clínica electrónica de Atención Primaria y hospitalaria y de los registros de tumores (hospitalarios y poblacionales). En la tabla 6 se muestran las fuentes de información para cada área participante.

Tabla 6. Fuentes de información por área de estudio

Áreas	Identificación participantes		
	Identificación de supervivientes de cáncer de mama	Identificación de mujeres sin cáncer de mama	
Hospital del Mar (Barcelona)	Registro de tumores del Hospital del Mar	BBDD Atención Primaria (SIDIAP, PAMEM)	
Hospital Costa del Sol (Marbella)	Registro de tumores del Hospital Costa del Sol	BBDD Atención Primaria (DIRAYA)	
Hospital 12 de Octubre (Madrid)	Registro de tumores del Hospital 12 de Octubre	BBDD Atención Primaria (Servicio de salud de la Comunidad de Madrid)	
Navarra	Registro de tumores de Navarra	BBDD Atención Primaria (Osasunbidea)	
Cohorte EpiChron (Aragón)	Registro de tumores hospitalarios de Aragón	BBDD Cohorte EpiChron	
Áreas	Fuentes de información disponibles		
	BBDD Atención Primaria	BBDD atención especializada/hospitalaria	Registro de tumores
Hospital del Mar (Barcelona)	BBDD Atención Primaria (SIDIAP, PAMEM)	BBDD Hospital del Mar, CMBD	Registro de tumores del Hospital del Mar
Hospital Costa del Sol (Marbella)	BBDD Atención Primaria (DIRAYA)	BBDD Hospital Costa del Sol, CMBD, GALEN (historia clínica de oncología)	Registro de tumores del Hospital Costa del Sol
Hospital 12 de Octubre (Madrid)	BBDD Atención Primaria (Servicio de salud de la Comunidad de Madrid)	BBDD Hospital 12 de Octubre, CMBD	Registro de tumores del Hospital 12 de Octubre
Navarra	BBDD Atención Primaria (Osasunbidea)	CMBD	Registro de tumores de Navarra
Cohorte EpiChron (Aragón)	BBDD Cohorte EpiChron	BBDD Cohorte EpiChron	Registro de tumores hospitalarios de Aragón

Las variables recogidas en el estudio SURBCAN proceden de los contactos habituales de los pacientes con el sistema sanitario de salud español. A continuación, se describen las variables del estudio SURBCAN utilizadas en los artículos que se incluyen en esta tesis y sus fuentes de datos:

- **Características sociodemográficas y de estilo de vida:** se obtuvieron del primer contacto con el sistema sanitario durante el periodo de seguimiento (1 de enero de 2012 a 31 de diciembre de 2016) para cada mujer.
- **Comorbilidades:** las comorbilidades se extrajeron de los diagnósticos que constaban en la historia clínica electrónica de Atención Primaria al inicio (primer contacto) y al final (último contacto) del seguimiento. Para facilitar el análisis de las comorbilidades, los diagnósticos originales de la CIE-9, CIE-10 y de la CIAP-2 se codificaron utilizando las 290 categorías clínicas del CCS (detallado en el apartado de «Estrategias de evaluación de la comorbilidad y multimorbilidad»).
- **Contactos con los servicios de salud:** se obtuvo la información de cada visita a la Atención Primaria y hospitalaria, de las pruebas diagnósticas y de las derivaciones durante todo el periodo de seguimiento para obtener el historial de contactos con los servicios sanitarios.
- **Características del tumor y el tratamiento del cáncer:** esta información estaba sólo disponible para el grupo de supervivientes en la fecha en la que se registraron en el registro de tumores.

iii) Construcción y validación de la base de datos

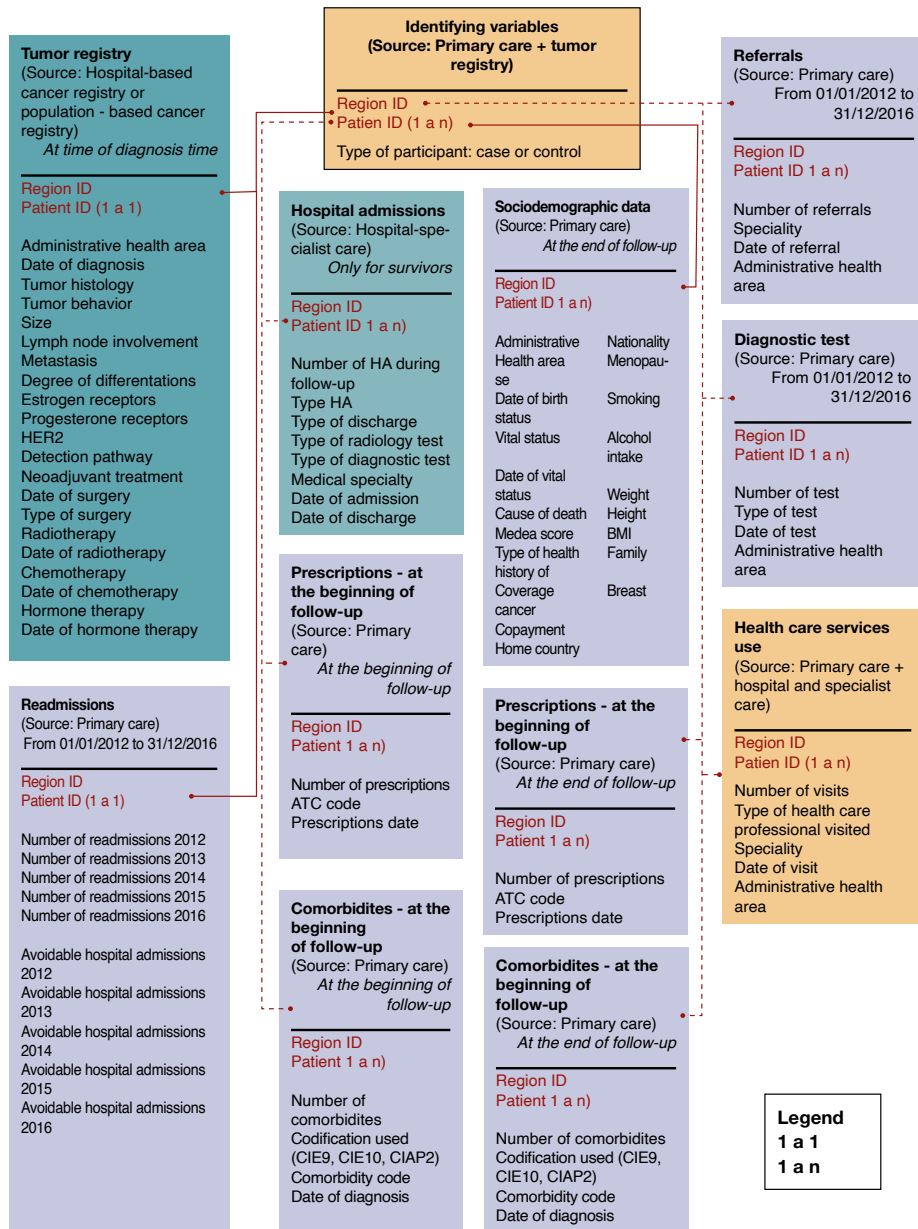
La base de datos del estudio SURBCAN está compuesta por 12 bases de datos que favorecen la organización de los datos y debido a su gran tamaño. Se incluyeron un total de 1.511.160 contactos con los servicios de salud y 198.753 códigos diagnósticos.

Al inicio del estudio todos los miembros del equipo y los *data managers* a cargo de cada área participante recibieron un protocolo explicativo del estudio donde constaba el objetivo principal, los miembros del equipo, la estructura del estudio, la metodología escogida y una definición operativa de cada variable. Además, también se les entregó un protocolo de control de calidad específico para la base de datos del Estudio SURBCAN. En este documento se definían los valores aceptados para cada variable, los rangos de valores y una serie de reglas lógicas de validación para asegurar la calidad de los datos recibidos.

Cada área participante llevó a cabo la identificación de casos en su zona y la anonimización siguiendo los pasos descritos en los protocolos. El Estudio SURBCAN cuenta con una plataforma web que funciona como una web de despliegue de datos. El acceso a esta plataforma es privado para cada miembro del equipo con su correspondiente clave de acceso. El *data manager* de cada área se encargó del proceso de carga de los datos a través de esta plataforma. Mediante un software de detección de errores, la plataforma identificaba errores o incoherencias en los datos cargados en comparación con las especificaciones del protocolo de control de calidad, de manera que los *data managers* debían corregir y asegurar la calidad y homogeneidad de los datos entre las áreas participantes.

Una vez cargados todos los datos, la base de datos completa se validó por el equipo del investigador, que también fusionó las bases de datos de las cinco áreas, asegurándose que la base de datos final seguía las normas de buenas prácticas. Durante ese proceso, se llevaron a cabo teleconferencias mensuales para revisar el proceso en curso y supervisar la coordinación del estudio. El reclutamiento comenzó a finales de 2017 tras haber obtenido la aprobación del comité de ética y la base de datos se consideró terminada durante el tercer trimestre del 2018. En la figura 9 se muestra la organización de la base de datos del estudio SURBCAN.

Figura 9. Descripción de la base de datos de la cohorte SURBCAN (adaptación)



Los artículos 3 y 4 se basan en la **Cohorte SURBCAN** (descrita en el apartado 4.2). Se detallan a continuación los análisis estadísticos para alcanzar los objetivos:

4.3 Metodología Artículo 3

Use of health services among long-term breast cancer survivors in Spain: longitudinal study based on real-world data

Objetivos

- Describir el uso de Atención Primaria y especializada en mujeres que han sobrevivido al cáncer de mama cinco años o más y compararlo con el de mujeres sin historia de cáncer de mama. (objetivo específico 2)
- Comparar el patrón de utilización de servicios de salud de las mujeres que han sobrevivido de 5 a 10 años con las mujeres que han sobrevivido más de 10 años desde el diagnóstico de cáncer de mama. (objetivo específico 3)

Evaluación del uso de servicios de salud

La variable principal del estudio fue la tasa de contacto anual por mujer con los servicios de salud durante el periodo de seguimiento. Las tasas se calcularon por separado para cada uno de los servicios analizados. Los servicios de salud evaluados fueron:

- 1) Atención Primaria: incluye contactos con el médico de familia, enfermería y otros profesionales de Atención Primaria. La categoría «Otros profesionales de Atención Primaria» incluye profesionales de las siguientes disciplinas: psicología, fisioterapia y rehabilitación y otros profesionales que realizan consultas en centros de Atención Primaria del sistema de salud español.
- 2) Atención hospitalaria: incluye hospitalizaciones y urgencias hospitalarias. Para estos contactos se analizó la especialidad médica a cargo.

- 3) Pruebas diagnósticas: incluye pruebas de laboratorio, pruebas de imagen y otras pruebas. La categoría «Otras pruebas» incluye pruebas del aparato respiratorio, digestivo, cardiovascular y biopsias.
- 4) Consultas externas en centros hospitalarios: se incluyen todas las visitas a atención especializada, así como la especialidad médica a cargo. En el grupo de mujeres sin historia de cáncer de mama esta información sólo estaba disponible para tres de las cinco áreas participantes (Hospital del Mar, Hospital Costa del Sol y Hospital 12 de Octubre).

Estrategia de análisis

- 1) Análisis descriptivo: para describir las variables cuantitativas se utilizaron la media y la desviación estándar y para las variables categóricas frecuencias y porcentajes. El análisis se estratificó por mujeres supervivientes de cáncer de mama y mujeres sin historia de cáncer de mama. Para comparar las diferencias entre las medias de ambos grupos se utilizó la prueba U de Mann-Whitney y para comparar proporciones el test de chi-cuadrado (χ^2).
- 2) Cálculo de las tasas anuales de contacto por mujer con los servicios de salud: se calcularon tanto para el total de supervivientes y estratificando por tiempo de supervivencia (5-10 años, ≥ 10 años) así como para el grupo de mujeres sin cáncer de mama. Las tasas se compararon entre los dos grupos utilizando la prueba U de Mann-Whitney. Se utilizó el número total de contactos con cada servicio de salud como numerador y el número total de mujeres-año como denominador.
- 3) Modelos de conteo: para comparar el uso de servicios de salud entre los dos grupos de mujeres aplicamos modelos lineales generalizados (MLG) univariados y multivariados para estimar los riesgos relativos crudos (RR) y ajustados (RRa) y los intervalos de confianza (IC) del 95%. Estos RR/RRa indicaban la probabilidad de contacto de las mujeres con Atención Primaria, hospitalaria y de ser sometidas a pruebas diagnósticas.

Debido a la sobre dispersión de los datos de recuento de contactos aplicamos regresiones binomiales negativas. Este tipo de modelos lineales generalizados (MLG) se considera una generalización de la regresión de Poisson, ya que tiene la misma estructura de medias y además incluye un parámetro adicional para el modelo de sobredispersión.

La variable dependiente utilizada fue el conteo de contactos durante el período de seguimiento y el tiempo de exposición (tiempo total de seguimiento, considerando posibles censuras como la muerte o la pérdida de seguimiento por otras causas) se utilizó como compensación.

- 4) Se realizaron análisis de sensibilidad según el estado vital y el comportamiento tumoral. También se exploró la variabilidad del modelo incluyendo la cobertura sanitaria como variable de aproximación a la posición socioeconómica.

4.4 Metodología Artículo 4

Multimorbidity clusters among long-term breast cancer survivors in Spain: results of the SURBCAN Study

Objetivos

- Identificar patrones de multimorbilidad asociados a la larga supervivencia del cáncer de mama. (objetivo específico 4)
- Analizar el impacto de los patrones de multimorbilidad en el uso de servicios de salud y en la mortalidad de las mujeres que han sobrevivido al cáncer de mama cinco años o más. (objetivo específico 5)

Estrategia de análisis

1) Identificación de los clústers de multimorbilidad

En primer lugar, se convirtieron los códigos diagnósticos del CIE-9, CIE-10 y CIAP-2 al inicio del seguimiento utilizando la clasificación del CCS dada la alta dimensionalidad de la base de datos y la heterogeneidad de las variables de diagnóstico. Posteriormente se identificaron los códigos CCS asociados a **enfermedades crónicas** y con una prevalencia $\geq 2\%$ en la población de SCML para evitar relaciones espurias en el análisis de clúster. A partir de las anteriores afirmaciones se identificaron los patrones de multimorbilidad mediante el análisis jerárquico de clúster para obtener asociaciones no aleatorias entre los códigos diagnósticos del CCS asociados a enfermedades crónicas al inicio del seguimiento y las mujeres SCML. El análisis jerárquico de clúster es el principal método estadístico para encontrar grupos homogéneos de casos basados en las características medidas. El objetivo final de este método estadístico es un conjunto de patrones donde cada patrón es distinto a los demás y los objetos dentro de cada grupo son similares. El análisis jerárquico aglomerativo inicia tratando cada observación (en el caso del estudio incluido en esta tesis: cada mujer SCML) como un clúster independiente. A continuación, identifica los clústers más cercanos entre sí mediante técnicas de agrupación y medidas de similitud/disimilitud y combina los clústers de forma secuencial, reduciendo el número de clúster en cada paso. En este estudio, se utilizó el método de Ward como técnica de agrupación. Esta técnica mide la proximidad entre dos grupos calculando la distancia entre sus centroides de manera que permite minimizar la distancia intragrupal entre clústers. Como medida de distancia (medida de similitud/disimilitud) se utilizó la distancia euclídea al cuadrado para estimar la distancia entre dos clúster (144). Cuando mayor sea la distancia entre dos clúster, mayor es el grado de similaridad existente entre ellos y mayor probabilidad de que los métodos les asignen en el

mismo grupo. En este estudio, los clústers se identificaron teniendo en cuenta las distancias de similitud entre las enfermedades crónicas diagnosticadas en las SCML, que posteriormente permitieron formar los clústers.

Este tipo de análisis estadísticos permite evaluar el efecto de estos grupos en resultados concretos, como por ejemplo la mortalidad o el uso de servicios de salud.

2) **Definición de los patrones de multimorbilidad**

Para definir los patrones se tuvo en cuenta la complejidad de las SCML. Dado que el análisis jerárquico de clúster tiene por objetivo agrupar personas en grupos, se aplicaron criterios para representar cada enfermedad crónica dentro de cada patrón de multimorbilidad en función de su representatividad en la población de estudio. Para cada enfermedad crónica se definió la prevalencia y una ratio de sobrerrepresentación. A continuación, se presentan detalladamente estos criterios:

- a) Prevalencia del código diagnóstico del CCS en cada patrón.
- b) Ratio observada/esperada (ratio O/E): representa la proporción entre la prevalencia del código diagnóstico en un clúster en concreto respecto a su prevalencia en el conjunto del grupo de mujeres SCML. Esta ratio permite identificar los códigos diagnósticos asociados con mayor fuerza con un clúster de multimorbilidad en concreto. Se consideró que un código diagnóstico con un O/E ratio ≥ 2 tenía mayor peso o importancia por estar representado y, por lo tanto, se incluía en el patrón de multimorbilidad.

Se habla de clúster como la agrupación obtenida a través del análisis jerárquico de clústers. Una vez descrita la prevalencia y ratio O/E de cada enfermedad crónica incluida en el análisis, el equipo investiga-

dor debe hacer asunciones para definir los patrones. En este punto se otorga un nombre clínico a cada clúster y estos grupos son los que se definen como patrón. En el caso de los patrones de multimorbilidad, su consistencia y el nombre escogido se consensuaron con el equipo investigador teniendo en cuenta literatura publicada anteriormente y la experiencia clínica de los profesionales.

Además, también se incluyeron en este análisis el grupo de mujeres SCML que no presentaban códigos diagnósticos. Los patrones se describieron no sólo a través de los códigos diagnósticos que los forman sino con el número de SCML incluidos en cada uno, sus características demográficas, de uso de servicios de salud y del tumor.

Para comparar estas características entre los patrones se utilizaron el test de ANOVA y la prueba χ^2 de Pearson.

3) Impacto de los patrones de multimorbilidad en la mortalidad y el uso de servicios de salud

- a) Mortalidad: se ajustaron modelos de regresión de Cox para estimar la asociación entre los patrones de multimorbilidad y la mortalidad. Estos modelos mostraron *hazard ratios crudos (HR)* y *ajustados (HRa)* e IC del 95% ajustados por edad, tiempo desde el diagnóstico del cáncer de mama (5-10 años y >10 años), área participante, índice de Charlson y visitas anuales a los servicios de Atención Primaria y hospitalaria. El grupo de SCML sin diagnósticos se utilizó como grupo de referencia.
- b) Uso de servicios de salud: se ajustaron modelos de regresión binomial negativa para estimar las diferencias en el uso de servicios de salud entre los varios patrones. Estos modelos proporcionaron RRa e IC del 95% ajustados por edad, estado vital, área participante e índice de Charlson. El tiempo de seguimiento se utilizó como *offset*.

En este caso el grupo de SCML sin diagnósticos también se utilizó como grupo de referencia.

- c) Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad adicional para comprender mejor el efecto del tiempo desde el diagnóstico en la pertenencia a un determinado patrón de multimorbilidad estratificando el análisis de mortalidad según si eran supervivientes de entre 5 y 10 años o de más de 10 años.

- d) Dado que la información relativa al comportamiento tumoral era variable entre las áreas participantes se llevó a cabo otro análisis de sensibilidad incluyendo sólo las SCML con esta información disponible.

4.5 Consideraciones éticas

Los estudios realizados se han desarrollado siguiendo las normas de la Declaración de Helsinki y Tokio sobre aspectos éticos (155). Este estudio fue aprobado por el Comité Ético del Parc de Salut Mar (Cataluña) (2016/6835/I), el Comité Ético de Investigación Clínica del Gobierno de Navarra (Pyto2017/75), el Comité de Ética del Instituto Universitario de del Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol de Investigación en Atención Primaria (Cataluña) (P17/222), el Comité de Ética de la de Salud de la Costa del Sol (Andalucía) (002-Sept17-PI-Surcan), la Comisión Central de la Comunidad de Madrid (2017/98-Surcan) y el Comité de Ética de Aragón (05/2017).

Toda la información obtenida fue tratada de forma confidencial y anónima, en cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de 6 de diciembre. La atención y asistencia habitual de la población del estudio no se vieron afectadas y no hubo ningún cambio o actuación en los tratamientos o visitas, ni en la recogida o análisis de muestras biológicas. El consentimiento informado de los pacientes no fue necesario ya que el estudio SURBCAN es un proyecto

observacional retrospectivo que sólo incluye datos anónimos procedentes de bases de datos clínicas y administrativas.

El protocolo del estudio se desarrolló siguiendo el *checklist* del *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology checklist statement* (STROBE) para estudios de cohortes y se registró en *Clinical Trials.gov* (identificador: NCT03846999). En 2019 se publicó el protocolo en *BMJ Open*, artículo que forma parte del compendio de artículos de esta tesis.

Las bases de datos originales se guardan en un repositorio del centro investigador y están disponibles para fines de investigación bajo petición formal al investigador principal.

A woman with shoulder-length brown hair is shown from the chest up, wearing a black spaghetti-strap top. She is holding a white awareness ribbon in her right hand, which is positioned near her chest. The background is a plain, light-colored wall. The word "Resultados" is overlaid in the center of the image in a bold, black, serif font.

Resultados

5. Resultados

Artículo 1

Título: Health care services use among long-term breast cancer survivors: a systematic review

Autores: Jansana A, Posso M, Guerrero I, Prados-Torres A, Del Cura MI, Castells X, Sala M.

Journal: J Cancer Surviv. 2019 Jun;13(3):477-493

Impact Factor: 4.40 (Q1 Social Issues; Q2 Oncology)

DOI: 10.1007/s11764-019-00755-z.



Health care services use among long-term breast cancer survivors: a systematic review

Anna Jansana^{1,2,3} · Margarita Posso^{1,3} · Inmaculada Guerrero⁴ · Alexandra Prados-Torres^{3,4} · Maria Isabel Del Cura^{3,5,6} · Xavier Castells^{1,3,7} · Maria Sala^{1,3,7}

Received: 21 August 2018 / Accepted: 21 March 2019
© The Author(s) 2019

Abstract

Purpose Long-term breast cancer survivors are women surviving at least 5 years after diagnosis. This systematic review aimed to summarize the main characteristics and patterns of healthcare service use (frequency of visits, health providers visited, and preventive care performed) among long-term breast cancer survivors.

Methods We used standard Cochrane Collaboration methods and searched the MEDLINE and EMBASE databases up to January 2018. We included English language observational studies reporting health service use among long-term cancer survivors. The quality of the studies was appraised through the ROBINS-I assessment tool. Two independent reviewers performed both the study quality assessment and the data extraction.

Results A total of 23 observational studies were included that reported data on health services use by long-term breast cancer survivors. Despite heterogeneity among studies, about half of them reported that breast cancer survivors visited a medical provider at least once a year, as recommended by breast cancer survival guidelines. Although survivors visited medical providers with the recommended frequency, a substantial number used specialist care instead of primary care during follow-up. The results showed underuse of the recommended annual mammogram.

Conclusions Long-term breast cancer survivors differ in their health services use with regard to the frequency of visits as well as the health providers seen. Our results indicate the need for active surveillance through primary care providers in coordination with specialized care.

Implications for cancer survivors This review could help to standardize the management of breast cancer survivors and decision-makers to adapt their guidelines and clinical protocols.

Keywords Breast cancer · Survivorship · Health services · Preventive care · Mammography

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s11764-019-00755-z>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Maria Sala
msalaserra@parcdesalutmar.cat

¹ Department of Epidemiology and Evaluation, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Passeig Marítim, 25-29, 08003 Barcelona, Spain

² European Higher Education Area (EHEA) Doctoral Programme in Methodology of Biomedical Research and Public Health in Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Preventive Medicine and Public Health, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, Barcelona, Spain

³ Research Network on Health Services in Chronic Diseases (REDISSEC), Barcelona, Spain

⁴ Grupo EpiChron de Investigación en Enfermedades Crónicas, IACS, IIS Aragón, Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Universitario Miguel Servet, Paseo Isabel La Católica 1-3, 50009 Zaragoza, Spain

⁵ Primary Care Research Unit, Gerencia de Atención Primaria, Madrid, Spain

⁶ Department of Preventive Medicine and Public Health, University Rey Juan Carlos, Avenida de Atenas, 28922 Alcorcón, Madrid, Spain

⁷ Autonomous University of Barcelona (UAB), 08193 Bellaterra, Barcelona, Spain

Introduction

Long-term breast cancer survivors are those women who survive free from cancer recurrence or new primary cancer for at least 5 years [1]. It is well-known that survival has increased in women with breast cancer, particularly in European countries as well as in the USA, and trends suggest that it will keep increasing. Recent data from the NORDCAN Project show that around 87% of women diagnosed with breast cancer in the Nordic countries will live disease-free for at least 5 years and 74–83% for at least 10 years [2], which is slightly higher than in the rest of Europe. In the USA, the 5-year relative survival rate for all types of breast cancer was 90% in 2014 [3].

In 2011, the survival rate for breast cancer ranked fifth for all cancers and third when analyzing only women [4]. The increased likelihood of survival can be explained by numerous factors, such as improvements in breast cancer screening and advances in diagnosis and treatment and aging [5, 6]. Due to the increase in survivorship rates and life expectancy among breast cancer survivors, the pool of long-term breast cancer survivors is likely to expand considerably in the coming decades [7–10].

Cancer survivors' follow-up is an essential phase of cancer care and includes surveillance, symptom control interventions, comorbidities, and complications treatment, as well as psychosocial needs and care coordination mechanisms. This is usually performed by both the primary care providers (GP, nurses, social workers) and the specialized attention (medical oncologist, radiation oncologist, gynecologists, physiotherapist, psychologist) [8, 11, 12].

The critical point in survival care appears after the discharge from oncology or specialist care, when these women remain at long-term risk of complications due to treatment and the risk of relapses [13]. However, it is not clear whether women who have received cancer therapy are more likely to develop other comorbidities than those without a history of cancer [14]. Because of this, it is essential that breast cancer survivors, besides breast cancer specific prevention, receive the standardized preventive care as the women without cancer history. Furthermore, clear guidelines are needed to assist decision-making on health care planning and follow-up in this group of women and to improve the efficiency of primary care officers [1].

The National Cancer Institute from USA sets among their six priorities, for cancer-related public health research, to study how to meet the needs and challenges of a growing population of cancer survivors [15]. It is essential to provide evidence on how health systems should answer to the long-term survivors' follow-up. The use of healthcare services by breast cancer survivors presents new challenges for health organizations in terms of the role of every health professional and the characteristics and frequency of visits and tests performed. While there are many evidence-based guidelines for diagnosis and treatment, there are far fewer for long-term survivorship follow-up [16–18] and, particularly, there is little

evidence on the type of follow-up and health needs of this population group [17–23]. Evidence synthesis methods are an excellent alternative for decision-makers to assess the scope, quality, and relevance of available data and to identify areas of clinical uncertainty and gaps in available scientific information.

This systematic review aimed to describe the main characteristics and patterns of healthcare services use (frequency of visits, health providers visited, and preventive care performed) among long-term breast cancer survivors.

Methods

Study design and search strategy

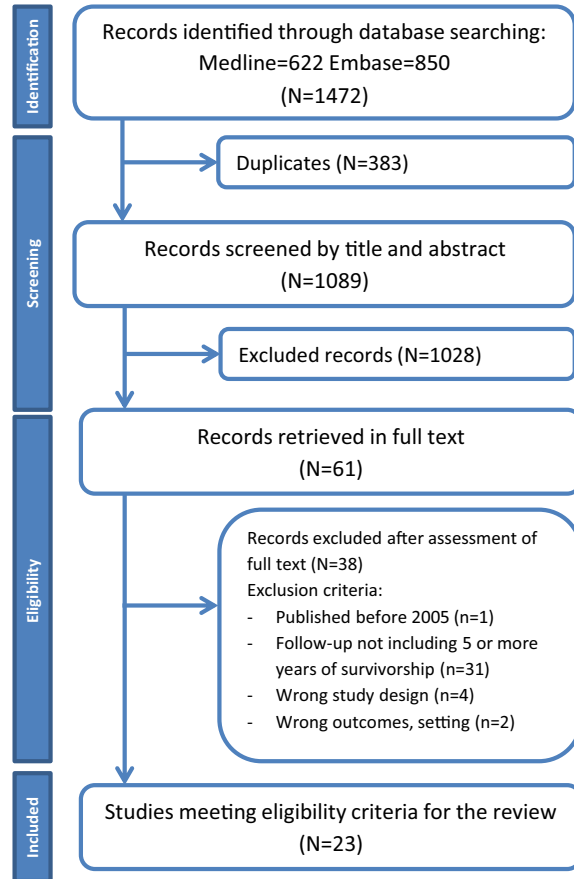
This systematic review was conducted following standard Cochrane Collaboration methods [24] with a predetermined review protocol registered in the PROSPERO database (CRD42018089309). We searched MEDLINE and EMBASE databases from their inception to 24 January 2018, following the PRISMA statement [25], to obtain all the existing literature on health services use and preventive care in long-term breast cancer survivors. Health services use was assessed through the frequency of visits to primary care providers, specialists and other health professionals, and the main reason to visit. Preventive care included all tests performed in women designed to identify a new incident cancer or relapse and all the surveillance tests for cancer-related reasons or not.

The search strategy included a combination of controlled vocabulary and search terms related to long-term breast cancer survivors and health services use, such as *breast cancer*, *cancer survivor*, *survivorship*, *health services use*, *health care utilization*, *general practitioner*, *specialist*, and *follow-up care*. The search strategy can be found in Appendix A. Stage 1 screening identified titles and abstracts related to the main objective and was done by two independent reviewers. Stage 2 screened the full-text articles against the inclusion and exclusion criteria, described below. Articles meeting the inclusion criteria were included in the synthesis; this phase was also conducted by two reviewers. In all cases, agreement was reached after discussion of any differences. The results of this process are reported in a PRISMA flowchart (Fig. 1).

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion was limited to observational studies written in English. Systematic reviews were used as the source of primary studies. The included studies were published between 2006 and January 2018. Studies reporting the frequency of health care use in long-term breast cancer survivors, defined as the period starting 5 years after diagnosis, were included.

Fig. 1 PRISMA flowchart illustrating study inclusion



We excluded narrative reviews, conference abstracts, recommendations, summary reports, and editorials. Studies not providing detailed information by survival period (at least 5 years after diagnosis) were excluded, as were studies about cancer in general that did not provide results for breast cancer specifically. Studies published before 2005 were excluded, as the treatment for breast cancer changed then because of the introduction of trastuzumab therapy. Treatment with this trastuzumab in HER2-positive tumors at an early stage improved overall survival and disease-free survival [26]. Lastly, studies aiming to analyze patients' and health care providers' satisfactions with healthcare were also excluded unless they reported data on health services use.

Quality assessment and data extraction

We developed a predefined form to extract information from included studies. The following information was selected: author, country, year of publication, study design, purpose, population characteristics, survival period, type of analysis, results by outcomes (health services use and preventive care), data source, and study limitations. Two reviewers independently extracted the data for the included studies. Disagreements between them were resolved by consensus.

To assess the methodological quality of the studies, we used the Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) assessment tool [27]. The following sources of bias

were assessed: (i) bias due to confounding, (ii) bias in the selection of participants into the study, (iii) bias due to missing data, (iv) bias in measurement of outcomes, (v) bias in the selection of the reported result, and (vi) overall bias. For each study, the risk of bias for each domain was rated as *low risk of bias, moderate risk of bias, serious risk of bias, critical risk of bias, or no information*. The final risk of bias assessment was based on consensus by two reviewers following the ROBINS guidelines [27] and was considered in the interpretation of the results.

Analysis and synthesis of the results

There was wide heterogeneity across study populations and diversity in the categories of survivor follow-up among the studies. This and the way the results were analyzed and presented in the studies precluded the possibility of pooling the data across studies. Therefore, we performed a narrative synthesis with tabulation of the characteristics and main outcomes of the included studies. The studies are ordered according to study design in the tables as follows: retrospective cohort with a control group, retrospective cohort without a control group, and cross-sectional studies.

Results

A total of 1089 abstracts were eligible for title and abstract screening, and 61 were checked at the full-text reading. Twenty-three observational studies met the eligibility criteria and were included in the final review. Of them, 12 (52.2%) were retrospective cohort studies without a control group, 6 (26.1%) were retrospective cohort studies with a control group, and 5 (21.7%) were cross-sectional studies. The publication period ranged from 2005 to 2018, and 9 studies (39%) were conducted in the USA, 11 (48%) in Europe, of which 3 (13%) were from the UK. The data source was tumor registries or hospital databases in 12 (52.2%) of the included studies, self-reported surveys or interviews in 9 (39.1%) studies, and 2 (8.7%) used both sources.

Population characteristics

The 23 studies involved 476,127 women aged 18 years or older with different parameters (Table 2). The period of breast cancer diagnosis varied from 1989 [34, 47] to 2013 [44, 46]. In terms of location, eight studies (34.8%) included populations from both urban and rural areas, and 3 (13%) included only urban areas, while 12 (52.2%) did not report characteristics regarding location. To assess comorbidities during follow-up, 4 (17.4%) of the 23 articles used the Charlson comorbidity index, 6 (26.1%) did not report information about comorbidities, and the rest included a list of different diseases associated with breast cancer treatment. More details on comorbidities are shown in Table 1.

The range of reported survival periods differed among all the studies, even though all of them included survival of at

least 5 years or more. Lu et al. [39] included the longest follow-up period (16 years from diagnosis), followed by the studies by Maddams et al. [40] and Weaver et al. [49] with 16 and 14 years of follow-up, respectively.

Outcomes

To summarize the outcomes, we performed a tabulation of the given measures and risk estimators (Table 2). A total of 10 (44%) studies described both healthcare use and preventive care, 9 (39%) described healthcare utilization, and 4 (17%) described preventive health practices. No differences were found in terms of reported outcomes by country.

Health services use

Eleven studies reported that breast cancer survivors visited a primary care provider or a specialist at least once a year [28, 32, 33, 35, 37–39, 41, 44, 46, 50]. Some studies reported more visits to specialist care, such as an oncologist, surgeon, radiotherapist, gynecologist, or other specialist [28, 32, 49], while another three studies reported more visits to primary care physicians than to specialist care [35, 37, 38]. No differences were found between the studies reporting more visits to specialized attention compared to those reporting more to primary care in terms of country, publication period, years of follow-up, period of diagnosis, or data source. Another study reported that 58.8% of the patients used complementary therapies after treatment completion [32].

Regarding the reason for consultation, two studies agreed that the main reason for breast cancer survivors visiting the health services was non-cancer-related issues and that the medical provider most frequently consulted for these health problems was the primary care provider [32, 42]. In four studies, the predictors of health services use were lower well-being score, having had a mastectomy, having two or more comorbidities, having a painful arm, and younger age [34, 39, 43, 48]. Even so, only two of these studies analyzed both primary care and specialized attention [43, 48] and attributed the highest use to comorbidities management in younger survivors. In contrast, one study showed that the oldest survivors (> 70 years) had twice the probability of visiting a physician in the last 3 months rather than their younger counterparts. Nevertheless, that study did not adjust by comorbidities and was focused only in the specialized attention without taking into account the use of health services related with age and preventive care [44].

In terms of the trends in long-term use, three studies showed that the average number of visits decreased over time [29, 35, 49], but other studies did not find similar results [42] or found that this decrease occurred only in specialist care but not in primary care physician visits [30]. However, only two studies included age-adjusted models [30, 49].

