



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

Curso Académico:

RESUMEN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres de todo el mundo. Se estima que el riesgo de padecer cáncer de mama es de, aproximadamente, 1 de cada 8 mujeres. El cáncer de mama no invasivo más común es el carcinoma ductal in situ (CDIS). El CDIS es un precursor del cáncer de mama invasivo, pero no siempre evoluciona en esa dirección.

Aunque existen guías clínicas definidas para el tratamiento de esta enfermedad, aparecen ciertas situaciones en las que los pasos a seguir no están completamente definidos, constituyendo sucesos inciertos en las diferentes etapas de sus rutas asistenciales. El objetivo de este Trabajo Final de Grado es diseñar un árbol de decisión Bayesiana para el carcinoma ductal *in situ* de mama, cuya representación cronológica del proceso de decisión permita proporcionar un soporte cuantitativo a los expertos que determinen el tratamiento.

Para el desarrollo de esta herramienta se ha tomado como base la Teoría de la Toma de Decisiones y se han obtenido las opciones de tratamiento óptimas, a partir del árbol de decisión diseñado, para cuatro poblaciones de pacientes, diferenciadas por unas características determinadas, que resultan de interés para determinar la evolución del CDIS.

Palabras clave: Carcinoma ductal in situ, árbol de decisión Bayesiana, ayuda a la decisión.

RESUM

El càncer de mama és el tumor maligne més freqüent entre les dones de tot el món. S'estima que el risc de patir càncer de mama és de, aproximadament, 1 de cada 8 dones. El càncer de mama no invasiu més comú és el carcinoma ductal in situ (CDIS). El CDIS és un precursor del càncer de mama invasiu, però no sempre evoluciona en eixa direcció.

Encara que existixen guies clíniques definides per al tractament d'esta malaltia, apareixen certes situacions en què els passos que s'ha de seguir no estan completament definits, constituint successos incerts en les diferents etapes de les seues rutes assistencials. L'objectiu d'este Treball Final de Grau és dissenyar un arbre de decisió Bayesiana per al carcinoma ductal *in situ* de mamella, la representació cronològica del qual procés de decisió permeta proporcionar un suport quantitatiu als experts que determinen el tractament.

Per al desenrotllament d'esta ferramenta s'ha pres com a base la Teoria de La Presa de Decisions i s'han obtingut les opcions de tractament òptimes, a partir de l'arbre de decisió dissenyat, per a quatre poblacions de pacients, diferenciades per unes característiques determinades, que resulten d'interés per a determinar l'evolució del CDIS.

Paraules clau: Carcinoma ductal in situ, Arbre de decisió Bayesiana, Ajuda a la decisió.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common malignant tumour among women worldwide. The risk of breast cancer is estimated to be about 1 in 8 women. The most common non-invasive breast cancer is ductal carcinoma in situ (DCIS). DCIS is a precursor to invasive breast cancer, but it does not always progress in that direction.

Although there are defined clinical guidelines for the treatment of this disease, certain situations arise in which the steps to follow are not completely defined, constituting uncertain events in the different stages of their care routes. The objective of this Final Degree Project is to design a Bayesian decision tree for ductal carcinoma *in situ* of the breast, whose chronological representation of the decision process allows to provide a quantitative support to the experts who determine the treatment.

For the development of this tool, the Theory of Decision Making has been taken as the basis and the optimal treatment options have been obtained from the decision tree designed for four patient populations, differentiated by certain characteristics, which are of interest for determining the evolution of the CDIS.

Keywords: Ductal carcinoma in situ, Bayesian decision tree, Decision aid.

