



**PRESENTACIÓN DE UN MODELO DE DECISIÓN  
BAYESIANO PARA EL TRATAMIENTO DEL  
CARCINOMA DUCTAL IN SITU (CDIS) DE MAMA.**



**Tesis Doctoral**

Doctoranda:

**TATIANA BELDA IBÁÑEZ**

Directores:

**DRA. M<sup>a</sup> JULIA GIMÉNEZ CLIMENT**

**DR. JUAN MIGUEL GARCÍA GÓMEZ**

**DR. JOSÉ LUIS PONCE MARCO**

Universitat de València, Facultat de Medicina i Odontología, Departamento de Cirugía.

Valencia, Noviembre de 2015



## *Cursos de doctorado*

CURSOS DE DOCTORADO CURSADOS (CÓDIGO):

CURSO SOBRE CIRUGÍA DE CUELLO Y CIRUGÍA ENDOCRINOLÓGICA  
(26024)

ESTADO ACTUAL DE LA CIRUGÍA TORÁCICA (26025)

CIRUGÍA GENERAL Y DEL APARATO DIGESTIVO (26026)

AVANCES EN COLOPROCTOLOGÍA (26028)

AVANCES EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA INFANTIL Y TRAUMATOLOGÍA  
(26030)

AVANCES EN UROLOGÍA (26032)

ACTUALIZACIÓN EN CIRUGÍA CARDIOVASCULAR (26033)

PERIODO DE INVESTIGACIÓN:

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN III, CURSO 2007, CALIFICACIÓN EXCELENTE



*A Rafa con todo mi amor.*

*A mi familia, a Imma y a Eva  
que también forman parte de  
ella.*



# ***Agradecimientos***

*A mis directores de tesis:*

- *Dra. M<sup>a</sup> Julia Giménez Climent por tratarme siempre con optimismo y cercanía, por ser una excelente profesional, por pensar en mi para este trabajo de investigación y por su disponibilidad siempre incondicional.*

- *Dr. Juan Miguel García-Gómez, por sus explicaciones sobre sucesos observados e inciertos, su paciente actitud y comprensión en las múltiples reuniones.*

- *Dr. José Luis Ponce Marco, por aceptar ser codirector y facilitarme el camino.*

*A mi hermano por convencerme de que era una muy buena idea, por ayudarme en todo y por estar ahí siempre.*

*A Ernesto, por embarcarse conmigo.*

*A Salva y Alfonso por creer en esta idea y por esforzarse para que pudiera desarrollarse.*

*Al personal de Archivos del IVO por hacerme un “hueco” y hacerme más fácil y cómodo el trabajo.*

*A Carlos Serra, Paco Arlandis y María Martínez por su apoyo y confianza.*





# I. Índice General

<b>I. ÍNDICE GENERAL .....</b>	<b>I</b>
<b>II. ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>V</b>
<b>III. ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>VII</b>
<b>IV. NOTACIÓN Y ABREVIATURAS .....</b>	<b>IX</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>13</b>
1.1. EPIDEMIOLOGÍA .....	14
1.2. FACTORES DE RIESGO .....	14
1.2.1. <i>Historia familiar</i> .....	15
1.2.2. <i>Alteraciones genéticas</i> .....	16
1.2.3. <i>Antecedentes personales de lesiones mamarias</i> .....	17
1.2.4. <i>Clasificación histológica de los tumores de mama</i> .....	21
1.2.5. <i>Factores pronósticos</i> .....	32
1.3. PROGRESIÓN Y DISEMINACIÓN DEL CARCINOMA DE MAMA.....	43
1.3.1. <i>Evolución y progresión del CDIS</i> .....	45
1.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CARCINOMA DE MAMA: EVOLUCIÓN HISTÓRICA.....	46
1.4.1. <i>Evolución histórica</i> .....	46
1.4.2. <i>Mastectomía radical ampliada</i> .....	47
1.4.3. <i>Mastectomía radical modificada</i> .....	48
1.4.4. <i>Mastectomía simple</i> .....	48
1.4.5. <i>Tratamiento conservador</i> .....	50
1.4.6. <i>Biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC)</i> .....	51
1.5. TRATAMIENTO ADYUVANTE.....	54
1.5.1. <i>Quimioterapia</i> .....	56
1.5.2. <i>Hormonoterapia</i> .....	56
1.5.3. <i>Radioterapia</i> .....	57
1.5.4. <i>Trastuzumab</i> .....	58
1.5.5. <i>Otros</i> .....	58
1.6. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA .....	59
1.7. SISTEMAS DE AYUDA A LA DECISIÓN.....	60
<b>2. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>63</b>
<b>3. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>65</b>



<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>67</b>
<b>5. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>69</b>
5.1. CENTROS E INVESTIGACIÓN IMPLICADOS EN EL ESTUDIO .....	69
5.2. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	71
5.3. PLAN DE TRABAJO .....	71
5.4. RECURSOS PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO Y ASIGNACIÓN DE TAREAS .....	72
5.5. ESTUDIOS IMPORTANTES SOBRE EL TRATAMIENTO EN EL CDIS.....	74
5.6. TAMAÑO DE LA MUESTRA PREVISTO Y MÉTODOS PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS.....	75
5.7. METODOLOGÍA.....	76
5.7.1. <i>Definiciones de probabilidad</i> .....	77
5.7.2. <i>Conceptos de la teoría Bayesiana</i> .....	79
5.7.3. <i>La decisión secuencial a través de la teoría de decisión Bayesiana</i> .....	84
5.7.4. <i>Inclusión de las características de las pacientes en la estimación de sucesos inciertos</i> ....	87
5.7.5. <i>Definición basada en la evidencia de la función de utilidad de una consecuencia</i> .....	88
5.7.6. <i>Diseño del Árbol de Decisión</i> .....	94
5.8. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y RECOGIDA DE DATOS DE LAS PACIENTES .....	95
5.9. ASPECTOS ÉTICOS Y DE PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES .....	98
5.9.1. <i>Consentimiento informado y confidencialidad</i> .....	98
5.9.2. <i>Control de calidad</i> .....	99
5.9.3. <i>Evaluación del riesgo-beneficio</i> .....	101
5.9.4. <i>CEIC evaluador</i> .....	102
5.10. APLICACIÓN DE LOS DATOS A LA PRÁCTICA CLÍNICA .....	102
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>105</b>
6.1. ANÁLISIS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA NCCN 2015.VERSIÓN1 .....	105
6.2. CREACIÓN DEL ÁRBOL DE DECISIÓN.....	105
6.3. ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS RELEVANTES PARA EL AD.....	108
6.4. CREACIÓN DEL MODELO.....	123
6.4.1. <i>Estimación de la utilidad basada en la evidencia</i> .....	123
6.4.2. <i>Inclusión de las características de las pacientes para la estimación de eventos inciertos</i> .....	124
6.4.3. <i>Validación del modelo con la evidencia científica</i> .....	127
6.4.4. <i>Creación del software del modelo</i> .....	132
6.5. RECOGIDA DE DATOS DE LAS PACIENTES.....	137
6.6. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS DE LAS PACIENTES .....	138
6.6.1. <i>Variables continuas</i> .....	138
6.6.2. <i>Variables discretas</i> .....	144
6.6.3. <i>Análisis de supervivencia</i> .....	155
6.6.4. <i>Análisis de recidiva</i> .....	157



<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>161</b>
7.1. ESTADO ACTUAL DEL CDIS Y CONTROVERSIAS.....	161
7.1.1. <i>Sobrediagnóstico y sobretratamiento</i> .....	161
7.1.2. <i>Tratamiento adyuvante en el CDIS</i> .....	163
7.1.3. <i>Heterogeneidad del CDIS</i> .....	165
7.2. SISTEMAS DE AYUDA A LA DECISIÓN Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	166
7.3. CREACIÓN DEL MODELO DE AYUDA A LA DECISIÓN DE TRATAMIENTO.....	168
7.4. INFORMATIZACIÓN DEL MODELO.....	169
7.5. EVIDENCIA CIENTÍFICA ANALIZADA.....	171
7.6. VALIDACIÓN DEL MODELO CON LA EVIDENCIA.....	174
7.7. DATOS DE LAS PACIENTES Y VALIDACION DEL MODELO CON LOS DATOS.....	176
7.8. LIMITACIONES.....	176
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>179</b>
<b>9. AVANCES RECIENTES Y ASPECTOS FUTUROS EN EL CDIS.....</b>	<b>181</b>
9.1. CLASIFICACIÓN.....	181
9.2. DIAGNÓSTICO.....	181
9.3. VIGILANCIA ACTIVA VS ACTUACIÓN.....	181
9.4. TRATAMIENTO LOCAL.....	182
9.5. TRATAMIENTO CON TRASTUZUMAB.....	182
9.6. ESTUDIOS RECIENTES.....	183
<b>10. REFERENCIAS.....</b>	<b>185</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>207</b>
A. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....	209





## II. Índice de Figuras

### MEMORIA

<i>Figura 1-1. Clasificación OMS.</i>	22
<i>Figura 1-2 Clasificación TNM pT, 7ª Edición.</i>	25
<i>Figura 1-3 Clasificación TNM pN, 7ª Edición.</i>	31
<i>Figura 5-1. Interpretación del boxplot en el análisis de las variables continuas.</i>	76
<i>Figura 5-2 AD simplificado para la decisión de tratamiento quirúrgico en el CDIS.</i>	82
<i>Figura 5-3 Ilustración del espacio de la utilidad esperada para decidir entre realizar una MX o una TX.</i>	83
<i>Figura 5-4 AD para la decisión de tratamiento con TAM en el CDIS y obtención de la función de utilidad.</i>	91
<i>Figura 5-5 Curva de KM de DFS en pacientes con CDIS tratadas con TAM vs Placebo.</i>	92
<i>Figura 6-1 Tratamiento primario y postquirúrgico en el CDIS (NCCN Breast cancer 2015. Versión 1).</i>	105
<i>Figura 6-2 AD para el tratamiento del CDIS en pacientes tras la realización de TMX.</i>	107
<i>Figura 6-3. DFS TX vs TX y RT (NSABP B17).</i>	109
<i>Figura 6-4. Curva de KM de la incidencia acumulada de recidiva (Global, CINV, CDIS) TAM vs Placebo (NSABP B24).</i>	110
<i>Figura 6-5 Recidiva a los 15 años en las pacientes de los estudios NSABP B17 y B24.</i>	112
<i>Figura 6-6 DFS TAM vs Placebo. A. RE negativos. B. RE positivos.</i>	113
<i>Figura 6-7 DFS TX vs TX y RT (EORTC 10853).</i>	115
<i>Figura 6-8 RL TX vs TX y RT (EORTC 10853)</i>	117
<i>Figura 6-9 SCME después de RL (EORTC 10853).</i>	117
<i>Figura 6-10 Curva KM de incidencia acumulada de recidiva RT vs noRT (UKANZDCIS)</i>	119
<i>Figura 6-11 Curva KM incidencia acumulada de recidiva TAM vs no TAM (UKANZDCIS).</i>	120
<i>Figura 6-12 Incidencia acumulada de recidiva RT vs no RT (SWEDCIS).</i>	121
<i>Figura 6-13 DFS RT vs no RT (SWEDCIS).</i>	121
<i>Figura 6-14 Curva KM reproducida de la bibliografía para TAM vs. Placebo en pacientes RE-.</i>	125
<i>Figura 6-15 Curva de KM extraída de la bibliografía de TAM vs Placebo para RE+.</i>	126
<i>Figura 6-16 Resultados para el análisis de sensibilidad del AD para la decisión de administrar RT posterior al tratamiento quirúrgico en pacientes tratadas con TAM.</i>	128
<i>Figura 6-17 Resultados para el análisis de sensibilidad del AD para la decisión de administrar RT posterior al tratamiento quirúrgico en pacientes no tratadas con TAM.</i>	129
<i>Figura 6-18 Resultados para el análisis de sensibilidad del AD para la decisión de administrar TAM adyuvante en pacientes tratadas con RT.</i>	131
<i>Figura 6-19. Resultados para el análisis de sensibilidad del AD para la decisión de administrar TAM adyuvante en pacientes no tratadas con RT.</i>	131
<i>Figura 6-20 Desarrollo del AD y estimación de la utilidad a partir de las curvas KM de la evidencia científica.</i>	133
<i>Figura 6-21. Edición de los sucesos inciertos y de las alternativas de tratamiento estableciendo los valores de utilidad a cada una de ellas.</i>	134
<i>Figura 6-22. Completando el AD con todos los sucesos inciertos y las alternativas de tratamiento.</i>	135
<i>Figura 6-23 Búsqueda de la mejor alternativa de tratamiento.</i>	136
<i>Figura 6-24. Obtención de la decisión de tratamiento óptima y de su utilidad.</i>	137
<i>Figura 6-25 Edad al diagnóstico en la muestra de pacientes con CDIS.</i>	140
<i>Figura 6-26 Boxplot de la edad al diagnóstico en la muestra de pacientes con CDIS.</i>	140
<i>Figura 6-27 Año al diagnóstico en la muestra de pacientes con CDIS.</i>	141
<i>Figura 6-28 Boxplot de año al diagnóstico en la muestra de pacientes con CDIS.</i>	141
<i>Figura 6-29 Tamaño del tumor en la muestra de pacientes con CDIS.</i>	142
<i>Figura 6-30 Tamaño del tumor en la muestra de pacientes con CDIS.</i>	142
<i>Figura 6-31 Total de ganglios extraídos en la muestra de pacientes con CDIS.</i>	143



<i>Figura 6-32</i>	<i>Boxplot del total de ganglios extrídos en la muestra de pacientes con CDIS.</i>	<i>143</i>
<i>Figura 6-33</i>	<i>Resultado de GC en la muestra de pacientes con CDIS.</i>	<i>144</i>
<i>Figura 6-34.</i>	<i>Estado hormonal al diagnóstico en las pacientes de la muestra con CDIS.</i>	<i>145</i>
<i>Figura 6-35</i>	<i>Multicentricidad del tumor en las pacientes de la muestra con CDIS.</i>	<i>145</i>
<i>Figura 6-36</i>	<i>Estadificación del CM en las pacientes de la muestra con CDIS.</i>	<i>146</i>
<i>Figura 6-37</i>	<i>Estado de los RE en las pacientes de la muestra con CDIS.</i>	<i>147</i>
<i>Figura 6-38.</i>	<i>Estado de los RP en la muestra de pacientes con CDIS.</i>	<i>147</i>
<i>Figura 6-39</i>	<i>Estado del CERB2 en las pacientes de la muestra con CDIS.</i>	<i>149</i>
<i>Figura 6-40</i>	<i>Técnica quirúrgica en las pacientes de la muestra con CDIS.</i>	<i>150</i>
<i>Figura 6-41</i>	<i>Estadificación pT definitiva en las pacientes de la muestra con CDIS.</i>	<i>150</i>
<i>Figura 6-42</i>	<i>Estado del GC en las pacientes de la muestra con CDIS.</i>	<i>151</i>
<i>Figura 6-43</i>	<i>Grado tumoral en las pacientes de la muestra con CDIS.</i>	<i>152</i>
<i>Figura 6-44</i>	<i>Complicaciones postquirúrgicas en las pacientes de la muestra con CDIS.</i>	<i>153</i>
<i>Figura 6-45</i>	<i>Tratamiento adyuvante en la muestra de pacientes con CDIS.</i>	<i>154</i>
<i>Figura 6-46</i>	<i>Complicaciones del tratamiento adyuvante en la muestra de pacientes con CDIS.</i>	<i>155</i>
<i>Figura 6-47</i>	<i>Función de supervivencia acumulada en la muestra de pacientes con CDIS.</i>	<i>156</i>
<i>Figura 6-48</i>	<i>Función se supervivencia acumulada libre de recidiva (DFS) en la muestra de pacientes con CDIS.</i>	<i>157</i>
<i>Figura 6-49</i>	<i>Localización de la recidiva en la muestra de pacientes con CDIS.</i>	<i>158</i>
<i>Figura 6-50</i>	<i>Recidiva in situ vs. Invasiva en la muestra de pacientes con CDIS.</i>	<i>159</i>



## III. Índice de Tablas

### MEMORIA

<i>Tabla 1-1. Principales mutaciones genéticas relacionadas con el CM.....</i>	<i>16</i>
<i>Tabla 1-2 Factores que modifican el riesgo relativo de CM<sup>34</sup>.....</i>	<i>21</i>
<i>Tabla 1-3 Estadificación del CM.....</i>	<i>31</i>
<i>Tabla 1-4 Clasificación de subtipos intrínsecos de CM (Consenso de St Gallen, 2013)<sup>66</sup>.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabla 1-5. Categorías de riesgo en pacientes con cáncer de mama operable. ....</i>	<i>39</i>
<i>Tabla 1-6 Tratamiento sistémico (Consenso St Gallen, 2013)<sup>66</sup>.....</i>	<i>55</i>
<i>Tabla 1-7 Niveles de evidencia.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabla 1-8 Grados de recomendación.....</i>	<i>60</i>
<i>Tabla 5-1 Tiempos hipotéticos de eventos de recaída y pacientes censuradas en el AD para la decisión de tratamiento con TAM en el CDIS.....</i>	<i>91</i>
<i>Tabla 5-2. Etapas del tratamiento del CDIS y simplificación de variables estudiadas. ....</i>	<i>95</i>
<i>Tabla 6-1 Espacio de decisión simplicado para el tratamiento adyuvante del CDIS. ....</i>	<i>106</i>
<i>Tabla 6-2 Nodos evento en el proceso de decisión de tratamiento en el CDIS y conjunto de eventos inciertos derivados.....</i>	<i>106</i>
<i>Tabla 6-3 Valores de la función de utilidad para cada consecuencia representada en el AD.....</i>	<i>124</i>
<i>Tabla 6-4 Análisis descriptivo de las variables continuas del estudio. ....</i>	<i>138</i>
<i>Tabla 6-5 Técnica quirúrgica en las pacientes de la muestra con CDIS.....</i>	<i>150</i>
<i>Tabla 6-6 Estado del GC en las pacientes de la muestra con CDIS.....</i>	<i>151</i>
<i>Tabla 6-7 Media y mediana de supervivencia libre de recidiva.....</i>	<i>156</i>
<i>Tabla 6-8. Localización de la recidiva en la muestra de pacientes con CDIS.....</i>	<i>157</i>

### ANEXOS

<i>Tabla-Anexo 1. Hoja de recogida de datos.....</i>	<i>209</i>
--	------------





## IV. Notación y Abreviaturas

+ AX	Linfogammagrafia con captación en axila.
+ MI	Linfogammagrafia con captación en cadena mamaria interna.
AD	Árbol de decisión.
ADN	Ácido desoxirribonucleico.
AGEMED	Agencia Española del Medicamento.
AJCC	American Joint Committee on Cancer.
AM	Adenomastectomia.
AP	Resultado anatómico-patológico del tumor.
ATM	Mutación en ataxia-telangiectasia.
B	Biopsia.
BSGC	Biopsia selectiva del ganglio centinela.
CA2ª MAMA	Cáncer de segunda mama.
CCM	Cirugía conservadora de mama.
CDIS	Carcinoma ductal in situ.
CIE	Cuadrante inferior externo.
CII	Cuadrante inferior interno.
CINV	Carcinoma invasor.
CLIS	Carcinoma lobulillar in situ.
CM	Carcinoma de mama.
CROM	Cromosoma.
CSE	Cuadrante superior externo.
CSI	Cuadrante superior interno.
CTA	Celulas tumorales aisladas.
DFS	Supervivencia libre de enfermedad.
ECAR	Ensayos controlados aleatorios randomizados.
EGFR	Factor de crecimiento epidérmico.
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
FDA	U.S. Food and Drug Administration.
GC	Ganglio centinela.
GEICAM	Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama.



GNC	Ganglios no centinela.
GPC	Guías de práctica clínica.
GPCI	Guías de práctica clínica informatizadas.
HE	Hematoxilina-Eosina.
HER2/neu	Oncogen C-ERB-B2.
HT	Hormonoterapia.
IA	Inhibidores de la Aromatasa.
IHQ	Inmunohistoquímica.
KM	Kaplan-Meier.
LICE	Línea inter-cuadrantica externa.
LICI	Línea inter-cuadrantica interna.
LICInf	Línea inter-cuadrantica inferior.
LICS	Línea inter-cuadrantica superior.
LNP	Lesión no palpable.
LNP	Lesión no palpable.
LP	Lesión palpable.
M+	Metástasis a distancia.
MacroM CRC	Macrometastasis con rotura capsular.
MacroM SRC	Macrometastasis sin rotura capsular.
MBE	Medicina Basada en la Evidencia.
MD	Mama derecha.
MDP	Markov decisión process.
MFQ	Mastopatía fibroquística.
MI	Mama izquierda.
MicroM	Micrometástasis.
MR	Mastectomía radical.
MRM	Mastectomía radical modificada.
MS	Mastectomía simple.
MX	Mastectomía.
NCCN	National Comprehensive Cancer Network Guidelines.
NPI	Índice Pronóstico de Nottingham.
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.
OS	Supervivencia global.
POMDP	Partially observed MDP.



PQT	Poliquimioterapia.
Q	Tumorectomía amplia.
QALY	Quality-adjusted life-year.
Q+ Vax	Tumorectomía amplia y vaciamiento axilar.
QT	Quimioterapia.
RE	Receptores de estrógenos.
Retr	Retroaréola.
RL	Recaída Local.
RLOCOREG	Recaída local y en ganglios regionales.
RM	Resonancia magnética.
RP	Receptores de progesterona.
RREGIONAL	Recaída Ganglios regionales.
RT	Radioterapia.
SAD	Sistema de Ayuda a la Decisión.
SCME	Supervivencia específica de cáncer de mama.
SESPM	Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.
SWEDCIS	Swedish study for DCIS.
TAM	Tamoxifeno.
TX	Tumorectomía.
UK/ANZ DCIS	UK, Australia, New Zealand Ductal Carcinoma In situ Trial.
VNPI	Índice Pronóstico de Van Nihus.
VNTR	Número variable de repeticiones en tándem.
vs.	Versus.
p.e.	Por ejemplo.
et al.	Y colaboradores.





## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer junto a la enfermedad cardiovascular son las causas más frecuentes de muerte en los países desarrollados. El Carcinoma de Mama (CM) es el tumor maligno más frecuente en mujeres y su incidencia aumenta un 2% anual. Actualmente, no conocemos la causa que explique este fenómeno y se proponen hipótesis como el aumento de la edad de la población de mujeres, el aumento de la detección, los cambios en la dieta y el retraso en la edad de inicio de la maternidad<sup>1</sup>.

Debido a su elevada frecuencia y al aumento de su incidencia, el CM es uno de los problemas sanitarios más importantes en los países industrializados. La prevención primaria (evitando posibles factores de riesgo) es difícil y por ello los Sistemas de Salud se centran en su diagnóstico precoz (prevención secundaria) para minimizar las consecuencias fatales de la enfermedad.

La mamografía es la prueba diagnóstica de mayor validez en la detección precoz del CM y es la que se utiliza en los programas de Cribado. El CM es una patología con una historia natural bien definida, por lo que resulta ideal para establecer estrategias de diagnóstico precoz. Se ha definido una fase preclínica detectable, cuya duración es de 1 a 3 años<sup>2,3</sup>. Así, el empleo de la mamografía periódica permite adelantar el diagnóstico un tiempo medio de 1,7 años<sup>4</sup>.

El objetivo de los programas de Cribado es reducir la mortalidad debida al CM, en estudios observacionales epidemiológicos se ha observado una reducción de aproximadamente el 30% de la mortalidad por CM en las pacientes mayores de 40 años incluídas en los programas de detección precoz<sup>5</sup>.

La supervivencia en el CM depende de la limitación tumoral a la mama, de manera que las pacientes con enfermedad localizada, es decir, sin afectación ganglionar ni a distancia, presentan una supervivencia entre el 81,5% y el 85% a los 5 años. Esta supervivencia disminuye al 53% cuando las pacientes presentan



ganglios afectos<sup>3</sup>, es por ello que la afectación ganglionar, se considera el factor pronóstico más importante en el CM. Gracias a los programas de Cribado, el 30% de los tumores diagnosticados son menores o iguales a un centímetro y pueden ser tratados con cirugía conservadora, siendo la probabilidad de afectación ganglionar muy baja (10%-18%)<sup>6</sup>.

### 1.1. Epidemiología

El CM es el más frecuente en las mujeres europeas, las tasas de incidencia más altas se encuentran en Holanda, Luxemburgo y Bélgica (120/100.000) y la incidencia más baja se presenta en España y Grecia, con una tasa de entre 61 y 63/100.000.

La mortalidad más elevada por esta enfermedad se observa en Dinamarca, siendo de 38 por cada 100.000 habitantes, y la menor en Grecia, 23 por 100.000. En la mayoría de los países europeos, las tasas de mortalidad han aumentado durante las últimas décadas, mientras que se han mantenido estables o han disminuido levemente en los Países Nórdicos y en el Reino Unido<sup>7</sup>.

En la Comunidad Valenciana, en 1994 el 3,7% de la mortalidad femenina se debió al CM, siendo la primera causa de muerte tumoral. En el grupo de edad entre 35-54 años, fue la primera causa absoluta de muerte. Se estima que en nuestra Comunidad en los próximos años se diagnosticarán una media de 1.350 casos nuevos cada año<sup>8</sup>.

### 1.2. Factores de riesgo

El riesgo en España de desarrollar un CM se estima actualmente en 1 caso por cada 9-11 mujeres. Entre los factores de riesgo asociados a esta enfermedad destacan:

- Factores epidemiológicos: la edad, la raza, la dieta, hábitos tóxicos y la historia hormonal (menarquia, nuliparidad, edad del primer embarazo, lactancia, menopausia y tratamientos hormonales). Estos factores tienen escasa relevancia



en el riesgo individual y sólo justifican campañas de educación sanitaria para la prevención primaria, centradas en evitar las dietas grasas y proteicas y los hábitos tóxicos como el alcohol y el tabaco. Se han publicado los resultados de campañas de prevención primaria realizadas en Japón que han reducido espectacularmente la incidencia y la mortalidad por CM<sup>9</sup>.

- Factores individuales: su valoración es de gran importancia ya que determinarán el riesgo relativo de cada paciente de padecer CM y justificarán, en los grupos de alto riesgo, la adopción de medidas de prevención primaria (como la mastectomía profiláctica y la quimioprevención) y secundaria con la realización de mamografías periódicas y seguimiento exhaustivo de las pacientes<sup>10</sup>. Según datos del National Breast Screenig Study de Canadá, si la mamografía se practica a los grupos de pacientes de alto riesgo, el número de pacientes que requiere estudiarse se reduce un 60%, sin disminuir el porcentaje de detección<sup>11</sup>.

### *1.2.1. Historia familiar*

Las mujeres con antecedentes familiares de primer grado (madre o hermana) con CM, tienen una probabilidad de padecerlo entre el 27 y el 32%. Es importante tener en cuenta, la relación inversa entre riesgo relativo de la paciente y la edad a la que fue diagnosticada la familiar. Si el CM se diagnosticó a los 30 años, el riesgo relativo de la familiar es 4,3 veces mayor que la población general, si se diagnosticó a los 40 años es 2,7 veces mayor y si y fué a los 50 años de 1,7 veces mayor. Así la edad y el estado hormonal (premenopáusica) aumentan la probabilidad de la paciente de desarrollar CM en un 33%, otros factores que aumentan esta probabilidad son la bilateralidad del tumor y la presencia de varias familiares con CM<sup>12</sup>. Estos riesgos relativos sugieren la existencia de un mecanismo genético que explique el CM familiar.



### 1.2.2. Alteraciones genéticas

En la actualidad, las alteraciones genéticas más importantes son las mutaciones BRCA-1 y BRCA-2, asociadas al desarrollo de carcinomas de ovario y mama. Se conoce que la mutación de estos genes supresores produce una inapropiada proliferación celular<sup>13</sup>. Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 son responsables del 80% de los tumores de mama hereditarios aunque por ahora tienen poca traducción clínica. En un análisis realizado en familias españolas con al menos 3 mujeres con CM, y al menos una de ellas diagnosticada antes de los 50 años, sólo ha detectado una proporción de estas mutaciones del 25%<sup>14</sup>. Por ello el consejo genético es aún poco valorado<sup>15</sup>.

Las principales mutaciones genéticas estudiadas hasta el momento y relacionadas con el CM se presentan en la Tabla 1-1.

Tabla 1-1. Principales mutaciones genéticas relacionadas con el CM.

ATM: Mutación en ataxia-telangiectasia; VNTR: Número variable de repeticiones en tándem, CROM: Cromosoma, DESC: Desconocido, LINFO: linfoproliferativo, RR: Riesgo relativo.

GEN	CROM	FRECUENCIA	PENETRANCIA	TUMORES ASOCIADOS	RR DE AL CM
<b>BRCA1</b>	17q21	RARA	ALTA	OVARIO	5
<b>BRCA2</b>	17q12-13	RARA	ALTA	OVARIO	3
<b>BRCA3</b>	8p12-22	DESCONOCIDA	P53	MAMA	DESC
<b>LI FRAUMENI</b>	17p13.1	RARA	ALTA	MAMA CEREBRO	<1
<b>COWDEN</b>	10q22-23	MUY RARA	ALTA	SARCOMA ADRENAL	<1
<b>R. ANDRÓGENO</b>	Xq11.2-12	MUY RARO	DESCONOCIDA	LEUCEMIA	DESC
<b>ATM</b>	11q22-23	COMUN	BAJA	MAMA	7
<b>HRAS/VNTR</b>	11p-15.5	COMÚN	BAJA	LINFO	9



#### 1.2.2.1. *BRCA1*

El gen BRCA1 está localizado en el cromosoma 17q21 y su mutación predispone al desarrollo de CM y/o de ovario. En mujeres menores de 40 años se estima que un 8,2% de CM y un 5,6% de carcinomas de ovario son debidos a mutaciones en el gen BRCA1, en mujeres entre los 40 y 49 años: 4% y 4,2% respectivamente y en mujeres entre 50 y 70 años: 1% y 1,8% respectivamente<sup>16</sup>. Las pacientes portadoras de la mutación en el gen BRCA1 tienen un 80-90% de riesgo de desarrollar CM a lo largo de su vida. Si ya han presentado CM, la posibilidad de CM contralateral es del 58% a los 50 años y del 64% a los 70 años. El riesgo de presentar carcinoma de ovario y de colon es 4 veces más frecuente entre portadoras de mutación BRCA1 que entre la población general. El CM masculino no parece aumentar en los pacientes con esta mutación<sup>17</sup>.

#### 1.2.2.2. *BRCA2*

El gen BRCA2 está localizado en el cromosoma 13q12-13, las alteraciones en este cromosoma están ligadas al desarrollo de CM en hombres. El riesgo de cáncer de ovario es menor que el de las familias con mutaciones BRCA1. Junto a las mutaciones en el BCRA1 supone el 80% de los CM hereditarios.

#### *1.2.3. Antecedentes personales de lesiones mamarias*

Las lesiones proliferativas como la papilomatosis, la hiperplasia epitelial ductal o lobulillar asociada o no a atipia, aumentan el riesgo relativo de desarrollar CM entre 1,5 y 5 veces. Las pacientes que han presentado carcinomas in situ (CDIS), el riesgo aumenta entre 10 y 12 veces.

El modelo de Gail<sup>18</sup> es el más utilizado para calcular el riesgo relativo en una paciente, fue publicado en 1989, sin embargo, presenta carencias como no tener en cuenta el diagnóstico previo CDIS ni la presentación de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2.



1.2.3.1. *Mastopatía fibroquística (MFQ)*

La MFQ es la patología mamaria más frecuente y la más consultada por las pacientes premenopáusicas. No se ha establecido que aumente el riesgo relativo de desarrollar CM, sin embargo, la nodularidad por micro y/o macroquistes y la fibrosis del estroma en estas pacientes implica un bajo rendimiento diagnóstico de la mamografía dificultando el diagnóstico de tumores pequeños.

1.2.3.2. *Lesiones premalignas*

Dentro de ellas distinguimos los papilomas y la papilomatosis, la cicatriz radial y las Hiperplasias ductales y lobulillares típicas o atípicas. En estos casos y en ausencia de más factores de riesgo relativo asociados, se recomienda un seguimiento exhaustivo de las pacientes realizando una mamografía anual, ya que todas ellas unidas al Carcinoma Lobulillar In Situ (CLIS) y al CDIS presentan un mayor riesgo de desarrollar CINV. El riesgo relativo de CINV después de un diagnóstico de hiperplasia ductal atípica o hiperplasia lobulillar atípica es de aproximadamente 4, y aumenta a 10 en las mujeres con CLIS. La falta de casos de mujeres con CDIS no tratadas dificulta el cálculo del riesgo relativo asociado con este tipo de lesiones, pero en base a los casos tratados con escisión única, el riesgo es superior a la observada con CLIS.

1.2.3.3. *Carcinomas mamarios no invasivos*

El diagnóstico tanto de CDIS como de CLIS ha aumentado espectacularmente desde la generalización de las campañas de Cribado del CM con mamografías. Entre 1979 y 1986 en USA aumentó su incidencia en más del 200%<sup>19</sup>. La mayoría de ellos se presentan como lesiones no palpables (LNP) y/o microcalcificaciones agrupadas.

## CARCINOMA DUCTAL IN SITU (CDIS)

El CDIS se considera un tumor en estado preinvasivo. Es una proliferación epitelial con rasgos de carcinoma ductal que crece en los ductos mamarios sin sobrepasar el límite de la membrana basal. No suele ser palpable, y se descubre



accidentalmente o en una mamografía de control, por la presencia de microcalcificaciones, debido a la propiedad que presentan estas lesiones para depositar calcio<sup>20</sup>. Microscópicamente la relación núcleo-citoplasmática está aumentada. Las mitosis son más numerosas que en las hiperplasias atípicas y es muy característico el solapamiento nuclear. Se han descrito cinco subtipos básicos de CDIS: comedoniano, sólido, cribiforme, papilar y micropapilar.

En los últimos años se ha producido un aumento del número de pacientes diagnosticadas de CDIS debido a la realización de mamografías periódicas en las campañas de Cribado, diagnosticándose el 25-30% de los CDIS con ellas<sup>21</sup>.

La edad más frecuente al diagnóstico es entre los 55-60 años<sup>22,23</sup>. El 25% de las pacientes con CDIS no intervenidas quirúrgicamente desarrollan CINV en la misma localización con un periodo de latencia de alrededor de cuatro años<sup>20,24</sup>.

En el CDIS el riesgo de desarrollar CINV es principalmente en la mama ipsilateral, presentándose con mayor frecuencia de forma multicéntrica. Este hecho contrasta con el resto de lesiones premalignas comentadas previamente, que están asociadas con un mayor riesgo de desarrollo de CM en ambas mamas.

Aunque se han hecho grandes progresos en la definición de los cambios moleculares asociados a la carcinogénesis (marcadores biológicos como son el de proliferación nuclear Ki-67 o MIB 1, el gen tumor supresor y mediador de la apoptosis p53 y el oncogén C-erbB-2<sup>21</sup>), las alteraciones que identifican a las mujeres con lesiones de mama de alto riesgo, que desarrollarán CINV, aún no se han identificado.

Características clínico-patológicas reproducibles para estratificar a las pacientes también han sido insuficientes. Los factores pronósticos fundamentales en el CDIS son el tamaño tumoral, el estado del margen quirúrgico, el grado nuclear y la presencia de necrosis comedoniana, teniendo en cuenta, se ha elaborado el “Índice Pronóstico de Van Nuys” en el que se establece el tratamiento más



adecuado según la puntuación<sup>25</sup>. Su aplicación no se ha extendido a la práctica clínica habitual.

#### CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU (CLIS)

El CLIS se considera un factor de riesgo más que un tumor preinvasivo así que no se considera un CM real sino un marcador biológico de riesgo<sup>26,27</sup>. Suele ser una lesión subclínica e imperceptible en la mamografía, o puede diagnosticarse durante el estudio de otras lesiones. El riesgo de transformación posterior en un CM se ha observado 10 veces mayor para aquellas mujeres que lo presentan, siendo la posibilidad de desarrollarlo en la mama ipsilateral de un 60% y de un 40% en la mama contralateral<sup>28</sup>. Se recomienda una actitud expectante en la mayoría de los casos, con revisiones clínicas y mamográficas. Si se asocian más factores de riesgo puede estar indicada la intervención quirúrgica, sin embargo, la resección local y la mastectomía unilateral no estarían justificadas debido a la elevada tasa de multicentricidad (60 y 90%) y bilateralidad (37 al 68%)<sup>29-32</sup>.

La mastectomía subcutánea se presenta como una opción segura de prevención en estas lesiones, aunque sea una opción poco frecuente en la literatura y en la práctica clínica habitual.

El progreso en la reducción del riesgo de CM en pacientes con lesiones de mama de alto riesgo dependerá de la capacidad de individualizar la predicción del riesgo mediante una futura mejor definición de los principales impulsores del proceso cancerígeno. En estas pacientes, se han planteado tratamientos profilácticos tanto quirúrgicos (mastectomía profiláctica) como médicos (quimioprevención con Tamoxifeno (TAM)). Hasta que se identifiquen los predictores de progresión a CM, las estrategias de gestión deben ser definidas por el riesgo a nivel de la población en lugar de arriesgarse a nivel individual<sup>33</sup>.

En la Tabla 1-2, se resumen los principales factores que influyen en el desarrollo de CM y el riesgo relativo asociado a cada uno de ellos.



Tabla 1-2 Factores que modifican el riesgo relativo de CM<sup>34</sup>.

FACTOR	RIESGO RELATIVO (RR)
OBESIDAD	2
1 FAMILIAR 1er GRADO CON CM	1,2-3,1
1 FAMILIAR 1er GRADO CON CM BILATERAL	4-5,4
1 FAMILIAR 1er GRADO CON CM ANTES DE LOS 45 AÑOS	3,2
1 FAMILIAR 1er GRADO CON CM BILATERAL ANTES DE LOS 45 AÑOS	8,5-9
1 FAMILIAR 2º GRADO CON CM	1,5
2 FAMILIARES 1er GRADO CON CM	14
MENARQUIA ANTES DE 12 AÑOS	1,3
MENOPAUSIA DESPUÉS DE LOS 55 AÑOS	1,5-2
1er HIJO DESPUÉS DE LOS 25 AÑOS	1,5
1er HIJO DESPUÉS DE LOS 30 AÑOS	1,9
1er HIJO DESPUÉS DE LOS 35 AÑOS	2-3
NULÍPARAS	3
ANTECEDENTE HIPERPLASIA TÍPICA	1,5-2
ANTECEDENTE HIPERPLASIA ATÍPICA	4-5
ANTECEDENTES DE CLIS	6,9-12
ANTECEDENTES DE CDIS	10
CM PREVIO	8-40
MUTACIÓN BRCA1, BRCA2	80

#### 1.2.4. Clasificación histológica de los tumores de mama

##### 1.2.4.1. Sistema OMS

La clasificación de los tumores de mama por el Sistema OMS<sup>35,36</sup> queda representado en la Figura 1-1.

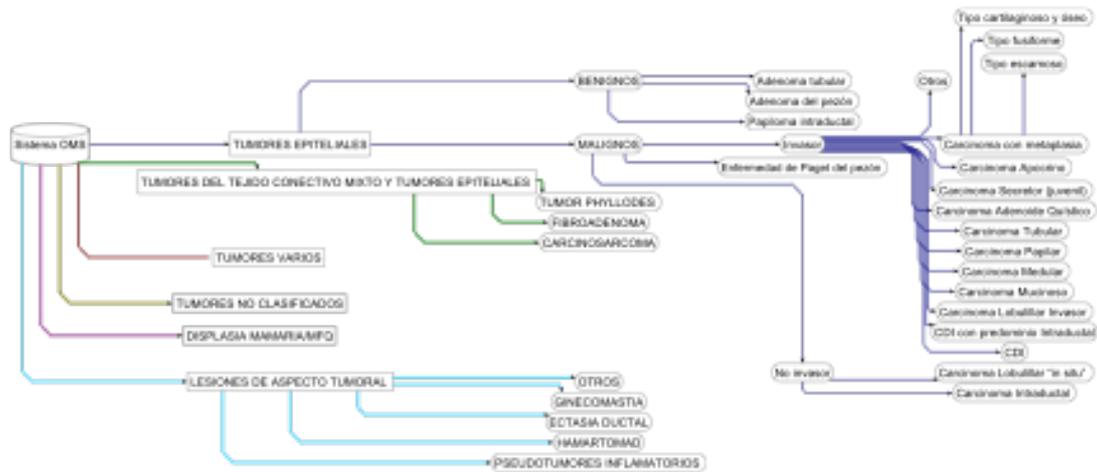


Figura 1-1. Clasificación OMS.

Dentro de los tumores epiteliales distinguimos los tumores no invasivos, que ya han sido comentados en el apartado anterior y los tumores invasivos. Destacamos los más importantes:

**Carcinoma ductal infiltrante (CDI):** Es el más frecuente, representando el 75% de todos los tumores invasivos. Se caracteriza por la ausencia de patrón histológico específico y por un crecimiento sólido o glandular con diferentes grados de fibrosis<sup>37</sup>. Los tumores escirros son los que presentan mayor fibrosis, presentando un patrón de crecimiento en estrella que a veces alcanza la piel, ulcerándola y afectando con frecuencia a los ganglios axilares. Este subtipo es el que presenta peor pronóstico<sup>36</sup>.

**Carcinoma lobulillar infiltrante:** es el segundo tipo más frecuente de CINV, su frecuencia se sitúa entre el 3,7% y el 20%. Suelen ser multicéntricos, bilaterales y producir metástasis óseas y meníngeas. A largo plazo su pronóstico es de los más desfavorables<sup>38-40</sup>.

**Carcinoma medular:** Representa el 3% de los carcinomas infiltrantes, afectando principalmente a mujeres menores de 40 años<sup>22</sup>. Presenta un crecimiento expansivo, con un elevado número de mitosis, lo que contrasta con su pequeño



número de metástasis y recidivas. Su pronóstico es mejor que el del CDI, alcanzando una supervivencia entre el 69- 82,7% a los 5 años<sup>41,42</sup>.

**Carcinoma mucinoso o coloide:** Constituye alrededor del 3% de los cánceres de mama. Se da más frecuentemente en mujeres mayores. Sus bordes suelen ser lisos y se puede confundir mamográficamente con tumores benignos. Los carcinomas mucinosos puros tienen una incidencia del 1 al 2% de todos los cánceres mamarios afectando a mujeres postmenopáusicas, con un pico a los 60 años. Su pronóstico es de los más favorables. Las formas mixtas son frecuentes y presentan un peor pronóstico, con mayores índices de recidiva y metástasis que los puros<sup>43</sup>.

**Carcinoma papilar:** Es poco frecuente, encontrándose su incidencia entre el 0,8 y el 1,5 %. Pueden alcanzar gran tamaño, y ser sólidos o quísticos, con un único quiste o muchos, con contenido necrótico o hemorrágico. Tiene un pronóstico semejante al del CDI<sup>40</sup>.

**Adenocarcinoma bien diferenciado o carcinoma tubular:** No es muy frecuente, correspondiendo al 2% de los cánceres de mama. Suelen ser multicéntricos y bilaterales. Es el cáncer de mama con mayor diferenciación. Para Linell et al. el origen de la mayor parte de los carcinomas tubulares se encuentra en las cicatrices radiales<sup>44</sup>. El pronóstico de las formas puras es muy bueno llegando a ser el de mejor pronóstico dentro de los CINV<sup>40</sup>.

**Enfermedad de Paget:** Tanto el Instituto Gustave Roussy como la OMS consideran enfermedad de Paget a cualquier tumor, infiltrante o no, que presente afectación carcinomatosa de la epidermis del pezón, incluso en ausencia de tumor<sup>36</sup>. Se suele asociar a menudo con un carcinoma intraductal evidenciándose una continuidad entre las dos lesiones en algunas ocasiones. El pronóstico está relacionado con la presencia o no de tumor asociado así como de su tipo histológico<sup>45</sup>.



**Carcinoma inflamatorio:** Lesión mamaria que coexiste con piel inflamada, lo que tiene lugar cuando las células tumorales se diseminan a través de los linfáticos de la dermis y posiblemente de los tejidos subcutáneos. La piel aparece roja, caliente y ligeramente indurada con bordes bien delimitados (piel de naranja). El tumor primario subyacente más frecuente es el CINV<sup>46</sup>. Es poco frecuente, aunque su pronóstico a corto plazo es muy desfavorable, debido a la gran capacidad de metastatizar que posee, alcanzando una supervivencia global del 18% a los 5 años. La incidencia es superior en mujeres jóvenes, con cierta tendencia a favor de la raza negra<sup>22</sup>.

#### 1.2.4.2. *Sistema TNM*

Los CM pueden clasificarse por estadios según la clasificación TNM, teniendo en cuenta el tamaño tumoral (T), la afectación ganglionar (N) y las metástasis a distancia (M). Esta clasificación tiene en cuenta la exploración física, las técnicas de imagen y la histología del tumor y de las metástasis. Es la más utilizada en la práctica clínica habitual, debido a su repercusión terapéutica y pronóstica<sup>47</sup>. La clasificación se realiza de la siguiente forma:

- T: extensión del tumor primario
  - Tx: El tumor primario no puede ser evaluado.
  - T0: No hay evidencia de tumor primario
  - Tis: Carcinoma in situ.
  - Tis (CDIS): El carcinoma ductal in situ.
  - Tis (CLIS): El carcinoma lobulillar in situ.
  - Tis (Paget): Enfermedad de Paget del pezón no asociada con CINV y/o carcinoma in situ (CDIS y/o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas en el parénquima de mama asociados con la enfermedad de Paget se clasifican en función del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque se debe señalar la presencia de la enfermedad de Paget.