Five studies compared health services use between survivors and the general population. The likelihood of using the

Table 1 Characteristics of the population of included studies

Study ID, country	Objective (abstract)	Design	Population				
			Target population	Age	Years of diagnosis	Comorbidities during follow-up	Survivorship
Baena-Cañada 2013, Spain [28]	Describe the follow-up received (primary or specialist/hospital care) by long-term BC survivors	Retrospective cohort study	<i>N</i> = 98 BC disease-free patients mainly visited in: 1) primary care <i>n</i> = 60, 2) specialist care <i>n</i> = 38	1. Primary care mean age 65.73 years 2. Specialist care mean age 58.55 years	From 2003 to 2007	Clinical events diagnosed during follow-up	At least 5 years (median follow-up 128 months)
Coughlan 2016, Ireland [29]	Describe healthcare utilization in cancer survivors aged 50 years or more	Retrospective cohort study	<i>N</i> = 142 with diagnosis of BC	≥ 50 years (mean age 65.5 years)	2003 or before	Number of comorbid conditions	2–5, 6–10, 11+ years
Doubeni 2006, USA [30]	Examine patterns and factors associated with the use of surveillance mammography among BC survivors	Retrospective cohort study	<i>N</i> = 797 BC survivors diagnosed with incident primary BC	≤ 55 years old (mean age 69.7 years)	1996 and 1997	Charlson index	Mean follow-up 3.84 years
Duffy 2006, USA [31]	Examine health screening practices in BC survivors	Retrospective cohort study	<i>N</i> = 85 BC survivors + <i>N</i> = 340 age-race matched controls with no BC history	40 and older (mean age in cases: 61.7 years)	From 1996 to 1998	NS	At least 5 years
Ferro 2014, Spain [32]	Characterize healthcare services use and health status in long-term survivors of breast, prostate, and colorectal cancer	Retrospective multicentric cohort study	<i>N</i> = 344 disease-free patients diagnosed with BC	40–≤ 80 years	From 1999 to 2004	Permanent stoma, sexual impotence, urinary incontinence, lymphedema, loss of mobility in upper limbs, early menopause, infertility, others	5 to 10 years since diagnosis
Freedman 2017, USA [33]	Routine surveillance mammography in the past year by 5- and 10-year life expectancy	Retrospective cohort study	<i>N</i> = 1040 women with a history of BC and with information about their last mammogram	65 years or more	Before 2000	Obesity, emphysema, diabetes, difficulty in walking, instrumental activities of daily living	5 to 10 years' since diagnosis
Giuliani 2016, Italy [34]	Evaluate adherence to surveillance mammography and/or clinical breast examination	Retrospective cohort study	<i>N</i> = 1304 in situ and invasive BC with surgical treatment	No age restriction	From 1990 to 2000	Elixhauser comorbidity index	6 months to 10 years
Grunfeld 2010, Canada [35]	Describe patterns of follow-up care in BC survivors	Retrospective cohort study	<i>N</i> = 11,219 diagnosed with BC	No age restriction (mean age 60.1 years)	1998 and 1999	Charlson index	1 to 5 years after diagnosis (mean follow-up 52.9 months)
Khan 2010, UK [36]	Use of cancer and non-cancer-related preventive health practices in cancer survivors	Retrospective cohort study	<i>N</i> = 145,662 breast, colorectal and prostate cancer survivors + age and gender matched controls with no history of cancer (<i>N</i> = 18,612)	30 or more years (mean age 67.65 years)	At least 1998 to 2001	Charlson index	At least 5 years
Khan 2011, UK [37]	Describe the consultation patterns of adult survivors of breast, colorectal, and prostate cancer in primary care at different points of survival	Retrospective cohort study	<i>N</i> = 18,612 BC survivors, <i>N</i> = 116,418 controls	Median age 72 years	Before 1998 to 2001	Comorbidities in general	At least 5 years
Lafata 2015, USA [38]	Evaluate annual use of preventive care screenings in breast and prostate cancer survivors	Retrospective cohort study	<i>N</i> = 3743 BC survivors + <i>N</i> = 31,927 controls with no BC history	Older than 50 years (mean age 66.5 years)	From 2000 to 2008	NS	1 to 5 years after diagnosis
Lu 2011, The Netherlands [39]	Assess the use of long-term routine hospital follow-up care and to describe the reasons for stopping this follow-up care	Retrospective cohort study	<i>N</i> = 662 patients diagnosed with BC + age and follow-up duration matched controls	Median age 57.7 years	From 1989 to 2003	Comorbidity (yes/no)	0.3 to 18.1 years (median follow-up 9 years)
Maddams 2011, UK [40]	Describe inpatient and day care hospital activity among cancer survivors	Retrospective cohort study	Cancer survivors alive for at least some portion of 2006 (person-time analysis)	No age restriction	From 1990 to 2006	NS	< 1 to 16 years

Table 1 (continued)

Study ID, country	Objective (abstract)	Design	Population				
			Target population	Age	Years of diagnosis	Comorbidities during follow-up	Survivorship
Nord 2005, Norway [41]	Study health services use and health status in cancer survivors compared with controls without cancer	Retrospective cohort study	<i>N</i> = 258 BC survivors + 774 age and gender matched controls with no cancer history	Mean age 69 years	From 1995 to 1997	Back pain, arthralgia, shortness of breath, palpitation, nausea, dyspepsia, diarrhea	At least 5 years
Pollack 2009, USA [42]	Characterize providers who provide care to cancer survivors of 5 years or more	Retrospective cohort study	<i>N</i> = 26,972 BC survivors	≤ 60 years (mean age 71.7 years)	Between 1992 and 1997	Charlson index	At least 5 years
Risendal 2015, USA [43]	Evaluate adherence to ASCO recommendations for surveillance testing in long-term BC survivors	Retrospective cohort study	<i>N</i> = 298 BC survivors	Mean age at diagnosis: 54 years	From 1999 to 2004	NS	6 years after diagnosis (average follow-up 6.7 years)
Urquhart 2017, Canada [44]	Investigate patterns of follow-up care in cancer survivors	Retrospective cohort study	<i>N</i> = 5167 BC survivors alive at least 1 year after diagnosis	No age restriction	From 2006 to 2013	NS	At least 1 to 9 years
Wirtz 2014, USA [45]	Evaluate factors related to long-term surveillance mammography in BC survivors	Retrospective cohort study	<i>N</i> = 3965 women diagnosed with histologically confirmed incident stage I or II BC and alive or recurrence-free for 120 days after completing surgery for the incident BC	≥ 18 years (mean age at diagnosis: 62.6 years)	From 1990 to 2008	Obesity, lymph node status, Charlson comorbidity index score,	1 to 10 years (median follow-up years: 6)
Hsieh 2018, China [46]	Measure the prevalence of vertebral fractures in BC survivors	Cross-sectional study	<i>N</i> = 200 BC survivors aged 50–70 years who initiated BC treatment at least 5 years prior to enrollment + 200 matched controls	No age restriction (mean age 57.5 years)	2008	Osteoporosis, BMI, years since menopause	At least 5 years
Peuckmann 2008, Denmark [47]	Investigate long-term BC survivors healthcare utilization, health, and employment	Cross-sectional study	<i>N</i> = 1316 patients diagnosed with BC who survived for 5–15 years without recurrence or a second cancer	No age restriction (mean age 66.5 years)	From 1989 to 1999	Obesity, presence of sequelae	5 to 15 years
Van de Poll-Franse 2006, The Netherlands [48]	Compare self-reported healthcare utilization between 10-year BC survivors and the general population	Cross-sectional study	<i>N</i> = 254 women diagnosed with BC	No age restriction (55–75 years)	1993	In general, painful arm, fatigue	10 years
Weaver 2014, USA [49]	Describe follow-up care in cancer survivors	Cross-sectional study	<i>N</i> = 374 BC survivors	29–≤ 80 years	From 1991 to 2002	NS	4 to 14 years (stratified in two categories: 4–9 and 10–14 years)
Wiseman 2015, USA [50]	Describe the association between time of diagnosis and type of clinician providing care	Cross-sectional study	<i>N</i> = 1024 with a self-reported history of BC no longer receiving treatment for cancer (> 5 years <i>n</i> = 737)	18 years old or more (mean age 69.4 years)	2004 or before	BMI, diabetes, cardiovascular disease	0 to > 6 years after diagnosis (72% > 6 years from diagnosis)

NS not specified, BC breast cancer, BMI body mass index

5. Resultados

Table 2 Health service use and preventive care utilization reported by the included studies

Study ID, country	Health services use		Preventive care	
	Frequency of use	Description of health providers visited	Mammography use	Preventive activities
Baena-Cañada 2013, Spain [28]	No. of visits per patient per year: 0.98 visits in primary care (SD 0.48) and 1.11 in specialist care (SD 0.38). Scheduled visits accounted for 44.6% of visits to primary care and 94.6% of those to specialist care ($p = 0.19$).	NS	The mean number of visits per patient and year due to mammograms was 0.80 (0.40) in primary care and 0.92 (0.27) in specialist care.	NS
Coughlan 2016, Ireland [29]	The probability of an outpatient specialist office visit was 11.8% higher in patients surviving 6–10 years and 14% higher for those surviving 11 years or more after their cancer diagnosis than in respondents with no history of cancer. The average marginal effect of having a primary care physician visit at 5–10 years after diagnosis was 0.049 ($p > 0.05$) while that of having an outpatient visit was 0.118 ($p < 0.01$). A decrease was found after the 11th year as the average marginal effect of having a primary care physician visit was 0.030 ($p > 0.05$) and that of an outpatient visit was 0.140 ($p < 0.001$).	NS	NS	NS
Doubeni 2006, USA [30]	BC survivors were 3.49 (2.55–4.79) times more likely to visit a gynecologist and 2.21 (1.73–2.82) times more likely to visit a family physician/internist than other types of health professional.	NS	In the 5th year, only 63% had mammograms. Women aged 75 years or older with higher levels of comorbidity were significantly less likely to have mammograms (OR = 0.35, 95% CI 0.23–0.52). The strongest predictor was outpatient visits to a gynecologist (OR = 3.49, 95% CI 2.55–4.79) or a primary care physician (OR = 2.21, 95% CI 1.73–2.82).	NS
	NS	NS		

Table 2 (continued)

Study ID, country	Health services use		Preventive care	
	Frequency of use	Description of health providers visited	Mammography use	Preventive activities
Duffy 2006, USA [31]			Most BC survivors reported appropriate mammography screening (OR = 2.76, 95% CI 1.51–5.05)	There were no significant differences among the odds for flu shot (OR = 1.43, 95% CI 0.76–2.67), PAP (OR = 0.98, 95% CI 0.60–1.62) or general physician exam (OR = 1.07, 95% CI 0.46–1.34).
Ferro 2014, Spain [32]	No significant differences were observed ($p > 0.065$) between 5- and 10-year survivors. BC survivors reported follow-up visits, mainly to the oncologist and were those who reported most visits ($p > 0.001$); 18.9% had a visit for cancer-related morbidity and 71.5% for non-cancer-related morbidity.	A primary care physician was seen by patients needing medical care related to cancer in the last 12 months (38.5%). In visits not related to cancer morbidity, the primary care physician was also the main health professional visited (72.8%).	NS	NS
Freedman 2017, USA [33]	Life expectancy was 5 or more years in 8.6% and 10 or more years in 35%.	94.2% reported visiting a primary care physician in the last 12 months and 5.8% a specialist. Of those who had a mammogram, 79.1% visited their primary care physician in the last 12 months and 75% visited specialist care.	A lower life expectancy (mortality risk > 50%) remained significantly associated with lower odds of surveillance mammography in the last 12 months (OR [5 years life expectancy] = 0.4, 95% CI 0.3–0.8). Women with more than 6 visits to the health services in the last 12 months had twice the likelihood of undergoing a surveillance mammogram (OR = 2.1, 95% CI 1.3–3.4). The adjusted OR of using a yearly mammography and/or clinical breast exam in women older than 75 years old was OR = 0.16, 95% CI 0.10–0.24 and was OR = 0.45, 95% CI	NS
Giuliani Q 2016, Italy [34]	NS	NS		NS

5. Resultados

Table 2 (continued)

Study ID, country	Health services use		Preventive care	
	Frequency of use	Description of health providers visited	Mammography use	Preventive activities
Grunfeld 2010, Canada [35]	The average number of visits diminished over time (1.9 in year 5) except in patients aged 80 years or more.	Most women saw both an oncologist and a primary care provider but this diminished over time.	0.29–0.71 while in women aged 65–74 years. The number of surveillance mammograms decreased over time: year 3 = 68%, year 4 = 69% and year 5 = 67.4%	NS
Khan 2010, UK [36]	NS	NS	BC survivors were less likely to have a screening mammogram than controls (OR = 0.78, 95% CI 0.66–0.92)	BC survivors were more likely to have a bone density scan (OR = 1.26, 95% CI 1.10–1.44), influenza vaccination (OR = 1.15, 95% CI 1.07–1.23) and a cervical smear (OR = 1.14, 95% CI 1.03–1.25) than controls.
Khan 2011, UK [37]	Slight increase in the overall number of consultations among BC (IRR = 1.11, 95% CI 1.09–1.12) vs controls.	BC and colorectal cancer survivors had higher rates of primary care physician consultations in the first 10 years after diagnosis.	NS	NS
Lafata 2015, USA [38]	In the 5th year, survivors, made a mean number of 2.3 visits (SD 3.3) to an oncologist, 2 visits (SD 1.6) to a surgeon and 4.6 visits to a PCP (SD 4.9).	NS	NS	In adjusted models, BC survivors had an OR = 1.15, 95% CI 1.09–1.21 for CRC screening, OR = 3.59, 95% CI 3.26–3.96 for PAP, OR = 0.84, 95% CI 0.80–0.89 for lipid profile and OR = 1.53 95% CI 1.42–1.65 for bone densitometry.
Lu 2011, The Netherlands [39]	Long-term hospital visits decreased over time. After the 5th year, the average number of visits was 1 per year. Women diagnosed after the age of 70 years were less likely to	NS	Underutilization in 30–40% patients during the routine hospital follow-up phase	NS

Table 2 (continued)

Study ID, country	Health services use		Preventive care	
	Frequency of use	Description of health providers visited	Mammography use	Preventive activities
Maddams 2011, UK [40]	underuse hospital follow-up (OR 0.64, 95% CI 0.42–0.96). The opposite was found for those women who survived 6 to 10 years after primary treatment (OR 2.86, 95% CI 2.26–3.62). The mean number of days spent in hospital for a cancer-related reason was 0.4 at 5 years since diagnosis and 0.3 at 16 years. For non-cancer-related conditions, this number was 0.5 at 5 years and 0.2 at 16 years.	NS	NS	NS
Nord 2005, Norway [41]	NS	74% of BC survivors saw a primary care physician in the last 12 month, 49% saw a specialist physician in a hospital, 18% saw a physical therapist/chiropractor, and 8% used complementary and alternative medicine.	NS	NS
Pollack 2009, USA [42]	The percentage of visits to primary care did not decrease annually.	During the 6th to 12th years since diagnosis, 54% of BC survivors saw a cancer specialist (45.6% hematologist/oncologist, 11.3% radiation oncologist) and 19.9% saw a cancer-related specialist. 76% saw a primary care provider and 70.7% a medical specialist.	NS	NS
Risendal 2015, USA [43]	NS	68.5% indicated their main provider for after-cancer care was an oncologist.	BC survivors were 1.4 times more likely to have had a mammogram within the last 2 years (95% CI 0.5–3.8)	Women visiting an oncologist reported additional surveillance tests not recommended by ASCO compared with those visiting PCP or other:

5. Resultados

Table 2 (continued)

Study ID, country	Health services use		Preventive care	
	Frequency of use	Description of health providers visited	Mammography use	Preventive activities
Urquhart 2017, Canada [44]	51% of BC survivors had at least 1 routine follow-up visit. In terms of follow-up group, 49% had 0 visits and 21.2% had 5 or more.	Survivors of a gynecologic cancer had 48% more visits than BC survivors (IRR = 1.48, 95% CI 1.34–1.64)	NS	OR(chest x-ray) = 1.7, 95% CI 0.9–3.1 OR(imaging scan) = 1.2, 95% CI 0.7–2.1 OR(CBE) = 1.4, 95% CI 1.2–5.5
Wirtz 2014, USA [45]	NS	NS	Use of surveillance mammography declined through year 6 and became stable from year 7 to 10 (the median number of surveillance mammograms over the 10 years follow-up was 4).	Women with outpatient visits to primary care providers, an oncologist, or both had higher odds for undergoing surveillance than women seeing neither type of provider: [OR(oncologist only) = 1.55, 95% CI 1.16–2.08, OR(PCP only) = 1.33, 95% CI 1.11–1.59, OR(both) = 1.87, 95% CI 1.56–2.25].
Hsieh 2018, China [46]	NS	NS	NS	49% of BC survivors reported taking calcium supplements, 6.1% reported taking vitamin D supplements and 27% reported having a bone density scan since being diagnosed with BC.
Peuckman 2008, Denmark [47]	NS	BC survivors were more in contact with medical	NS	NS

Table 2 (continued)

Study ID, country	Health services use		Preventive care	
	Frequency of use	Description of health providers visited	Mammography use	Preventive activities
Van de Poll-Franse 2006, The Netherlands [48]	The proportion of BC survivors who visited a specialist was higher than in general population (53%; $p < 0.001$). Young BC survivors more often visited a physical therapist (56%; $p < 0.01$ vs 29%) and a complementary caregiver (26%; $p < 0.05$ vs 13%). Women with a higher well-being score contacted specialists less.	specialists, outpatient clinics, physiotherapists, chiropractors and "other doctor" in the last 3 months than the general population (SRR = 1.10, 95% CI 1.05–1.15). Having current problems as a consequence of cancer was significantly associated with visiting a primary care physician (OR = 2.8, 95% CI 1.1–7.0) and physical therapist (OR = 3.0, 95% CI 1.6–5.9)	NS	NS
Weaver 2014, USA [49]	32% of BC survivors did not receive follow-up visits in the past 2 years. Follow-up frequency differed significantly between patients who survived 4–9 years and 10–14 years after diagnosis ($\chi^2 = 9.31$; $p < 0.05$)	In 64%, the main follow-up care physician was the oncologist or a cancer-related specialist.	NS	Activities associated with preventive care were commonly reported: 76.8% of the follow-up visits were due to screening for other cancers and 35.5% for non-cancer screening tests.
Wiseman 2015, USA [50]	77.8% of patients reported having had a routine check-up in the last year with their primary care physician and 77.8% reported receiving cancer follow-up instructions after cancer treatment. 75% reported that their primary care provider was the clinician most frequently providing care.	The < 6-year BC survivors were less likely to report a cancer-related clinician as the clinician who provided most of the care compared with the women diagnosed in the last 3 years or less: OR (2–3 years) = 2.55, 95% CI 1.43–4.55; OR (4–5 years) = 1.68, 95% CI 0.93–3.06.	NS	There are nationally recommended follow-up guidelines for BC survivors but the type of clinician that should provide care is not specified.

NS not specified, OR odds ratio, BC breast cancer, PCP primary care provider, vs versus, PAP Papanicolaou test, CRC colorectal cancer screening, IRR incidence rate ratio

health services in breast cancer survivors compared to the general population ranged from 1.1 (95% CI 1.09–1.12) [37] to 1.48 (95% CI 1.34–1.64) [47]. Two studies agreed that this increase occurred only in specialist care [31, 36] and in the use of complementary therapies [41]. The percentages of breast cancer survivors using complementary therapies was 26% in 10-year survivors and 13% in their matched controls [48].

Preventive care

Mammograms were the most widely studied preventive activity in this population. Mixed results were found in its utilization. Two study showed that mammography screening was performed according to the guidelines in breast cancer survivors (once a year from the fifth year of survivorship) [28, 31], while other four studies found underutilization regarding the annual mammography screening recommended for breast cancer survivors [35, 39, 43, 45]. Two studies reported that screening mammography was more likely to be performed in breast cancer survivors than in controls. It should be noticed that recommendations for the two populations differ [31, 43].

The main predictor for mammography use was visits to the health services [28, 43, 45]. Specifically, mammography is more frequently recommended by oncologists rather than by primary care providers or other health specialists [28, 43]. Being older with high levels of comorbidities was associated with a lower probability of undergoing mammography [30, 31, 33, 35, 47].

Five studies [30, 38, 43, 46] evaluated imaging scans. More imaging tests were reported in breast cancer survivors rather than in the general population, specifically bone density scans [31, 36, 38]. In addition, those women whose main medical provider was an oncologist were more likely to undergo additional imaging scans [43].

In terms of general preventive activities, breast cancer survivors were more likely to receive appropriate preventive screening than controls for both cancer and non-cancer screening [31, 38, 49]. Another study found similar results but pointed out that when the main medical provider was the oncologist, breast cancer survivors received additional surveillance tests not recommended by the guidelines [28, 43, 49].

Quality assessment

Quality assessment revealed that around 90% of the included studies showed an overall low risk of bias and only 10% were at high risk. Specifically, four (17.4%) of studies were at high risk of bias due to confounding. The higher risk was due to not considering the predefined potential confounders (age at diagnosis, the presence of comorbidities, region, diagnostic year, and tumor stage at diagnosis). In addition, four (17.4%) of studies were also at high risk of bias due to outcome measurement. In this group, three of the studies at serious risk used self-reported

information. Three studies were at high risk of bias due to participant selection and missing data and reported results. The quality appraisal of all the included studies is shown in Fig. 2.

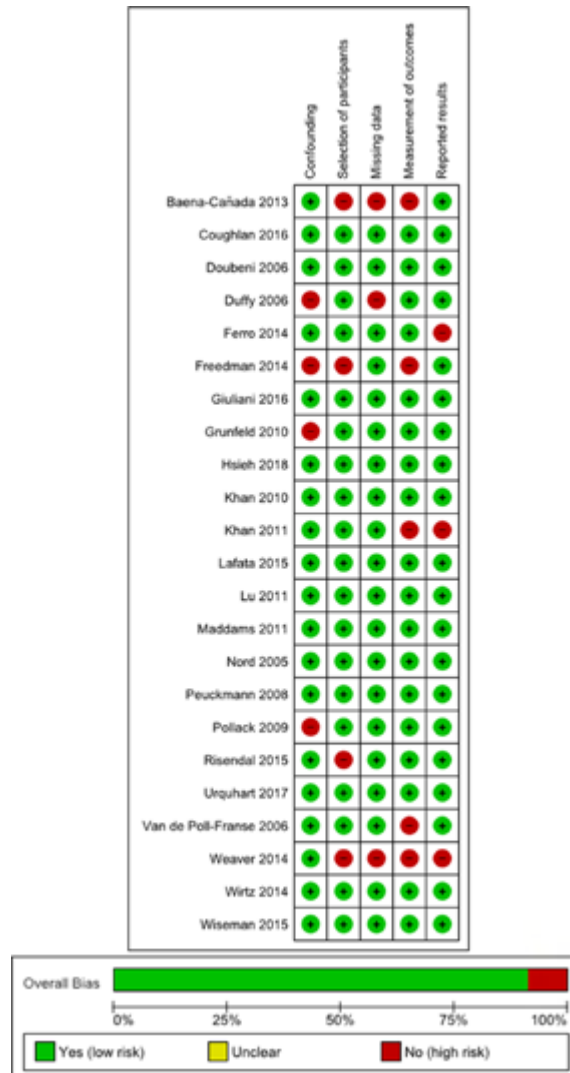
Discussion

This systematic review aimed to describe the use of health services in long-term (≥ 5 years) breast cancer survivors. A total of 23 observational studies were included that reported data on the health services used by women surviving at least 5 years after their breast cancer diagnosis. Despite the heterogeneity among studies, about half of them reported that breast cancer survivors visit a medical provider at least once a year but that their main medical provider was not a primary healthcare professional, as recommended in the breast cancer survival guidelines [16–18]. In addition, some studies suggested that the number of visits to healthcare services and interventions decreased over time. Results on preventive care were contradictory, with some studies reporting overuse of surveillance tests [33, 35, 43] and others underuse [31, 39, 46]. However, the studies differed in how they assessed the frequency of the use of preventive care, hampering clear conclusions on the current situation in breast cancer survivors.

No previous systematic reviews were found describing health services use in long-term breast cancer survivors (≥ 5 years). The review by Chopra provides useful information about patterns of health care services use but was not based on long-term survivors [51]. Like our results, those of that review showed substantial variations in terms of the frequency, length, and intensity of follow-up. The authors concluded that breast cancer survivors report a lack of psychosocial support and information on the comorbidities resulting from their cancer treatment.

Regarding the frequency of health services use, 10 studies included in this systematic review [28, 33, 35, 37–39, 41, 42, 47, 50] showed results in agreement with the breast cancer Survivorship Care Guidelines as they reported that breast cancer survivors visited a healthcare provider at least once a year [16–18]. These guidelines also recommend that from the fifth year after the completion of cancer treatment, the primary care clinician should be the professional in charge of breast cancer survivors' health. We found, however, that only 6 out of 10 studies reported more visits to primary care clinicians than to specialized care [33, 35, 37, 38, 50]. Several factors support the idea of increasing and encouraging primary care utilization. One is that it facilitates coordinated care and reduces specialist visits [52]. Primary care as the axis of prevention and health promotion activities also provides a holistic approach, guaranteeing better coverage of all the recommended preventive activities [16–18]. Health providers in specialized care, on the other hand, are less aware of the preventive recommendations in this population, but they still have to provide these recommendations and receive appropriate training

Fig. 2 Risk of bias assessment of included studies according to the ROBINS-I assessment tool



regarding survival care. Although these 10 studies were conducted in different countries, most of them were deemed to be of moderate or high quality. Also, they reported similar results, and therefore, there is sufficient evidence to support

the recommendation of 1-year follow-up visits performed by primary care officers.

Watson et al. [53] reported that health promotion advice helps to mitigate the long-term effects of breast cancer,

improve comorbid conditions, and potentially increase survival. In agreement with these authors, eight studies included in this review reported similar results in breast cancer survivors [31, 36, 38, 41, 45, 46, 48, 49]. In addition, three of them [35, 44, 49] stated that breast cancer survivors were more satisfied when the health promotion advice was given by primary health professionals. Overall, the available evidence indicates that primary healthcare providers should place greater emphasis on post-treatment symptoms to make patients aware of them and provide advice on their management. To do this, the best option seems to be the shared care model since it can facilitate a continued relationship in terms of updates and changes in surveillance recommendations and potential late effects [53, 54]. Primary care clinicians should consult with the cancer treatment team to ensure evidence-based and well-coordinated care.

Surveillance mammography has been recommended for both the early detection of local recurrences as well as the screening of de novo primary breast cancer [16–18]. The results of our review suggest that improvements should be made to increase adherence to this recommendation given that underuse of mammography has been described in four high-quality studies [30, 35, 39, 45]. Furthermore, our results suggest that clinicians should refer women for an annual mammogram rather than to other screening strategies, unless the patient is at high risk of developing de novo cancer or recurrence [16–18]. Heterogeneity in adherence to mammography as a recommended surveillance test can be due to national screening policies, professional decisions, or structural barriers. Thus, efforts need to be made to ensure an annual mammogram in long-term survivors and avoid losses to follow-up [55, 56].

In terms of other preventive care, the results of two high-quality studies included [31, 43] show that laboratory tests and imaging scans are more frequent in breast cancer survivors than in the general population, probably related to comorbidities and surveillance of cancer recurrence surveillance. According to expert opinion, routine laboratory or imaging tests to evaluate breast cancer recurrence are not recommended in asymptomatic patients, while screening for other cancers and preventive diseases should be done as in patients in the general population [16–18]. These results support active surveillance through primary care medical providers in coordination with specialized care for the correct management of comorbidities and to raise awareness of the appropriate prescription of laboratory tests and imaging scans.

This review has some limitations. Some studies used self-reported information on health services use and in the identification of breast cancer survivors [28, 29, 32, 33, 36, 41, 44, 48–50]. This could lead to a reporting bias, specifically a memory bias, which tends to overestimate or underestimate outcomes in survivors. Other limitations are the differences between the populations, survival periods, age at diagnosis,

and year of diagnosis included in each study. All studies included survivors of 5 years or more, but the periods were not restricted at any point, so the survival periods ranged from 5 to 16 years. We could not analyze the differences between longer and shorter survivorship, which could also help to develop specific protocols. Survival can lead to a selection bias, since longer survival is related to better quality of life [39, 41, 44, 49, 50] and consequently to fewer visits to health services. Advances in breast cancer treatment need to be taken into account, as some women included in this review did not receive the most recent therapies and might have experienced an increased number of adverse effects or shown a different pattern of health services use related to updating of survival guidelines. Finally, we found no RCTs that tested interventions in breast cancer survivors regarding the management of long-term late effects and comorbidities due to cancer treatment.

This is the first systematic review to include long-term breast cancer survivors (at least 5 years of survivorship), revealing heterogeneity in follow-up activities and areas for improvement. Further research with mixed methodology is needed to identify the sources of the variations, professionals' perceptions, and patients' needs. Such knowledge would generate opportunities to mitigate current barriers to health services and to structure shared follow-up models.

Conclusions

The literature on the use of health care services among long-term breast cancer survivors shows substantial heterogeneity in methods to evaluate the follow-up characteristics in this specific population. The results of this review help to support the need for actions to improve active surveillance through primary care providers in coordination with specialized care through shared care models of follow-up. Furthermore, this approach can be strongly recommended due to the high quality of the studies in favor of the latter. Our results could also help to standardize the appropriate management of breast cancer survivors and decision-makers in different contexts to adapt their guidelines and clinical protocols. More research is still needed to provide specific data, but this review helps to support primary care providers as the main health providers for this group of women with particular needs.

Acknowledgments Anna Jansana is a Ph.D. candidate at the Methodology of Biomedical Research and Public Health program, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain.

The authors acknowledge the dedication and support of the SURBCAN Study Group (alphabetical order):

Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona: Mercè Abizanda, Mercè Comas, Laia Domingo, Talita Duarte, Anna Jansana, Javier Louro, Maria Sala.

Hospital Costa del Sol, University of Málaga: María del Carmen Martínez, Cristóbal Molina, María del Carmen Padilla, Maximino Redondo.

EpiChron Group of Chronic Disease Research, Zaragoza: Antonio Gimeno, Manuela Lanzuela, Beatriz Poblador, Alexandra Prados.

Primary Care Research Unit, Gerencia de Atención Primaria, Madrid: Ángel Alberquilla, Isabel del Cura, Antonio Díaz, Teresa Sanz.

Miguel Servet Health services and Cronicity Research Group, Navarra: Javier Baquedano, Rosana Burgui, Berta Ibáñez, María Concepción Moreno.

Funding This study was funded by the Carlos III Health Institute through the project “PI16/0024” and “PI15/00098” and co-funded by FEDER (European Regional Development Fund/European Social Fund), and by the Research Network on Health Services in Chronic Diseases-REDISSEC (RD16/0001/0013).

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest. This protocol is registered in PROSPERO (2018:CRD42018089309).

Ethical approval This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

Informed consent For this type of study, formal consent is not required.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

- Cardoso F, Harbeck N, Barrios C, Bergh J, Cortés J, El Saghir N, et al. Research needs in breast cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(2):208–17.
- Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Gjerstorff ML, Klint A, et al. NORDCAN-a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncol*. 2010;49(5):725–36.
- Noone A, Howlander N, Krpcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J. SEER Cancer Statistics Review, et al., 1975–2015. National Cancer Institute. Bethesda. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/. Accessed 21 Feb 2019.
- Cancer Research UK. Breast cancer survival statistics. Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/>. Accessed 20 Feb 2018.
- Wang W, Tan S, Chow W. The impact of mammographic breast cancer screening in Singapore: a comparison between screen-detected and symptomatic women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(10):2735–40.
- Hugh-Yeun K, Kumar D, Moghaddamjou A, Ruan J, Cheung W. Young adult cancer survivors’ follow-up care expectations of oncologist and primary care physicians. *J Cancer Surviv*. 2017;11: 295–301.
- Boyle P, Levin B. World Cancer Report 2008. International Agency for Research on Cancer (IARC). Geneva: 2010.

- Erikson C, Salsberg E, Forte G, Bruinooge S, Goldstein M. Future simply and demand for oncologist: challenges to assuring access to oncology services. *J Oncol Pract*. 2007;3(2):79–86.
- Miller K, Siegel R, Lin C, Mariotto A, Kramer J, Rowland J, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271–89.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEERStat Database: Incidence-SEER-9 regulations. National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences. Bethesda: 2003. Available at: <https://seer.cancer.gov/>. Accessed July 20, 2018.
- Schmitz K, Speck R, Rye S, DiSipio T, Hayes S. Prevalence of breast cancer treatment sequelae over 6 years of follow-up: the pulling through study. *Cancer*. 2012;118(8 Suppl):2217–25.
- Rubinstein E, Miller W, Hudson S, Howard J, O’Malley D, Tsui J. Lee, H et al. Cancer survivorship care in advanced primary care practices. A qualitative study of challenges and opportunities. *JAMA Intern Med*. 2017;177(12):1726–32.
- Deckx L, Van den Akker M, Metsemakers J, Knottnerus A, Schellevis F, Buntinx F. Chronic diseases among older cancer survivors. *J Cancer Epidemiol*. 2012;2012:206414.
- Boekel NB, Schaapveld M, Gietema JA, et al. Cardiovascular morbidity and mortality after treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(8). <https://doi.org/10.1093/jnci/dju156>.
- National Cancer Institute. Public Health Research and Cancer. Bethesda. Available at: <https://www.cancer.gov/research/areas/public-health#opportunities>. Accessed 25 Jan 2019.
- Runowicz C, Leach C, Henry N, Henry K, Meckey H, Cowens-Alvarado R, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology breast Cancer survivorship Care guideline. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):43–73.
- Alba E, Cruz J, Barón F, Rodríguez X, Blasco A, Escobar Y, et al. Monográfico SEOM de largos supervivientes en cáncer. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2012. Available at: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/MONOGRAFICO_SEOM_LARGOS_SUPERVIVIENTES_1.pdf. Accessed 20 April 2018.
- Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. Delivering cancer survivorship care – from cancer patient to cancer survivor: lost in transition. Washington DC: The National Academies Press; 2006. p. 187–321.
- Snyder C, Frick K, Herbert R, Clackford A, Neville BA, Lemke KW, et al. Comorbid condition care quality in cancer survivors: role of primary care and specialty providers and care coordination. *J Cancer Surviv Res Pract*. 2015;9:641–9.
- Snyder C, Frick K, Herbert R, Clackford A, Neville B, Wolff A, et al. Quality of care for comorbid conditions during the transition to survivorship: differences between cancer survivors and noncancer controls. *J Clin Oncol L*. 2013;31(9):1140–8.
- Blanchard C, Denniston M, Baker F, Ainsworth S, Courmeya K, Hann D, et al. Do adults change their lifestyle behaviours after a cancer diagnosis? *Am K Health Behav*. 2003;27:246–56.
- Kerrigan D, Waters P, Ryan M, Irfan M, Hanaghan J, Khan W, et al. Follow-up arrangements for breast cancer patients: is it appropriate to transfer surveillance to general practitioners? *Ir Med J*. 2014;107(9):273–5.
- Hudson S, Ohman-Strickland P, Bator A, O’Malley D, Gundersen D, Lee HS, et al. Breast and prostate cancer survivors’ experiences of patient-centered cancer follow-up care from primary care physicians and oncologists. *J Cancer Surviv*. 2016;10(5):906–14.
- Higgins J, Altman D, Gotzsche P, Jüni P, Moher D, Oxman A, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
- Moher D, Shamseer M, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-

- analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev BMJ*. 2015;349:g7647.
26. Romond E, Perez E, Bryant J, Suman V, Geyer C, Davidson N, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673–84.
 27. Sterne J, Hernán M, Reeves B, Savović J, Berkman N, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.
 28. Baena-Cañada J, Ramírez-Daffós P, Cortés-Carmona C, Rosado-Varela P, Nieto-Vera J, Benítez-rodríguez E. Follow-up long long-term survivors of breast cancer in primary care versus specialist attention. *Fam Pract*. 2013;30:525–32.
 29. Coughlan D, Doherty E, Frick K, Ward P, O'Neill C. Healthcare utilisation among cancer survivors over 50 years of age. *Ir Med J*. 2016;109(2):359.
 30. Doubeni C, Field S, Ulicickas Yood M, Rolnick S, Quessenberry C, Fouayzi H, et al. Patterns and predictors of mammography utilization among breast cancer survivors. *Cancer*. 2006;106(11):2482–8.
 31. Duffy C, Clark M, Allsworth J. Health maintenance and screening in breast cancer survivors in the United States. *Cancer Detect Prev*. 2006;30(1):52–7.
 32. Ferro T, Aliste L, Valverde M, Fernández M, Ballano C, Borrás J. Health status and health resource use among long-term survivors of breast colorectal and prostate cancer. *Gac Sanit*. 2014;28(2):129–36.
 33. Freedman A, Keating M, Pace L, Lii J, McCarthy E, Schonberg M. Use of Surveillance Mammography Among Older Breast Cancer Survivors by Life Expectancy. *J Clin Oncol*. 2017;35(27):3123–30.
 34. Giuliani O, Mancini S, Puliti D, Caranci N, Ravaoli A, Vattiato R, et al. Patterns and determinants of receipt of follow-up mammography and/or clinical examination in a cohort of Italian breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;158(3):543–51.
 35. Grunfeld E, Hodgson DC, Del Giudice ME, Moineddin R. Population-based longitudinal study of follow-up Care for Breast Cancer Survivors. *J Oncol Pract*. 2010;6(4):174–81.
 36. Khan N, Carpenter L, Watson E, Rose P. Cancer screening and preventative care among long-term cancer survivors in the United Kingdom. *Br J Cancer*. 2010;102(7):1085–90.
 37. Khan N, Watson E, Rose P. Primary care consultation behaviours of long-term, adult survivors of cancer in the UK. *Br J Gen Pract*. 2011;61(584):197–9.
 38. Lafata J, Salloum R, Fishman P, Ritzwoller D, O'Keefe-Rosetti M, Hombrook M. Preventive care receipt and office visit use among breast and colorectal Cancer survivors relative to age- and gender-matched Cancer-free controls. *J Cancer Surviv*. 2015;9(2):201–7.
 39. Lu W, Jansen L, Schaapveld M, Baas PC, Wiggers T, De Bock GH. Underuse of long-term routine hospital follow-up care in patients with a history of breast cancer? *BMC Cancer*. 2011;11:279.
 40. Maddams J, Utley M, Møller H. A person-time analysis of hospital activity among cancer survivors in England. *Br J Cancer*. 2011;105(1):S38–45.
 41. Nord C, Mykletun A, Thorsen L, Bjoro T, Fosså SD. Self-reported health and use of health care services in long-term cancer survivors. *Int J Cancer*. 2005;114(2):307–16.
 42. Pollack L, Adamache W, Ryerson A, Ehemann C, Richardson L. Care of long-term cancer survivors: physicians seen by Medicare enrollees surviving longer than 5 years. *Cancer*. 2009;115(22):5284–95.
 43. Risendal B, Sedjo R, Giuliano A, Vadaparampil S, Jacobsen P, Kilbourn K, et al. Surveillance and beliefs about follow-up care among long-term breast cancer survivors: a comparison of primary care and oncology providers. *J Cancer Surviv*. 2016;10(1):96–102.
 44. Urquhart R, Lethbridge L, Porter G. Patterns of cancer Centre follow-up care for survivors of breast, colorectal, gynecologic, and prostate cancer. *Curr Oncol*. 2017;24(6):360–6.
 45. Wirtz H, Boudreau D, Gralow J, Barlow W, Gray S, Erin J, et al. Factors associated with long-term adherence to annual Surveillance mammography among breast Cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;143(3):541–50.
 46. Hsieh E, Wang Q, Zhang R, Niu X, Xia W, Fraenkel L, et al. Vertebral fractures among breast cancer survivors in China: a cross-sectional study of prevalence and health services gaps. *BMC Cancer*. 2018;18(1):104.
 47. Peuckmann V, Ekholm O, Sjøgren P, Rasmussen N, Christiansen P, Møller S, et al. Health care utilisation and characteristics of long-term breast cancer survivors: nationwide survey in Denmark. *Eur J Cancer*. 2009;45(4):625–33.
 48. Poll-Franse L, Mols F, Vingerhoets A, Voogd A, Roumen R, Coebergh J. Increased health care utilisation among 10-year breast cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2005;14:436–43.
 49. Weaver K, Aziz N, Arora N, Forsythe L, Hamilton A, Oakley-Girvan I, et al. Follow-up care experiences and perceived quality of care among long-term survivors of breast, prostate, colorectal, and gynecologic cancers. *J Oncol Pract*. 2014;10(4):e231–9.
 50. Wiseman K, Bishop D, Shen Q, Jones R. Survivorship care plans and time since diagnosis: factors that contribute to who breast cancer survivors see for the majority of their care. *Support Care Cancer*. 2015;23(9):2669–76.
 51. Chopra I, Chopra A. Follow-up care for breast cancer survivors: improving patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas*. 2014;5: 71–85.
 52. LaGrandeur W, Armin J, Howe CL, Ali-Akbarian L. Survivorship care plan outcomes for primary care physicians, cancer survivors, and systems: a scoping review. *J Cancer Surviv*. 2018;12(3):334–47.
 53. Watson E, Rose P, Loftus R, Devane C. Cancer survivorship: the impact on primary care. *Br J Gen Pract*. 2011;61(592):e763–5.
 54. Bucchi L, Belli P, Benelli E, Bernardi D, Brancato B, Calabrese M, et al. Recommendations for breast imaging follow-up of women with a previous history of breast cancer: position paper from the Italian Group for Mammography Screening (GISMA) and the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by SIRM. *Radiol Med*. 2016;121(12):891–6.
 55. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:8–30.
 56. Bamadas A, Algara M, Córdoba O, Casas A, Gonzalez M, López T, et al. Recomendaciones para el seguimiento de las mujeres supervivientes de cáncer de mama. Sociedad Española de Oncología Médica. 2017. Available at: <http://sespm.es/archivos/Recomendaciones-para-Seguimiento-de-las-Mujeres-Supervivientes-Cancer-de-Mama.pdf>. Accessed 18 May 2018.