ÍNDICE GENERAL

- I. MEMORIA
- II. PRESUPUESTO

Parte I

MEMORIA

Índice de la Memoria

1	Introducción.....	3
1.1	El cáncer de mama.....	3
1.1.1.	<i>Impacto socioeconómico</i>	5
1.1.2.	<i>Factores de riesgo</i>	6
1.1.3.	<i>Carcinoma Ductal in Situ (CDIS)</i>	7
1.2	Motivación.....	9
1.3	Estado del arte.....	10
1.4	Objetivos.....	14
2.	Teoría de la decisión Bayesiana y Análisis de Supervivencia.....	15
2.1.	Teoría de la decisión	15
2.1.1.	<i>Teorema de Bayes</i>	15
2.1.2.	<i>Teoría de la decisión</i>	17
2.1.3.	<i>Árboles de decisión</i>	21
2.2.	Análisis de supervivencia	23
2.2.1.	<i>Función de supervivencia</i>	25
2.2.2.	<i>Función de incidencia acumulada</i>	27
3	Metodología.....	29
3.1	Elaboración del espacio de decisiones.....	29
3.2	Determinación del conjunto de sucesos inciertos	30
3.3	Cuantificación de la verosimilitud de la ocurrencia de sucesos	31
3.4	Determinación de la función utilidad y de la utilidad de las consecuencias.....	35
3.5	Resolución del árbol de decisión	37
3.6	Incorporación de características de la paciente.....	38
4	Resultados y discusión	40
4.1	Estructura del árbol de decisión.....	40
4.2	Verosimilitud de los sucesos inciertos y utilidad.....	44
4.3	Discusión	47
5	Conclusiones y líneas futuras.....	51
5.1	Conclusiones.....	51
5.2	Líneas futuras.....	52
6	Referencias	52
	Lista de Figuras	56
	Lista de Tablas	58

1 Introducción

1.1 El cáncer de mama

El término cáncer engloba a un grupo numeroso de enfermedades caracterizadas por la proliferación de células anormales, que se dividen y crecen sin control pudiendo invadir otros tejidos del cuerpo. Dicha multiplicación llega a formar una masa, que en su desarrollo destruye tejidos sanos, en un proceso conocido como carcinogénesis u oncogénesis (Senra Varela, 2002).

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo junto con la enfermedad cardiovascular. Tan solo en 2012 se diagnosticaron aproximadamente 14 millones de casos nuevos y se produjeron 8.2 millones de muertes por cáncer. La tasa estimada de incidencia del cáncer de mama en mujeres en todo el mundo en ese año se muestra en la Figura 1.1. El Carcinoma de Mama (CM) es el segundo cáncer más común en el mundo y el tumor maligno más frecuente en mujeres, con una estimación de 1.67 millones de casos nuevos diagnosticados en 2012 y su incidencia aumenta un 2% anualmente. Aunque no se conoce la causa de este aumento en la incidencia se proponen como posibles causantes el aumento en la detección, el aumento de la edad de la población de mujeres y el retraso en la edad de inicio en la maternidad (Ferlay et al., 2015).