- T1: Tumor  $\leq 20$  mm en su diámetro máximo.
- T1mi: Tumor  $\leq 1$  mm en su diámetro máximo.
- T1a: Tumor  $>1$ mm pero  $\leq 5$ mm en su diámetro máximo.
- T1b: Tumor  $>5$ mm pero  $\leq 10$ mm en su diámetro máximo.
- T1c: Tumor  $>10$ mm pero  $\leq 20$ mm en su diámetro máximo.
- T2: Tumor  $>20$ mm pero  $\leq 50$ mm en su diámetro máximo.
- T3: Tumor  $> 50$  mm en su diámetro máximo.
- T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o a la piel (ulceración o nódulos en la piel). La invasión de la dermis por sí sola no se considera T4.
- T4a: Extensión a la pared torácica, sin incluir la adhesión / invasión del músculo pectoral.
- T4b: Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema de la piel (incluyendo piel de naranja), que no cumplen los criterios para el carcinoma inflamatorio.
- T4c: T4a y T4b.
- T4d: El carcinoma inflamatorio.

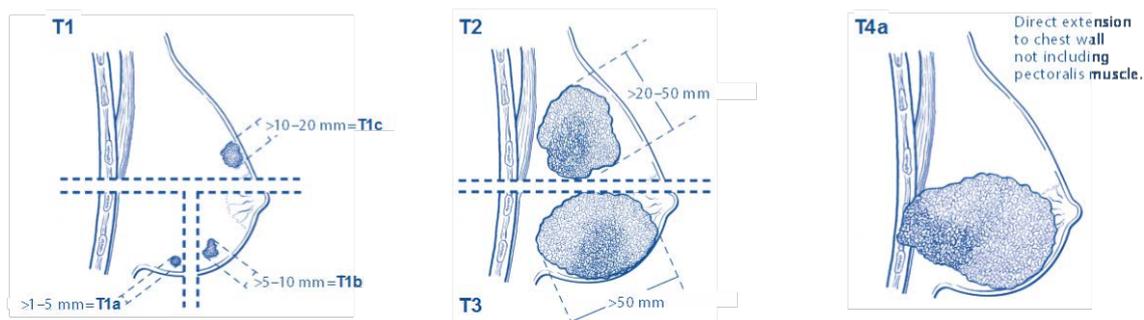


Figura 1-2 Clasificación TNM pT, 7ª Edición.

- N: Afectación de los ganglios regionales por metástasis
  - Nx: los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse.
  - N0: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.



- N1: Metástasis móviles ipsilaterales en los ganglios linfáticos axilares niveles I y II.
- N2: Metástasis ipsilaterales en los ganglios linfáticos axilares nivel I y II que son clínicamente detectadas como fijas o enmarañadas<sup>1</sup>; o clínicamente detectadas en los ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes.
- N2a: Metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales niveles I, II fijas entre sí (enmarañadas) o a otras estructuras.
- N2b: Metástasis sólo en los ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente detectados y en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares niveles I y II.
- N3: Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (nivel III axilar) con o sin compromiso de los ganglios linfáticos axilares niveles I y II; o en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales clínicamente detectados con metástasis ganglionares axilares clínicamente evidentes en los niveles I y II; o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación axilar o mamaria interna.
- N3a: Metástasis en los ganglios linfáticos ipsilaterales infraclaviculares.
- N3b: Metástasis en los ganglios linfáticos ipsilaterales mamarios internos y en los los ganglios linfáticos axilares.

---

<sup>1</sup> "Clínicamente detectado" se define como detectada por estudios de imagen (excluyendo linfogammagrafía) o mediante examen clínico y que tienen características altamente sospechosas de malignidad o una sospecha de macrometástasis basada en la biopsia por aspiración con aguja fina (PAAF) con examen citológico. La confirmación de enfermedad metastásica clínicamente detectada por la PAAF se designa con el sufijo (f). La biopsia escisional de un ganglio linfático o la biopsia de un ganglio centinela, en ausencia de asignación de un pT, se clasifica como una N clínica. La información relativa a la confirmación del estado ganglionar se designará en la clasificación clínica como factor específico (PAAF/Biopsia central/Biopsia de ganglio linfático centinela). Clasificación patológica (pN) se utiliza para la escisión o la biopsia del ganglio linfático centinela (BSGC) sólo en combinación con una asignación de T patológica.



- N3c: Metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
- M: Metástasis a distancia
  - M0: No existen pruebas clínicas o radiográficas de metástasis a distancia.
  - cM0 (i +): No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero se detectan depósitos moleculares microscópicos como células tumorales en la sangre circulante, médula ósea, u otro tejido no regional linfático, mayores de 0,2 mm en una paciente sin síntomas o signos de metástasis.
  - M1: Existen metástasis a distancia determinadas por medios clínicos y radiográficos clásicos y/o demostradas histológicamente mayores de 0,2mm.

#### 1.2.4.3. *Clasificación anatomopatológica pTNM<sup>47</sup>*

Dentro de ella definimos:

- pT: Exámen microscópico del tamaño del tumor primario y se corresponden con la categoría T de la OMS. Se mide el componente invasivo del tumor.
- pN: La clasificación se basa en la disección de los ganglios linfáticos axilares con o sin BSGC. Si se basa únicamente en la BSGC sin disección de ganglios linfáticos axilares posterior se designa (sn).
  - pNx: los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse (por ejemplo, porque se eliminaron previamente, o porque no se extirparon para su estudio anatomopatológico).



- pN0: Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales identificadas histológicamente<sup>2</sup>.
- pN0(i-): No hay metástasis histológicas en los ganglios linfáticos regionales, IHQ negativa.
- pN0(i+): Existen células malignas en los ganglios linfáticos regionales no superiores a 0,2 mm (detectados por Hematoxilina-Eosina (HE) o IHQ), incluyendo ITC.
- pN0(mol-): No hay metástasis histológicas en los ganglios linfáticos regionales, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR)<sup>3</sup>.
- pN0 (mol +): Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no hay metástasis ganglionares regionales detectadas por histología o IHQ.
- pN1: Micrometástasis; o metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y/o en los ganglios mamarios internos detectadas por BSGC, pero no detectadas clínicamente<sup>4</sup>.
- pN1mi: Micrometástasis (mayor de 0,2 mm y/o más de 200 células, pero ninguno superior a 2,0 mm).
- pN1a: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis de más de 2,0 mm.

---

<sup>2</sup> Un grupo aislado de células tumorales (ITC) se define como pequeños grupos de células no mayores de 0,2 mm, o células tumorales individuales, o un grupo de menos de 200 células en una sección transversal histológica. Las ITC pueden ser detectadas por la histología de rutina o por métodos de inmunohistoquímica (IHC). Los ganglios que sólo contienen ITC se excluyen del recuento total de ganglios positivos para la clasificación N, pero deben ser incluidos en el número total de ganglios evaluados.

<sup>3</sup> RT-PCR: reacción en cadena inversa de la transcriptasa / polimerasa.

<sup>4</sup> "No detectado clínicamente" se define como no detectado por estudios de imagen (excluyendo la linfogramagrafía) o no detectados por el examen clínico.



- pN1b: Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por BSGC, pero no detectadas clínicamente.
- pN1c: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por BSGC, pero detectadas clínicamente.
- pN2: Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares; o mamarios internos clínicamente detectados<sup>5</sup> en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares.
- pN2a: Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm).
- pN2b: Metástasis clínicamente detectadas en los ganglios linfáticos mamarios internos en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares.
- pN3: Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares; o infraclaviculares (nivel III); o ipsilaterales mamarios internos clínicamente con la presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos nivel I o II; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por BSGC, pero no detectadas clínicamente; o en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

---

<sup>5</sup> "Clínicamente detectado" se define como detectado por estudios de imagen (excluyendo la linfogammagrafía) o mediante el examen clínico y que tiene características altamente sospechosas de malignidad o una sospecha de macrometástasis basada en la biopsia por PAAF con examen citológico.



- pN3a: Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm); o metástasis infraclaviculares (nivel III).
- pN3b: Metástasis ipsilaterales clínicamente detectadas en los ganglios linfáticos mamarios internos con la presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por BSGC, pero no detectadas clínicamente.
- pN3c: Metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

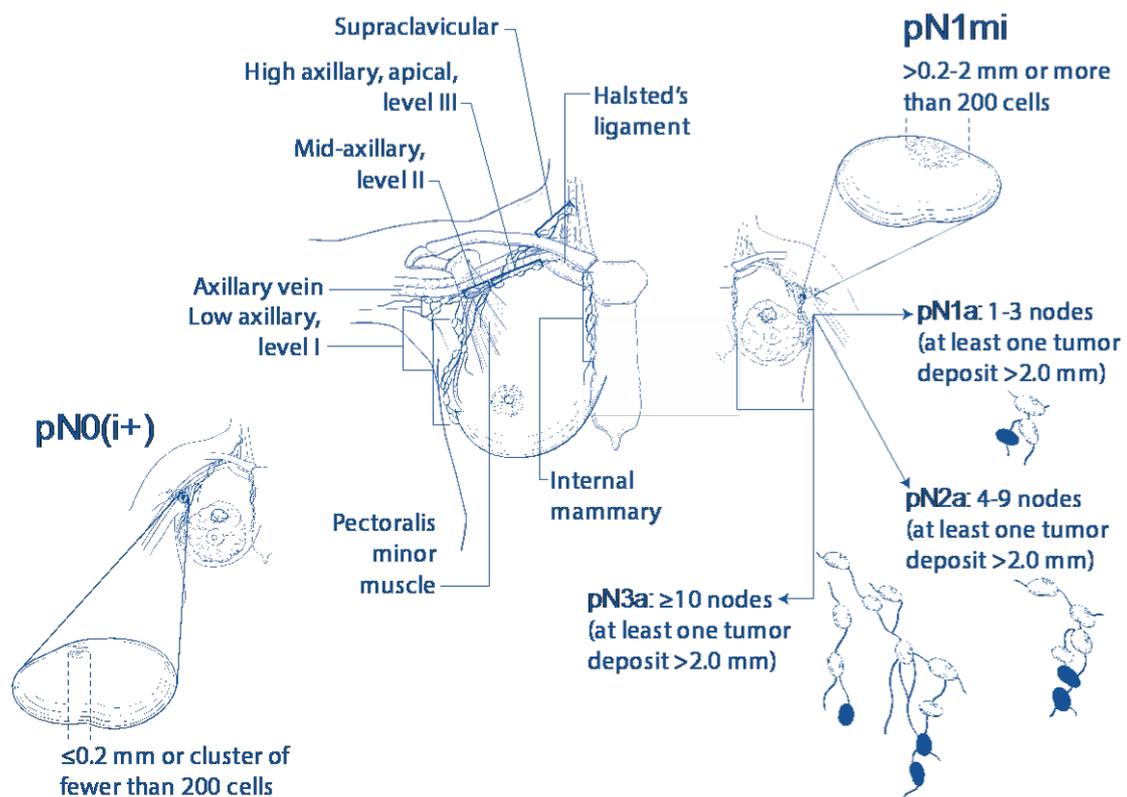




Figura 1-3 Clasificación TNM pN, 7ª Edición.

#### 1.2.4.4. Grado Histológico

Todos los tumores infiltrantes a excepción del carcinoma medular, tienen grado histológico. El grado se determina asignando un valor de 1-3 a tres características morfológicas del tumor: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y número de mitosis. La suma de los tres dígitos se agrupa posteriormente en tres categorías: 3-5 grado I, 6-7 grado II y 8-9 grado III<sup>48</sup>, obteniendo la siguiente clasificación:

- Gx: El grado no puede ser determinado.
- G1: Bajo grado histológico
- G2: Moderadamente grado histológico
- G3: Alto grado histológico

#### 1.2.4.5. Agrupación por estadios<sup>47</sup>

Según la clasificación TNM ya explicada en el apartado 1.2.4.2, el CM se clasifica en estadios de la siguiente manera:

Tabla 1-3 Estadificación del CM

	Tis N0 M0
<b>ESTADIO 0</b>	
<b>ESTADIO IA</b>	T1 <sup>6</sup> N0 M0
<b>ESTADIO IB</b>	T0 N1mi M0 T1 <sup>6</sup> N1mi M0
<b>ESTADIO IIA</b>	T0 N1 M0

<sup>6</sup> T1 incluyendo el T1mi.



---

	T1 <sup>6</sup> N1 <sup>7</sup> M0
	T2 N0 M0
<b>ESTADIO IIB</b>	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
<b>ESTADIO IIIA</b>	T0 N2 M0
	T1 <sup>6</sup> N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
	T3 N2 M0
<b>ESTADIO IIIB</b>	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	T4 N2 M0
<b>ESTADIO IIIC</b>	T1-4 N3 M0
<b>ESTADIO IV</b>	T0-4 N0-3 M1

---

### *1.2.5. Factores pronósticos*

Los factores pronósticos condicionan la evolución del tumor y la calidad y duración de la vida de la paciente. Pueden clasificarse según las características del tumor (calidad intrínseca y agresividad evolutiva) y según las características de la paciente (capacidad de respuesta inmunitaria)<sup>49,50</sup>.

Para que un factor pronóstico se considere útil debe cumplir los siguientes criterios:

- Tener un valor predictivo significativo e independiente, validado en ensayos clínicos.

---

<sup>7</sup> Los tumores T0 y T1 con micrometástasis ganglionares únicamente, quedan excluidos del Estadio IIA y se clasifican como Estadio IB.



- Poder ser determinado de forma sencilla, reproducible y asequible en la mayoría de los pacientes, y disponer de controles de calidad que garanticen su valor.
- Tener fácil interpretación clínica y representar implicaciones terapéuticas.

#### 1.2.5.1. *Factores pronósticos establecidos*

Son aquellos claramente relacionados con la recaída y la supervivencia del CM y son los siguientes:

##### AFECTACIÓN GANGLIONAR

La afectación de los ganglios regionales es el factor pronóstico con mayor repercusión en la supervivencia de las pacientes con CM<sup>51</sup>. En aquellas pacientes con ganglios afectados, la probabilidad de recidiva a los 10 años es del 76%, mientras que si no lo están, es del 24% (sin tener en cuenta el tratamiento sistémico de la enfermedad)<sup>52</sup>.

La afectación ganglionar se relaciona de forma directa con el tamaño tumoral, así a mayor tamaño tumoral, mayor es la probabilidad de presentar ganglios afectados<sup>53</sup>.

La presencia de más de 4 ganglios metastásicos, se asocia con un aumento del fracaso terapéutico. La Supervivencia Global (OS) a los 5 años es del 92% cuando no hay afectación ganglionar, del 81% cuando hay menos de 4 ganglios afectados y del 57% si hay más de 4<sup>54</sup>. La OS puede ser inferior al 20% a los 10 años cuando están afectados más de 10 ganglios axilares<sup>55</sup>.

La presencia de micrometástasis ocultas en los ganglios se define como la infiltración tumoral menor de 2 mm y se asocia a un peor pronóstico comparado con aquellas pacientes que no presentan afectación ganglionar<sup>56-58</sup>.



## TAMAÑO TUMORAL

El tamaño del tumor se considera como su diámetro máximo, generalmente es expresado en milímetros y es uno de los factores pronósticos principales definido por American Joint Committee on Cancer<sup>47</sup>.

Se ha observado una relación inversa entre el tamaño del tumor y la OS, que se realaciona con el aumento de la afectación ganglionar<sup>59,60</sup>. Sin embargo, el tamaño del tumor es un factor pronóstico independiente, siendo la influencia mayor en las enfermas con adenopatías positivas que aquellas sin afectación<sup>54</sup>. Estudios observacionales han demostrado un incremento del riesgo de recidiva en las pacientes con CDIS en tumores mayores de 15 mm<sup>61</sup>.

## GRADO TUMORAL

El grado tumoral se basa en tres parámetros anatomopatológicos: la diferenciación tumoral o disposición tubular, el número de mitosis y el pleomorfismo nuclear<sup>62,63</sup>. Estos parámetros, permiten establecer tres grados de malignidad en la clasificación histopronóstica de Scarff- Bloom, asignando una puntuación entre 1 y 3 a cada uno de ellos, así entre 3 y 5 se corresponde con un Grado I, entre 6 y 7 con un Grado II y entre 8 y 9 con un Grado III<sup>64</sup>:

- GRADO I: Tumor bien diferenciado, con baja malignidad, tiende a formar túbulos, con relativa uniformidad nuclear y escaso número de mitosis.
- GRADO II: Tumor moderadamente diferenciado, con malignidad intermedia, tiene menor tendencia a formar túbulos, con variación en la forma, tamaño y tinción de los núcleos y nucleolos y con mayor número de mitosis.
- GRADO III: Tumor pobremente diferenciado, con alta malignidad, tiene escasa tendencia a formar túbulos, gran polimorfismo nuclear y elevado número de mitosis. El grado tumoral III se considera un factor predictivo



independiente de invasión nodal, principalmente en los tumores con diámetro  $< 2 \text{ cm}$ <sup>65</sup>.

### ÍNDICE PRONÓSTICO DE NOTTINGHAM

El índice Pronóstico de Nottingham (NPI) está basado en el tamaño y el grado del tumor y en el estado de los ganglios linfáticos. La fórmula para obtenerlo es la siguiente:

$\text{NPI} = 0,2 \text{ T} + \text{N} + \text{G}$  (Donde T es el tamaño tumoral en cm, N es la afectación de los ganglios (0,1,2,3) y G es el grado tumoral (1,2,3).

### ESTADO DEL MARGEN QUIRÚRGICO

Actualmente se considera que el margen quirúrgico es suficiente cuando no hay tumor en la tinta que marca el borde de la pieza quirúrgica<sup>66</sup>, este concepto se aceptó en el Consenso de Sant Gallen en 2013. La publicación de un metanálisis<sup>67</sup> en el que se basa el Consenso de Sociedades Americanas de Cirugía Oncológica y Oncología Radioterápica refleja la aceptación del concepto de márgen libre como la ausencia de tumor en la tinta y deja como irrelevante el dato de la distancia del tumor al margen quirúrgico<sup>68</sup>.

### INVASIÓN LINFÁTICA Y VASCULAR

La presencia de invasión vascular en forma de pequeños émbolos tumorales vasculares o linfáticos en el tejido mamario normal adyacente al tumor, se asocia a riesgo de recidiva 4,7 veces mayor<sup>69</sup>. Se considera un factor pronóstico independiente asociado a un 15% de incremento del riesgo de recidiva a los 5 años<sup>70</sup>.

### RECEPTORES HORMONALES

El CM frecuentemente es hormonodependiente, y su crecimiento viene determinado por la acción de las hormonas esteroideas a través de los receptores



situados en el citoplasma de la célula tanto normal como neoplásica. Los RE y los Receptores de progesterona (RP), pueden ser determinados por técnicas de Inmunohistoquímica (IHQ) o cuantitativas a partir del citosol de las células tumorales<sup>71</sup>. La expresión de los receptores hormonales en el CM, se relaciona con la biología del tumor ya que los tumores con RE y RP positivos, suelen ser más diferenciados y menos agresivos<sup>72</sup>. Además estos tumores se relacionan con un bajo grado histológico, un grado nuclear favorable, baja fracción de la fase S, un complemento de DNA normal y un índice proliferativo bajo<sup>73</sup>.

La diseminación de los tumores RE positivos suele ser frecuentemente en forma de metástasis óseas, a diferencia de los RE negativos, en los que son más frecuentes las viscerales, que conllevan una peor evolución<sup>74</sup>.

Su determinación es obligatoria en todos los casos debido a que su positividad justifica el tratamiento hormonal y conlleva un pronóstico favorable en la OS. Esta determinación adquiere gran importancia en el CM sin afectación ganglionar, ya que si en el estadio I, los receptores hormonales son positivos, aumenta la supervivencia libre de enfermedad (DFS) y la OS<sup>75</sup>. Son el indicador más potente de respuesta favorable a la hormonoterapia<sup>76</sup>.

#### PERFILES MOLECULARES

Los perfiles o fenotipos moleculares han demostrado predecir la recurrencia temprana de CINV. Su clasificación se muestra en la siguiente .

Tabla 1-4.



Tabla 1-4 Clasificación de subtipos intrínsecos de CM (Consenso de St Gallen, 2013)<sup>66</sup>

SUBTIPO INTRÍNSECO	DEFINICIÓN CLÍNICO- PATOLÓGICA	NOTAS
<b>Luminal A</b>	RE y RP positivos HER2 negativo Bajo Ki-67 <sup>8</sup> Bajo riesgo de recidiva basado en ensayos de expresión multigenética (si están disponibles) <sup>9</sup> .	El punto de corte entre los valores altos y bajos de Ki-67 varía entre laboratorios <sup>8</sup> . Un nivel <14% se correlaciona mejor con la definición de expresión genética de Luminal A. El valor de RP para distinguir entre subtipos Luminal A y Luminal B establece un punto de corte de $\geq 20\%$ para el subtipo luminal A.
<b>Luminal B</b>	Luminal B HER2 negativo: RE positivo HER2 negativo y al menos uno de: Ki-67 alto RP negativo o bajo Alto riesgo de recidiva basado en ensayos de	Luminal B comprende aquellos casos luminales que carecen de las características señaladas anteriormente para la enfermedad de Luminal A, ya sea un alto valor Ki-67 o un valor bajo de RP.

<sup>8</sup> Una mayoría acepta que un umbral de  $\geq 20\%$  es indicativo de "alto" estado de Ki-67. Otros autores, preocupados por el alto grado de variación de medición entre laboratorios en el Ki-67 y la posibilidad de tratamiento insuficiente de las pacientes con enfermedad luminal utilizan un menor punto de corte para definir Ki-67 "alto" o utilizan ensayos de expresión de múltiples genes si están disponibles.

<sup>9</sup> Aunque ni el Score de Recidiva de 21 genes ni la firma genética de 70 genes han sido diseñados para definir subtipos intrínsecos, un estudio ha señalado que más del 90% de los casos de mínima recidiva (en el RS) y casi el 80% de las pacientes con una firma genética (de 70 genes) de bajo riesgo fueron clasificados como luminal A<sup>225</sup>.



	expresión multigenética (si están disponibles) <sup>9</sup>	
	Luminal B HER2 positivo: RE positivo Sobreexpresión o amplificación de HER2 Cualquier Ki-67 Cualquier RP	
<b>SOBREEXPRESIÓN DE ERB B2</b>	HER2 positivo (no luminal) HER2 sobreexpresado o amplificado RE y RP ausentes	
<b>BASAL LIKE</b>	Triple negativo (ductal) RE y RP ausentes HER2 negativo	Existe un solapamiento del 80% entre los subtipos triple negativo y basal-like. Algunos casos con RE levemente positivos pueden agruparse con los subtipos no luminales. Triple negativo también incluye algunos tipos histológicos especiales como el carcinoma adenoide quístico.

Aunque el RE se mide habitualmente en el CDIS, se ha observado que la determinación del RP y del HER-2 no es tan constante. Con la asociación a mayor riesgo de recidiva de los fenotipos no Luminal A, se concluye que se deben medir los RE, RP y HER2 en todas las muestras de CDIS para establecer el fenotipo molecular y evaluar el riesgo de recaída invasiva<sup>77</sup>.

El riesgo de recidiva contralateral en el CDIS es significativamente más frecuente en pacientes con historia familiar de CM y en aquellos subtipos con



receptores hormonales negativos y HER2-, siendo ambos factores de riesgo independientes<sup>78</sup>.

## EDAD

La edad fue introducida como factor pronóstico en 2001 en una reunión de expertos<sup>79</sup>. Se ha observado, que las pacientes más jóvenes tienen peor pronóstico debido a que suelen presentar tumores pobremente diferenciados, con una fracción de proliferación más alta y con receptores hormonales negativos.

En las pacientes entre 30 y 40 años la OS a los 20 años es del 44%, del 51% entre 40 y 44 años, del 41% entre 50 y 54 años, del 34% entre 60 y 69 años y del 16% entre 70 y 79 años<sup>80</sup>. En los estudios publicados las pacientes menores de 35 y mayores de 70 años tienen una posibilidad mayor de recaída, con mayor mortalidad que los grupos intermedios de edad<sup>38,81</sup>. La edad y la raza negra se han descrito como factores de riesgo importantes de muerte por CM después del diagnóstico de CDIS<sup>82</sup>.

En la Tabla 1-5 se clasifica a las pacientes en tres grupos de riesgo según los factores de riesgo que presentan<sup>83</sup>.

*Tabla 1-5. Categorías de riesgo en pacientes con cáncer de mama operable.*

<b>NIVEL DE RIESGO</b>	
<b>BAJO RIESGO</b>	Ganglios negativos y: pT ≤ 2cm Grado 1 Ausencia de invasión vascular peritumoral HER2- Edad ≥ 35 años
<b>RIESGO INTERMEDIO</b>	Ganglios negativos y al menos una de las siguientes características: pT > 2 cm Grado 2-3



---

	Presencia de invasión vascular peritumoral
	HER2+
	Edad < 35 años
	Ganglios positivos (1-3) y HER2/neu negativo
<b>ALTO RIESGO</b>	Ganglios positivos (1-3) y HER2/neu sobre- expresado o amplificado
	Ganglios positivos (4 o más)

---

#### 1.2.5.2. *Otros factores pronósticos*

Se ha descrito la influencia de otros factores biológicos en la progresión del CM. En la actualidad, no se han establecido como factores pronósticos de la enfermedad, pero pueden ser útiles en determinadas situaciones para predecir la evolución de la enfermedad. Se detallan a continuación:

### EL ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO (ADN) Y LA FRACCIÓN CELULAR EN FASE S

Su análisis y medición se realiza mediante citometría de flujo y permite identificar las características de crecimiento de un tumor determinado, presentando un elevado valor pronóstico de recidiva y de supervivencia.

El índice de ADN o la ploidía, refleja la relación del contenido de ADN en las fases G0/G1 del ciclo celular, entre la población celular normal y la población celular problema. Las pacientes con ploidía y fracción de fase S baja, presentan una DFS a los 5 años del 90% frente al 71% de las pacientes con tumores diploides con fase S alta o aneuploidía<sup>84</sup>.

#### KI-67

El KI67 o MIB1 es un anticuerpo monoclonal que reacciona con un antígeno nuclear que sólo se detecta en las células en proliferación y no en las que están en reposo. Su síntesis se inicia en la fase G1 del ciclo celular y adquiere su máxima



expresión al final de la fase S<sup>85</sup>. La detección de KI67 se realiza en tejido congelado, en cambio en tejido incluido en parafina se utiliza el MIB-1, que detecta el mismo epítipo que el Ki-67. La positividad de KI67 superior al 20% significa alta actividad proliferativa y se interpreta como parámetro de mal pronóstico.

#### ONCOGÉN C-ERB B-2 (HER2/neu)

El HER2/neu se localiza en el cromosoma 17q21 y su sobreexpresión es un indicador fiable de pronóstico desfavorable. Con frecuencia, se asocia a ausencia de RE y RP y a un mayor índice de duplicación y aneuploidía.

Su determinación es obligatoria en el CM, ya que predice la respuesta de la enfermedad al tratamiento con Trastuzumab. Para su detección se emplea la IHQ que determina sobreexpresión de la proteína y la hibridación “in situ”, que permite establecer el número de copias del gen. Ambos métodos están aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA)<sup>86</sup>.

#### P53

El *p53* es un gen supresor que se localiza en el cromosoma 17 e interviene en el control de la duplicación celular y en la apoptosis. La aparición de mutaciones en él puede significar la pérdida de estas funciones y su presencia en el CM implica un peor pronóstico<sup>87</sup>. En los estudios publicados es un factor independiente predictivo de recidiva y peor supervivencia<sup>88</sup>.

#### CATEPSINA-D

La catepsina D es una aspartil proteasa lisosómica de síntesis estrógeno-dependiente, por lo que su positividad se relaciona con el estado de RE y RP y con la capacidad invasora del tumor<sup>89</sup>. Es indicadora de buen pronóstico, incluso en casos con metástasis ganglionares.

#### BCL-2



El gen Bcl-2 es antiapoptótico y su función es mantener la integridad microtubular. Su sobreexpresión se asocia con menor grado nuclear, mayor diferenciación y positividad de los RE, implicando un pronóstico más favorable<sup>90</sup>.

### FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

El Factor de crecimiento epidérmico (EGFR) estimula la proliferación celular en el CM por lo que implica un curso más agresivo de la enfermedad<sup>91</sup>. Es un indicador significativo de recaída, pero no de menor OS, su potencial predictivo aumenta combinado con el análisis de la fracción celular en fase S y con la afectación axilar<sup>93,Re94</sup>.

### ESTUDIO DEL PERFIL GENÉTICO

Se ha identificado un perfil de expresión genética que predice la capacidad metastásica del tumor a corto y largo plazo, en pacientes sin afectación de ganglios linfáticos. El análisis genético se ha comercializado con el nombre de Mammaprint® y determina por microarray la expresión de 70 genes implicados en el ciclo celular, la angiogénesis, la invasión tisular y la diseminación metastásica. Ha sido validado en un grupo consecutivo de 1.000 pacientes europeas y ha demostrado obtener información sobre la evolución de la enfermedad superior a cualquier otro parámetro clínico<sup>94</sup>.

Otro test basado en perfiles genéticos es el Oncotype Dx®, que mide la expresión de 21 genes en el CM y predice el riesgo de recaída en las pacientes en estadios I y II, con RE y RP positivos y ganglios negativos. Selecciona dentro de este grupo de pacientes a aquellas que pueden beneficiarse del tratamiento quimioterápico<sup>95</sup>.



Recientemente, se han publicado los resultados de validación de un nuevo test basado en la expresión de 50 genes, llamado PAM50®. Proporciona una estimación precisa del riesgo de recidiva a distancia en el CM con receptores hormonales positivos y es capaz de identificar el subtipo intrínseco del tumor basándose en la PCR<sup>96</sup>.

## OTROS

En estudios observacionales en pacientes diagnosticadas de CDIS, se han relacionado el subtipo comedo, el estado hormonal premenopáusico al diagnóstico y el IMC situado en los deciles superiores, con un aumento del riesgo de recidiva de la enfermedad<sup>61</sup>. Se requieren futuros estudios para establecer la influencia clara de estos factores.

### 1.3. Progresión y diseminación del carcinoma de mama

El proceso metastásico tiene lugar una vez que el tumor ha alcanzado un tamaño adecuado, en torno a 2 mm de diámetro máximo. En ese momento, adquiere capacidad de angiogénesis, necesaria para el crecimiento neoplásico, progresión y desarrollo de metástasis. El CM presenta actividad angiogénica heterogénea y los tumores más vascularizados son biológicamente los más agresivos, asociándose a una peor evolución<sup>97</sup>.

Las metástasis se definen como lesiones neoplásicas producidas por subpoblaciones celulares procedentes del tumor primario que han adquirido un mayor potencial invasivo que el resto<sup>98</sup>. Este potencial sería el resultado de un proceso evolutivo, adquirido mediante mutación, selección y amplificación genética. Afecta a una o varias células tumorales, que desarrollan ciertas propiedades morfofuncionales, con la formación de clones celulares con habilidad para invadir, induciendo neovascularización, evitando las defensas del huésped y produciendo factores de crecimiento autocrino<sup>99</sup>. Se ha descrito una



teoría de la transferencia horizontal de los genes, que se describe como la “Genometástasis”<sup>100-102</sup>. Esta hipótesis defiende que oncogenes circulantes procedentes de células tumorales apoptóticas, pueden desarrollar metástasis a distancia como resultado de una transferencia horizontal del oncogén. Esto ocurre cuando el DNA de una célula tumoral donante se transfiere a una célula receptora induciendo su transformación neoplásica.

La localización más frecuente de las metástasis en el CM son los ganglios linfáticos regionales, principalmente en la axila homolateral. Los patrones clínicos de afectación metastásica a distancia más frecuentes son los siguientes: óseo (50%), pleuropulmonar (30%), hepático (30%), dérmico (25%) y sistema nervioso central (6%).

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de metástasis son: el tamaño del tumor, el grado histológico, y el fenotipo metastásico<sup>99</sup>. La relación del tamaño tumoral con la capacidad de desarrollar metástasis en ganglios linfáticos regionales parece ser menor que con la capacidad de desarrollar metástasis a distancia. Las metástasis ganglionares suelen presentarse antes que las metástasis a distancia pero no se ha demostrado que sean las causantes, ni que su afectación implique la afectación de otros órganos. Así, ante la ausencia de afectación de los ganglios linfáticos regionales, podemos considerar varias posibilidades, todas ellas plausibles:

- La enfermedad está en fase precoz y no se ha producido la diseminación ganglionar.
- Las células tumorales se han detenido en los ganglios pero han sido destruidas por éstos.
- Las células tumorales no se han detenido en los ganglios.
- Las células tumorales permanecen acantonadas en el ganglio.
- El estudio histopatológico ha sido insuficiente.



En cambio, si los ganglios linfáticos regionales están afectados, los planteamientos posibles son:

- Las células tumorales han invadido el ganglio y crecen porque la enfermedad está ya en fase avanzada.
- El gran número de células tumorales en el ganglio, agota la posibilidad de respuesta inmunitaria del mismo.
- Las alteraciones inmunológicas del huésped lo sitúan en una situación de indefensión, permitiendo la anidación tumoral.
- La excesiva agresividad tumoral ha sido la causa del desequilibrio de fuerzas de defensa inmunitaria.

Otro concepto a tener en cuenta es la latencia tumoral y la presencia de micrometástasis en el momento del diagnóstico, ya que a pesar de detectar estos tumores en etapas iniciales, cuando aún no han desarrollado su potencial metastásico, se han observado recaídas en los años posteriores al diagnóstico. Las micrometástasis son depósitos microscópicos de células malignas distintos de la lesión primaria. Su característica biológica fundamental es la ausencia de un flujo sanguíneo específico, por lo que dependen de la difusión pasiva de oxígeno y nutrientes desde los tejidos, por ello tienen un crecimiento limitado a 2 mm. Estas células tumorales pueden permanecer en estado latente o inactivo hasta que son detectadas y erradicadas por la vigilancia inmunológica, o bien, adquieren la capacidad de formación de neovasos que permiten su crecimiento, invasión vascular y diseminación metastásica. La resección del tumor primario puede estimular la angiogénesis por la desaparición de la influencia inhibitoria que ejerce éste sobre las micrometástasis, desencadenándose así la cascada metastásica<sup>103</sup>.

Con estas posibilidades etiopatogénicas, podemos concluir que la finalidad terapéutica en el CM debería ser desplazar el equilibrio inmunitario a favor del



huésped, reduciendo la masa tumoral rápidamente y con la mínima inmunosupresión. Objetivo que se consigue con la administración de radioterapia (RT) y quimioterapia (QT).

### *1.3.1. Evolución y progresión del CDIS*

El CDIS es un fenómeno local confinado a la mama cuya mortalidad asociada es muy infrecuente, presentando una Supervivencia Cáncer de Mama Específica (SCME) cercana al 100% a los 10 años. La Recidiva Local (RL) es utilizada como un marcador de fallo de tratamiento en las pacientes con CDIS. En estudios randomizados<sup>104,105</sup> se ha observado que la probabilidad de RL es del 17% para las pacientes tratadas con resección local del tumor + RT y del 26% para el grupo de pacientes a las que se realiza sólo tumorectomía. Más de la mitad de las RL son invasivas, presentando estas pacientes una probabilidad de morir por el CM del 15%, similar a las pacientes que inicialmente presentan un estadio IIA. Esto se debe a que la mayoría de recidivas, se producen como estadio IIA, aunque las diferencias entre estadios no son significativas. La explicación a este aumento de estadio de la enfermedad con la RL, se ha asociado a una infraestadificación inicial del CDIS.

El concepto aceptado para el CINV, en que la recidiva invasiva es un marcador de mal pronóstico pero no indica enfermedad a distancia, no puede extenderse a pacientes con CDIS. En el CDIS, la recidiva invasiva se considera un evento serio con peor pronóstico y riesgo de recidiva de la enfermedad mayor que tras un CINV primario. La SCME después de la recidiva invasiva presenta diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes estadios, variando entre el 38 y el 85% de OS a los 10 años<sup>106</sup>.



## 1.4. Tratamiento quirúrgico del carcinoma de mama: evolución histórica

### 1.4.1. Evolución histórica

Actualmente, en aproximadamente el 78% de las pacientes diagnosticadas de CDIS en todo el mundo se realiza una cirugía conservadora de la mama (CCM) y en un 16% se realiza mastectomía (MX), el 7% de las pacientes presentan márgenes quirúrgicos afectos. También en un 6% de ellas se añade la mastectomía bilateral, realizándose cirugía reconstructiva en menos del 50%<sup>107</sup>. Dentro de la historia del tratamiento quirúrgico de la mama, se distinguen varios periodos.

#### 1.4.1.1. *Periodo Prehalstediano*

Hasta la Edad Media la cirugía del CM fue muy rudimentaria<sup>108</sup> y a partir de la mitad del siglo XV, la anatomía progresó con Vesalio y la cirugía del CM avanzó. Ambrosio Paré (1510-1590) recomendó la extirpación local de cánceres pequeños y Fabricio Hildano empezó a extirpar quirúrgicamente el tumor primario y los ganglios axilares palpables. En el siglo XIX muchos cirujanos trataron el CM con resecciones limitadas, siendo la regla la recidiva local, Sir James Paget (1814-1889) escribió: “no conozco un solo caso de recuperación franca, en mi opinión podemos desechar la idea de que la operación constituye el remedio definitivo de la enfermedad”<sup>109</sup>.

#### 1.4.1.2. *Periodo Halstediano: Mastectomía radical convencional*

En 1882 William Stewart Halsted, influenciado por Volkman, sienta las bases de la mastectomía radical (MR). La descripción de esta cirugía se apoya en una concepción mecanicista del cáncer que se basa en que el tumor crece localmente y posteriormente se disemina en continuidad desde el foco primario. Los ganglios regionales, se consideran una barrera o filtro a la diseminación, desde ellos y a través de las comunicaciones linfático-venosas, las células tumorales



pasarían a la circulación general, originando metástasis a distancia por vía hematogena. En 1907 Halsted informó de un índice de supervivencia del 32,3% a tres años y 29,8% a cinco años en 232 pacientes con CM. La mortalidad operatoria fue de 2,9%, considerada baja en aquella época<sup>110</sup>.

#### *1.4.2. Mastectomía radical ampliada*

Turner y Warwick, demostraron que alrededor de un 75% de la linfa que sale de la mama va a los ganglios axilares homolaterales y una pequeña cantidad a los ganglios intercostales posteriores<sup>111</sup>. En 1946 Handley y Thackray biopsiaron ganglios mamaros internos de pacientes intervenidas por CM, observando invasión de los mismos en el 31% de las pacientes que tenían tumores localizados en los cuadrantes internos, en el 19% cuando se localizaban en cuadrantes externos y en el 47% cuando afectaban a la zona central de la mama<sup>112</sup>. Estos hallazgos llevaron al empleo de la llamada mastectomía radical ampliada, que consistía en una mastectomía radical convencional acompañada de la extirpación de los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna utilizándose una gran variedad de técnicas para su resección. Una de las intervenciones más agresivas descritas, fue la amputación interescapulo-mamotorácica<sup>113</sup>.

#### *1.4.3. Mastectomía radical modificada*

Patey y Dyson en 1984 realizaron una operación que dejaba el pectoral mayor intacto, pero en la que extirpaban la mama, el pectoral menor y el contenido axilar<sup>114,115</sup>. A partir de aquí, surgió el concepto de Mastectomía radical modificada que consistía en la conservación del músculo pectoral. Dentro de ella se diferenció la intervención de Auchincloss, en que la linfadenectomía axilar se limitaba a los ganglios del primer nivel y la Intervención de Madden cuando se realizaba resección de los ganglios de primer y segundo nivel de Berg<sup>116,117</sup>.



#### *1.4.4. Mastectomía simple*

Consiste en la exéresis completa y única de la mama, resecándola desde el borde de la clavícula al margen costal y de la línea media al límite con el músculo dorsal ancho. En esta técnica, los ganglios axilares no son extirpados. Esta técnica se desarrolla con el fin de disminuir la morbilidad locorregional asociada a la linfadenectomía axilar. La RT aparece como una nueva tecnología para erradicar las posibles células tumorales presentes en los ganglios axilares. Surgió la idea de que el tratamiento combinado (MS y RT) podía ser la mejor estrategia de tratamiento del CM<sup>118</sup>. En 1961 en Estados Unidos, Crile publicó sus primeros resultados comparando la MS con la MR con o sin irradiación posterior en pacientes en estadios iniciales, obteniendo los siguientes resultados<sup>119</sup>:

- En el estadio I del CM la MS sin irradiación profiláctica parecía al menos tan efectiva como la MR con irradiación o sin ella. Pacientes que fueron tratadas con MS y cuya enfermedad reapareció más tarde en los ganglios axilares y fue entonces extirpada, las posibilidades de supervivencia no parecieron peores que si la axila hubiese sido tratada profilácticamente como en la MR.
- En cánceres en estadio II favorables, la MRM sin irradiación era tan efectiva como cualquier otro tratamiento o combinación de tratamientos.

En 1970, Instituciones de EEUU y Canadá, iniciaron su participación en un Proyecto Nacional Quirúrgico Coadyuvante para el cáncer de mama (NSABP B-04) en el que compararon tratamientos alternativos del CM operable primario con la MR<sup>120</sup>. El objetivo del estudio fue comparar en paciente con/sin afectación clínica de los ganglios axilares, la MR y la MS acompañada de RT. Los resultados obtenidos fueron:

- En las pacientes sin afectación clínica de los ganglios axilares:



- No se observaron diferencias en cuanto a recidiva de la enfermedad y supervivencia entre las tratadas con MR y las sometidas a MS más RT postoperatoria.
- No se observaron diferencias en la supervivencia tampoco entre las pacientes a las que se les realizó MR y las que se realizó MS y posteriormente presentaron afectación linfática axilar y ésta fue resecada<sup>121,122</sup>.
- Se observó que en el 40% de las pacientes con ganglios clínicamente negativos tratados con MR, se encontraron ganglios positivos en los estudios histológicos.

Estos hallazgos reforzaron la idea de que la no resección de los ganglios positivos, no conllevaba un aumento de la frecuencia de metástasis a distancia. Considerando así la afectación ganglionar como enfermedad diseminada pero no como un antecesor de diseminación a distancia, que proponía previamente Halsted<sup>123</sup>.

A partir de aquí, se redefinieron las bases biológicas del CM y se adoptó una cirugía adaptada a ellas, desechando así la teoría mecanicista anterior<sup>124</sup>.

#### *1.4.5. Tratamiento conservador*

Esta técnica quirúrgica pretende la conservación de la mama, mediante la escisión local del tumor, más o menos extensa (mastectomía segmentaria, lumpectomía, tilectomía, cuadrantectomía o tumorectomía ampliada). Suele asociarse a RT del resto de la mama en la mayoría de las pacientes. Fue realizada por primera vez en 1954 por Mustakallio S. en Finlandia.

Las series publicadas sobre la resección local del tumor y el tratamiento con RT en pacientes con CM estadio I-II, presentan buenos resultados, aunque con mayor tasa de recidivas locales que la MX<sup>125-127</sup>.



En una revisión de pacientes (1957-1976) en las que se realizó CCM y RT, se concluyó que se obtenían tasas de supervivencia similares a las de las técnicas más agresivas. En un principio, estos buenos resultados se relacionaron con la selección de pacientes con tumores más pequeños y por tanto con un pronóstico más favorable. Se observó que las pacientes con afectación ganglionar presentaban mayor RL, por lo que se recomendó esta estrategia de tratamiento sólo en mujeres con CM localizado<sup>128</sup>. Revisiones similares llegaron a las mismas conclusiones<sup>129</sup>.

Posteriormente, el ensayo clínico NSABP B6<sup>130</sup>, comparó los resultados tras CCM, CCM y RT y MS. Los hallazgos a favor de combinar la cirugía con otros tratamientos (RT) planteaban la hipótesis de que la resección del tumor primario podía inducir una serie de cambios beneficiosos para el huésped, además de que con la extirpación, se incrementaba la fracción de crecimiento de las células tumorales residuales, pudiendo convertirlas en más susceptibles a los agentes anticancerosos. Estos hallazgos tuvieron una importante repercusión, iniciando una base científica para el tratamiento multidisciplinar del CM<sup>122</sup>.

Los resultados sobre CM son extrapolables al CDIS, observando en los estudios que la CCM no está asociada a un peor pronóstico. Se ha observado que el riesgo de recidiva invasiva después del CDIS es similar en la mama ipsilateral y contralateral. Por ello, se acepta que aproximadamente el 50% de CINV diagnosticados después del CDIS pueden considerarse nuevas lesiones<sup>131</sup>. El riesgo de recidiva ipsilateral después de resección local tiende a ser mayor en pacientes jóvenes o en aquellas con grado tumoral bajo, sin embargo, el riesgo no se ve influenciado significativamente por el estado del margen quirúrgico ni por la irradiación<sup>78</sup>. En los últimos años (2004-2011), se ha observado una tendencia al aumento de realización de MS en estas pacientes, cambiando el patrón descendente que presentaba a la vista de los resultados comentados. La menor edad de la paciente, la mayor comorbilidad médica, la enfermedad extensa, el



elevado grado del tumor, el tratamiento en un centro académico y una mayor distancia desde el centro de informes se han asociado, de forma estadísticamente significativa, con el aumento en la realización de la MS. La mastectomía profiláctica también ha aumentado significativamente en los últimos años, sobre todo entre las pacientes más jóvenes<sup>132</sup>.

#### *1.4.6. Biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC)*

##### *1.4.6.1. Concepto y evolución histórica*

El ganglio centinela (GC), es la primera estación de drenaje de una región linfática que es invadida por las células tumorales procedentes de un tumor. El concepto fué establecido inicialmente por Ramón Cabañas en 1976, basándose en los estudios del drenaje linfático testicular realizados con contraste radiológico<sup>133</sup>. Utilizando la linfangiografía para localizar el GC en pacientes con cáncer de pene y afirmando que este ganglio era la primera localización de las metástasis ganglionares, pudiendo ser el único ganglio afecto. Por tanto, si la biopsia de este ganglio era negativa, se podría evitar la resección en bloque de los ganglios inguinales<sup>134</sup>. En 1980 se aplicó al melanoma definiendo el “mapeo linfático intraoperatorio” en estos casos<sup>135,136</sup>. En 1993 se utilizó por primera vez una sonda de detección de rayos gamma en modelos animales<sup>137</sup>. Posteriormente se utilizó en humanos, tras la inyección peritumoral de <sup>99m</sup>Tc- sulfuro coloidal en pacientes con melanoma y CM<sup>138</sup>. En 1994, Giuliano aplicó el uso intraoperatorio del colorante azul vital en pacientes con CM<sup>139</sup> y Albertini combinó el radioisótopo con el colorante en pacientes con melanoma y CM<sup>140</sup>. La primera validación de la técnica la realizó Turner, en pacientes intervenidas por Giuliano utilizando colorante para la localización del GC y posteriormente completando la linfadenectomía. El análisis de los GC se realizó mediante HE e IHQ y observó que si el GC estaba libre de metástasis, la probabilidad de afectación de los ganglios no centinela (GNC) era < 0,1%. Con este estudio, se



concluyó que la BSGC era un indicador fiable del estado de los ganglios axilares en las pacientes con CM<sup>141</sup>.