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

Artículo 2

Título: Use of real-world data to study health services utilisation and comorbidities in long-term breast cancer survivors (the SURBCAN study): study protocol for a longitudinal population-based cohort study






Autores: Jansana A, Del Cura I, Prados-Torres A, Sanz Cuesta T, Poblador-Plou B, Gimeno Miguel A, Lanzuela M, Ibañez B, Tamayo I, Moreno-Iribas C, Padilla-Ruiz M, Redondo M, Comas M, Domingo L, Díaz-Holgado A, Salamanca FJ, Castells X, Sala M; SURBCAN group.

Journal: BMJ Open. 2020 Sep 9;10(9):e040253

Impact Factor: 2.69 (Q2 Medicine, General & Internal)

DOI: 10.1136/bmjopen-2020-040253.

BMJ Open Use of real-world data to study health services utilisation and comorbidities in long-term breast cancer survivors (the SURBCAN study): study protocol for a longitudinal population-based cohort study

Anna Jansana ^{1,2} Isabel Del Cura ^{2,3} Alexandra Prados-Torres,^{2,4} Teresa Sanz Cuesta ^{2,5} Beatriz Poblador-Plou,^{2,4} A Gimeno Miguel ^{2,4} Manuela Lanzuela,⁶ Berta Ibañez,^{2,7} Ibai Tamayo,^{2,7} Conchi Moreno-Iribas,^{2,7} María Padilla-Ruiz,^{2,8} Maximino Redondo,^{2,8} Mercè Comas,^{1,2} Laia Domingo,^{1,2} Antonio Díaz-Holgado,⁹ Francisco Javier Salamanca,¹⁰ Xavier Castells,^{1,2} Maria Sala ^{1,2} The SURBCAN group

To cite: Jansana A, Del Cura I, Prados-Torres A, *et al.* Use of real-world data to study health services utilisation and comorbidities in long-term breast cancer survivors (the SURBCAN study): study protocol for a longitudinal population-based cohort study. *BMJ Open* 2020;10:e040253. doi:10.1136/bmjopen-2020-040253

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040253>).

Received 11 May 2020
Revised 02 August 2020
Accepted 03 August 2020



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Maria Sala;
Msalaserra@parcdesalutmar.cat

ABSTRACT

Introduction Breast cancer has become a chronic disease due to survival improvement and the need to monitor the side effects of treatment and the disease itself. The aim of the SURBCAN study is to describe comorbidity, healthcare services use and adherence to preventive recommendations in long-term breast cancer survivors and to compare them with those in women without this diagnosis in order to improve and adapt the care response to this group of survivors.

Methods and analysis Population-based retrospective cohort study using real-world data from cancer registries and linked electronic medical records in five Spanish regions. Long-term breast cancer survivors diagnosed between 2000 and 2006 will be identified and matched by age and administrative health area with women without this diagnosis. Sociodemographic and clinical variables including comorbidities and variables on the use of health services between 2012 and 2016 will be obtained from databases in primary and hospital care. Health services use will be assessed through the annual number of visits to primary care professionals and to specialists and through annual imaging and laboratory tests. Factors associated with healthcare utilisation and comorbidities will be analysed using multilevel logistic regression models. Recruitment started in December 2018.

Ethics and dissemination This study was approved by the Ethics Committee of Parc de Salut Mar. The results of the study will be published in a peer-reviewed journal and will be presented at national and international scientific conferences and at patient associations.

Trial registration number This protocol is registered in ClinicalTrials.gov (identifier: NCT03846999).

Strengths and limitations of this study

- To our knowledge, this is the first study focusing on long-term breast cancer survivors and aiming to assess survivors' use of health services according to their health status and comorbidities. It will also assess adherence to the main preventive recommendations.
- In addition, this study is based on real-world data, which allows patient behaviour to be tracked in terms of health services use according to their health status and socioeconomic situation during the 5-year follow-up.
- The study design includes a group of women who have survived at least 5 years since the breast cancer diagnosis and a second group of women without a history of breast cancer which allows to compare the healthcare use between both groups.
- A limitation of the study may be the differences in the availability and quality of the data in the participating regions.
- Our findings will be valuable to improve current practices, estimate the resources needed and to assess adherence to follow-up recommendations.

INTRODUCTION

The term long-term breast cancer survivor (BCS) defines women surviving at least 5 years free from cancer recurrence or new primary cancer.¹ The number of BCS is gradually increasing, particularly in Western countries, and trends suggest their number will continue to increase due to improvements in breast cancer screening, advances in diagnosis and

Open access



treatment and greater life expectancy.²³ Recent data from the National Cancer Institute show that in 2019, when all stages of cancer are combined, the overall 5-year relative breast cancer survival rate is 90%.^{4,5} In Europe, the age-standardised 5-year survival rates are around 87% in the Nordic countries and 83.7% in Spain.^{7,8} This increase has led to a growing need by clinicians and researchers to study and assess the needs and patient-centred outcomes of long-term BCS.^{3,9}

Research on healthcare services use and comorbidities in long-term BCS has been established as a priority by The National Cancer Institute of the USA, which has included the assessment of the needs and challenges of a growing population of cancer survivors among their six priorities for cancer-related public health research.¹⁰ Cancer survivors' follow-up is a phase of cancer care and includes surveillance, symptom control, treatment of comorbidities and complications, psychosocial needs and care coordination mechanisms. Several European organisations, such as the National Health Service in the UK, the European Breast Cancer Coalition and the Spanish Medical Oncology Society (SEOM), have published recent recommendations regarding the characteristics of follow-up and recommendations on the tests that should be provided to this group of women. All of them highlight the importance of providing a collaborative and coordinated follow-up shared between primary and specialised care.¹¹⁻¹⁵ These guidelines also include recommendations on the assessment and management of comorbidities in long-term BCS.

Comorbidities associated with both the side effects of breast cancer treatment and with ageing have been widely described, although research has focused on survivors overall rather than on long-term BCS specifically.¹⁴⁻²⁰ In 2016, the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) described the main comorbidities associated with breast cancer, which include a wide range of patient-related outcomes as well as clinical health disorders such as arthralgia, anxiety and cardiovascular disorders.²¹ Bradshaw *et al*²² showed that long-term BCS are at higher risk for cardiovascular disease-related mortality than women without breast cancer. Moreover, 30% of BCS reported symptoms of mental distress during the survival period²³ and around 30% had hypertension and hypercholesterolemia.^{24,25}

In contrast, very few studies have so far evaluated health services use and adherence to recommendations for long-term BCS. The factors reported to be associated with lower adherence include higher age at diagnosis, the presence of comorbidities, and a low educational level,^{26,27} but there is little information on long-term survivors.²⁸⁻³⁰ Another important factor that can also affect adherence is which recommendations are made to patients by health professionals and how they are delivered.

Answers to public health questions can be provided by population cohorts based on real-world data from electronic medical records (EMR) and clinical-administrative data and take into account participants' global context.

Such studies are the preferred options in research in health services.^{31,32} Nevertheless, to our knowledge, currently, there is no cohort of long-term BCS using EMR either in Spain or elsewhere in southern Europe.^{33,34}

In 2016 the SURBCAN study (SURvival Breast CANCER Cohort) was initiated by the REDISSEC (*Spanish acronym for: Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas* (Health Services Research on Chronic Patients Network)). This project combines the experience of expert groups in longitudinal analysis, health services assessment, analysis of comorbidities and chronic diseases belonging to the REDISSEC network. REDISSEC conducts health services research projects to provide solid evidence of best policies, practices and organisational models to address chronicity.³⁵

The SURBCAN cohort includes long-term BCS as well as controls with no a history of breast cancer, matched by age and administrative health area treated in the Spanish National Health System (SNS), in order to characterise the care provided by the SNS to long-term BCS and to compare their health outcomes. The SNS is based on the right of every citizen to health protection, public financing and provision of services that ensure the quality of care, among other rights. The SNS is decentralised in autonomous communities (AC). The decentralisation process, finalised in 2001, aimed to adapt health management to the territorial and demographic characteristics of each AC. Furthermore, the Ministry of Health created a Health Information System within the SNS to ensure the availability of information and communication between the government and the AC.

METHODS AND ANALYSIS

Primary objective

The main aim of this cohort is to describe comorbidity, healthcare services use and adherence to preventive recommendations among women surviving breast cancer for 5 years or more.

Design and setting

The SURBCAN study is an observational population-based retrospective cohort study that includes long-term BCS and a control group of women without history of breast cancer from five Spanish areas: Hospital del Mar and SIDIAP (Information System for Primary Care Research in Catalonia), Hospital Costa del Sol in Andalusia, Hospital 12 de Octubre and Primary Care in Madrid, Navarre and the EpiChron Cohort in Aragón. This study protocol was developed on the basis of the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology checklist statement for cohort studies (online supplementary material 1).^{36,37} The recruitment started at the end of 2018 after having obtained the ethical approval.

Study population

All women ≥ 18 years old with a diagnosis of incident breast cancer between 2000 and 2006 and surviving at

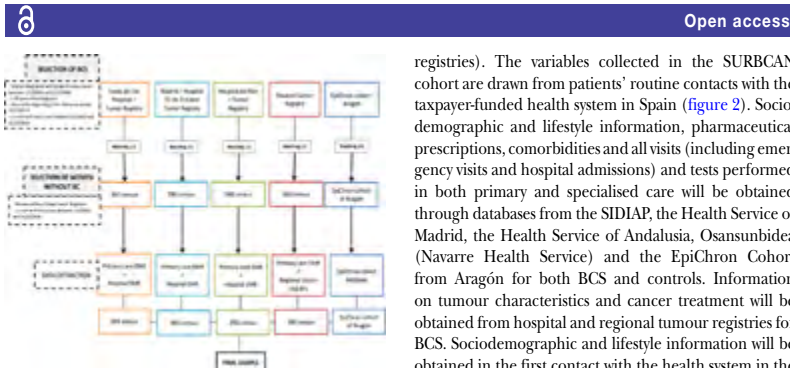


Figure 1 Flowchart of the SURBCAN study. BCS, breast cancer survivor; SNS, Sistema nacional de salud (National Health Service); EMR, electronic medical record.

least 5 years after diagnosis will be identified in each of the subcohorts participating in this study. To ensure a minimum 5-year survival period, all included women must be alive at the beginning of the survival period (1 January 2012). Women with unknown date of diagnosis will be excluded.

In addition, BCS will be only included if they will have attended at least one visit to primary care health services during the follow-up period (01 January 2012 to 31 December 2016). The SURBCAN cohort also includes a control cancer group composed of selected women without a breast cancer diagnosis, matched by age and administrative health area, with BCS. Women in the control group will be identified through the primary care registries of each participating area. All data contained in the cohort will be anonymised. Data collection in the participating centres is described in figure 1.

Information source and data collection

The SURBCAN cohort is based on real-world data from EMR (includes primary and hospital care) and from tumour registries (hospital and population-based



Figure 2 Variables included in the SURBCAN study.

registries). The variables collected in the SURBCAN cohort are drawn from patients' routine contacts with the taxpayer-funded health system in Spain (figure 2). Socio-demographic and lifestyle information, pharmaceutical prescriptions, comorbidities and all visits (including emergency visits and hospital admissions) and tests performed in both primary and specialised care will be obtained through databases from the SIDIAP, the Health Service of Madrid, the Health Service of Andalusia, Osansunbidea (Navarre Health Service) and the EpiChron Cohort from Aragón for both BCS and controls. Information on tumour characteristics and cancer treatment will be obtained from hospital and regional tumour registries for BCS. Sociodemographic and lifestyle information will be obtained in the first contact with the health system in the follow-up period (1 January 2012 to 31 December 2016) for each woman. Information is obtained on each visit to primary, specialised and hospital care (date of visit, type of visit and professional visited), all diagnostic tests (date and type of test) and referrals for the whole follow-up period in order to obtain the history of contacts to health-care services. Comorbidities and drug prescriptions will be extracted at the beginning (first contact) and at the end (last contact) of follow-up.

To analyse comorbidities, the original diagnoses from the International Disease Classification (ICD-9, ICD-10) and from the International Classification of Primary Care will be coded according to the expanded diagnosis clusters (EDCs) using the list of 114 chronic EDCs developed by Salisbury. This list groups together diseases that describe similar or related conditions and is internationally used to define comorbidity and multimorbidity.^{38 39} In addition, comorbidities derived from breast cancer as defined by ICHOM are also included. Diagnoses will be obtained from the Primary Care Clinical Database (PCCD) of each region included in the study.⁴⁰

Drugs will be coded using the International Anatomical Therapeutic Chemical classification for medicines, maintained by the WHO. These women will be included in the pertinent analysis until the date of withdrawal.

Sample size calculation

The sample size is estimated on the comparison of two means of the number of visits to hospital outpatient consultations per woman, matched per case and two controls. A female BCS has an average of 18.4 consultations (preliminary data from Hospital del Mar in 2012) and we aimed to detect a difference with women without breast cancer of at least three consultations. Assuming a SD of 25, a significance level of 5% and a statistical power of 80%, we needed a sample of 1619 cases and 3238 controls. The Hospital del Mar tumour registry, which covers a population of 300 000 inhabitants, contained data on 1676 women with breast cancer diagnosed and treated in the same hospital between 2005 and 2010 and who survived a minimum of 5 years after diagnosis.

Given that this sample already guaranteed the minimum number of cases for the study, the inclusion of cases from

Open access



the rest of the participating areas will allow all the study questions set to be answered and the necessary adjustments to be made.

Statistical analysis

Demographic and clinical characteristics of the patients will be described, by group (BCS/control group) and by area, using mean and SD, median and interquartile ranges, or frequencies with proportions, depending on the nature of the variables. The pattern of health services utilisation will be described through rates per 100 person-years. Differences in demographic and clinical variables between BCS and the control group will be assessed by parametric and non-parametric tests, such as the Student's *t*-test, or the Mann-Whitney *U*-test, whereas differences in utilisation rates will be assessed using incidence rate ratios, with 95% CIs from the exactci package in R.

For the analyses of comorbidities, diagnoses associated with chronic diseases will be identified to differentiate them from acute diagnoses. The prevalence of comorbidities will be compared between groups and according to certain sociodemographic variables (age group, sub-cohorts, nationality, administrative health area and deprivation index) using the χ^2 test, the trend for proportions test or other parametric and non-parametric tests, depending on the nature of the variables. The presence of specific comorbidities by group (and also according to the characteristics of the primary tumour and the treatment received by the BCS group) will also be assessed with logistic regression models, to account for possible confounding variables, which will provide ORs with 95% CIs. The incidence of new comorbidities in the follow-up will also be modelled with the same methodology.

For the analysis of health services utilisation, generalised linear models that may have different specifications depending on the distribution of the dependent variables (number of visits, number of hospital admissions, etc) will be fitted. For rare events, such as the number of hospital admissions, count models (Poisson, negative binomial or zero-inflated models) will be fitted, including group as exposure, exposure-time (total follow-up time, taking into account possible censorship such as death or loss to follow-up due to other causes) as offset and clinical and demographic characteristics as potentially confounding variables. For more frequent data, such as the number of visits, linear models will be fitted, with log-transformed data if necessary and the same covariates as for count data. Complementarily, a sensitivity analysis will be performed to determine which factors have the strongest influence on the variation in resource consumption.

All analyses, both crude and adjusted, will be stratified by BCS and by women with no history of breast cancer in order to study the distribution of confounders in the sample. As this is a matched cohort by age and administrative health area, a similar distribution of sociodemographic is expected.

Additionally, the level of adherence to the American Society of Clinical Oncology and SEOM breast cancer

follow-up guidelines during the study period according to tumour characteristics and time from diagnosis (5–10 years and 10 or more years) will be analysed using logistic regression, considering as dependent variables whether or not each recommendation was fulfilled.

Regarding missing data, women with unknown information in the variables of interest will be excluded from each analysis. Each analysis will include in its description the number of missing and it will be decided to impute or not according to this number. However, sensitivity analyses will be carried out to study the effect of missing data.

Quality assurance

The main challenge for the construction of a common and systematic clinical database is the need to bring together the existing decentralised information in the different medical records of the AC.³⁹ All the team members and the data managers in charge of each subcohort will be provided with a handbook drafted by the main researcher's team, which includes the overall description of the project, the team members and their contacts, the structure and methodology, and a detailed definition of all the variables included in the project. In addition, they will be provided with a quality control protocol for the SURBCAN database, which defines the accepted values for each variable, the range of possible values, and logical validation rules for the entire study population. Each subcohort will carry out case identification in their area and anonymisation following the steps described in the protocols.

The project has a web platform that works as a data deployment web. It has private access with a password. The data manager of each subcohort will upload data through this platform. By means of error detection software, the platform identifies the mistakes or inconsistencies in the uploaded data compared with specifications in the quality control protocol, so that data managers can correct and ensure data quality and homogeneity between the sub-cohorts. Once all the data have been uploaded, the entire database will be validated by the main researcher's team, who will also merge the databases, ensuring that the final database follows standards of good practice. During that process, a monthly online conference will be held to review the ongoing process and supervise the coordination of the study.

Patient and public involvement

The purpose of this study derives from previous research from our research group where the need arose to study the health needs of long-term BCSs and their relationship with health services. In previous studies, we have been in contact with patient associations as we believe it is essential to include their vision and current opinions.

Although patients and the public were neither involved in developing the hypothesis, the specific aims or the research question, nor were they involved in developing a plan for design or implementation of the study, the



results and conclusions will be discussed with members of patient with breast cancer associations in Spain.

DISCUSSION

The SURBCAN study provides a novel approach to describe comorbidity patterns and to assess healthcare services use based on real-world data and focused on long-term BCS.

The analysis of the data provided by this study will be used to assess the peculiarities of the care provided to long-term BCS in the Spanish National Health Service of Spain. The results of this study will allow estimation of the type of healthcare used by these women according to their comorbidities and/or level of risk, and their resource consumption compared with that of women without a history of breast cancer.

The conclusions and outcomes of this study will be useful for multiple stakeholders, including decision-makers, healthcare providers, medical organisations and patients to guide their decisions and to understand the most appropriate care for each BCS. This will be valuable information to improve current practices and health outcomes, to estimate the resources needed to deal with the increase in BCS in coming years and to assess adherence to follow-up recommendations.

Strengths and weaknesses

The main strength of the SURBCAN study is that it is based on real-world data, which enables us to track patient behaviour regarding health services according to their health status and socioeconomic situation. Real-world data were obtained through EMR databases that include all the information from all levels of care of the Spanish health system: primary care, hospital care, specialised care, emergency room visits and consumption of resources, such as diagnostic and laboratory tests, as well as drug prescriptions.

EMR were created with a clear healthcare purpose and provide large sample sizes, broad representativeness of participants, minimisation of memory bias and an almost complete medical history including comorbidity information. EMR allow chronic processes to be analysed from a multicausal approach as they include data from diverse sources. The quality of these databases has also been validated for the study of various chronic diseases.^{41 42}

However, the availability of data can differ in each subcohort, since although all of them are within the framework of the Spanish National Health Service, each region has a different health service organisation and management models. For instance, date of diagnosis of comorbidities present at the first contact will not be available in all five regions given that EMR started in different years: in Hospital del Mar–SIDAP the EMR started in 2005, in Hospital Costa del Sol in 2007, in Hospital 12 de Octubre–Primary care Service of Madrid in 2003, in Navarre the EMR of Primary Care started in 2004 and the EMR of specialised care in 2007 and in Aragón the EMR

started in 2006. Detailed information regarding tumour characteristics and cancer treatment may not be fully available. To remedy the lack of information, depending on the number of missing, specific statistical analyses will be carried out. However, it is important to note that the methodology of real-world data analysis includes a less conservative treatment of unknown data. This translates into analysing the data as objectively as possible in order to understand the reality of the health system.

ETHICS AND DISSEMINATION

This project will be carried out in accordance with the basic principles of protection of human rights and dignity, as stated in the Declaration of Helsinki and in accordance with the regulations in force. The Hospital del Mar Medical Research Institute, as the coordinating centre, obtained approval from its ethics committee. This study was approved by the Ethics Committee of Parc de Salut Mar (Catalonia), the Clinical Research Ethics Committee of the Government of Navarre, the Ethics Committee of the Jordi Gol University Institute for Research in Primary Care (Catalonia), the Ethics Committee of the Costa del Sol Health Agency (Andalusia), the Central Research Commission of the Community of Madrid and the Ethics Committee of Aragón.

All information obtained will be treated confidentially and anonymously, in compliance with Organic Law 3/2018 of 6 December. The usual care and attendance of the study population were unaffected and there were no changes or actions on treatments or visits, or collection or analysis of biological samples. Informed consent from patients was not necessary as the SURBCAN study is a retrospective observational project that only includes anonymised data from clinical and administrative databases. The findings of this study will be published in a peer-reviewed journal and presented at national and international scientific conferences in order to disseminate the results to academic, health professional and patient associations. The results will be available on our website to participants and to a wider public at the time of publication.

Author affiliations

¹Department of Epidemiology and Evaluation, Hospital del Mar Institute for Medical Research, Barcelona, Barcelona, Spain

²Health Services Research on Chronic Patients Network (REDISSEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Madrid, Spain

³Primary Care Research Unit, Madrid Health Service, Madrid, Madrid, Spain

⁴EpiChron Research Group on Chronic Diseases, IACS, IIS Aragón, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Zaragoza, Spain

⁵Primary Care Research Unit, Comunidad de Madrid Servicio Madrileño de Salud, Madrid, Spain

⁶Radiotherapy Department, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Aragón, Spain

⁷Unit of Methodology, Navarrabiomed-Fundación Miguel Servet, Pamplona, Navarra, Spain

⁸Research Unit - IBIMA, Hospital Costa del Sol, Marbella, Andalucía, Spain

⁹Information System Unit, Directorate for Public Health, Health Service of Madrid, Madrid, Spain

¹⁰Tumor registry, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, Madrid, Spain

Open access



Acknowledgements Anna Jansana is a PhD candidate at the Methodology of Biomedical Research and Public Health programme, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain (European Higher Education Area Doctoral Programme in Methodology of Biomedical Research and Public Health in Department of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology, Preventive Medicine and Public Health, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, Barcelona, Spain). The authors acknowledge the dedication and support of the SURBCAN Study Group (alphabetical order): IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona; Mercè Abizanda, XC, Mercè Comas, Laia Domingo, Talita Duarte, AJ, Javier Louro, MS. Hospital Costa del Sol, University of Málaga; María del Carmen Martínez, Cristóbal Molina, María del Carmen Padilla, MR. Grupo EpiChron de Investigación en Enfermedades Crónicas, del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Aragón; Antonio Gimeno, ML, BP-P, Alexandra Prados. Primary Care Research Unit. Gerencia de Atención Primaria, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; Ángel Alberquilla, Isabel del Cura, Antonio Díaz, TSC, Guillermo Pérez, Ana María Muñoz, FJS, Óscar Toldos. Grupo de investigación en servicios sanitarios y cronicidad de la Fundación Miguel Servet, Navarra; Javier Baquedano, Rossana Burgui, Javier Gorricho, BI, CM-I,IT.

Contributors AJ, MS, IC-G, AP-T, TSC, BP-P, BI and MP-R made substantial contributions to the design and conception of the study. AD-H, TSC, IC-G and FJS took responsibility for the data acquisition of the Madrid sub-cohort. BP-P, AG-M and ML for the Aragon sub-cohort. MP-R for the Costa del Sol sub-cohort. BI, IT and CM-I for the Navarre sub-cohort. MS, AJ, MC and LD for the Hospital del Mar sub-cohort. AJ took responsibility for data interpretation and drafting of the article. MS, XC, IC-G and TSC provided advice for the study design, critical interpretation of the study and gave final approval of the version to be published. All of the authors have read and approved the manuscript.

Funding This work was supported by Carlos III Health Institute grant numbers 'P16/00244' / 'P15/00098' and by the Research Network on Health Services in Chronic Diseases-REDISSEC grant number 'RD16/0001/0013'.

Competing interests None declared.

Patient and public involvement Patients and/or the public were involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research. Refer to the 'Methods and analysis' section for further details.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iDs

Anna Jansana <http://orcid.org/0000-0001-8504-1618>
Isabel Del Cura <http://orcid.org/0000-0002-3931-5304>
Teresa Sanz Cuesta <http://orcid.org/0000-0001-8791-8030>
A Gimeno Miguel <http://orcid.org/0000-0002-5440-1710>
María Sala <http://orcid.org/0000-0002-9955-8746>

REFERENCES

- Cardoso F, Harbeck N, Barrios CH, et al. Research needs in breast cancer. *Ann Oncol* 2017;28:208–17.
- Boyle P, Levin B. *World cancer report 2008*. Geneva: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2010.
- Erikson C, Salsberg E, Forte G, et al. Future simply and demand for oncologist: challenges to assuring access to oncology services. *J OncolPract* 2007;3:79–86.
- Noone A, Howlader N, Krapcho M, et al. *SEER cancer statistics review, 1975–2015*. Bethesda: National Cancer Institute, 2015. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
- SEERStat. Surveillance, epidemiology, and end results (seer) program. SEERStat database: Incidence-SEER-9 regulations. National cancer institute, division of cancer control and population sciences, 2003. Available: <https://seer.cancer.gov/> [Accessed 20 Jul 2018].

- Baeyens-Fernández JA, Molina-Portillo E, Pollán M, et al. Trends in incidence, mortality and survival in women with breast cancer from 1985 to 2012 in Granada, Spain: a population-based study. *BMC Cancer* 2018;18:781.
- Engholm G, Ferlay J, Christensen N, et al. NORDCAN—a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncol* 2010;49:725–36.
- Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:271–89.
- National Cancer Institute. Public health research and cancer. Available: <https://www.cancer.gov/research/areas/public-health#opportunities> [Accessed 25 Jan 2019].
- Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American cancer Society/ American Society of clinical oncology breast cancer survivorship care guideline. *CA Cancer J Clin* 2016;66:43–73.
- Alba E, Cruz J, Barón F, et al. Monográfico SEOM de largos supervivientes en cáncer. Sociedad Española de Oncología Médica, 2012. Available: https://seom.org/seomcms/imagenes/recursos/infopublico/publicaciones/MONOGRAFICO_SEOM_LARGOS_SUPERVIVIENTES_1.pdf
- Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. Delivering cancer survivorship care – from cancer patient to cancer survivor: lost in transition. *TheNationalAcademiesPress. Washington DC* 2006:187–321.
- Ewertz M, Land LH, Dalton SO, et al. Influence of specific comorbidities on survival after early-stage breast cancer. *Acta Oncol* 2018;57:129–34.
- Jordan JH, Thwin SS, Lash TL, et al. Incident comorbidities and all-cause mortality among 5-year survivors of stage I and II breast cancer diagnosed at age 65 or older: a prospective-matched cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2014;146:401–9.
- Snyder CF, Frick KD, Herbert RJ, et al. Quality of care for comorbid conditions during the transition to survivorship: differences between cancer survivors and noncancer controls. *J Clin Oncol* 2013;31:1140–8.
- Edwards MJ, Campbell ID, Lawrenson RA, et al. Influence of comorbidity on chemotherapy use for early breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:17–39.
- Parés-Badell O, Banqué M, Macià F, et al. Impact of comorbidity on survival by tumour location: breast, colorectal and lung cancer (2000–2014). *Cancer Epidemiol* 2017;49:66–74.
- Leach CR, Weaver KE, Aziz NM, et al. The complex health profile of long-term cancer survivors: prevalence and predictors of comorbid conditions. *J Cancer Surviv* 2015;9:239–51.
- Mandelblatt JS, Lawrence WF, Cullen J, et al. Patterns of care in early-stage breast cancer survivors in the first year after cessation of active treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:77–84.
- Ong WL, Schouwenburg MG, van Bommel ACM, et al. A standard set of value-based patient-centered outcomes for breast cancer: the International Consortium for health outcomes measurement (ICHOM) initiative. *JAMA Oncol* 2017;3:677–85.
- Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, et al. Cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors. *Epidemiology* 2016;27:6–13.
- Syrowatka A, Motulsky A, Kurteva S, et al. Predictors of distress in female breast cancer survivors: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:229–45.
- Nelson SH, Marinac CR, Patterson RE, et al. Impact of very low physical activity, BMI, and comorbidities on mortality among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2016;155:551–7.
- Leyten L, Beckwée D, Nijls J, et al. Risk factors of pain in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2017;25:3607–43.
- Jansana A, Posso M, Guerrero I, et al. Health care services use among long-term breast cancer survivors: a systematic review. *J Cancer Surviv* 2019;13:477–93.
- Patnaik JL, Byers T, Diguiseppi C, et al. The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1101–11.
- Schneble EJ, Graham LJ, Shupe MP, et al. Current approaches and challenges in early detection of breast cancer recurrence. *J Cancer* 2014;5:281–90.
- Khatcheressian JL, Hurlay P, Bantug E, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:961–6.
- Yeom YK, Chae EY, Kim HH, et al. Screening mammography for second breast cancers in women with history of early-stage breast cancer: factors and causes associated with non-detection. *BMC Med Imaging* 2019;19:2.



Open access

- 31 Jutte DP, Roos LL, Brownell MD. Administrative record linkage as a tool for public health research. *Annu Rev Public Health* 2011;32:91–108.
- 32 Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Gimeno-Miguel A, et al. Cohort profile: the epidemiology of chronic diseases and multimorbidity. The EpiChron cohort study. *Int J Epidemiol* 2018;47:382–4.
- 33 McBride ML, Groome PA, Decker K, et al. Adherence to quality breast cancer survivorship care in four Canadian provinces: a CanIMPACT retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2019;19:659.
- 34 Grandjean I, Kwast ABG, de Vries H, KwastAB deVH, Klaase J, et al. Evaluation of the adherence to follow-up care guidelines for women with breast cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2012;16:281–5.
- 35 REDISSEC. Red de Investigación en servicios de salud en Enfermedades crónicas, 2013. Available: <https://www.redissec.com/es/> [Accessed 20 Jul 2019].
- 36 Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, et al. The reporting of studies conducted using observational Routinely-collected health data (record) statement. *PLoS Med* 2015;12:e1001885.
- 37 Vandenberghe J-Pet al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2007;147:W-194.
- 38 Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005;43:1130–9.
- 39 Salisbury C, Johnson L, Purdy S, et al. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract* 2011;61:e12–21.
- 40 MSSSI. Base de datos clínicos de atención primaria del sistema nacional de salud-BDCAP, 2014. Available: https://www.msccbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/Diseno_BDCAP.pdf [Accessed 10 Jul 2019].
- 41 Birkhead GS. Successes and continued challenges of electronic health records for chronic disease surveillance. *Am J Public Health* 2017;107:1365–7.
- 42 Kiasuwa Mbengi RL, Nicolaie AM, Goetghebeur E, et al. Assessing factors associated with long-term work disability after cancer in Belgium: a population-based cohort study using competing risks analysis with a 7-year follow-up. *BMJ Open* 2018;8:e014094.

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2020-040253 on 9 September 2020. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on March 25, 2021 by guest. Protected by copyright.

Artículo 3

Título: Use of health services among long-term breast cancer survivors in Spain: longitudinal study based on real-world data

Autores: Jansana A, Domingo L, Ibañez B, Prados A, Del Cura I, Padilla-Ruiz M, Sanz T, Poblador B, Tamayo I, Gimeno A, Alberquilla A, Abizanda M, Comas M, Lanzuela M, Burgui R, Holgado AD, Duarte-Salles T, Moreno C, Louro J, Baquedano J, Molina C, Del Carmen Martinez M, Gorricho J, Redondo M, Castells X, Sala M.

Journal: J Cancer Surviv. 2021 Mar 23. Online ahead of print.

Impact Factor: 4.40 (Q1 Social Issues; Q2 Oncology)

DOI: 10.1007/s11764-021-01011-z



Use of health services among long-term breast cancer survivors in Spain: longitudinal study based on real-world data

Anna Jansana^{1,2,3} · Laia Domingo^{1,3} · Berta Ibañez^{3,4} · Alexandra Prados^{3,5} · Isabel Del Cura^{3,6,7} · Maria Padilla-Ruiz^{3,8} · Teresa Sanz^{3,6} · Beatriz Poblador^{3,5} · Ibai Tamayo^{3,4} · Antonio Gimeno^{3,4} · Angel Alberquilla^{3,6} · Mercè Abizanda⁹ · Mercè Comas^{1,3} · Manuela Lanzuela¹⁰ · Rossana Burgui¹¹ · Antonio Diaz Holgado¹² · Talita Duarte-Salles¹³ · Conchi Moreno^{3,11} · Javier Louro^{1,3} · Javier Baquedano^{3,14} · Cristobal Molina⁵ · Maria del Carmen Martinez⁸ · Javier Gorricho^{3,15} · Maximino Redondo⁸ · Xavier Castells^{1,3,16} · Maria Sala^{1,3}

Received: 30 November 2020 / Accepted: 17 February 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2021

Abstract

Purpose This study aimed to evaluate health service utilization in Spain among long-term breast cancer survivors and to compare it with that among women with no history of breast cancer.

Methods Study based on the SURBCAN cohort includes a sample of long-term breast cancer survivors and a sample of women without breast cancer from 5 Spanish regions. Healthcare utilization was assessed through primary care, hospital visits, and tests during the follow-up period (2012 to 2016) by using electronic health records. Annual contact rates to healthcare services were calculated, and crude and multivariate count models were fitted to estimate the adjusted relative risk of healthcare services use.

Results Data were obtained from 19,328 women, including 6512 long-term breast cancer survivors. Healthcare use was higher among breast cancer survivors (20.9 vs 16.6; $p < 0.0001$) and decreased from >10 years of survival. Breast cancer survivors who underwent a mastectomy were more likely to have a primary care visit (RR = 3.10 95% CI 3.08–3.11). Five to ten years survivors were more likely to have hospital inpatient visits and imaging test compared to women without breast cancer (RRa = 1.35 95% CI 1.30–1.39 and RRa = 1.27 95% CI 1.25–1.29 respectively).

Conclusion This study shows higher use of health services in long-term breast cancer survivors than in women without breast cancer regardless of survival time.

Implications for Cancer Survivors These results help to estimate the health resources needed for the growing group of breast cancer survivors and to identify risk factors that drive higher use of health services.

Keywords Breast cancer · Health services research · Cancer survivors · Primary care · Survival care · Real-world data

Introduction

Long-term breast cancer survivors (BCS) are those women who survive breast cancer for at least 5 years after diagnosis [1]. The number of BCS is gradually increasing [2–5], and trends suggest their number will continue to increase due to improvements in breast cancer screening, advances in diagnosis and treatment, and greater life expectancy [6]. In 2019, the 5- and 10-year relative survival rates for women with invasive breast cancer were 90% and 83%, respectively [7–10].

The significant improvements in breast cancer treatment and survival have led to new challenges to health organizations related to follow-up. The National Cancer Institute of the United States (US) as well as other international organizations highlights the importance of providing a collaborative and coordinated follow-up shared between primary and specialized care, with special attention on comorbidities. Breast cancer-related comorbidities can strongly impact the long-term health of BCS, which complicates disease management [11–15].

Both Spanish and international guidelines agree that regular follow-up for long-term BCS is recommended to be mainly managed by primary care practitioners (PCP) after the 5th year of survival, and in all cases after the 10th year in the absence of cancer recurrence. PCP can provide equivalent follow-up care to oncologists in long-term BCS with the support of specialists regarding cancer-related comorbidities management

✉ Maria Sala
 msalaserra@parcdesalutmar.cat

Extended author information available on the last page of the article

[13, 14, 16]. To date, few studies have evaluated the use of health services among long-term BCS even though it is essential to understand this use to aid the resource planning required. Within the European context, results on long-term BCS healthcare use have been controversial [17]. Some studies report underuse of recommended medical visits [18] specially of imaging tests, while others report overuse of resources [19–21], such as too many visits to oncology services. The few existing studies also reported the need to optimize resources, although the prevailing health systems are different from the present study [22–24]. So far, in the Spanish context, there are not studies that tackle this particular issue.

Describing the real use of healthcare services is the first step to identify women with potentially inadequate follow-up and to propose interventions to address this problem [11, 12]. Real-world data helps to describe standardized health outcome measurements of long-term BCS, enabling optimal monitoring and comparison of the quality of healthcare across different settings [25, 26].

This study was based on the SURBCAN cohort (SURvival Breast CANcer Cohort) and aims to evaluate health service utilization and its determinants by using real-world data in a cohort of long-term BCS and to compare this resource use to that among women without history of breast cancer (non-BC). In addition, among the group of long-term BCS, we assessed whether the time since diagnosis and other women's characteristics play a role in the use of healthcare services.

Methods

Study design and population

The SURBCAN cohort is an observational population-based retrospective cohort study that includes long-term BCS and a control group of non-BC, matched by age and administrative health area (AHA). It includes women from 5 Spanish areas within the Spanish National Health Service (SNHS) [27]. Three areas corresponded to the reference population of three university hospitals: Hospital del Mar from Barcelona (Catalonia) that covers a population of 350000 people, Hospital Costa del Sol in Malaga (Andalusia) that covers 387026 people, and Hospital 12 de Octubre in Madrid that covers 431325 people. The SURBCAN cohort includes also women from the Autonomous Community of Navarra (population of 660887 people) and from the EpiChron Cohort in Aragón (includes 1253292 individuals from Aragón) [28].

The SNHS is universal and has full coverage. It is organized in two levels: primary health care and specialist care. However, access to specialist attention is gained by referral from primary health care. The SURBCAN cohort was developed on the basis of the STROBE checklist (online resource 1).

All women ≥ 18 years old with a diagnosis of incident breast cancer between 2000 and 2006 and a survival period of at least 5 years after diagnosis were identified in each participating area and were followed-up from January 1, 2012 to December 31, 2016. Women were identified by means of cancer registries. To ensure a minimum 5-year survival period, all included women had to be alive at the beginning of the follow-up period. For long-term BCS, survival time was calculated from the time of diagnosis to the start of follow-up. Long-term BCS were divided into two groups: women surviving 5–10 years and those surviving more than 10 years. Women with unknown date of diagnosis were excluded. In addition, long-term BCS were only included if they had attended at least one visit to primary care health services during the follow-up. Non-BC women were identified through the primary care registries of each participating area, and the pairing with long-term BCS was made in each participating area. All personal data were anonymized.

Variables and information sources

The SURBCAN cohort is based on real-world data from electronic health records (EHR) and from tumor registries. The variables collected in the SURBCAN cohort were drawn from patients' routine contacts with the primary care and specialized care.

The main study variable was the annual contact rate of healthcare services per woman during the follow-up period. Rates were calculated for each of the healthcare services analyzed. The total number of contacts to each healthcare service was used as the numerator and the total number of women—year of the entire cohort—as the denominator. They were calculated separately among the long-term BCS group, the non-BC group, and according to whether survival was 5–10 years or more than 10 years.

The healthcare services analyzed were (1) primary care: primary care physician, nurse, and other primary care professionals. The category "Other primary care professionals" includes the psychologists, physical and rehabilitation therapists, and other medical professionals who see patients in primary care settings; (2) hospital-based inpatient contacts: hospital emergency visits and admissions. Moreover, medical specialty was also analyzed; (3) diagnostic tests: laboratory tests, imaging tests, and other tests; (4) outpatient visits to specialized hospital care were calculated only for long term BCS due to data availability. These contacts were on-site, although we cannot exclude sporadic contacts through phone calls.