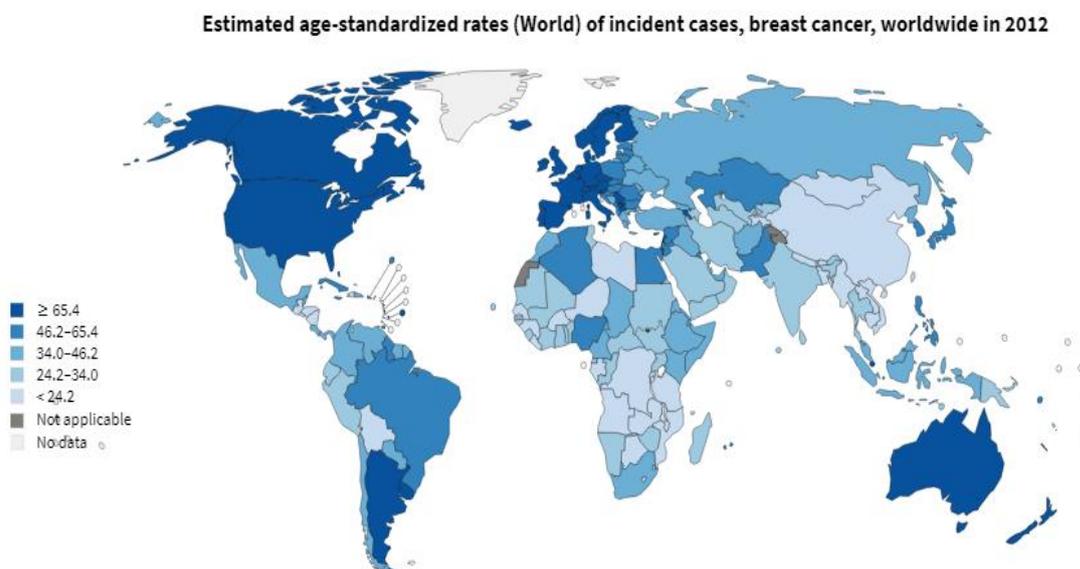


Figura 1.1: Tasas estimadas de incidencia de cáncer de mama en mujeres, por edad, en todo el mundo en 2012 (Antoni, Soerjomataram, Møller, Bray, & Ferlay, 2016).

La elevada frecuencia y el aumento de la incidencia del CM lo llevan a ser uno de los problemas sanitarios más importantes en los países industrializados. La prevención primaria, evitando los posibles factores de riesgo, es difícil y el éxito radica en la prevención secundaria o diagnóstico precoz. Los cánceres de mama pueden comenzar desde diferentes partes de la mama. La mayoría de los CM comienzan en los conductos que llevan la leche materna al pezón (cánceres ductales). Algunos comienzan en las glándulas que producen leche materna (cánceres lobulares). También hay otros tipos de cáncer de mama que son menos comunes. Un pequeño número de cánceres comienzan en otros tejidos de la mama, éstos se llaman sarcomas y linfomas y no se consideran realmente como cánceres de mama.

El cáncer de mama se puede diseminar cuando las células cancerosas entran en el torrente sanguíneo o en el sistema linfático y son transportadas a otras partes del cuerpo. Los vasos linfáticos transportan el líquido linfático fuera de la mama. En el caso del cáncer de mama, las células cancerosas pueden entrar en esos vasos linfáticos y comenzar a crecer en los ganglios linfáticos. La mayoría de los vasos linfáticos de la mama drenan en los ganglios linfáticos axilares, los ganglios linfáticos supraclaviculares e infraclaviculares y los ganglios linfáticos mamaros internos.

Si las células cancerosas se han diseminado a los ganglios linfáticos, existe una mayor probabilidad de que las células hayan viajado a través del sistema linfático y se hayan diseminado (metastatizado) a otras partes del cuerpo. Cuantos más ganglios linfáticos con células cancerosas hay en el seno, mayor es la probabilidad de que el cáncer se encuentre en otros órganos. Debido a esto, encontrar cáncer en uno o más ganglios linfáticos a menudo afecta su plan de tratamiento. Por lo general, es necesaria la cirugía para extirpar uno o más ganglios linfáticos y determinar si el cáncer se ha diseminado (American Cancer Society, 2017).

La prueba diagnóstica de mayor validez en la detección precoz del CM es la mamografía, que se utiliza actualmente 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. Así, el empleo de la mamografía periódica permite adelantar el diagnóstico un tiempo medio de 1,7 años. En los estudios observacionales epidemiológicos realizados se ha observado una reducción de la mortalidad próxima a un 30%, alcanzándose el máximo efecto entre los 7 y los 10 años de inicio del programa de detección precoz (González Enríquez, 1995; Tabar et al., 1995).

La supervivencia del cáncer de mama está ligada fundamentalmente a la diseminación tumoral, de modo que, cuando la enfermedad está localizada, sin afectación ganglionar y sin lesiones a distancia, entre el 81,5% y el 85% de las pacientes siguen con vida a los 5 años. Cuando los ganglios están afectados, la supervivencia disminuye al 53% o menos; 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%) (Cady et al., 1996).