#### 1.4.6.2. *Estado actual*

El estado de los ganglios axilares constituye el factor pronóstico más importante en el CM, de modo que la afectación de los mismos disminuye la OS a los 5 años hasta en un 40%<sup>140,142-144</sup>. Este hecho condiciona la importancia de la linfadenectomía axilar en la estadificación del tumor y su repercusión en la elección de la terapia adyuvante. La complicación más frecuente derivada de esta intervención es el linfedema del brazo operado, se estima una frecuencia del 3 al 12%<sup>144-147</sup>.

En un estudio publicado en 1980, se comprobó el análisis de los ganglios inicialmente negativos, utilizando secciones seriadas y tinción con HE. Se observó que en un 20-30% de las pacientes había metástasis ocultas. Sin embargo, las pacientes con afectación de los ganglios por micrometástasis  $\leq 1,3$  mm y las pacientes sin afectación ganglionar, no presentaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia<sup>148,149</sup>. Resultados similares se obtuvieron posteriormente con el uso de la IHQ, aunque en estos sí se observó diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia en pacientes con metástasis ganglionares  $> 0,2$  mm. Estas pacientes tuvieron mayor tasa de recaídas que las pacientes sin afectación metastásica (47% vs. 16%) y menor intervalo libre de enfermedad a 10 años (51% vs. 68%)<sup>150-152</sup>. En estudios sobre la linfadenectomía axilar completa, se observó que en pacientes con ganglios negativos, su realización afectaba a la supervivencia<sup>121,122,130</sup>. También se observó que en las pacientes en las que se realizó MR, el 40% presentaban afectación ganglionar, mientras que en las que se realizó MS, sólo se observó recaída de la enfermedad en la axila en el 18,6%, porcentaje muy inferior a lo esperado, este hecho también fue constatado en otras series<sup>153</sup>. Con estos estudios



se concluyó que sólo un pequeño número de microémbolos tumorales axilares llegaban a transformarse en metástasis.

La BSGC consigue la extirpación de entre 1 y 3 ganglios como primeras estaciones de drenaje linfático del tumor representativo del estado de la axila. Supone la obtención de una muestra comparativamente mucho menor que la linfadenectomía completa, y permite un estudio histopatológico mucho más minucioso y sensible, evitando los efectos secundarios de la intervención más radical. Los estudios recomiendan seguir un protocolo definido para combinar los tres aspectos técnicos del procedimiento que incluyen la Medicina Nuclear, la Cirugía y la Anatomía Patológica.

En el CDIS el riesgo de metástasis en el GC es extremadamente bajo, en comparación con el CINV. La presencia del GC positivo en el CDIS varía del 1% al 22%, siendo en su mayoría la presencia de células tumorales aisladas (CTA) o micrometástasis (MicroM)<sup>154</sup>, pero se desconoce su importancia biológica. La invasión oculta y más de tres intervenciones totales se han observado como los predictores más fuertes dentro de las pacientes con CDIS y GC positivo. Los estudios actuales apoyan la opinión de que la BSGC no está justificada en el CDIS, sobretodo en aquellas pacientes a las que se les realiza CCM<sup>155</sup>. Así, a excepción de las pacientes con alto riesgo de CINV, el uso rutinario de la BSGC en el CDIS no se justifica<sup>156</sup>. A pesar de estas recomendaciones, la utilización de la BSGC en el CDIS es utilizada en el 15% de las pacientes. Los factores que influyen en su realización son el tratamiento después del año 2000, grado histológico >2, tamaño tumoral > 2 cm y RE y RP negativos. Los factores que se asocian a no realizar esta técnica son la edad >60 años y la raza asiática<sup>157</sup>. Dentro de las pacientes con CDIS a las que se les realiza MX, los factores que influyen en el aumento de la utilización de la técnica son: pacientes del Este, grado intermedio o elevado tumoral, tratamiento después del año 2000, y tamaño del tumor >2cm. Los factores que influyen para no



realizar BSGC junto a la MX son la edad avanzada, la raza asiática o hispana y la historia de un cáncer previo no de mama. La BSGC se utiliza cada vez más en las pacientes a las que se les realiza MX, pero las disparidades en su uso permanecen<sup>158</sup>. El beneficio de la realización de la BSGC en aumentar el estadio de las pacientes con CDIS y la mínima invasión que supone el realizarlo, justifican su utilización en pacientes seleccionadas de elevado riesgo. Así, se recomienda su utilización en el CDIS con microinvación, y en el CDIS medible en la Mamografía o en la RM<sup>159</sup>.

### 1.5. Tratamiento adyuvante

El tratamiento administrado tras la cirugía, en cualquiera de sus modalidades tiene la finalidad de curar a las pacientes de bajo riesgo y de eliminar o prevenir el desarrollo de metástasis a distancia en el resto de pacientes, prolongando la DFS y la OS. Las recomendaciones actuales de tratamiento sistémico se resumen en la siguiente Tabla.

Tabla 1-6 Tratamiento sistémico (Consenso St Gallen, 2013)<sup>66</sup>

SUBTIPO	TIPO DE TERAPIA	NOTAS
LUMINAL A	La terapia endocrina es la intervención más crítica y a menudo se utiliza sólo.	Citotóxicos pueden añadirse en pacientes seleccionadas, sus indicaciones relativas aceptadas incluyen: Elevado Score de recidiva (test de 21 genes) >25 Alto grado de recidiva (test de 70 genes) Grado 3 Afectación $\geq$ 4 ganglios linfáticos Edad <35 años
LUMINAL B NEGATIVO	HER2 La terapia endocrina para todos los pacientes y la terapia	



		citotóxica para la mayoría.
<b>LUMINAL B HER2 POSITIVO</b>	Citotóxicos + anti-HER2 + terapia endocrina	No hay datos disponibles para apoyar la omisión de los citotóxicos en este grupo.
<b>HER2 POSITIVO (NO LUMINAL)</b>	Citotóxicos + anti-HER2	El umbral para el uso de la terapia anti-HER2 se ha definido como pT1b o mayor o ganglios positivos.
<b>TRIPLE NEGATIVO (DUCTAL)</b>	Citotóxicos	
<b>TIPOS HISTOLÓGICOS ESPECIALES:</b>		Carcinomas adenoides quísticos no requieren citotóxicos (si los ganglios son negativos).
<b>Respondedor endocrino</b>	Terapia endocrina	
<b>No respondedor endocrino</b>	Citotóxicos	

En el CDIS, La RT y el TAM modulan el riesgo de desarrollar CINV después de una CCM, en la mama ipsilateral para la RT y en la mama contralateral para el TAM. Así en el CDIS la terapia postquirúrgica es más apropiado verla como un tratamiento preventivo o profiláctico.

### *1.5.1. Quimioterapia*

Los esquemas más utilizados son: doxorubicina, ciclofosfamida seguida de paclitaxel; docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida; ciclofosfamida, doxorubicina y 5 fluoruracilo. En las pacientes HER2 positivas no hay acuerdo en cuanto al esquema de QT y se desconoce si éste debe ser distinto al de las pacientes HER2 negativas. En las pacientes con CM HER2 negativas, el esquema de QT más aceptado combina fluoruracilo, ciclofosfamida y epirubicina.

### *1.5.2. Hormonoterapia*

Las recomendaciones actuales para el tratamiento con hormonoterapia son<sup>160</sup>:

- En mujeres premenopáusicas al diagnóstico: Tamoxifeno (TAM) durante 5 años +/- supresión ovárica o ablación. Posteriormente en pacientes



postmenopáusicas puede añadirse un Inhibidor de la Aromatasa (IA) durante 5 años más o TAM 5 años más o finalizar el tratamiento. En las pacientes que siguen siendo premenopáusicas tras el tratamiento inicial puede aumentarse el tratamiento con TAM 5 años más o finalizarlo.

- En mujeres postmenopáusicas al diagnóstico se aceptan las siguientes opciones de tratamiento hormonal:
  - Tratamiento con IA durante 5 años.
  - Tratamiento con IA 2-3 años y completar el tratamiento hasta los 5 años con TAM.
  - Tratamiento con TAM 2-3 años y completar el tratamiento hasta los 5 años con IA.
  - Tratamiento con TAM 4-6 años y después continuarlo hasta 10 años con TAM o con IA.
  - Pacientes con contraindicación para el tratamiento con IA se tratarán con TAM entre 5 y 10 años.

### *1.5.3. Radioterapia*

Las indicaciones para la terapia de irradiación y de los campos de tratamiento deben basarse en la peor estadificación del CM tanto pretratamiento como postratamiento en las pacientes tratadas con quimioterapia (QT) neoadyuvante. Para las pacientes tratadas inicialmente con cirugía se aceptan las siguientes recomendaciones<sup>160</sup>:

- Irradiación de toda la mama: incluye la mayor parte del tejido de la mama y requiere de una evaluación clínica y radiológica con TC para la planificación del tratamiento. Sus objetivos son: una distribución de dosis uniforme y una mínima toxicidad tejido normal. La mama debe recibir una dosis de 45-50 Gy en 23-25 fracciones o 40 a 42,5 Gy en 15-16 fracciones (se prefiere un curso corto). Una sobreimpresión en el lecho tumoral se recomienda en pacientes con elevado riesgo de recidiva (edad <50 y



enfermedad de alto grado). Esto se puede lograr con los campos de braquiterapia o con los haces de electrones o fotones (dosis:10-16 Gy). Todos los esquemas de dosis se administran 5 días a la semana.

- Irradiación de la pared torácica (incluyendo la reconstrucción de la mama): incluye la pared torácica ipsilateral, la cicatriz de la mastectomía, y los lugares de drenaje ( si es posible). Se planifica el tratamiento en base al TC, identificando los volúmenes pulmonares y cardiaco, para reducir su exposición.
- Irradiación linfática regional: Se planifica el tratamiento en base al TC para delimitar el objetivo. En los ganglios paraclaviculares y axilares, la profundidad varía en función del tamaño de la paciente. Para la identificación de los ganglios de la mamaria interana, la ubicación de la arteria y la vena puede ser utilizado como referencia, ya que generalmente, estos ganglios no son visibles. La dosis es de 50 a 50,4 Gy y todos los esquemas de dosis se administran 5 días a la semana.
- Irradiación parcial acelerada de la mama: Según la declaración de consenso de la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica, las pacientes que pueden ser candidatas a esta terapia son las mujeres de 60 años o más y que no son portadoras de mutaciones del BRCA, tratadas con cirugía como tratamiento primario del tumor, con márgenes libres, la histología del tumor debe ser ductal infiltrante o un subtipo ductal favorable, con RE positivos y estadio T1N0. La dosis es de 34 Gy en 10 fracciones administradas dos veces al día acompañadas de braquiterapia o 38,5 Gy en 10 fracciones administradas dos veces al día acompañada de terapia de fotones en el lecho tumoral. Esta terapia está actualmente en investigación, estudios preliminares sugieren que las tasas de control local en pacientes seleccionadas puede ser comparable a la terapia estándar, sin embargo el seguimiento es limitado y se requiere de futuros ensayos clínicos.



#### *1.5.4. Trastuzumab*

Es un anticuerpo monoclonal que bloquea la proteína c-erbB-2 humana. En 2007 se aceptó su utilización como opción de tratamiento en el CM en pacientes de riesgo intermedio y alto con HER2 positivo<sup>161</sup>.

#### *1.5.5. Otros*

En estudios epidemiológicos se ha relacionado la administración de metformina con la reducción del riesgo de desarrollar CM. En un estudio aleatorizado realizado en pacientes no diabéticas con CM, se demostró que en las pacientes con CDIS y HER2+, la administración de metformina durante 4 semanas, disminuyó el índice de proliferación celular (Ki67)<sup>162</sup>. Se necesitan más estudios para determinar claramente el efecto de la metformina en estas pacientes.

### 1.6. Guías de práctica clínica

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son conjuntos de recomendaciones y guías de acción que ayudan a los médicos en la atención óptima de los pacientes. Las recomendaciones de las GPC actuales se apoyan en la Medicina Basada en la Evidencia (MBE). La MBE se inició tras dos grandes defectos relacionados con el juicio clínico y el proceso de toma de decisiones en Medicina. El primer defecto son las variaciones injustificadas de los patrones de práctica clínica entre los diferentes profesionales y el segundo se relaciona con la brecha entre la investigación clínica y la práctica clínica. Estos defectos ponían en duda la calidad de las decisiones tomadas en la medicina tradicional y evidenciaban los costes sanitarios derivados de los errores diagnósticos y terapéuticos<sup>163</sup>. Se observó que la mayoría de las decisiones médicas se basan en un proceso de causa-efecto y que debían basarse en la evidencia científica actual. Apareció entonces la evaluación de la calidad de la evidencia, creando una escala que iba desde una evidencia débil a una fuerte. En esta evaluación de la calidad se considera que una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios es una



evidencia de nivel superior, mientras que el consenso de expertos se considera el nivel de evidencia más bajo (Ver *Tabla 1-7* y

*Tabla 1-8*).

*Tabla 1-7 Niveles de evidencia*

<b>NIVEL DE EVIDENCIA A</b>	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis.
<b>NIVEL DE EVIDENCIA B</b>	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados.
<b>NIVEL DE EVIDENCIA C</b>	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros.

*Tabla 1-8 Grados de recomendación.*

<b>GRADOS DE RECOMENDACIÓN</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>EXPRESIONES PROPUESTAS</b>
<b>CLASE I</b>	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico /tratamiento es beneficioso útil y efectivo.	Se recomienda/Está indicado.
<b>CLASE II</b>	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento.	
<b>CLASE IIA</b>	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.	Se debe considerar.
<b>CLASE IIB</b>	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.	Se puede recomendar.
<b>CLASE III</b>	Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.	No se recomienda.

Las GPC tienen el objetivo de mejorar la calidad de la atención al paciente orientando al clínico a través de las mejores decisiones basadas en la evidencia, evitando variaciones de la práctica clínica y en la utilización de los recursos



sanitarios injustificadas<sup>164</sup>. Sin embargo, aunque las GPC presentan los beneficios mencionados, parece que no se utilizan de manera efectiva en la práctica diaria<sup>165,166</sup>, ni incorporan el manejo de la incertidumbre y la utilidad específica en cada paciente.

### 1.7. Sistemas de ayuda a la decisión

Existen sistemas de ayuda a la decisión (SAD), definidos como nomogramas, que utilizan múltiples características para predecir la eficacia del tratamiento y la probabilidad específica para un evento en una determinada paciente. Se han utilizado nomogramas en pacientes con CM para determinados aspectos como predecir la respuesta completa después de QT neoadyuvante<sup>167</sup>. También se han utilizado para establecer el beneficio de la QT adyuvante en pacientes con CM con ganglios negativos, en que el análisis clínico clásico de los factores clínicos e histológicos es limitado para determinar el resultado individual del tratamiento. Se ha observado que añadir el análisis de la proteasa PAI 1 puede mejorar la decisión de la estrategia comparada con el sistema Adjuvant On Line, concluyendo así que teniendo en cuenta la PAI 1 puede mejorar la selección de la estrategia de tratamiento basada en el riesgo individual de cada paciente<sup>168</sup>.

El Centro Memorial Sloan Kettering Center ha creado un nomograma que combina aspectos clínicos, patológicos y terapéuticos para predecir la RL después de CCM en el CDIS. Dicho nomograma ha sido validado en pacientes de tres centros de California demostrando una buena predicción a 5 y 10 años de recidiva local<sup>169</sup>.

BreastHealthDecisions.org es una herramienta de ayuda a la decisión personalizada de prevención del riesgo de CM creada por la Universidad de California en San Francisco. La capacidad de integrar la evaluación de riesgos y el soporte a las decisiones en tiempo real permite informar, añadir valor a la



decisión y centrar las decisiones de prevención en las pacientes. La herramienta está siendo evaluado en el contexto clínico<sup>170</sup>.

Todos estos estudios reflejan la tendencia actual de toma de decisiones en base a modelos estadísticos y predictivos. Su finalidad es mejorar el proceso de toma de decisiones en el CM basándose en cuantificar la predicción del pronóstico o el beneficio/riesgo del tratamiento en estas pacientes.



## 2. JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de CDIS ha aumentado de forma espectacular desde la generalización de las campañas de detección precoz del CM con la realización de mamografías periódicas. Entre 1979 y 1986 la frecuencia aumentó en USA en más del 200%<sup>19</sup>. Dentro del CDIS, se diferencian desde lesiones de bajo grado hasta de alto grado con mayor probabilidad de desarrollar CINV, esta variabilidad de lesiones, justifica las múltiples opciones de tratamiento aceptadas. Así, el tratamiento del CDIS contempla desde la cirugía conservadora con o sin RT, con o sin HT, con o sin BSGC hasta la mastectomía con o sin BSGC<sup>160</sup>.

La práctica clínica actual se fundamenta en la medicina basada en la evidencia, en la que las decisiones tomadas se basan en estudios científicos publicados. Sin embargo, resulta difícil para el médico, integrar todos los datos de los estudios publicados para dar una respuesta ajustada y personalizada al paciente. Por ello, se elaboran GPC, a partir de esta evidencia científica, con el objetivo de facilitar la toma de decisiones y disminuir la variabilidad de las actuaciones entre profesionales. Sin embargo, las GPC presentan carencias como el bajo nivel de evidencia en el que se basan (siendo frecuentemente recomendaciones aceptadas por un consenso de expertos) y la ausencia de la estimación cuantitativa del beneficio o riesgo de cada actuación.

El aumento de la frecuencia del diagnóstico del CDIS, las diferentes estrategias de tratamiento aceptadas y los déficits en el proceso actual de toma de decisiones médicas basado en GPC, son las razones principales que motivan la creación de un nuevo sistema de ayuda a la decisión para el tratamiento del CDIS. Para suplir las deficiencias actuales, se propone un modelo de decisión Bayesiana informatizado que analice todas las posibles estrategias de tratamiento aceptadas, para aplicar los resultados de los ensayos clínicos publicados sobre la información disponible de la paciente. El sistema de ayuda a la decisión



pretende ser una comparación de posibles actuaciones médicas fruto de las decisiones teniendo en cuenta las posibles incertidumbres tras las decisiones.

Existen en la actualidad modelos probabilísticos de ayuda a la decisión de tratamiento de las pacientes con CDIS, centrados fundamentalmente en el tratamiento sistémico adyuvante. Estos sistemas, basados tanto en parámetros clínico-patológicos (Adjuvant on line) como en análisis genéticos (OncoType®), calculan la probabilidad de recidiva y muerte por la enfermedad para clasificar a las pacientes en diferentes niveles de riesgo y decidir así, si se beneficiarán de la administración de tratamiento quimioterápico. Actualmente estos programas están limitados únicamente al tratamiento sistémico y no informan de la influencia de otros tratamientos como el tratamiento quirúrgico, la RT y la HT.

El presente estudio sigue la tendencia de estos modelos y de otros publicados en la literatura científica que emplean modelos matemáticos para comparar estrategias de tratamiento iniciales en el CDIS<sup>171</sup> y también en otros aspectos del CM, como la prevención<sup>170</sup>. Sin embargo nuestra aproximación modela la secuencia de decisiones y resultados del seguimiento del CDIS y aplica la decisión Bayesiana basada en las evidencias clínicas, para obtener la mejor opción para la decisión particular de cada paciente.

La creación de SAD médica basados en modelos Bayesianos, constituirá en pocos años la nueva Medicina Basada en la Evidencia Científica “Aplicada”. Su utilización lleva la evidencia científica publicada al proceso de toma de decisiones, siendo especialmente útiles en entidades con gran heterogeneidad de tratamientos, como es el caso del CDIS



### 3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La creación de un modelo secuencial de decisión Bayesiana de ayuda a la decisión de tratamiento en el CDIS conseguirá esclarecer las posibles dudas en el manejo terapéutico de esta heterogénea y frecuente patología.

El sistema permitirá aportar más información sobre las consecuencias de las posibles actuaciones aceptadas por las GPC actuales. Conociendo detalladamente las implicaciones derivadas de cada decisión tomada durante el tratamiento, se optimizará y facilitará el proceso de toma de decisiones. Este mejor conocimiento de los riesgos y beneficios de cada actuación tanto en médicos como en pacientes, posibilitará que ambos sean más conscientes de sus consecuencias. También permitirá tener en cuenta las preferencias de las pacientes pudiendo individualizar la decisión y disminuir las variaciones injustificadas entre profesionales en la práctica clínica habitual.

El estudio creará un marco metodológico para los problemas de decisión y aplicará el paradigma de la teoría de la decisión Bayesiana para resolverlos. Esta metodología es útil en cualquier tipo de problema de decisión, pero se ha aplicado principalmente a problemas de decisión clínica como la planificación del tratamiento. Se desarrollarán las recomendaciones de las GPC, siguiendo las directrices de las Guías de Práctica Clínica Informatizadas (GPCI). Estas últimas, introducen la gestión de la incertidumbre y de las utilidades para ayudar en la toma de decisiones médicas. Esta metodología nos permitirá convertir una GPC en un problema de decisión con una secuencia de toma de decisiones óptima durante el proceso asistencial. Se creará un Árbol de Decisión (AD) que utilizará la estimación de la probabilidad de los sucesos inciertos en base a las características de las pacientes, obteniendo así una herramienta personalizada para la toma de decisiones óptimas. El modelo obtendrá la mejor decisión de tratamiento, estimando el riesgo y la utilidad esperada y desarrollará un



análisis de sensibilidad que transforme el proceso de decisión en una función de la probabilidad de la incertidumbre de los eventos. Así se conseguirá la mejor decisión en cada etapa del tratamiento, siendo una herramienta dinámica, que se verá influenciada por los posibles eventos durante el proceso.

La informatización del modelo pretenderá incorporarlo como una herramienta útil de soporte en la toma de decisiones dentro de los Comités Multidisciplinares de seguimiento de casos de los Centros Hospitalarios tanto públicos como privados que se dediquen al CM. Utilizando el software diseñado para el modelo, los médicos especialistas dedicados a la patología mamaria podrán obtener fácilmente la decisión óptima en el CDIS. El sistema permitirá la actualización periódica del modelo adaptándolo a la evidencia científica publicada en cada momento.

El modelo Bayesiano de ayuda a la decisión médica, contribuirá al desarrollo actual de la nueva Medicina basada en la evidencia científica “Aplicada” extrayendo más información de los estudios clínicos publicados y aplicándola a sistemas probabilísticos informatizados. También constituirá una herramienta útil y de fácil utilización en la práctica clínica habitual.



## 4. OBJETIVOS

Los objetivos específicos de esta Tesis son:

- La identificación de las estrategias terapéuticas aceptadas por la GPC NCCN 2015 Versión 1 para el tratamiento del CDIS.
- El planteamiento de todos los posibles sucesos inciertos que pueden producirse durante el tratamiento del CDIS y que influirán en las decisiones terapéuticas.
- El análisis de los resultados de los ensayos clínicos randomizados y multicéntricos más relevantes sobre el tratamiento del CDIS para dar al modelo un soporte cuantitativo de evidencia científica.
- La creación de un AD teniendo en cuenta todas las alternativas o decisiones posibles de tratamiento y los sucesos inciertos posibles derivados.
- Aplicación del paradigma de la teoría de decisión Bayesiana al AD para proponer decisiones óptimas mediante la estimación de utilidades esperadas o riesgos mediante la incertidumbre de los sucesos inciertos y las utilidades de las consecuencias de las decisiones alternativas.
- La implementación del AD terapéutico como un programa informático para crear un modelo Bayesiano probabilístico de uso clínico.
- Comprobar que los datos obtenidos de la evidencia científica y de la serie de pacientes tratadas en el IVO en los últimos 17 años es coherente con las decisiones obtenidas con el modelo de decisión.





## 5. MATERIALES Y MÉTODOS

### 5.1. Centros e investigación implicados en el estudio

- EL INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA (IVO): Es una Fundación centrada en la prevención, diagnóstico y tratamiento multidisciplinar del cáncer con una extensa experiencia. Este centro ha aportado los datos de las pacientes diagnosticadas de CDIS y tratadas en el Centro en los últimos 17 años. Los datos de las pacientes se han recogidos en una base de datos para su posterior análisis estadístico.

La Dra. M<sup>a</sup> Julia Giménez Climent, Jefa Clínica del Servicio de Cirugía, Responsable de la Sección de Cirugía de la Mama y Doctora en Medicina y Cirugía, premio extraordinario de la Universidad de Valencia en 2008 a la Tesis doctoral "Estudio del ganglio centinela en cáncer de mama" es codirectora del estudio de investigación, por lo que ha supervisado el diseño del AD de ayuda a la decisión de tratamiento en el CDIS, la recogida de datos de las pacientes, el análisis de los datos y su aplicación al modelo creado.

- LA UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA / INSTITUTO DE APLICACIONES DE LAS TECNOLOGÍAS DE LA INFORMACIÓN Y DE LAS COMUNICACIONES AVANZADAS (ITACA): El instituto universitario de investigación ITACA forma parte del Instituto Universitario de investigación en la Ciudad Politécnica de la Innovación (CPI) de la Universidad Politécnica de Valencia (UPV). Tiene como misión la investigación aplicada en el campo de las Tecnologías de la Información y de las Comunicaciones, en un contexto nacional e internacional, con una utilidad directa de sus desarrollos hacia las empresas públicas y privadas. Está comprometido con el desarrollo de innovaciones tecnológicas que establezcan un beneficio para la sociedad. Este Centro ha colaborado con los investigadores médicos de este estudio



en la realización del AD, ha creado el software para el modelo de ayuda a la decisión de tratamiento en el CDIS y ha realizado su validación. Los investigadores ingenieros implicados son:

- Ernesto Castillo, Ingeniero en Informática e Ingeniero Técnico Informático de Sistemas en la UPV, con un Máster en Ingeniería Biomédica por la UPV es colaborador del estudio de investigación. Ha participado en la elaboración del AD de ayuda a la decisión de tratamiento en el CDIS y se ha encargado de crear el programa de software informático para el modelo y de la validación del modelo del estudio con los datos aportados por los investigadores clínicos.
  - Dr. Juan Miguel García-Gómez, Doctor Ingeniero en Informática en la UPV, profesor en Física Aplicada y profesor de la UPV. Es codirector del estudio de investigación por lo que ha supervisado la creación del AD de ayuda a la decisión médica en el tratamiento del CDIS y la validación del modelo.
- FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA DE VALENCIA: está considerada una de las escuelas médicas con mayor relevancia en los últimos 5 siglos, por la calidad de su enseñanza, por su elevada producción científica y por su capacidad de adaptación a las corrientes médicas renovadoras. Este centro se encargará de la gestión administrativa y de la organización universitaria para la presentación del presente estudio de investigación como estudio de Postgrado de Doctorado de la investigadora principal.

El investigador colaborador en el estudio de investigación es el Dr. José Luis Ponce Marco, licenciado en Medicina y Cirugía, Doctor en Medicina y Cirugía, profesor titular de la Universidad de Valencia, Jefe de Sección de la Unidad de Cirugía Endocrino-Metabólica en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, es codirector del estudio de



investigación, por lo que ha supervisado las distintas etapas de la creación del modelo de ayuda a la decisión médica para el tratamiento del CDIS.

## 5.2. Diseño del estudio

El diseño del estudio presenta varias fases:

- En una primera fase, se ha elaborado el AD de tratamiento en el CDIS identificando todas las decisiones terapéuticas aceptadas por la GPC NCCN 2015 sobre el CDIS de mama, se han planteado todas las posibles consecuencias de estas decisiones y se ha centrado la utilidad del AD en la DFS.
- En una segunda fase, se ha aplicado sobre el AD los conceptos de la Teoría de decisión Bayesiana, creando así el modelo matemático de ayuda a la decisión de tratamiento en el CDIS. Se ha creado el programa para la adaptación informática del modelo Bayesiano.
- En una tercera fase, se ha realizado el análisis de los datos publicados en los principales ensayos clínicos más relevante aleatorizados y randomizados (ECAR) multicéntricos publicados para el tratamiento del CDIS (NSABP B17, NSABP B24, EORTC 10853, UK ANZ DCIS TRIAL, SWEDCIS) para la validación del modelo con los resultados de la evidencia científica.
- En una cuarta fase se ha realizado la revisión de las pacientes diagnosticadas y tratadas en el IVO en los últimos 17 años, recogiendo las variables necesarias para la validación del modelo Bayesiano con sus datos.

## 5.3. Plan de trabajo

En las distintas fases del estudio de investigación se han realizado varias etapas de trabajo que se detallan a continuación:

Primera Fase:



- La identificación de las posibilidades terapéuticas en el CDIS aceptadas por la guía NCCN 2015 Versión 1.
- El planteamiento de todas las posibles consecuencias derivadas de las distintas opciones terapéuticas.
- La creación del AD de tratamiento siguiendo un orden cronológico de la enfermedad y su tratamiento, teniendo en cuenta todas las posibilidades terapéuticas y sus consecuencias.

Segunda Fase:

- La aplicación al AD de los conceptos de la Teoría de decisión bayesiana, creando el modelo de ayuda a la decisión de tratamiento en el CDIS.
- La creación del programa para la adaptación informática del modelo matemático.

Tercera Fase:

- El análisis detallado de los resultados de los ECAR multicéntricos más relevantes sobre el tratamiento del CDIS.
- La utilización de los datos de los ECAR analizados para validar y dar soporte científico al modelo de decisión.

Cuarta Fase:

- La revisión clínica de las pacientes diagnosticadas de CDIS y tratadas en el IVO en los últimos 17 años, analizando todas las variables sobre la actuación terapéutica y sus resultados a corto y largo plazo (DFS y OS).
- La aplicación de los datos de las pacientes al modelo de decisión, para la validación del mismo con datos reales de la práctica clínica habitual.

#### 5.4. Recursos para la realización del estudio y asignación de tareas

Para la realización del estudio se han requerido:



Recursos humanos: Médicos Especialistas en Patología Mamaria del IVO y del Hospital Virgen de Los Lirios (Alcoy) e Ingenieros informáticos Especialistas en Informática Biomédica del Instituto ITACA de la UPV.

Los recursos económicos requeridos serán 0, ya que el investigador principal, el investigador y los codirectores del estudio no recibirán compensación económica.

La asignación de tareas se ha realizado en función de las distintas fases del estudio:

1ª Fase: Diseño del modelo de ayuda a la decisión para el tratamiento del CDIS:

- La investigadora principal del estudio ha realizado el análisis de la GPC NCCN 2015 para el tratamiento del CDIS y de la evidencia científica publicada sobre dicha patología hasta la actualidad.
- Conjuntamente (la investigadora principal y el investigador informático colaborador) han elaborado el AD terapéutica en el CDIS siguiendo un orden cronológico y realizando una clasificación de los posibles eventos durante el proceso de tratamiento.

2ª Fase: El ingeniero informático y colaborador del estudio ha aplicado al AD los conceptos probabilísticos para la creación del modelo de ayuda a la decisión médica en el tratamiento del CDIS.

3ª Fase: Validación del modelo con la información de los principales ECAR multicéntricos:

- La investigadora principal del estudio ha realizado una búsqueda bibliográfica de la literatura publicada sobre el manejo terapéutico del CDIS. De todos los estudios revisados, se ha seleccionado aquellos más relevantes, analizando sus resultados y clasificando la información útil.



- Los ingenieros informáticos y colaboradores del estudio han aplicado el análisis de los resultados y la información útil extraída de ellos al modelo Bayesiano. Se ha procedido al cálculo de la utilidad de los resultados, a la estimación de la utilidad para aquellos resultados no publicados y a la comprobación de los resultados mediante tests de sensibilidad. Con toda esta información se ha hecho la validación del modelo Bayesiano.
- Conjuntamente se ha procedido a la revisión crítica de los estudios clínicos publicados sobre la utilización de modelos Bayesianos informatizados en Medicina, se ha determinado la utilidad del modelo y se ha realizado el análisis de los resultados útiles para la aplicación al modelo Bayesiano. Se han comprobado los resultados coherentes obtenidos del modelo.

4ª Fase: Validación del modelo con los datos de las pacientes diagnosticadas y tratadas en el IVO:

- La investigadora principal del estudio junto a la Co-Directora del estudio del centro implicado (IVO) han diseñado la hoja de recogida de datos de las pacientes, la base de datos en SPSS Statistics versión 21 y han realizado la recogida de los datos anonimizados y su introducción en la base de datos diseñada.
- Conjuntamente se han definido las variables útiles para el estudio, se han especificado los datos faltantes y nulos y se ha comprobado la ausencia de errores. Se ha realizado el análisis estadístico descriptivo, el análisis de la OS y la DFS en la muestra de pacientes con CDIS tratadas en el IVO y la comprobación de resultados coherentes con el modelo.

### 5.5. Estudios importantes sobre el tratamiento en el CDIS

Los ECAR multicéntricos más relevantes en el tratamiento del CDIS en los últimos años y en los que se ha centrado este estudio son:



- National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocolo B17 para DCIS (NSABP B17)<sup>104</sup>.
- National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocolo B24 para DCIS (NSABP B24)<sup>172</sup>.
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer 10853 Randomized Phase III Trial (EORTC 10853)<sup>105</sup>.
- UK, Australia, New Zealand Ductal Carcinoma In situ (UKANZDCIS)<sup>173</sup>.
- Swedish study for DCIS (SWEDCIS)<sup>174</sup>.

### 5.6. Tamaño de la muestra previsto y métodos para la obtención de datos

En este estudio de investigación hemos analizado tanto las poblaciones muestrales de los ECAR detallados en el apartado anterior como los datos de las pacientes tratadas en la práctica clínica habitual. El tamaño de ambas poblaciones se detalla a continuación:

- Los datos muestrales de los ECAR multicéntricos que se han utilizado para la validación del modelo Bayesiano de ayuda a la decisión médica para el tratamiento del CDIS son:
  - NSABP B17 para DCIS: 818 pacientes
  - NSABP B B24 para DCIS: 1804 pacientes
  - EORTC 10853: 1010 pacientes
  - UKANZ DCIS Trial: 1701 pacientes
  - SWEDCIS : 1067 pacientes

La muestra de pacientes diagnosticadas de CDIS y tratadas en el IVO en los últimos 17 años consta de 266 pacientes. Para su análisis se han revisado las historias clínicas de las pacientes, obteniendo las variables sobre el manejo terapéutico llevado a cabo en cada una de ellas y recogiendo los resultados a corto y largo plazo derivados de la actitud de tratamiento adoptada. En el Anexo



A se muestra la Hoja de recogida de datos que se ha empleado. Se ha creado una tabla de datos en el sistema SPSS Statistics versión 21®, para el posterior análisis estadístico que se ha realizado con el sistema MATLAB®. El análisis descriptivo se ha realizado distinguiendo las variables continuas de las discretas, en las variables continuas se ha analizado la media, la desviación típica, la mediana, los percentiles 25 y 75 y el rango intercuartil en forma de Boxplot, como muestra la Figura 5-1. El análisis de ambos tipos de variables se ha representado mediante diagrama de barras o de sectores. El análisis de la supervivencia (OS y DFS) se ha realizado mediante un Test de Log Rank y se ha utilizado un análisis univariado para determinar la influencia de las variables en la supervivencia y en la recidiva.

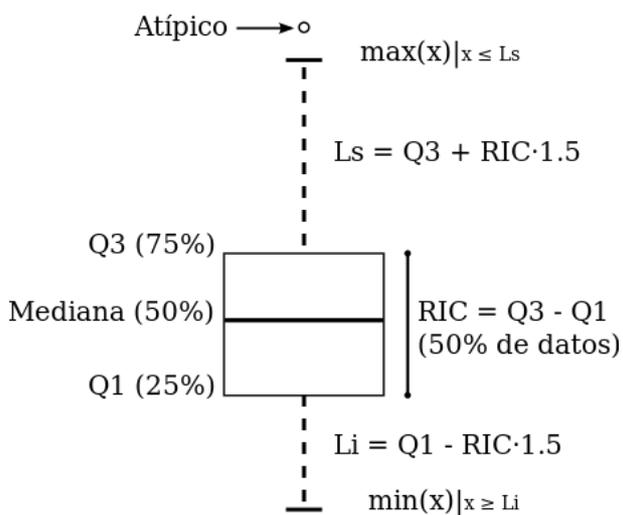


Figura 5-1. Interpretación del boxplot en el análisis de las variables continuas.

## 5.7. Metodología

La metodología del estudio se basa en la Teoría de la Decisión Bayesiana que proporciona soluciones óptimas a los problemas de decisión bajo incertidumbre<sup>175</sup>. El paradigma de esta teoría se utiliza para elaborar conjuntos óptimos de decisiones basados en GPC. Se trata de una metodología coherente y objetiva para la toma de decisiones que utiliza la información observada, las



creencias de incertidumbre y el valor atribuible a las acciones terapéuticas para decidir la secuencia óptima de alternativas.

Para la creación del modelo de ayuda a la decisión de tratamiento en el CDIS se han identificado las diferentes etapas de decisión y las alternativas posibles derivadas de cada decisión, donde la elección de una acción implica el rechazo del resto. Cada decisión se acompaña de una incertidumbre, es decir, de una falta de información sobre lo que va a suceder. Así para cada acción, recogeremos el conjunto de posibles sucesos inciertos, que determinarán las consecuencias de cada acción. Un aspecto importante para resolver el problema de decisión, es asignar una utilidad a las consecuencias de cada decisión alternativa. En este estudio la unidad de la utilidad será la DFS, a las que se asignarán valores cuantitativos normalizados entre dos valores extremos siendo 0 el peor de los casos y 1 el mejor de los casos.

### *5.7.1. Definiciones de probabilidad*

Vamos a utilizar las siguientes definiciones y notaciones para introducir la metodología probabilística al AD y crear el modelo de ayuda a la decisión médica para el tratamiento del CDIS:

$|\cdot|$ : cardinalidad de un conjunto.

$E[\cdot]$ : valor esperado de una función dada una función de densidad de probabilidad.

$T$ : número discreto de etapas de tiempo en un proceso de toma de decisiones secuencial.

$D$ : el espacio de decisión, es decir, el conjunto de las decisiones del proceso que se trata.

$d_i$ : una etapa de decisión o nodo de decisión. Se trata de un conjunto de acciones alternativas  $a_{ij}$ , mutuamente excluyentes y exhaustivas.



$d_{ij}$ : alternativas de la decisión  $d_i$ .

$a_{ij}$ : una acción a ser tomada en la alternativa  $d_{ij}$ .

$d_i^*$ : decisión óptima en el nodo  $i$  de decisión.

$\mathbf{a}_t$ : una secuencia de acciones alternativas ordenadas y tomadas en las etapas de toma de decisiones de 1 a  $t$ .

$\theta_{ijk}$ : un suceso incierto asociado a cada acción alternativa  $a_{ij}$ . Dado que es un suceso incierto manejamos nuestras creencias utilizando funciones de probabilidad.

$O_t$ : es un hecho observado en el tiempo  $t$  después de tomar una acción en la etapa de decisión  $d_t$ .

$\Theta_t$ : una secuencia de hechos observados desde el paso de tiempo 1 a  $t$ .

$p(\theta_{ijk})$ : probabilidad de cada suceso incierto asociado a una acción de decisión  $a_{ij}$ . Se asume que los sucesos inciertos son mutuamente excluyentes y exhaustivos, por lo que se deduce que  $\sum_k p(\theta_{ijk}) = 1$ .

$c_{ijk}$ : las consecuencias de tomar una acción  $a_{ij}$  y que después suceda un suceso  $\theta_{ijk}$ .

$u(c_{ijk})$ : el valor de utilidad de las consecuencias de  $c_{ijk}$ . Es una función con  $u: A \times \Theta \rightarrow R$ . A veces puede utilizar  $u(a_{ij}, \theta_{ijk})$  en lugar de  $u(c_{ijk})$ , de forma equivalente.

$u(a_{ij}, \mathbf{a}_{i-1}, \theta_{ijk}, \Theta_{i-1})$ : la utilidad de las acciones hasta  $t$  dados los sucesos inciertos y los hechos observados.

$u(d_i^*, \Theta_{i-1}, \mathbf{d}_{i-1})$ : la utilidad de la decisión óptima en la etapa  $i$  dada la historia



previa de hechos y decisiones.

$p(\theta_i | \Theta_{i-1})$ : la probabilidad condicional de un suceso incierto dados los hechos observados hasta la etapa  $i - 1$ .

### *5.7.2. Conceptos de la teoría Bayesiana*

La teoría de la decisión Bayesiana, junto con la teoría de la probabilidad, es útil para tomar decisiones óptimas en condiciones de incertidumbre, es decir, cuando la información es incompleta o inexacta. Las decisiones dentro del ámbito de la salud se producen cada día en estas circunstancias, se debe elegir entre las posibles alternativas cuando los sucesos inciertos conllevan distintas consecuencias y por ello distintas utilidades de la decisión<sup>175</sup>.

Si tomamos como ejemplo, el estudio llevado a cabo por Allred et al. basado en el NSABP B24<sup>176</sup> observamos en él que la administración de TAM adyuvante después de la terapia estándar para CDIS redujo significativamente la probabilidad de recaída en pacientes con RE+. Si tenemos en cuenta que el valor de los RE receptores es incierto, entonces podemos tratar esta información como un suceso desconocido que puede modificar las consecuencias de dar terapia con TAM adyuvante.

La formalización de un proceso de decisión en un problema de decisión Bayesiana radica en la detección de cada etapa de decisión y el correspondiente conjunto de alternativas que definen un espacio de decisión. Un paso de decisión se formaliza como un nodo de decisión. Para cada nodo de decisión se detectan una serie de posibles alternativas asociadas a unas acciones. Estas alternativas tienen que ser mutuamente exclusivas y exhaustivas. Por exclusiva queremos decir que la elección de una alternativa implica rechazar el resto. Por exhaustiva queremos decir que todas las alternativas posibles tienen que ser incluidas en el



espacio de decisión, de lo contrario, el problema de decisión no estará bien definido.

Como herramienta de apoyo a las decisiones, una GPC es útil ya que incluye las decisiones de la misma manera que un problema de decisión. Decidir el mejor conjunto de acciones derivadas de una decisión podría ser sencillo si tuviéramos información completa acerca de las consecuencias de cada acción. Sin embargo, cada problema de decisión se enfrenta a la incertidumbre. La incertidumbre significa que hay falta de información sobre lo que va a suceder después de elegir una acción. Por lo tanto, para cada acción existe un conjunto de posibles sucesos inciertos que pueden suceder y que determinan las consecuencias de cada acción. Por lo tanto, tenemos que definir el conjunto de sucesos inciertos que pueden tener un impacto tras cada nodo de decisión posible. De esta manera, si en el proceso de decisión médica se decide tomar una acción  $a_{ij}$  y sucede un evento  $\theta_{ijk}$ , entonces hay una consecuencia  $c_{ijk}$  con una utilidad  $u(c_{ijk})$ . Los sucesos inciertos en un nodo de incertidumbre también deben ser mutuamente excluyentes y exhaustivos.

Un objetivo importante para resolver el problema de decisión es valorar cuantitativamente la información incompleta asociada a la incertidumbre. Una forma común para cuantificar la incertidumbre es asignar un grado de creencia para cada evento utilizando funciones de creencias. Desde que se definieron los axiomas de la probabilidad,<sup>177</sup> podemos usar la probabilidad para asignar a cada evento un número entre 0 (el suceso es imposible que suceda) y 1 (el suceso que ocurrirá con certeza absoluta) para medir la probabilidad atribuible a cada evento, siendo la suma de todos los posibles sucesos igual a 1.

Cómo asignar estas probabilidades sigue siendo sin embargo, una pregunta difícil. En ocasiones, las estimaciones de probabilidad se basan en revisiones sistemáticas llevadas a cabo con rigor, ECAR y estudios observacionales. Una



limitación de este enfoque es que el análisis de decisiones se aplica a grupos de pacientes en lugar de a un paciente concreto. Nuestra propuesta es aplicar modelos probabilísticos en cada nodo de incertidumbre que puedan dar diferentes probabilidades en función de las características de la paciente.

La consecuencia de una decisión depende de los sucesos que se producen después de ella. Por lo tanto, las consecuencias se deben medir para expresar la conveniencia de cada decisión y comparar así los resultados. Esta medida se llama a menudo utilidad, el conjunto de utilidades de todas las consecuencias define la función de utilidad del AD. La mejor acción a tomar será la que maximiza la utilidad esperada. La medición del valor de las consecuencias puede expresarse en diferentes unidades, incluyendo el coste económico, los años de OS, los años de DFS, la calidad de vida, o incluso una combinación de diferentes indicadores que cuantifican las consecuencias (p.e QALY (quality-adjusted life-year)/€). La definición de la utilidad suele ser laboriosa y requiere de conocimiento específico del problema de decisión. Una alternativa para estimar la utilidad es el consenso de expertos. En este estudio, presentamos un nuevo enfoque para la estimación de los valores de la función de utilidad basado en la evidencia científica. Esta función de utilidad utiliza una relación de supervivencia como unidad de medida. El método consiste en la realización de un análisis de los ECAR más relevantes sobre el tratamiento del CDIS con el fin de obtener un tiempo de vida medio para cada consecuencia específica considerada.