Demographic variables and lifestyle characteristics included age, AHA, and health coverage (active or pensioner) at the beginning of the follow-up and vital status at the end of follow-up (alive or exitus). Clinical variables included survival time (5–10 years or ≥ 10 years), tumor behavior (in situ or

invasive tumor), breast cancer surgical treatment (conservative, mastectomy, or without surgery/unknown technique), the number of active diagnoses, and the Charlson Comorbidity Index (CCI). The CCI was calculated using the original diagnoses from the International Disease Classification (IDC-9, IDC-10) and from the International Classification of Primary Care (CIAP2). Breast cancer diagnoses were excluded from long-term BCS registries to obtain a comorbidity index that was comparable between groups [14, 29, 30].

Statistical analysis

Differences in demographic and clinical variables between long-term BCS and those in the non-BC group were assessed using either the chi-square or Mann-Whitney test. Annual contact rates of healthcare services were calculated for both BCS (5–10 years, ≥ 10 years, and total) and non-BC.

First, we applied generalized linear models (GLM) to estimate the crude relative risks (RR) and the 95% confidence intervals (CI) of utilizing health services based on women's characteristics (age, health coverage, Charlson index, vital status) for both BCS and non-BC. Moreover, for BCS, we estimated crude RR based on the characteristics of the tumor as well (tumor behavior, breast cancer surgical treatment). Second, to estimate the adjusted RR of health services use based on whether women were long-term BCS or non-BC, we applied multivariate GLM. The exposure time (total follow-up time, considering possible censorship such as death or loss to follow-up due to other causes) was used as offset. Regarding the characteristics of the models, the CCI and the AHA were used as predictors and the age at the beginning of follow up as a covariate. AHA was used as a predictor due to possible variability between territories in breast cancer survivorship care. These variables were selected in order to include the maximum number of women in the models. A sensitivity analysis was performed including health coverage to examine its effect on the model (online resource 3). Negative binomial models were used based on the model goodness-of-fit and data over-dispersion. Statistical analyses were performed through the SPSS statistical package (version 23.0).

Results

Women's characteristics

The study population consisted of 19328 women, including 6512 long-term BCS and 12816 women in the non-BC group. The women's baseline characteristics are shown in Table 1. The mean age at the beginning of follow-up was 66 years in both groups. Vital status at the end of follow-up was deceased in 12.6% of long-term BCS and 7.5% in the non-BC group. Among long-term BCS, 25.2% had survived for more than 10

years, and 87.3% were diagnosed with an invasive breast cancer tumor.

Healthcare service utilization

Table 2 shows the annual contact rates with primary care, hospital-based inpatient visits, and tests performed in long-term BCS (5–10 years survival, > 10 years survival, and total) and in non-BC women. The annual contact rate for all healthcare services was 26.5 contacts for 5–10 years BCS ($n = 544,338$ contacts for the whole period), 18.5 contacts for > 10 years BCS ($n = 195,049$ contacts for the whole period), and 16.6 contacts for women in the non-BC group ($n = 916,237$ contacts for the whole period) (p value < 0.0001).

The annual visit rates among overall BCS for primary care physicians, nurses, and other primary care professionals were 8.0, 5.0, and 5.2, respectively, whereas these figures for women in the non-BC group were 7.9, 4.7, and 2.9, and all of them statistically different and lower in non-BC (p value < 0.0001), especially for visits to other primary care professionals, were the rate difference (RD) was the highest (RD = 2.3) (p value < 0.0001).

Analysis of hospital-based inpatient contacts showed that the overall annual rate was 0.7 in BCS and 0.2 in the non-BC group (p value < 0.0001). However, no statistically significant differences were observed according to inpatient type of visit or medical specialty between groups. According to diagnostic tests, the annual rates were 1.9 and 0.8 among both long-term BCS groups and in non-BC women (p value < 0.0001).

As presented in Table 3, crude relative risk (RR) showed that older women were more likely to contact primary care (RR (BCS) = 1.40, 95% CI 1.37–1.41 and RR (non-BC) = 1.70, 95% CI 1.68–1.73). Regardless of age, BCS were as well more likely to undergo more diagnostic tests. Higher disease burden (Charlson Index ≥ 2) was also associated with greater use of primary care (RR (BCS) = 1.10, 95% CI 1.05–1.17 and RR (non-BC) = 1.19, 95% CI 1.19–1.20) and hospital (RR (BCS) = 1.26, 95% CI 1.21–1.31 and RR (non-BC) = 1.17, 95% CI 1.15–1.30) for both groups. Moreover, long-term BCS that were alive at the end of follow-up and diagnosed with an invasive tumor were more likely to contact hospital-based inpatient services (RR = 1.20, 95% CI 1.10–1.40) compared to BCS diagnosed with an in situ tumor (online resource 2). Results show that those BCS who underwent a mastectomy as a surgical treatment for the primary breast cancer tumor were more likely to contact both primary care (RR = 3.10, 95% CI 3.08–3.11) and hospital services (RR = 1.05, 95% CI 1.02–1.06). BCS who died during the follow-up were more likely to undergo tests (RR = 1.09, 95% CI 1.03–1.15) while among non-BC those who died were more likely to contact hospital-based services (RR = 1.11, 95% CI 1.03–1.54).

Table 1 Women's baseline characteristics ($N = 19,328$)

Characteristics	Long-term BCS $N = 6,512$	non-BC $N = 12,816$	p value
Age at the beginning of follow-up, mean (SD)	66.0 (12.5)	66.0 (12.6)	
Age groups, n (%)			
25-49 years	611 (9.4)	1,203 (9.4)	
50-69 years	3,425 (52.6)	6,684 (52.1)	
≥ 70 years	2,476 (38.0)	4,929 (38.5)	
Health coverage, n (%) ^a			
Active	1,096 (27.5)	2,542 (32.4)	<0.0001
Pensioner	2,888 (72.5)	5,302 (67.6)	
Number of diagnoses at the beginning of follow-up, mean (SD) ^b	6.4 (6.9)	5.2 (4.9)	<0.0001
Charlson Index score, n (%) ^b			<0.0001
0-1	2,961 (45.5)	10,807 (84.3)	
≥ 2	3,551 (54.5)	2,039 (15.7)	
Tumor behavior, n (%) ^c			
In situ	516 (12.7)	-	
Invasive	3,533 (87.3)	-	
Survival time at the beginning of follow-up, n (%)			
5-10 years	4,719 (74.8)	-	
>10 years	1,590 (25.2)	-	
Breast cancer surgical treatment, n (%)			
Conservative	2,056 (50.7)	-	
Mastectomy	869 (21.4)	-	
Without surgery and unknown surgical treatment	1,131 (27.9)	-	
Vital status at the end of follow-up, n (%)			
Alive	5,662 (87.4)	11,759 (91.7)	<0.0001
Exitus	819 (12.6)	965 (7.5)	

BCS, breast cancer survivors; non-BC, women without history of breast cancer

^aNumber of women with missing data within this variable = 2,528 BCS and 4972 non-BC

^bDiagnoses at the beginning of follow-up include the baseline breast cancer diagnosis for BCS group and all other cancer codes within the primary care information system at the beginning of follow-up for both groups

^cThe Charlson Index was calculated using ICD9, ICD10, and ICPC-2 codes at the beginning of the follow-up using primary care databases and excluding breast cancer codes for BCS

^dNumber of women with missing data within this variable = 2,463 BCS

Compared with the non-BC group, both long-term BCS groups were more likely to use primary care services, with RR (5-10 years survival) = 1.14, 95% CI 1.06-1.16, and RR (>10 years survival) = 1.05, 95% CI 1.04-1.09 (Figure 1). BCS with 5-10 years survival more frequently had hospital-based inpatient contacts (RR = 1.35, 95% CI 1.30-1.39) than non-BC women. BCS with more than 10 years survival had far fewer hospital-based inpatient contacts than BCS with 5-10 years survival, but still more than non-BC women (RR = 1.10, 95% CI 1.07-1.18). Regarding diagnostic tests, both BCS groups were more likely to undergo an imaging test (RR (5-10 years survival) = 1.27, 95% CI 1.25-1.29 and RR (>10 years survival) = 1.10, 95% CI 1.08-1.12)

compared with the non-BC group. No differences were observed in laboratory tests or in other tests.

Discussion

To our knowledge, this is the first study reporting healthcare contact rates during the follow-up period of long-term BCS and focusing on the population of long-term BCS in Spain. Our findings show that although the group of non-BC includes women diagnosed with cancers other than breast cancer, long-term BCS still use health services more than non-BC women, receiving follow-up from both their specialist

Table 2 Healthcare services use among long-term BCS and women without breast cancer (non-BC)

	Long-term BCS				non-BC (N = 12,816)				p value ^α
	5-10 years survival* (N = 4,719)		> 10 years survival* (N = 1,590)		Total BCS (N = 6,512)				
	Total contacts (n)	Annual contact rates ^a	Total contacts (n)	Annual contact rates ^b	Total contacts (n)	Annual contact rates ^c	Total contacts (n)	Annual contact rates ^c	
Contacts to healthcare services									
Primary care	376,725	18.4	141,401	13.4	519,557	18.2	859,668	15.5	<0.0001
Hospital inpatient	14,869	0.7	4,433	0.4	21,243	0.7	11,299	0.2 [^]	<0.0001
Tests	38,136	1.9	14,175	1.3	54,123	1.9	42,270	0.8	<0.0001
Total contacts	544,338	26.5	195,049	18.5	594,923	20.9	916,237	16.6	<0.0001
Primary Care									
Primary care physician	163,300	7.9	58,348	5.5	228,373	8.0	437,530	7.9	<0.0001
Nurse	100,890	4.9	37,513	3.6	142,768	5.0	261,436	4.7	<0.0001
Other professionals ^d	112,535	5.5	45,540	4.3	148,416	5.2	160,702	2.9	<0.0001
Hospital-based outpatient	114,608	5.6	35,040	3.3	155,469	5.4	-	-	0.17
Hospital-based inpatient									
Emergency	6,463	0.3	2,041	0.2	9,784	0.3	7,249	0.2 [^]	0.82
Admissions	7,972	0.4	2,202	0.1	11,459	0.4	4,050	0.1 [^]	0.71
Visited specialties									
Surgical specialties	13,954	0.7	4,954	0.5	18,908	0.7	977	0.02 [^]	0.78
Medical specialties	41,497	2.0	13,341	1.3	54,838	1.9	1,738	0.04 [^]	0.57
Tests									
Laboratory ^f	12,439	0.6	4,972	0.5	17,969	0.6	16,680	0.3	0.08
Imaging	21,562	1.1	7,754	0.7	30,527	1.1	23,596	0.4	0.12
Other ^g	4,135	0.2	1,449	0.1	5,627	0.2	4,994	0.1	0.19

BCS, breast cancer survivors; non-BC, women without history of breast cancer

*203 BCS were excluded from this analysis because of the lack of survival time data

^a Total follow-up time for 5–10 years BCS was 20,509.0 years

^b Total follow-up time for >10 years BCS was 10,550.0 years

^c Total follow-up time for overall BCS was 28,484.0 years. Total follow-up time for non-BC was 55,355.7 years

^d Other primary care professionals include psychologists, physical and rehabilitation therapists, and other medical professionals who see patients in primary care settings

^e Surgical specialties include orthopedic, traumatology, and ophthalmology, and medical specialties include internal medicine, medical oncology, radiation oncology, obstetrics, and gynecology ^fLaboratory test performed on the same date using the same vector (blood, urine, feces...) were counted as one test

^g Other tests include respiratory, cardiovascular, and digestive diagnostic tests as well as biopsies

[^]Rates referring to hospital visits were calculated including only woman whose data was available. The total follow-up time used in hospital visits among non-BC was 45,877.3 years

^α Significant differences between long-term BCS and non-BC were studied with Mann Whitney U test

physician and their primary care physician. This use decreases from 10 years after diagnosis but it remains slightly higher than that of non-BC women.

Although few studies compare health services use between long-term BCS and non-BC, those published in Northern Europe, USA, and Canada agree to our findings regarding that

BCS have higher use of health services compared to non-BC during all periods assessed (up to 17 years of survival), but that this use decreases as survival time increases [19, 20, 31, 32]. As pointed in other previous studies, the probability of death due to breast cancer at 10 years survival has been reduced over the last decades in our context [33]. However,

Table 3 Healthcare services use and crude relative risk (RR) among long-term BCS characteristics

	Long-term BCS (N = 6,512)			Non-BC (N = 12,816)		
	Primary Care RR (95% CI)	Hospital-based inpatient RR (95% CI)	Test RR (95% CI)	Primary Care RR (95% CI)	Hospital-based inpatient RR (95% CI)	Test RR (95% CI)
Age						
25–49	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
50–69	1.08 (1.07–1.10)	1.02 (0.97–1.09)	1.10 (1.06–1.14)	1.24 (1.23–1.25)	0.68 (0.62–0.74)	1.04 (1.02–1.49)
≥70	1.40 (1.37–1.41)	1.07 (0.75–1.11)	1.24 (1.20–1.29)	1.70 (1.68–1.73)	0.83 (0.76–0.90)	1.03 (1.01–1.44)
Health coverage						
Active	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Pensioner	1.10 (1.04–1.23)	1.07 (1.03–1.17)	1.08 (1.03–1.15)	1.13 (1.08–1.53)	1.05 (0.75–1.11)	1.08 (0.98–1.23)
Charlson Index						
0–1	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥2	1.10 (1.05–1.70)	1.26 (1.21–1.31)	1.19 (0.68–1.22)	1.19 (1.19–1.20)	1.17 (1.15–1.30)	1.10 (0.98–1.13)
Tumor behavior						
In situ	Ref.	Ref.	Ref.	-	-	-
Invasive	1.11 (1.09–1.12)	1.30 (1.24–1.36)	1.02 (0.99–1.05)			
Breast cancer surgical treatment						
Conservative	Ref.	Ref.	Ref.	-	-	-
Mastectomy	3.10 (3.08–3.11)	1.05 (1.02–1.06)	1.18 (0.97–1.25)			
Without surgery and unknown surgical treatment	0.72 (0.69–0.75)	0.95 (0.94–0.97)	0.94 (0.93–1.09)			
Vital status ^a						
Alive	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Exitus	0.87 (0.54–0.98)	1.14 (0.76–1.17)	1.09 (1.03–1.15)	1.01 (0.86–1.23)	1.11 (1.03–1.54)	1.05 (0.75–1.13)

^a Vital status at the end of follow-up (31 December 2016)

unlike non-BC, long-term BCS still have long-term probability of dying from breast cancer than from other causes which drives follow-up guidelines and recommendations to surveil for cancer recurrences. As observed in previous studies, our results elucidate that invasive tumor and mastectomy, besides comorbidity burden and age, might be key factors that drive long-term BCS to seek health services attention [34, 35]. Differences in annual contact rates between long-term BCS and non-BC could be attributed to cancer follow-up routine visits and tests to surveil for cancer recurrences and shed light on the importance of identifying other risk factors as those mentioned above [36, 37].

The decline in overall health services use after 10 years survival among long-term BCS reflects that practice is globally adherent to follow-up care guidelines. Long-term BCS follow-up guidelines recommend a decrease of the intensity of follow-up in BCS with 10 or more years survival [11, 12]. However, the highest probability of having inpatient visits, taking into account Charlson comorbidity index, was observed among BCS with 5–10 years, suggesting an improvement of health status of longer survivors probably due to a survival bias [33, 38].

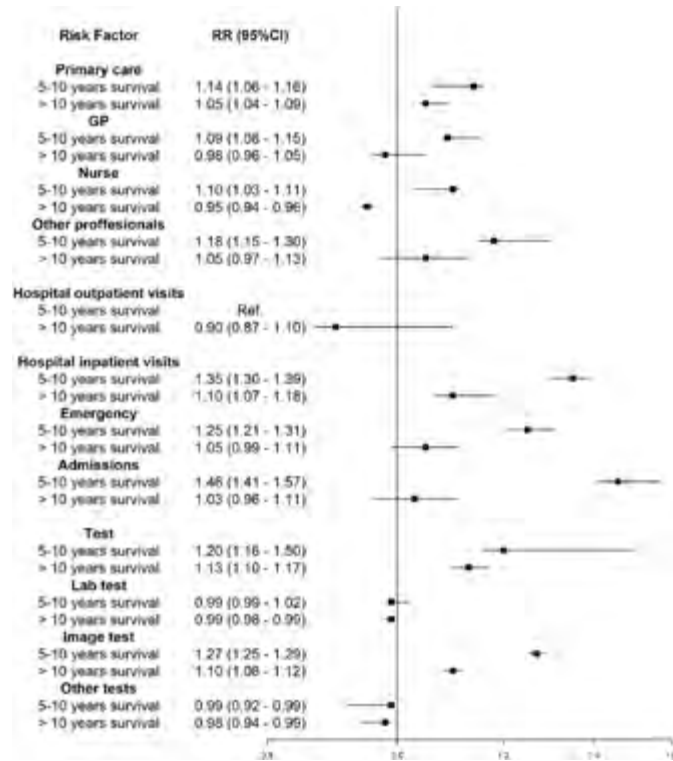
The greatest difference between BCS and non-BC was found in visits to primary care professionals who were neither the primary care physician nor the nurse. Similar results were found in a study conducted in The Netherlands reporting that younger BCS use more physical therapist and complementary caregivers [20]. This use of specialist within primary care

settings has been attributed to cancer-related comorbidities such as lymphedema, chronic pain, or mental health disorders [20–22]. It shows that although the transition from routine follow-up to primary care is recommended, it is also known that long-term BCS need the support of a range of professionals from various disciplines, not just medical attention, who can work together on the health and psychosocial problems that may arise from breast cancer in the medium and long-term and highlight the importance of including these professionals in the breast cancer survival care regardless of the setting in which they visit.

The most visited specialties were the non-surgical ones, being the annual rate greater than one visit. This has been supported by previous studies performed both in Europe and North America [32, 39, 40] that suggest that medical specialties, including oncology, may encompass breast cancer-related care as well as cancer comorbidities but may also reflect women’s preferences [40–42]. Prolonged specialist follow-up care may represent inefficient use of specialist cancer resources and a worsening of health status.

Regarding diagnostic tests, our data revealed that both groups of long-term BCS were more likely to undergo an imaging test than non-BC. It is understandable for long-term BCS to be more likely to receive mammography because of their increased risk of recurrence [38, 41]. Annual mammography is recommended to long-term BCS while the European breast cancer screening guidelines recommend a biennial screening mammography until the age of 69–74 years in

Figure 1 Adjusted relative risk (RR) of healthcare services use by long-term BCS and women without breast cancer (non-BC). Reference category is the non-BC group except for hospital outpatient visits. Models were adjusted by age, Charlson Index, administrative health area (AHA), and follow-up time. Other primary care professionals include psychologists, physical and rehabilitation therapists, and other medical professionals who see patients in primary care settings. Laboratory test performed on the same date using the same vector (blood, urine, feces...) was counted as one test. Other tests include this category includes respiratory, cardiovascular, and digestive diagnostic tests as well as biopsies. n (5–10 years survival) = 4719; n (> 10 years survival) = 1590. n = 203 BCS were excluded from this analysis because of lack of survival time data



non-BC women. Likewise, other studies have reported that around 54–80% of BCS undergo the recommended annual mammography [39, 42–44]. Nevertheless, a study from the UK showed that BCS were less likely to have a mammography than non-BC [41]. Indeed, BCS undergo other diagnostic and surveillance tests for breast cancer associated diseases and its treatment. For example, women treated with aromatase inhibitors are at increased risk of osteoporosis and should undergo annual densitometries [45].

This study provides an exhaustive characterization of the long-term BCS use of the SNHS compared to a non-BC group which has not been studied before in the Spanish population. Also, this study includes a sample of women with a survival of more than 10 years higher than other studies. Moreover, the quality of breast cancer diagnoses used has been validated before [46].

Nonetheless, this study has some limitations. Data were drawn from the SNHS and do not include private sector contacts. However, use of private sector for oncology processes is low in Spain [47]. Another limitation is that we were unable to differentiate among types of imaging tests, especially mammography, which could lead to an overestimation of imaging test rates for surveillance purposes; however, this would have affected both the BCS group and the non-BC group. The same happens with identification of metastatic diseases and recurrences, which was not available for the entire cohort hampering deeper analysis. Of note, most of breast cancer recurrences occur before the 5 years after the diagnosis [48].

Finally, the existence of unknown values may have influenced the study and its results in some way.

However, we believe that performance of the pairing by AHA significantly minimized possible reporting bias.

Conclusions

This study shows that long-term BCS use health services more than non-BC women, and that this use decreases after 10 years from the breast cancer diagnosis. In addition, BCS with invasive tumors and those who underwent mastectomy were more likely to contact health services. These results help to estimate the health resources needed for the growing group of BCS and to identify risk factors that drive higher use of health services.

Further quantitative and qualitative studies evaluating adherence to the existing survival follow-up recommendations are needed in order to identify gaps within follow-up and healthcare among long-term BCS care and to propose new strategies for long-term BCS follow-up.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s11764-021-01011-z>.

Acknowledgments Anna Jansana is a Ph.D. candidate at the Methodology of Biomedical Research and Public Health program, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain (European Higher Education Area Doctoral Program in Methodology of Biomedical Research and Public Health in Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Preventive Medicine and Public Health, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, Barcelona, Spain).

The authors acknowledge the dedication and support of the SURBCAN Study Group (alphabetical order): IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona; Mercè Abizanda, Xavier Castells, Mercè Comas, Laia Domingo, Talita Duarte, Anna Jansana, Javier Louro, and María Sala. Hospital Costa del Sol, University of Malaga; María del Carmen Martínez, Cristóbal Molina, María del Carmen Padilla, and Maximino Redondo. Grupo EpiChron de Investigación en Enfermedades Crónicas, del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Aragón; Antonio Gimeno, Manuela Lanzuela, Beatriz Poblador, and Alexandra Prados. Primary Care Research Unit, Gerencia de Atención Primaria, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; Ángel Alberquilla, Isabel del Cura, Antonio Díaz, Teresa Sanz, Guillermo Pérez, Ana María Muñoz, Francisco Javier Salamanca, and Oscar Toldos. Grupo de investigación en servicios sanitarios y cronicidad de la Fundación Miguel Servet, Navarra; Javier Baquedano, Rossana Burgui, Javier Gorricho, Berta Ibañez, Conchi Moreno, and Ibai Tamayo.

Authors' contributions MS, AJ, LD, BI, IDC, AP, and MR made substantial contributions to the design and conception of the study. AD, TS, and IDC took responsibility for the data acquisition of the Madrid sub-cohort; BP, AG, and ML for the Aragon sub-cohort; MP, MCM, and CM for the Costa del Sol sub-cohort; JG, JB, CM, and RB for the Navarre sub-cohort; and MS, AJ, JL, TDS, MC, LD, and MA for the Hospital del Mar sub-cohort. AJ took responsibility for data analysis, interpretation, and drafting the article.

MS, LD, MC, XC, BI, AP, MR, IDC provided advice for the study design, critical interpretation of the study, and gave final approval of the version to be published. All of the authors have read and approved the manuscript.

Funding This work was supported by Carlos III Health Institute [PI16/00244] and [PI19/00056] and by FEDER (European Regional Development Fund/European Social Fund) and by the Research Network on Health Services in Chronic Diseases [RD16/0001/0013].

Data availability Further details of the data analyzed in this work are available from the corresponding author on request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors. This project was accepted by the Clinical Research Ethics Committee of Parc de Salut Mar (n°2016/6835/I).

Informed consent For this type of study, formal consent is not required.

Conflict of interest The authors declare no conflict of interest.

References

- Cardoso F, Harbeck N, Barrios C, Bergh J, Cortés J, El Saghir N, et al. Research needs in breast cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(2):208–17.
- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2019*. Atlanta: American Cancer Society; 2019. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/>. Accessed 19 Feb 2020
- 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;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492> Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313.
- Stat Bite: Cancer Survivors In The United States. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(4):236. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn018>.
- Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From cancer patient to cancer survivor: lost in transition. Washington, DC: National Academies Press; 2005.
- Erikson C, Salsberg E, Forte G, Bruinooge S, Goldstein M. Future simply and demand for oncologist: challenges to assuring access to oncology services. *J Oncol Pract*. 2007;3(2):79–86.
- Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, et al. Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the surveillance epidemiology and end results program, 1992–2013. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2017;26(4):632–41. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0520>.
- Baeyens-Fernández JA, Molina-Portillo E, Pollán M, Rodríguez-Barranco M, del Moral R, Arribas-Mir L, et al. Trends in incidence, mortality and survival in women with breast cancer from 1985 to 2012 in Granada, Spain: a population-based study. *BMC Cancer*. 2018;18(1):781.
- Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Gjerstorff ML, Klint A, et al. NORDCAN—a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncol*. 2010;49(5):725–36.
- Cancer research UK. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/about-our-information/writers-guidelines>. Accessed 16 March 2020.
- Runowicz C, Leach C, Henry N, Henry K, McEckey H, Cowens-Alvarado R, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):43–73.
- Alba E, Cruz J, Barón F, Rodríguez X, Blasco A, Escobar Y, et al. Monográfico SEOM de largos supervivientes en cáncer. Sociedad

- Española de Oncología Médica. Madrid: 2012. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/MONOGRAFICO_SEOM_LARGOS_SUPERVIVIENTES_I.pdf. Accessed 31 March 2020.
13. McBride ML, Groome PA, Decker K, et al. Adherence to quality breast cancer survivorship care in four Canadian provinces: a CanIMPACT retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):659. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5882-z>.
 14. Chen YY, Hsieh CI, Chung KP. Continuity of care, follow-up care, and outcomes among breast cancer survivors. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17):3050. <https://doi.org/10.3390/ijerph16173050>.
 15. Ong WL, Schouwenburg MG, van Bommel ACM, Stowell C, Allison KH, Benn KE, et al. A Standard Set of Value-Based Patient-Centered Outcomes for Breast Cancer: The International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) Initiative. *JAMA Oncol*. 2017;3(5):677–85. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4851>.
 16. Rubinstein EB, Miller WL, Hudson SV, Howard J, O'Malley D, Tsui J, et al. Cancer survivorship care in advanced primary care practices: a qualitative study of challenges and opportunities. *JAMA Intern Med*. 2017;177(12):1726–32. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.4747>.
 17. Jansana A, Posso M, Guerrero I, Prados-Torres A, Del Cura I, Castells X, et al. Health care services use among long-term breast cancer survivors: a systematic review. *J Cancer Surviv*. 2019;13:477–93.
 18. Khan N, Watson E, Rose P. Primary care consultation behaviors of long-term, adult survivors of cancer in the UK. *Br J Gen Pract*. 2011;61(584):197–9.
 19. Nord C, Mykletun A, Thorsen L, Bjoro T, Fosså SD. Self-reported health and use of health care services in long-term cancer survivors. *Int J Cancer*. 2005;114(2):307–16.
 20. Poll-Franse L, Mols F, Vingerhoets A, Voogd A, Roumen R, Coebergh J. Increased health care utilisation among 10-year breast cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2005;14:436–43.
 21. Grunfeld E, Hodgson DC, Del Giudice ME, Moineddin R. Population-based longitudinal study of follow-up care for breast cancer survivors. *J Oncol Pract*. 2010;6(4):174–81. <https://doi.org/10.1200/JOP.200009>.
 22. Patnaik JL, Byers T, Diguseppi C, Denberg TD, Dabelea D. The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(14):1101–11.
 23. Miller K, Siegel R, Lin C, Mariotto A, Kramer J, Rowland J, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271–89.
 24. Yan S, Kwan YH, Thumboo J, Low LL. Characteristics and health care utilization of different segments of a multiethnic Asian population in Singapore. *JAMA Netw Open*. 2019;2(9):e1910878. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.10878>.
 25. Jutte D, Roos L, Brownell M. Administrative record linkage as a tool for public health research. *Annu Rev Public Health*. 2011;32(1):91–108.
 26. Birkhead GS. Successes and continued challenges of electronic health records for chronic disease surveillance. *Am J Public Health*. 2017;107(9):1365–7.
 27. Jansana A, Del Cura I, Prados-Torres A, Sanz Cuesta T, Poblador-Plou B, Gimeno Miguel A, et al. Use of real-world data to study health services utilisation and comorbidities in long-term breast cancer survivors (the SURBCAN study): study protocol for a longitudinal population-based cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(9):e040253. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040253>.
 28. Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Gimeno-Miguel A, Calderón-Larrañaga A, Poncel-Falcó A, Gimeno-Feliú LA, et al. Cohort profile: the epidemiology of chronic diseases and multimorbidity. The EpiChron Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2018;47(2):382–384f. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx259>.
 29. Bannay A, Chagnot C, Blotière PO, Basson M, Weill A, Ricordeau P, et al. The best use of the Charlson Comorbidity Index with electronic health care databases to predict mortality. *Med Care*. 2016;54(2):1881–194.
 30. Brusselaers N, Lagergren J. The Charlson comorbidity index in Registry-based research. *Methods Inf Med*. 2017;56(5):401–6.
 31. Snyder CF, Frick KD, Pears KS, Kantsiper ME, Herbert RJ, Blackford A, et al. Comparing care for breast cancer survivors to non-cancer controls: a five-year longitudinal study. *J Gen Intern Med*. 2009;24:469–74.
 32. Kendell C, Decker KM, Groome PA, McBride ML, Jiang L, Krzyzanowska MK, et al. Use of physician services during the survivorship phase: a multi-province study of women diagnosed with breast cancer. *Curr Oncol*. 2017;24(2):81–9. <https://doi.org/10.3747/co.24.3454>.
 33. Cléries R, Amejjide A, Buxó M, Martínez JM, Marcos-Gragera R, Vilardell ML, et al. Long-term crude probabilities of death among breast cancer patients by age and stage: a population-based survival study in Northeastern Spain (Girona-Tarragona 1985-2004). *Clin Transl Oncol*. 2018;20:1252–60.
 34. Hofvind S, Holen, Aas T, Roman M, Sebøedegård S, Akslen LA. Women treated with breast conserving surgery do better than those with mastectomy independent of detection mode, prognostic and predictive tumor characteristics. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(10):1417–22.
 35. Miret C, Domingo L, Louro J, Barata T, Baré M, Ferrer J, et al. Factors associated with readmissions in women participating in screening programs and treated for breast cancer: a retrospective cohort study. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):940.
 36. Cléries R, Buxó M, Yasui Y, Marcos-Gragera R, Martínez JM, Amejjide A, et al. Estimating long-term crude probability of death among young breast cancer patients: a Bayesian approach. *Tumori*. 2016;102(6):555–61.
 37. Dal Maso L, Guzzinati S, Buzzoni C, Capocaccia R, Serraino D, Caldarella A, et al. Long-term survival, prevalence, and cure of cancer: a population-based estimation for 818 902 Italian patients and 26 cancer types. *Ann Oncol*. 2014;25(11):2251–60.
 38. Virgo KS, Lerro CC, Klabunde CN, Earle C, Ganz PA. Barriers to breast and colorectal cancer survivorship care: perceptions of primary care physicians and medical oncologists in the United States. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):2322–36.
 39. Baena-Cañada JM, Ramírez-Daffós P, Cortés-Carmona C, Rosado-Varela P, Nieto-Vera J, Benítez-Rodríguez E. Follow-up of long-term survivors of breast cancer in primary care versus specialist attention. *Fam Pract*. 2013;30(5):525–32.
 40. Urquhart R, Folkes A, Babineau J, Grunfeld E. Views of breast and colorectal cancer survivors on their routine follow-up care. *Curr Oncol*. 2012;19(6):294–301.
 41. Khan NF, Carpenter L, Watson E, Rose PW. Cancer screening and preventative care among long-term cancer survivors in the United Kingdom. *Br J Cancer*. 2010;102:1085–90.
 42. Grunfeld E, Julian JA, Pond G, Maunsell E, Coyle E, Folkes A, et al. Evaluating survivorship care plans: results of a randomized, clinical trial of patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(36):4755–62.
 43. Jones T, Duquette D, Underhill M, Ming C, Menderlohn-Victor K, Anderson B, et al. Surveillance for cancer recurrence in long-term young breast cancer survivors randomly selected from a statewide cancer registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;169:141–52.
 44. Field TS, Doubeni C, Fox MP, Buist DSM, Wei F, Geiger AM, et al. Under Utilization of Surveillance Mammography among Older Breast Cancer Survivors. *J Gen Intern Med*. 2007;23:158–63.
 45. Bouvard B, Chatelais J, Soulié P, Hoppé E, Saulnier P, Capitain O, et al. Osteoporosis treatment and 10 years' oestrogen receptor-

- breast cancer outcome in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors. *Eur J Cancer*. 2018;101:87–94. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.06.028>.
46. Recalde M, Manzano-Salgado CB, Díaz Y, García-Gil MDM, Marcos-Gragera R, Ribes-Puig J. Validation of cancer diagnoses in electronic health records: results from the Information System for Research in Primary Care (SIDIAP) in Northeast Spain. *Clin Epidemiol*. 2019;11:1015–24.
47. Cantarero-Prieto D, Pascual-Sáez M, Gonzalez-Prieto N. Effect of having private health insurance on the use of health care services: the case of Spain. *BMC Health Serv Res*. 2017;17:716.
48. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374–03.

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

Affiliations

Anna Jansana^{1,2,3} · Laia Domingo^{1,3} · Berta Ibañez^{3,4} · Alexandra Prados^{3,5} · Isabel Del Cura^{3,6,7} · Maria Padilla-Ruiz^{3,8} · Teresa Sanz^{3,6} · Beatriz Poblador^{3,5} · Ibai Tamayo^{3,4} · Antonio Gimeno^{3,4} · Angel Alberquilla^{3,6} · Mercè Abizanda⁹ · Mercè Comas^{1,3} · Manuela Lanzuela¹⁰ · Rossana Burgui¹¹ · Antonio Diaz Holgado¹² · Talita Duarte-Salles¹³ · Conchi Moreno^{3,11} · Javier Louro^{1,3} · Javier Baquedano^{3,14} · Cristobal Molina⁸ · Maria del Carmen Martinez⁸ · Javier Gorricho^{3,15} · Maximino Redondo⁸ · Xavier Castells^{1,3,16} · Maria Sala^{1,3}

¹ Department of Epidemiology and Evaluation, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Passeig Marítim, 25-29, 08003 Barcelona, Spain

² European Higher Education Area Doctoral Program in Methodology of Biomedical Research and Public Health in Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Preventive Medicine and Public Health, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, Barcelona, Spain

³ Health Services Research on Chronic Patients Network (REDISSEC), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain

⁴ Navarrabiomed-Complejo Hospitalario de Navarra-Universidad Pública de Navarra, IdISNA, Irunlarrea, s/n, 31008 Pamplona, Spain

⁵ IIS Aragon, Miguel Servet University Hospital, EpiChron Research Group, Aragon Health Sciences Institute (IACS), Zaragoza, Spain

⁶ Madrid Health Service, Primary Care Research Unit, Calle San Martín de Porres, 6-5ª planta, 28035 Madrid, Spain

⁷ Department of Preventive Medicine and Public Health, University Rey Juan Carlos, Avenida de Atenas, 28922 Alcorcón, Madrid, Spain

⁸ Research Unit, Costa del Sol Hospital, University of Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Marbella, Spain

⁹ Department of Organization and Communication, Parc Sanitari Pere Virgili, Barcelona, Spain

¹⁰ Radiotherapy Department, Miguel Servet University Hospital, Saragossa, Spain

¹¹ Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra (ISPLN), IdiSNA, Pamplona, Spain

¹² Madrid Health Service, Technical Direction of Sanitary Information System, Calle San Martín de Porres, 6- 5ª planta, 28035 Madrid, Spain

¹³ Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain

¹⁴ Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Gerencia de Atención Primaria, Pamplona, Spain

¹⁵ Servicio de Evaluación y Difusión de resultados en Salud, Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Pamplona, Spain

¹⁶ Autonomous University of Barcelona (UAB), 08193 Bellaterra, Barcelona, Spain

Artículo 4

Título: Multimorbidity clusters among long-term breast cancer survivors in Spain: Results of the SURBCAN Study

Autores: Jansana A, Poblador-Plou B, Gimeno-Miguel A, Lanzuela M, Prados-Torres A, Domingo L, Comas M, Sanz-Cuesta T, Del Cura-Gonzalez I, Ibáñez B, Abizanda M, Duarte-Salles T, Padilla-Ruiz M, Redondo M, Castells X, Sala M; SURBCAN group.

Journal: Int J Cancer. 2021 Jul 13. Online ahead of print.

Impact Factor: 7.39 (Q1 Oncology)

DOI: 10.1002/ijc.33736

Received: 15 March 2021 | Revised: 22 June 2021 | Accepted: 1 July 2021

DOI: 10.1002/ijc.33736

CANCER EPIDEMIOLOGY



Multimorbidity clusters among long-term breast cancer survivors in Spain: Results of the SURBCAN study

Anna Jansana^{1,2,3} | Beatriz Poblador-Plou^{3,4} | Antonio Gimeno-Miguel^{3,4} |
Manuela Lanzuela⁵ | Alexandra Prados-Torres^{3,4} | Laia Domingo^{1,3} |
Mercè Comas^{1,3} | Teresa Sanz-Cuesta^{3,6} | Isabel Del Cura-Gonzalez^{3,6} |
Berta Ibañez^{3,7} | Mercè Abizanda⁸ | Talita Duarte-Salles⁹ |
Maria Padilla-Ruiz^{3,10} | Maximino Redondo^{3,10} | Xavier Castells^{1,3,11} |
Maria Sala^{1,3} | SURBCAN Group

¹Department of Epidemiology and Evaluation, Hospital del Mar Institute for Medical Research, Barcelona, Spain

²European Higher Education Area Doctoral Program in Methodology of Biomedical Research and Public Health in Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Preventive Medicine and Public Health, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

³Health Services Research on Chronic Patients Network (REDISSEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

⁴EpiChron Research Group, Aragon Health Sciences Institute (IACS), IIS Aragón, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

⁵Radiotherapy Department, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

⁶Madrid Health Service, Primary Care Research Unit, Calle San Martín de Porres, Madrid, Spain

⁷Navarrabiomed-Complejo Hospitalario de Navarra-Universidad Pública de Navarra, IdiSNA, Pamplona, Spain

⁸Department of Organization and Communication, Parc Sanitari Pere Virgili, Barcelona, Spain

⁹Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain

¹⁰Research Unit, Costa del Sol Hospital, University of Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Marbella, Spain

¹¹Autonomous University of Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

Correspondence

Maria Sala, Department of Epidemiology and Evaluation, Hospital del Mar Institute for Medical Research, Barcelona, Spain.
Email: msalaserra@parcdesalutmar.cat

Funding information

FEDER (European Regional Development Fund/European Social Fund); Instituto de Salud Carlos III, Grant/Award Numbers: PI16/00244, PI19/00056; Research Network on Health Services in Chronic Diseases, Grant/Award Number: RD16/0001/0013

Abstract

The disease management of long-term breast cancer survivors (BCS) is hampered by the scarce knowledge of multimorbidity patterns. The aim of our study was to identify multimorbidity clusters among long-term BCS and assess their impact on mortality and health services use. We conducted a retrospective study using electronic health records of 6512 BCS from Spain surviving at least 5 years. Hierarchical cluster analysis was used to identify groups of similar patients based on their chronic diagnoses, which were assessed using the Clinical Classifications Software. As a result, multimorbidity clusters were obtained, clinically defined and named according to the comorbidities with higher observed/expected prevalence ratios. Multivariable Cox and negative binomial regression models were fitted to estimate overall mortality risk and probability of contacting health services according to the clusters identified. 83.7% of BCS presented multimorbidity, essential hypertension (34.5%) and obesity and other metabolic disorders (27.4%) being the most prevalent chronic diseases at the beginning of follow-up. Five

Abbreviations: aHR, adjusted hazard ratio; aRR, adjusted relative risk; BCS, breast cancer survivors; CCS, Clinical Classifications Software; CCS-CD, diseases that CCS reports as chronic diseases; CD, chronic diseases; CI, confidence interval; EHR, electronic health record; HCA, hierarchical cluster analysis; ICD-10, International Classification of Diseases version 10; ICD-9, International Classification of Diseases version 9; ICD-9-CM, International Classification of Primary Care version 2; MSK, musculoskeletal; NHS, National Health System; O/E ratios, observed/expected ratios; SURBCAN, Survival Breast Cancer.

multimorbidity clusters were identified: C1-unspecific (29.9%), C2-metabolic and neurodegenerative (28.3%), C3-anxiety and fractures (9.7%), C4-musculoskeletal and cardiovascular (9.6%) and C5-thyroid disorders (5.3%). All clusters except C5-thyroid disorders were associated with higher mortality compared to BCS without comorbidities. The risk of mortality in C4 was increased by 64% (adjusted hazard ratio 1.64, 95% confidence interval 1.52-2.07). Stratified analysis showed an increased risk of death among BCS with 5 to 10 years of survival in all clusters. These results help to identify subgroups of long-term BCS with specific needs and mortality risks and to guide BCS clinical practice regarding multimorbidity.