1.1.1. Impacto socioeconómico

Es importante destacar la carga económica que supone el cáncer de mama. El costo de la enfermedad está compuesto por el costo directo, el costo de la morbilidad y el de la mortalidad. Durante períodos prolongados, los gastos en cáncer están aumentando a un ritmo similar al de los costos generales en salud. En 2009, el cáncer de mama tuvo un coste económico de 15 billones de euros en toda la Unión Europea (el segundo cáncer con mayor coste económico asociado, tras el cáncer de pulmón), los costes por países para el CM se muestran en la Figura 1.2. Las pérdidas de productividad asociadas a mortalidad para el CM ascendieron a 3,25 billones de euros y a 1,79 billones las pérdidas asociadas a morbilidad (Luengo-Fernandez, Leal, Gray, & Sullivan, 2013).

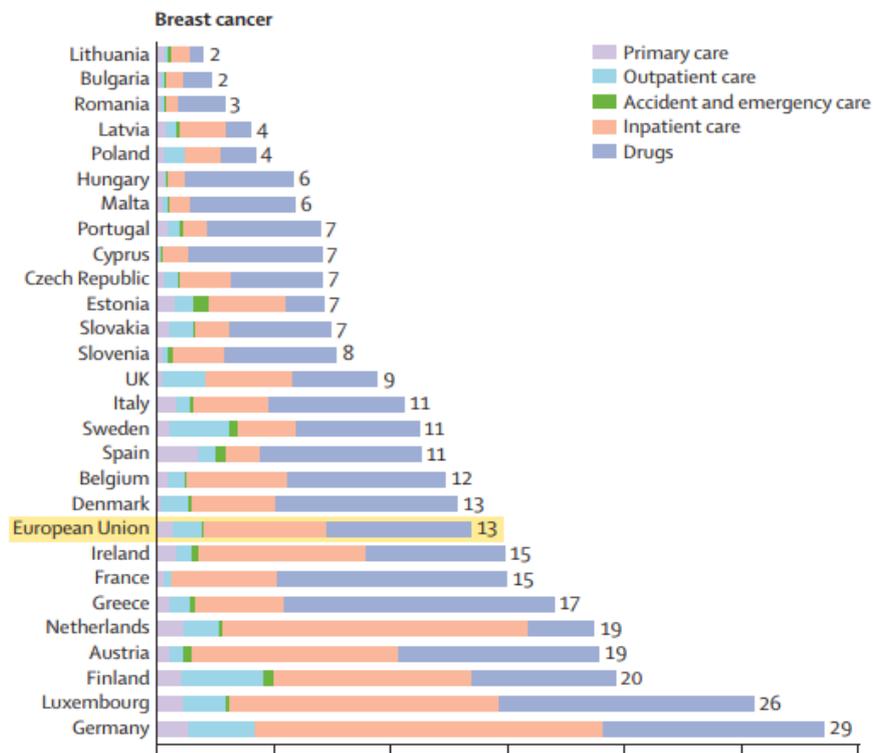


Figura 1.2: Costos de la atención sanitaria del cáncer de mama por persona (en euros) en los países de la Unión Europea en 2009, por categoría de servicio de atención sanitaria (cuidados primarios, atención ambulatoria, atención de accidentes y emergencias, cuidado hospitalario y medicamentos). Fuente (Luengo-Fernandez et al., 2013).

En Estados Unidos, el cáncer de mama costó 209.900 millones de dólares en el año 2005, de los cuales 118.400 millones se debieron al costo de la mortalidad, 74.000 millones a los costos médicos directos (dinero gastado en atención médica) y 17.500 millones al costo de la morbilidad.

Además de experimentar síntomas físicos, las pacientes con cáncer de mama experimentan angustia psicosocial; ambos afectan negativamente a su calidad de vida. La calidad de vida, generalmente, se ve influida por el buen funcionamiento físico, por el bienestar psicológico (como los niveles de ansiedad y depresión) y por el apoyo social. La quimioterapia, por ejemplo, es una forma de tratamiento que puede causar problemas físicos y psicológicos que afectan negativamente a la calidad de vida de la paciente (Perry, Kowalski, & Chang, 2007).