Para ilustrar los fundamentos de esta metodología, vamos a simplificar la decisión de tratamiento quirúrgico en el CDIS y sus resultados a largo plazo y tomarla como ejemplo para medir la utilidad. Así, previamente al tratamiento quirúrgico, el cirujano debe decidir si realizará una MX o una TX. En esta simplificación del problema, supondremos que sólo hay dos posibles sucesos inciertos que pueden ocurrir después de la realización de cada alternativa



quirúrgica: la paciente puede presentar una recaída o no. Se sabe que ambas terapias tienen la misma OS, sin embargo, en la MX al eliminar todo el tejido mamario hay una menor tasa de RL que tras la TX<sup>178</sup>. Por lo tanto, ambas alternativas quirúrgicas conllevan riesgos y beneficios, y en función de los sucesos inciertos, la decisión óptima de tratamiento variará. Por tanto, tenemos que considerar las consecuencias de (i) realizar una MX y que la paciente tenga una recaída, (ii) realizar una MX y que la paciente no tenga recaída, (iii) realizar una TX y que la paciente tenga una recaída y (iv) realizar una TX y que la paciente no tenga recaída. Estas consecuencias las mediremos con una función de utilidad. En la siguiente Figura 5-2 se representa el AD simplificado de la decisión simplificada de tratamiento quirúrgico en el CDIS, asignando una hipotética función de utilidad para cada consecuencia.

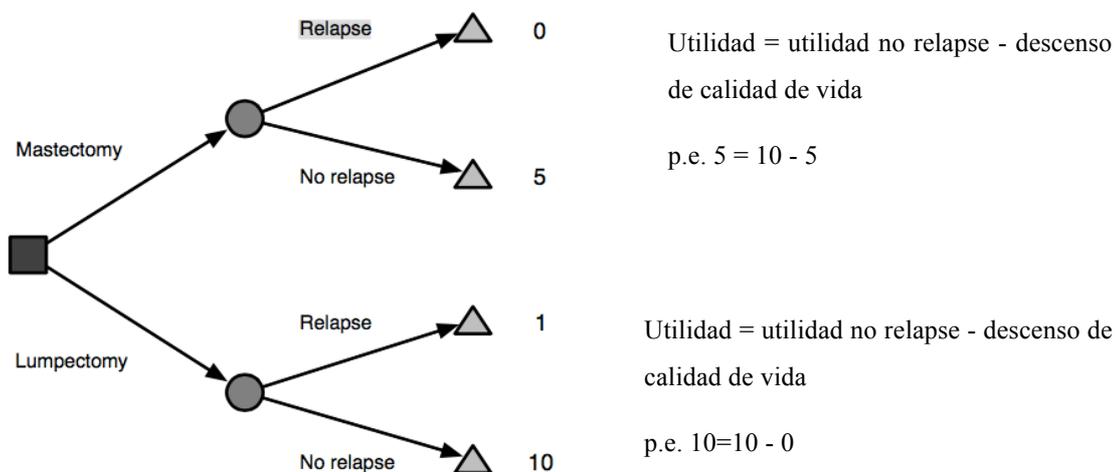


Figura 5-2 AD simplificado para la decisión de tratamiento quirúrgico en el CDIS.

Los nodos de decisión se representan por cuadrados, los nodos de sucesos inciertos están representados por círculos y la utilidad de las consecuencias se representa como triángulos en los nodos hoja.

Si el valor de la función de utilidad es fijo, el problema de decidir el mejor tratamiento para cada paciente depende de la probabilidad de recaída de la paciente cuando se lleva a cabo una MX y de la probabilidad de recaída de la paciente cuando se lleva a cabo una TX. La solución para esta simplificación de



la decisión de tratamiento quirúrgico en el CDIS es fácil de obtener mediante un análisis de sensibilidad de las utilidades esperadas dados los valores de probabilidad de recaída.

En la Figura 5-3 se muestran las áreas donde la utilidad esperada de la TX es mayor que la utilidad esperada de la MX y viceversa. Así, a mayor riesgo de recaída, la utilidad de la MX es mayor y a menor riesgo de recaída la utilidad de la TX es mayor. También muestra la línea donde ambos tratamientos son igualmente útiles en términos de su utilidad esperada.

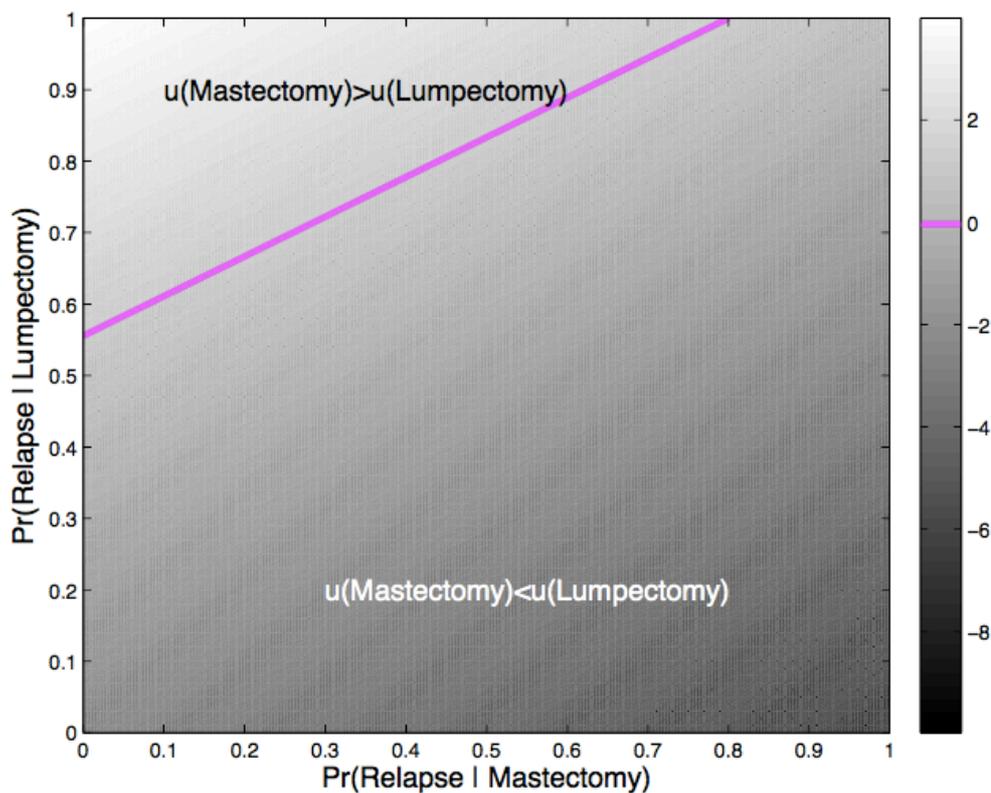


Figura 5-3 Ilustración del espacio de la utilidad esperada para decidir entre realizar una MX o una TX.

La escala de grises muestra el resultado de  $E[u(MX)] - E[u(TMX)]$ . La línea morada muestra los puntos en el espacio donde las utilidades esperadas son iguales dadas las probabilidades estimadas de recaída.



### *5.7.3. La decisión secuencial a través de la teoría de decisión Bayesiana*

Las actuales GPC se centran principalmente en establecer unas reglas de actuación basadas en la observación del proceso de trabajo. Estas reglas ignoran los sucesos inciertos que pueden surgir después de la aplicación de esas acciones. Por otra parte, la utilidad de las acciones no se especifica de forma explícita o se cuantifica en términos generales y no específicamente para cada suceso incierto.

El modelo teórico presentado en el apartado anterior permite la creación de un AD que calcule la decisión óptima basándose en el proceso de decisión completo. Proponemos el siguiente procedimiento metodológico para crear el AD de tratamiento en el CDIS:

- Identificar los pasos de toma de decisión de la GPC NCCN 2015 Versión 1.
- Identificar las acciones alternativas para cada etapa de decisión.
- Identificar las observaciones obtenidas de la paciente después de cada acción.
- Identificar los sucesos inciertos relacionados con la paciente y con el ambiente.
- Trazar el flujo de la decisión y el suceso incierto que definirá el AD.
- Identificar los resultados de cada acción alternativa en función de los estados de la naturaleza.
- Definir la métrica para medir la utilidad del proceso de toma de decisiones.
- Definir la utilidad en función de las consecuencias de cada acción con respecto a los estados de la naturaleza.
- Estimar la probabilidad de los sucesos inciertos, dadas las observaciones de datos reales.



- Resolver el problema de decisión de cada paso con la acción alternativa que maximice la función de utilidad esperada.

Una vez especificadas las etapas de la creación del AD de tratamiento en el CDIS basadas en la Teoría de decisión Bayesiana, se detalla a continuación la aplicación de estos conceptos a la toma de decisiones secuencial:

Sea  $D = \{d_1, \dots, d_i, \dots, d_D\}$  un conjunto desordenado de las decisiones posibles en un AD con distintos niveles de  $T$ , donde cada  $T$  puede ser un proceso en el tiempo. Cada decisión en  $D$  puede aparecer durante todo el proceso. Cada tiempo  $t$  del proceso de toma de decisiones ( $dt$ ) dentro de  $D$  debe ser resuelto. En cada decisión es posible elegir entre un conjunto de acciones alternativas ( $a_{ij}$ ), donde  $j \in \{1, \dots, |D_i|\}$ .

Consideramos  $\mathbf{a}_{t-1}$  como el vector ordenado de acciones alternativas seleccionadas en los pasos de toma de decisiones de  $1$  hasta  $t-1$ . Después de una acción se ha tomado un conjunto de posibles sucesos inciertos que pueden ocurrir. Definimos  $\theta_{ijk}$  a cada uno de los sucesos inciertos asociados a cada acción alternativa  $a_{ij}$ .

Cuando la decisión es en la etapa de tiempo  $t+1$ , ya se han observado los acontecimientos anteriores de modo que se convierten en hechos. Por lo tanto,  $\theta_t$  es el hecho observado en el momento  $t$ . Así, el suceso incierto de no conocer el estado del GC previo a la cirugía se convierte en un hecho ya conocido en el momento de decidir una terapia adyuvante para el CDIS. De esta manera, observamos cómo un suceso incierto puede convertirse en un hecho observado a medida que el proceso de toma de decisiones avanza.

Por último,  $\Theta_t$  es el conjunto de hechos observados entre  $1$  y  $t$ . Teniendo en



cuenta la teoría de la decisión Bayesiana, la decisión óptima se obtiene al elegir la acción alternativa  $a_t^*$  que maximice la utilidad esperada en el tiempo  $t$  condicionado a los hechos observados previamente  $\Theta_{t-1}$  y a las acciones ya seleccionados en  $a_{t-1}$  en decisiones anteriores, como se expresa en la siguiente ecuación:

$$a_t^*, \Theta_{t-1}, \mathbf{a}_{t-1} = \arg \max_j \mathbb{E}[u(a_{tj}, \Theta_{t-1}, \mathbf{a}_{t-1})]$$

donde la utilidad de la decisión teniendo en cuenta la historia previa de los hechos y las decisiones se define como:

$$u(a_t^*, \Theta_{t-1}, \mathbf{a}_{t-1}) = \max_j \mathbb{E}[u(a_{tj}, \Theta_{t-1}, \mathbf{a}_{t-1})]$$

y donde la utilidad de las acciones alternativas intermedias no finales debe ser estimada sucesivamente de las distribuciones condicionales de los sucesos y de la utilidad esperada de decisiones posteriores:

$$\mathbb{E}[u(a_{tj}, \Theta_{t-1}, \mathbf{a}_{t-1})] = \sum_k p(\theta_{tjk}, \Theta_{t-1}) \mathbb{E}[u(a_{t+1}^*, \Theta_{t-1}, \theta_{tjk}, \mathbf{a}_{t-1}, a_{tj})]$$

y donde la utilidad de las acciones alternativas finales se estima directamente de las distribuciones condicionales de los sucesos y de la utilidad de los resultados:

$$\mathbb{E}[u(a_{Tj}, \Theta_{T-1}, \mathbf{a}_{T-1})] = \sum_k p(\theta_{Tjk}, \Theta_{T-1}) u(a_{Tj}, \mathbf{a}_{T-1}, \theta_{Tjk}, \Theta_{T-1})$$

donde  $u(a_{tj}, \mathbf{a}_{t-1}, \theta_{tjk}, \Theta_{t-1})$  es la utilidad de las acciones en ese momento  $t$ .

En este momento, tenemos la limitación de estimar la utilidad de las acciones secuenciales de un conjunto de sucesos con la suma de las utilidades de la cada acción condicionada a sus sucesos asociados. Esta limitación hace posible



replantearse la solución más eficiente haciendo el modelo más flexible que los procesos de toma de decisiones de Markov:

$$u(a_{tj}, \mathbf{a}_{t-1}, \theta_{tjk}, \Theta_{t-1}) = u(a_{tj}, \theta_{tjk}) + u(\mathbf{a}_{t-1}, \Theta_{t-1})$$

#### *5.7.4. Inclusión de las características de las pacientes en la estimación de sucesos inciertos*

La situación común cuando se utiliza un AD es que la secuencia óptima de decisiones proporcione el valor máximo esperado de utilidad. Esto no garantiza que esta secuencia produzca el resultado óptimo para un paciente concreto, sin embargo, en un gran número de pacientes similares la utilidad media será la prevista en el AD. Esto sugiere que un AD basado en estadísticas poblacionales será adecuado para grupos de pacientes cuando se apliquen las mejores prácticas clínicas generales.

Con el fin de adaptar la secuencia de decisiones a la condición de una paciente específica, se propone introducir sus características concretas en los nodos de incertidumbre mediante el uso de un modelo probabilístico para cada nodo, de manera que las características de las pacientes condicionen las probabilidades de cada suceso incierto. De esta manera, el AD será un modelo de decisión personalizado para cada paciente concreta que utilizará las probabilidades a posteriori de los sucesos inciertos condicionados a los valores de las variables en las pacientes.

En estudios clínicos publicados sobre el tratamiento del CDIS, se ha utilizado un modelo de regresión de Cox de riesgos proporcionales para demostrar que ser una paciente joven ( $\leq 40$ ) o que la presencia de márgenes quirúrgicos afectos después de la cirugía, son factores que aumentan la probabilidad de recidiva de la enfermedad después de una CCM<sup>178</sup>. Así, dentro del tratamiento del CDIS con



TAM, la probabilidad de recaída puede ser mayor si la paciente es menor de 40 años, es decir:

$$p(\text{RECAÍDA} \mid TX, \text{Edad} \geq 40) > p(\text{RECAÍDA} \mid TX, \text{Edad} < 40);$$

Puede concluirse que determinados factores pueden modificar la probabilidad de que un suceso se produzca, haciendo que el AD tenga un comportamiento dinámico y permita personalizar las recomendaciones de tratamiento. Para conseguir estas propiedades en el AD, tendremos que superar dos cuestiones: en primer lugar, tenemos que aplicar técnicas estadísticas conocidas para calcular la función de densidad de probabilidad condicional; y en segundo lugar, tenemos que recopilar datos con el fin de construir un modelo para cada nodo incierto.

Así en una paciente concreta con un vector de características  $x$ , podemos tener en cuenta su conjunto de características de interés  $x_f$  para estimar la probabilidad de los sucesos inciertos de un nodo utilizando  $p(\theta_{tjk} \mid \Theta_{t-1}, x_f)$  en lugar de  $p(\theta_{tjk} \mid \Theta_{t-1})$ . De esta manera, la estimación de la probabilidad anterior podrá realizarse con el uso de una función  $y(x_f; w)$  en base a unos parámetros  $w$  previamente modelados<sup>179</sup>.

#### *5.7.5. Definición basada en la evidencia de la función de utilidad de una consecuencia*

En el caso de los AD para los modelos industriales, financieros y económicos, la definición de las funciones de utilidad se basan generalmente en el beneficio económico facilitando así la definición de los resultados. El principal problema con respecto a la definición de las funciones de utilidad de forma precisa para las decisiones médicas es que el beneficio económico exclusivo suele ser inadecuado para evaluar los resultados. El objetivo común en Medicina es aumentar las tasas de OS o de DFS en los pacientes, así en este estudio utilizaremos estas medidas para dar valor a las consecuencias de una secuencia de decisiones. La función de



utilidad de las consecuencias de las acciones, asigna un valor cuantitativo específico a cada posible decisión, según las consecuencias obtenidas para cada suceso incierto. Por ello, es muy importante definir una función de utilidad precisa y basada en la evidencia científica publicada.

En este estudio obtendremos las funciones de utilidad para las tasas de OS y DFS en base a las curvas de Kaplan-Meier (KM) que se encuentran en los estudios ECAR más relevantes publicados sobre el tratamiento del CDIS. Para ello, hemos calculado la relación de la media esperada de años de DFS con respecto a un número máximo de referencia de años.

Una forma común de analizar el efecto de diferentes tratamientos es realizar ECAR y analizando si un tratamiento A tiene mejores resultados que el tratamiento B con respecto a la OS y a la DFS. En el análisis de OS, una función de OS  $S(t)$  da la probabilidad de una paciente para superar un tiempo de vida  $t$  específico, es decir:

$$S(t) = pr(T > t) = 1 - pr(T \leq t).$$

Una estimación bien conocida para  $S(t)$  es la estimación de Kaplan Meier (KM) o el producto límite de estimación:

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i \leq t} \frac{n_i - d_i}{n_i}$$

donde  $n_i$  es el número de casos que aún se encuentran en observación o en riesgo de un acontecimiento irreversible y  $d_i$  es el número de acontecimientos irreversibles observados en el tiempo  $t_i$ . También debemos tener en cuenta que frecuentemente algunos casos se pueden censurar por no cumplir los requisitos del estudio.  $n_i$  será el número de supervivientes en el tiempo  $(t_{i-1})$ - *número de casos censurados*.



En este estudio la informatización de la función de utilidad aplicando la curva de supervivencia de KM es muy útil para obtener los valores de utilidad para la DFS en unidades de tiempo. La razón es doble: en primer lugar, es muy frecuente en artículos científicos de medicina utilizar curvas de supervivencia de KM para analizar los efectos de diferentes tratamientos; en segundo lugar, existe un método bien conocido para la estimación de la vida media  $\mu$  de una curva de KM y por lo tanto se puede obtener la función de utilidad como un tiempo de vida medio de supervivencia para cada decisión posible. Se concluye que la media de una variable aleatoria no negativa es igual al área bajo la curva de su función correspondiente, en este caso  $\hat{S}(t)$ , la vida media se calcula:

$$\mu = \int_0^r \hat{S}(t) dt$$

donde  $r$  es el tiempo de referencia que sirve para normalizar y estudiar con diferentes tiempos y así hacer comparables sus funciones de utilidad. Finalmente dividiremos el tiempo de vida medio por la referencia  $r$ , de manera que, la vida media útil normalizada ( $A$ ) de cualquier consecuencia será  $A(c) = \mu / r$ .

Para aplicar el método descrito en el cálculo de la función de utilidad basada en la evidencia científica, añadiremos ésta al modelo simplificado de decisión de tratamiento con TAM en el CDIS obteniendo la Figura 5-4:

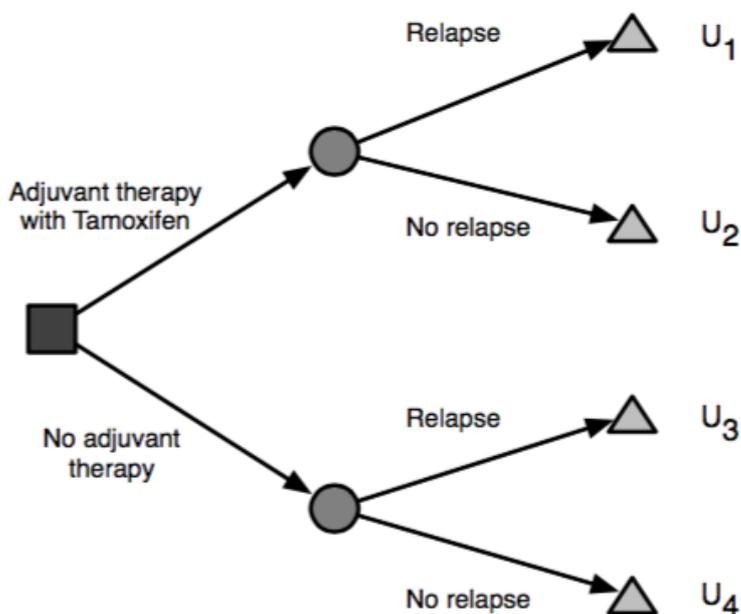


Figura 5-4 AD para la decisión de tratamiento con TAM en el CDIS y obtención de la función de utilidad.

En este AD simplificado para decidir el tratamiento con o sin TAM, completaremos la función de utilidad utilizando los resultados en cuanto a la DFS de los ECAR sobre el tratamiento con TAM publicados. Analizaremos la DFS de las pacientes que reciben TAM comparándola con la administración de Placebo.

En la Tabla 5-1 se presentan unos tiempos hipotéticos de eventos de recaída desde el comienzo del estudio y las pacientes censuradas en el AD, para las decisiones de tratamiento con y sin TAM en el CDIS. La Figura 5-5 presenta la curva de KM hipotética asociada a los datos de la Figura 5-5:

Tabla 5-1 Tiempos hipotéticos de eventos de recaída y pacientes censuradas en el AD para la decisión de tratamiento con TAM en el CDIS.

TMX (n=24)	PLACEBO (n=16)
EVENTOS: 6,6,7,8,10,13,22,24	EVENTOS:4,5,5,8,8,9,11,12,14,17,19,20,22
CENSURADOS:1,2,2,3,6,9,10,19,20, 25,25,25,25,25	CENSURADOS:2,8,23

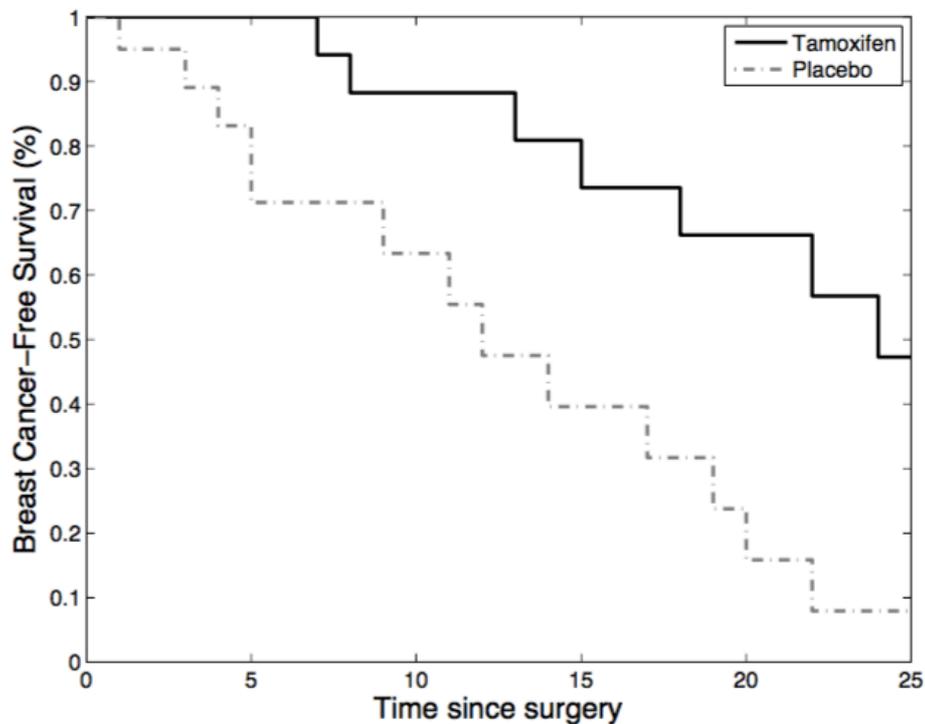


Figura 5-5 Curva de KM de DFS en pacientes con CDIS tratadas con TAM vs Placebo.

Con estos datos podemos obtener la vida media útil de DFS de ambos tratamientos aplicando la ecuación de la página 91 y tomando como tiempo de referencia  $r = 25$ , tenemos que la DFS en las pacientes tratadas con TAM es  $\mu_{TAM} = 20,43$  y para las pacientes tratadas con placebo es  $\mu_{placebo} = 12,86$ . El primer valor representa la DFS tras la decisión de administrar TAM y el segundo representa la DFS tras la decisión de no administrar TAM. Las utilidades para cada consecuencia son respectivamente:

$$U_2 = u(TAM, Sin Recaída) = \mu_{TAM}/r = 20,43 / 25 = 0.8172$$

$$U_4 = u(NoTAM, Sin Recaída) = \mu_{placebo}/r = 12,86 / 25 = 0.5144.$$

Pero debemos completar la función de utilidad, dando valores a las utilidades de las pacientes que presenten recaída ( $U_1$  y  $U_3$ ). Para ello, proponemos utilizar el



negativo de la función complementaria de la DFS, estableciendo así valores negativos (no deseables) en los sucesos de recaída y positivos (deseables) en los eventos sin recaída. Con esta metodología, se facilita la maximización de los valores de la función de utilidad, ya que la utilización de valores negativos nos ayuda a evitar los sucesos de recaída mediante la decisión de tratamientos adecuados y promover los valores positivos representados por las consecuencias de no presentar recaída de la enfermedad. Así, obtenemos las siguientes funciones de utilidad:

$$u (TAM, Recaída) = -0.1828,$$

$$u (TAM, Sin Recaída) = 0.8172$$

$$u (NO TAM, Recaída) = -0.4856$$

$$u (NO TAM, Sin recaída ) = 0,5144.$$

Por lo tanto, la función de utilidad se basa en la DFS y se extrae de los ECAR más relevantes sobre el tratamiento en el CDIS y que publiquen sus resultados mediante curvas de KM. Los estudios que cumplen estas características son NSABP B17, NSABP B24 y EORTC 10853. Otros estudios relevantes sobre el tratamiento del CDIS que no utilizan curvas de KM para expresar sus resultados se han utilizado de apoyo a los resultados obtenidos y son UK/ANZ DCIS TRIAL y SWEDCIS.

En el estudio NSABP B24 se muestran las curvas de supervivencia tras la decisión de tratamiento adyuvante con TAM vs placebo en pacientes diagnosticadas de CDIS. En todas las pacientes incluídas en el estudio se realizó CCM (TMX) seguida de RT adyuvante. En el estudio se obtienen diferentes curvas de supervivencia (OS y DFS) de KM para las pacientes tratadas con TAM y para las pacientes tratadas con placebo. Dentro de cada grupo de tratamiento se



diferenciaron las pacientes con RE positivos y con RE negativos obteniendo también las curvas de supervivencia para cada caso.

En el estudio NSABP B24, no había información sobre pacientes no tratadas con RT, así que para resolver esta falta de información, utilizamos el estudio EORTC 10853. En este trabajo, se presentan curvas KM de DFS para pacientes tratadas con CCM y posterior tratamiento con RT vs. no administrar RT. Estas curvas nos han servido para obtener la supervivencia media de las pacientes tratadas con RT ( $S_{rt+}$ ), de las pacientes no tratadas con RT ( $S_{rt-}$ ), de las pacientes que presentan recaída tras tratamiento con RT ( $R_{rt+}$ ) y de las pacientes sin recaída tras tratamiento con RT ( $R_{rt-}$ ). Con esta información hemos podido obtener la función de utilidad para la supervivencia ( $S_{ratio} = S_{rt-}/S_{rt+}$ ) y la función de recaída respectivamente ( $R_{ratio} = R_{rt-}/R_{rt+}$ ).

Así la información obtenida del estudio NSABP-B24 (TAM vs. Placebo) se combina con los resultados del estudio EORTC 10853 (RT vs No RT) para obtener la función de utilidad completa para el tratamiento adyuvante de las pacientes con CDIS.

#### *5.7.6. Diseño del Árbol de Decisión*

Para la creación del AD nos hemos basado en la GPC NCCN 2015 para el CM. Esta guía recoge las directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento para la mayoría de cánceres, y tiene como objetivo mejorar la calidad, la eficacia y la eficiencia del manejo oncológico. Las GPC NCCN son seguidas por los centros hospitalarios más prestigiosos en todo el mundo.

La Guía NCCN para el CM utilizada en este estudio ha sido la del año 2015 Versión 1<sup>60</sup>. Recoge todas las recomendaciones actuales aceptadas en el diagnóstico, tratamiento neoadyuvante, tratamiento quirúrgico, reducción del riesgo, vigilancia y seguimiento del CM. Dentro del CM distingue el CLIS, el CDIS, el CINV, el tumor Phyllodes, la enfermedad de Paget, el CM durante el



embarazo, y el CM inflamatorio. En cada subtipo del CM presenta diferentes algoritmos de decisión basados en distintos niveles de evidencia científica según la literatura publicada al respecto. Si el nivel de evidencia no se especifica en determinado aspecto se asume que se basa en una decisión de consenso, considerado el nivel más inferior de calidad de la evidencia científica.

### 5.8. Definición de variables y recogida de datos de las pacientes

Previamente a la recogida de datos de las pacientes diagnosticadas de CDIS y tratadas en el IVO en los últimos 17 años hemos definido las variables útiles para el estudio distinguiendo varias etapas dentro del tratamiento del CDIS. Seguiremos un orden cronológico para la definición de las etapas de tratamiento y de las variables, que se resume en la Tabla 5-2.

*Tabla 5-2. Etapas del tratamiento del CDIS y simplificación de variables estudiadas.*

<b>TRATAMIENTO QUIRÚRGICO INICIAL</b>	<b>RESULTADOS POSTQUIRÚRGICOS</b>	<b>TRATAMIENTO ADYUVANTE</b>	<b>RESULTADOS A LARGO PLAZO</b>
MASTECTOMÍA (MX)	DCIS/CARCINOMA MICROINVASIVO/CINV	NINGUNO	SUPERVIVENCIA GLOBAL (OS)
TUMORECTOMÍA (TMX)	RECEPTORES ESTROGÉNICOS (RE)	TAMOXIFENO (TAM)	SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA (DFS)
BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA (BSGC)	AFECTACIÓN DEL GC	RADIOTERAPIA (RT)	RECIDIVA
		AMBOS	

En la primera fase (tratamiento quirúrgico), hemos distinguido las pacientes a las que se les ha realizado CCM de las que se les ha realizado MX y dentro de estas dos opciones diferenciamos si se ha procedido o no a la BSGC. Aunque la BSGC está indicada en todas las pacientes tratadas con MX, también se considera su



realización en algunas pacientes tratadas con CCM, en las que la localización del tumor (en los cuadrantes externos), pueda comprometer su realización posterior.

En la segunda fase (resultados postquirúrgicos inmediatos), se han analizado los resultados histopatológicos del tumor, diferenciando las pacientes en las que el resultado definitivo es de CDIS de aquellas en las que se ha hallado un CINV, éstas últimas pacientes se han eliminado del análisis estadístico final. Sí se han tenido en cuenta las pacientes con focos de microinvasión considerándolas un subtipo dentro del CDIS. Se han tenido en cuenta el estado de los RE y la afección del GC en aquellas pacientes en las que se ha realizado BSGC.

En la tercera fase (tratamiento adyuvante), se ha analizado el tratamiento adyuvante administrado a las pacientes según los resultados histopatológicos definitivos de la fase anterior. Hemos distinguido las pacientes que no han recibido tratamiento, las que han recibido tratamiento hormonal, las que han sido tratadas con RT y las que han recibido ambos tratamientos.

En la última fase (resultados a largo plazo) se han recogido los resultados sobre la OS, la DFS y el tipo de recidiva. La RL incluye la recidiva locoregional, se ha analizado también la recidiva contralateral, la recidiva a distancia y los segundos tumores.

A continuación se detallan las variables recogidas en las pacientes diagnosticadas de CDIS y tratadas en el IVO en los últimos 17 años:

Datos de la paciente:

- Código de la paciente
  - Fecha de nacimiento
  - Fecha al diagnóstico
  - Edad
  - Pre o postmenopáusica
- Clínica:



- 1er Síntoma: Palpable/no palpable
- Localización: Dcha/Izq/Bilateral
- Multifocal/ Multicéntrico
- Estadío: 0 / I / IIA / IIB / IIIA / IIIB / IIIC / IV
- RE: POSITIVO/NEGATIVO
- RP: POSITIVO/NEGATIVO
- ERB: NEGATIVO/+ /++ /+++
- KI 67
- Cirugía:
  - Fecha de intervención:
  - Técnica quirúrgica: Mastectomía/Tumorectomía
  - BSGC
  - Linfadenectomía axilar
  - Complicaciones postquirúrgicas
- Resultados anatomopatológicos definitivos:
  - Resultado AP definitivo del tumor: CDIS / Tubular / Medular / CINV/ CLI / Mixto / Otros
  - Tamaño del Tumor
  - Grado histológico: 1/2/3
  - pT (TNM): Tis / T1mic / T1a / T1b / T1c / T2 / T3 /T4 /Tx / T0
  - Número total de ganglios centinela
  - Número total de ganglios centinela positivos
  - Tipo de afección de ganglios centinela: Negativo/Positivo:
    - Micrometástasis: AP (HE, Cortes seriados, IHQ)/IHQ/OSNA
    - Macrometástasis
  - Número total de ganglios no centinela
  - Número total de ganglios no centinela afectos
  - Tipo de afección de los ganglios no centinela



- pN : N0 / N0 (i-)/ N0(i+) / N1 (mi)/ N1a / N1b / N1c / N2a / N2b
- Infiltración linfovascular: No/Si
- Tratamiento adyuvante: No / QT / RT/ QT+RT / HT / HT+RT / QT+RT+HT / QT+HT
  - QT esquema
  - HT esquema
  - Complicaciones del tratamiento adyuvante
  - Fecha de la complicación
- Seguimiento:
  - Tiempo de seguimiento
  - Fecha de última revisión
  - Fecha de recaída:
  - Localización de recaída: local / contralateral/regional /a distancia/ 2º tumor
  - Tipo de recidiva: CDIS/CINV
  - Estado actual: vive libre de enfermedad/vive con enfermedad/muerta por enfermedad/muerta por otras causas
  - Fecha éxitus
  - Causa de muerte: CM/2º tumor/Otras

La hoja de recogida de datos se muestra en el Anexo A.

## 5.9. Aspectos éticos y de protección de los sujetos participantes

### 5.9.1. Consentimiento informado y confidencialidad

El presente estudio de investigación ha utilizado exclusivamente los datos clínicos de las pacientes con CDIS imprescindibles para realizar la valoración de los objetivos del estudio. Se ha respetado en todo momento la confidencialidad, el anonimato y las normas sobre protección de datos de carácter personal.



El estudio está exento de la solicitud del consentimiento informado ya que según se establece en el punto 5 (Consideraciones Éticas) de la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, deberá obtenerse el consentimiento informado de los sujetos, siempre y cuando se requiera entrevistar al sujeto o bien cuando no sea posible adoptar un procedimiento de disociación seguro que garantice que la información que se maneja no contenga datos de carácter personal. En el caso del estudio que planteamos, sí es posible establecer un procedimiento de disociación seguro puesto que en ningún momento se recogerá la identidad de la paciente (ni su nombre, ni apellidos, ni número de historia, etc.) sino que las pacientes serán identificadas mediante un código numérico y los datos recogidos únicamente estarán asociados a este número. Así mismo, recalcar que la información que va a recogerse, se trata de información clínica que no contiene datos de carácter personal. Por ello, podemos garantizar que se utiliza un procedimiento de disociación seguro que garantiza que la información que se maneja que no contiene datos de carácter personal.

### *5.9.2. Control de calidad*

Para asegurar la calidad del estudio de investigación hemos utilizado varios métodos durante las distintas etapas del proceso:

- 1ª Fase: Diseño del modelo Bayesiano para el tratamiento del CDIS:
  - Análisis de la guía NCCN 2015 para el tratamiento del CDIS por los investigadores clínicos e ingenieros informáticos, detallando los tratamientos aceptados para la patología a estudio, y realizando una revisión minuciosa.
  - Elaboración del AD conjuntamente los investigadores clínicos y los ingenieros informáticos realizando una clasificación de los eventos posibles derivados de cada actuación terapéutica en sucesos observados, sucesos inciertos y estableciendo el valor atribuible a los resultados.



- Revisión crítica de la evidencia científica publicada sobre el tratamiento del CDIS por los investigadores clínicos y selección de los estudios más relevantes por sus resultados y por su tamaño muestral: (NSABP B17, NSABP B24, EORTC 10853, UK ANZ DCIS TRIAL, SWEDCIS).
- Realización de una revisión crítica de la literatura publicada sobre la utilización de modelos matemáticos informatizados en Medicina.
- Establecimiento del valor atribuible a los resultados observados en los ensayos clínicos para estimar la utilidad del modelo Bayesiano.
- 2ª Fase: Creación del modelo Bayesiano aplicando conceptos probabilísticos e informáticos: se han realizado reuniones periódicas conjuntas (investigadores clínicos e ingenieros informáticos) para la revisión del diseño del modelo Bayesiano y constatar la coherencia de las estrategias de tratamiento analizadas y del análisis de la utilidad empleado.
- 3ª Fase: Validación del modelo Bayesiano con la información obtenida de los ECAR multicéntricos más relevantes:
  - Revisión conjunta (investigadores clínicos e investigadores informáticos) de los estudios seleccionados, clasificación de la información útil y análisis de la misma para la aplicación al modelo Bayesiano.
  - Validación del modelo Bayesiano con la información adaptada y la estimación de los resultados de los estudios comprobando conjuntamente sus resultados coherentes.
- 4ª Fase: Validación del modelo Bayesiano con los datos de las pacientes diagnosticadas y tratadas en el IVO:
  - Definición clara de las variables que requerimos analizar en las pacientes, diseño de la hoja de recogida de datos y de la base de datos codificada de las pacientes.



- Recogida de los datos por un único investigador (investigador principal del estudio) y comprobaciones repetidas de los mismos por el Codirector de la investigación del centro de la recogida de datos (IVO).
- Introducción de los datos en la base de datos codificada asegurando la confidencialidad y el anonimato de los mismos. La calidad de los datos se ha asegurado de la siguiente manera:
  - Introduciéndolos en el mismo orden en que la información se encuentra en la hoja de recogida de datos y con un formato similar.
  - Estableciendo filtros que no permitan un determinado rango de valores o que soliciten confirmación ante valores extremos e ilógicos.
  - Verificando periódicamente durante el proceso de recogida de datos para la detección de errores u omisiones.
  - Análisis estadístico conjunto de los datos recogidos, comprobando por un investigador colaborador (Ingeniero informático) ajeno a la recogida de los mismos, su consistencia interna para detectar sucesos imposibles o improbables.
  - Definición conjunta (investigadores médicos e ingenieros informáticos) de los datos ausentes y nulos.
  - Utilización de la estadística descriptiva (tablas de frecuencias) para detectar errores de transcripción.

### *5.9.3. Evaluación del riesgo-beneficio*

El presente estudio de investigación al tratarse de un estudio no intervencionista, no supone riesgo para las pacientes investigadas. Los beneficios esperados de la utilización de este nuevo sistema de apoyo a la decisión médica son múltiples, ya



que aportará más información sobre las posibles estrategias de tratamiento posibles tanto a los profesionales médicos como a las pacientes. De esta manera facilitará y optimizará el proceso de toma de decisión de tratamiento en las pacientes con CDIS, pudiendo tener en cuenta las preferencias de las mismas, y permitiendo individualizar el tratamiento.

El modelo Bayesiano aportará más conocimiento sobre situaciones controvertidas en la actualidad como el posible beneficio de la HT en pacientes con RE negativos y la repercusión de evitar el tratamiento con RT en algunas pacientes seleccionadas tratadas con CCM. También permitirá la comparación de opciones de tratamiento que no podrían compararse en un ensayo clínico por no ser éticamente posibles a través de estimaciones de probabilidad.

Por lo tanto el beneficio-riesgo del desarrollo de este estudio es muy elevado, al presentar riesgo 0 y múltiples ventajas.

Un estudio prospectivo que analice los beneficios y riesgos de su utilización dentro de los Comités Multidisciplinares, se planteará en un estudio posterior al actual que se centra exclusivamente en la validación del modelo Bayesiano de ayuda a la decisión de tratamiento en el CDIS.

#### *5.9.4. CEIC evaluador*

El Comité Ético de investigaciones clínicas del IVO de Valencia evaluará el estudio de investigación propuesto.

### **5.10. Aplicación de los datos a la práctica clínica**

La creación del modelo matemático de ayuda a la decisión médica para el tratamiento del CDIS pretenderá incorporarse como una herramienta de soporte en la toma de decisiones dentro de los Comités Multidisciplinares de los Centros Hospitalarios tanto públicos como privados que se dediquen al CM. Utilizando el software diseñado para el modelo, los médicos especialistas dedicados a la patología mamaria podrán obtener una información más detallada sobre las



posibilidades terapéuticas y podrán ofrecerla a las pacientes para optimizar y personalizar la toma de decisiones. El nuevo sistema de apoyo a la decisión médica propuesto requerirá de un aprendizaje y adaptación por parte de los profesionales médicos implicados al empleo de la herramienta software. La creación del programa informático estará asociada a Técnicos informáticos expertos en su manejo que se encargarán de la resolución de posibles dudas en la práctica clínica habitual y de la actualización periódica del sistema adaptándolo a los posibles cambios evolutivos de las GPC que experimente el tratamiento del CDIS en el tiempo.

La investigación sobre la aplicación del modelo matemático de ayuda a la decisión de tratamiento en el CDIS en la práctica clínica habitual puede plantearse en el contexto de un futuro estudio de investigación prospectivo posterior al actual.





## 6. RESULTADOS

### 6.1. Análisis de la guía de práctica clínica NCCN 2015.Versión1

La creación del AD se ha basado en la GPC NCCN 2015 Versión 1 para el tratamiento del CM<sup>160</sup>, para ello se han recogido todas las posibilidades terapéuticas aceptadas por esta GPC para el tratamiento en el CDIS. Las estrategias de tratamiento aceptadas están representadas en la Figura 6-1.

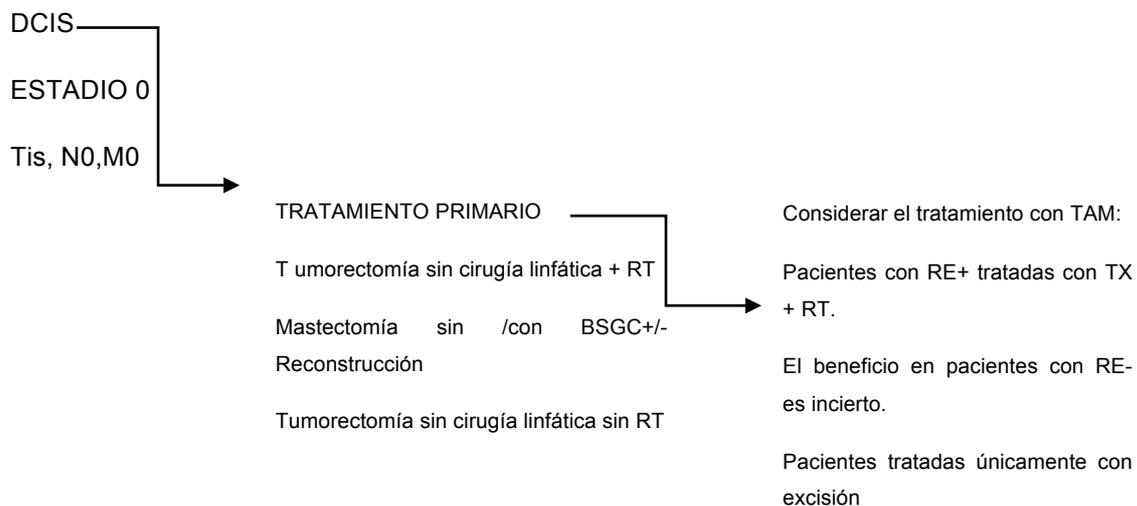


Figura 6-1 Tratamiento primario y postquirúrgico en el CDIS (NCCN Breast cancer 2015. Versión 1).

### 6.2. Creación del árbol de decisión

Para transformar la GPC NCCN en un problema decisión, inicialmente analizamos y desarrollamos los nodos de decisión y las acciones derivadas mutuamente excluyentes y exhaustivas. La **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** muestra los nodos de decisión seleccionados, junto con el conjunto de posibles acciones asociadas en cada nodo de decisión. Tanto la cirugía CCM como la MX, se han considerado opciones estándar en el tratamiento quirúrgico del CDIS, pero ante la ausencia de ECAR que comparen ambas estrategias quirúrgicas, hemos desarrollado el AD a partir de la CCM. Así a partir de la TX se desarrollará la secuencia de decisiones teniendo en cuenta



todas las posibilidades de tratamiento y los posibles sucesos observados e inciertos durante el proceso (ver Tabla 6-1).

*Tabla 6-1 Espacio de decisión simplificado para el tratamiento adyuvante del CDIS.*

<b>NODO DE DECISIÓN</b>	<b>CONJUNTO DE ACCIONES</b>
TRATAMIENTO CON TAM	SI, NO
TRATAMIENTO CON RT	SI, NO

Después de decidir una acción durante el proceso de decisión, hay un conjunto de posibles sucesos inciertos. Una simplificación de los los nodos de eventos inciertos utilizados en el estudio, se muestran en la Tabla 6-2.

*Tabla 6-2 Nodos evento en el proceso de decisión de tratamiento en el CDIS y conjunto de eventos inciertos derivados.*

<b>NODO EVENTO</b>	<b>CONJUNTO DE EVENTOS INCIERTOS</b>
ER	POSITIVOS, NEGATIVOS
RECAÍDA	SI, NO

La incertidumbre de cada suceso se mide utilizando una función de probabilidad que se puede obtener a partir de la evidencia científica o de la estimación de un modelo probabilístico basado en las características de pacientes.

Aplicando estos conceptos a las decisiones de tratamiento aceptados por la GPC NCCN para el CM diseñamos un AD que incluye la decisión y los nodos de eventos para simular la secuencia de decisiones que el médico tiene que realizar para desarrollar un plan de tratamiento. El esquema del AD creado se muestra en la Figura 6-2.