KEYWORDS

breast cancer, cluster analysis, electronic health records, multimorbidity, survival

What's new?

In recent years, increased long-term survival among breast cancer patients has exposed additional disease risks for this population, including the development of chronic comorbidities linked to cancer treatment and aging. In this study, mortality risks stemming from the co-occurrence of two or more chronic conditions in long-term breast cancer survivors were analyzed using electronic health record data. Cluster analyses uncovered five distinct multimorbidity clusters. Clusters differed by impact on mortality and health services use. The findings draw attention to subgroups of long-term breast cancer survivors affected by different mortality risks and highlight the importance of understanding multimorbidity in clinical practice.

1 | INTRODUCTION

Advances in the diagnosis and treatment of breast cancer along with improvements in population-based screening programs have contributed to increased breast cancer survival. Currently, the relative survival rate for breast cancer is around 90% at 5 years from diagnosis and 83% at 10 years.^{1,2} This translates into a higher number of long-term breast cancer survivors (BCS) at risk of developing both chronic comorbidities due to cancer treatment and aging. Therefore, long-term BCS deserve special attention from health services as there is increasing recognition that the presence of comorbidities contributes to the severity of the disease. International organizations such as the International Agency for Research on Cancer, the National Institute for Health and Care Excellence and the Spanish National Health System (NHS) have recently stated the need for a better understanding of the long-term needs of cancer survivors, and have recommended the study of multimorbidity among these patients and adapting cancer care to the chronic health model framework.³⁻⁵

Recent studies have examined comorbidities and multimorbidity in long-term BCS. Multimorbidity, understood as the co-occurrence of two or more chronic conditions,⁶ is estimated to affect more than half of all BCS.^{7,8} Some of the most prevalent breast cancer-associated comorbidities are hypertension, arthritis and mental health disorders, among others.⁸⁻¹⁰ Comorbidities not only affect symptom burden and health status but have also been associated with higher mortality and greater health services use, especially primary care.^{10,11} Indeed, the presence of multimorbidity among long-term BCS challenges health providers and puts pressure on health systems, which struggle to provide comprehensive assessment of multimorbidity and coordinated care plans.^{12,13}

Despite this, most studies on BCS still focus on individual comorbidities instead of considering the relationships among them. These relationships are essential to understand which groups of comorbidities cause a higher disease burden and mortality or lead to increased health-care seeking. In studies in the general population this question has been studied using diverse methodological approaches.^{6,11,13,14} One of the approaches used for grouping diseases is cluster analysis, which identifies multimorbidity patterns based on the similarities between diseases.^{14,15}

A better understanding of long-term BCS multimorbidity clusters may help to improve disease management, which could enhance quality of life and healthy aging through appropriate treatment and intervention in individual patients. To the best of our knowledge, it is currently unknown whether and to what extent multimorbidity clusters are present among long-term BCS and it remains unclear whether BCS with different comorbidity profiles differ in health status and other relevant outcomes.

We therefore aimed to firstly identify and describe multimorbidity clusters in a cohort of long-term BCS using hierarchical cluster analysis (HCA). A secondary objective was to assess the impact of these clusters on mortality and health services use.

2 | MATERIALS AND METHODS**2.1 | Design, setting and study population**

The SURvival Breast CANcer (SURBCAN) cohort study is a retrospective cohort that includes long-term BCS from five Spanish areas within

the Spanish NHS. This system provides universal coverage, financed mainly by tax revenue. Three of the five areas correspond to teaching hospitals: Hospital del Mar (Barcelona), serving 350 000 patients; Hospital Costa del Sol (Malaga), serving 387 000 patients; and Hospital 12 de Octubre (Madrid) covering a population of 432 000 people. The two remaining areas are the Autonomous Community of Navarra (population of 661 000 people) and the area covered by the EpiChron cohort (Aragon), which includes 1 253 292 individuals from Aragon. A detailed protocol has previously been published.¹⁶

Long-term BCS are generally defined as those women who survive at least 5 years since the primary breast cancer diagnosis.^{1,2} All women ≥ 18 years old with a diagnosis of incident breast cancer between 2000 and 2006 and a survival period of at least 5 years after diagnosis were identified in each participating area and were followed-up from 1 January 2012 to 31 December 2016. Women were identified by means of cancer registries. To ensure a minimum 5-year survival period at baseline, all included women had to be alive at the beginning of the follow-up period. Long-term BCS were only included in the subsequent analysis if they had at least one contact recorded in their primary care electronic health records (EHRs). All personal data were anonymized and no written informed consent was deemed necessary for our study. This project was approved by the Clinical Research Ethics Committee of each participating area.

2.2 | Variables, data sources and selection of diseases

Sociodemographic and clinical data were retrieved from both primary care and hospital EHR, while tumor information was gathered from hospital and population-based tumor registries. The main study variables were:

1. Long-term BCS sociodemographic characteristics: Age (in years, time since diagnosis (5-10 years and >10 years) and Charlson index (0-1 or ≥ 2) were measured at the first contact with primary care during the follow-up. Charlson index predicts death from comorbid disease at 10 years, including breast cancer.⁸ It was calculated using all the International Classification of Primary Care, version 2 (ICPC-2) and International Classification of Diseases, version 9 (ICD-9) and 10 (ICD-10) diagnoses reported in the EHR at the beginning of follow-up. Vital status (exitus or alive) was measured as the occurrence of death, regardless of cause, at the end of follow-up through EHR. A person that dropped out of the health system during the study period was considered lost to follow-up (dropout).
2. Chronic diseases (CD): Diagnoses were coded in the original EHR using the ICD-9, ICD-10,¹⁷ and ICPC-2¹⁸ diagnostic codes. For our study, we selected all prevalent diagnoses at the first contact with health services during the follow-up period (2012-2016), except for R codes (symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified) and Z codes (factors influencing

health status and contact with health services). Prevalent diagnoses at first contact could have been diagnosed prior to breast cancer diagnosis or later during the survivorship period. All conditions were included in order to characterize multimorbidity associated burden of disease.

To facilitate information management and cluster analysis, diagnoses were recoded using the Clinical Classifications Software (CCS). CCS is a tool for classifying ICD-9 and ICD-10 diagnoses and procedures into a manageable number of 290 clinically meaningful categories developed by the Agency for Healthcare Research and Quality from the United States.¹⁹ For the purpose of the analysis, we only included in the cluster analysis the diseases reported by the CCS as CD (CCS-CD), which yielded 268 blocks. To complement the multimorbidity cluster analysis, we also assessed the presence of multimorbidity according to CCS-CD codes (1 if present and 0 if absent) and the mean number of CCS-CD (continuous). Multimorbidity was defined as the presence of two or more CCS-CD including the baseline breast cancer diagnosis.⁹ Baseline breast cancer diagnosis was excluded from the calculation of the mean number of CD to assess the burden of disease associated to breast cancer. Women with no CD from the CCS list other than breast cancer as well as those with no other comorbidities besides breast cancer were considered as CCS-CD free.

3. Breast cancer characteristics: Tumor behavior (in situ or invasive tumor) and breast cancer surgery (1 if surgery was performed and 0 if no surgery was performed) were obtained through cancer tumor registries in four of the five participating regions.
4. Health services use: Visits to primary care and hospital-based services were defined as the number of annual visits per women to those health services for each year during the 5-year follow-up.

2.3 | Statistical analysis

Descriptive analyses were used to summarize overall information. Categorical variables were reported as frequencies (percentages) and continuous variables as means (10th, 90th percentiles) and medians. We selected CCS-CD with a prevalence $\geq 2\%$ in the total BCS sample to avoid statistical noise and therefore spurious findings in the cluster results. For the purpose of our study, baseline breast cancer diagnoses (ICD-9: C50; ICD-10: 174, 175, V10.3; ICPC-2: X76, Y78) were not included in the cluster analysis as it was an inclusion criterion.²⁰

To examine associations between CCS-CD in BCS, we identified women with multimorbidity and conducted a HCA. HCA is a statistical method aimed at classifying heterogeneous population into homogeneous groups based on available features, reducing the number of observations or cases by consolidating them into a smaller set of clusters. HCA starts with each case as a separate cluster (ie, with as many clusters as cases), and then clusters are combined progressively, reducing their number at each step. In each step of the algorithm, only one case changes group and the groups are nested in the previous steps. The hierarchical method is suitable for determining the optimal

number of clusters in the data and the content of the clusters. It is used when the number of clusters is not known a priori. The clustering method uses the dissimilarities distances between objects when forming the clusters, shown in the distance matrix. The distances between each pair of observations are calculated through Euclidean distances. The Euclidean distance between two values is the arithmetic difference and imposes gradually greater weight on objects that are further apart. Euclidean distance coefficient specifies the distance between units. To determine how distance is measured, it is necessary to select the clustering algorithm by defining the rules the distance between two clusters. In our study, the Euclidean distances were calculated to assess homogeneity based on the CCS-CD registered within the EHR at the first contact with primary care services. Ward's method was used as a clustering algorithm. It applies an analysis of variance approach to assess the inter-clusters distances and has the advantage of minimizing the total within-cluster variance. The total sum of squared deviations from the mean of a cluster is computed to evaluate cluster membership. The criterion for fusion is yielding the minimum likely increase in the error sum of squares. Afterward, HCA merges successively observations with their closest distances. At each step, clusters with the shortest distances are merged. The hierarchical grouping process can be graphically summarized by a tree-like graphical representation called dendrogram. Similar objects are linked and their position in the diagram is determined by the level of similarity/dissimilarity between the objects.²¹ Thus, clusters were identified taking into account the similarity distances between the CCS-CD diagnosed among long-term BCS, which subsequently allow the clusters to be formed. The final clusters obtained were defined as multimorbidity clusters.

To describe the identified clusters of multimorbidity, prevalence of CCS-CD in each cluster were calculated. Observed/expected prevalence ratios (O/E ratios) were obtained by dividing the prevalence of each CCS-CD in the cluster by disease prevalence in the overall population of long-term BCS participating in the analysis. A disease was considered to be part of a multimorbidity cluster when the O/E ratio was equal to or greater than 2.²² After applying these criteria, the research team interpreted and named the clusters. To account for the group of BCS without CCS-CD other than the baseline breast cancer, one more cluster was added. ANOVA and Pearson's chi-square test were used to analyze differences between clusters.

We used Cox regression models to estimate the hazard ratios and 95% confidence intervals (CIs) of the association between multimorbidity clusters and the mortality risk during the follow-up period. By using a Cox regression model, we included the follow-up time in years for each woman since the date of breast cancer diagnosis until the date of the end of the study or death. Among long-term BCS with unknown vital status, the date of the last contact with health services was used as a censoring date. The group of women without CCS-CD was used as the reference group. To control for possible confounders, models were adjusted by age, time since diagnosis, Charlson index, annual visits to primary care and hospital-based services and participant area. In addition, these analyses were then stratified by time

since primary breast cancer diagnosis to analyze differences in mortality risk according to time since diagnosis (ie, 5-10 years or more than 10 years).

Generalized linear models were used to estimate the likelihood of annual contacts with primary care and hospital-based services of BCS belonging to each multimorbidity cluster. The exposure time (total follow-up time, considering possible censorship such as death or loss to follow-up due to other causes) was used as offset. Age was used as a covariate, Charlson index as vital status and participant area as predictors. These models showed relative risk and 95% CI. Negative binomial models were used based on the model goodness-of-fit and data overdispersion.

In both models, participant area was used as a predictor due to possible variability between territories in breast cancer survivorship care. Because information on breast cancer characteristics was missing for some women in the study population, an additional sensitivity analysis was performed to further analyze the effect of tumor behavior (in situ/invasive tumor) on mortality risk and probability of contact primary care and hospital services. Given the high number of missing values within this variable, this analysis was performed including only the subset of BCS with available data on tumor behavior. The significance level was set at $\alpha = .05$. Data analyses were performed using SPSS 23.

3 | RESULTS

The SURBCAN cohort included a total of 6512 long-term BCS (Table 1). The mean age of the study participants at the beginning of follow-up was 66 years (10th 50.3; 90th 83.1). A total of 1590 (25.2%) of the included long-term BCS had survived more than 10 years since the primary breast cancer diagnosis. Out of 6512 long-term BCS included, 5387 (54.7%) had at least one CCS-CD reported in the EHR. As shown in Table 1, 82.7% of BCS had multimorbidity and the mean number of CCS-CD at the beginning of follow-up without considering the baseline breast cancer diagnosis was 2.35 (10th 0; 90th 5). Invasive breast cancer was diagnosed in 87.3%, and breast surgery was performed in 96.9%. The median number of annual visits to primary care and hospital were 25.4 and 5.4 visits, respectively. Over the follow-up period, there were 819 deaths (12.6%).

Table 2 shows the results of the HCA, which identified five clusters of individuals based on their underlying multimorbidity patterns. The prevalence of the 24 CCS-CD with $\geq 2\%$ prevalence among all the BCS included is shown for each cluster as well as for the overall group of long-term BCS. A total of 264 BCS had miscellaneous CCS-CDs that individually did not exceed the $\geq 2\%$ prevalence criterion and therefore we decided to merge them into a single category. Of the top 24 CCS-CD included, the most common was essential hypertension, found in 34.5% of BCS, followed by obesity and other nutritional and metabolic disorders (27.4%) and anxiety disorders (16.4%). Five clusters of long-term BCS were identified. The clusters were sorted in descending order by the number of individuals included. Using the prevalence of CCS-CD, O/E ratios (≥ 2 O/E ratios marked in bold in Table 2; Supplementary Material 1), and after joint validation with the research team, we considered the five clusters as valid and named

TABLE 1 Demographic and clinical characteristics of long-term breast cancer survivors in the SURBCAN cohort

Characteristics	Long-term BCS, N = 6512
Age, mean (10th, 90th)	66.0 (50.3, 83.1)
Age groups, n (%)	
18-49 years	562 (8.7)
50-69 years	3395 (52.1)
≥70 years	2555 (39.2)
Time since diagnosis, n (%)	
5-10 years	4719 (74.8)
>10 years	1590 (25.2)
Unknown	203
BCS without CCS-CD comorbidities, n (%) ^a	1125 (17.3)
Multimorbidity, n (%) ^b	5387 (82.7)
Mean number of CD other than breast cancer (10th, 90th) ^c	2.35 (0, 5)
Charlson index, n (%) ^d	
0-1	1397 (24.6)
≥2	4279 (75.4)
Unknown	836
Tumor behavior, n (%)	
In situ	517 (12.7)
Invasive	3544 (87.3)
Unknown	2451
Surgery, n (%)	
No	126 (3.1)
Yes	3930 (96.9)
Unknown	2456
Annual visits to PC, mean (median)	25.4 (14)
Annual visits to hospital-based services, mean (median) ^e	5.4 (3)
Vital status, n (%) ^f	
Alive	5662 (87.4)
Exitus	819 (12.6)
Unknown	31

Note: The unknown category is excluded in the tests for differences.

Abbreviations: BCS, breast cancer survivors; PC, primary care.

^aBCS without CCS-CD comorbidities were defined as those BCS without chronic diseases from the Clinical Classifications Software other than breast cancer reported in the EHR.

^bMultimorbidity was defined as the presence of two or more chronic diseases included within the Clinical Classifications Software, including the breast cancer diagnosis.

^cIncludes chronic diseases other than the baseline breast cancer diagnosis at the beginning of follow-up reported in the EHR from a list of 290 potential eligible chronic conditions from the Clinical Classifications Software.

^dCharlson index was calculated using all diagnosis reported in the EHR at the beginning of follow-up.

^eOnly three of the five areas included in the cohort had hospital visits information (n = 2332).

^fVital status at the end of follow-up (31st December 2016).

them as follows: C1-Unspecific was the most prevalent (n = 1948; 29.9%), including 24.1% of miscellaneous disease, followed by C2-Metabolic and neurodegenerative (n = 1841; 28.3%) with a 65.9% prevalence of essential hypertension, C3-Anxiety and fractures (n = 633; 9.7%), C4-Musculoskeletal (MSK) and cardiovascular (n = 623; 9.6%) and C5-Thyroid disorders (n = 342; 5.3%). Women without CCS-CD represented 17.3% (n = 1225) of the overall BCS. CCS-CD distribution and O/E ratios varied among clusters.

A descriptive analysis was carried out to characterize the identified clusters (Table 3). BCS in C2-Metabolic and neurodegenerative were the oldest (mean age 70.0 years, SD 11.55) and those in C3-Anxiety and fractures were the youngest (mean age 63.0 years, SD 11.56) (P-value <.0001). The burden of disease associated to each cluster was diversely represented, being C4-MSK and cardiovascular the cluster showing a higher mean number of CD other than breast cancer (4.76 diseases) and C1-Unspecific the one with a lower mean number of CD (2.22). In all groups, more than half of BCS had a Charlson index ≥2. Women within C5-Thyroid disorders had the highest mean number of annual visits to primary care (34.3 visits), while those in C4-MSK and cardiovascular showed the highest number of hospital admissions (7.5 per year). Nevertheless, analysis of the medians showed that C1-Unspecific was the cluster with the highest median number of annual primary care visits. This variation is attributed to the highest median number and wider range of the number of primary care visits among the included long-term BCS. The highest number of deaths was found in C4-MSK and cardiovascular (n = 83, 13.3%) and the lowest in C3-Anxiety and fractures (n = 35, 6.0%) (P-value <.0001). BCS without CCS-CD comorbidities showed similar age (mean age = 63.9 years, SD 14.4) and number of deaths (n = 122, 11%) as the women with comorbidities.

The association between the multimorbidity clusters with both mortality and health services use was assessed through independent regression models (Table 4). Mortality was studied using multivariable Cox regression model. All patterns except C5-Thyroid disorders (adjusted hazard ratio [aHR] 0.55, 95% CI 0.37-0.98) showed statistically significant increased mortality compared to women without CCS-CD comorbidities, with C4-MSK and cardiovascular being the cluster showing the highest HR (aHR 1.64, 95% CI 1.53-2.07). Among BCS surviving 5 to 10 years, all multimorbidity clusters showed a higher mortality risk compared to BCS without CCS-CD comorbidities. C4-MSK and cardiovascular remained the cluster with the highest probability of mortality (aHR 2.29, 95% CI 1.20-2.44) and C5-Thyroid disorders increased the risk compared to nonstratified analyses (aHR 1.39, 95% CI 1.19-2.02 vs aHR 0.55, 95% CI 0.37-0.98). However, this association was not maintained among BCS surviving ≥10 years (Figure 1).

Table 4 also shows the probability of contacting health services by multimorbidity clusters. The five multimorbidity clusters were statistically associated with an increased use of both primary care and hospital-based services compared to women without CCS-CD comorbidities. BCS in C3-Anxiety and fractures were the most likely to contact both primary care (adjusted relative risk [aRR] 2.22, 95% CI 2.07-2.39) and the hospital (aRR 2.88, 95% CI 2.68-2.97). BCS who

TABLE 2 Identified multimorbidity clusters among long-term BCS and prevalence of chronic diseases among clusters (n = 6512)

	Cluster 1 Unspecific	Cluster 2 Metabolic and neurodegenerative	Cluster 3 Anxiety and fractures	Cluster 4 MSK and cardiovascular	Cluster 5 Thyroid disorders	BCS without CCS-CD comorbidities ^a	Prevalence among BCS ^b
N of women belonging to each cluster (%) ^a	1948 (29.9)	1841 (28.3)	633 (9.7)	623 (9.6)	342 (5.3)	1125 (17.3)	6512 (100)
Prevalence of CCS-CD comorbidities, n (%) ^c							
Essential hypertension	377 (19.4)	1213 (65.9)	207 (32.7)	363 (58.3)	87 (25.4)	0	2247 (34.5)
Obesity and other nutritional, endocrine and metabolic disorders	473 (24.3)	774 (42.0)	171 (27.0)	279 (44.8)	90 (26.3)	0	1787 (27.4)
Anxiety disorders	160 (8.2)	204 (11.1)	445 (70.3)	179 (28.7)	78 (22.8)	0	1066 (16.4)
Miscellaneous mental health disorders	128 (6.6)	481 (26.1)	99 (15.6)	138 (22.2)	88 (25.7)	0	934 (14.3)
Pathological fracture	98 (5.0)	397 (21.6)	319 (50.4)	32 (5.1)	15 (4.4)	0	861 (13.2)
Thyroid disorders	161 (8.3)	220 (12.0)	44 (7.0)	88 (14.1)	341 (99.7)	0	854 (13.1)
Diabetes mellitus without complication	117 (6.0)	479 (26.0)	62 (9.8)	58 (9.3)	18 (5.3)	0	734 (11.3)
Disorders of lipid metabolism	291 (14.9)	65 (3.5)	6 (0.9)	309 (49.6)	16 (4.7)	0	687 (10.5)
Cataract	88 (4.5)	368 (20.0)	28 (4.4)	136 (21.8)	34 (9.9)	0	655 (10.1)
Spondylosis; intervertebral disc disorders; other back problems	90 (4.6)	33 (1.8)	7 (1.1)	479 (76.9)	37 (10.8)	0	646 (9.9)
Osteoarthritis	160 (8.2)	41 (2.2)	7 (1.1)	270 (43.3)	38 (11.1)	0	516 (7.9)
Overweight and other types of overfeeding	136 (7.0)	329 (17.9)	33 (5.2)	5 (0.8)	1 (0.3)	0	504 (7.8)
Mood disorders	247 (12.7)	23 (1.2)	13 (2.1)	132 (21.2)	8 (2.3)	0	423 (6.5)
Cardiac dysrhythmias	65 (3.3)	236 (12.8)	10 (1.6)	96 (15.4)	3 (0.9)	0	410 (6.3)
Glaucoma	35 (1.8)	214 (11.6)	14 (2.2)	53 (8.5)	3 (0.9)	0	319 (4.9)
Osteoporosis	143 (7.3)	15 (0.8)	3 (0.5)	141 (22.6)	0	0	305 (4.6)
Asthma	180 (9.2)	52 (2.8)	8 (1.3)	41 (6.6)	5 (1.5)	0	286 (4.4)
Other ear and sense organ disorders	26 (1.3)	193 (10.5)	8 (1.3)	20 (3.2)	20 (5.8)	0	267 (4.1)
Blindness and vision defects	128 (6.6)	51 (2.8)	2 (0.3)	6 (1.0)	1 (0.3)	0	188 (2.9)
Hypertension with complications and secondary hypertension	102 (5.2)	61 (3.3)	11 (1.7)	33 (5.3)	12 (3.5)	0	219 (4.1)
Other inflammatory condition of skin	93 (4.8)	25 (1.4)	6 (0.9)	80 (12.8)	5 (1.5)	0	209 (3.4)
Prolapse of female genital organs	118 (6.1)	61 (3.3)	7 (1.1)	17 (2.7)	4 (1.2)	0	207 (3.2)
	110 (5.6)	76 (4.1)	4 (0.6)	12 (1.9)	4 (1.2)	0	206 (3.1)

died during follow-up as well as those with a Charlson index ≥ 2 were more likely to use hospital-based services (aRR 1.09, 95% CI 0.86-1.15 and aRR 1.26, 95% CI 1.16-1.27, respectively), but no effect of these variables was observed in the primary care model.

The results of the sensitivity analysis showed that BCS with a diagnosis of an invasive tumor were significantly more likely to die (aHR 2.22, 95% CI 1.16-3.89) and had a 9% greater probability of seeking primary care than BCS diagnosed with an in situ tumor (aRR

TABLE 2 (Continued)

	Cluster 1 Unspecific	Cluster 2 Metabolic and neurodegenerative	Cluster 3 Anxiety and fractures	Cluster 4 MSK and cardiovascular	Cluster 5 Thyroid disorders	BCS without CCS-CD comorbidities ^a	Prevalence among BCS ^b
Coagulation and hemorrhagic disorders							
Dementia and other neurodegenerative conditions	37 (1.9)	125 (6.8)	21 (3.3)	19 (3.0)	3 (0.9)	0	205 (3.1)
Miscellaneous	264 (13.6)	0	0	0	0	0	264 (4.1)

Notes: O/E ratios ≥ 2 are marked in bold and shading. O/E ratio is defined as the observed prevalence of the disease within each cluster/prevalence of the disease within the total population of long-term BCS included in the study. ^aBCS belonging to each cluster (% of total BCS).

Abbreviations: BCS, breast cancer survivors; CCS-CD: chronic diseases from the Clinical Classification Software list; MSK, musculoskeletal.

^bBCS without CCS-CD comorbidities were defined as those BCS without chronic diseases from the Clinical Classifications Software other than breast cancer reported in the EHR.

^cPrevalence of CCS-CD comorbidities within the total population of BCS (as % of total BCS included).

^dObserved prevalence of the CCS-CD within each cluster (as % of BCS within each cluster).

1.09, 95% CI 1.04-1.14), while no excess risk was observed for hospital-based services (aRR 0.96, 95% CI 0.92-1.08) (Supplementary Material 2).

4 | DISCUSSION

In our study, we describe multimorbidity clusters among long-term BCS. To the best of our knowledge, this is the first analysis to use cluster analysis to study multimorbidity among long-term BCS. Three main findings emerged from the results. First, five clusters of long-term BCS were identified within the BCS group with chronic comorbidities, accounting for 83.7% of the cohort. Two of the clusters covered 58.2% of all long-term BCS, namely C1-Unspecific (29.9%) and C2-Metabolic and neurodegenerative (28.3%), with hypertension being the most frequent CD in the latter and in the overall group of long-term BCS. Second, all BCS in multimorbidity clusters except the C5-Thyroid disorders cluster showed higher mortality than BCS without CCS-CD, with the highest mortality being in C4-MSK and cardiovascular. Third, C3-Anxiety and fractures had the highest probability of use of both primary and hospital care, although women in the five clusters showed a higher probability of visiting both primary care and hospital-based services than the group of long-term BCS without CCS-CD comorbidities.

The results of our study show a similar prevalence of multimorbidity and CD to other works carried out among BCS. More than 80% of the long-term BCS had multimorbidity and the most frequent CD within our sample were essential hypertension, obesity and other nutritional, endocrine and metabolic disorders, as well as anxiety disorders. Although there are no other studies focusing on multimorbidity cluster analysis among long-term BCS in the Spanish context, studies conducted in the United States,²³ Canada⁸ and Europe^{24,25} have also reported hypertension and anxiety disorders as being some of the most frequent comorbidities among this group of women. The prevalence of multimorbidity among BCS has been

reported to be around 50% in the United Kingdom and Canada^{8,25} and 80% in the United States.¹³ Within the Spanish context, anxiety disorders and obesity were found to be highly prevalent in this group of women in a study conducted in southern Spain,²⁶ but that study had no data on hypertension. The main differences with our study in terms of the frequency of comorbidities could be due to our exhaustive study of all the CD among long-term BCS, and not only the most prevalent and/or relevant ones or those included in the Charlson index. Indeed, CD included in our study has also been validated in the EHR by a physician and are not self-reported by patients as was the case in other previous studies.

The clusters obtained in our study seem to be consistent with other cluster analyses that included the general population with a similar age and context to our own.^{6,14,27} As in the current study, other studies have also reported that the cluster with unspecific diseases, which also includes relatively younger women with a lower disease burden and less multimorbidity, is usually the most frequent.^{6,11,14,28,29} In our case, although all the BCS included in the cluster analysis had multimorbidity, the results show that BCS included in C1-Unspecific have the lowest average of comorbidities other than the baseline breast cancer. This cluster seems to represent those long-term BCS with no severe complications of their baseline comorbidities. Indeed, other studies agree that younger women are less likely to be diagnosed with multiple diseases.^{28,30} However, further analysis of the CD prevalence and O/E ratios within C1-Unspecific reveals that BCS within this cluster had cardiovascular risk factors, such as hypertension and dyslipidemia, which deserve special attention to prevent worsening of the health status of these women. Nevertheless, this cluster is the one most replicated in the overall literature of studies using the general population or specific diseases.^{14,28}

Another interesting finding was the multimorbidity associated with diabetes, gathered in C2-Metabolic and neurodegenerative. The results show that this cluster mainly presents as an involvement of

5. Resultados

TABLE 3 Multimorbidity clusters characteristics among long-term BCS (n = 6512)

	Cluster 1 Unspecific	Cluster 2 Metabolic and neurodegenerative	Cluster 3 Anxiety and fractures	Cluster 4 MSK and cardiovascular	Cluster 5 Thyroid disorders	BCS without CCS-CD comorbidities ^a	P value ^b
N of women (%) ^c	1948 (29.9)	1841 (28.3)	633 (9.7)	623 (9.6)	342 (5.3)	1125 (17.3)	<.0001
Mean age (10th, 90th)	63.8 (44.3, 80.5)	70.0 (50.4-85.1)	63.0 (49.9, 80.5)	68.6 (54.4, 82.7)	63.7 (49.5, 80.4)	63.9 (47.3, 86.1)	<.0001
Mean number of CD other than breast cancer (10th, 90th) ^d	2.22 (1, 4)	3.05 (1, 6)	2.39 (1.43)	4.76 (2, 8)	2.65 (1, 5)	0	<.0001
Charlson index, n (%) ^e							
0-1	504 (26.0)	350 (19.1)	150 (23.8)	274 (44.1)	84 (27.1)	207 (39.0)	<.0001
≥2	1437 (74.0)	1486 (80.9)	480 (76.2)	348 (55.9)	226 (72.9)	324 (61.0)	
Tumor behavior, n (%)							
In situ	176 (11.5)	125 (13.0)	35 (12.6)	61 (10.7)	38 (15.9)	82 (16.7)	<.0001
Invasive	1349 (88.5)	835 (87.0)	242 (87.4)	507 (89.3)	201 (84.1)	410 (83.3)	
Surgery, n (%)	1485 (97.9)	929 (96.7)	265 (95.7)	542 (94.3)	230 (98.3)	479 (97.4)	<.0001
Time since diagnosis, n (%)							
5-10 years	1480 (77.1)	1303 (74.1)	453 (75.6)	430 (69.1)	240 (71.9)	813 (75.6)	.002
>10 years	440 (22.9)	455 (25.9)	146 (24.4)	192 (30.9)	94 (28.1)	263 (24.4)	
Annual visits to PC, mean (median)	29.5 (17)	24.4 (14)	16.9 (8)	21.8 (3)	34.3 (4)	24.0 (3)	<.0001
Annual visits to hospital-based services, mean (median)	4.9 (3)	5.6 (4)	6.5 (6)	7.5 (10)	6.4 (3)	2.06 (1)	<.0001
Exitus	161 (8.3)	185 (10.1)	38 (6.0)	83 (13.3)	30 (8.8)	122 (11.0)	<.0001

Abbreviations: BCS, breast cancer survivors; MSK, musculoskeletal; PC, primary care.

^aBCS without CCS-CD comorbidities were defined as those BCS without chronic diseases from the Clinical Classifications Software other than breast cancer reported in the EHR.

^bP-value express the presence of statistically significant differences between the five multimorbidity clusters identified (ANOVA for continuous variables, Pearson's χ^2 test for categorical).

^cBCS within each cluster (% of total BCS).

^dIncludes chronic diseases other than the baseline breast cancer diagnosis at the beginning of follow-up reported in the EHR from a list of 290 potential eligible chronic conditions from the Clinical Classifications Software.

^eCharlson index was calculated using all diagnosis reported in the EHR at the beginning of follow-up.

TABLE 4 Association between clusters, mortality and annual visits to primary care and hospital-based services among long-term BCS at baseline follow-up

	Mortality		Annual visits to Primary Care		Annual visits to hospital-based services	
	aHR	95% CI	aRR	95% CI	aRR	95% CI
Multimorbidity clusters						
BCS without CCS-CD comorbidities ^a	Ref.		Ref.		Ref.	
C1-Unspecific	1.41	1.35-2.89	1.54	1.46-1.64	1.48	1.39-1.57
C2-Metabolic and neurodegenerative	1.55	1.43-3.07	1.70	1.57-1.84	1.72	1.58-1.86
C3-Anxiety and fractures	1.59	1.54-2.75	2.22	2.07-2.39	2.88	2.68-2.97
C4-MSK and cardiovascular	1.64	1.52-2.07	1.62	1.57-1.94	2.69	1.75-2.02
C5-Thyroid disorders	0.55	0.37-0.98	1.64	1.51-1.79	2.19	1.37-2.62
Age	1.09	1.01-1.13	1.01	1.01-1.01	0.98	0.98-0.99
Charlson index (≥2)	1.10	0.13-2.24	1.17	0.96-1.23	1.26	1.16-1.27
Time since diagnosis (>10 years survival)	0.16	0.17-0.20	–		–	
Primary care visits	1.00	0.98-0.99	–		–	
Hospital-based services visits	0.98	0.99-1.00	–		–	
Vital status (exitus)	–		0.94	0.88-1.06	1.09	0.86-1.15

Note: To note, mortality analysis was performed using a Cox regression model and Primary Care and hospital-based services analysis using a negative binomial regression.

Abbreviations: aHR, adjusted hazard ratio by age, Charlson index, time since diagnosis, primary and hospital care annual visits and participant area; aRR, adjusted relative risk by age, Charlson index, time since diagnosis and participant area; CI, confidence interval; CCS-CD, chronic diseases from the Clinical Classification Software list; MSK, musculoskeletal; Reference categories, cluster (women without CCS-CD comorbidities), Charlson index (0-1), time since diagnosis (5-10 years survival), vital status (alive), participant area (Madrid).

^aBCS without CCS-CD comorbidities were defined as those BCS without chronic diseases from the Clinical Classifications Software other than breast cancer reported in the EHR.

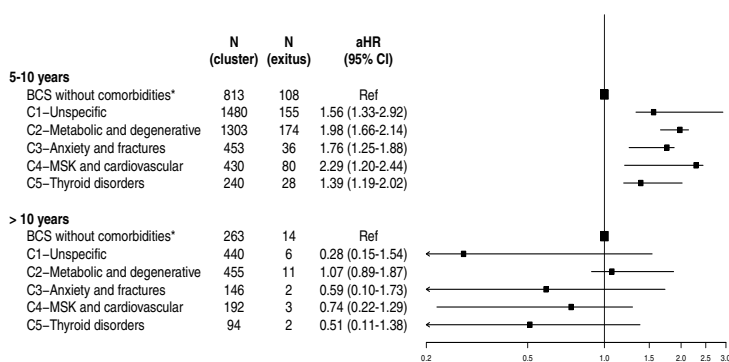


FIGURE 1 Association between clusters and mortality stratified by survival time (n = 6512). aHR, hazard ratio adjusted for age, primary and hospital care annual visits, Charlson index and participant area; CI, confidence interval; MSK, musculoskeletal; Reference categories, cluster (women without comorbidities), Charlson index (0-1), participant area (Navarra). ^aBreast cancer survivors (BCS) without Clinical Classification Software-chronic diseases (CCS-CD) comorbidities were defined as those BCS without chronic diseases from the CCS other than breast cancer reported in the electronic health record (EHR)

the vascular system by means of diabetes, hypertension, glaucoma, cardiac dysrhythmias, neurodegenerative conditions and sense organ disorders. This could indicate worsening of health status and

complications through the presence of several diseases of the same system in the same cluster.^{14,31} Metabolic involvement among BCS has been previously described. On the one hand, metabolic syndrome

has been shown to be associated with an increased risk of breast cancer^{32,33} and, on the other hand, chemotherapy treatment has also been associated with diabetes due to estrogen suppression.³⁴ These findings could explain the increased risk of primary care use in C2 compared to other clusters due to CD such as hypertension or diabetes that contribute to highlight the need for intensive follow-up to control these diseases, which is usually done by primary care professionals. In addition, C2-*Metabolic and neurodegenerative* has a significant prevalence of dementia and other neurodegenerative disorders. In Spain, the prevalence of dementia, including Alzheimer's disease, is 1.1% in the 65 to 69 age group, 5.4% in the 70 to 79 age group and 12.1% in the 80 to 84 age group. Given the mean age of our sample of 66.0 years, the prevalence found within this cluster is higher than the average of its age group. This finding could be attributed as a well-known late effect of breast cancer treatment, mainly chemotherapy. Previous studies have shown that age may be a factor that predisposes individuals to an increased risk of cognitive impairment. In clinical practice, this translates into the need for monitoring and surveillance of neurodegenerative conditions in this group of long-term BCS.^{8,13,33}

The same effect occurred within C4-*MSK and cardiovascular*, showing involvement mainly of the MSK and cardiovascular system. The increased risk of developing comorbidities related to these systems, such as osteoporosis or cardiac dysrhythmias, has been widely described as late effects of breast cancer treatment.^{35,36} This may be because the treatment with trastuzumab and anthracyclines has been associated with the presence of cardiac events, while radiotherapy has been associated with ischemic heart disease.^{35,37} In addition, aromatase inhibitor treatment can lead to osteoporosis among long-term BCS.^{38,39} It would be of interest to assess such associations within our sample through information about specific treatments in future research.