1.1.2. Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de un CM se distingue entre factores epidemiológicos (edad del primer embarazo, lactancia, menopausia y tratamientos hormonales), que tienen escasa relevancia en el riesgo individual; y factores individuales. En cuanto a la edad, la incidencia de cáncer de mama aumenta con ésta, duplicándose aproximadamente cada 10 años hasta la menopausia, cuando la tasa de aumento disminuye drásticamente, como se muestra en la Figura 1.3. En algunos países hay un aplanamiento de la curva de incidencia de la edad después de la menopausia. Sin embargo, la incidencia y la mortalidad por cáncer de mama, ajustadas por edad, varían hasta en un factor de cinco entre países orientales y occidentales. Los estudios de migrantes de Japón a Hawái muestran que las tasas de cáncer de mama en las migrantes asumen la tasa del país anfitrión en una o dos generaciones, lo que indica que los factores ambientales son de mayor importancia que los factores genéticos. Además, las mujeres que comienzan a menstruar de forma temprana o que tienen una menopausia tardía tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Las mujeres que tienen una menopausia natural después de los 55 años tienen el doble de probabilidades de desarrollar cáncer de mama que las mujeres que experimentan la menopausia antes de los 45 años (McPherson, Steel, & Dixon, 2000).

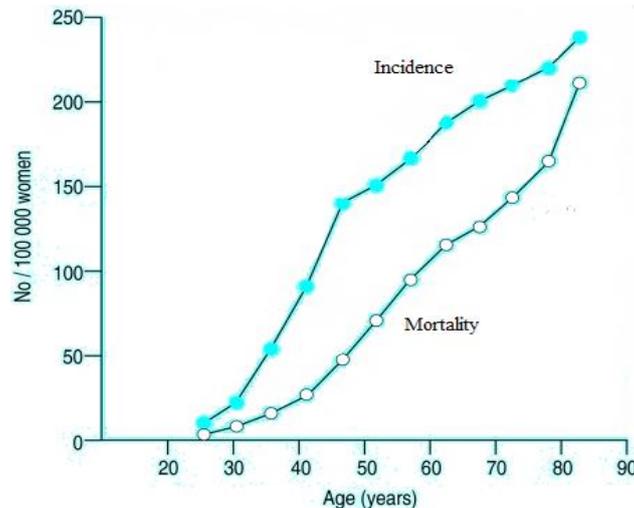


Figura 1.3: Incidencia y mortalidad del cáncer de mama según la edad en el Reino Unido (McPherson, Steel, & Dixon, 2000).

Por otro lado, la valoración de los factores individuales determinará el riesgo relativo de cada paciente de padecer CM y justificarán la adopción de medidas de prevención primaria y secundaria en los grupos de alto riesgo (Hartmann et al., 1999). La edad y el estado hormonal (premenopáusica) aumentan en un 33% la probabilidad de la paciente de desarrollar CM, otros factores que aumentan esta probabilidad son la bilateralidad del tumor y los antecedentes familiares (Hartmann et al., 1999). Actualmente se asocian las mutaciones BRCA-1 y BRCA-2 al desarrollo de carcinomas de ovario y mama. Sin embargo, las alteraciones que identifican a las mujeres con lesiones de mama de alto riesgo, que desarrollarán un Carcinoma Invasor (CINV), aún no se han identificado (Bertwistle & Ashworth, 1999). Las lesiones proliferativas como la papilomatosis, la hiperplasia epitelial ductal o lobulillar típicas o atípicas, aumentan el riesgo relativo de desarrollar un CINV entre 1,5 y 5 veces. En las pacientes que han presentado Carcinoma Ductal In Situ (CDIS) o Carcinoma Lobulillar In Situ (CLIS), el riesgo aumenta entre 10 y 12 veces (Hartmann et al., 1999).