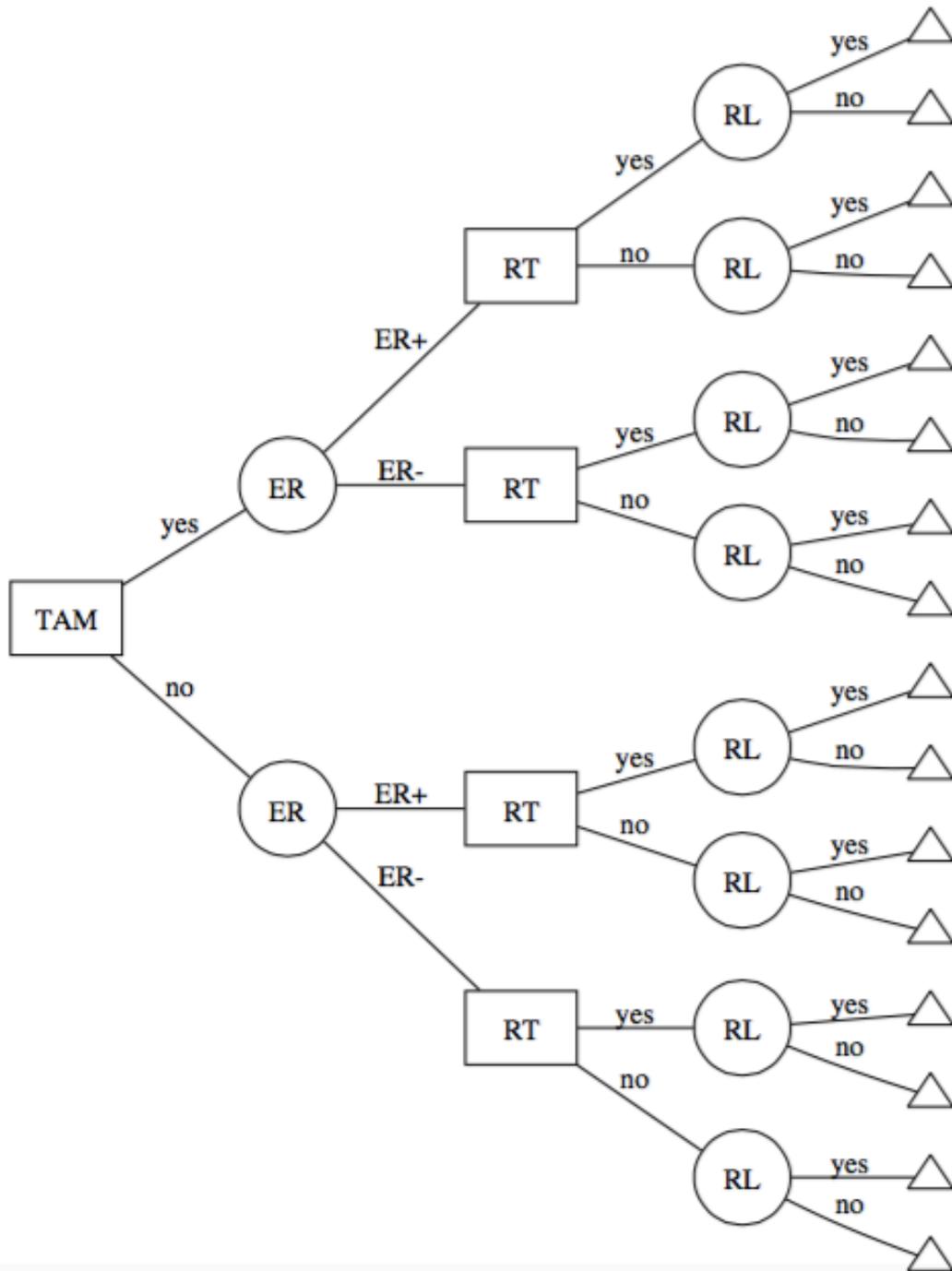


Figura 6-2 AD para el tratamiento del CDIS en pacientes tras la realización de TMX.

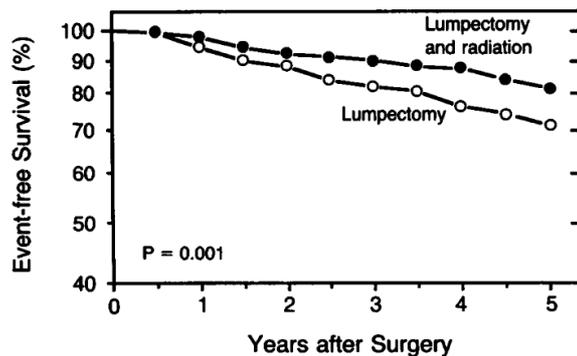
Sobre el AD creado hemos definido una función de utilidad para medir las consecuencias de cada secuencia de decisiones y eventos. Esto se lleva a cabo



con la metodología explicada en el apartado 5.7.5 Definición basada en la evidencia de la función de utilidad de una consecuencia.

### 6.3. Análisis de los estudios relevantes para el AD

- NSABP B17<sup>104</sup>: Compara la utilización de la RT (50 Gy) después del tratamiento quirúrgico respecto al tratamiento quirúrgico únicamente en pacientes diagnosticadas de CDIS . Las pacientes son randomizadas a TX con RT vs TX sin RT, observando a los 5 años de seguimiento, una DFS mayor en las pacientes irradiadas (84,4% vs 73,8%,  $p=0,001$ ) (ver Figura 6-3). El aumento de la DFS en las pacientes tratadas con RT se debió a la reducción de la RL ipsilateral siendo en las pacientes tratadas con RT de 16,4% y en las pacientes sin RT de 7%. La incidencia acumulada de la recidiva ipsilateral se redujo significativamente a los 5 años en las pacientes tratadas con RT de un 10,4% a 7,5% para la recidiva como CDIS y de un 10,5% a un 2,9% para la recidiva como CINV. Se concluye con este estudio que el tratamiento con RT después de TX es más recomendable que el tratamiento sólo con TX para las pacientes con CDIS.



No. at Risk	○ 391	363	308	200	115	55
	● 399	387	333	218	134	64
Odds		2.5	1.6	1.8	1.9	1.8
95% CI		1.2-5.3	1.0-2.5	1.2-2.6	1.3-2.8	1.2-2.5
P value		0.01	0.05	0.005	<0.001	0.002

Figura 6-3. DFS TX vs TX y RT (NSABP B17).

- NSABP B-24<sup>172</sup>: Este estudio compara el tratamiento con TX y RT (50 Gy) con el tratamiento con TX y RT (50Gy) + TAM (durante 5 años), en pacientes diagnosticadas de CDIS. La mediana de seguimiento fue de 74 meses (rango 57-93). Se compararon las tasas de eventos anuales y la probabilidad acumulada de recidiva ipsilateral y contralateral, tanto CDIS como CINV a los 5 años de seguimiento. Se observó que las pacientes tratadas con TAM presentaron menos recidiva (8,2 vs 13,4%, p: 0,0009). La incidencia acumulada de recidiva por CINV en el grupo tratado con TAM fue de 4,1% a los 5 años (2,1% en la mama ipsilateral, 1,8% en la mama contralateral y el 0,2% de recidiva regional o a distancia). El riesgo de recidiva ipsilateral fue significativamente menor en el grupo tratado con TAM (RR = 0,60; IC del 95%: 0,38-0,96), incluso cuando los márgenes estaban afectados por CDIS o cuando presentó comedonecrosis. Se concluyó que la combinación de la TX con RT y TAM fue eficaz en la prevención de CINV (ver Figura 6-4).

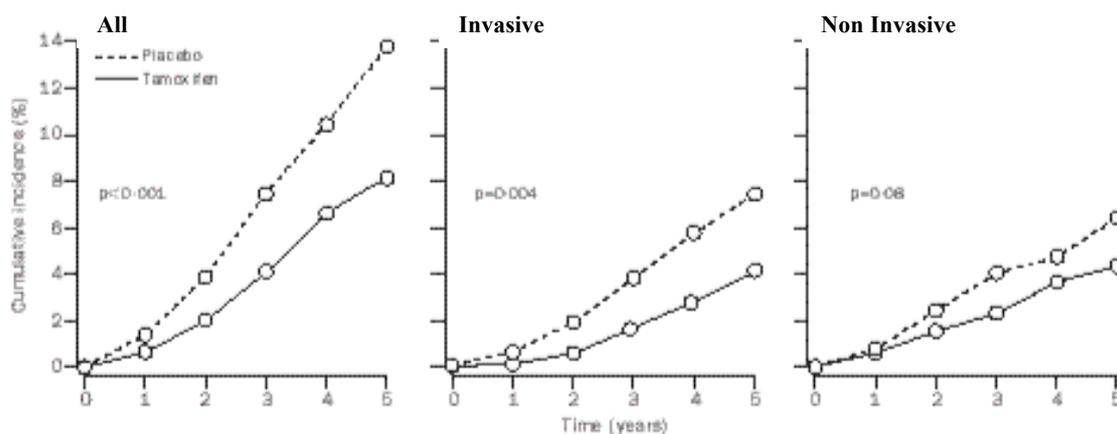


Figura 6-4. Curva de KM de la incidencia acumulada de recidiva (Global, CINV, CDIS) TAM vs Placebo (NSABP B24).

- Un estudio posterior al NSABP B17 y B24 realizado por Irene L Wapnir<sup>180</sup>, estudia la RL ipsilateral en las pacientes de ambos ensayos a largo plazo. La mediana de seguimiento fue de 207 meses para las pacientes del NSABP B-17 y de 163 meses para las pacientes del ensayo NSABP B24. De todas las recidivas observadas, el 53,7% fueron como CINV. El tratamiento con RT redujo la RL ipsilateral en un 52% en el grupo tratado con TX y RT (NSABP B17) siendo la hazard ratio (HR): 0,48 con un intervalo de confianza (IC): 0,33-0,69 y  $p < 0,001$ . La combinación de TX, RT y TAM (NSABP B24) redujo la RL ipsilateral en un 32% en comparación con el grupo sin TAM (HR: 0,68; IC del 95%: 0,49-0,95,  $p: 0,025$ ). La incidencia acumulada a los 15 años para la RL ipsilateral fue de 19,4% para las pacientes tratadas sólo con TX (NSABP B17), 8,9% para las pacientes tratadas con TX y RT (NSABP B17), 10,0% para las pacientes tratadas con TX y RT + placebo (NSABP B24), y el 8,5% para las pacientes tratadas con TX y RT+TAM (NSABP B24). La incidencia acumulada a los 15 años de todos los CM contralaterales fue de 10,3% para el grupo de TX, 10,2% para el grupo de TX y RT, 10,8% para el grupo TX +RT + placebo y del 7,3% para el grupo tratado con TX +RT y TAM (Figura 6-5). La recidiva ipsilateral se asoció con mayor riesgo de mortalidad (HR: 1,75; IC 95%: 1,45 -2,96;  $p < 0,001$ ), mientras



que la recidiva por CDIS no se relacionó a mayor riesgo de mortalidad. 22 de 39 muertes después de la RL ipsilateral se atribuyeron al CM. Entre todas las pacientes (con o sin RL ipsilateral), la incidencia acumulada a los 15 años de muerte por CM fue de 3,1% para las tratadas con TX, 4,7% para las tratadas con TX y RT, 2,7% para las tratadas con TX +RT y placebo y del 2,3% para las tratadas con TX+RT y TAM. Se concluye con este estudio que la RL ipsilateral aumenta el riesgo de muerte. El tratamiento con RT y TAM reduce la RL ipsilateral, aunque el pronóstico a largo plazo siguió siendo excelente después de la CCM para el CDIS.

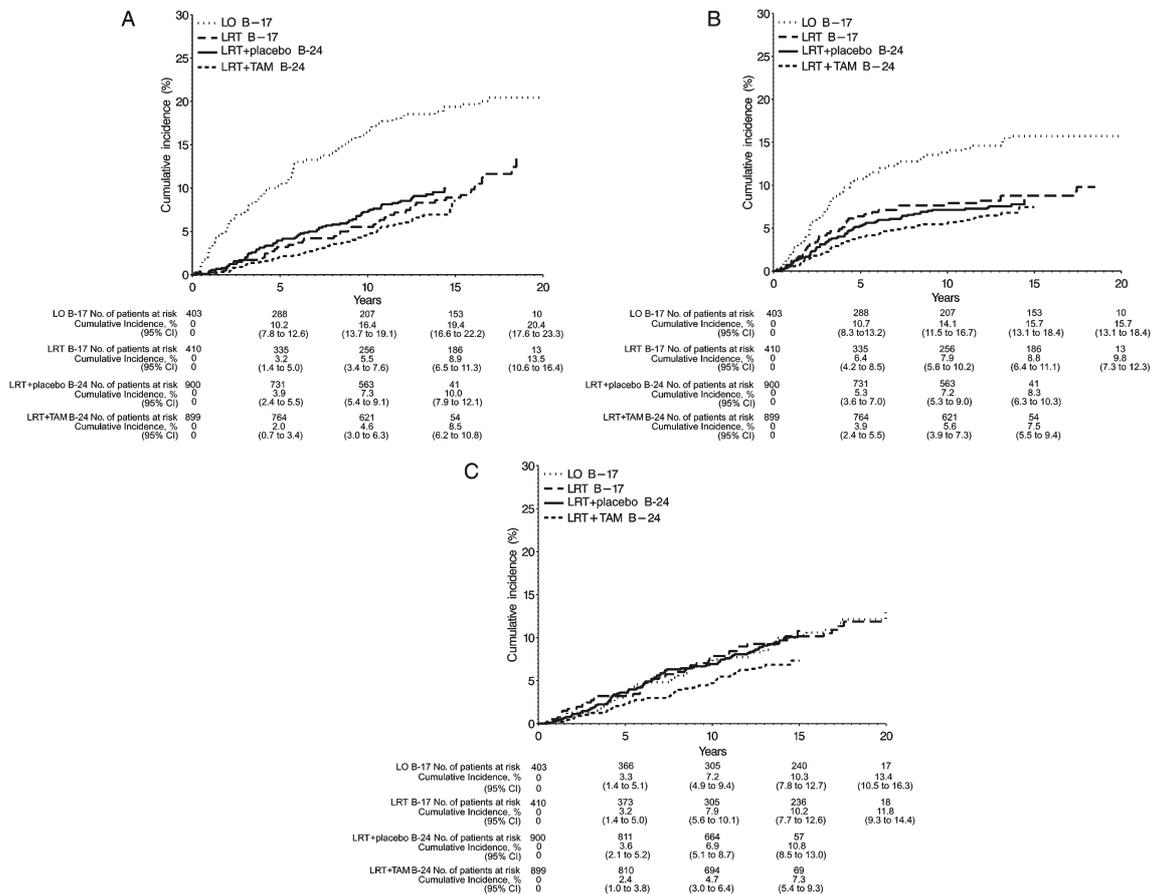




Figura 6-5 Recidiva a los 15 años en las pacientes de los estudios NSABP B17 y B24.

A. Recidiva CINV ipsilateral. B. Recidiva CDIS ipsilateral. C. Recidiva total contralateral.

- Un estudio posterior realizado por D. Craig Allred et al.<sup>176</sup> evaluó retrospectivamente la relación entre el estado de los receptores hormonales y la respuesta al TAM en las pacientes del ensayo NSABP B24. Los receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) se evaluaron en 732 pacientes con CDIS (41% de la población original del estudio). Se observaron los resultados a los 10 años, con una mediana de seguimiento de 14,5 años. Se observó que los RE fueron positivos en el 76% de las pacientes. Las pacientes con DCIS ER+ tratadas con TAM (vs placebo) presentaron una disminución significativa en la recidiva del CM a los 10 años (HR: 0,49; p: 0.001) y también durante todo el seguimiento (HR: 0,60; p: 0,003) (Figura 6-6), que se mantuvo significativa en el análisis multivariable (HR: 0,64; p: 0.003). Los resultados fueron similares, aunque menos significativos para la RL ipsilateral/contralateral y para recidivas como CINV/CDIS. No se observó ningún beneficio en las pacientes con CDIS y ER- tratadas con TAM. Presentaron RP+ el 66% de las pacientes y cualquier receptor positivo (tanto RE como RP) el 79% de las pacientes, no siendo ninguno de ellos más predictivo que los RE únicamente. Con este estudio se concluye que las pacientes con CDIS y RE+ tratadas con TAM después de la terapia estándar presentaron una significativamente menor recidiva del CM. Así la utilización del TAM debe considerarse en las pacientes con CDIS.

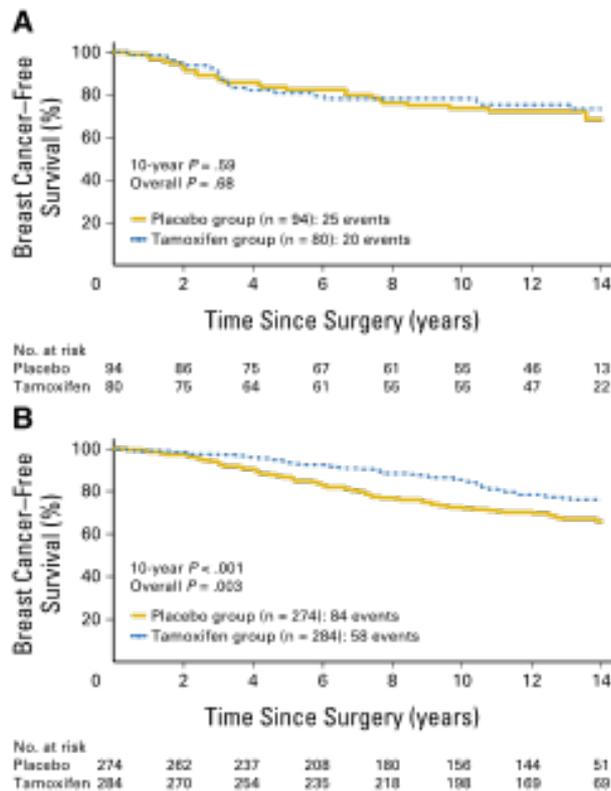


Figura 6-6 DFS TAM vs Placebo. A. RE negativos. B. RE positivos.

- En el ensayo EORTC 10853<sup>105</sup> se investigó el papel de la RT después de la TX en pacientes diagnosticadas de CDIS. Se analizó a los 10 años de seguimiento (mediana de seguimiento: 10,5 años), la eficacia de la RT en el riesgo global de RL y su relación con los factores clínicos, histológicos y terapéuticos. Así después de la TX, las pacientes con CDIS fueron asignadas aleatoriamente a tratamiento con RT (50 Gy) y a ningún tratamiento adicional. En la mayoría de pacientes incluidas (71%) el CDIS fue detectado mamográficamente. Se observó que las DFS a los 10 años fue del 74% en el grupo tratado con TX sólo, mientras que en el grupo tratado con TX y RT fue del 85% (log-rank  $p: 0,0001$ ; HR: 0,53). El riesgo de recidiva por CDIS y por CINV se redujo en un 48% ( $p: 0,0011$ ) y en un 42% ( $p: 0,0065$ ) respectivamente (Figura 6-7). Ambos grupos presentaron un mínimo riesgo similar de metástasis y muerte. En el



análisis multivariado, los factores asociados significativamente con un mayor riesgo RL fueron la edad joven ( $\leq 40$  años; HR: 1,89), la detección sintomática (HR: 1,55), el grado tumoral intermedio o pobremente diferenciado (HR: 1.85), el patrón cribiforme o de crecimiento sólido (HR: 2,39), la afectación dudosa del margen quirúrgico (HR: 1,84) y el tratamiento único con TX (HR: 1,82). El efecto de la RT fue homogéneo para todos los factores de riesgo evaluados. Se concluye que la RT después de la TX en las pacientes con CDIS, reduce la RL en un 47% a los 10 años de seguimiento, beneficiando a todos los subgrupos de pacientes.

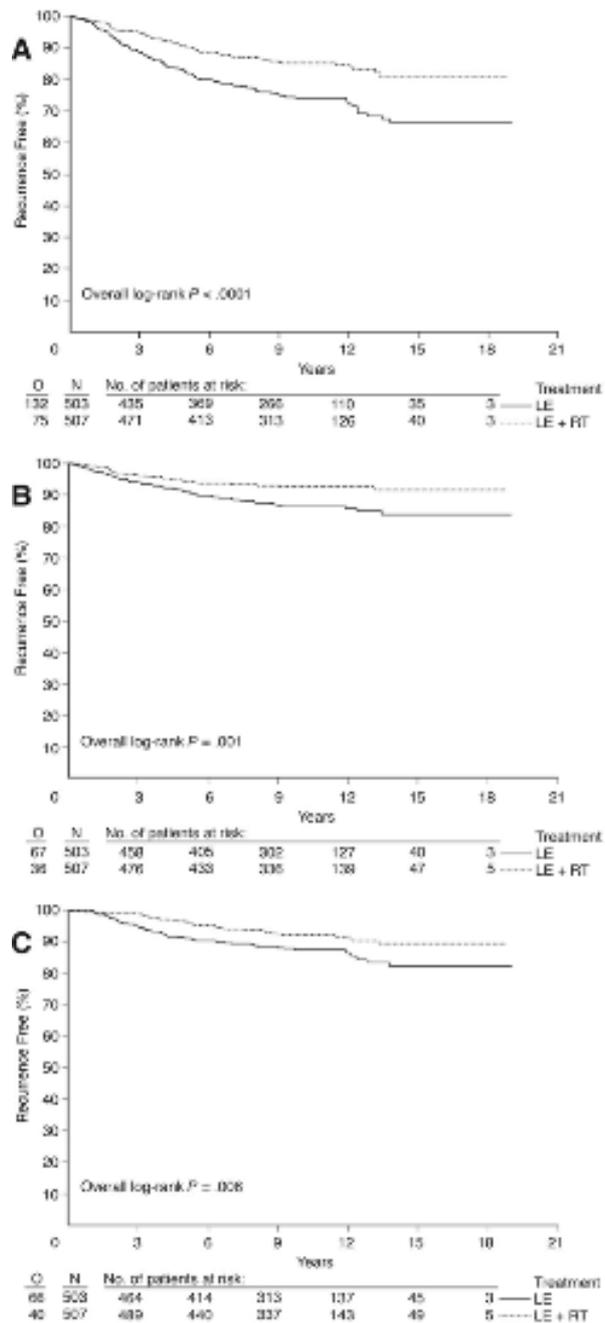


Figura 6-7 DFS TX vs TX y RT (EORTC 10853).

A. DFS en las pacientes tratadas con TX y RT. B DFS in situ en las pacientes tratadas con TX y RT. C. DFS invasiva en las pacientes tratadas con TX y RT.

- Un estudio realizado por Mila Donker et al.<sup>181</sup> analizó el tratamiento con RT después de TX para las pacientes con CDIS procedentes del estudio



EORTC 10853 a largo plazo, analizando el riesgo de RL y su impacto en la supervivencia. El tiempo medio de seguimiento fue de 15,8 años. Se observó que el tratamiento con RT reduce el riesgo de cualquier RL en un 48% (HR: 0,52; IC (95%): 0,40-0,68; p: 0.001) (Figura 6-8). La DFS a los 15 años fue del 69% en el grupo tratado sólo con TX, y se incrementó a 82% en el grupo tratado con TX y RT. La DFS invasiva fue del 84% en el grupo de TX y del 90% en el grupo de TX y RT (HR: 0,61; IC (95%): 0,42-0,87). Las diferencias en la RL en ambos grupos no influyó significativamente en la SCME (HR: 1,07; IC (95%): 0,60-1,91) (Figura 6-9) ni en la OS (HR: 1,02; IC (95%): 0,71-1,44). Las pacientes con RL como CINV presentaron una SCME (HR: 17,66; IC (95%): 8,86-35,18) y una OS (HR: 5,17; IC (95%): 3,09-8,66) significativamente peor en comparación con aquellas que no experimentaron recidiva. Una tasa más baja de MX tras RL se observó en el grupo tratado con RT en comparación con el grupo tratado sólo con TX (13% vs 19%, respectivamente). El estudio concluye a los 15 años de seguimiento, que casi una de cada tres mujeres con CDIS no irradiadas presentaron RL después de la TX. La RT reduce este riesgo en un factor de 2. Aunque las mujeres que presentan una recidiva como CINV presentan peor supervivencia, el pronóstico a largo plazo es bueno e independiente del tratamiento dado.

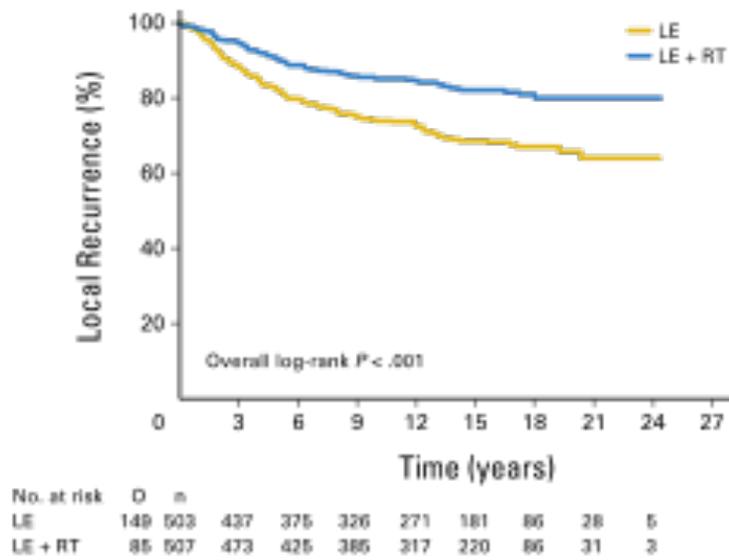


Figura 6-8 RL TX vs TX y RT (EORTC 10853)

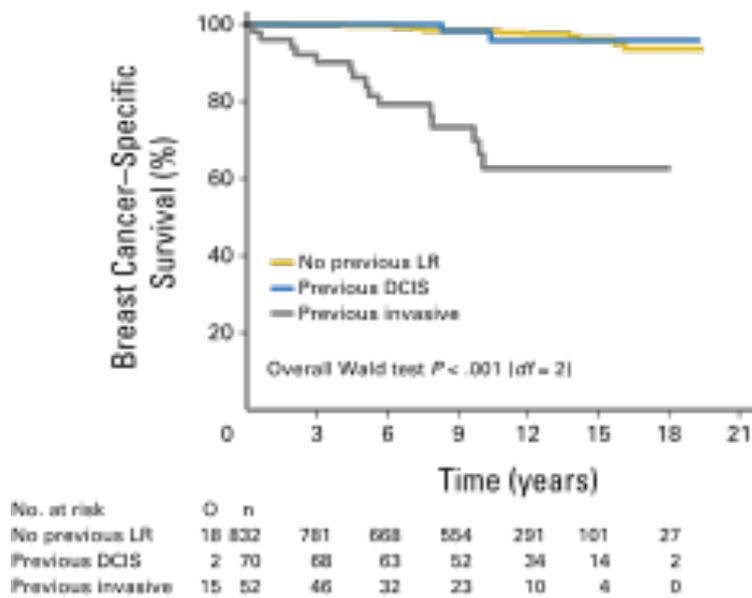


Figura 6-9 SCME después de RL (EORTC 10853).

- El ensayo UK ANZ DCIS<sup>173</sup> estudia los resultados de la RT junto al tratamiento estándar a largo plazo en pacientes de Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda. Todas las pacientes fueron tratadas con TX y después



fueron aleatorizadas  $2 \times 2$  a RT (50Gy en 25 sesiones durante 5 semanas), TAM (20 mg al día durante 5 años) o a ambos. Se permitió la decisión electiva de las pacientes a uno o a ambos tratamientos pero el análisis de los datos se limitó a las pacientes asignadas al azar a ese tratamiento y fue por intención de tratar. Tras una mediana de seguimiento de 12,7 años (10,9-14,7), se observaron 376 recidivas, de ellas 163 recidivaron como CINV (122 ipsilateral y 39 contralateral) y 197 como CDIS (174 ipsilateral y 17 contralateral) y en 16 pacientes se desconoce la invasividad o la lateralidad. Se observó que la RT reduce la incidencia de todas las recidivas mamarias (HR: 0,41 (IC 95%: 0,30-0,56;  $p < 0,0001$ ), la recidiva ipsilateral como CINV (HR: 0,32 (IC 95%: 0,19-0,56;  $p < 0,0001$ ) y la recidiva ipsilateral como CDIS (HR: 0,38 (IC 95%: 0,22-0,63);  $p < 0,0001$ ), pero no tiene efecto sobre la recidiva contralateral (HR: 0,84, (IC 95%: 0,45-1,58;  $p: 0,6$ ) (Figura 6-10). El tratamiento con TAM redujo la incidencia de todas las recidivas mamarias (HR: 0,71 (IC del 95%: 0,58-0,88);  $p: 0,002$ ), reduce la recidiva ipsilateral como CDIS (HR: 0,70 (IC 95%: 0,51-0,86);  $p: 0,03$ ) y reduce la recidiva contralateral (HR: 0,44 (IC 95%: 0,25-0,77);  $p: 0,005$ ), pero no tiene efecto sobre la recidiva ipsilateral como CINV (HR: 0,95 (IC 95%: 0,66-1,38);  $p: 0,8$ ) (Figura 6-11). Con este estudio se confirma el efecto beneficioso a largo plazo de la RT en pacientes con CDIS tratadas con TX para reducir la recidiva ipsilateral y el beneficio del TAM en la reducción de la recidiva contralateral.

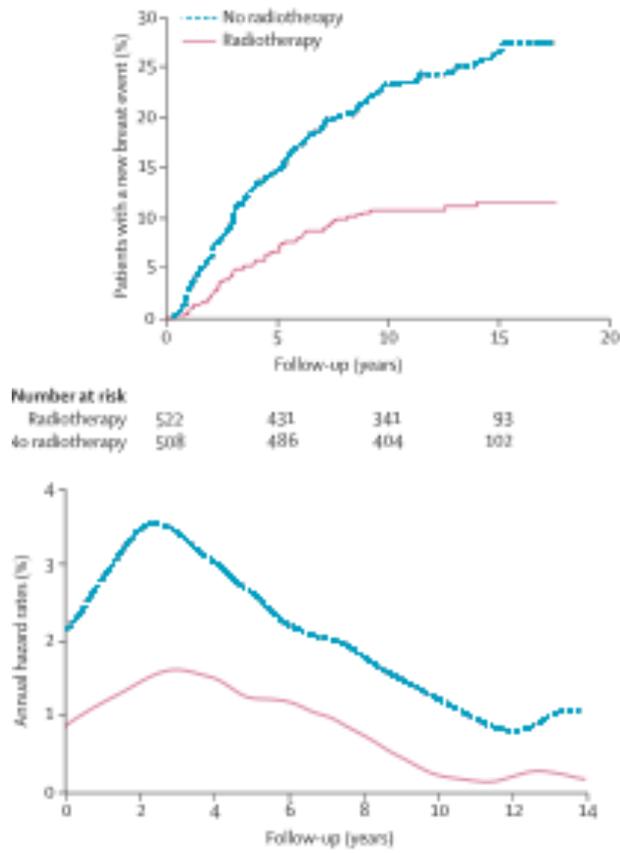


Figura 6-10 Curva KM de incidencia acumulada de recidiva RT vs noRT (UKANZDCIS)

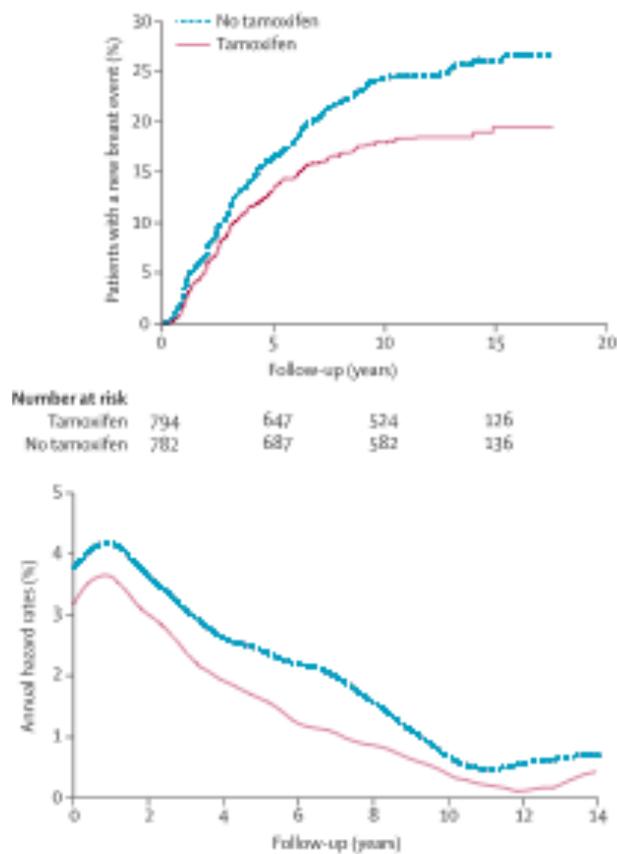


Figura 6-11 Curva KM incidencia acumulada de recidiva TAM vs no TAM (UKANZDCIS).

- El estudio SweDCIS<sup>174</sup> estudió el efecto de la RT después de TX en pacientes con CDIS. El objetivo primario era objetivar la RL ipsilateral y los objetivos secundarios, la recidiva contralateral, las metástasis a distancia y la mortalidad. Se randomizaron 1046 pacientes a tratamiento postoperatorio con RT o al grupo control. Tras una mediana de seguimiento de 5,2 años (rango 0,1-13,8) se detectaron 44 recidivas en el grupo tratado con RT, siendo la incidencia acumulada de 0,07 (IC 95%: 0,05- 0,10). En el grupo control hubo 117 recurrencias con una incidencia acumulada de 0,22 (IC 95%: 0,18-0,26), la HR fue de 0,33 (IC 95%: 0,24-0,47, p: 0.0001) (Figura 6-12). El 22% de las pacientes tenían márgenes quirúrgicos afectados microscópicamente o desconocidos, no observando diferencias significativas en relación al riesgo de recidiva como CIN V o



como CDIS entre estas pacientes y el resto. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a los objetivos secundarios en las pacientes con CDIS tratadas con TX (Figura 6-13). Fue necesario tratar a 7 pacientes para evitar una recidiva.

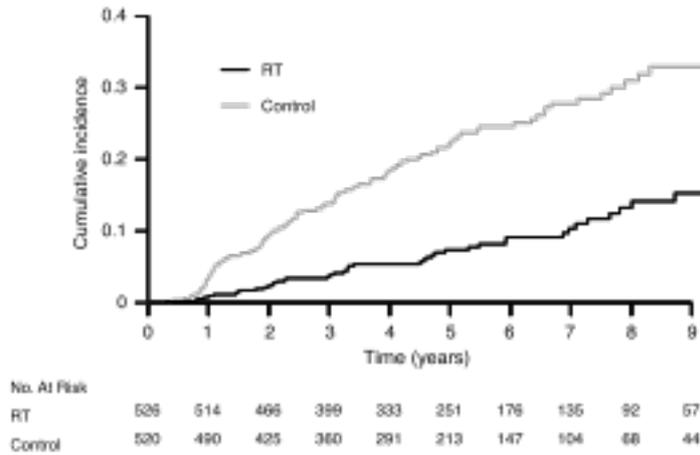


Figura 6-12 Incidencia acumulada de recidiva RT vs no RT (SWEDCIS).

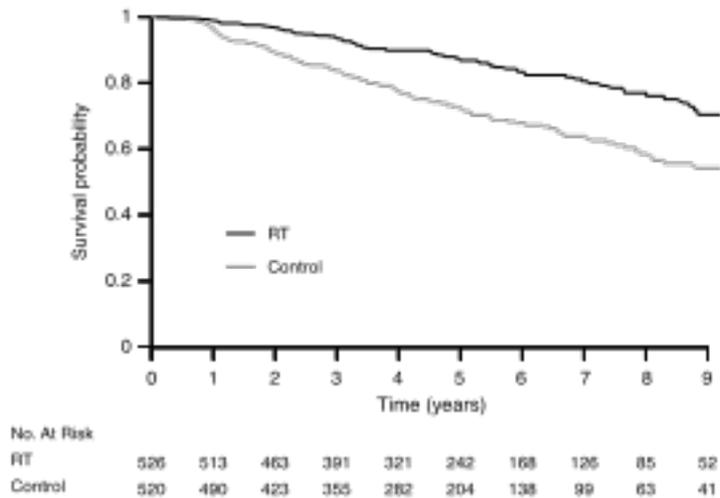


Figura 6-13 DFS RT vs no RT (SWEDCIS).





## 6.4. Creación del modelo

### 6.4.1. Estimación de la utilidad basada en la evidencia

Una vez que hemos definido el AD es el momento de dar valores a cada utilidad para evaluar las consecuencias de cada decisión posible. Para ello se ha seleccionado un tiempo de referencia  $r = 6$  años para obtener los valores de la función de utilidad ya que la información para este tiempo de referencia estaba disponible en todos los ECAR analizados en el apartado anterior. Se han utilizado por ello los ECAR con mayor periodo de seguimiento<sup>176,181</sup> y el resto se han utilizado para la verificación de los resultados. Se ha obtenido el tiempo de vida media para cada curva KM con el objetivo de determinar la utilidad de cada consecuencia del AD. La información publicada en los estudios no es totalmente completa, por lo que es difícil saber sobre las pacientes censuradas o perdidas, así que hemos precisado de realizar aproximaciones gráficas de la curva KM con la información disponible en los ECAR (ver

*Figura 6-14 y Figura 6-15). El resultado para la función de utilidad se muestra en la*

Tabla 6-3.



Tabla 6-3 Valores de la función de utilidad para cada consecuencia representada en el AD.

<b>CIRUGÍA</b>	<b>RE</b>	<b>TAM</b>	<b>RT</b>	<b>RECAÍDA</b>	<b>UTILIDAD</b>
TX	RE+	SI	SI	SI	-0,0391
TX	RE+	SI	SI	NO	0,9609
TX	RE+	SI	NO	SI	-0,0739
TX	RE+	SI	NO	NO	0,9261
TX	RE+	NO	SI	SI	-0,0844
TX	RE+	NO	SI	NO	0,9156
TX	RE+	NO	NO	SI	-0,1513
TX	RE+	NO	NO	NO	0,8469
TX	RE-	SI	SI	SI	-0,1442
TX	RE-	SI	SI	NO	0,8558
TX	RE-	SI	NO	SI	-0,2483
TX	RE-	SI	NO	NO	0,7517
TX	RE-	NO	SI	SI	-0,10005
TX	RE-	NO	SI	NO	0,8995
TX	RE-	NO	NO	SI	-0,1797
TX	RE-	NO	NO	NO	0,8203

#### *6.4.2. Inclusión de las características de las pacientes para la estimación de eventos inciertos*

En el análisis del estudio evaluamos todos los eventos mediante la combinación de los posibles valores del RE, que son la única característica de las pacientes con CDIS, que en la Guía NCCN 2015 Versión 1, tiene implicación en la decisión de tratamiento.



Se recogen las probabilidades de recidiva según el tratamiento adyuvante administrado (RT / TAM) y las probabilidades de recidiva sin tratamiento adyuvante.

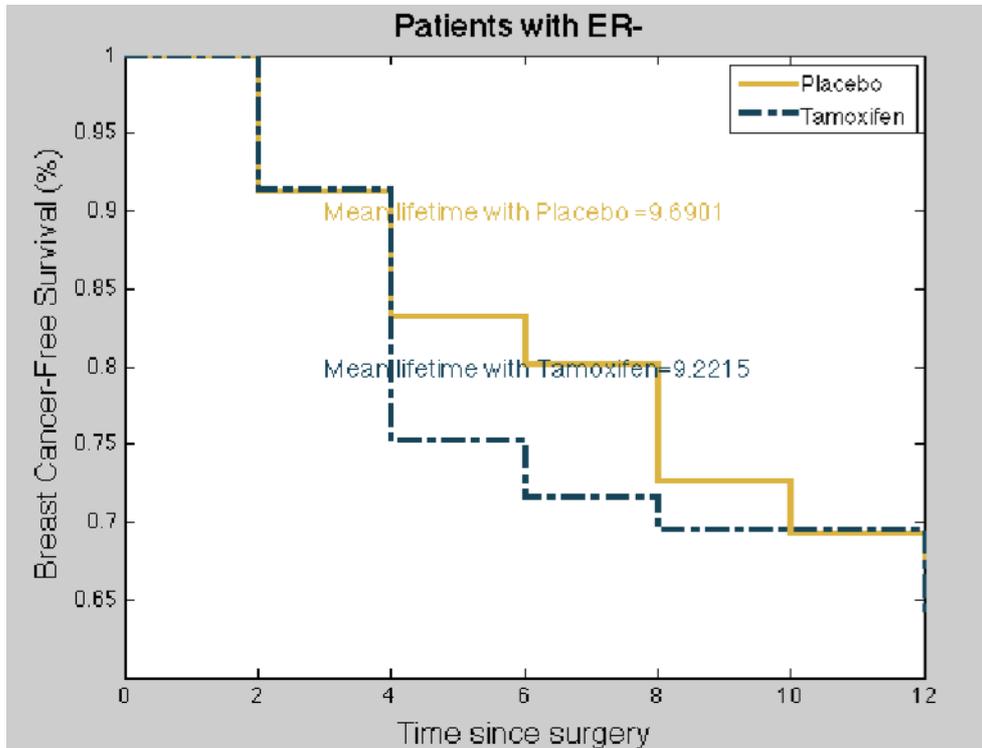


Figura 6-14 Curva KM reproducida de la bibliografía para TAM vs. Placebo en pacientes RE-.

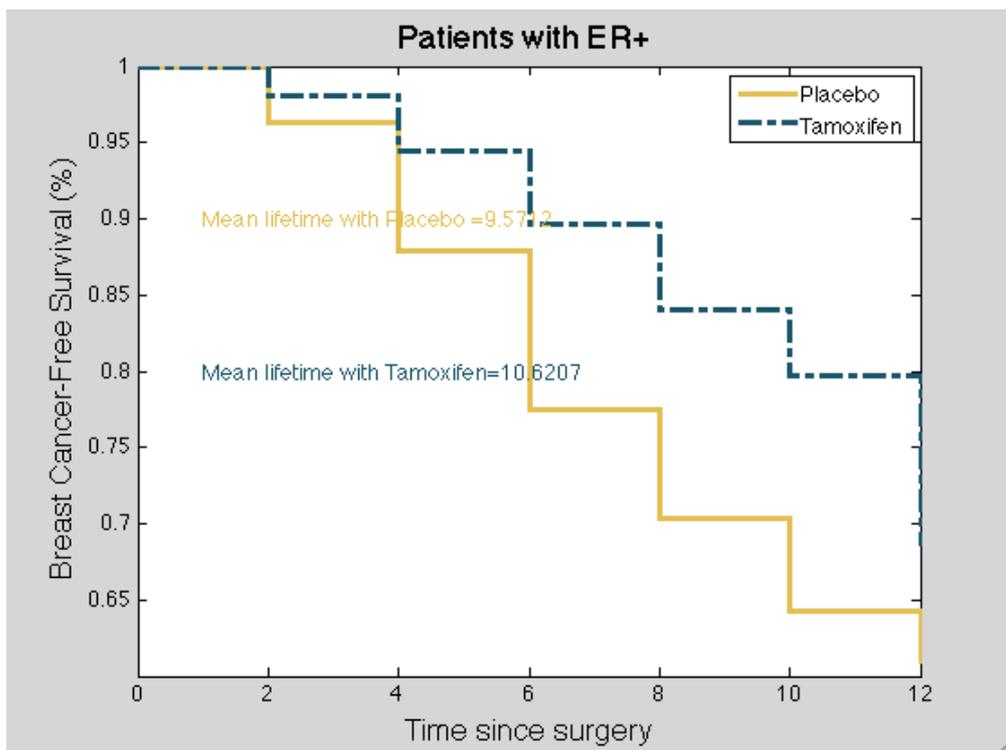


Figura 6-15 Curva de KM extraída de la bibliografía de TAM vs Placebo para RE+.

Posteriormente se realiza una comparación de las utilidades esperadas de la decisión de tratamiento en estas pacientes y así determinar el límite de la decisión de tratamiento. Además, incorporamos el límite de la decisión óptima en caso de que todos los tratamientos tengan el mismo valor de utilidad, este límite determinará cuando un tratamiento es mejor que otro.

Aplicando este análisis podemos observar como las pacientes en las que se realizó TX, la administración de RT es siempre la decisión óptima para todos los valores de los RE (POSITIVOS/NEGATIVOS) en base a las probabilidades de recaída. Por el contrario, en el análisis del tratamiento adyuvante con TAM, el beneficio depende del valor de los RE. Así en pacientes con RE positivos la decisión óptima es administrar TAM adyuvante, pero en las pacientes con RE negativos la decisión óptima es no administrar TAM. Sin embargo, en una



paciente con una alta probabilidad de recaída, la decisión óptima cambia a favor del tratamiento con TAM tanto si presenta RE positivos como negativos.

#### *6.4.3. Validación del modelo con la evidencia científica*

Se ha realizado un análisis de sensibilidad para determinar las consecuencias de las decisiones para el tratamiento con RT y TAM dependiendo de los RE. Este análisis se muestra en las Figura 6-16 y Figura 6-17). En ellas se representan todas las posibilidades dentro de un volumen (RE/L,T,Ra), en esta área queda representada la probabilidad de recidiva condicionada a los tratamientos con TX (L), TAM (T) y RT (Ra). Si un tratamiento no ha sido administrado se ha representado con el signo-. De esta manera el volumen se divide en 2 áreas (RT/No RT). El equilibrio teórico de la decisión de tratamiento se ha representado con el plano Rosa, es decir, en este plano, el beneficio de administrar un determinado tratamiento y no darlo es el mismo. El plano verde representa la decisión óptima de tratamiento y por tanto la frontera entre la decisión de administrar un determinado tratamiento y no administrarlo.