The last two clusters, C2 and C4, were characterized by cardiometabolic diseases, which are indicators of life expectancy. Both clusters included the oldest long-term BCS and those with highest Charlson index and the highest mean number of CD other than breast cancer. C4-*MSK and cardiovascular* had the highest mortality risk and C2-*Metabolic and neurodegenerative* showed a similar mortality risk to the other clusters. These differences in mortality risks among clusters can be explained by several factors. On the one hand, the Charlson index was originally created to predict mortality based on the presence of specific diseases. However, on the other hand, the excess mortality in C4 may be due to disease associations not included in the index, as BCS in C4 show the highest mean number of CD compared to the other clusters. In addition, not all cardiovascular and metabolic diseases carry the same mortality risk.⁴⁰ Nevertheless, long-term BCS are supposed to be monitored and screened for cardiovascular risk factors more often, which allows health professionals to prevent and anticipate cardiac events, reducing mortality.⁸ Even so, cardiovascular diseases have been associated with higher mortality in other studies due to the hemodynamic disruptions caused by cardiovascular diseases, which agrees with the higher mortality found in C4-*MSK and cardiovascular*.^{40,41}

On the other hand, the cluster leading to the highest burden of primary care and hospital-based services use was C3-*Anxiety and fractures*. Other studies have also shown an increased use of primary care

among women with anxiety disorders.^{42,43} This higher use is often explained by greater comorbid illnesses associated with anxiety. In addition, the increased use of hospital-based services can be explained by the burden of care of pathological fractures. Anxiety and pathological fractures are recognized consequences of cancer treatment.⁷⁻⁹ Furthermore, there is evidence that antidepressants are associated with an increased risk of fractures,⁴⁴ which could have contributed to the creation of this cluster mix and its relationship with health services use.

As for C5-*Thyroid disorders*, recent studies have reported an association between hypothyroidism and breast cancer, which has been attributed to the effect of the radiotherapy to adjacent organs.³⁹ Even so, C5 showed significantly lower mortality than the other clusters overall. However, in stratified mortality analysis, C5 showed an increased mortality risk among BCS with a time since diagnosis between 5 and 10 years with no risk increase in those who have survived ≥ 10 years. These differences in mortality by time since diagnosis may be due to difficult management or exacerbations of comorbidities associated with this cluster in women with shorter time since diagnosis. Other studies have attributed this lower mortality among women in this cluster to the lower burden of disease associated with thyroid-related disorders.⁴⁵

In short, over 80% of long-term BCS had multimorbidity, which translated into higher health-care utilization than BCS without comorbidities. Primary care professionals play a major role in the management of the late effects of breast cancer and noncancer conditions to prevent the appearance of new comorbidities or an increase in multimorbidity.⁴⁶ Co-occurring diseases, compared to single diseases, have a greater effect on reduced survival and less multimorbidity allows better disease management.^{11,47} Care coordination is therefore essential to ensure that long-term BCS receive adequate attention from all levels of care as well as to prevent worsening of their health status, the development of further comorbidities and an increase in multimorbidity.

4.1 | Strengths and limitations

This is one of the largest population-based studies of multimorbidity among long-term BCS to date ($N = 6512$ long-term BCS; $n = 1590$ >10-year survivors). Our data identify five clusters (apart from the group without CD) and relate them with the patterns of health-care use and their risk of death. In addition, to measure comorbidities we used the CCS software, a rarely used approach in multimorbidity research that provides a tool that classifies diseases in 290 easier to manage categories. CCS is a validated, relatively new approach and is available for researchers with open algorithms, which we consider to be a strength of this classification system.

Our study also has some limitations. Comparison with other studies was hampered by the lack of studies focusing on long-term BCS with similar methodology. Another limitation is the cross-sectional approach used to identify multimorbidity clusters, which makes it difficult to understand the order of appearance of the diseases, the transition of BCS between clusters, the occurrence of new clusters during the follow-up period or in the future and the

evaluation of causality. Our study also presents limitations regarding the data sources. In Spain, the implementation of electronic medical records was performed between 2004 and 2008. This resulted in some diagnosis dates not being correctly recorded during the transition period, especially for those diagnoses that occurred before the electronic implementation. However, all prevalent diagnoses at the first contact of BCS with health services were included, but due to the instability of some dates we were unable to establish the incidence of multimorbid conditions during the follow-up period.

In addition, diagnoses recorded in the medical record are subject to the quality of the coding and to the health professionals themselves who care for and diagnose long-term BCS. Caution should be taken before generalizing these results. Studies carried out so far to validate the diagnoses recorded in the medical records have shown that chronic and serious diseases are well coded and that it is the acute-mild conditions or pathologies that are difficult to diagnose that may not be well represented. Estimates may be lower in populations with less access to medical services or those with more comorbid conditions.^{20,48} Lastly, we lacked information on more detailed tumor characteristics, treatment and diagnoses determinants that would have allowed us to explore more deeply the relationship between cluster membership and mortality or health services use. Further analysis with a different methodology would be needed to provide a longitudinal cluster analysis assessment.

4.2 | Implications for practice and conclusions

The results of our study indicate that multimorbidity among long-term BCS is highly frequent and widely heterogeneous. Furthermore, the five multimorbidity clusters have a different impact on mortality and health-care services use. These results help to identify subgroups of long-term BCS with specific needs and mortality risks and shed light on the need to shift BCS clinical practice away from health care focused on single diseases and to guide it toward multimorbidity. The care of multimorbidity is a challenge that institutions and health professionals must take into account to improve care delivery. Identifying profiles of BCS and their individual needs helps to achieve the objectives of patient-centered care as well as to establish preventive activities targeting specific multimorbidity patterns that may help to reduce mortality in BCS with multimorbidity. Further studies aiming to understand environmental and lifestyle risk factors underlying these multimorbidity clusters are needed to create increasingly personalized care.

ACKNOWLEDGMENTS

Anna Jansana is a PhD candidate at the Methodology of Biomedical Research and Public Health program, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain (European Higher Education Area Doctoral Program in Methodology of Biomedical Research and Public Health in Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,

Preventive Medicine and Public Health, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, Barcelona, Spain). The authors acknowledge the dedication and support of the SURBCAN Study Group (alphabetical order): IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona; Mercè Abizanda, Xavier Castells, Mercè Comas, Laia Domingo, Talita Duarte, Anna Jansana, Javier Louro, Anna Renom, María Sala. Hospital Costa del Sol, University of Malaga; María del Carmen Martínez, Cristóbal Molina, María del Carmen Padilla, Maximino Redondo. Grupo EpiChron de Investigación en Enfermedades Crónicas, del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Aragón; Antonio Gimeno-Miguel, Manuela Lanzuela, Beatriz Poblador-Plou, Alexandra Prados-Torres. Primary Care Research Unit. Gerencia de Atención Primaria, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; Ángel Alberquilla, Isabel del Cura, Antonio Díaz, Teresa Sanz, Guillermo Pérez, Ana María Muñoz, Francisco Javier Salamanca, Óscar Toldos. Grupo de investigación en servicios sanitarios y cronicidad de la Fundación Miguel Servet, Navarra; Javier Baquedano, Rossana Burgui, Javier Gorricho, Berta Ibáñez, Conchi Moreno, Ibai Tamayo. This work was supported by Carlos III Health Institute [P116/00244] and [P119/00056] and by FEDER (European Regional Development Fund/European Social Fund), and by the Research Network on Health Services in Chronic Diseases [RD16/0001/0013].

CONFLICT OF INTEREST

The authors declared no potential conflicts of interest.

ETHICS STATEMENT

This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors. This project was accepted by the Clinical Research Ethics Committee of Parc de Salut Mar (n°2016/6835/I), Clinical Research Ethics Committee of Hospital Costa del Sol (002-Sept17-PI-Surcan), Clinical Research Ethics Committee of Navarrabiomed (Pyto2017/75), Clinical Research Ethics Committee of Idiap Jordi Gol (P17/222), Clinical Research Ethics Committee of Aragón (05/2017). For this type of study formal consent is not required.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Anna Jansana <https://orcid.org/0000-0001-8504-1618>

Talita Duarte-Salles <https://orcid.org/0000-0002-8274-0357>

Maximino Redondo <https://orcid.org/0000-0001-5559-4246>

Xavier Castells <https://orcid.org/0000-0002-2528-0382>

María Sala <https://orcid.org/0000-0002-9955-8746>

REFERENCES

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015*. National Cancer Institute. Bethesda, MD. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/. Accessed February 21, 2019.

2. Baeyens-Fernández JA, Molina-Portillo E, Pollán M, et al. Trends in incidence, mortality and survival in women with breast cancer from 1985 to 2012 in Granada, Spain: a population-based study. *BMC Cancer*. 2018;18(1):781.
3. Global strategy and action plan on ageing and health. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. file:///Users/apple/Downloads/WHO-GSAP-2017%20(2).pdf. Accessed November 10, 2020.
4. Multimorbidity: clinical assessment and management (NG56). NICE Guideline. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>. Accessed November 10, 2020.
5. Estrategia para el abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Informe de Evaluación y líneas prioritarias de actuación. Instituto de Salud Carlos III; 2019. file:///Users/apple/Downloads/Evaluacion_E_Cronicidad_Final%20(2).pdf. Accessed November 10, 2020.
6. Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, et al. Multimorbidity patterns in primary care: interactions among chronic diseases using factor analysis. *PLoS One*. 2012;7(2):e32190.
7. Ess SM, Herrmann C, Bouchardy C, et al. Impact of subtypes and comorbidities on breast cancer relapse and survival in population-based studies. *Breast*. 2018;41:151-158.
8. Ng HS, Vitry A, Koczwara B, Roder D, McBride ML. Patterns of comorbidities in women with breast cancer: a Canadian population-based study. *Cancer Causes Control*. 2019;30:931-941.
9. Ong WL, Schouwenburg MG, van Bommel ACM, et al. A standard set of value-based patient-centered outcomes for breast cancer: the international consortium for health outcomes measurement (ICHOM) initiative. *JAMA Oncol*. 2017;3(5):677-685.
10. Heo J, Chun M, Oh YT, Noh OK, Kim L. Metabolic comorbidities and medical institution utilization among breast cancer survivors: a national population-based study. *Korean J Intern Med*. 2020;35(2):421-428.
11. Vetrano DL, Roso-Llorach A, Fernández S, et al. Twelve-year clinical trajectories of multimorbidity in a population of older adults. *Nat Commun*. 2020;11(1):3223.
12. Whitty CJM, MacEwen C, Goddard A, et al. Rising to the challenge of multimorbidity. *BMJ*. 2020;368:16964.
13. Crabtree BF, Miller WL, Howard J, et al. Cancer survivorship care roles for primary care physicians. *Ann Fam Med*. 2020;18(3):202-209.
14. Violán C, Roso-Llorach A, Foguet-Boreu Q, Guisado-Clavero M, Pons-Vigues M, Pujol-Ribera E. Multimorbidity patterns with K-means nonhierarchical cluster analysis. *BMC Fam Pract*. 2018;19:108.
15. Giannoula A, Gutiérrez-Sacristán A, Bravo Á, Sanz F, Furlong LI. Identifying temporal patterns in patient disease trajectories using dynamic time warping: a population-based study. *Sci Rep*. 2018;8(1):4216.
16. Jansana A, Del Cura I, Prados-Torres A, et al. Use of real-world data to study health services utilisation and comorbidities in long-term breast cancer survivors (the SURBCAN study): study protocol for a longitudinal population-based cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(9):e040253.
17. World Health Organization. ICD-10 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version for 2010. <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>. Accessed February 17, 2020.
18. Okkes IM, Becker HW, Bernstein RM, Lamberts H. The march 2002 update of the electronic version of ICDPC-2. A step forward to the use of ICD-10 as a nomenclature and a terminology for ICDPC-2. *Fam Pract*. 2002;19(5):543-546.
19. Agency for Healthcare Research and Quality. Healthcare Cost and utilization Project. <https://www.hcup-us.ahrq.gov/>. Accessed February 17, 2020.
20. Recalde M, Manzano-Salgado CB, Díaz Y, García-Gil MDM, Marcos-Gragera R, Ribes-Puig J. Validation of cancer diagnoses in electronic health records: results from the Information System for Research in Primary Care (SIDIAP) in Northeast Spain. *Clin Epidemiol*. 2019;11:1015-1024.
21. Zhang Z, Murtagh F, Van Poucke S, Lin S, Lan P. Hierarchical cluster analysis in clinical research with heterogeneous study population: highlighting its visualization with R. *Ann Transl Med*. 2017;5(4):75.
22. Schäfer I, Kaduszkiewicz H, Wagner HO, Schön G, Scherer M, Van den Bussche H. Reducing complexity: a visualisation of multimorbidity by combining disease clusters and triads. *BMC Public Health*. 2014;14:1285.
23. Roy S, Vallepu S, Barrios C, Hunter K. Comparison of comorbid conditions between cancer survivors and age-matched patients without cancer. *J Clin Med Res*. 2018;10(12):911-919.
24. Derks MGM, van de Velde CJH, Giardiello D, et al. Impact of comorbidities and age on cause-specific mortality in postmenopausal patients with breast cancer. *Oncologist*. 2019;24(7):e467-e474.
25. Khan NF, Mant D, Carpenter L, Forman D, Rose PW. Long-term health outcomes in a British cohort of breast, colorectal and prostate cancer survivors: a database study. *Br J Cancer*. 2011;105(Suppl 1):S29-S37.
26. Álvarez-Salvago F, Galiano-Castillo N, Arroyo-Morales M, Cruz-Fernández M, Lozano-Lozano M, Cantarero-Villanueva I. Health status among long-term breast cancer survivors suffering from higher levels of fatigue: a cross-sectional study. *Support Care Cancer*. 2018;26(10):3649-3658.
27. Guisado-Clavero M, Roso-Llorach A, López-Jimenez T, et al. Multimorbidity patterns in the elderly: a prospective cohort study with cluster analysis. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):16.
28. Violán C, Fernández-Bertolín S, Guisado-Clavero M, et al. Five-year trajectories of multimorbidity patterns in an elderly Mediterranean population using hidden Markov models. *Sci Rep*. 2020;10(1):16879.
29. Atella V, Piano Mortari A, Kopinska J, et al. Trends in age-related disease burden and healthcare utilization. *Ageing Cell*. 2019;18(1):e12861.
30. Jindai K, Nielson CM, Vorderstrasse BA, Quiñones AR. Multimorbidity and functional limitations among adults 65 or older, NHANES 2005-2012. *Prev Chronic Dis*. 2016;13:E151.
31. Hughes LD, McMurdo ME, Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing*. 2013;42(1):62-69.
32. Derks MGM, Blok EJ, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in women with postmenopausal early breast cancer (TEAM): 10-year follow-up of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1211-1220.
33. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2013;20(12):1301-1309.
34. Rachner TD, Coleman R, Hadji P, Hofbauer LC. Bone health during endocrine therapy for cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(11):901-910.
35. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(17):1293-1305.
36. Gulati M, Mulvagh SL. The connection between the breast and heart in a woman: breast cancer and cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2018;41(2):253-257.
37. Yu AF, Jones LW. Breast cancer treatment-associated cardiovascular toxicity and effects of exercise countermeasures. *Cardiooncology*. 2016;2:1. <https://doi.org/10.1186/s40959-016-0011-5>
38. Ghazi M, Roux C. Hormonal deprivation therapy-induced osteoporosis in postmenopausal women with breast cancer. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(6):805-811.
39. Molina JR, Barton DL, Loprinzi CL. Chemotherapy-induced ovarian failure: manifestations and management. *Drug Saf*. 2005;28(5):401-416.
40. Formiga F, Chivite D, Manito N, Casas S, Llopis F, Pujol R. Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors. *Int J Cardiol*. 2007;120(2):237-241.

41. Gimeno-Miguel A, Gracia Gutiérrez A, Poblador-Plou B, et al. Multimorbidity patterns in patients with heart failure: an observational Spanish study based on electronic health records. *BMJ Open*. 2019;9(12):e033174.
42. Gurmankin Levy A, Maselko J, Bauer M, Richman L, Kubzansky L. Why do people with an anxiety disorder utilize more nonmental health care than those without? *Health Psychol*. 2007;26(5):545-553.
43. Kujanpää T, Jokelainen J, Auvinen J, Timonen M. Generalised anxiety disorder symptoms and utilisation of health care services. A cross-sectional study from the "Northern Finland 1966 Birth Cohort". *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(2):151-158.
44. Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, Routledge PA, Carter B. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174730.
45. Kanyılmaz G, Aktan M, Koc M, Demir H, Demir LS. Radiation-induced hypothyroidism in patients with breast cancer: a retrospective analysis of 243 cases. *Med Dosim*. 2017;42(3):190-196.
46. Rubin G, Berendsen A, Crawford SM, et al. The expanding role of primary care in cancer control. *Lancet Oncol*. 2015;16(12):1231-1272.
47. Ibarra-Castillo C, Guisado-Clavero M, Violan-Fors C, Pons-Vigués M, López-Jiménez T, Roso-Llorach A. Survival in relation to multimorbidity patterns in older adults in primary care in Barcelona, Spain (2010-2014): a longitudinal study based on electronic health records. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72(3):185-192.
48. de Burgos-Lunar C, Salinero-Fort MA, Cárdenas-Valladolid J, et al. Validation of diabetes mellitus and hypertension diagnosis in computerized medical records in primary health care. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:146.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Jansana A, Poblador-Plou B, Gimeno-Miguel A, et al. Multimorbidity clusters among long-term breast cancer survivors in Spain: Results of the SURBCAN study. *Int. J. Cancer*. 2021;1-13. <https://doi.org/10.1002/ijc.33736>

A grayscale photograph of a woman from the chest up, wearing a dark spaghetti-strap top. She is holding a white awareness ribbon in her right hand, which is positioned near her chest. The background is a plain, light color. The word "Discusión" is overlaid in the center of the image.

Discusión

6. Discusión

6.1 Resumen de los resultados principales

Los resultados de los cuatro artículos nos permiten tener una visión detallada de la atención sanitaria en largas supervivientes y específicamente la evaluación del uso de servicios de salud dentro del contexto del SNS español que realizan las largas supervivientes de cáncer de mama y de la caracterización del perfil de multimorbilidad de este grupo de mujeres.

En resumen, los principales hallazgos de esta tesis son:

- 1) En relación a los resultados de la revisión sistemática sobre uso de servicios de salud en SCML:
 - La revisión sistemática incluyó 23 estudios observacionales que mostraron heterogeneidad en el uso de servicios de salud por parte de las SCML. A pesar de las diferencias entre los estudios, aproximadamente la mitad de ellos informaron que las SCML visitaban a un médico de cabecera o especialista al menos una vez al año, como recomiendan las directrices de supervivencia del cáncer de mama.
 - Los resultados mostraron sobreuso de la atención especializada e infrautilización de la mamografía anual recomendada.
 - Las supervivientes de cáncer de mama de larga duración difieren en el uso de los servicios sanitarios en cuanto a la frecuencia de las visitas, así como los proveedores de servicios sanitarios a los que acuden. Nuestros resultados indican la necesidad de una vigilancia activa a través de los proveedores de atención primaria en coordinación con atención especializada.

2) En relación a la evaluación del uso de servicios de salud en SCML a España.

- Las tasas anuales de uso de Atención Primaria, atención hospitalaria y pruebas diagnósticas fueron mayores en el grupo de SCML que en el grupo de mujeres sin historia de cáncer de mama en el período de estudio (2012-2016) independientemente del tiempo de supervivencia (tasa anual de contactos con los servicios de salud por mujer-año: 20.9 visitas (SCML); 16.6 visitas (mujeres sin historia de cáncer de mama), p-valor <0.001).
- Las supervivientes de 5-10 años desde el diagnóstico del cáncer tenían mayor probabilidad de realizar visitas a atención hospitalaria (RRa 1.35 IC95% 1.30-1.39) y someterse a mayor número de pruebas de imagen en comparación con las mujeres sin cáncer de mama (RRa 1.27, IC95% 1.25-1.29).
- Los factores asociados a un mayor uso de Atención Primaria y atención hospitalaria por parte de las SCML fueron la edad ≥ 70 años, un mayor número de comorbilidades, el diagnóstico de tumor invasivo y la técnica quirúrgica. la mastectomía (RR 3.10, IC95% 3.08-3.11). Concretamente, la mastectomía se asoció con un mayor uso de Atención Primaria (RR 3.10, IC95% 3.08-3.11).
- El uso de todos los servicios de salud disminuye a medida que aumenta el tiempo de supervivencia en consonancia con las recomendaciones de seguimiento de las SCML, aunque siempre se mantiene superior al uso de las mujeres sin historia de cáncer de mama.

3) En relación a la caracterización de patrones de multimorbilidad en SCML

- Se identificaron 5 patrones de multimorbilidad en el grupo de SCML. Los patrones *C1-Inespecífico* y *C2-Metabólico y neurodegenerativo* fueron los más frecuentes, incluyendo el 58.2% de todas las SCML analizadas. Entre las SCML, la hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente (34.5%).
- Todos los patrones identificados, excepto el de *trastornos de tiroides*, se asociaron con incremento de la mortalidad comparado con las mujeres sin comorbilidades crónicas, siendo el patrón *Musculoesquelético y cardiovascular* el que presentó el mayor riesgo de mortalidad (HRa 1.1.64, IC95% 1.52-2.07). Los análisis estratificados por tiempo de supervivencia mostraron un mayor riesgo de mortalidad en todos los patrones entre las mujeres que habían sobrevivido entre 5 y 10 años.
- El patrón *Ansiedad y fracturas* presentaba la mayor probabilidad de uso de Atención Primaria (RRa 2.22, IC95% 2.07-2.39) y de atención hospitalaria (RRA 2.88, IC95% 2.68-2.97), aunque todos los patrones de multimorbilidad se asociaron con un mayor uso de servicios de servicios de salud comparado con las mujeres sin comorbilidades.

6.2 Discusión conjunta

La discusión conjunta se articula en torno a las preguntas de investigación principales de esta tesis doctoral.

Desde que en 2006 el *Institute of Medicine* (Estados Unidos) publicó el informe *From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition* la atención a los supervivientes de cáncer tomó importancia y se empezaron a destinar esfuerzos con el objetivo de entender las necesidades de este grupo de población (9). Este momento supuso un cambio de paradigma en la atención a los supervivientes de cáncer. Desde aquel momento se han hecho progresos

en la prestación de cuidados relacionados con el cáncer que han arrojado a la luz retos y barreras en relación a la atención y al seguimiento óptimo para las personas que conviven con el cáncer como una enfermedad crónica.

Podemos decir que el informe de 2006 fue el punto de partida que permitió dar voz a las necesidades de investigación en larga supervivencia. Esta preocupación sigue teniendo interés hoy en día dado el aumento del número de supervivientes que utilizan los servicios de salud, especialmente de cáncer de mama, por su elevada supervivencia pasados los cinco años desde el diagnóstico primario. Además, el aumento de la supervivencia ha dado lugar a una población de supervivientes de cáncer de mama con necesidades únicas que están a riesgo de sufrir problemas médicos y psicosociales importantes a lo largo de su vida derivados de la enfermedad (1,3-5). Por este motivo, el *National Cancer Institute* (Estados Unidos) junto con otras organizaciones internacionales enfatizan la importancia de proporcionar un seguimiento compartido entre Atención Primaria y especializada con especial atención a las comorbilidades. Las comorbilidades derivadas del cáncer de mama pueden provocar un impacto importante en la salud de las SCML, lo que complica el seguimiento de la enfermedad y muchas veces es infraestimado (156).

En los últimos años se han llevado a cabo estudios para alcanzar los objetivos relacionados con la investigación en SCML y proveer evidencia sobre cómo los servicios de salud deben responder y organizar el seguimiento de las SCML. El seguimiento de las SCML supone todavía un reto para las organizaciones sanitarias en términos del papel que juega cada profesional en la atención, el rol de los diversos niveles asistenciales y las características que debería tener este seguimiento. Mientras que se han publicado varias guías basadas en la evidencia relacionadas con el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de mama aún existe poca evidencia centrada en la larga supervivencia del cáncer de mama (≥ 5 años desde el diagnóstico).

La revisión sistemática que se incluye en esta tesis representa la primera revisión que pone el foco en evaluar el uso de servicios de salud después de

la publicación de las recomendaciones y guías de seguimiento específicas para SCML de varias organizaciones europeas y españolas como la ESMO y la SEOM entre 2016 y 2017 (4,5,8,10,18). La última revisión sistemática previa a la nuestra fue publicada por Chopra I, et al. en 2014. Esta revisión sistemática que evaluaba el seguimiento de las supervivientes de cáncer de mama pero que, a diferencia de la revisión incluida en esta tesis, no estaba centrada en largas supervivientes, sino que incluía supervivientes a partir de un año de supervivencia desde el diagnóstico (157). Los resultados de la revisión sistemática que forma parte de esta tesis indicaron que, a pesar de la heterogeneidad entre los 23 estudios incluidos, aproximadamente el 50% de ellos reportaba que las SCML visitan a un proveedor de salud al menos una vez al año. Aun así, parece ser que los médicos de familia no representan el principal proveedor de servicios de salud entre estas mujeres tal y como recomiendan las guías de seguimiento de las diversas organizaciones sanitarias de países desarrollados (4-6,9,10,18,25). La heterogeneidad entre los resultados de los estudios ha sido atribuida a las diferencias en los modelos de gestión sanitaria de las áreas geográficas analizadas, las preferencias de las mujeres, las características del tumor y las comorbilidades presentadas por las SCML. Estudios previos también han puesto de manifiesto la necesidad de optimizar los recursos (62-65), aunque, hasta ahora en el contexto español, no existen estudios que aborden esta cuestión en particular.

En cuanto al rol de los profesionales en el seguimiento de las SCML, varios factores apoyan la centralización del seguimiento de las SCML en los profesionales de Atención Primaria. La Atención Primaria representa el eje de la prevención y promoción de la salud y se basa en un enfoque multidisciplinar que incluye también el abordaje de los determinantes psicosociales de la salud. Sin embargo, sigue siendo necesario plantear estrategias para potenciar y fomentar los servicios de Atención Primaria como principal proveedor de salud en aquellos contextos donde no son protagonistas, pero también que tengan en cuenta la situación de sobrecarga de los servicios de Atención Primaria (158-160). En este sentido, en 2016 se publicó una revisión Cochrane que evaluaba y comparaba los modelos de seguimiento

de SCML realizados por médicos de Atención Primaria y por especialistas. Los autores concluyeron que las SCML tratadas por especialistas durante el seguimiento recibían un cuidado equivalente a aquellas que eran tratadas por médicos de Atención Primaria, salvo en algunos casos donde se observó que los especialistas derivaban más a las SCML a someterse a pruebas de imagen o pruebas de laboratorio. Por otro lado, no se encontraron diferencias en la supervivencia o la calidad de vida entre ambos grupos, pero, sin embargo, la satisfacción fue más alta en aquellas mujeres tratadas por médicos de Atención Primaria (72). Por lo tanto, tanto los estudios aleatorizados y las guías apoyan que la transición del cuidado de las SCML de riesgo bajo e intermedio a Atención Primaria es segura y no conlleva diferencias en los resultados de salud (161-163).

Gracias a la revisión sistemática se pudo observar que existe controversia en la frecuencia y uso de actividades preventivas entre las SCML ya que algunos estudios reportaron un uso excesivo (164-166) mientras que otros reportan infrautilización (167-169) de pruebas de vigilancia, sobre todo de mamografías y pruebas de laboratorio. La mamografía anual en SCML se recomienda tanto para la detección temprana de recidivas como para el cribado de nuevos cánceres. Los resultados de la revisión sistemática sugerían que se deben dedicar esfuerzos para aumentar la adherencia a esta recomendación tanto en caso de infra como de sobreutilización. También es importante remarcar que los proveedores sanitarios deben derivar a las SCML a la realización de mamografías en lugar de otro tipo de pruebas de imagen, como por ejemplo la resonancia magnética, a menos que la paciente presente un alto riesgo de desarrollar un nuevo cáncer. No obstante, los estudios diferían en la forma de evaluar la frecuencia de estas pruebas y presentan diferencias en las estrategias de cribado, dificultando la obtención de conclusiones claras sobre la situación actual de las SCML en relación a la mamografía anual.

Por último, de los resultados de la revisión sistemática también se identificaron potenciales factores asociados con una menor adherencia a las reco-

mendaciones de seguimiento de las SCML. Los principales factores eran una mayor edad al diagnóstico, la presencia de comorbilidades, un menor nivel educativo y el conocimiento de los profesionales que realizan el seguimiento. Estos resultados sugieren que algunas SCML con determinadas características son menos propensas a acudir a los servicios de salud y a realizar un seguimiento a largo plazo, lo que indica que se deben realizar esfuerzos adicionales dirigidos a estas mujeres para aumentar la vigilancia.

Desde que se publicó la revisión sistemática incluida en esta tesis se han publicado nuevos estudios al respecto. El estudio de Vachon E, et al (2021) también encontró sobreutilización de atención especializada que los autores atribuyen a la sobrevigilancia por riesgo de recidiva (170). En la misma línea, el estudio de Glenn B, et al. (2021) que evaluaba la adherencia al cribado anual y a otras actividades preventivas entre supervivientes de cáncer de mama en California encontró resultados muy similares a los presentados en la revisión sistemática. Destaca que, aunque este estudio se focalizaba en una sola región, también se encontró heterogeneidad en el uso que hacen las supervivientes. Los factores que explicaban un mayor uso de servicios de salud fueron la mayor edad y un mayor nivel de ingresos. Aunque probablemente estos resultados no son generalizables a nuestra población debido a la organización del servicio sanitario en Estados Unidos (171). Por último, en 2019, Chen Y, et al. publicaron un estudio de cohortes retrospectivo que examinaba los efectos de la continuidad asistencial en la utilización de los servicios de seguimiento durante la fase de larga supervivencia del cáncer de mama en Taiwan. Sus resultados mostraron que las mujeres que visitaban más los servicios de oncología tenían mayor probabilidad de utilizar la mamografía anual. Tanto las que visitaban frecuentemente atención especializada como atención primaria presentaban menor probabilidad de hospitalización y uso del servicio de urgencias (60).

Estos resultados publicados posteriormente a la revisión sistemática ponen de manifiesto que la continuidad de la atención ambulatoria se asocia positivamente con la probabilidad de utilizar los servicios de atención de segui-

miento recomendados y se asocia negativamente con los eventos de salud adversos entre las supervivientes de cáncer de mama.

6.2.1 Tasas de uso de Atención Primaria y especializada en supervivientes de cáncer de mama de larga duración en España a partir de datos del mundo real

Como se ha ido avanzando a lo largo de esta tesis, la investigación centrada en evaluar el uso de servicios de salud en SCML es escasa, sobre todo en nuestro país. Durante el transcurso de esta tesis se llevó a cabo un estudio que comparaba las tasas de uso de varios servicios de salud en mujeres SCML con mujeres sin historia de cáncer de mama para contribuir a dar respuesta a los objetivos propuestos en investigación en supervivencia de cáncer.

Los resultados derivados del estudio de tasas mostraban que las SCML utilizan más los servicios de salud que las mujeres sin historia de cáncer independientemente del tiempo de supervivencia. Cabe remarcar que las mujeres sin historia de cáncer de mama podían presentar otros cánceres diferentes al cáncer de mama y que aun así el uso, tanto de Atención Primaria como de atención especializada, era mayor en las SCML. Aunque existen pocos estudios sobre el tema, estos resultados concuerdan con estudios publicados en Estados Unidos (145), Canadá (172) o en el norte de Europa (68,70) que también identificaron mayor uso en SCML con una supervivientes de hasta 17 años. Por ejemplo, el estudio de Van de Poll-Franse L, et al. ya en 2006 observó que las SCML visitaban más los servicios de salud que la población general en los Países Bajos (70).

Otros estudios encontraron que el porcentaje de SCML que se someten a la mamografía anual recomendada varía entre el 54% y el 80% en función del país (44,73,101,133). Los porcentajes más altos de SCML que se someten a la mamografía anual se han reportado en estudios de Canadá, Estados Unidos y España con porcentajes alrededor del 75%. Sin embar-

go, estudios publicados en 2018 mostraron que en Estados Unidos las supervivientes de cáncer tenían menos probabilidades de someterse a una mamografía que las que no tenían cáncer de mama y que el 19% de ellas no se sometía a ningún tipo de pruebas de imagen (173, 174). No existen estudios publicados que evalúen la adherencia a las recomendaciones en Europa recientemente.

Las diferencias observadas en las tasas anuales entre las SCML y las mujeres sin historia de cáncer pueden deberse a las visitas de seguimiento, a las pruebas de vigilancia de recidivas y al manejo de comorbilidades asociadas al cáncer de mama. Estas diferencias señalan la importancia de identificar factores clave que impulsan a las SCML de larga duración a buscar atención en los servicios sanitarios. Como se observa en otros estudios, los resultados de la revisión dilucidan que el diagnóstico de tumor invasivo (175) y la mastectomía (176), además de la carga de comorbilidad y la edad son factores de riesgo que explican un mayor uso de servicios de salud entre las SCML (24,38).

Por otro lado, la disminución del uso de los servicios sanitarios a partir de los 10 años de supervivencia entre las SCML refleja que la práctica se ajusta globalmente a las directrices de atención al seguimiento tal y como se ha visto también en otros estudios llevados a cabo en Holanda, Canadá o Estados Unidos (71,72,171) y, sugiere una mejora del estado de salud de las supervivientes a mayor tiempo de supervivencia probablemente debido a un sesgo de supervivencia (33,38). Para entender este comportamiento temporal no podemos olvidar dos factores. Por un lado, las SCML, a diferencia de las mujeres sin cáncer de mama, siguen presentando una mayor probabilidad de morir por cáncer de mama que por otras causas; especialmente en los primeros cinco años tras el diagnóstico y hasta los 15 años de supervivencia donde se ha observado que el riesgo de un nuevo cáncer de mama se estabiliza, lo que justifica un mayor uso de servicios de salud (175). Por otro lado, la mamografía anual y la vigilancia activa se recomiendan hasta el momento en que la paciente tiene una esperanza de vida

de ≥ 10 años (177). Teniendo en cuenta la relación entre riesgo beneficio en esta franja de supervivencia, el uso de servicios de salud debe estar encaminado a mantener la calidad de vida de las SCML evitando procedimientos y tratamientos sin efectos a largo plazo.

En el estudio de tasas, la mayor diferencia entre las SCML y las mujeres sin cáncer de mama se encontró en las visitas a los profesionales de Atención Primaria que no eran ni el médico de Atención Primaria ni enfermería. Se encontraron resultados similares en un estudio realizado en los Países Bajos en el que se describía que las supervivientes de cáncer de mama más jóvenes utilizaban más fisioterapeutas y terapias complementarias (70). El uso de especialistas en el ámbito de la Atención Primaria se ha atribuido a las comorbilidades derivadas del cáncer, como el linfedema, el dolor crónico o los trastornos mentales (69,70,82). Estos resultados ponen de manifiesto que las SCML necesitan el apoyo de profesionales de diversas disciplinas, no sólo relacionados con la atención médica, que puedan trabajar conjuntamente en los problemas de salud y psicosociales derivados del cáncer de mama a medio y largo plazo, independientemente del entorno en el que las mujeres acudan en busca de atención sanitaria.

En cuanto al uso de atención especializada, la diferencia de tasas entre las SCML y las mujeres sin cáncer de mama también resultaba relevante, especialmente por las diferencias entre las supervivientes de 5-10 años y las de más de 10 años. El alta a Atención Primaria una vez finalizado el tratamiento oncológico está en última instancia en manos de los oncólogos. Los resultados del estudio de tasas podrían apuntar a una estratificación implícita del riesgo entre las SCML, presumiblemente en función de su tiempo de supervivencia, el riesgo de recidiva y otros efectos adversos tardíos o a largo plazo. Esta estratificación comporta el traslado de las supervivientes consideradas de bajo riesgo a Atención Primaria mientras la continuación del cuidado en atención especializada de las de mayor riesgo. Se trata de unos resultados que consideramos relevantes por el impacto en las supervivientes y ponen de manifiesto la importancia de desarrollar formas de estratificar

sistemáticamente el riesgo de las SCML para la transición de vuelta a la Atención Primaria. La estratificación del riesgo debe implicar no sólo la consideración de las características de la enfermedad (por ejemplo, el riesgo de recidiva), sino también los diversos factores del paciente, clínicos y contextuales, que el oncólogo tiene en cuenta a la hora de tomar decisiones sobre el seguimiento a largo plazo (78, 178, 179).

6.2.2 Patrones de multimorbilidad en supervivientes de cáncer de mama de larga duración

El estudio de patrones de multimorbilidad que se incluye en esta tesis doctoral representa el primero hasta el momento en utilizar el análisis de clústers como enfoque metodológico para identificar patrones de multimorbilidad y caracterizar el riesgo de mortalidad y probabilidad de contactar con los servicios de salud según la pertenencia cada patrón en mujeres SCML.

Se identificaron cinco patrones de multimorbilidad entre las SCML, que representaban al 83,7% de las mujeres, más un grupo de mujeres que no presentaba comorbilidades registradas en la historia clínica electrónica (16,3%). Los resultados de este estudio muestran una prevalencia de multimorbilidad y de enfermedades crónicas similares a otros estudios centrados en SCML. Más de la mitad de las SCML, el 54,7%, presentaba multimorbilidad y las enfermedades crónicas más frecuentes fueron la hipertensión, los trastornos nutricionales, endocrinos y metabólicos y los trastornos de ansiedad. Aunque en el contexto español no existen otros estudios similares, estudios realizados en Estados Unidos, Canadá y el norte de Europa están en consonancia con nuestros resultados y coinciden en que la hipertensión y la ansiedad son las comorbilidades más frecuentes en supervivientes de cáncer de mama y estiman que entre un 40-50% presenta multimorbilidad (90,91,177). Destaca la hipertensión, aunque con un rango de prevalencia entre las SCML descrito en la literatura amplio que varía entre el 20% y el 65% mientras que en la población general se estima que 1 de cada 3 mujeres presenta enfermedades cardiovasculares (180, 181). La hipertensión

es uno de los efectos secundarios principales del tratamiento del cáncer de mama, especialmente de la quimioterapia, lo que indica la necesidad de protocolos estandarizados de vigilancia de esta enfermedad entre las SCML así como de las enfermedades cardiovasculares en general. Por otro lado, el cáncer de mama y la enfermedad cardiovascular comparten una serie de factores de riesgo comunes como la edad, la obesidad, el sedentarismo y el consumo de alcohol y tabaco que pueden prevenirse mediante modificaciones de los factores de riesgo como la adhesión a una dieta saludable, la actividad física y un peso saludable; la abstinencia de tabaco; el control de la presión arterial; el control de la diabetes mellitus; y un buen perfil lipídico. Esto se traduce en que las SCML presentan mayor probabilidad de presentar enfermedades cardiovasculares ya que por un lado tienen el riesgo producido por el tratamiento del cáncer de mama y por otro por los factores de riesgo de la edad y del estilo de vida.