1.1.3. Carcinoma Ductal in Situ (CDIS)

El CDIS se considera un tumor en estado preinvasivo, que no atenta contra la vida de la paciente, pero sí contra su mama debido a que, a su mayor tendencia a la recaída local que los tumores infiltrantes, se añade más multicentralidad y bilateralidad. Se trata de una proliferación epitelial con rasgos de carcinoma ductal que crece en los ductos mamarios sin sobrepasar el límite de la membrana basal (Fig. 1.4). 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 estos tumores para depositar calcio.

Microscópicamente, la relación núcleo-citoplasmática está aumentada. Las mitosis son más numerosas que en las hiperplasias atípicas y es muy característico el solapamiento nuclear.

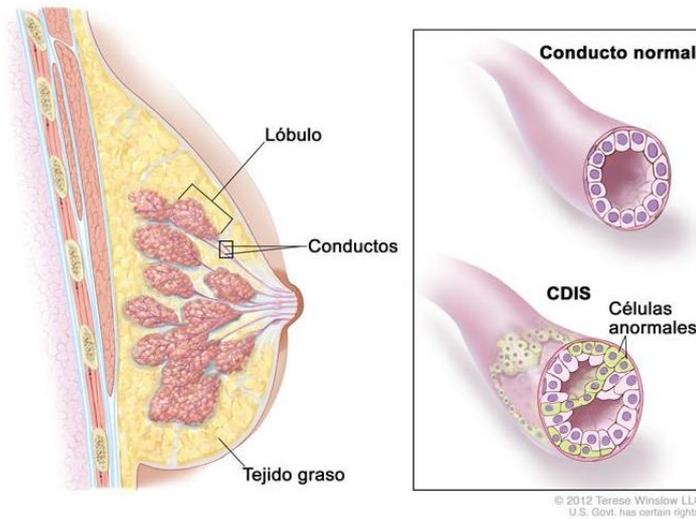


Figura 1.4: Representación del CDIS (NCI, 2015).

La edad más frecuente de diagnóstico es entre los 55-60 años. El 25% de las pacientes con CDIS que no han sido intervenidas quirúrgicamente desarrollan CINV en la misma localización con un periodo de latencia de aproximadamente cuatro años (Page D, 1993). En el CDIS los factores pronósticos fundamentales son el tamaño tumoral, el estado del margen quirúrgico, el grado nuclear y la presencia de necrosis comedoniana, considerando estos factores se ha desarrollado el ‘Índice Pronóstico de Van Nuys’ para establecer el tratamiento más adecuado, aunque su utilización no se ha extendido a la práctica habitual (Silverstein et al., 1995).

En cuanto a la evolución y progresión del CDIS, se considera un fenómeno local con una mortalidad asociada muy infrecuente, presentando una Supervivencia al Cáncer de Mama Específica (SCME) cercana al 100% a los 10 años. La Recidiva Local (RL) es utilizada como un marcador de fallo en el tratamiento de CDIS. Más de la mitad de las RL son invasivas, presentando estas pacientes una probabilidad de muerte por CM del 15%, considerándose un evento de riesgo mayor que un CINV primario. La SCME después de una recidiva invasiva varía según los diferentes estadios desde un 38% a un 85% de supervivencia global (OS) a los 10 años (Romero et al., 2004).

1.2 Motivación

La incidencia del CDIS ha aumentado paralelamente a la adopción generalizada de la mamografía para la detección del cáncer de mama; si bien el CDIS rara vez se diagnosticó antes de 1980, actualmente representa más del 20% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer de mama en los Estados Unidos, con más de 60 000 casos nuevos al año. El CDIS es ampliamente considerado como una lesión precursora no obligada de cáncer de mama ductal invasivo. Sin embargo, los marcadores de pronóstico confiables para identificar a los CDIS que probablemente progresen a cáncer invasivo siguen siendo difíciles de identificar. Las estimaciones de la proporción de CDIS que progresa a cáncer invasor varían ampliamente, pero los estudios indican que del 20% al 30% de los CDIS pueden progresar en el seguimiento a largo plazo sin tratamiento definitivo. Debido a esto, la detección y el tratamiento del CDIS se recomienda rutinariamente en un esfuerzo por reducir la mortalidad específica del cáncer de mama a largo plazo (Worni et al., 2015). Dentro del CDIS, se diferencian desde lesiones de bajo grado hasta de alto grado con mayor probabilidad de desarrollar un carcinoma invasor. Esta variabilidad de lesiones justifica las múltiples opciones de tratamiento aceptadas. Así, el tratamiento del CDIS contempla desde la cirugía conservadora con o sin radioterapia (RT), con o sin terapia hormonal, con o sin BSGC, hasta la mastectomía con o sin BSGC (Gradishar et al., 2018). Por lo tanto, a pesar del gran número de mujeres afectadas, el riesgo conferido por el CDIS y el tratamiento óptimo siguen siendo inciertos, lo que lleva a desafíos en la toma de decisiones de tratamiento para las mujeres y sus médicos.