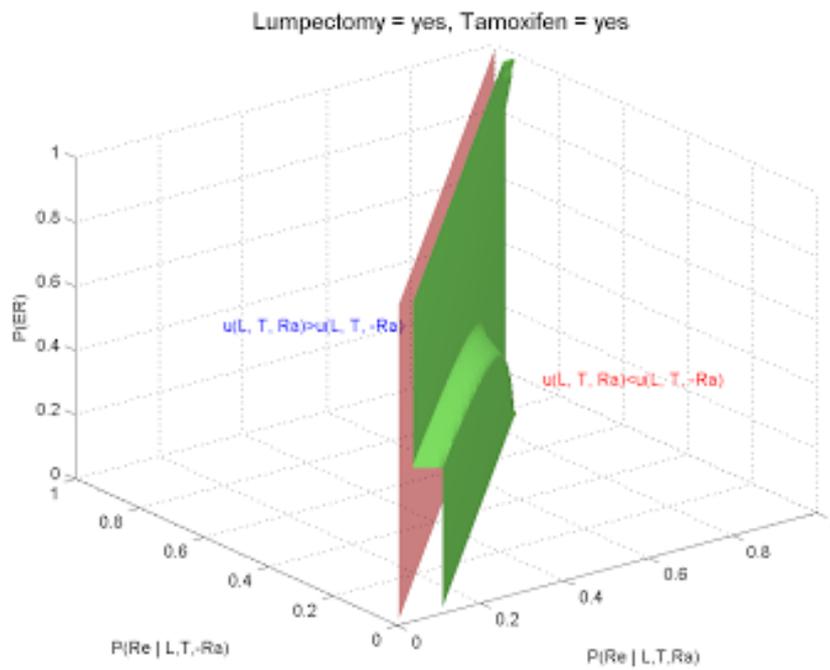


Figura 6-16 Resultados para el análisis de sensibilidad del AD para la decisión de administrar RT posterior al tratamiento quirúrgico en pacientes tratadas con TAM.

Siendo P (Re) la probabilidad de recidiva

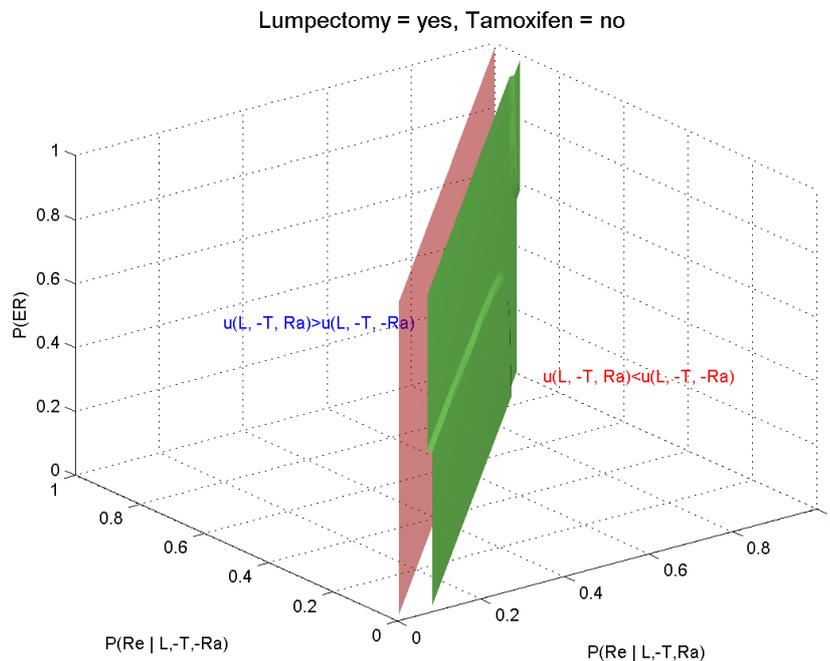


Figura 6-17 Resultados para el análisis de sensibilidad del AD para la decisión de administrar RT posterior al tratamiento quirúrgico en pacientes no tratadas con TAM.

Siendo  $P(Re)$  la probabilidad de recidiva.

En estas figuras se ha representado la decisión de tratar con RT a pacientes que han sido tratadas con TX y TAM. En la Figura 6-16 observamos que el plano verde se sitúa en todo momento a la derecha del rosa (en el Área de administrar RT) por lo que en todas las pacientes independientemente de la posibilidad de tener RE positivos, la mejor decisión es administrar RT. Se observa un escalón a que representa un cambio de probabilidad de RE positivos con un cambio de probabilidad de recidiva pero éste no afecta a la decisión de tratamiento óptimo, que sigue situándose en el Área de administrar RT.

En la Figura Figura 6-17 se ha representado la decisión de tratar con RT a pacientes que han sido tratadas con TX pero no han recibido TAM. Se observa que el plano verde se sitúa en todo momento a la derecha del rosa (en el Área de administrar RT) por lo que en todas las pacientes independientemente de la



posibilidad de tener RE positivos, la mejor decisión es administrar RT. El escalón que representa un cambio de probabilidad de RE positivos con un cambio de riesgo de recidiva es mínimo manteniéndose el riesgo constante y la decisión óptima de tratamiento en el Área de administrar RT.

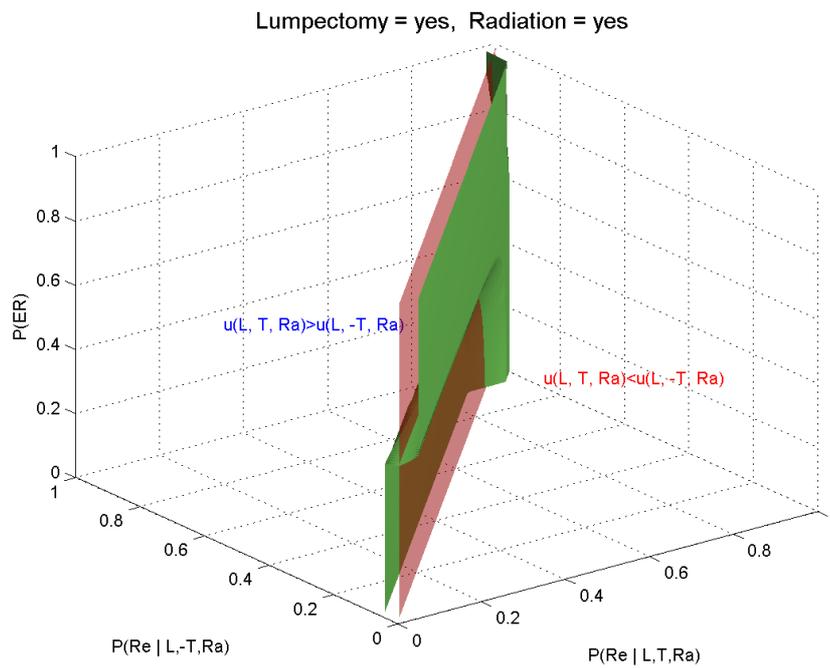


Figura 6-18 Resultados para el análisis de sensibilidad del AD para la decisión de administrar TAM adyuvante en pacientes tratadas con RT.

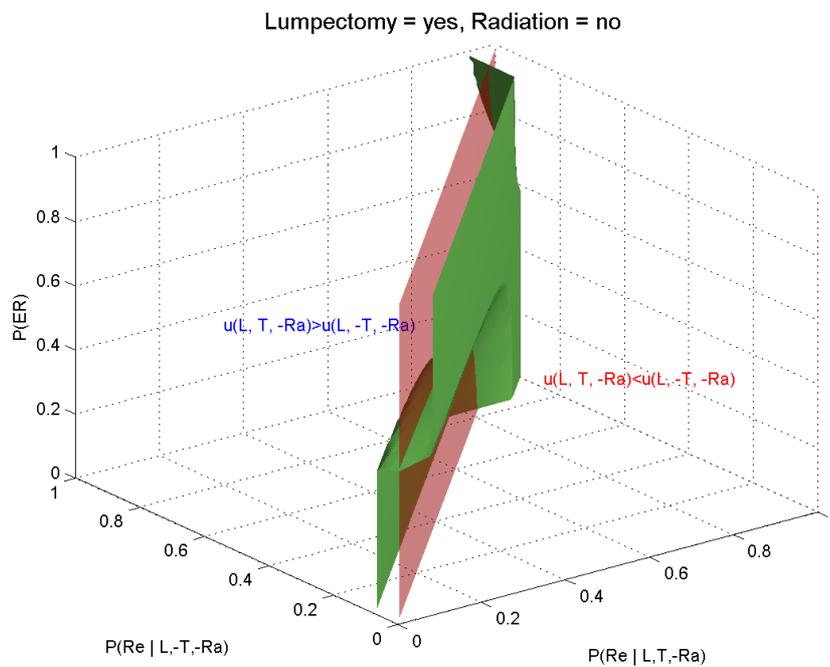


Figura 6-19. Resultados para el análisis de sensibilidad del AD para la decisión de administrar TAM adyuvante en pacientes no tratadas con RT.



En estas figuras se ha representado la decisión de tratar con TAM a pacientes que han sido tratadas con TX y RT. En la Figura 6-18 observamos que el plano verde se sitúa a la derecha del rosa (en la región de administrar TAM) si la probabilidad de tener RE positivos es elevada, por lo que en estas pacientes la decisión óptima es administrar TAM. Pero si la probabilidad de RE positivos es baja, la decisión óptima se sitúa a la izquierda del plano Rosa (en la región de no administrar TAM), así en estas pacientes la decisión óptima de tratamiento es no administrar TAM.

En la Figura 6-19 se ha representado la decisión de tratar con TAM a pacientes que han sido tratadas con TX pero no han recibido RT. Se observa que el plano verde se sitúa a la derecha del rosa (en la región de administrar TAM) si la probabilidad de tener RE positivos es elevada, por lo que en estas pacientes la decisión óptima es administrar TAM. Pero si la probabilidad de RE positivos es baja, la decisión óptima se sitúa a la izquierda del plano Rosa (en la región de no administrar TAM), así en estas pacientes la decisión óptima de tratamiento es no administrar TAM.

#### *6.4.4. Creación del software del modelo*

El software creado para el AD permite:

- Desarrollar el AD definiendo las decisiones de tratamiento, los sucesos inciertos y las funciones de utilidad a partir de la evidencia científica (ver Figura 6-20).
- Editar las etiquetas de cada alternativa de tratamiento y de cada suceso incierto, estableciendo las probabilidades de los sucesos y los valores de utilidad para cada tratamiento (ver Figura 6-21).
- Completar el AD con todos los sucesos inciertos y todas las alternativas de tratamiento (ver Figura 6-22).
- Incluir la evidencia científica en el nodo utilidad, enlazando así con los artículos científicos utilizados para definir la consecuencia y su utilidad.



- Resolver la decisión óptima de cada alternativa de tratamiento que se colorea en Naranja (ver Figura 6-23). Aparece una ventana de diálogo que muestra la alternativa sugerida y la utilidad esperada calculada a través del AD (ver Figura 6-24).
- Guardar automáticamente el proyecto al salir del programa, pudiendo recuperarlo, exportarlo e importarlo.

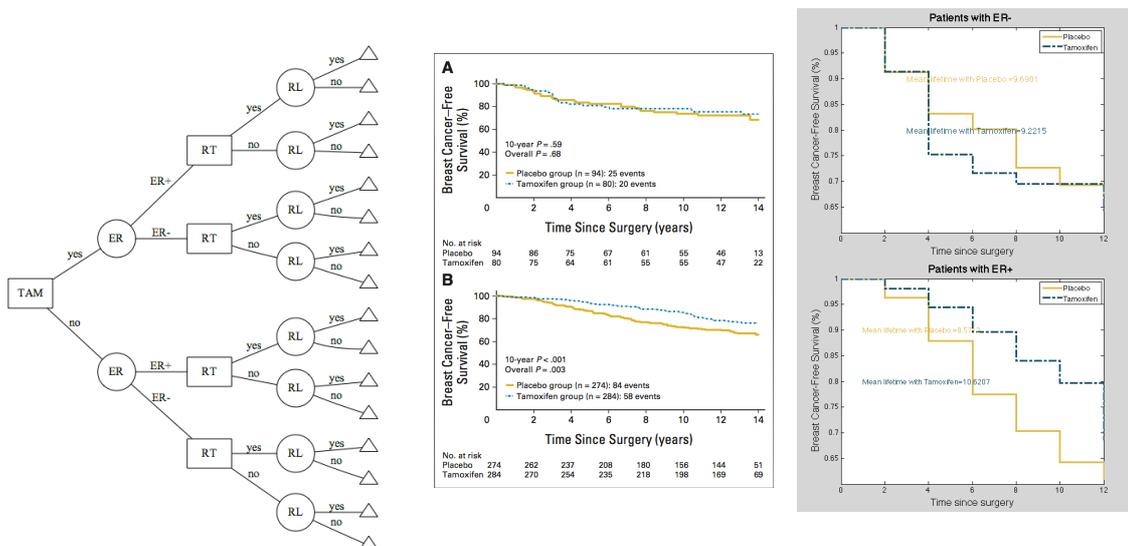


Figura 6-20 Desarrollo del AD y estimación de la utilidad a partir de las curvas KM de la evidencia científica.



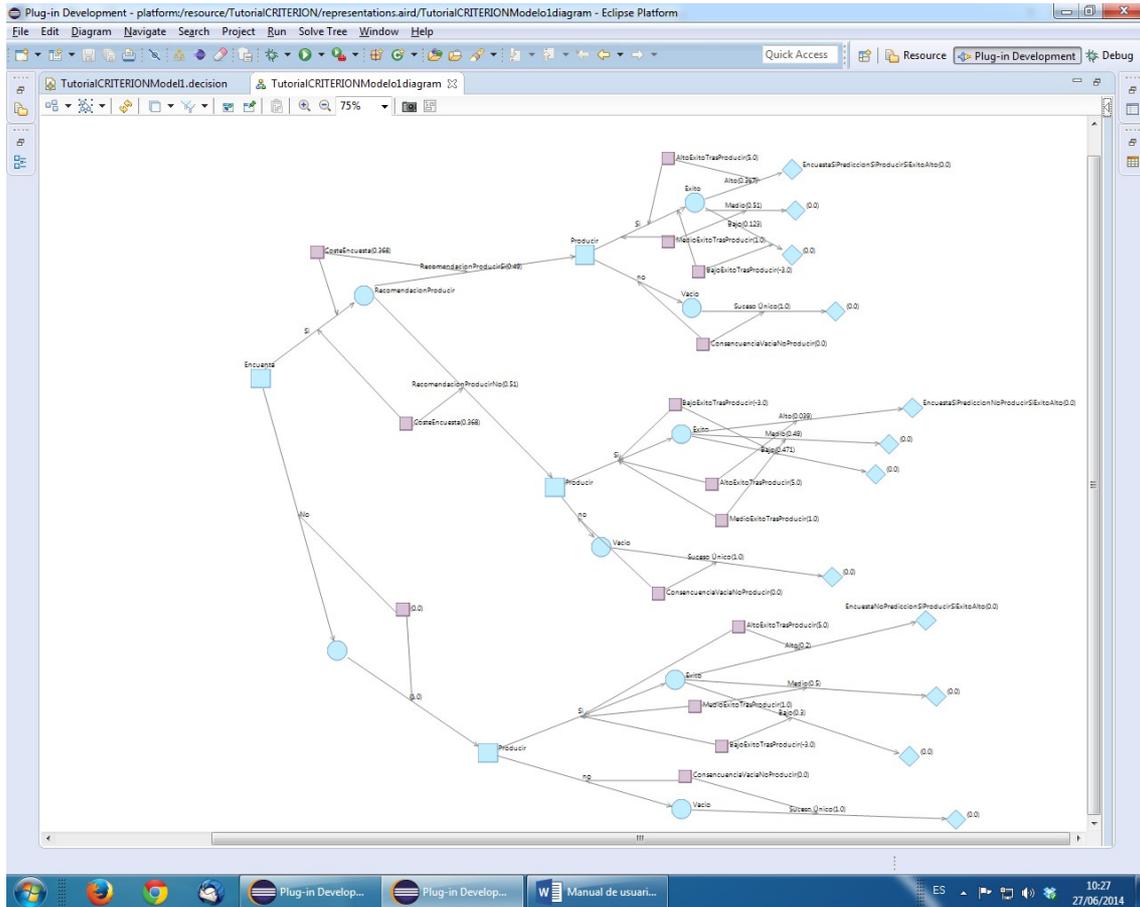


Figura 6-22. Completando el AD con todos los sucesos inciertos y las alternativas de tratamiento.



## Modelo de decisión para el tratamiento del CDIS.

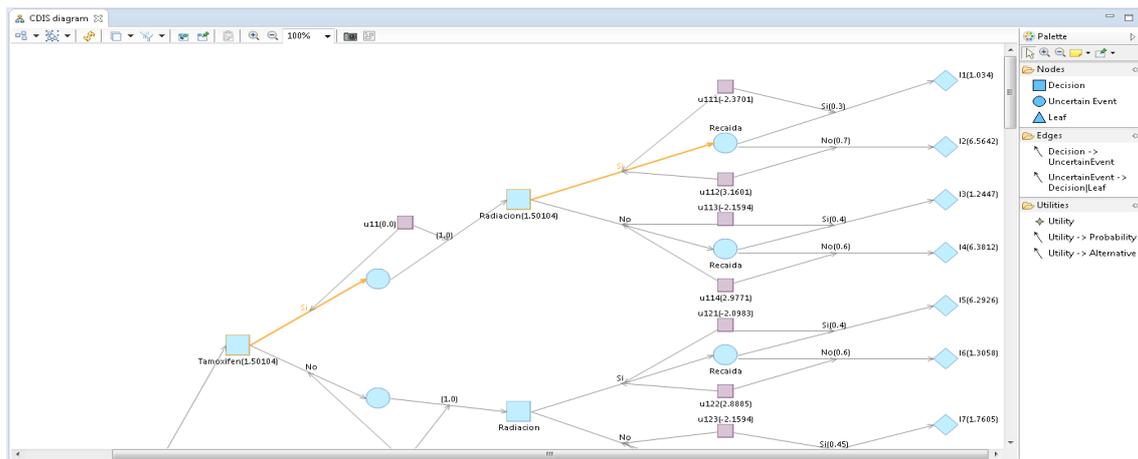


Figura 6-23 Búsqueda de la mejor alternativa de tratamiento.





- Se han recogido datos sobre el desarrollo de otros tumores durante el seguimiento (Ováricos/ No ováricos), pero no se han considerado recidiva.
- Se han recogido datos moleculares que pueden ser interesantes para un posterior estudio: HER2, Ki67.
- La fecha última de revisión, se ha considerado la última fecha por la que la paciente ha sido vista por el Oncólogo o el Cirujano.
- Dentro de la recidiva: la recidiva supraclavicular se ha considerado dentro de la recidiva locorregional.
- Se ha recogido variables que pueden ser importantes para determinar el beneficio-riesgo del tratamiento en un estudio posterior: Complicaciones quirúrgicas y Complicaciones de la adyuvancia.

## 6.6. Análisis descriptivo de los datos de las pacientes

Las pacientes diagnosticadas de CDIS y tratadas en el IVO en los últimos 17 años han sido 266. Para el análisis de las variables recogidas, se clasifican las mismas en variables continuas y discontinuas.

### 6.6.1. Variables continuas

Dentro de las variables continuas analizamos el año al diagnóstico, la edad al diagnóstico, el tamaño del tumor, el total de ganglios extirpados (N) y el total de ganglios positivos (NP). Su análisis está representado en la Tabla 6-4.

Tabla 6-4 Análisis descriptivo de las variables continuas del estudio.

Siendo N: el número de ganglios extraídos y N-P: el número de ganglios extraídos positivos.

Variables	Media	Desviación típica	Medianas	Percentil 25	Percentil 75	Rango intercuartil
<b>Año de diagnóstico</b>	2007,46	3,91	2008	2004	2010	6
<b>Edad al diagnóstico</b>	54,87	11,85	54	46	63	17



---

<b>Tamaño</b>	16,96	13,76	15	7	20	13
<b>Total N</b>	3,07	4,99	1	1	2	1
<b>Total N-P</b>	0,07	0,31	0	0	0	0

---

Edad al diagnóstico: Observamos que la mayoría de pacientes se diagnosticaron de CDIS con una edad comprendida entre los 45 y los 60 años (ver Figura 6-25 y Figura 6-26).

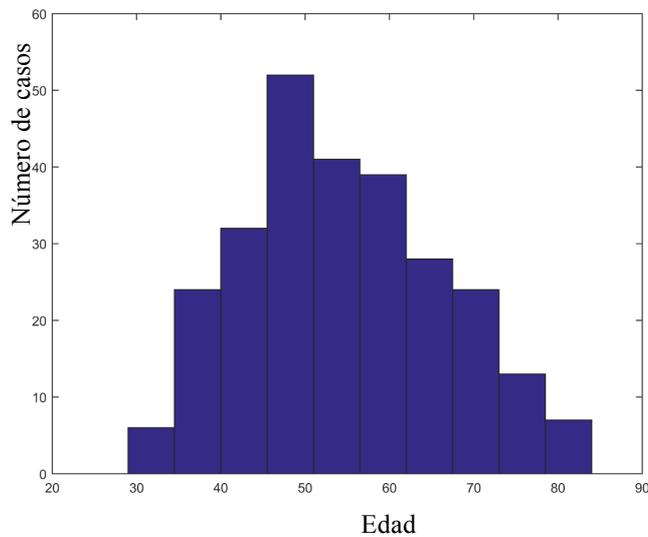


Figura 6-25 Edad al diagnóstico en la muestra de pacientes con CDIS.

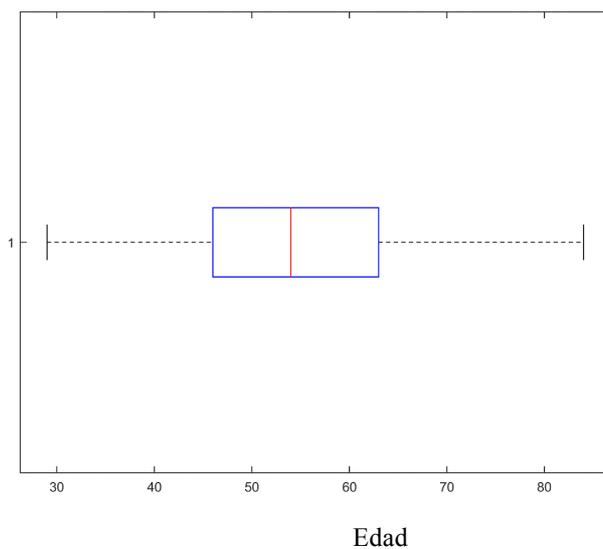


Figura 6-26 Boxplot de la edad al diagnóstico en la muestra de pacientes con CDIS.

Año de diagnóstico: en los últimos 17 años, el mayor número de pacientes diagnosticadas de CDIS en el IVO fue durante 2008 (ver Figura 6-27 y Figura 6-28).

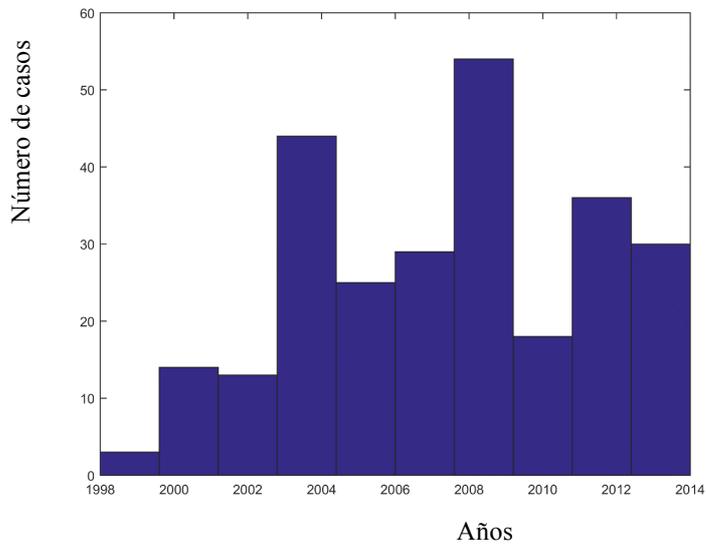


Figura 6-27 Año al diagnóstico en la muestra de pacientes con CDIS.

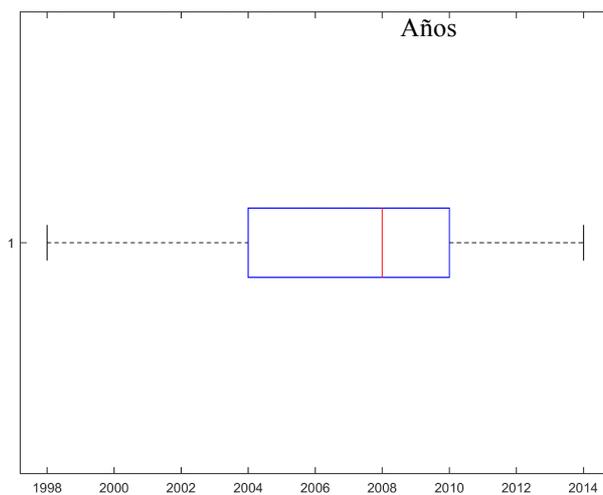


Figura 6-28 Boxplot de año al diagnóstico en la muestra de pacientes con CDIS.

Tamaño del tumor (mm): La mayoría de tumores presentaron un tamaño entre 10 y 20 mm. Aunque en 60 pacientes se desconoce este dato (ver Figura 6-29 y Figura 6-30).

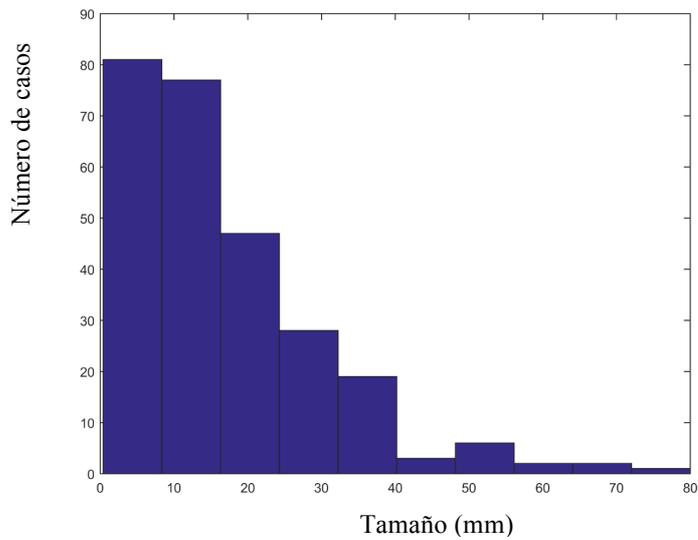


Figura 6-29 Tamaño del tumor en la muestra de pacientes con CDIS.

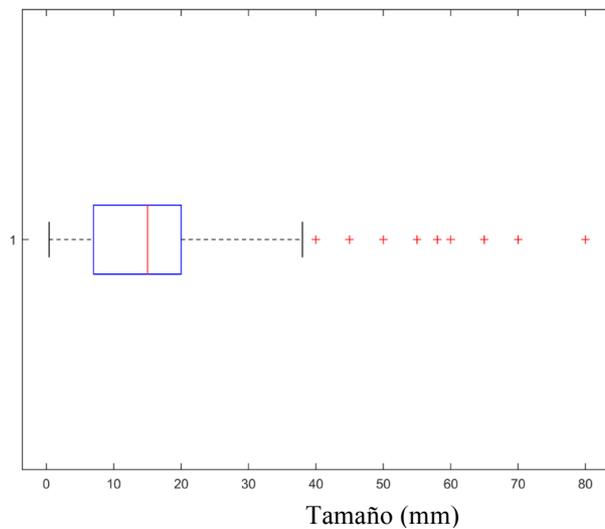


Figura 6-30 Tamaño del tumor en la muestra de pacientes con CDIS.

El número de ganglios extraídos en la mayoría de pacientes estuvo entre 0 y 5 ganglios (ver Figura 6-31 y Figura 6-32).

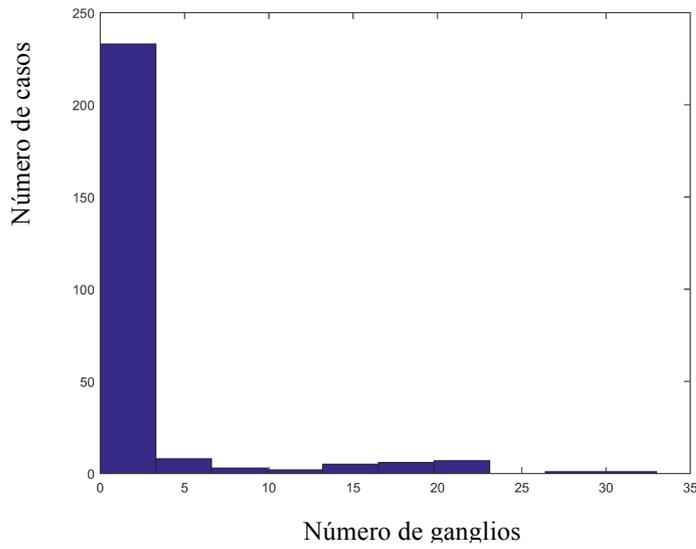


Figura 6-31 Total de ganglios extraídos en la muestra de pacientes con CDIS.

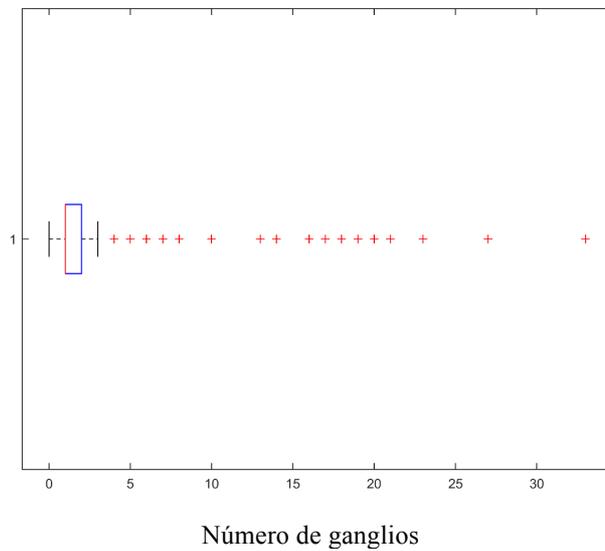


Figura 6-32 Boxplot del total de ganglios extraídos en la muestra de pacientes con CDIS.

Total Ganglios centinela positivos: en la mayoría de ganglios analizados el resultado fue negativo para tumor (ver Figura 6-33).

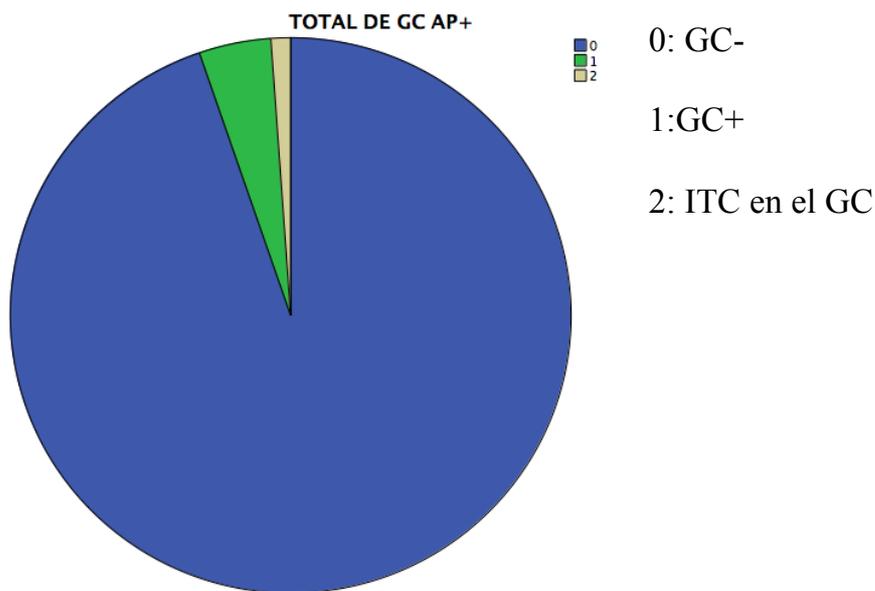


Figura 6-33 Resultado de GC en la muestra de pacientes con CDIS.

### 6.6.2. Variables discretas

Dentro de estas variables se ha considerado el estado hormonal de la paciente al diagnóstico, la multicentricidad del tumor, el estadio del CDIS, el estado de los receptores hormonales (RE/RP), el estado del CEBB B2, el tratamiento quirúrgico, el resultado anatomopatológico definitivo del tumor, el grado tumoral, la clasificación pT, el grado tumoral, la afectación del GC, la clasificación pN, el tratamiento adyuvante, las complicaciones postquirúrgicas y las complicaciones del tratamiento adyuvante.

El estado hormonal de las pacientes al diagnóstico ha sido mayoritariamente postmenopáusico, del total de la muestra, 106 pacientes eran premenopáusicas y 160 postmenopáusicas al diagnóstico (ver Figura 6-34).

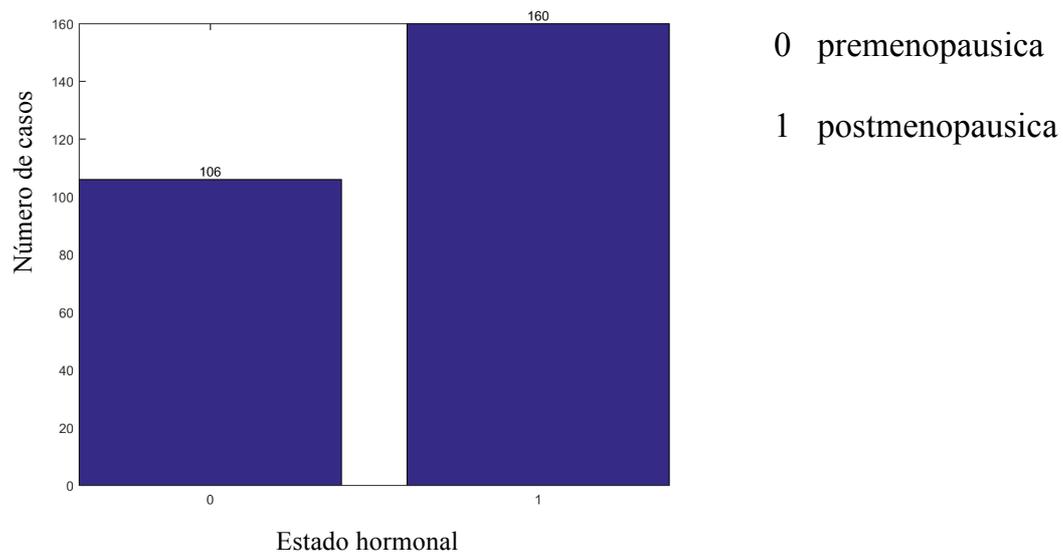


Figura 6-34. Estado hormonal al diagnóstico en las pacientes de la muestra con CDIS.

En la mayoría de pacientes el tumor fue único, del total de la muestra 12 pacientes presentaron un tumor multicéntrico (ver Figura 6-35).

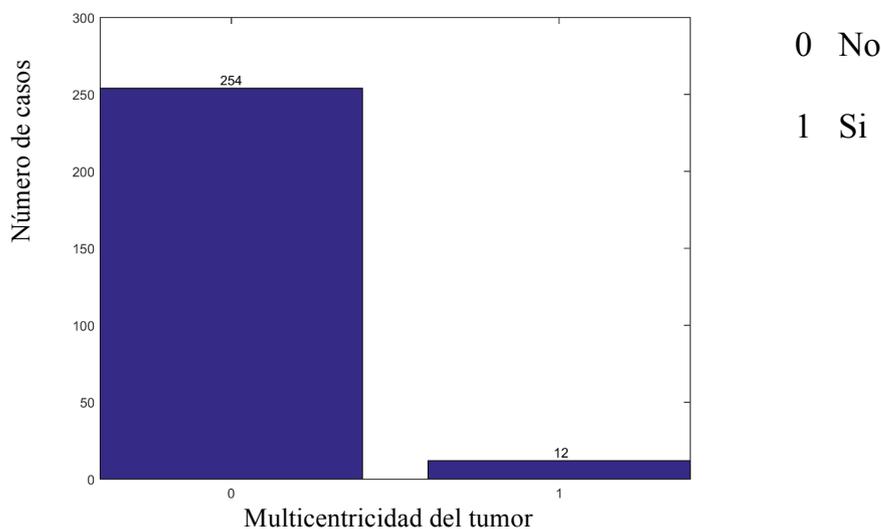


Figura 6-35 Multicentricidad del tumor en las pacientes de la muestra con CDIS.

En la estadificación del CDIS, del total de la muestra, 213 pacientes presentaron un estadio 0, 41 pacientes presentaron un estadio I (CDIS con microinvasión) y



12 pacientes presentaron un estadio IIA (por afectación ganglionar a pesar de presentar un tumor CDIS puro o CDIS con microinvasión) (ver Figura 6-36).

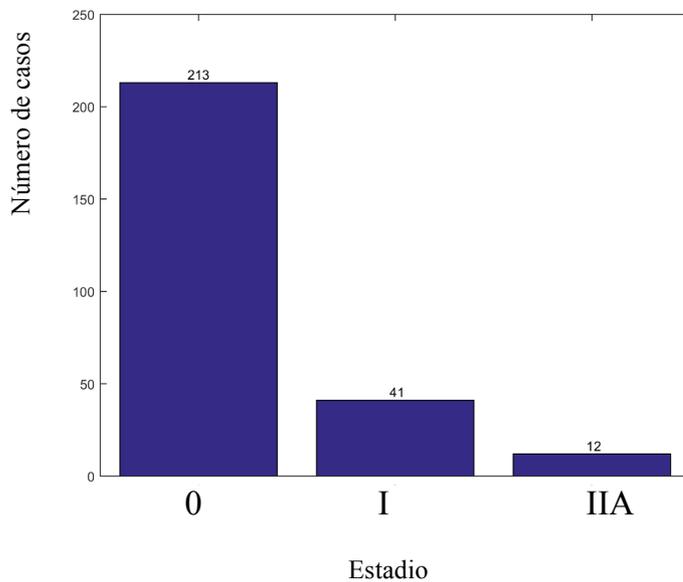


Figura 6-36 Estadificación del CM en las pacientes de la muestra con CDIS.

El estado de los RE fue mayoritariamente positivo, del total de la muestra, 181 pacientes presentaron RE positivos y 85 pacientes negativos (ver Figura 6-37).

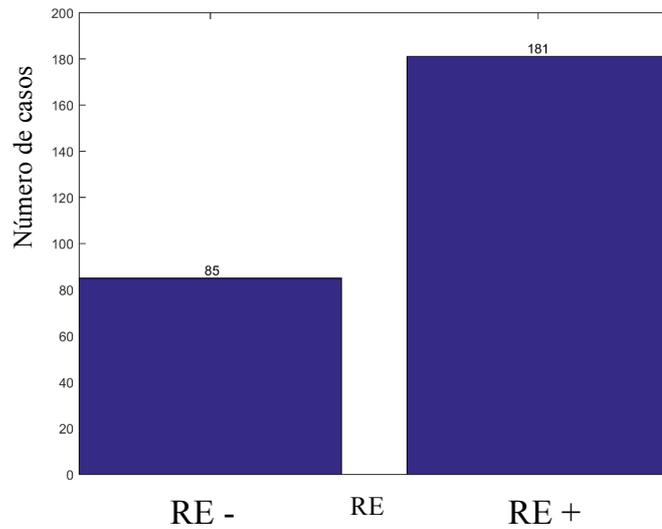


Figura 6-37 Estado de los RE en las pacientes de la muestra con CDIS.

El estado de los RP fue mayoritariamente positivo, del total de la muestra, 143 pacientes presentaron positividad para los RP y en 123 pacientes fueron negativos (ver

Figura 6-38).

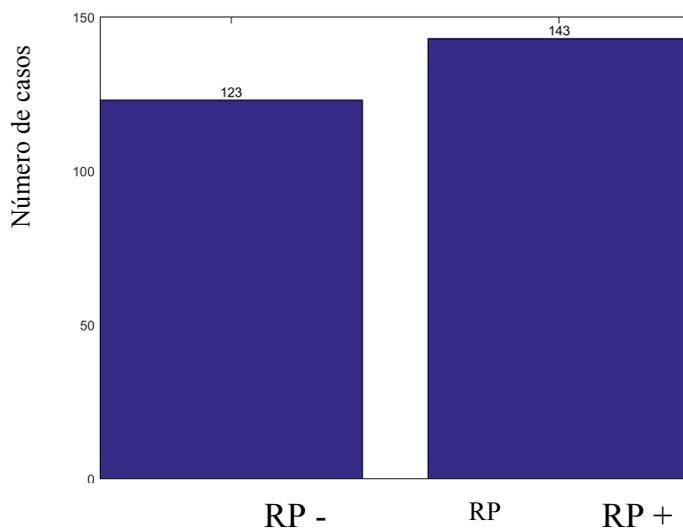


Figura 6-38. Estado de los RP en la muestra de pacientes con CDIS.



Estado del CERB B2: Del total de la muestra, 147 pacientes presentaron positividad para el CERB B2 y en 119 pacientes fue negativo (ver Figura 6-39).

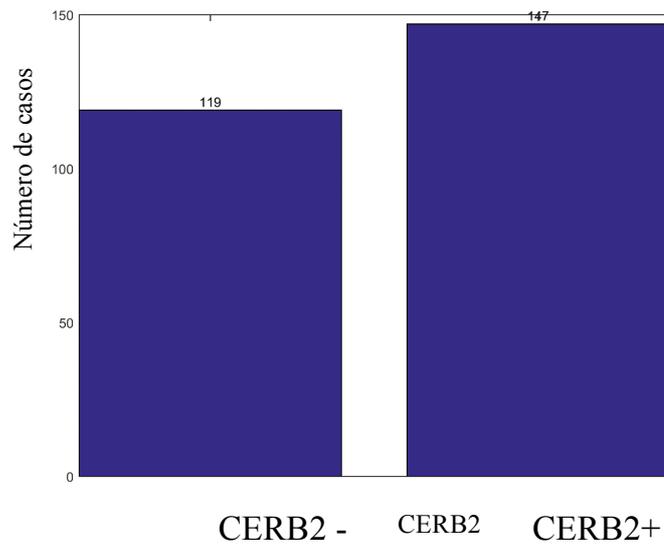


Figura 6-39 Estado del CERB2 en las pacientes de la muestra con CDIS.

En la técnica quirúrgica realizada, en la mayoría de pacientes se realizó CCM y en todas se realizó BSGC: Del total de la muestra, en 163 pacientes se realizó TX, en 12 pacientes se realizó una MRM y en 90 pacientes se realizó un MS con reconstrucción con prótesis o expansor en el mismo acto quirúrgico (ver

Figura 6-40 y Tabla 6-5).

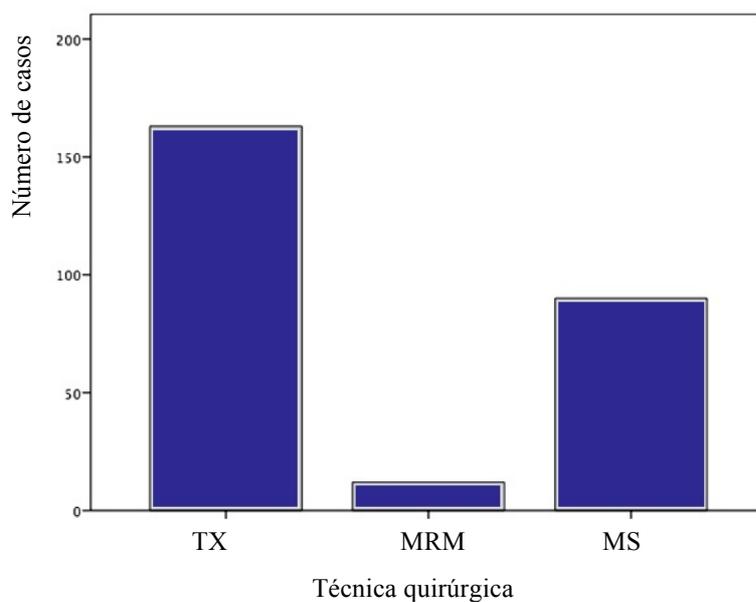




Figura 6-40 Técnica quirúrgica en las pacientes de la muestra con CDIS

Tabla 6-5 Técnica quirúrgica en las pacientes de la muestra con CDIS

Siendo 0: TX, 1: MRM y 2: MS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válidos</b>	<b>0</b>	163	61,3	61,5	61,5
	<b>1</b>	12	4,5	4,5	66,0
	<b>2</b>	90	33,8	34,0	100,0
	<b>Total</b>	265	99,6	100,0	
<b>Perdidos</b>	<b>Sistema</b>	1	,4		
<b>Total</b>		266	100,0		

El resultado anatomopatológico definitivo del tumor fue mayoritariamente CDIS puro, del total de la muestra, en 213 pacientes se confirmó el diagnóstico de CDIS en la anatomía patológica definitiva y en 53 pacientes se halló microinvasión. Siendo así la clasificación de pT definitiva del total de la muestra, 213 pacientes como pTis y 53 pacientes como pT1 mic (ver

Figura 6-41).

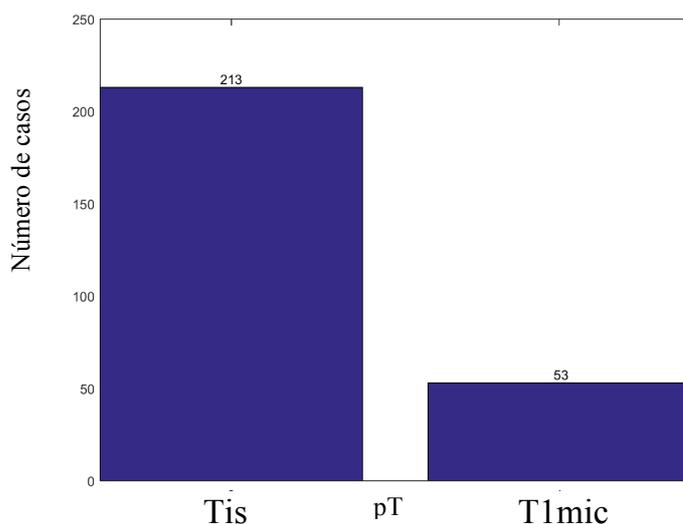


Figura 6-41 Estadificación pT definitiva en las pacientes de la muestra con CDIS.