Los patrones obtenidos en el estudio son consistentes con otros estudios de análisis de clúster que incluyen población general con edades y contextos similares al nuestro (111,119,131). El patrón *Inespecifico* también aparece en otros estudios como uno de los más frecuentes y es el más replicado en los estudios que utilizan el análisis de clúster (119). En ese grupo se suelen incluir las mujeres relativamente más jóvenes con menor carga de enfermedad y multimorbilidad y parece representar a aquellas SCML con un buen manejo de las comorbilidades (182, 183). Esta hipótesis se cumple ya que en este patrón se incluyen las SCML con menor porcentaje de multimorbilidad y menor índice de Charlson comparado con el resto de grupos, pero no parece que la edad sea un factor determinante. En definitiva, este patrón nos indica que existe un importante grueso de la población de SCML que presenta enfermedades prevalentes, pero no sobrerrepresentadas. Es decir, enfermedades crónicas que merecen especial atención para prevenir su empeoramiento o exacerbación que puedan conllevar a un empeoramiento del estado de salud futuro, especialmente porque las mujeres incluidas en este clúster tienen una media de edad de 63.8 años y se debe evitar la pérdida potencial de años de vida perdidos.

Sin embargo, los análisis más detallados de las comorbilidades o enfermedades crónicas incluidas en patrón *Inespecífico* muestran que las mujeres de este grupo presentan factores de riesgo cardiovasculares que merecen especial atención para prevenir un empeoramiento de su estado de salud. Los factores de riesgo cardiovasculares están presentes en los cinco patrones de multimorbilidad identificados. Destaca la importancia de su vigilancia en las SCML para prevenir el desarrollo de enfermedades más graves y su consecuente impacto a largo plazo en la salud, en la calidad de vida y en la reducción de la mortalidad. Además, se estima que el patrón de multimorbilidad *Inespecífico* tome más protagonismo en los próximos años por el aumento del número de supervivientes de edades más jóvenes con perfiles de salud más heterogéneos (182).

En general es difícil comparar los resultados del estudio de patrones de multimorbilidad en SCML con otros estudios dadas las variaciones en la metodología, población, fuentes de datos y enfermedades incluidas. Aun así, se han encontrado similitudes con otros trabajos. A parte del patrón de multimorbilidad *Inespecífico*, otros estudios realizados en el contexto español con metodología similar al estudio incluido en esta tesis y basados en población general también encontraron los patrones musculoesqueléticos y metabólicos en mujeres. Por ejemplo, el estudio de Violán C, et al (2018) que incluye población de Cataluña identificó un clúster musculoesquelético similar al identificado en nuestro estudio (119). Estos autores también encontraron multimorbilidad asociada a enfermedades cardiometabólicas, tal y como muestran los patrones *Metabólico y neurodegenerativo* y *Musculoesquelético y cardiovascular* del estudio con SCML.

En este estudio también se evaluó el impacto de los patrones de multimorbilidad en la mortalidad y el uso de servicios de salud. Todos los patrones presentaban mayor probabilidad de contactar con los servicios de Atención Primaria y hospitalaria en comparación con los SCML sin comorbilidades. La presencia de comorbilidades asociadas derivadas del cáncer de mama o la presencia factores de riesgo cardiovasculares contribuyen a explicar el

mayor uso de servicios de salud y la necesidad de realizar un seguimiento continuo de estas enfermedades que, normalmente es realizado por los profesionales de Atención Primaria. Algunos estudios sugieren que las SCML, a diferencia de las mujeres de la población general, reciben una vigilancia más intensiva por parte de los profesionales de Atención Primaria por su predisposición a enfermedades cardiovasculares y esto explica el motivo de un número mayor de diagnósticos en estas mujeres que en el resto (90,112).

El patrón de multimorbilidad de *Ansiedad y fracturas* presentó la mayor probabilidad de uso de servicios de salud. Otros estudios también han observado un mayor uso de servicios de Atención Primaria entre las mujeres con trastornos de ansiedad (184, 185). Este uso incrementado puede explicarse por el mayor número de comorbilidades asociadas a la ansiedad. Por otro lado, el mayor uso de atención hospitalaria puede explicarse a causa de la carga de enfermedad que representan las fracturas patológicas, consecuencia bien reconocida del tratamiento del cáncer de mama (37,61). La relación entre los antidepresivos y el mayor riesgo de fracturas también ha sido estudiada en otros trabajos y contribuye a explicar la creación de este clúster y su asociación con una mayor necesidad de atención sanitaria (82).

Las diferencias en el riesgo de mortalidad entre los diferentes patrones se pueden explicar por varios factores. En primer lugar, es conocido que las SCML presentan un riesgo de mortalidad mayor que el resto de mujeres de la población general a causa de las alteraciones hemodinámicas y trastornos cardiovasculares que puede causar el tratamiento de cáncer de mama. El tratamiento con trastuzumab o antraciclinas, que además se utilizan frecuentemente en los tumores con receptores hormonales que presentan peor pronóstico, son factores de riesgo reconocidos (7,8). En segundo lugar, la presencia de mayor número de comorbilidades puede dificultar el manejo de la salud de estas mujeres y contribuir a un aumento de la mortalidad. Los índices utilizados para evaluar el riesgo de mortalidad hoy en día no tienen en cuenta el efecto de la multimorbilidad y la interacción entre las enfermedades, su consecuente efecto en la salud y su manejo y, por lo tanto,

pueden no estimar correctamente el riesgo de morir de estas mujeres ya que no incluyen las enfermedades más prevalentes en la actualidad (118,178). Por ejemplo, el índice de Charlson no incluye la hipertensión arterial que está asociada con la mortalidad por cardiopatía y accidente cerebrovascular en mayores de 55 años y que permitiría establecer el riesgo de mortalidad y dirigir intervenciones de prevención y promoción de las saludes específicas.

Las enfermedades crónicas han tomado protagonismo en el estado de salud de las personas de los países desarrollados y es necesario desarrollar herramientas de medida y evaluación de la esperanza de vida que tengan en cuenta la realidad de la población actual. Debido a la complejidad de los efectos secundarios a largo plazo de las modalidades de tratamiento del cáncer de mama, quienes se ocupan de la atención a los supervivientes deben ser conscientes de la necesidad de incorporar un enfoque multidisciplinar a las cuestiones relacionadas con la evaluación y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, que siguen siendo la principal causa de mortalidad en las mujeres (8).

El patrón *Musculoesquelético y cardiovascular* presentaba el mayor riesgo de mortalidad entre los patrones identificados. En los últimos años se ha postulado la asociación de las enfermedades del aparato locomotor con enfermedades inflamatorias, como por ejemplo la osteoartritis, con el aumento de todas las causas de mortalidad en mujeres (186, 187). Además, este patrón también incluye el porcentaje más alto de SCML con multimorbilidad. Un meta-análisis de 2016 afirmaba que el número de enfermedades está relacionado con el riesgo de morir (HR 1.20, IC95% 1.10-1.30) y este riesgo aumenta a medida que aumenta el número de enfermedades diagnosticadas (188). Es importante tener en cuenta que no todas las enfermedades presentan la misma carga de enfermedad. Por este motivo, el análisis de clúster que utiliza como variable principal a la persona permite dar importancia a cada situación concreta y pone en el centro de la investigación a la persona y no a la enfermedad. Las SCML que conforman el patrón *Musculoesquelético y cardiovascular* parecen presentar, por un lado, la mayor

carga de multimorbilidad y, por otro lado, un conjunto de comorbilidades que interrelacionadas causan la mayor carga de enfermedad y conducen a un riesgo de mortalidad mayor comparado con el resto de patrones.

Gracias a este estudio hemos podido observar que las comorbilidades están presentes en casi el 80% de las SCML y que aproximadamente el 50% de ellas presentan multimorbilidad. Esto se traduce en mayores necesidades de atención sanitaria que en las mujeres sin comorbilidades. Según los datos de la encuesta de salud de Cataluña de 2019, el 47,7% de las mujeres de la población general de entre 45 y 64 años presentaba alguna enfermedad o problema de salud crónico mientras que en las de entre 65 y 74 años este porcentaje era del 67,6%, lo que supone un porcentaje menor que el observado en las SCML incluidas en el proyecto SURBCAN (189). Los profesionales de Atención Primaria juegan un rol esencial en el manejo de los efectos adversos y tardíos del cáncer de mama, así como en las enfermedades no relacionadas con el cáncer, que también pueden aparecer en estas mujeres como sucede en la población general. Hemos podido observar que la coexistencia de enfermedades comparado con la existencia de enfermedades aisladas tiene impacto en la supervivencia y dificultan su manejo. Este motivo es otro punto a favor de los modelos de atención compartida para asegurar que las SCML reciben un tratamiento adecuado por parte de todos los niveles asistenciales que conforman el sistema de salud. Por último, debemos tener en cuenta el efecto de la edad y las consecuencias del envejecimiento en los resultados obtenidos. La principal consecuencia del envejecimiento es la aparición de enfermedades crónicas y su morbilidad asociada que deben gestionar los servicios de salud. En el caso de las SCML, es necesario estudiar cómo afectan las comorbilidades diagnosticadas en estas mujeres teniendo en cuenta la edad al diagnóstico y el momento de su aparición para poder establecer un abordaje eficaz. Las comorbilidades pueden ser preexistentes o secundarias a la toxicidad relacionada con el tratamiento del cáncer. La prevención secundaria en el contexto del cáncer de mama se relaciona con el manejo de los factores de riesgo preexistentes y el control de la cardiotoxicidad. Un paso inicial para decidir el enfoque

médico en la etapa de supervivencia es determinar el riesgo de enfermedad cardiovascular y otras enfermedades. Es importante que las recomendaciones de tratamiento se adapten al pronóstico de supervivencia de las pacientes. Los estudios incluidos en esta tesis incluyen modelos estadísticos ajustados por edad que nos han permitido tener en cuenta este fenómeno. Los próximos pasos en el estudio de multimorbilidad deben estar dirigidos a comparar los resultados de salud en SCML con mujeres sin historia de cáncer de mama según grupos de edad.

Los resultados del estudio de patrones de multimorbilidad y su impacto en la mortalidad y el uso de Atención Primaria y hospitalaria contribuyen a orientar la dirección de los esfuerzos en la atención y el seguimiento de las SCML. La atención a las SCML por parte de los servicios de salud debe tener en cuenta el abordaje de la heterogeneidad de las SCML para adaptar y ayudar a la toma de decisiones y planificación de estrategias de seguimiento y mantenimiento de la salud con un abordaje proactivo adaptado a las necesidades de cada mujer y los factores de riesgo individuales.

6.2.3 Modelo de atención a la cronicidad en supervivientes de cáncer de mama de larga duración

El modelo de atención a las enfermedades crónicas, que utiliza intervenciones de autocuidado, es utilizado en muchas enfermedades crónicas como la diabetes o la hipertensión y es un buen punto de partida para crear los planes de seguimiento a largo plazo para las SCML. Este modelo fomenta las interacciones entre los pacientes informados que participan activamente en su atención y los proveedores de salud experimentados, lo que da lugar a una atención al paciente más amplia y coste-efectiva que los modelos tradicionales en los que los proveedores de atención sanitaria gestionan todos los aspectos de la atención al paciente. Aun así, el uso de estos modelos en la atención a la supervivencia del cáncer requiere un cambio en el enfoque hacia el cuidado a largo plazo más que en la atención a las necesidades agudas y concretas. La falta de conocimientos específicos sobre comorbilidades y

de formación de los proveedores sanitarios no oncológicos para la atención a los pacientes supervivientes de cáncer una vez finalizado el tratamiento, se han citado como los principales retos junto con la falta de recursos y la situación crítica de los servicios de Atención Primaria a causa de la alta demanda y la transferencia de múltiples responsabilidades de salud a este nivel asistencial.

Las preferencias de los pacientes y de los proveedores, las diferencias de conocimientos y los patrones de comunicación reales y percibidos son aspectos esenciales a trabajar para conseguir una buena adherencia a las recomendaciones de seguimiento dirigidas a las SCML (60,62,113).

La adherencia y el cumplimiento son factores clave que deben incluir los planes de cuidado a la larga supervivencia del cáncer ya que el éxito de muchos de los tratamientos del cáncer de mama depende estos elementos, como por ejemplo la terapia anti-estrogénica y con tamoxifeno. El estudio de Bodai B, et al. (2015) reportó que sólo alrededor del 50% de las SCML en Estados Unidos era adherente a las principales recomendaciones de seguimiento. Aumentar la adherencia es seguramente un punto prioritario en la atención a estas mujeres ya que actualmente existen varios informes que apoyan aumentar algunas terapias hasta los diez años de seguimiento (aTTom Trial); especialmente en supervivientes jóvenes pre-menopáusicas que están a mayor riesgo de recidiva y mortalidad. Los estudios preliminares han demostrado una disminución del 29% de las recidivas con este nuevo régimen (190).

En este sentido, el grupo de investigación donde se ha desarrollado esta tesis ha realizado un estudio sobre la adherencia a las recomendaciones de seguimiento de las SCML participantes en la Cohorte SURBCAN. Los principales resultados de este estudio incluyen que el 37% de las SCML no realizó ninguna visita ni mamografía durante al menos la mitad del seguimiento y que los principales factores que se asocian a la adherencia a las recomendaciones son la edad al diagnóstico, los años de supervivencia, el tratamiento, el estado final al final del seguimiento y la posición socioeco-

nómica. Este estudio se incluye en el Anexo 2 de este trabajo y se encuentra pendiente de publicar.

Asimismo, el impacto de los problemas de salud crónicos va más allá de los efectos directos sobre las personas; se estima que más del 50% de los recursos del sistema sanitario están dedicados al tratamiento de enfermedades crónicas o a las descompensaciones asociadas. Las personas con enfermedades crónicas generan el 80% de las consultas a Atención Primaria y el 60% de los ingresos hospitalarios. Describir el uso y las comorbilidades es el primer paso para identificar SCML con un seguimiento potencialmente inadecuado y proponer estrategias para abordar esta problemática (88).

6.3 Limitaciones

Las principales limitaciones de esta tesis son las propias de un estudio de cohortes retrospectivo. Aunque los estudios presentados en esta tesis proporcionan información sobre un gran número de SCML y durante cinco años de seguimiento, están limitados por la calidad de la información disponible en las fuentes de datos originales. Como se ha mencionado anteriormente, se elaboró un protocolo detallado de definiciones y recogida de variables para garantizar la homogeneidad de la información recogida en las cinco áreas participantes. Sin embargo, la disponibilidad de datos podía diferir en cada área participante ya que, aunque todas ellas se forman parte del SNS, cada región tiene una organización y un modelo de gestión propio. Por este motivo, algunas variables relacionadas con las características de las mujeres y del tumor presentaban un volumen significativo de valores perdidos, que en algunos casos era del 40%. El carácter retrospectivo de los estudios permitió disponer de datos ya documentados en la historia clínica electrónica e impidió obtener nuevos datos. Para evaluar el impacto de estas variables, se realizó un riguroso control de calidad sobre la fuente y el método de información, y se llevaron a cabo diversos análisis de sensibilidad para evaluar el impacto de esta falta de información sobre las principales variables del estudio. El posible sesgo generado por la falta de estas variables se controló restringiendo cada uno de

los análisis a las áreas participantes a la cohorte SURBCAN que disponían de buena información sobre estas variables. No obstante, es importante señalar que la metodología de análisis de datos del mundo real incluye un tratamiento conservador de los datos desconocidos. Esto se traduce en analizar los datos con la mayor objetividad posible para comprender la realidad del sistema sanitario. En este sentido, la cohorte SURBCAN no incluye las visitas o diagnósticos realizados en el sistema privado de salud, aunque, el uso de este en procesos oncológicos es bajo en España (191).

Por otro lado, la revisión sistemática que forma parte de esta tesis incluye algunos estudios con datos auto-reportados sobre el uso de servicios de salud por parte de las SCML. Esto podría comportar una sobre o infraestimación de los resultados en las supervivientes, aunque, de todos modos, el principal objetivo de este estudio era conocer el estado de la cuestión e identificar las principales características del seguimiento de las SCML en los países analizados. En la misma línea, la revisión sistemática mostró heterogeneidad en las características de las SCML. Todos los estudios incluían SCML de al menos cinco años, pero los tiempos de supervivencia, la edad al diagnóstico y las características de los servicios de salud de cada país son elementos esenciales para comprender mejor los resultados obtenidos.

Otra de las limitaciones de esta tesis es en relación a la definición operativa del concepto de multimorbilidad como la coexistencia de dos o más enfermedades crónicas, dejando de lado a los procesos agudos. Esto es especialmente relevante

por la diferencia del impacto de las enfermedades crónicas y agudas en la calidad de vida de las SCML y en los recursos del sistema sanitario. Pese a que la mayoría de estudios utilizan enfermedades crónicas para definir la multimorbilidad, no todos lo hacen, lo que puede dificultar la comparación entre estudios. En este sentido, la comparación de los resultados del estudio de patrones de multimorbilidad se vio obstaculizada por la falta de estudios con metodología similar, no sólo por la definición de la multimorbilidad,

sino por la ausencia de estudios con análisis de clúster en supervivientes de cáncer. Actualmente, existen diversos métodos en la literatura para evaluar la comorbilidad. En el contexto de la investigación en cáncer es necesario llegar a un consenso para disponer de un *gold standard* que facilite la generalización y comparación de resultados entre estudios (192). En el caso de la comorbilidad y el cáncer, es esencial desarrollar estrategias y metodologías de evaluación de la comorbilidad que vayan más allá de la esperanza de vida o medir su impacto a partir de un grupo de enfermedades. Como se ha comentado a lo largo de esta tesis, el cáncer de mama en particular, se considera una enfermedad crónica y, por lo tanto, las comorbilidades derivadas de la enfermedad tienen un impacto en la calidad de vida y el envejecimiento de estas mujeres.

Otra limitación vinculada concretamente al estudio de patrones de multimorbilidad fue que a causa del importante número de valores desconocidos en las variables sociodemográficas y de estilo de vida no pudimos estimar su impacto en los patrones identificados.

El enfoque transversal utilizado para identificar los patrones de multimorbilidad no permitió realizar una evaluación longitudinal de los patrones, estudiar la direccionalidad de las comorbilidades o la transición o modificación de los clústers a lo largo del tiempo de supervivencia. El uso de la metodología con clústers jerárquicos coloca a cada individuo en un grupo concreto y único, que no varía durante todo el análisis. Conocer como las supervivientes transitan de un clúster a otro a medida que aumenta el tiempo de supervivencia estaba fuera del alcance de esta tesis, pero sería útil para futuras investigaciones.

6.4 Fortalezas

El Proyecto SURBCAN ha permitido disponer por primera vez en España de una cohorte de mujeres que han sobrevivido al cáncer al menos cinco años desde el diagnóstico. La cohorte SURBCAN cuenta con información

a nivel individual de 19.328 (6.512 SCML y 12.816 mujeres sin historia de cáncer de mama) mujeres de cinco comunidades autónomas españolas y se trata de una de las mayores bases de datos con información creada hasta la fecha para la evaluación del uso de servicios de salud y comorbilidades de SCML. Además, incluye una proporción superior de supervivientes de más de diez años mayor que otras cohortes similares. Esto nos ha permitido identificar y evaluar los efectos tardíos del tratamiento del cáncer de mama, muy poco estudiados en estudios observacionales hasta la actualidad. El grupo de mujeres sin historia de cáncer de mama apareado por edad y área básica de salud con las SCML permitió comparar los principales resultados, añadir calidad a los estudios y contribuir a enfatizar la importancia de la investigación en larga supervivencia.

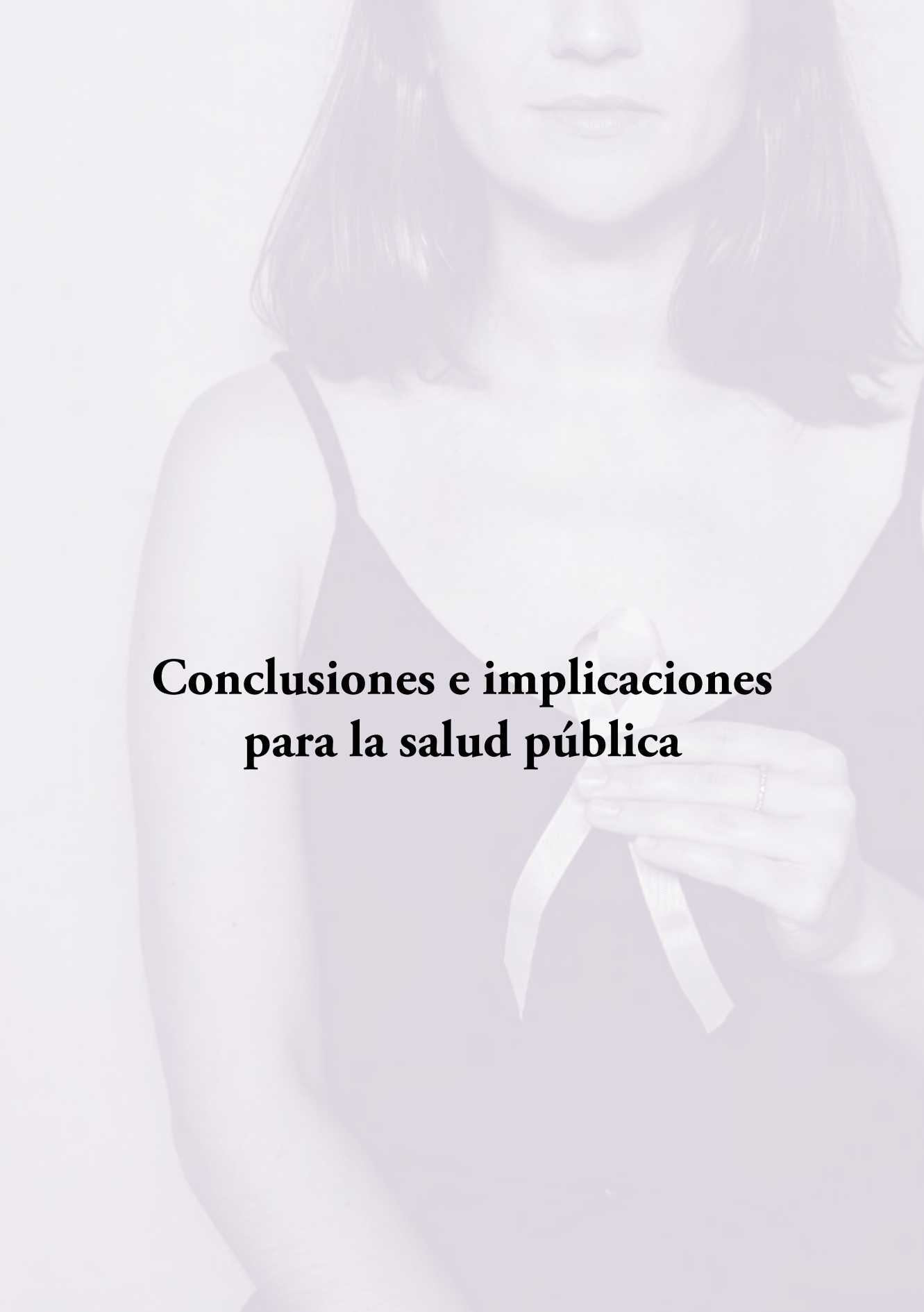
Una de las principales fortalezas y rasgos diferenciales del estudio SURB-CAN es que se basa en datos del mundo real o *real world-data*. La disponibilidad de datos del mundo real a través del acceso a las bases de datos electrónicas de Atención Primaria y hospitalaria permitió hacer una aproximación longitudinal del uso y del comportamiento con los servicios de salud de las SCML, en comparación con las mujeres sin historia de cáncer de mama. El uso de datos del mundo real permite analizar los procesos crónicos desde un enfoque multicausal, ya que se incluyen datos de diversas fuentes de información. Además, la calidad de las bases de datos que utilizan estas fuentes de información ha sido validada para el estudio de diversas enfermedades crónicas (124). El hecho de que España tenga un servicio de salud público donde se atiende a gran parte de la población garantiza la validez externa del estudio.

La metodología de análisis de clústers presentada constituye un novedoso marco de análisis para los estudios de cohortes basados en comorbilidad. Esta metodología puede proporcionar posibles indicaciones que pueden contribuir al estudio de los mecanismos subyacentes de la enfermedad. Hasta el momento, el estudio de patrones de multimorbilidad incluido en esta tesis es el primer estudio de clústers publicado centrado en SCML.

Aplicar técnicas de clúster jerárquico posibilita estudiar la multimorbilidad poniendo a las personas en el centro de la investigación, acercándonos a la realidad de los enfermos crónicos (119). Se debe tener en cuenta que cuando se aplica este tipo de análisis se puede sobreestimar la pertenencia a determinado clúster. Las fuentes de error y variación no entran en consideración con los métodos jerárquicos. Esto implica una gran sensibilidad a observaciones anómalas o *outliers*. Probamos la validez interna de nuestra solución utilizando el método de Ward, y los resultados fueron significativamente estables ($p < 0,05$).

Todos los artículos de esta tesis exploran aspectos controvertidos de la evaluación del uso de servicios de salud y multimorbilidad en SCML y aportan respuestas que se suman al conocimiento del seguimiento a largo plazo y el estado de salud de las SCML, con especial énfasis en la evaluación de las diferentes comorbilidades derivadas del tratamiento del cáncer de mama su impacto en la mortalidad.

A pesar de dejar algunos interrogantes abiertos, los artículos de esta tesis profundizan en la importancia de la multimorbilidad y el desarrollo de estrategias de seguimiento de diferente intensidad en función de la situación individual de cada mujer. Los resultados de estos trabajos han sido utilizados para posteriores estudios que analizan la adherencia al seguimiento e identifican trayectorias de uso de servicios de salud, dando credibilidad a los hallazgos presentados. Esto permite una mayor traslación de los resultados de la investigación a la práctica, y al mismo tiempo permite plantear cuestiones más relevantes en el contexto de los programas de salud pública y comunitaria.

A woman with dark hair, wearing a black top, is holding a white ribbon in her hands. The image is overlaid with a semi-transparent purple filter. The text is centered over the image.

**Conclusiones e implicaciones
para la salud pública**

7. Conclusiones

- La revisión de la literatura ha permitido concluir que las SCML hacen un uso heterogéneo de los servicios sanitarios en lo que respecta a la frecuencia de las visitas y los profesionales sanitarios visitados. La mitad de los estudios analizados reportaron que el médico de atención primaria no es el principal profesional sanitario visitado por las SCML tal y como indican las recomendaciones de seguimiento.
- En España, las SCML utilizan más los servicios Atención Primaria, atención hospitalaria y se someten a más pruebas diagnósticas que las mujeres sin cáncer de mama, independientemente del tiempo de supervivencia.
- El uso de servicios de salud entre las SCML disminuye a partir de los 10 años de supervivencia en todos los servicios analizados, pero se mantiene por encima del de las mujeres sin historia de cáncer de mama.
- La multimorbilidad es muy frecuente y ampliamente heterogénea entre los supervivientes de cáncer. Las comorbilidades más prevalentes fueron la hipertensión, la obesidad y otros trastornos nutricionales, endocrinos y metabólicos y los trastornos de ansiedad.
- Se identificaron 6 patrones de multimorbilidad entre las SCML, siendo el patrón Inespecífico y el Metabólico y neurodegenerativo los más frecuentes. No obstante, cabe remarcar que un 17,3% de las SCML de la cohorte SURBCAN no presentaron comorbilidades crónicas en su historia clínica.
- Todos los patrones de multimorbilidad identificados, excepto el de trastorno de tiroides, tenían mayor impacto en la mortalidad comparado con el grupo de SCML sin comorbilidades. En relación al uso de servicios de salud, todos los patrones presentaron mayor probabilidad de

contactar con Atención Primaria y hospitalaria en comparación con las SCML sin comorbilidades, siendo el patrón de Ansiedad y fracturas el que mostró mayor probabilidad de contacto, especialmente en Atención hospitalaria.

- Los patrones de multimorbilidad permiten identificar sub-grupos de SCML con necesidades específicas y pueden contribuir a la adaptación de las guías de práctica clínica dirigidas a profesionales que proporcionan atención sanitaria a este grupo de mujeres.

7.1 Implicaciones para la salud pública

Los resultados de los estudios presentados en esta tesis muestran la oportunidad que supone evaluar el uso de servicios de salud en SCML con grandes bases de datos e identificar patrones de multimorbilidad que permitan focalizar la atención y las intervenciones dirigidas a este grupo de mujeres.

Actualmente son necesarias nuevas estrategias para el abordaje de las supervivientes de cáncer de mama multimórbidas atendiendo su complejidad y el impacto que tiene este fenómeno en la mortalidad. Las guías de práctica clínica deben cambiar el enfoque para dirigir su atención al tratamiento de múltiples enfermedades, dejando de lado el concepto de enfermedades aisladas. La realidad del estado de salud de la población general está cambiando hacia la cronicidad y de igual forma lo hace la salud de las SCML donde la multimorbilidad se está convirtiendo en la norma y no en la excepción. Con la definición de los patrones de multimorbilidad, múltiples enfermedades se engloban en estos perfiles de multimorbilidad al que pertenecen los individuos. Esta información refleja de forma más adecuada la realidad asistencial, tanto en el ámbito de Atención Primaria como hospitalario. Por este motivo, la definición de los patrones de multimorbilidad puede ser la base para crear guías de práctica clínica que sean más representativas y más atentas a las necesidades reales de la población.

A lo largo de los próximos años, la multimorbilidad representará uno de los retos más importantes para los sistemas de salud-tanto para las organizaciones como para las políticas de salud- que deberán hacer frente al desafío de la complejidad derivada de la heterogeneidad de la población y a la dificultad para dar respuesta a sus necesidades y costes de la atención.

Por otro lado, los resultados de esta tesis también contribuyen a estimar los recursos necesarios para cubrir las necesidades de salud y psicosociales de este grupo creciente de mujeres e identificar factores de riesgo que las conducen a un mayor uso de los servicios de salud. En cuanto a la organización y distribución de los recursos sanitarios destinados a las SCML se deben tener en cuenta la necesidad de mejorar la vigilancia activa a través de los profesionales de Atención Primaria en coordinación con los profesionales de atención especializada mediante modelos de atención compartida. Estos modelos son más coste-efectivos ya que disminuyen la carga de visitas en atención hospitalaria, desbloqueando a estos profesionales para otras intervenciones y mejorando la eficiencia de la atención oncológica y previenen la fragmentación del cuidado.

Una de las soluciones para expandir el rol de la Atención Primaria en el cuidado de las SCML pasa por aclarar todo el conocimiento e informaciones acerca de este grupo de mujeres. A diferencia de otras enfermedades, como la diabetes o la insuficiencia cardíaca, la atención a los largos supervivientes de cáncer no forma parte de la formación en medicina ni enfermería.

De todas formas, para conseguir este modelo actualmente en el contexto español es imprescindible reforzar la Atención Primaria. Si esto no se convierte en una prioridad resulta difícil poder proporcionar el cuidado óptimo tanto a las SCML como al resto de la población.

Por último, resulta importante poner atención en los métodos utilizados para apoyar las políticas de salud y a los responsables de la toma de decisiones. La identificación de los perfiles de multimorbilidad a través del análisis

de clúster aporta conocimientos que ayudan a alcanzar los objetivos de la atención centrada en la persona, así como a establecer actividades preventivas en función de su estado de salud y el riesgo de mortalidad inherente a cada patrón. En el caso concreto de las SCML resultaría interesante implementar la estratificación del riesgo en la práctica clínica diaria para apoyar a los proveedores de salud que tratan a estas mujeres a promover y seguir las principales recomendaciones de seguimiento. Los resultados de esta tesis sugieren y apoyan que la transición de las SCML de bajo riesgo es segura. Junto con los estudios de coste-efectividad que han abordado esta temática, existe evidencia para que los tomadores de decisiones apoyen los modelos de atención compartida basados en la estratificación del riesgo

Sin embargo, es imprescindible incorporar la visión de la multimorbilidad a las guías de práctica clínica actuales para contribuir a estandarizar el manejo adecuado de la salud de las SCML. Los resultados de esta tesis pueden contribuir a aportar ideas sobre estrategias para hacerlo posible.

7.2 Futuras líneas de investigación

Esta tesis forma parte de la línea de investigación en servicios sanitarios del Grupo de Epidemiología y Evaluación del Hospital del Mar-IMIM. Este grupo ha sido financiado por la Red de Investigación en Servicios de Salud y Enfermedades Crónicas (REDISSEC) hasta 2020, con numerosos proyectos y diversas iniciativas para mejorar el conocimiento de los aspectos relacionados con el la evaluación de servicios de salud e indicadores de calidad y que pretenden dar continuidad a los temas presentados.

En este contexto, dentro del Grupo de Epidemiología y Evaluación del Hospital del Mar-IMIM se está llevando a cabo un proyecto coordinado titulado «CONCEPT-SURBCAN: uso de datos del mundo real para estudiar la efectividad y la eficiencia de la atención a supervivientes de cáncer de mama de larga duración» (FIS ISCIII PI19/00056), que tiene como objetivo principal evaluar la efectividad y eficiencia de la atención sanitaria

de las SCML mama e identificar las preferencias y necesidades no cubiertas de pacientes y profesionales para mejorar la atención prestada durante la supervivencia del cáncer de mama. Este proyecto incluye una parte cualitativa mediante grupos de co-creación que permitirá profundizar y priorizar estrategias de mejora para incluir las necesidades de las SCML que actualmente no se tienen en cuenta. En este tipo de técnicas, las SCML, los profesionales y el equipo investigador trabajan juntos para lograr los objetivos. Actualmente se está trabajando en el reclutamiento de participantes y la planificación de los las sesiones *online*. Otro objetivo de este proyecto incluye la identificación de trayectorias asistenciales en el SNS de las mujeres incluidas en la cohorte SURBCAN mediante minería de proceso (*process discovery techniques*) y la evaluación de la adherencia. En los últimos meses se ha escrito un artículo que se encuentra pendiente de enviar a una revista. Estos resultados servirán para describir el grado de adherencia a las principales recomendaciones de seguimiento dirigidas a las SCML en España, identificar puntos críticos en la atención así como caracterizar a las SCML con una baja adherencia a las recomendaciones. Estos resultados pueden ser útiles para desarrollar estrategias de seguimiento más eficientes. Hasta ahora, pocos estudios han utilizado datos del mundo real para evaluar la adherencia y aportar datos objetivos y consistentes con la realidad de la relación de las SCML con los servicios de salud.

En este sentido nos encontramos con un punto crítico relacionado con las opiniones divergentes de la atención a las SCML por parte de los profesionales de Atención Primaria y los especialistas. Para proponer e implementar nuevas estrategias de mejora de la atención es esencial la aprobación de los resultados y el compromiso de los proveedores de salud. El proyecto CONCEPT-SURBCAN contribuye a la estandarización del cuidado dirigido a las supervivientes de larga duración.

En relación a la investigación centrada en multimorbilidad y larga supervivencia de cáncer de mama aún quedan temas pendientes para conseguir trasladar los resultados de la investigación a la práctica clínica. Por un lado,

el importante porcentaje de SCML que pertenecen al patrón inespecífico plantea la necesidad de identificar cómo evoluciona este patrón a lo largo del tiempo de supervivencia, cómo debutan las enfermedades en él y qué impacto tiene en el estado de salud de las supervivientes. La posibilidad de identificar el debut de las enfermedades crónicas en determinadas edades facilita la propuesta de estrategias de prevención, establecer recomendaciones y proponer intervenciones de salud que afecten a la organización de los servicios sanitarios y de los estilos de vida. En esta línea parece esencial entender y describir la historia natural de la comorbilidad a través del análisis longitudinal así como la transición de un patrón a otro a lo largo del tiempo. Mediante técnicas no supervisadas se podría conseguir establecer la probabilidad de transición. Además, el conocimiento de estas trayectorias facilitaría el desarrollo de modelos pronóstico.

De los resultados de esta tesis también surge la necesidad de ampliar el conocimiento de los patrones de multimorbilidad en las supervivientes más jóvenes ya que la mayoría de estudios se centran en población adulta-anciana. Los enfoques existentes centrados en los pacientes con una sola enfermedad dominan la mayor parte de la formación médica, la investigación clínica y la atención hospitalaria, pero debe promoverse la relación entre Atención Primaria y especializada, proporcionando continuidad, coordinación y, sobre todo, un enfoque personal para las personas con multimorbilidad. Por lo tanto, se necesitan más ensayos con validez externa que examinen la eficacia en poblaciones más representativas para complementar los estudios existentes en poblaciones muy seleccionadas.

En definitiva, para crear una atención cada vez más personalizada dirigida a las SCML es necesario seguir investigando para comprender los factores de riesgo ambientales y de estilo de vida que subyacen a estos grupos de multimorbilidad, desarrollar herramientas para la identificación de las SCML adecuadas para la transición a Atención Primaria así como aquellas mujeres con baja adherencia y estudiar y actualizar nuevos modelos de seguimiento.

A grayscale photograph of a woman from the chest up, wearing a dark spaghetti-strap top. She is holding a white awareness ribbon in her right hand, which is positioned near her chest. The background is a plain, light color. The word "Bibliografia" is overlaid in the center of the image.

Bibliografia

8. Bibliografía

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021.
2. Cancer facts & figures 2021 Atlanta: American Cancer Society; 2021 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>].
3. Cardoso F, Harbeck N, Barrios CH, Bergh J, Cortes J, El Saghir N, et al. Research needs in breast cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(2):208-17.
4. Rubinstein EB, Miller WL, Hudson SV, Howard J, O'Malley D, Tsui J, et al. Cancer Survivorship Care in Advanced Primary Care Practices: A Qualitative Study of Challenges and Opportunities. *JAMA Intern Med*. 2017;177(12):1726-32.
5. Plan integral de atención a los largos supervivientes de cáncer. SEOM; 2017.
6. American Cancer S. National Cancer Survivorship Resource Center 2021 [Available from: <https://www.cancer.org/health-care-professionals/national-cancer-survivorship-resource-center.html>].
7. Bodai BI, Tusso P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *Perm J*. 2015;19(2):48-79.
8. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):611-35.
9. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition 2006 Washington, DC Committee on Cancer Survivorship, Improving Care and Quality of Life, National Cancer Policy Board, Institute of Medicine, and National Research Council. National Academies Press.
10. ¿Qué significa sobrevivencia? Serie de guías ESMO para pacientes. 2017.
11. Las cifras del cáncer en España 2020. SEOM; 2020.
12. Galceran J, Amejjide A, Carulla M, Mateos A, Quiros JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(7):799-825.
13. Chirlaque MD, Salmerón D, Galceran J, Amejjide A, Mateos A, Torrella A, et al. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(2):201-11.
14. McBride ML, Groome PA, Decker K, Kendell C, Jiang L, Whitehead M, et al. Adherence to quality breast cancer survivorship care in four Canadian provinces: a CanIMPACT retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):659.

15. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):31-42.
16. Henley SJ, Ward EM, Scott S, Ma J, Anderson RN, Firth AU, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer.* 2020;126(10):2225-49.
17. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1438-47.
18. Alba E CJ, BARón F, Rodríguez X, Blasco A, Escobar Y. Recomendaciones para el seguimiento de las mujeres supervivientes de cáncer de mama. *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)*; 2017.
19. Cleries R, Ameijide A, Marcos-Gragera R, Pareja L, Carulla M, Vilardell ML, et al. Predicting the cancer burden in Catalonia between 2015 and 2025: the challenge of cancer management in the elderly. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(5):647-57.
20. Pollan M, Michelena MJ, Ardanaz E, Izquierdo A, Sanchez-Perez MJ, Torrella A, et al. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 3:iii97-102.
21. Breast cancer facts & figures 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society; 2019.
22. Globocan 2020: Breast cancer fact sheet. International Agency for Research on Cancer (IARC)-World Health Organization; 2021.
23. Tsilidis KK, Papadimitriou N, Capothanassi D, Bamia C, Benetou V, Jenab M, et al. Burden of Cancer in a Large Consortium of Prospective Cohorts in Europe. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(10).
24. Cleries R, Rooney RM, Vilardell M, Espinas JA, Dyba T, Borrás JM. Assessing predicted age-specific breast cancer mortality rates in 27 European countries by 2020. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(3):313-21.
25. Breast cancer survival: Cancer Research UK; 2017 [Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/survival>].
26. Martín-Sánchez JC, Lunet N, González-Marrón A, Lidón-Moyano C, Matilla-Santander N, Cleries R, et al. Projections in Breast and Lung Cancer Mortality among Women: A Bayesian Analysis of 52 Countries Worldwide. *Cancer Res.* 2018;78(15):4436-42.
27. Danckert B, Horsbol TA, Andersen O, Dalton SO, Christensen J, Rasted M, et al. Registrations of Patients with Renal Cell Carcinoma in the Nationwide Danish Renal Cancer Database versus the Danish Cancer Registry: Data Quality, Completeness and Survival (DaRenCa Study-3). *Clin Epidemiol.* 2020;12:807-14.

28. Early breast cancer (preventing recurrence and improving survival): adjuvant bisphosphonates. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017.
29. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(5):363-85.
30. Cleries R, Ameijide A, Buxo M, Martinez JM, Marcos-Gragera R, Vilardell ML, et al. Long-term crude probabilities of death among breast cancer patients by age and stage: a population-based survival study in Northeastern Spain (Girona-Tarragona 1985-2004). *Clin Transl Oncol.* 2018;20(10):1252-60.
31. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23.
32. Jatoi I, Anderson WF, Jeong JH, Redmond CK. Breast cancer adjuvant therapy: time to consider its time-dependent effects. *J Clin Oncol.* 2011;29(17):2301-4.
33. Erbas B, Provenzano E, Armes J, Gertig D. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;97(2):135-44.
34. Sanders ME, Schuyler PA, Simpson JF, Page DL, Dupont WD. Continued observation of the natural history of low-grade ductal carcinoma in situ reaffirms proclivity for local recurrence even after more than 30 years of follow-up. *Mod Pathol.* 2015;28(5):662-9.
35. Punglia RS, Bifolck K, Golshan M, Lehman C, Collins L, Polyak K, et al. Epidemiology, Biology, Treatment, and Prevention of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS). *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2(4):pky063.
36. Visser LL, Groen EJ, van Leeuwen FE, Lips EH, Schmidt MK, Wesseling J. Predictors of an Invasive Breast Cancer Recurrence after DCIS: A Systematic Review and Meta-analyses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(5):835-45.
37. Ess SM, Herrmann C, Bouchardy C, Neyroud I, Rapiti E, Konzelmann I, et al. Impact of subtypes and comorbidities on breast cancer relapse and survival in population-based studies. *Breast.* 2018;41:151-8.
38. Hofvind S, Holen Å, Aas T, Roman M, Sebuødegård S, Akslen LA. Women treated with breast conserving surgery do better than those with mastectomy independent of detection mode, prognostic and predictive tumor characteristics. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(10):1417-22.
39. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *Lancet.* 2005;365(9472):1687-717.
40. Bird BR, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res.* 2008;14(1):14-24.

41. Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol.* 2003;42(5-6):532-45.
42. Noël G, Mazon JJ. [Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials]. *Cancer Radiother.* 2001;5(1):92-4.
43. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2231-47.
44. Recht A. Which breast cancer patients should really worry about radiation-induced heart disease--and how much? *J Clin Oncol.* 2006;24(25):4059-61.
45. Tamoxifen for early breast cancer. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(1):Cd000486.
46. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2007;9(1):R6.
47. Lumachi F, Brunello A, Maruzzo M, Basso U, Basso SM. Treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *Curr Med Chem.* 2013;20(5):596-604.
48. Kennecke HF, Olivotto IA, Speers C, Norris B, Chia SK, Bryce C, et al. Late risk of relapse and mortality among postmenopausal women with estrogen responsive early breast cancer after 5 years of tamoxifen. *Ann Oncol.* 2007;18(1):45-51.
49. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Puzstai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* 2009;14(4):320-68.
50. Vogelvang TE, van der Mooren MJ, Mijatovic V, Kenemans P. Emerging selective estrogen receptor modulators: special focus on effects on coronary heart disease in postmenopausal women. *Drugs.* 2006;66(2):191-221.
51. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med.* 2003;18(11):937-47.
52. Lash TL, Cronin-Fenton D, Ahern TP, Rosenberg CL, Lunetta KL, Silliman RA, et al. Breast cancer recurrence risk related to concurrent use of SSRI antidepressants and tamoxifen. *Acta Oncol.* 2010;49(3):305-12.
53. Desmarais JE, Looper KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(12):1688-97.
54. Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, Winer EP, Goldhirsch A. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):94-104.

55. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659-72.
56. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-84.
57. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev*. 2011;37(4):300-11.
58. Bilancia D, Rosati G, Dinota A, Germano D, Romano R, Manzione L. Lapatinib in breast cancer. *Ann Oncol*. 2007;18 Suppl 6:vi26-30.
59. Magne N, Chargari C, MacDermid D, Conforti R, Vedrine L, Spano JP, et al. Tomorrow's targeted therapies in breast cancer patients: what is the risk for increased radiation-induced cardiac toxicity? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;76(3):186-95.
60. Chen YY, Hsieh CI, Chung KP. Continuity of Care, Follow-Up Care, and Outcomes among Breast Cancer Survivors. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17).
61. Ong WL, Schouwenburg MG, van Bommel ACM, Stowell C, Allison KH, Benn KE, et al. A Standard Set of Value-Based Patient-Centered Outcomes for Breast Cancer: The International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) Initiative. *JAMA Oncol*. 2017;3(5):677-85.
62. Jacobs LA, Shulman LN. Follow-up care of cancer survivors: challenges and solutions. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):e19-e29.
63. Crabtree BF, Miller WL, Howard J, Rubinstein EB, Tsui J, Hudson SV, et al. Cancer Survivorship Care Roles for Primary Care Physicians. *Ann Fam Med*. 2020;18(3):202-9.
64. Decker K, Moineddin R, Kendell C, Urquhart R, Biswanger N, Groome P, et al. Changes in primary care provider utilization by phase of care for women diagnosed with breast cancer: a CanIMPACT longitudinal cohort study. *BMC Fam Pract*. 2019;20(1):161.
65. McCabe MS, Partridge AH, Grunfeld E, Hudson MM. Risk-based health care, the cancer survivor, the oncologist, and the primary care physician. *Semin Oncol*. 2013;40(6):804-12.
66. Salz T, Baxi SS, Raghunathan N, Onstad EE, Freedman AN, Moskowitz CS, et al. Are we ready to predict late effects? A systematic review of clinically useful prediction models. *Eur J Cancer*. 2015;51(6):758-66.
67. Pan K, Hurria A, Chlebowski RT. Breast cancer survivorship: state of the science. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018;168(3):593-600.
68. Moschetti I, Cinquini M, Lambertini M, Levaggi A, Liberati A. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(5):CD001768.

69. Jansana A, Posso M, Guerrero I, Prados-Torres A, Del Cura MI, Castells X, et al. Health care services use among long-term breast cancer survivors: a systematic review. *J Cancer Surviv.* 2019;13(3):477-93.
70. Khan N, Watson E, Rose P. Primary care consultation behaviours of long-term, adult survivors of cancer in the UK. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners.* 2011;61:197-9.
71. Nord C, Mykletun A, Thorsen L, Bjoro T, Fossa SD. Self-reported health and use of health care services in long-term cancer survivors. *Int J Cancer.* 2005;114(2):307-16.
72. Grunfeld E, Hodgson DC, Del Giudice ME, Moineddin R. Population-based longitudinal study of follow-up care for breast cancer survivors. *J Oncol Pract.* 2010;6(4):174-81.
73. van de Poll-Franse LV, Mols F, Vingerhoets AJ, Voogd AC, Roumen RM, Coebergh JW. Increased health care utilisation among 10-year breast cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2006;14(5):436-43.
74. Field TS, Doubeni C, Fox MP, Buist DS, Wei F, Geiger AM, et al. Under utilization of surveillance mammography among older breast cancer survivors. *J Gen Intern Med.* 2008;23(2):158-63.
75. Grunfeld E, Julian JA, Pond G, Maunsell E, Coyle D, Folkes A, et al. Evaluating survivorship care plans: results of a randomized, clinical trial of patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(36):4755-62.
76. Tucker Price S, Mims LD, Player MS, Berini C, Perkins S, Hughes Halbert C, et al. Cardiovascular Screening and Lipid Management in Breast Cancer Survivors. *J Am Board Fam Med.* 2020;33(6):894-902.
77. Zoberi K, Tucker J. Primary Care of Breast Cancer Survivors. *Am Fam Physician.* 2019;99(6):370-5.
78. Urquhart R, Folkes A, Babineau J, Grunfeld E. Views of breast and colorectal cancer survivors on their routine follow-up care. *Curr Oncol.* 2012;19(6):294-301.
79. Khan NF, Carpenter L, Watson E, Rose PW. Cancer screening and preventative care among long-term cancer survivors in the United Kingdom. *Br J Cancer.* 2010;102(7):1085-90.
80. Virgo KS, Lerro CC, Klabunde CN, Earle C, Ganz PA. Barriers to breast and colorectal cancer survivorship care: perceptions of primary care physicians and medical oncologists in the United States. *J Clin Oncol.* 2013;31(18):2322-36.
81. Khan NF, Mant D, Carpenter L, Forman D, Rose PW. Long-term health outcomes in a British cohort of breast, colorectal and prostate cancer survivors: a database study. *Br J Cancer.* 2011;105 Suppl 1:S29-37.
82. Rubin G, Berendsen A, Crawford SM, Dommert R, Earle C, Emery J, et al. The expanding role of primary care in cancer control. *Lancet Oncol.* 2015;16(12):1231-72.

83. Arriagada R, Le MG, Guinebretiere JM, Dunant A, Rochard F, Tursz T. Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2003;14(11):1617-22.
84. McCorkle R, Ercolano E, Lazenby M, Schulman-Green D, Schilling LS, Lorig K, et al. Self-management: Enabling and empowering patients living with cancer as a chronic illness. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(1):50-62.
85. Global strategy and action plan on ageing and health. World Health Organization; 2017.
86. Bases conceptuals i model d'atenció per a les persones fràgils, amb cronicitat completa (PCC) o avançada (MACA). Barcelona: Programa de prevenció i atenció a la cronicitat pla director socio sanitària i direcció estratègica d'atenció primària. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.; 202.
87. Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hanco-Saavedra J, Poblador-Plou B, van den Akker M. Multimorbidity patterns: a systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(3):254-66.
88. Ng HS, Vitry A, Koczwara B, Roder D, McBride ML. Patterns of comorbidities in women with breast cancer: a Canadian population-based study. *Cancer Causes Control.* 2019;30(9):931-41.
89. Derks MGM, Blok EJ, Seynaeve C, Nortier JWR, Kranenbarg EM, Liefers GJ, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in women with postmenopausal early breast cancer (TEAM): 10-year follow-up of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1211-20.
90. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(17):1293-305.
91. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(8):e30-e66.
92. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v277-82.
93. Gulati M, Mulvagh SL. The connection between the breast and heart in a woman: Breast cancer and cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 2018;41(2):253-7.
94. Yu AF, Jones LW. Breast cancer treatment-associated cardiovascular toxicity and effects of exercise countermeasures. *Cardiooncology.* 2016;2:1.
95. Kanyilmaz G, Aktan M, Koc M, Demir H, Demir LS. Radiation-induced hypothyroidism in patients with breast cancer: a retrospective analysis of 243 cases. *Med Dosim.* 2017;42(3):190-6.

96. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2013;20(12):1301-9.
97. Buttros Dde A, Nahas EA, Vespoli Hde L, Uemura G, de Almeida Bda R, Nahas-Neto J. Risk of metabolic syndrome in postmenopausal breast cancer survivors. *Menopause*. 2013;20(4):448-54.
98. Lange M, Joly F, Vardy J, Ahles T, Dubois M, Tron L, et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1925-40.
99. Molina JR, Barton DL, Loprinzi CL. Chemotherapy-induced ovarian failure: manifestations and management. *Drug Saf*. 2005;28(5):401-16.
100. Bouvard B, Chatelais J, Soulié P, Hoppé E, Saulnier P, Capitain O, et al. Osteoporosis treatment and 10 years' oestrogen receptor+ breast cancer outcome in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors. *Eur J Cancer*. 2018;101:87-94.
101. Rachner TD, Coleman R, Hadji P, Hofbauer LC. Bone health during endocrine therapy for cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(11):901-10.
102. Jones T, Duquette D, Underhill M, Ming C, Mendelsohn-Victor KE, Anderson B, et al. Surveillance for cancer recurrence in long-term young breast cancer survivors randomly selected from a statewide cancer registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;169(1):141-52.
103. Koch L, Jansen L, Herrmann A, Stegmaier C, Holleczer B, Singer S, et al. Quality of life in long-term breast cancer survivors - a 10-year longitudinal population-based study. *Acta Oncol*. 2013;52(6):1119-28.
104. Henry NL, Stearns V, Flockhart DA, Hayes DF, Riba M. Drug interactions and pharmacogenomics in the treatment of breast cancer and depression. *Am J Psychiatry*. 2008;165(10):1251-5.
105. Esplen MJ, Wong J, Warner E, Toner B. Restoring Body Image After Cancer (ReBIC): Results of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):749-56.
106. Paterson CL, Lengacher CA, Donovan KA, Kip KE, Toftagen CS. Body Image in Younger Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *Cancer Nurs*. 2016;39(1):E39-58.
107. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):43-73.
108. Estrategia para el abordaje de la cronicidad en el sistema nacional de salud. Informe de evaluación y líneas prioritarias de actuación.: Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad.; 2019.

-
109. Tyack Z, Frakes KA, Barnett A, Cornwell P, Kuys S, McPhail S. Predictors of health-related quality of life in people with a complex chronic disease including multimorbidity: a longitudinal cohort study. *Qual Life Res.* 2016;25(10):2579-92.
 110. Guisado-Clavero M, Roso-Llorach A, Lopez-Jimenez T, Pons-Vigues M, Foguet-Boreu Q, Munoz MA, et al. Multimorbidity patterns in the elderly: a prospective cohort study with cluster analysis. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):16.
 111. Gimeno-Miguel A, Gracia Gutiérrez A, Poblador-Plou B, Coscollar-Santaliestra C, Pérez-Calvo JI, Divo MJ, et al. Multimorbidity patterns in patients with heart failure: an observational Spanish study based on electronic health records. *BMJ Open.* 2019;9(12):e033174.
 112. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37-43.
 113. Boyd CM, Fortin M. Future of Multimorbidity Research: How Should Understanding of Multimorbidity Inform Health System Design? *Public Health Reviews.* 2010;32(2):451-74.
 114. Mair FS, Gallacher KI. Multimorbidity: what next? *British Journal of General Practice.* 2017;67(659):248-9.
 115. Tran VT, Barnes C, Montori VM, Falissard B, Ravaud P. Taxonomy of the burden of treatment: a multi-country web-based qualitative study of patients with chronic conditions. *BMC Med.* 2015;13:115.
 116. Deruaz-Luyet A, N'Goran AA, Senn N, Bodenmann P, Pasquier J, Widmer D, et al. Multimorbidity and patterns of chronic conditions in a primary care population in Switzerland: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2017;7(6):e013664.
 117. Salisbury C, Johnson L, Purdy S, Valderas JM, Montgomery AA. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2011;61(582):e12-21.
 118. Violan C, Roso-Llorach A, Foguet-Boreu Q, Guisado-Clavero M, Pons-Vigues M, Pujol-Ribera E, et al. Multimorbidity patterns with K-means nonhierarchical cluster analysis. *BMC Fam Pract.* 2018;19(1):108.
 119. Calderón-Larrañaga A, Vetrano DL, Onder G, Gimeno-Feliu LA, Coscollar-Santaliestra C, Carfí A, et al. Assessing and Measuring Chronic Multimorbidity in the Older Population: A Proposal for Its Operationalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(10):1417-23.
 120. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD): World Health Organization; 2021 [Available from: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>].
-

121. La Clasificación Internacional de la Atención Primaria, CIAP-2, traducida al castellano Madrid: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC); 2007 [Available from: <https://www.semfy.com/la-clasificacion-internacional-de-la-atencion-primaria-ciap-2-traducida-al-castellano/>].
122. Okkes IM, Becker HW, Bernstein RM, Lamberts H. The March 2002 update of the electronic version of ICPC-2. A step forward to the use of ICD-10 as a nomenclature and a terminology for ICPC-2. *Fam Pract*. 2002;19(5):543-6.
123. Birkhead GS. Successes and Continued Challenges of Electronic Health Records for Chronic Disease Surveillance. *Am J Public Health*. 2017;107(9):1365-7.
124. Roso-Llorach A, Violan C, Foguet-Boreu Q, Rodríguez-Blanco T, Pons-Vigues M, Pujol-Ribera E, et al. Comparative analysis of methods for identifying multimorbidity patterns: a study of 'real-world' data. *BMJ Open*. 2018;8(3):e018986.
125. Bernabeu-Wittel M, Alonso-Coello P, Rico-Blázquez M, Rotaeche del Campo R, Sánchez Gómez S, Casariego Vales E. Desarrollo de guías de práctica clínica en pacientes con comorbilidad y pluripatología. *Atención Primaria*. 2014;46(7):385-92.
126. Onder G, Bernabei R, Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A. Facing multimorbidity in the precision medicine era. *Mech Ageing Dev*. 2020;190:111287.
127. Vetrano DL, Roso-Llorach A, Fernandez S, Guisado-Clavero M, Violan C, Onder G, et al. Twelve-year clinical trajectories of multimorbidity in a population of older adults. *Nat Commun*. 2020;11(1):3223.
128. Ioakeim-Skoufa I, Poblador-Plou B, Carmona-Pérez J, Díez-Manglano J, Navickas R, Gimeno-Feliu LA, et al. Multimorbidity Patterns in the General Population: Results from the EpiChron Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12).
129. Palmer K, Marengoni A, Forjaz MJ, Jureviciene E, Laatikainen T, Mammarella F, et al. Multimorbidity care model: Recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). *Health Policy*. 2018;122(1):4-11.
130. Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu LA, González-Rubio F, Poncel-Falcó A, et al. Multimorbidity patterns in primary care: interactions among chronic diseases using factor analysis. *PLoS One*. 2012;7(2):e32190.
131. Keats MR, Cui Y, DeClercq V, Grandy SA, Sweeney E, Dummer TJB. Burden of multimorbidity and polypharmacy among cancer survivors: a population-based nested case-control study. *Support Care Cancer*. 2021;29(2):713-23.
132. Hughes LD, McMurdo ME, Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing*. 2013;42(1):62-9.
133. Whitty CJM, MacEwen C, Goddard A, Alderson D, Marshall M, Calderwood C, et al. Rising to the challenge of multimorbidity. *BMJ*. 2020;368:l6964.

134. Alvarez-Salvago F, Galiano-Castillo N, Arroyo-Morales M, Cruz-Fernandez M, Lozano-Lozano M, Cantarero-Villanueva I. Health status among long-term breast cancer survivors suffering from higher levels of fatigue: a cross-sectional study. *Support Care Cancer*. 2018;26(10):3649-58.
135. Baena-Cañada JM, Ramírez-Daffós P, Cortés-Carmona C, Rosado-Varela P, Nieto-Vera J, Benítez-Rodríguez E. Follow-up of long-term survivors of breast cancer in primary care versus specialist attention. *Fam Pract*. 2013;30(5):525-32.
136. Brusselsaers N, Lagergren J. The Charlson Comorbidity Index in Registry-based Research. *Methods Inf Med*. 2017;56(5):401-6.
137. Bannay A, Chaignot C, Blotière PO, Basson M, Weill A, Ricordeau P, et al. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care*. 2016;54(2):188-94.
138. Starfield B, Weiner J, Mumford L, Steinwachs D. Ambulatory care groups: a categorization of diagnoses for research and management. *Health Serv Res*. 1991;26(1):53-74.
139. Clinical Classifications Software (CCS) for ICD-10-PCS Rockville: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). Agency for Healthcare Research and Quality; 2019 [Available from: <https://www.hcup-us.ahrq.gov/toolssoftware/ccs10/ccs10.jsp>].
140. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. 1968;16(5):622-6.
141. Sinnige J, Braspenning J, Schellevis F, Stirbu-Wagner I, Westert G, Korevaar J. The prevalence of disease clusters in older adults with multiple chronic diseases--a systematic literature review. *PLoS One*. 2013;8(11):e79641.
142. Diederichs C, Berger K, Bartels DB. The measurement of multiple chronic diseases--a systematic review on existing multimorbidity indices. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(3):301-11.
143. Willadsen TG, Bebe A, Køster-Rasmussen R, Jarbøl DE, Guassora AD, Waldorff FB, et al. The role of diseases, risk factors and symptoms in the definition of multimorbidity - a systematic review. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(2):112-21.
144. Zhang Z, Murtagh F, Van Poucke S, Lin S, Lan P. Hierarchical cluster analysis in clinical research with heterogeneous study population: highlighting its visualization with R. *Ann Transl Med*. 2017;5(4):75.
145. Whitty CJM, Watt FM. Map clusters of diseases to tackle multimorbidity. *Nature*. 2020;579(7800):494-6.
146. Ibarra-Castillo C, Guisado-Clavero M, Violan-Fors C, Pons-Vigues M, Lopez-Jimenez T, Roso-Llorach A, et al. Survival in relation to multimorbidity patterns in older adults in primary care in Barcelona, Spain (2010-2014): a longitudinal study based on electronic health records. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72(3):185-92.

147. Snyder CF, Frick KD, Peairs KS, Kantsiper ME, Herbert RJ, Blackford AL, et al. Comparing care for breast cancer survivors to non-cancer controls: a five-year longitudinal study. *J Gen Intern Med.* 2009;24(4):469-74.
148. Hudson SV, Ohman-Strickland PA, Bator A, O'Malley D, Gundersen D, Lee HS, et al. Breast and prostate cancer survivors' experiences of patient-centered cancer follow-up care from primary care physicians and oncologists. *J Cancer Surviv.* 2016;10(5):906-14.
149. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Bmj.* 2009;339:b2700.
150. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919.
151. Zeng X, Zhang Y, Kwong JS, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. *J Evid Based Med.* 2015;8(1):2-10.
152. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Int J Surg.* 2014;12(12):1500-24.
153. Benchimol EI, Smeeth L, Guttmann A, Harron K, Moher D, Petersen I, et al. The Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med.* 2015;12(10):e1001885.
154. Jansana A, Del Cura I, Prados-Torres A, Sanz Cuesta T, Poblador-Plou B, Gimeno Miguel A, et al. Use of real-world data to study health services utilisation and comorbidities in long-term breast cancer survivors (the SURBCAN study): study protocol for a longitudinal population-based cohort study. *BMJ Open.* 2020;10(9):e040253.
155. DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA AMM – PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS: The World Medical Association; 2017 [Available from: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>].
156. Nekhlyudov L, O'Malley D M, Hudson SV. Integrating primary care providers in the care of cancer survivors: gaps in evidence and future opportunities. *Lancet Oncol.* 2017;18(1):e30-e8.
157. Chopra I, Chopra A. Follow-up care for breast cancer survivors: improving patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas.* 2014;5:71-85.
158. Earle CC, Neville BA. Under use of necessary care among cancer survivors. *Cancer.* 2004;101(8):1712-9.

159. Snyder CF, Frick KD, Kantsiper ME, Peairs KS, Herbert RJ, Blackford AL, et al. Prevention, screening, and surveillance care for breast cancer survivors compared with controls: changes from 1998 to 2002. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1054-61.
160. Potosky AL, Han PK, Rowland J, Klabunde CN, Smith T, Aziz N, et al. Differences between primary care physicians' and oncologists' knowledge, attitudes and practices regarding the care of cancer survivors. *J Gen Intern Med*. 2011;26(12):1403-10.
161. Mittmann N, Beglaryan H, Liu N, Seung SJ, Rahman F, Gilbert J, et al. Examination of Health System Resources and Costs Associated With Transitioning Cancer Survivors to Primary Care: A Propensity-Score-Matched Cohort Study. *J Oncol Pract*. 2018;Jop1800275.
162. Grunfeld E, Levine MN, Julian JA, Coyle D, Szechtman B, Mirsky D, et al. Randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. *J Clin Oncol*. 2006;24(6):848-55.
163. Kimman ML, Dirksen CD, Voogd AC, Falger P, Gijzen BC, Thuring M, et al. Economic evaluation of four follow-up strategies after curative treatment for breast cancer: results of an RCT. *Eur J Cancer*. 2011;47(8):1175-85.
164. Freedman RA, Keating NL, Pace LE, Lii J, McCarthy EP, Schonberg MA. Use of Surveillance Mammography Among Older Breast Cancer Survivors by Life Expectancy. *J Clin Oncol*. 2017;35(27):3123-30.
165. Risendal BC, Sedjo RL, Giuliano AR, Vadaparampil S, Jacobsen PB, Kilbourn K, et al. Surveillance and beliefs about follow-up care among long-term breast cancer survivors: a comparison of primary care and oncology providers. *J Cancer Surviv*. 2016;10(1):96-102.
166. Grunfeld E, Moineddin R, Gunraj N, Del Giudice ME, Hodgson DC, Kwon JS, et al. Cancer screening practices of cancer survivors: population-based, longitudinal study. *Can Fam Physician*. 2012;58(9):980-6.
167. Duffy CM, Clark MA, Allsworth JE. Health maintenance and screening in breast cancer survivors in the United States. *Cancer Detect Prev*. 2006;30(1):52-7.
168. Lu W, Jansen L, Schaapveld M, Baas PC, Wiggers T, De Bock GH. Underuse of long-term routine hospital follow-up care in patients with a history of breast cancer? *BMC Cancer*. 2011;11:279.
169. Hsieh E, Wang Q, Zhang R, Niu X, Xia W, Fraenkel L, et al. Vertebral fractures among breast cancer survivors in China: a cross-sectional study of prevalence and health services gaps. *BMC Cancer*. 2018;18(1):104.
170. Vachon E, Krueger E, Champion VL, Haggstrom DA, Cella D, Cohee AA. The impact of fear of cancer recurrence on healthcare utilization among long-term breast cancer survivors recruited through ECOG-ACRIN trials. *Psychooncology*. 2021;30(3):279-86.

171. Glenn BA, Nonzee NJ, Hamilton AS, Tieu L, Maxwell AE, Crespi CM, et al. Cancer surveillance and preventive services in a diverse sample of breast and colorectal cancer survivors. *J Cancer Surviv.* 2021;15(2):213-23.
172. Kendell C, Decker KM, Groome PA, McBride ML, Jiang L, Krzyzanowska MK, et al. Use of physician services during the survivorship phase: a multi-province study of women diagnosed with breast cancer. *Curr Oncol.* 2017;24(2):81-9.
173. Ruddy KJ, Sangaralingham L, Freedman RA, Mougalian SS, Neuman H, Greenberg C, et al. Adherence to Guidelines for Breast Surveillance in Breast Cancer Survivors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(5):526-34.
174. Gupta S, Cole AP, Marchese M, Wang Y, Speed JM, Fletcher SA, et al. Use of Preventive Health Services Among Cancer Survivors in the U.S. *Am J Prev Med.* 2018;55(6):830-8.
175. Cleries R, Buxo M, Yasui Y, Marcos-Gragera R, Martinez JM, Ameijide A, et al. Estimating long-term crude probability of death among young breast cancer patients: a Bayesian approach. *Tumori.* 2016;102(6):555-61.
176. Dal Maso L, Guzzinati S, Buzzoni C, Capocaccia R, Serraino D, Caldarella A, et al. Long-term survival, prevalence, and cure of cancer: a population-based estimation for 818 902 Italian patients and 26 cancer types. *Ann Oncol.* 2014;25(11):2251-60.
177. Muradali D, Kennedy EB, Eisen A, Holloway CMB, Smith CR, Chiarelli AM. Breast screening for survivors of breast cancer: A systematic review. *Prev Med.* 2017;103:70-5.
178. Corkum M, Urquhart R, Kephart G, Hayden JA, Porter G. Breast and cervical cancer screening behaviours among colorectal cancer survivors in Nova Scotia. *Curr Oncol.* 2014;21(5):e670-7.
179. Urquhart R, Lethbridge L, Porter GA. Patterns of cancer centre follow-up care for survivors of breast, colorectal, gynecologic, and prostate cancer. *Curr Oncol.* 2017;24(6):360-6.
180. Heo J, Chun M, Oh YT, Noh OK, Kim L. Metabolic comorbidities and medical institution utilization among breast cancer survivors: a national population-based study. *Korean J Intern Med.* 2020;35(2):421-8.
181. Coughlin SS, Ayyala D, Majeed B, Cortes L, Kapuku G. Cardiovascular Disease among Breast Cancer Survivors. *Cardiovasc Disord Med.* 2020;2(1).
182. Violán C, Fernández-Bertolín S, Guisado-Clavero M, Foguet-Boreu Q, Valderas JM, Vidal Manzano J, et al. Five-year trajectories of multimorbidity patterns in an elderly Mediterranean population using Hidden Markov Models. *Sci Rep.* 2020;10(1):16879.
183. Jindai K, Nielson CM, Vorderstrasse BA, Quiñones AR. Multimorbidity and Functional Limitations Among Adults 65 or Older, NHANES 2005-2012. *Prev Chronic Dis.* 2016;13:E151.

-
184. Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, Routledge PA, Carter B. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174730.
 185. Kujanpää T, Jokelainen J, Auvinen J, Timonen M. Generalised anxiety disorder symptoms and utilisation of health care services. A cross-sectional study from the «Northern Finland 1966 Birth Cohort». *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(2):151-8.
 186. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Davis JM, 3rd, Thorneau TM, et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3583-7.
 187. Barbour KE, Lui LY, Nevitt MC, Murphy LB, Helmick CG, Theis KA, et al. Hip Osteoarthritis and the Risk of All-Cause and Disease-Specific Mortality in Older Women: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1798-805.
 188. Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thumé E, Facchini LA. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;67:130-8.
 189. Resultats de l'enquesta de salut de Catalunya (ESCA): Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020 [cited 2021. Available from: https://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/estadistiques_sanitaries/enquestes/esca/resultats_enquesta_salut_catalunya/.
 190. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, Zhang Y, Ahmed I, Piper T, et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. *Ann Oncol*. 2019;30(11):1776-83.
 191. Cantarero-Prieto D, Pascual-Sáez M, Gonzalez-Prieto N. Effect of having private health insurance on the use of health care services: the case of Spain. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):716.
 192. Sarfati D. Review of methods used to measure comorbidity in cancer populations: no gold standard exists. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(9):924-33.
-

A woman with shoulder-length brown hair is shown from the chest up, wearing a black spaghetti-strap top. She is holding a white awareness ribbon in her right hand, which is positioned near her chest. The background is a plain, light-colored wall. The word "Anexos" is printed in a bold, black, serif font across the center of the image, overlapping the woman's chest and the ribbon.

Anexos

Anexos

Anexo 1. Comunicaciones a congresos derivadas de los artículos de esta tesis

- Uso de servicios sanitarios y comorbilidades en supervivientes de cáncer de mama de larga duración: Protocolo del Proyecto SURBCAN. Jansana A, et al. XXXIX Congreso de la semFYC (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria). Málaga, Spain. May 2018 (oral communication).

Seleccionada como una de las mejores 10 comunicaciones presentadas en el congreso.

- Health care services use among long-term breast cancer survivors: a systematic review. Jansana A, et al. XXXVII Reunión Annual de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE). Lisboa, Portugal. Sep 2018 (oral communication).
- Mortality in long-term breast cancer survivors. Jansana A, et al. XXXVIII Reunión Annual de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE). Oviedo, Spain. Sep 2019 (oral communication).
- Evaluation of the use of primary care and hospital care in long-term breast cancer survivors: a longitudinal study based on real-world data. Jansana A, et al. European Breast Cancer Conference (EBCC 12). On-line congress. October 2020 (poster).
- Uso de servicios de salud en supervivientes de cáncer de mama de larga duración. Jansana A, et al. I Congreso Virtual de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) y da Associação Portuguesa de Epidemiologia (APE). Online congress. October 2020 (video).
- Perfil de comorbilidades en una cohorte de supervivientes de cáncer de mama de larga duración. Jansana A, et al. I Congreso Virtual de la

Sociedad Española de Epidemiología (SEE) y da Associação Portuguesa de Epidemiologia (APE). Online congress. October 2020 (online oral communication).

- Multimorbidity patterns among long-term breast cancer survivors: a Spanish population-based study. Jansana A, et al. 17th St.Gallen International Breast Cancer Conference. The Breast 56S1: S17–S90. March 2021 (poster).
- Adherence to follow-up recommendation guidelines in long term breast cancer survivors, a SURBCAN cohort analysis using administrative databases. Santia P, et al. 17th St.Gallen International Breast Cancer Conference. The Breast 56S1: S80–S81. March 2021 (poster).
- Impact of multimorbidity clusters on primary care and hospital use among long-term breast cancer survivors: results from the SURBCAN study. Jansana A, et al. Ca-PRI: The cancer and primary care research international network. June 2021 (online oral communication).
- Mortalidad y uso de servicios de salud según patrones de multimorbilidad en supervivientes de cáncer de mama de larga duración. Jansana A, et al. XXXIX Reunión Anual de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) y XVI Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia (APE). León, Spain. Sep 2021 (oral communication).
- Adherencia a las recomendaciones de seguimiento en largas supervivientes de cáncer de mama. Análisis de la cohorte SURBCAN. Santia P, et al. XXXIX Reunión Anual de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) y XVI Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia (APE). León, Spain. Sep 2021 (oral communication).

Anexo 2. Otros artículos elaborados durante la tesis doctoral

Title: Adherence of long-term breast cancer survivors to follow-up care guidelines: a study based on real-world data from the SURBCAN cohort.

Authors: Paula Santiá, Anna Jansana, Isabel del Cura, Maria Padilla-Ruiz, Laia Domingo, Mercè Comas, Teresa Sanz, Talita Duarte-Salles, Maximino Redondo, Berta Ibañez, Alexandra Prados-Torres, Xavier Castells, Maria Sala*, Grupo SURBCAN.

Abstract

Purpose: To describe adherence to follow-up recommendations in long-term breast cancer survivors (LTBCS) of the SURBCAN Cohort, and identify factors associated with adherence.

Methods: Women diagnosed with incident breast cancer in three regions of Spain, between 2000-2006 were identified through hospital tumour registries and linked across administrative health datasets. Women with at least one contact to primary care during study period (2012-2016) were included. Adherence to visits and surveillance imaging were calculated by year of survival and through complete follow-up. Logistic regression models were fitted to depict the association between adherence and possible predictors.

Results: 2079 LTBCS were followed for 4.97 years median. 23.6% had survived ≥ 10 years at baseline. Annual contact rate to any cancer-related physician and to mammogram were 10.6 and 0.73, respectively. We found adherence to recommendations decreased over time. 20.5% LTBCS had no visit or image for at least half of follow-up and 36.7% had no visit or mammogram for the same period. Multivariate analysis showed age at diagnosis, years of survival, treatment received, final vital status, and deprivation index were associated with adherence to recommendations. We could

not show an association between adherence and health coverage, risk of recurrence or comorbidity burden.

Conclusion: We identified women underusing surveillance visits and tests. Special attention should be given to youngest and eldest women at diagnosis and those with more years of survival.

Anexo 3. Actividades realizadas por la doctoranda durante el transcurso de la tesis doctoral

- Redacción del protocolo de estudio SURBCAN, del protocolo de calidad y del protocolo de variables.
- Construcción de la base de datos del estudio SURBCAN. Validación y depuración de la base de datos.
- Coordinación del trabajo de campo del estudio SURBCAN: organización de reuniones con el equipo investigador, gestión de la base de datos, resolución de dudas y sugerencias por parte del equipo investigador.
- Análisis estadístico de los manuscritos incluidos en esta tesis.
- Redacción de los manuscritos incluidos en esta tesis.
- Apoyo en la realización de dos Trabajos de fin de Máster relacionados con el proyecto SURBCAN (Máster en Salud Pública)
- Estancia REDISSEC en el grupo Epichon en Zaragoza (Hospital Miguel Servet) en Febrero de 2020. Esta estancia permitió llevar a cabo la fusión de las codificaciones diagnósticas a una sola codificación dado que el grupo receptor es experto en este tema y forma parte de la cohorte SURBCAN.

- Participación en el Proyecto de investigación «Comorbilidades y uso de servicios sanitarios en mujeres que han sobrevivido al cáncer de mama 5 años o más» (PI16/00244): redacción del protocolo, reclutamiento para los grupos de Co-Creación de profesionales y supervivientes de cáncer de mama, apoyo en el análisis de resultados.
- Realización de seminarios interno del servicio de Epidemiología y evaluación del Hospital del mar a dedicados a presentar resultados descriptivos del Proyecto SURBCAN (1hora).
- Apoyo en la realización de análisis estadísticos y participación en la elaboración de manuscrito de un asociado clínico (L.Blay).



«Cancer is a word,
not a sentence»

**Evaluación del uso de servicios de salud
y de patrones de multimorbilidad en supervivientes
de cáncer de mama de larga duración.**

PhD Thesis

Author:
Anna Jansana Riera
ajansana@imim.es

UAB, Universitat Autònoma de Barcelona
Departamento de Pediatría, Obstetrícia y Ginecología, Medicina
Preventiva y Salud Pública
Institut Hospital del Mar de Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona

Diseño gráfico y maquetación:
Lluís Sanosa i Valls
lluis@sanosa.cat / sanosa.cat

©de la fotografía de la cubierta:
Anna Tarazevich/Pexels

1a Edición
Barcelona, septiembre 2021



Doctorado en Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública

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

UAB

**Universitat Autònoma
de Barcelona**



**Institut Hospital del Mar
d'investigacions Mèdiques**