El estado del GC no presentó afectación tumoral en la mayoría de pacientes, del



total de la muestra, 228 pacientes no presentaron afectación del GC, 7 pacientes ITC, 6 pacientes presentaron Micrometástasis y 7 pacientes presentaron Macrometástasis (ver

Figura 6-42 y Tabla 6-6).

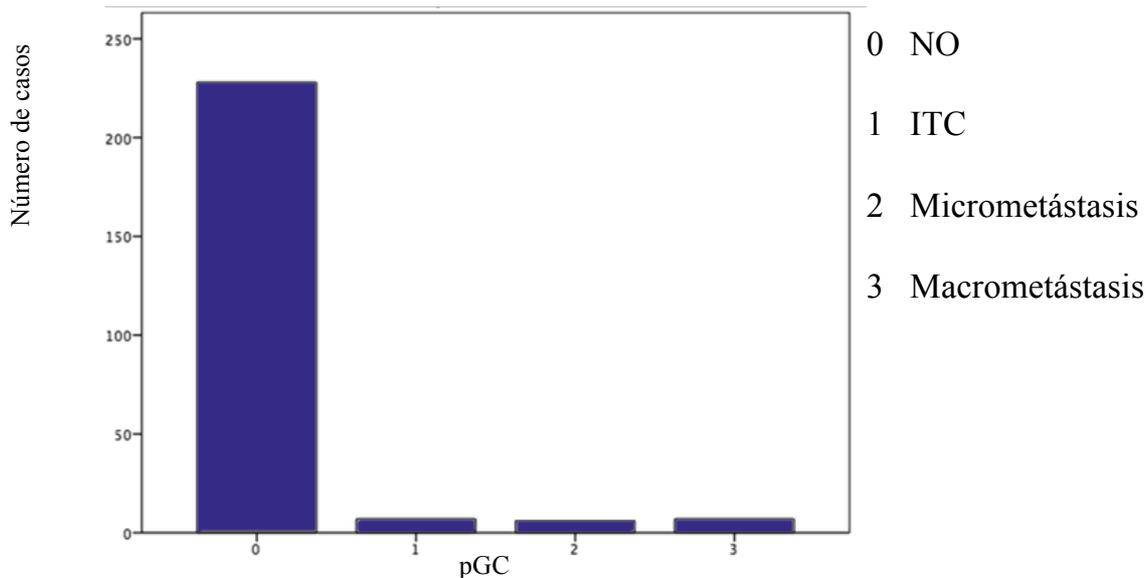


Figura 6-42 Estado del GC en las pacientes de la muestra con CDIS.

Tabla 6-6 Estado del GC en las pacientes de la muestra con CDIS.

Siendo 0: No afecto, 1: ITC, 2: Micrometástasis y 3: Macrometástasis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	228	85,7	91,9	91,9
	1	7	2,6	2,8	94,8
	2	6	2,3	2,4	97,2
	3	7	2,6	2,8	100,0
	Total	248	93,2	100,0	
Perdidos	Sistema	18	6,8		
Total		266	100,0		



El Grado tumoral mayoritario fue elevado, del total de la muestra, 197 pacientes presentaron un grado 3, 45 pacientes presentaron un grado 2 y 24 pacientes presentaron un grado 1 (ver Figura 6-43).

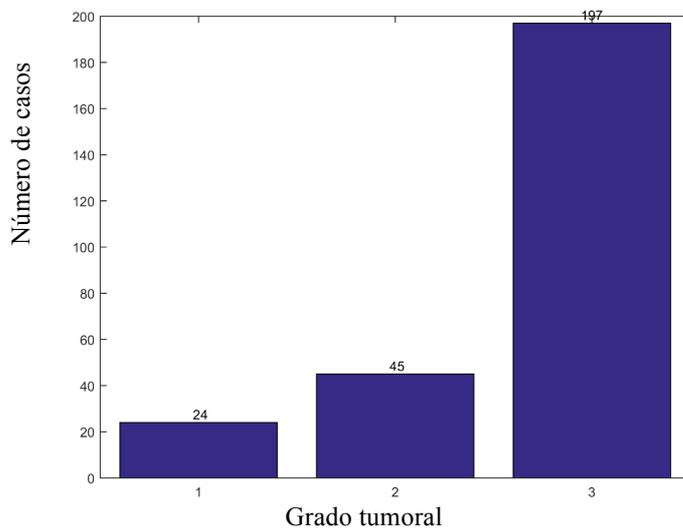


Figura 6-43 Grado tumoral en las pacientes de la muestra con CDIS.

Presentaron complicaciones tras la cirugía una minoría de pacientes, del total de la muestra, 238 pacientes no presentaron ninguna complicación, 9 pacientes presentaron un seroma, 5 pacientes presentaron un hematoma, 6 pacientes presentaron un absceso, 2 pacientes presentaron linfedema, 4 presentaron dehiscencia de la herida quirúrgica, una paciente presentó capsulitis de la prótesis mamaria y una pacientes presentó un mal resultado estético que requirió reintervención posterior (ver Figura 6-44).

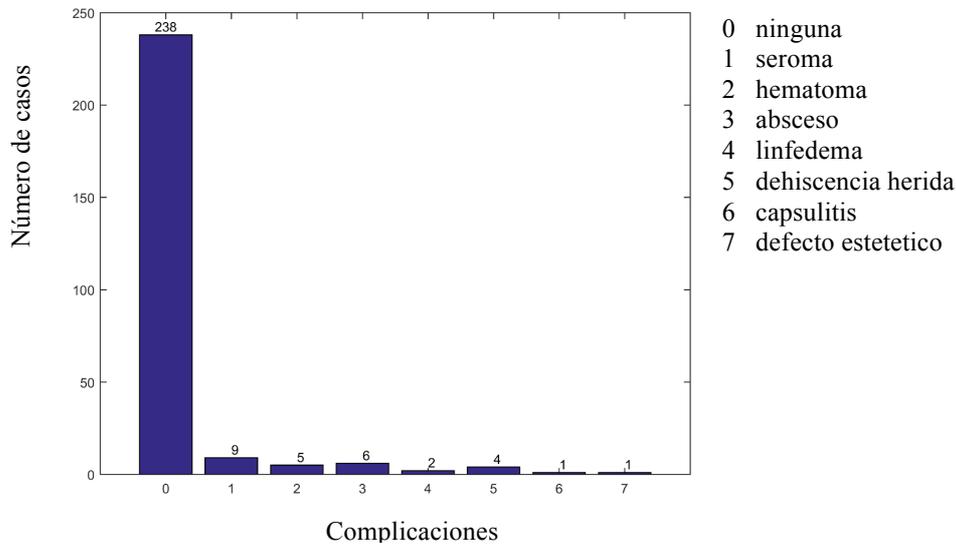


Figura 6-44 Complicaciones postquirúrgicas en las pacientes de la muestra con CDIS.

El tratamiento adyuvante más frecuentemente administrado fue la combinación de Hormonoterapia (mayoritariamente TAM) y RT, del total de pacientes, 38 pacientes no recibieron ningún tratamiento adyuvante, 56 pacientes recibieron RT, 2 pacientes recibieron QT y RT, 70 pacientes recibieron tratamiento con HT, 97 pacientes recibieron HT y RT, una paciente recibió QT y HT, una paciente fue tratada con QT y Trastuzumab + RT y una paciente se trató con QT y Trastuzumab (ver Figura 6-45).

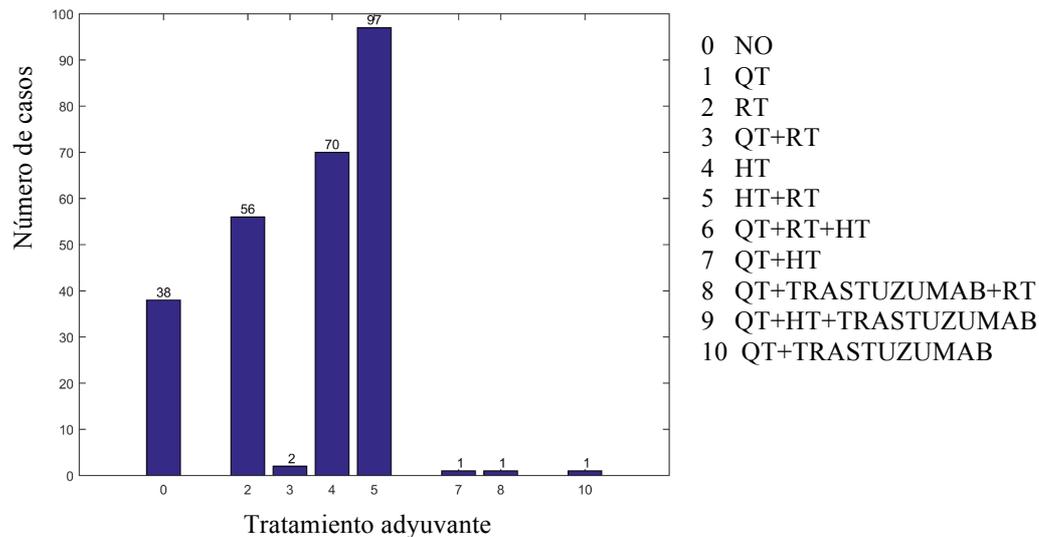


Figura 6-45 Tratamiento adyuvante en la muestra de pacientes con CDIS.

Se han recogido las complicaciones derivadas del tratamiento adyuvante que han precisado retirada o cambio del tratamiento, del total de la muestra, 226 pacientes no presentaron ninguna complicación, 2 pacientes presentaron atipia endometrial, 6 pacientes presentaron dermatitis, una paciente presentó agranulocitosis, 1 paciente presentó una tromboflebitis, 2 pacientes presentaron alopecia, 2 pacientes presentaron astenia, 11 pacientes presentaron un pólipo endometrial, 1 paciente presentó hiperplasia endometrial, 1 paciente presentó sequedad genital, 7 pacientes presentaron un síndrome vasomotor (sofocos), 1 paciente presentó insuficiencia venosa, una paciente presentó degeneración macular, 2 presentaron dolor ovárico, una paciente presentó un ictus trombótico y una paciente presentó un tromboembolismo pulmonar (ver Figura 6-46).

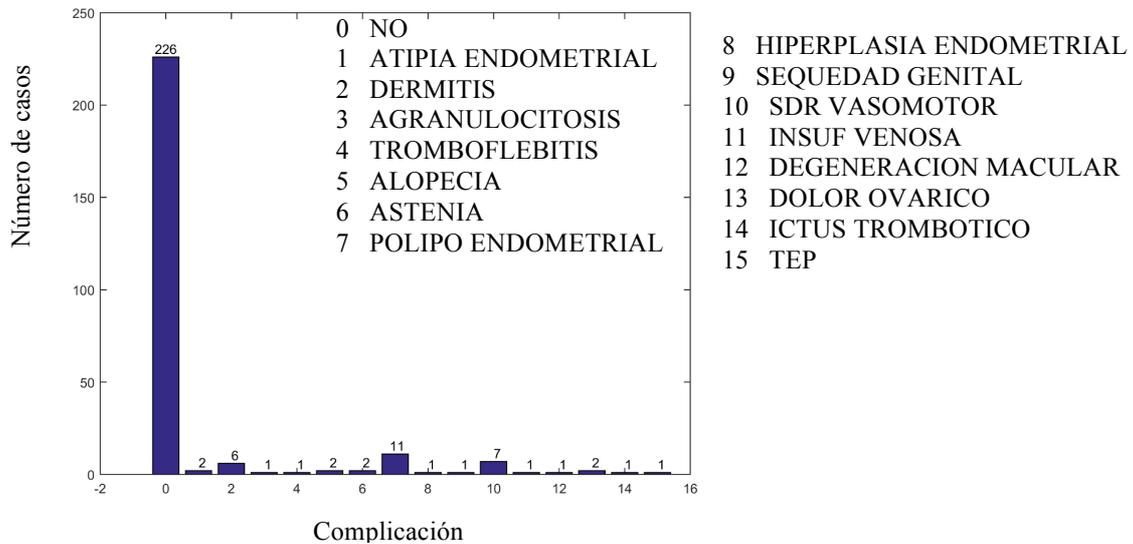


Figura 6-46 Complicaciones del tratamiento adyuvante en la muestra de pacientes con CDIS.

### 6.6.3. Análisis de supervivencia

#### 6.6.3.1. Análisis de supervivencia global (OS)

De las 266 pacientes recogidas en la muestra del estudio, 2 han muerto y en las 2, la muerte se ha debido al CM. La OS de la muestra es de 99,25% al final del seguimiento, siendo la media de seguimiento de 75 meses $\pm$ 2,84 meses (al tener 10 pacientes perdidas únicamente, la media expresa mejor el seguimiento que la mediana) (Ver Figura 6-47).

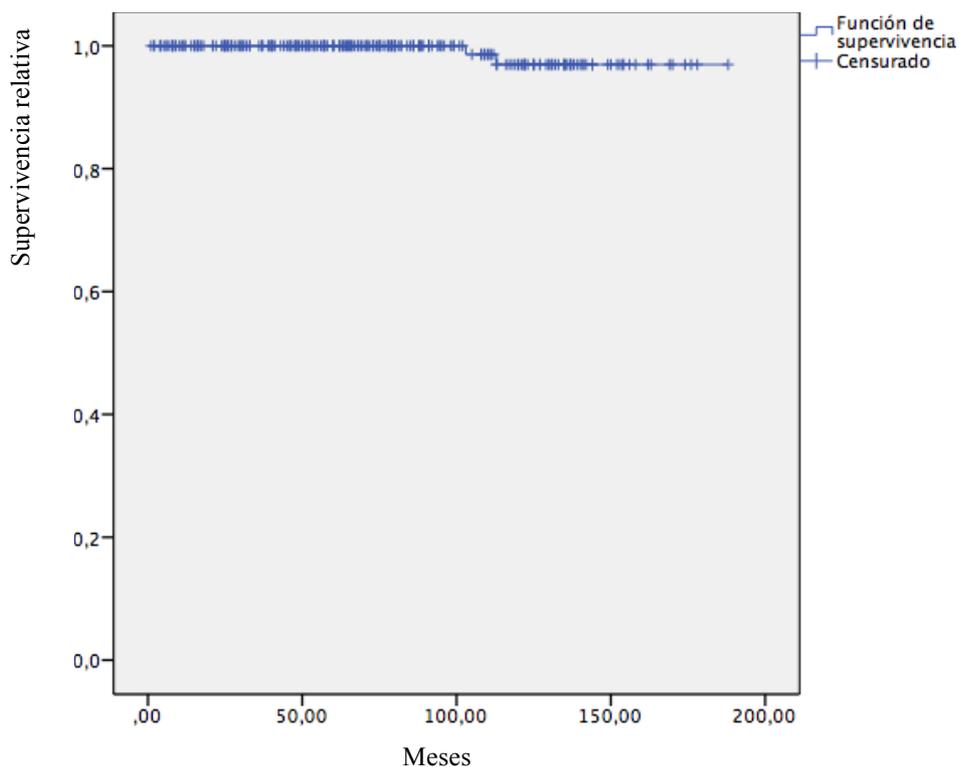


Figura 6-47 Función de supervivencia acumulada en la muestra de pacientes con CDIS.

### 6.6.3.2. Análisis de supervivencia libre de recidiva (DFS)

De las 266 pacientes recogidas en la muestra del estudio, 33 han presentado recidiva, siendo así la DFS de 86,8% con una media de seguimiento de 75 meses $\pm$ 2,84 meses.

Tabla 6-7 Media y mediana de supervivencia libre de recidiva.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia							
Media <sup>a</sup>				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
151,535	5,504	140,748	162,322	158,000	.	.	.

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

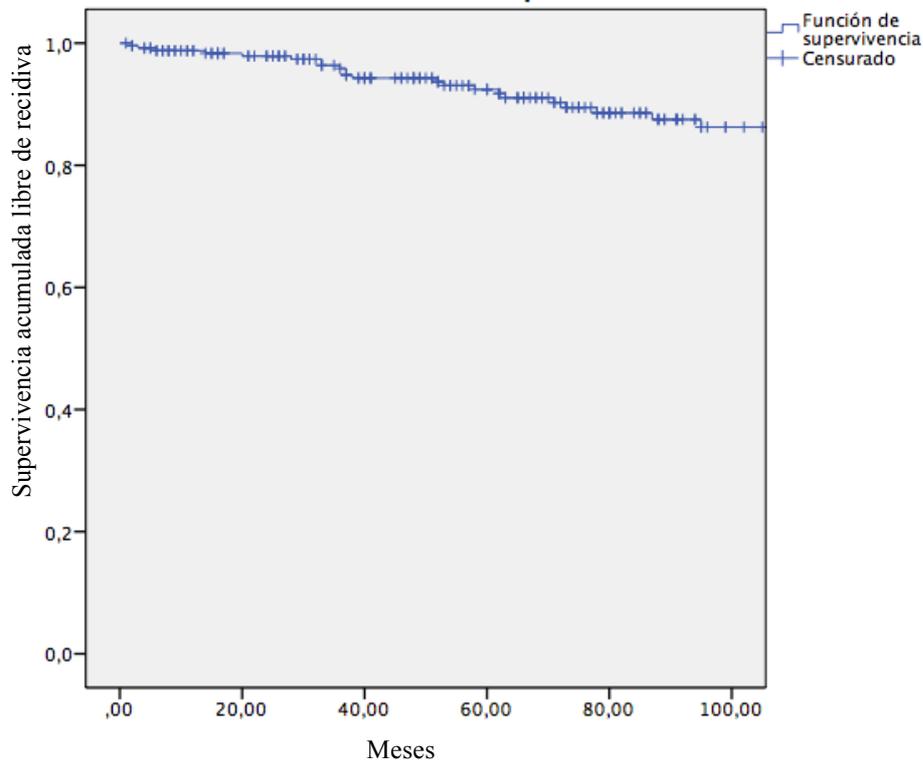


Figura 6-48 Función de supervivencia acumulada libre de recidiva (DFS) en la muestra de pacientes con CDIS.

#### 6.6.4. Análisis de recidiva

De las 33 pacientes que han recidivado, en 20 la recidiva ha sido locorregional, en 12 pacientes ha sido contralateral (considerándose como un segundo CM) y en 1 paciente la recidiva ha sido a distancia. No se han considerado recidivas los carcinomas de ovario ni otros tumores (no CM, no carcinoma de ovario).

Tabla 6-8. Localización de la recidiva en la muestra de pacientes con CDIS.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	LOCAL	20	7,5	60,6	60,6
	CONTRALATERAL	12	4,5	36,4	97,0
	A DISTANCIA	1	,4	3,0	100,0
	Total	33	12,4	100,0	
Perdidos	Sistema	233	87,6		
Total		266	100,0		

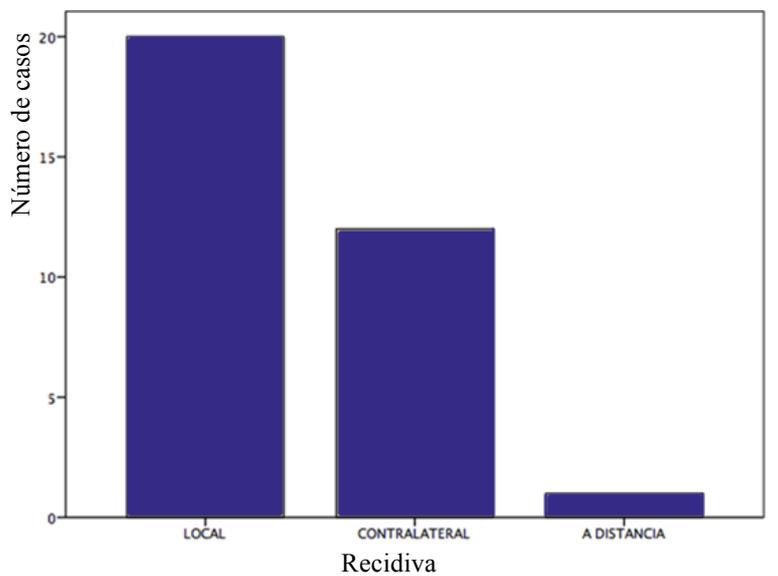
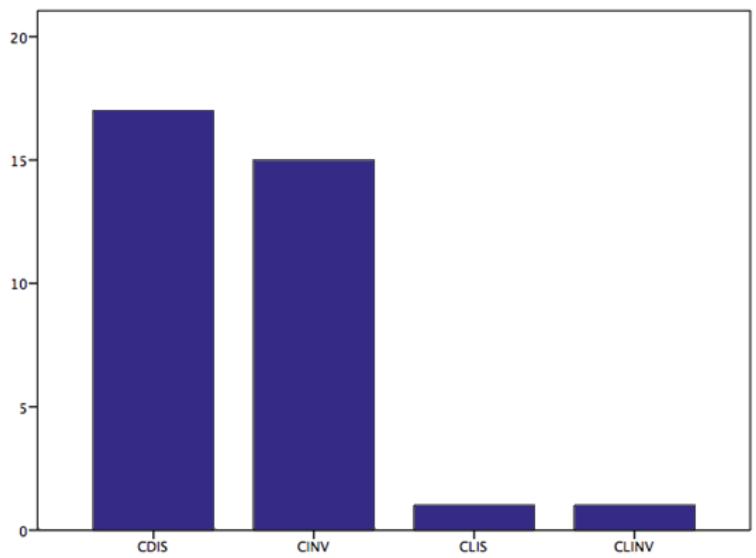


Figura 6-49 Localización de la recidiva en la muestra de pacientes con CDIS.

Si analizamos la recidiva in situ vs invasiva, en 17 pacientes la recidiva ha sido in situ (16 como CDIS y 1 como CLIS) y en 16 pacientes la recidiva ha sido invasiva (15 como CINV y 1 como CLINV).



*Figura 6-50 Recidiva in situ vs. Invasiva en la muestra de pacientes con CDIS.*

Se ha realizado un análisis univariado de Log Rank con todas las variables descriptivas analizadas en los apartados 6.6.1 y 6.6.2, sin obtener ninguna relación con la recidiva y con el tipo de recidiva estadísticamente significativa.





## 7. DISCUSIÓN

### 7.1. Estado actual del CDIS y controversias

#### *7.1.1. Sobrediagnóstico y sobretratamiento*

Actualmente cerca del 20% de todos los CM son CDIS, diagnosticándose 60.000 casos nuevos cada año. Este aumento del diagnóstico de CDIS se debe a la instauración de programas de Cribado con la realización de mamografías seriadas. Muchas de las pacientes diagnosticadas están asintomáticas y muy probablemente el diagnóstico de la enfermedad no afectará a su esperanza de vida. De esta manera, ha surgido el concepto de sobrediagnóstico del CDIS y en consecuencia el sobretratamiento. Este último concepto se basa en la historia natural de la progresión del CDIS, que puede que nunca ocurra o que se desarrolle en décadas. Planteando la posibilidad de que no todos los CDIS necesiten ser tratados de forma agresiva ya que no todos se convertirán en invasivos.

Está científicamente aceptado que las mujeres con CM no palpable detectado con Mamografía presentan largas tasas de supervivencia en comparación con aquellas mujeres que se diagnostican de un CM palpable. Pero no está demostrado con seguridad que esta larga supervivencia se deba a la instauración de los programas de Cribado, pudiendo conllevar la instauración de un sobrediagnóstico de la enfermedad.

Un estudio realizado en Canadá analiza la experiencia después de 25 años de la instauración del Cribado del CM y demuestra que la realización de Mamografías anuales conlleva un aumento significativo de CM no palpable, relacionando casi la mitad de estos casos con el sobrediagnóstico de la enfermedad. Se observa también que la instauración del Cribado en comparación con la exploración física no tiene efecto en la mortalidad por la enfermedad. Así el estudio concluye que la realización de Mamografías anuales en pacientes entre los 40 y los 59 años no



reduce la mortalidad asociada al CM en comparación con la detección por exploración física y el tratamiento habitual de la enfermedad con las terapias adyuvantes disponibles<sup>182</sup>. Otros estudios publicados hasta el momento tampoco han podido demostrar una mejoría en el pronóstico de la enfermedad con la instauración de los programas de Cribado por los Sistemas Nacionales de Salud. Sí, en cambio ha aumentado el diagnóstico de CDIS y de lesiones no palpables a partir de su instauración, hecho que ha conllevado la discusión actual respecto al sobrediagnóstico y el consecuente sobretratamiento de estas lesiones<sup>131</sup>.

Hasta el momento, no es posible distinguir qué CDIS progresarán a CINV y cuáles no. Las variaciones en la agresividad del tratamiento se deben a esta incertidumbre y parece que una significativa proporción de mujeres reciben más tratamiento del que sería necesario. Así el sobretratamiento en el CDIS es un concepto creciente dentro de la comunidad médica y tiene implicaciones tanto para la paciente (efectos adversos) y también para la sociedad (costes económicos para los Sistemas Nacionales de Salud). Dos aspectos sobre el manejo del CDIS han demostrado ser factores significativos en su sobretratamiento. El primer aspecto ya comentado, es que muchos casos de CDIS pueden ser tratados mínimamente de forma efectiva pero la imposibilidad para diferenciar clínicamente las lesiones que requieren un tratamiento más agresivo, hace que muchas de las pacientes tratadas reciban tratamientos innecesarios. El segundo aspecto, es que las pacientes frecuentemente eligen un tratamiento más agresivo que el que recomienda el médico que es necesario, por ejemplo, la elección de la MX cuando la CCM es posible. Así el sobretratamiento conlleva un aumento de potenciales complicaciones adversas para la salud de la paciente y para la sociedad<sup>183</sup>.

Tanto el sobrediagnóstico de esta patología como el sobretratamiento se resolverían con mejores herramientas, como la propuesta de esta Tesis, para



predecir la evolución del CDIS y la utilidad de los tratamientos de forma personalizada.

### *7.1.2. Tratamiento adyuvante en el CDIS*

En las estrategias de tratamiento del CDIS deben considerarse el tratamiento quirúrgico de la mama y la axila (BSGC, si está indicada), el tratamiento adyuvante con RT y la terapia adyuvante sistémica (Hormonoterapia).

El tratamiento quirúrgico de la mama puede incluir la conservación de la misma con o sin asociación a RT y la MX. La BSGC se realizará en algunos casos en los que la cirugía de la mama dificulte una posterior valoración del GC (MX o cirugía en los cuadrantes externos) o en las pacientes con elevado riesgo de CINV oculto. El control local de la enfermedad depende de una adecuada técnica quirúrgica para reducir el riesgo de RL, con un margen quirúrgico de al menos 2 mm.

Dentro de la RT, existen varias técnicas de irradiación que pueden emplearse a parte de la RT convencional como son la irradiación parcial de la mama y la radiación hipofraccionada, la evidencia sobre ellas todavía está en evolución. En estudios recientes que valoran el efecto de la RT en las pacientes con CDIS, se ha observado en el análisis multivariante (con una mediana de seguimiento de 91 meses), que las pacientes que recibieron RT postoperatoria tuvieron una mejor OS que aquellas a las que se les realizó CCM únicamente (p: 0,001). Este patrón se mantuvo después de la estratificación por RE y por edad. Por el contrario, la administración de RT no se asoció significativamente a un aumento de la SCME (p: 0,073). Sin embargo, después de estratificar por el estado de los RE y por edad, la RT ha contribuido a una mejor SCME en pacientes con RE negativos y levemente positivos (p: 0,023) y en las pacientes más jóvenes (<50 años, p: 0,030). Con este análisis se confirma el efecto beneficioso de la RT en la OS en mujeres con CDIS tratado con CCM y revela el efecto protector específico de la



RT en la SCME en pacientes con RE negativos o borderline<sup>184</sup>. Este efecto se observa también en el modelo creado en este estudio donde el beneficio de la RT se observa en todos los casos (ver Figura 6-17). La influencia de la RT en la supervivencia no se había podido demostrar con los ECAR multicéntricos realizados hasta el momento y analizados para este estudio. Aunque en ellos ya había quedado demostrado el aumento de riesgo de muerte en las pacientes con CDIS que presentaban una RL como CINV, la administración de la RT para prevenir estas recidivas no había conseguido disminuir la mortalidad por CM a los 10 años de seguimiento<sup>82</sup>.

Otros estudios han observado efectos contradictorios de la RT, uno de ellos, analiza de forma retrospectiva casos de CDIS puro tratados únicamente con TX. Observa que las tasas de recurrencia ipsilateral son favorables, no observando diferencias en comparación con los resultados de ensayos clínicos en los que el CDIS se trató con TX y RT<sup>185</sup>. En otro estudio prospectivo se establecen los factores de buen pronóstico para evitar la administración de RT después del TX en el CDIS: la detección mediante mamografía, el grado tumoral bajo o intermedio, el tamaño tumoral <2,5 cm y los márgenes quirúrgicos >3 mm. En este grupo de pacientes con CDIS, observan una RL es baja, disminuyendo ésta con la administración de la RT. La administración de la RT presenta el coste de la toxicidad aguda (grado 1: 30 % y grado 2: 76%) y de la toxicidad tardía (grado 1: 30%, grado 2: 4,6% y grado 3: 0,7%)<sup>186</sup>.

El tratamiento adyuvante sistémico en el CDIS se basa principalmente en el bloqueo de los RE con el TAM. El tratamiento adyuvante sistémico con TAM en el CM se utiliza desde hace aproximadamente 40 años y a diferencia de cualquier otro medicamento en oncología, se utiliza para tratar todas las etapas del CM. La administración de TAM en la quimioprevención fue un hecho pionero, observándose una reducción de la incidencia de CM en mujeres con alto riesgo. En estudios recientes se ha observado también que el TAM induce la ovulación



en mujeres subfértiles. Así, el impacto del TAM es ubicuo<sup>187</sup>. Su uso en pacientes con CDIS tratadas con CCM y RT aumentó significativamente después de la publicación de los resultados del estudio NSABP B24. Los RE positivos y la edad más temprana se han asociado a su mayor uso. Con su utilización se ha observado una mejor DFS en las pacientes con CDIS tratadas, lo que confirma los resultados de los ECAR en la generalización de los datos a nivel poblacional<sup>188</sup>.

### *7.1.3. Heterogeneidad del CDIS*

Debido a la heterogeneidad del CDIS, su manejo óptimo permanece en controversia<sup>189</sup>. Actualmente, se recomienda que su tratamiento se decida dentro de un equipo multidisciplinar, personalizando la decisión de tratamiento a la paciente y a las características del tumor. En estudios observacionales se ha comprobado que las decisiones de tratamiento en el CDIS dentro de un equipo multidisciplinar han derivado en una creciente administración de RT adyuvante, HT adyuvante o ambos. Las tasas razonables de RL a 5 años derivadas de estas decisiones de tratamiento sugieren que dicha toma de decisiones puede asignar adecuadamente a las pacientes a las terapias adyuvantes<sup>190</sup>.

Actualmente se discute el papel de los esquemas de RT y Hormonoterapia en las pacientes con CDIS. Considerándose la omisión de la RT en pacientes seleccionadas de bajo riesgo como ya se ha comentado.

Los diferentes perfiles biológicos y el análisis molecular en el CDIS representan una oportunidad para mejorar los conocimientos sobre la biología del tumor y su condición y racionalizar su tratamiento. La identificación de las lesiones de bajo riesgo puede ayudar a tratar de forma menos radical con una adecuada seguridad<sup>189</sup>. Con la mejora de las herramientas pronósticas, se incrementará el conocimiento de médicos y pacientes sobre el CDIS. Así en la Conferencia del National Institute of Health se afirmó que “la combinación de nuevos y presentes



factores clínicos, patológicos y moleculares pueden ser investigados y validados para estratificar mejor el riesgo en las pacientes con CDIS. También mejores herramientas de decisión son necesarias para que profesionales y pacientes elijan entre todas las opciones de tratamiento”<sup>191</sup>. Otros estudios también recalcan la utilización de un paradigma para el tratamiento adyuvante en el CDIS, que contribuya de forma importante a mejorar la ansiedad y la percepción personal sobre el pronóstico. Afirman que este paradigma mejoraría la calidad de vida de al menos un millón de pacientes que viven después de un CDIS<sup>192</sup>.

## 7.2. Sistemas de ayuda a la decisión y guías de práctica clínica

Ante la controversia actual sobre el tratamiento del CDIS y con el objetivo de disminuir el sobretatamiento se han publicado varios sistemas para predecir el riesgo de recidiva después del CDIS y poder personalizar el tratamiento.

Un estudio realizado en Canadá ha creado un sistema validado con pacientes del estudio ECOG 5194 que predice el riesgo de RL después del tratamiento del CDIS tratado únicamente con CCM<sup>193</sup>. También el Centro Memorial Sloan Kettering ha creado un nomograma que combina aspectos clínicos, patológicos y terapéuticos para predecir la RL después de CCM en el CDIS, el nomograma ha sido validado en pacientes de tres centros de California demostrando una buena predicción a 5 y 10 años de la RL<sup>169</sup>. Estos SAD se centran en la estimación del riesgo tanto de la enfermedad como de las actuaciones terapéuticas llevadas a cabo, pero no aplican esta estimación de riesgo a la toma de decisión de tratamiento en el CDIS como propone el modelo del presente estudio.

Otros SAD se basan en algoritmos basados en factores pronósticos. Uno de ellos es el VNPI de la Universidad de California que cuantifica 5 factores pronósticos medibles y que se sabe que son importantes para predecir la RL, en pacientes con CDIS tratadas con CCM. Son el tamaño del tumor, la medida del margen quirúrgico, el grado tumoral, la edad y la presencia de comedonecrosis. En estudios observacionales este índice ha demostrado que puede servir de ayuda en el



proceso de decisión de tratamiento<sup>194</sup>. Así gracias a él, pueden establecerse diferentes niveles de riesgo de forma consistente y significativa, pudiendo ayudar en el proceso de decisión aconsejando añadir o no la RT<sup>194</sup>. El VPNI se ha demostrado útil para identificar un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de RL y que pueden beneficiarse potencialmente de la RT<sup>195</sup>, sin embargo su utilización en la práctica clínica actual es escasa.

Las GPC actuales recogen las recomendaciones aceptadas por la comunidad médica en cuanto a una patología específica. Frecuentemente estas guías se limitan a un listado de actuaciones posibles, sin tener en cuenta los aspectos que nos van a hacer decantarnos por una u otra, es decir sin tener en cuenta el proceso de decisión. Esto unido, a que las pautas que establecen frecuentemente se apoyan en un bajo nivel de evidencia científica, como es el consenso de expertos, hace que su aplicabilidad en la práctica clínica habitual sea limitada.

Con el objetivo de resolver estas limitaciones se publican variantes de las GPC que determinan el tratamiento según las características de las pacientes y de la forma de presentación de la enfermedad. Una de ellas establece en el CDIS varios paneles de actuación basados en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad con una metodología de consenso (Técnica de Delphi modificada) para determinar las actuaciones más adecuadas en cada panel de actuación<sup>196</sup>. Sin embargo, aunque las recomendaciones se establecen de forma más personalizada siguen sin tener en cuenta el proceso de decisión.

Para la realización del AD, objetivo de este estudio, nos hemos basado en las recomendaciones aceptadas por la GPC NCCN para el CM 2015, Versión 1, ya que esta guía es una de las más utilizadas en Oncología en todo el mundo y pensamos que representan el mejor soporte para el modelo del presente estudio. Siguiendo esta guía, las posibilidades de tratamiento que se han contemplado en el modelo son:



- La TMX con/sin cirugía linfática y RT
- La TMX con/sin cirugía linfática y sin RT
- La MX sin BSGC
- La MX con BSGC

La reconstrucción mamaria no se ha tenido en cuenta ya que aunque forma parte del tratamiento quirúrgico del CDIS, no es una actuación con la finalidad de curación de la paciente así que no tiene influencia ni en la supervivencia ni en la recidiva de las pacientes, que son los resultados que se desean observar en las pacientes con CDIS estudiadas.

Dentro de cada una de ellas se considera el tratamiento con TAM en:

- Las pacientes con RE positivos tratadas con TX y RT
- Las pacientes tratadas únicamente con TX
- En las pacientes con RE negativos, aunque el beneficio es incierto.

### 7.3. Creación del modelo de ayuda a la decisión de tratamiento

Un modelo basado en un árbol de decisión (AD) tiene como objetivo representar los algoritmos de las GPC como una decisión jerárquica que contiene los nodos de decisión. Esto se lleva a cabo, por ejemplo, en el sistema de Esper<sup>197,198</sup> y el sistema ONCODOC<sup>199-201</sup>. Estos sistemas, sin embargo no representan probabilidades o funciones de utilidad, evitando que los modelos manejen la incertidumbre y el riesgo. Existen enfoques que utilizan los AD formales, es decir, modelos que incluyen decisiones, sucesos inciertos, y las medidas de utilidad, como un paso inicial para crear GPC mediante el llamado algoritmo ALQUIMISTA<sup>202,203</sup>. Para este propósito, el algoritmo ALQUIMISTA evalúa un AD y genera automáticamente una GPC. El proceso comienza con la definición de un AD clínicamente válido, determinando necesidades y consultas para que la información y las pruebas adicionales, proporcionen consistencia. Posteriormente, el algoritmo construye una GPCI y calcula el resultado esperado



para cada variable que se ha analizado. Se utiliza un análisis de sensibilidad, para determinar si la variación de la variable dentro de un rango determinado cambia la pauta óptima. Además, el usuario final puede adaptar la GPCI mediante el acceso al AD y actualizarla basándose en el paciente y/o en las nuevas recomendaciones aceptadas con el paso del tiempo. Para el problema de la gestión de la incertidumbre y los riesgos, hay otros enfoques para ayudar en la toma de decisiones médicas que se basan en el Proceso de Decisión de Markov<sup>204</sup> o el Parcialmente Observable Proceso de Decisión de Markov<sup>205,206</sup>.

El auge actual de estos modelos de ayuda a la decisión médica, ha hecho que se desarrollen modelos no computarizados para mejorar la eficacia de las estrategias de tratamiento. Un estudio reciente sobre las estrategias de tratamiento en el CDIS, recoge los eventos que se suceden en estas pacientes sobre DFS, Supervivencia libre de recidiva invasiva, OS y preservación de mama tras la aplicación de 6 tratamientos (TX, TX y RT, TX y RT+TAM, MX con/sin reconstrucción de la mama). Su objetivo es determinar los resultados personalizados para cada estrategia de tratamiento y ayudar en la toma de decisiones. Concluye que con el modelo, las pacientes entienden mejor las implicaciones de la elección del tratamiento, por lo que ayuda a tener en cuenta sus preferencias y a mejorar su calidad de vida<sup>171</sup>. Este modelo se diferencia del que propone este estudio en varios aspectos: en que no analiza todas las opciones de tratamiento en el CDIS (la opción de no dar tratamiento con RT en pacientes muy seleccionadas de muy bajo riesgo a las que se realiza TX), que no tiene en cuenta los resultados durante el proceso de toma de decisión y que pueden cambiar la decisión de tratamiento (estado de los RE y del GC) y que no se trata de un modelo computarizado.

#### 7.4. Informatización del modelo

Existen nomogramas, que utilizan múltiples características para predecir la eficacia del tratamiento y la probabilidad específica para un evento en una



determinada paciente. Utilizar estos nomogramas de forma computarizada en pacientes con CM se ha realizado en determinados aspectos como predecir la respuesta completa después de QT neoadyuvante<sup>167</sup>. Otros nomogramas se han utilizado para establecer el beneficio de la QT adyuvante en pacientes con CM con ganglios negativos, en que el análisis clínico clásico de los factores clínicos e histológicos es limitado para determinar el resultado individual del tratamiento. Estos nomogramas proponen un modelo estadístico para mejorar la exactitud del pronóstico en estas pacientes, observando así que añadir la proteasa PAI 1 puede mejorar la decisión de la estrategia comparada con el Adjuvant On Line, así el score teniendo en cuenta la PAI 1 puede mejorar la selección de la estrategia de tratamiento basada en el riesgo individual de cada paciente<sup>168</sup>.

BreastHealthDecisions.org es una herramienta de ayuda a la decisión personalizada de prevención del riesgo de CM creada por la Universidad de California en San Francisco. La capacidad de integrar la evaluación de riesgos y el soporte a las decisiones en tiempo real permite informar, añadir valor a la decisión y centrar las decisiones de prevención en estas pacientes. La herramienta está siendo evaluado en el contexto clínico<sup>170</sup>.

Estos son ejemplos de que una solución a esta falta de aplicabilidad de las GPC es su adaptación informatizada<sup>207</sup>. Una Guía de Práctica Clínica Informatizada (GPCI) desarrolla representaciones formales del conocimiento clínico comprendido en una GPC con el objetivo de ponerlo en práctica en un Sistema de Ayuda a la Decisión (SAD)<sup>208</sup>. Existen tres categorías principales de modelos formales para la representación de las GPC como GPCI: modelos de documentos, modelos de trabajo en red y modelos de AD. La toma de decisión médica es un proceso donde la incertidumbre y la utilidad están frecuentemente presentes, pero habitualmente los modelos no los tienen en cuenta. Existen varias GPCI en la literatura, como por ejemplo los elementos del modelo Directriz (GEM)<sup>209</sup> que se basa en el XML y que se centra en lo que representa el



conocimiento contenido en una guía e incluye la posibilidad de definir reglas de decisión y acciones clínicas, pero sin utilizar ningún formalismo para representar la incertidumbre asociada para cada decisión. Del mismo modo, los modelos de trabajo en red hacen uso de un lenguaje para representar formalmente las GPCI<sup>165,208,210-214</sup>. Esto se lleva a cabo mediante la definición de los conceptos médicos como expresiones lógicas que se utilizan para la toma de decisiones y acciones, pero no permiten la valoración de la incertidumbre y el riesgo. Otros enfoques hacen uso de la lógica difusa para la gestión de la incertidumbre<sup>215,216</sup>, pero esto puede no ser suficiente para manejar el riesgo en términos de funciones de utilidad o pérdida.

La creación del software que proponemos para la aplicación clínica del modelo proporciona al médico una herramienta útil y fácil para la aplicación de la evidencia científica a la toma de decisiones.

### 7.5. Evidencia científica analizada

El primer ensayo que comparó la utilización de la RT después del tratamiento quirúrgico respecto a la excisión del tumor únicamente fue el NSABP B-17. Este estudio es el que presenta en la actualidad el mayor seguimiento de las pacientes, con 20 años. Las pacientes eran randomizadas a TX acompañada de RT vs TX sin RT (el TAM no era utilizado todavía). Se demostró que la RL se reducía con la irradiación (19,8% vs 35%). Los criterios de inclusión de este estudio incluían pacientes con CDIS localizado de cualquier histología detectado clínicamente o mamográficamente, con márgenes negativos.

Posteriormente los resultados del estudio NSABP B-24 demostraron que la adición de TAM al tratamiento con TX y RT en el CDIS, reducía significativamente las recidivas tumorales en la mama ipsilateral (RR = 0,60; IC 95%: 0,38-0,96), aunque no se observó que este efecto tuviera impacto en la supervivencia.



Tras un seguimiento más largo de estos ECAR, Wapnir y sus colaboradores analizaron los datos de 2.615 mujeres con CDIS procedentes del NSABP B-17 y B24 para determinar la RL ipsilateral, que se consideró como un fracaso del tratamiento. Las pacientes del NSABP B17 fueron seguidas durante una mediana de 207 meses y las del NSABP B24 durante 163 meses. La RL ipsilateral se observó en 490 pacientes (263 invasiva y 227 no invasiva). La incidencia acumulada de todas las recidivas a los 15 años fue del 35% en el tratamiento único con TX, 19,8% para la TX y RT (en las pacientes del NSABP B17), del 16,6% para la TX y RT + Placebo y del 13,2% para la TX y RT + TAM (en las pacientes del NSABP B24). Así los datos revelaban que las pacientes tratadas con RT presentaban significativamente menos RL y este efecto aumentaba a lo largo del tiempo. Con la RT se conseguía una importante reducción de las recidivas invasivas y de las no invasivas ( $p: 0.001$ ), y una mejoría de la DFS ( $p: 0.00001$ ). También se observó que entre las pacientes que presentaron recidiva, el 54% fue invasiva y en ellas la supervivencia fue menor (HR de muerte: 1,75,  $p < 0.001$ ). La RL aumentó significativamente en las pacientes con márgenes positivos y en las que presentaban en su histología comedonecrosis.

Cuando Allred y sus colaboradores analizaron los subgrupos de pacientes tratadas en el estudio NSABP B-24, encontraron que el beneficio en el control local de la enfermedad con TAM se asoció únicamente con las pacientes que tenían RE positivos. Como resultado de este estudio, en la actualidad se realiza sistemáticamente la evaluación del estado de los receptores hormonales en las pacientes antes de plantear el tratamiento con TAM. El papel del TAM en el contexto del CDIS tratado con MX no se ha determinado hasta la fecha.

En el ensayo EORTC 10853 se randomizaron las pacientes después de TX a RT vs no RT, sin la utilización del TAM. A los 10 años de seguimiento se observó que las pacientes irradiadas presentaban menor RL (con una reducción del 47%) y una mayor DFS, este efecto beneficioso de la RT se mantuvo en todos los



subgrupos de pacientes. Un estudio posterior analiza los resultados en estas pacientes a los 15 años de seguimiento. Este estudio observó que el riesgo de RL se reduce un 48% con el uso de la RT y que la DFS es del 69 % en las pacientes tratadas sólo con TX y del 82% con la TX y RT (p: 0.001). No observó diferencias en la OS. El riesgo de recidiva es mayor en los primeros 5 años después del tratamiento con una HR de 4% por año después de la TX únicamente y de un 2% por año con la TX y RT. Estos porcentajes disminuyen a 2% y a 1,2 % en los siguientes 5 años y al 1,3% y 0,6% después de éstos.

El ensayo UK ANZ DCIS es un estudio randomizado más complejo, en el que después de la inclusión, las pacientes son de nuevo randomizadas 2x2 en cuatro grupos con/sin RT y con/sinTAM. En los resultados publicados durante un seguimiento de 12,7 años se demostró una reducción en la recidiva ipsilateral del CM con la TX y RT (19,4% vs 7,1%,  $p<0,001$ ).

En el estudio SweDCIS también se demostró el beneficio de la RT, durante un seguimiento de 8 años, la incidencia acumulada de eventos en la mama ipsilateral fue 12,1% vs 27,1% comparando la TX y RT con respecto a la observación respectivamente, con un correspondiente riesgo relativo de 0,4%. Una notable diferencia de este estudio con respecto a los anteriores es que en este no se requerían márgenes negativos microscópicamente previos a la irradiación, y 10% de las pacientes del estudio presentaban márgenes positivos.

Los datos de estos 4 ECAR fueron analizados en un metanálisis realizado por el grupo Early Breast Cancer Collaborative Group<sup>217</sup>. Observando que a los 10 años la RT conseguía la reducción para cualquier evento en la mama ipsilateral, esta reducción fue del 15,2% ( $p<0,00001$ ). La efectividad de la RT fue significativamente independiente para factores de riesgo como la edad, el grado tumoral, el estado del margen quirúrgico, el método de detección de la



enfermedad, el tamaño del tumor, la presencia de comedonecrosis y el uso de TAM. No se observaron diferencias en la OS.

En resumen, estos cinco estudios prospectivos randomizados han demostrado consistentemente en pacientes con CDIS, una mejoría significativa en el control local de la enfermedad con el uso de la RT adyuvante, con una reducción del riesgo mayor al 50% tanto en la recidiva tanto in situ como invasiva ipsilateral del CM. El mismo efecto se observa en estas pacientes con la administración del TAM, pero su efecto beneficioso se limita a aquellas pacientes con RE positivos. En ninguno de estos estudios se ha podido asociar el efecto de ambas terapias en la OS.

#### 7.6. Validación del modelo con la evidencia

Nuestra metodología propone el diseño de una GPC como un problema de decisión utilizando el paradigma bayesiano de decisión para construir un AD. La diferencia de un AD con respecto al Proceso de Decisión de Markov (MDP) o al Proceso de Decisión parcialmente observable de Markov (POMDP) es que el AD permite no incluir bucles para representar eventos de recaída. Sin embargo, en muchas situaciones, el horizonte supuestamente infinito que resuelven MDP y de POMDP no es razonable en el manejo clínico, haciendo que el AD sea una representación más realista y eficiente de la realidad clínica.

En el presente estudio, la estimación de la función de utilidad pudo especificarse sin necesidad de realizar nuevos ECAR ya que puede utilizarse la evidencia científica para resolver los valores de utilidad. Así, dentro del tratamiento del CDIS, el modelo ha basado su función de utilidad en la DFS. Para la estimación de esta utilidad se han utilizado las curvas de supervivencia de KM publicadas en los estudios ECAR multicéntricos sobre el CDIS previamente analizados y los datos sobre la supervivencia media de las pacientes.



Los resultados obtenidos de recomendaciones de tratamiento en las pacientes con CDIS en el modelo concuerdan con las recomendaciones de la GPC NCCN 2015 y con la evidencia científica. Así para una paciente con CDIS y RE positivos a la que se le realiza una TX, la recomendación es administrar RT y tratamiento adyuvante con TAM.

La ventaja de utilizar esta metodología es que las recomendaciones pueden personalizarse para cada paciente al contrario que en una GPC que recoge recomendaciones o algoritmos generales. También evita las variaciones injustificadas de la práctica médica ya que la misma paciente con las mismas características producirá la misma secuencia óptima de decisiones. Además justifica cuantitativamente las decisiones.

Otra posibilidad futura del AD es que ofrece la oportunidad de comparar opciones de tratamiento no recomendadas en la actualidad, y que no pueden resolverse mediante la realización de un ECAR, ya que no son éticamente posibles. Esta metodología al tratarse de un modelo simulado puede analizar las consecuencias de estas decisiones. Por ejemplo, hay aspectos controvertidos como la administración de TAM en pacientes con RE negativos, en las que la recomendación del AD es no administrarlo en estas pacientes, pero si simulamos en esta paciente el tratamiento con TAM, la recomendación del AD es evitar la RT. La no administración de la RT es otro tema controvertido y como ya se ha comentado existen actualmente algunos estudios observacionales que plantean evitar la RT en pacientes seleccionadas. Así el AD puede generar nuevas hipótesis y analizar las consecuencias simuladas de las mismas y dar lugar a la realización de nuevos ECAR.



### 7.7. Datos de las pacientes y validación del modelo con los datos

Los datos recogidos de las pacientes diagnosticada de CDIS y tratadas en el IVO en los últimos 17 años, son concordantes con la evidencia científica revisada y utilizada en la validación del modelo.

El tratamiento quirúrgico mayoritario ha sido la TX, y el tratamiento adyuvante más administrado ha sido la combinación de RT y HT.

La OS de las pacientes ha sido 99,25% y la DFS de 86,8% al final del seguimiento, en 60,6% la recidiva ha sido locorregional y en 36,4% contralateral. Aproximadamente la mitad de las recidivas han sido como CINV.

No se ha demostrado en la muestra de pacientes ninguna influencia estadísticamente significativa en las variables analizadas en la recidiva.

### 7.8. Limitaciones

Las limitaciones que puede presentar el presente estudio de investigación son:

- Las estrategias de tratamiento aceptadas por la GPC NCCN 2015 para el tratamiento del CDIS, no reflejan las tendencias terapéuticas actuales o innovadoras (p.e: evitar la RT en pacientes seleccionadas con bajo riesgo de recidiva).
- La definición de la utilidad para el AD creado no es una variable fácilmente cuantificable, se ha definido la misma en base a la OS y la DFS estableciendo valores numéricos para facilitar su medición. El cálculo de la utilidad a partir de los resultados publicados en los ECAR ha requerido de la estimación gráfica de algunos datos que no han sido publicados en los ECAR, y por lo tanto han sido extrídas de las curvas KM sobre la OS y la DFS.
- Existen otras utilidades que puede ser interesante medir en el tratamiento del CDIS y que no se tienen en cuenta en este estudio como por ejemplo, la calidad de vida de las pacientes o los costes sanitarios, y que pueden



---

ser objetivo de análisis de posteriores aplicaciones del modelo matemático.





## 8. CONCLUSIONES

Las conclusiones del estudio son:

- Se han identificado las estrategias terapéuticas aceptadas por la GPC NCCN 2015 Versión 1 para el tratamiento del CDIS.
- Se han planteado todos los posibles sucesos inciertos que pueden producirse durante el tratamiento del CDIS y que influyen en las decisiones terapéuticas.
- Se han analizado los resultados de los ensayos clínicos randomizados y multicéntricos más relevantes sobre el tratamiento del CDIS, dando así al modelo un soporte cuantitativo de evidencia científica.
- Se ha creado un AD teniendo en cuenta todas las alternativas o decisiones posibles de tratamiento y los sucesos inciertos posibles derivados.
- Se ha conseguido modelar el CDIS mediante un AD, aplicando la teoría de decisión Bayesiana para incluir como funciones de utilidad la evidencia médica.
- Se ha implementado el modelo AD como un programa informático para su uso clínico.
- Se ha demostrado que los resultados obtenidos con el modelo Bayesiano de decisión son coherentes con la evidencia científica y con los datos de las pacientes tratadas en el IVO en los últimos 17 años.





## 9. AVANCES RECIENTES Y ASPECTOS FUTUROS EN EL CDIS

### 9.1. Clasificación

La mayoría de sistemas de clasificación en el CDIS se basan en el tamaño del tumor y en la presencia de cambios inflamatorios, ya que se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de RL en una revisión independiente de los casos del estudio UK/ANZ DCIS TRIAL<sup>218</sup>.

Sin embargo, están por definir las características patológicas del tumor que se correlacionan con su comportamiento clínico. Ensayos de expresión de múltiples genes pueden algún día ser útiles para estratificar a las pacientes en diferentes niveles según su riesgo de progresión a CINV.

### 9.2. Diagnóstico

Un estudio prospectivo observacional reciente ha demostrado que la Resonancia Magnética presenta significativamente mayor sensibilidad en CDIS respecto a la Mamografía (92% vs. 56%). Este hecho puede cambiar el estudio diagnóstico previo al tratamiento quirúrgico en el CDIS y también las estrategias de detección precoz del CM.

### 9.3. Vigilancia activa vs actuación

Ensayos aleatorios actuales investigan la vigilancia activa vs. la actuación en las pacientes con CDIS con el objetivo de establecer futuras recomendaciones de tratamiento personalizado. Dentro del concepto de vigilancia activa del CDIS, se considera la realización de core biopsia asistida con vacío sin cirugía. La preocupación asociada a la realización de esta técnica es dejar CINV oculto sin tratar, ya que su detección preoperatoria en el momento actual es prácticamente imposible ya que la RM de mama carece de capacidad diagnóstica suficiente para diferenciar entre CDIS puro del CINV<sup>219</sup>.



#### 9.4. Tratamiento local

En la actualidad, una minoría de pacientes con CDIS requieren la realización de una MX, no precisando RT adyuvante<sup>220</sup>. En la propuesta de intervenciones mínimamente invasivas para el CDIS se debe tener en cuenta el balance riesgo-beneficio, planteándose así en pacientes asintomáticas con lesiones de bajo riesgo.

Una alternativa al tratamiento convencional es la ablación con Radiofrecuencia guiada por imagen, que ha demostrado en estudios piloto que puede ser efectiva con unas complicaciones mínimas y una seguridad adecuada. Sin embargo, en algunas pacientes en las que es difícil precisar la extensión del CDIS, puede no conseguirse una ablación completa, siendo también difícil de confirmar su completitud<sup>221</sup>.

#### 9.5. Tratamiento con Trastuzumab

El Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal contra la proteína CERB B2 humana y es utilizado actualmente para el tratamiento de CM invasivos que presentan la expresión de dicha proteína.

En un ensayo clínico reciente se ha demostrado en un sistema de cultivo celular que la activación del receptor del factor de activación de CERB B-2, pero no el de crecimiento epidérmico, desarrolla un fenotipo de CDIS. La sobreexpresión de CERB B-2 se produce en el 60% de CDIS, planteándose así como un objetivo para el tratamiento de esta enfermedad. Sería altamente deseable identificar eficazmente, una terapia adyuvante de baja toxicidad que pudiera justificar el uso de una cirugía más limitada. La demostración formal por Muthuswamy et al. que la sobreexpresión de CERB B-2 de las células del epitelio ductal de mama conducen a un fenotipo de CDIS proporciona un fuerte apoyo para el estudio de otros tratamientos en el CDIS. En el trabajo de Bundred y colaboradores<sup>222</sup>, se ha desarrollado un sistema de xenoinjerto en que pequeños trozos de CDIS humano se implantan subcutáneamente en ratones desnudos donde el tejido sobrevive y



crece. El tratamiento de los ratones con Trastuzumab no ha tenido ningún efecto, pero el tratamiento con Gefitinib (una pequeña molécula inhibidora de la tirosinquinasa que actúa principalmente en el EGFR, y que en concentraciones más altas inhibe el CERB B-2) inhibió el crecimiento de las células cancerosas. También es posible que heterodímeros entre EGFR y CERB B-2 sean importantes en la señalización en este contexto, y que éstos también sean inhibidos hasta un grado por el inhibidor de la tirosinquinasa. Los resultados del estudio sugieren que estos anticuerpos puede que no sean útiles en el tratamiento del CDIS, ya que son moléculas grandes y pueden tener acceso limitado al interior del conducto de la mama; pero en cambio, los Inhibidores de la tirosinquinasa, que son una molécula pequeña y que es posible administrarlos oralmente son más prometedores. Por esta razón, varias compañías farmacéuticas están desarrollando inhibidores selectivos de CERB B2. Si los resultados en posteriores estudios siguen siendo alentadores, podrá plantearse en un futuro ECAR el ensayo de estos inhibidores en las pacientes con CDIS <sup>223</sup>.

### 9.6. Estudios recientes

El estudio RTOG 98-04 <sup>224</sup> se trata de un estudio fase III randomizado que examina el beneficio de no administrar RT después del tratamiento quirúrgico en casos de CDIS con características favorables (asintomáticos, grado 1-2, tamaño <2,5 cm y márgenes  $\geq 3$  mm). A pesar de que el ensayo se cerró prematuramente debido al bajo reclutamiento, a los 7 años observó que la recidiva fue de 6,7% sin RT y de 0,9% con RT (p:0,0003), correspondiendo a una HR de 0,11. La mayoría de pacientes fueron tratadas con la terapia estándar de RT fraccionada, pero 8,4% de las pacientes recibieron esquemas de RT hipofraccionada. Este ensayo refuerza la idea de que todas las pacientes con CDIS (incluso aquellas con características clínicas y patológicas favorables) pueden tener una incidencia menor de RL después de TX y RT, aunque la magnitud de este beneficio puede ser pequeño en un grupo de pacientes con características favorables.





## 10. REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2014;136. doi:10.1002/ijc.29210.
2. Román Santamaría J, Barrón Aruzmendi E, Martínez Ten P. *Diagnóstico Precoz Y Screening En "Cáncer de Mama."*; 1998.
3. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer*. 1995;75(10):2507-2517.
4. Walter SD, Day NE. Estimation of the duration of a pre-clinical disease state using screening data. *Am J Epidemiol*. 1983;118(6):865-886.
5. González Enríquez J, Conde Olasagasti JL. *Cribado Poblacional de Cáncer de Mama Mediante Mamografía*. Madrid; 1995.
6. Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg*. 1996;131(3):301-308.
7. Recommendations on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer*. 2000;36(12):1473-1478.
8. *Anàlisis de Mortalitat per Àrees de Salut de La Comunitat Valenciana.*; 1988.
9. Hirayama T. Epidemiology of breast cancer with special reference to the role of diet. *Prev Med (Baltim)*. 1978;7(2):173-195.
10. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(2):77-84. doi:10.1056/NEJM199901143400201.
11. Schechter MT, Miller AB, Baines CJ, Howe GR. Selection of women at high risk of breast cancer for initial screening. *J Chronic Dis*. 1986;39(4):253-260.



12. Lynch HT, Harris RE, Organ CH, Lynch JF. Management of familial breast cancer. II. Case reports, pedigrees, genetic counseling, and team concept. *Arch Surg*. 1978;113(9):1061-1067.
13. Bertwistle D, Ashworth A. The pathology of familial breast cancer: How do the functions of BRCA1 and BRCA2 relate to breast tumour pathology? *Breast Cancer Res*. 1999;1(1):41-47.
14. Osorio A, Barroso A, Martínez B, et al. Molecular analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in 32 breast and/or ovarian cancer Spanish families. *Br J Cancer*. 2000;82(7):1266-1270.
15. Wagner TM, Möslinger R, Langbauer G, et al. Attitude towards prophylactic surgery and effects of genetic counselling in families with BRCA mutations. Austrian Hereditary Breast and Ovarian Cancer Group. *Br J Cancer*. 2000;82(7):1249-1253.
16. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet*. 1995;57(6):1457-1462.
17. Stratton MR, Ford D, Neuhasen S, et al. Familial male breast cancer is not linked to the BRCA1 locus on chromosome 17q. *Nat Genet*. 1994;7(1):103-107.
18. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(24):1879-1886.
19. Morrow M, Schnitt S, Harris J. *In Situ Carcinomas*. Lippincott-Raven; 1996.
20. Page D, Jazape H. Carcinoma no infiltrante (in situ). In: *La Mama: Manejo Multidisciplinario de Las Enfermedades Benignas Y Malignas*. Vol ; 1993:231-258.
21. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto I a, Ernster VL, Pressman P. The Consensus Conference on the Treatment of in situ Ductal Carcinoma of the Breast, 22-25 April 1999. *Breast*. 2000;9(4):177-186. doi:10.1054/brst.1999.0156.
22. Berg JW, Hutter RVP. Breast cancer. *Cancer*. 1995;75(S1):257-269. <http://doi.wiley.com/10.1002/1097-0142>.



23. Wahedna Y, Evans AJ, Pinder SE, Ellis IO, Blamey RW, Geraghty JG. Mammographic size of ductal carcinoma in situ does not predict the presence of an invasive focus. *Eur J Cancer*. 2001;37(4):459-462.
24. Mosto A. Los precursores histológicos del cáncer de mama. In: *Cáncer de Mama, Avances En Diagnóstico Y Tratamiento*. Vol ; 1990:69-86.
25. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet (London, England)*. 1995;345(8958):1154-1157.
26. Ackerman BL, Otis C, Stueber K. Lobular carcinoma in situ in a 15-year-old girl: a case report and review of the literature. *Plast Reconstr Surg*. 1994;94(5):714-718.
27. Osborne MP, Hoda SA. Current management of lobular carcinoma in situ of the breast. *Oncology (Williston Park)*. 1994;8(2):45-49; discussion 49, 53-54.
28. Page DL, Dupont WD. Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer. *Cancer*. 1990;66(6 Suppl):1326-1335.
29. Vázquez C, Díaz-Faes J, San Román J, Tejerían A, Suarez Cuevas J, Sogo C. Tratamiento del carcinoma lobulillar in situ de la mama. *Exp la Fund Estud Mastológicos*. 1994;55:167-172.
30. Ringberg A, Palmer B, Linell F, Rychterova V, Ljungberg O. Bilateral and multifocal breast carcinoma. A clinical and autopsy study with special emphasis on carcinoma in situ. *Eur J Surg Oncol*. 1991;17(1):20-29.
31. Donovan AJ. Bilateral breast cancer. *Surg Clin North Am*. 1990;70(5):1141-1149.
32. Rosen PP, Tench W. Lobules in the nipple. Frequency and significance for breast cancer treatment. *Pathol Annu*. 1985;20 Pt 2:317-322.
33. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015:1-12. doi:10.1038/nrclinonc.2015.8.
34. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*. 1993;71(4):1258-1265.



35. Rosen P, Oberman H. Tumors of the mammary gland. Atlas of tumor pathology 3a serie fascículo 7. *World Heal Organ Histol Typing Breast Tumors-Second Ed.* 1982;78:806-816.
36. The world Health Organization Histological Typing of Breast Tumors-- Second Edition. The World Organization. *Am J Clin Pathol.* 1982;78(6):806-816.
37. Harris J, Lippman M, Veronesi U, Willet W. Breast cancer (second of three parts). *N Engl J Med.* 1992;327:390-398.
38. García-Conde BJ. *Tratamiento Del Cáncer de Mama. Monografías Clínicas En Oncología.* Barcelona: Doyma; 1991.
39. Ashikari R, Huvos AG, Urban JA, Robbins GF. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Cancer.* 1973;31(1):110-116.
40. Varo J, Ferrándiz J, Llombart A. Valor pronóstico según el tipo histológico del carcinoma mamario: un estudio estadístico sobre 500 casos. *Rev Senol y Patol Mam.* 1989;2:93-99.
41. Martí M, Cortés M, Bombi J, Novell F, Prats M, Cardesa A. Carcinoma medular de mama. Análisis de 27 casos. *Rev Senol y Patol Mam.* 1988;1:1965-1968.
42. Pajaró A, Sogo C, Valvuela L, et al. Cáncer medular de mama. *Rev Senol y Patol Mam.* 1992;5:165-168.
43. Strombek J, Rosato F. *Diagnóstico Y Tratamiento de La Enfermedad de La Mama.* Barcelona: Salvat; 1988.
44. Pérez Manga G. *Cáncer de Mama.* Madrid; 1988.
45. Gricouroff G. Du pronostic histopatologique dans le cancer du sein. *Bul cancer.* 1948;35:275-290.
46. Díaz- Faes J. *Carcinoma Inflamatorio de Mama. En: Cáncer de Mama, Avances En Diagnóstico Y Tratamiento.*; 1990.
47. Committee AJC. Breast Cancer Staging. 2009:1-2.
48. Greene F, Page D, Fleming I, et al. *American Joint Committee on Cancer . Cancer Staging Handbook. Sixth Edition TNM Classification of Malignant Tumors.*; 2002.



49. Leis HP J. *The Role of Prevention, Early Detection and Appropriate Therapy in the War Against Breast Cancer.*; 1989.
50. JAMA. NIH Consensus Conference. Treatment of early-stage breast cancer. 1991;265(3):391-396.
51. Cocconi G. The natural history of operable breast cancer after primary treatment. *Ann Oncol.* 1995;6 Suppl 2:11-21.
52. Fisher B. Some thoughts concerning the primary therapy of breast cancer. *Recent results cancer Res Fortschritte der Krebsforsch Progrès dans les Rech sur le cancer.* 1976;(57):150-163.
53. Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer.* 1984;49(6):709-715.
54. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63(1):181-187.
55. Turrión Sanz F, Medina C, Huerga D, et al. Supervivencia del cáncer de mama a los 10 y 15 años en 1.147 enfermas tratadas con cirugía y tratamiento complementario. *Cirugía Española.* 2000;67(5):438-444.
56. Trojani M, de Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Delsol G. Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of breast: detection by immunohistochemistry and prognostic significance. *Br J Cancer.* 1987;55(3):303-306.
57. Bonadonna G, Valagussa P. Contribution of prognostic factors to adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Recent results cancer Res Fortschritte der Krebsforsch Progrès dans les Rech sur le cancer.* 1984;96:34-45.
58. Huvos AG, Hutter R V, Berg JW. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg.* 1971;173(1):44-46.
59. Masood S. Prognostic Factors in Breast Cancer. *Breast J.* 1997;3(5):267-283.
60. Fisher B, Slack NH, Ausman RK, Bross ID. Location of breast carcinoma and prognosis. *Surg Gynecol Obstet.* 1969;129(4):705-716.



61. Habel LA, Daling JR, Newcomb PA, et al. Risk of recurrence after ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998;7(8):689-696.
62. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer*. 1989;64(9):1914-1921.
63. García-Vilanova A, Fuster E, Checa F, García-Vilanova A, Esteban A, Llombart A. Histopronóstico en el carcinoma de mama. *Rev Senol y Patol Mam*. 1990;3:3-12.
64. BLOOM HJ, RICHARDSON WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*. 1957;11(3):359-377.
65. Schneider J, Pollán M, Ruibal A, et al. Histologic Grade and CD44 Are Independent Predictors of Axillary Lymph Node Invasion in Early (T1) Breast Cancer. *Tumor Biol*. 1999;20(6):319-330.
66. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, 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):2206-2223. doi:10.1093/annonc/mdt303.
67. Houssami N, Macaskill P, Luke Marinovich M, Morrow M. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Early-Stage Invasive Breast Cancer Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):717-730. doi:10.1245/s10434-014-3480-5.
68. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(3):553-564. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.11.012.
69. Lee AK, DeLellis RA, Silverman ML, Heatley GJ, Wolfe HJ. Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node-negative carcinoma of the breast. *J Clin Oncol*. 1990;8(9):1457-1465.



70. Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD, et al. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1992;10(5):696-705.
71. Mansour EG, Ravdin PM, Dressier L. Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer*. 1994;74(S1):381-400..
72. Ojeda B, Maroto P, Alonso M, López J. Factores pronósticos en el cáncer de mama con ganglios negativos. Revisión de la literatura. *Neoplasia*. 1997;14(5):175-180.
73. Donegan WL. Prognostic factors. Stage and receptor status in breast cancer. *Cancer*. 1992;70(6 Suppl):1755-1764.
74. Clark GM, Sledge GW, Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 1987;5(1):55-61.
75. Ruibal A. *Nuevos Factores Pronósticos*. En: *El Cáncer de Mama: Biología Y Marcadores Tumorales*. Madrid: Ene; 1996.
76. Sirvent J, Salvado M, Vidal A, Santacatalina L. Cáncer de mama, estudio inmunohistoquímico de receptores de progesterona en tejido congelado e incluido en parafina. *Rev Senol y Patol Mam*. 1992;5:58-60.
77. Williams KE, Barnes NLP, Cramer A, et al. Molecular phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence. *Ann Oncol*. 2015;26(5):1019-1025. doi:10.1093/annonc/mdv062.
78. Tamura N, Tsuda H, Yoshida M, et al. Clinicopathological predictive factors for ipsilateral and contralateral events following initial surgery to treat ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer*. February 2015. doi:10.1007/s12282-015-0595-x.
79. VII Conferencia de Consenso Internacional sobre el tratamiento primario del Cáncer de mama. In: *Gallen*. Vol ; 2001.
80. Adami H-O, Malker B, Meirik O, Persson I, Bergkvist L, Stone B. Age as a prognostic factor in breast cancer. *Cancer*. 1985;56(4):898-902.



81. De Waard F, Halewijn EAB-V, Huizinga J. The bimodal age distribution of patients with mammary carcinoma. Evidence for the existence of 2 types of human breast cancer. *Cancer*. 1964;17(2):141-151.
82. Narod S a., Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA Oncol*. 2015;1-9. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2510.
83. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H-J. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol*. 2005;16(10):1569-1583.
84. Clark GM, Dressler LG, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, McGuire WL. Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry. *N Engl J Med*. 1989;320(10):627-633.
85. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*. 1983;31(1):13-20.
86. Colomer R. El oncogén erbB-2 como factor pronóstico y predictivo del cáncer de mama. *Ann Oncol (Ed Esp)*. 1999;8(3):209-214.
87. Kovach JS, Hartmann A, Blaszyk H, Cunningham J, Schaid D, Sommer SS. Mutation detection by highly sensitive methods indicates that p53 gene mutations in breast cancer can have important prognostic value. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(3):1093-1096.
88. Friedrichs K, Gluba S, Eidtmann H, Jonat W. Overexpression of p53 and prognosis in breast cancer. *Cancer*. 1993;72(12):3641-3647.
89. Vignon F, Capony F, Chambon M, Freiss G, Garcia M, Rochefort H. Autocrine growth stimulation of the MCF 7 breast cancer cells by the estrogen-regulated 52 K protein. *Endocrinology*. 1986;118(4):1537-1545.
90. Sundblad AS, Ahn C, Battifora H. Estudio inmunohistoquímico de bcl-2 y MIB-1/KI-67 en el carcinoma de mama análisis retrospectivo en 238 casos. *Medicina (B Aires)*. 1996;56(3).
91. Casinello J, Mayordomo J, Costas P. Epidermal growth factor and steroid receptors as prognostic markers in advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 1990;1:11-14.



92. Gasparini G, Boracchi P, Bevilacqua P, Mezzetti M, Pozza F, Weidner N. A multiparametric study on the prognostic value of epidermal growth factor receptor in operable breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 1994;29(1):59-71.
93. Toi M, Tominaga T, Osaki A, Toge T. Role of epidermal growth factor receptor expression in primary breast cancer: results of a biochemical study and an immunocytochemical study. *Breast Cancer Res Treat.* 1994;29(1):51-58.
94. Van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Expression profiling predicts outcome in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2003;5(1):57-58.
95. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5287-5312.
96. Wallden B, Storhoff J, Nielsen T, et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. *BMC Med Genomics.* 2015;8(1):54. doi:10.1186/s12920-015-0129-6.
97. Fridman V, Humblet C, Bonjean K, Boniver J. Assessment of tumor angiogenesis in invasive breast carcinomas: absence of correlation with prognosis and pathological factors. *Virchows Arch.* 2000;437(6):611-617.
98. Poste G, Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis. *Nature.* 1980;283(5743):139-146.
99. Heimann R, Hellman S. Aging, progression, and phenotype in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2686-2692.
100. Holmgren L, Szeles A, Rajnavölgyi E, et al. Horizontal transfer of DNA by the uptake of apoptotic bodies. *Blood.* 1999;93(11):3956-3963.
101. García-Olmo D, García-Olmo DC, Ontañón J, Martínez E, Vallejo M. Tumor DNA circulating in the plasma might play a role in metastasis. The hypothesis of the genomastasis. *Histol Histopathol.* 1999;14(4):1159-1164.
102. García-Olmo D, García-Olmo DC. Functionality of circulating DNA: the hypothesis of genomastasis. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;945:265-275.



103. Kell MR, Winter DC, O'Sullivan GC, Shanahan F, Redmond HP. Biological behaviour and clinical implications of micrometastases. *Br J Surg*. 2000;87(12):1629-1639.
104. Fisher B, Constantino J, Redmond C, Fisher E. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med*. 1993;328(22):1581-1586.
105. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3381-3387. doi:10.1200/JCO.2006.06.1366.
106. Romero L, Klein L, Ye W, et al. Outcome after invasive recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg*. 2004;188(4):371-376.
107. Verkooijen HM, Fioretta G, de Wolf C, et al. Management of women with ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based study. *Ann Oncol*. 2002;13(8):1236-1245.
108. De Moulin D. Short history of breast cancer. *Bost Martinus Nijhoff*. 1983:5-9.
109. Paget J. Lectures on Surgical Pathology. *Roberts and Green*. 1863:630-634.
110. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg*. 1894;20(5):497-555.
111. Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. *Br J Surg*. 1959;46(200):574-582. <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.18004620004>. Accessed September 14, 2015.
112. Handley RS. The early spread of breast carcinoma and its bearing on operative treatment. *Br J Surg*. 1964;51(3):206-208.
113. Prudente A. L'amputation Inter.-scapulo-mammo-thoracique. *S Chir*. 1949;55:729-732.



114. PATEY DH, DYSON WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer*. 1948;2(1):7-13.
115. Gray JH. The relation of lymphatic vessels to the spread of cancer. *Br J Surg*. 1939;26(103):462-495.
116. Auchincloss H. Significance of location and number of axillary metastasis in carcinoma of de breast: A justification for a conservative operation. *Ann Surg*. 1963;158:37-46.
117. Madden JL, Kandalaf S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. *Ann Surg*. 1972;175(5):624-634.
118. McWHIRTER R. Simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Br J Radiol*. 1955;28(327):128-139.
119. Crile G. Results of simple mastectomy without irradiation in the treatment of operative stage I cancer of the breast. *Ann Surg*. 1968;168(3):330-336.
120. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, Redmond C, Vellios F, Sommers SC. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). *Cancer*. 1975;36(1):1-85.
121. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med*. 1985;312(11):674-681.
122. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-1241.
123. Fisher E. Importancia del estudio histopatológico en las consideraciones biológicas, diagnósticas, pronósticas y terapéuticas del cáncer mamario. *Clin Quir North AMER*. 1984;6:1093-1114.
124. Fisher B. Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer. *Cancer*. 1977;40(1 Suppl):574-587.



125. Baclesse F, Gricouroff G, Taihefer A. Essai de roentgentherapie du cancer du sein suivi d'operation large: resultats histologique. *Bull Cancer*. 1939;28:729-743.
126. Peters MV. Wedge resection with or without radiation in early breast cancer. *Int J Radiat Oncol*. 1977;2(11-12):1151-1156.
127. Calle R, Vilcoq J, Pillreson J, Al E. Conservative management of operable breast carcinoma by irradiation with or without limited-surgery. Ten year results. *Conserv Manag breast cancer*. 1983:3-9.
128. Crile G. Results of conservative treatment of breast cancer at ten and 15 years. *Ann Surg*. 1975;181(1):26-30.
129. Veronesi U, Del Vecchio M, Greco M. *Results of Quadrantectomy, Axillary Dissection and Radiotherapy (quart) in T1N0 Patients.*; 1983.
130. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1985;312(11):665-673.
131. Wärnberg F, Bergh J, Holmberg L. Prognosis in women with a carcinoma in situ of the breast: a population-based study in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8(9):769-774.
132. Rutter CE, Park HS, Killelea BK, Evans SB. Growing Use of Mastectomy for Ductal Carcinoma-In Situ of the Breast Among Young Women in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2378-2386. doi:10.1245/s10434-014-4334-x.
133. Buch F, Sayegh E. Roetgenographic visualization of human testicular limphatics: a preliminary reports. *J Urol*. 1963;89(1):106-110.
134. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39(2):456-466.
135. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127(4):392-399.
136. Cochran AJ, Wen DR, Morton DL. Management of the regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma. *World J Surg*. 16(2):214-221.



137. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol.* 1993;2(3):137-143.
138. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, et al. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg.* 1995;130(6):654-658; discussion 659-660.
139. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220(3):391-398; discussion 398-401.
140. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA.* 1996;276(22):1818-1822.
141. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg.* 1997;226(3):271-276; discussion 276-278.
142. Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, Slack NH, Moore GE, Noer RJ. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg.* 1968;168(3):337-356.
143. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med.* 1995;332(14):901-906.
144. Vitucci C, Tirelli C, Graziano F, Santoro E. Results of conservative surgery for limited-sized infiltrating breast cancer: analysis of 962 tested patients: 24 years of experience. *J Surg Oncol.* 2000;74(2):108-115.
145. Brennan MJ, DePompolo RW, Garden FH. Focused review: Postmastectomy lymphedema. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996;77(3):S74-S80.
146. Maunsell E, Brisson J, Deschênes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. *Can J Surg.* 1993;36(4):315-320.
147. Hladiuk M, Huchcroft S, Temple W, Schnurr BE. Arm function after axillary dissection for breast cancer: a pilot study to provide parameter estimates. *J Surg Oncol.* 1992;50(1):47-52.



148. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Palekar AS, Redmond C, Mamounas E. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborating Investigators. *Cancer*. 1995;75(6):1310-1319.
149. Fisher ER, Swamidoss S, Lee CH, Rockette H, Redmond C, Fisher B. Detection and significance of occult axillary node metastases in patients with invasive breast cancer. *Cancer*. 1978;42(4):2025-2031.
150. Clare SE, Sener SF, Wilkens W, Goldschmidt R, Merkel D, Winchester DJ. Prognostic significance of occult lymph node metastases in node-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 1997;4(6):447-451.
151. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *Lancet (London, England)*. 1990;335(8705):1565-1568.
152. Nasser IA, Lee AK, Bosari S, Saganich R, Heatley G, Silverman ML. Occult axillary lymph node metastases in “node-negative” breast carcinoma. *Hum Pathol*. 1993;24(9):950-957.
153. Greco M, Agresti R, Cascinelli N, et al. Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biologic analysis. *Ann Surg*. 2000;232(1):1-7.
154. Meretoja TJ, Heikkilä PS, Salmenkivi K, Leidenius MHK. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ and sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(7):2345-2351. doi:10.1245/s10434-012-2287-5.
155. Prendeville S, Ryan C, Feeley L, et al. Sentinel lymph node biopsy is not warranted following a core needle biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *The Breast*. 2015;24(3):197-200. doi:10.1016/j.breast.2015.01.004.
156. Francis AM, Haugen CE, Grimes LM, et al. Is Sentinel Lymph Node Dissection Warranted for Patients with a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ? *Ann Surg Oncol*. 2015. doi:10.1245/s10434-015-4547-7.
157. Shah DR, Canter RJ, Khatri VP, Bold RJ, Martinez SR. Utilization of lymph node assessment in patients with ductal carcinoma in situ treated with lumpectomy. *J Surg Res*. 2012;177(1):e21-e26. doi:10.1016/j.jss.2012.03.015.



158. Shah DR, Canter RJ, Khatri VP, Bold RJ, Yang AD, Martinez SR. Utilization of sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ undergoing mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(1):24-30. doi:10.1245/s10434-012-2539-4.
159. Tang Y, Xu F, Tao K, Qian N, Toi M. Clinical applications of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast: a dilemma. *Tohoku J Exp Med*. 2011;224(1):1-5.
160. Gradishar WJ, Anderson BO. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Nac Compr Cancer Netw Guidel Version 12015*.
161. Cazzaniga ME, Mustacchi G, Pronzato P, De Matteis A, Di Costanzo F, Floriani I. Adjuvant systemic treatment of early breast cancer: the NORA study. *Ann Oncol*. 2006;17(9):1386-1392.
162. De Censi a., Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga a., et al. Effect of Metformin on Breast Ductal Carcinoma in Situ Proliferation in a Randomized Pre-Surgical Trial. *Cancer Prev Res*. 2015. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-15-0048.
163. Eddy DM. Evidence-based medicine: a unified approach. *Health Aff (Millwood)*. 2005;24(1):9-17.
164. Peleg M. Computer-interpretable clinical guidelines: a methodological review. *J Biomed Inform*. 2013;46(4):744-763.
165. Boxwala AA, Peleg M, Tu S, et al. GLIF3: a representation format for sharable computer-interpretable clinical practice guidelines. *J Biomed Inform*. 2004;37(3):147-161.
166. Katz DA, Muehlenbruch DR, Brown RL, Fiore MC, Baker TB. Effectiveness of implementing the agency for healthcare research and quality smoking cessation clinical practice guideline: a randomized, controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(8):594-603.
167. Takada M, Sugimoto M, Ohno S, et al. Predictions of the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with primary breast cancer using a data mining technique. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134(2):661-670. doi:10.1007/s10549-012-2109-2.



168. Mazouni C, Spyrtos F, Romain S, et al. A nomogram to predict individual prognosis in node-negative breast carcinoma. *Eur J Cancer*. 2012;48(16):2954-2961. doi:10.1016/j.ejca.2012.04.018.
169. Collins LC, Achacoso N, Haque R, et al. Risk Prediction for Local Breast Cancer Recurrence Among Women with DCIS Treated in a Community Practice: A Nested, Case-Control Study. *Ann Surg Oncol*. June 2015.
170. Ozanne EM, Howe R, Omer Z, Esserman LJ. Development of a personalized decision aid for breast cancer risk reduction and management. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2014;14:4.
171. Soeteman DI, Stout NK, Ozanne EM, et al. Modeling the effectiveness of initial management strategies for ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(11):774-781.
172. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 1999;353(9169):1993-2000.
173. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(1):21-29.
174. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol (Madr)*. July 2009.
175. Bernardo JM, Smith AFM, eds. *Bayesian Theory*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 1994.
176. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1268-1273.
177. Jaynes ET, Bretthorst GL. *Probability Theory: The Logic of Science*.; 2003.
178. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ:



- analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2263-2271.
179. Bishop CM. *Pattern Recognition and Machine Learning.*; 2006.
  180. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(6):478-488.
  181. Donker M, Litière S, Werutsky G, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4054-4059.
  182. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ.* 2014;348(feb11 9):g366-g366.
  183. Vatovec C, Erten MZ, Kolodinsky J, et al. Ductal carcinoma in situ: a brief review of treatment variation and impacts on patients and society. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2014;24(4):281-286.
  184. Ni X. Effect of radiotherapy on survival of women with locally excised ductal carcinoma in situ of the breast : a Surveillance , Epidemiology , and End Results population-based analysis. 2015:1407-1418.
  185. Hainsworth A, Fosh B, Raymond W, Eaton M, McLeay W. Ductal carcinoma in situ: breast-conserving surgery without radiotherapy. *ANZ J Surg.* 2015;85(4):245-248. doi:10.1111/ans.12655.
  186. McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: A Prospective Randomized Trial for Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ Comparing Radiotherapy With Observation. *J Clin Oncol.* 2015:1-8. doi:10.1200/JCO.2014.57.9029.
  187. Jordan VC. Tamoxifen as the first targeted long-term adjuvant therapy for breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(3):R235-R246. doi:10.1530/ERC-14-0092.
  188. Lo a. C, Truong PT, Wai ES, et al. Population-based analysis of the impact and generalizability of the NSABP-B24 study on endocrine therapy for



- patients with ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Ann Oncol.* 2015;26(9):1898-1903. doi:10.1093/annonc/mdv251.
189. Lambert K, Patani N, Mokbel K. Ductal Carcinoma In Situ: Recent Advances and Future Prospects. *Int J Surg Oncol.* 2012. doi:10.1155/2012/347385.
190. Parikh P, Pockaj B, Wasif N, et al. Multidisciplinary Shared Decision Making in the Management of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *Ann Surg Oncol.* 2015. doi:10.1245/s10434-015-4607-z.
191. Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma In Situ September 22-24, 2009. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(3):161-169. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071686>. Accessed September 14, 2015.
192. Punglia RS, Schnitt SJ, Weeks JC. Treatment of ductal carcinoma in situ after excision: would a prophylactic paradigm be more appropriate? *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(20):1527-1533.
193. Rakovitch E, Fl B, Saskin R, et al. Prediction of Local Recurrence in Ductal Carcinoma in Situ : Clinical Validation of DCIS Score Local Recurrence by DCIS Score Risk Group. 2003:1-3.
194. Lagios MD, Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ: recent history and areas of controversy. *Breast J.* 21(1):21-26.
195. Gilleard O, Goodman A, Cooper M, Davies M, Dunn J. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. *World J Surg Oncol.* 2008;6:61. doi:10.1186/1477-7819-6-61.
196. Kaufman SA, Harris EER, Bailey L, et al. ACR Appropriateness Criteria® Ductal Carcinoma in Situ. *Oncology (Williston Park).* 2015;29(6):446-458, 460-461.
197. Colombet I, Aguirre-Junco A-R, Zunino S, Jaulent M-C, Leneveut L, Chatellier G. Electronic implementation of guidelines in the EsPeR system: a knowledge specification method. *Int J Med Inform.* 2005;74(7-8):597-604.
198. Colombet I, Dart T, Leneveut L, Zunino S, Ménard J, Chatellier G. A computer decision aid for medical prevention: a pilot qualitative study of



- the Personalized Estimate of Risks (EsPeR) system. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2003;3:13.
199. Séroussi B, Bouaud J. Using OncoDoc as a computer-based eligibility screening system to improve accrual onto breast cancer clinical trials. *Artif Intell Med.* 2003;29(1-2):153-167.
  200. Séroussi B, Bouaud J, Antoine É-C. OncoDoc: a successful experiment of computer-supported guideline development and implementation in the treatment of breast cancer. *Artif Intell Med.* 2001;22(1):43-64.
  201. Seroussi B, Bouaud J, Chatellier G. Guideline-based modeling of therapeutic strategies in the special case of chronic diseases. *Int J Med Inform.* 2005;74(2-4):89-99.
  202. Sanders GD, Nease RF, Owens DK. Design and pilot evaluation of a system to develop computer-based site-specific practice guidelines from decision models. *Med Decis Making.* 20(2):145-159.
  203. Sanders GD, Nease RF, Owens DK. Publishing web-based guidelines using interactive decision models. *J Eval Clin Pract.* 2001;7(2):175-189.
  204. Alagoz O, Hsu H, Schaefer AJ, Roberts MS. Markov decision processes: a tool for sequential decision making under uncertainty. *Med Decis Making.* 2010;30(4):474-483. doi:10.1177/0272989X09353194.
  205. Acosta D, Garcia-gomez JM. A Decision-Theoretic Planning Approach for Clinical Practice Guideline Modelling. 2014:197-200.
  206. Hauskrecht M, Fraser H. Planning treatment of ischemic heart disease with partially observable Markov decision processes. *Artif Intell Med.* 2000;18(3):221-244.
  207. Choi J, Currie LM, Wang D, Bakken S. Encoding a clinical practice guideline using guideline interchange format: a case study of a depression screening and management guideline. *Int J Med Inform.* 2007;76 Suppl 2:S302-S307.
  208. Peleg M, Boxwala AA, Bernstam E, Tu S, Greenes RA, Shortliffe EH. Sharable representation of clinical guidelines in GLIF: relationship to the Arden Syntax. *J Biomed Inform.* 2001;34(3):170-181.



209. Shiffman RN, Karras BT, Agrawal A, Chen R, Marengo L, Nath S. GEM: a proposal for a more comprehensive guideline document model using XML. *J Am Med Inform Assoc.* 7(5):488-498.
210. Ciccarese P, Caffi E, Quaglini S, Stefanelli M. Architectures and tools for innovative Health Information Systems: the Guide Project. *Int J Med Inform.* 2005;74(7-8):553-562.
211. Seyfang A, Miksch S, Marcos M. Combining diagnosis and treatment using asbru. *Int J Med Inform.* 2002;68(1-3):49-57.
212. Shahar Y, Miksch S, Johnson P. The Asgaard project: a task-specific framework for the application and critiquing of time-oriented clinical guidelines. *Artif Intell Med.* 14(1-2):29-51.
213. Sutton DR, Fox J. The syntax and semantics of the PROforma guideline modeling language. *J Am Med Inform Assoc.* 10(5):433-443.
214. Tu SW, Campbell JR, Glasgow J, et al. The SAGE Guideline Model: achievements and overview. *J Am Med Inform Assoc.* 14(5):589-598.
215. Pan J-S, Polycarpou MM, Woźniak M, de Carvalho ACPLF, Quintián H, Corchado E, eds. *Hybrid Artificial Intelligent Systems.* Vol 8073. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
216. Papageorgiou EI. *Fuzzy Cognitive Maps for Applied Sciences and Engineering: From Fundamentals to Extensions and Learning Algorithms.* Springer Science & Business Media; 2013.
217. Correa C, McGale P, Taylor C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(41):162-177. doi:10.1093/jncimonographs/lgq039.
218. Pinder SE, Duggan C, Ellis IO, et al. A new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS trial. *Br J Cancer.* 2010;103(1):94-100. doi:10.1038/sj.bjc.6605718.
219. Kuerer HM. Ductal carcinoma in situ : treatment or active surveillance ? 2015:777-785.
220. Lagios MD, Silverstein MJ. Ductal Carcinoma In Situ: Recent History and Areas of Controversy. *Breast J.* 2015;21(1):21-26. doi:10.1111/tbj.12359.



221. Head JF, Elliott RL. Stereotactic radiofrequency ablation: a minimally invasive technique for nonpalpable breast cancer in postmenopausal patients. *Cancer Epidemiol.* 2009;33(3-4):300-305. doi:10.1016/j.canep.2009.07.007.
222. Chan KC, Knox WF, Gandhi A, Slamon DJ, Potten CS, Bundred NJ. Blockade of growth factor receptors in ductal carcinoma in situ inhibits epithelial proliferation. *Br J Surg.* 2001;88(3):412-418. doi:10.1046/j.1365-2168.2001.01686.x.
223. Gullick WJ. A new model for ductal carcinoma in situ suggests strategies for treatment. *Breast Cancer Res.* 2002;4(5):176-178.
224. McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: A Prospective Randomized Trial for Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ Comparing Radiotherapy With Observation. *J Clin Oncol.* 2015:1-8. doi:10.1200/JCO.2014.57.9029.
225. Prat A, Parker JS, Fan C, et al. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Ann Oncol.* 2012;23(11):2866-2873. doi:10.1093/annonc/mds080.





# ANEXOS

CRITERION: PRESENTACIÓN DE UN MODELO DE DECISIÓN MATEMÁTICO PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DUCTAL IN SITU (CDIS) DE MAMA.