La incorporación de las tecnologías de la información al proceso de diagnóstico y tratamiento está mejorando la toma de decisiones. Es necesario que las decisiones estén garantizadas por criterios de evidencia. Para ello, resulta necesario recopilar y procesar adecuadamente la información referente al estado de salud de los pacientes (historia clínica, pruebas diagnósticas, análisis de laboratorio, etc.). Posteriormente, utilizando estas variables se procede a la aplicación de criterios que permitan llegar a un diagnóstico correcto y a determinar la posible evolución de la enfermedad y las posibles complicaciones que se pueden derivar, etc. Considerando la complejidad de la enfermedad, la evaluación de la información debe hacerse de forma que se consideren al mismo tiempo todas las variables implicadas y se obtenga una generalización adecuada para el tipo de enfermedad (Monsalve Torra, 2017).

La práctica clínica actual se fundamenta en la medicina basada en la evidencia, que consiste en el manejo de pacientes individuales a través de la experiencia clínica individual integrada con el uso consciente y sensato de la mejor evidencia científica disponible (Sim et al., 2001). Con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes y facilitar la toma de decisiones clínicas de calidad a los profesionales sanitarios, se elaboran Guías de Práctica Clínica (GPC), que consisten en un conjunto de recomendaciones basadas en una

revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas.

Las GPC permiten ordenar, evaluar y graduar el conocimiento disponible, disminuyendo así la variabilidad en la práctica debida a la incertidumbre (Graham, Mancher, Wolman, Greenfield, & Steinberg, 2011). Sin embargo, estas guías presentan carencias puesto que generalmente recogen las recomendaciones aceptadas por un consenso de expertos y no recogen estimaciones cuantitativas.

El aumento en la incidencia del CDIS, las múltiples opciones de tratamiento aceptadas y las carencias que presenta el proceso actual en la toma de decisiones, son las razones principales que motivan la creación de un nuevo sistema de ayuda a la decisión para el tratamiento del CDIS. Estos sistemas pueden proporcionar un marco que sintetiza los datos de los ensayos aleatorios y los estudios retrospectivos para evaluar el rendimiento relativo de las intervenciones sanitarias. Además, pueden utilizarse para adaptar los resultados a un conjunto individual de circunstancias clínicas y pueden producir una serie de resultados relevantes para un paciente individual (Soeteman et al., 2013).

Por ello, se propone un modelo de decisión Bayesiana que contemple las estrategias de tratamiento aceptadas y realice una comparación entre éstas teniendo en cuenta la evidencia clínica y las posibles incertidumbres tras las decisiones. Siguiendo la tendencia de otros modelos publicados en la literatura científica se pretende cuantificar las ventajas y desventajas de diferentes estrategias estándar de tratamiento iniciales en el CDIS.

Nuestro modelo muestra la secuencia de decisiones y resultados del seguimiento del CDIS a través de un Árbol de Decisión y aplica la decisión Bayesiana basada en las evidencias clínicas, para obtener la mejor opción para la decisión particular de cada paciente, teniendo en cuenta la probabilidad de recidiva, la posibilidad de sufrir efectos adversos y las consecuencias de éstos sobre la calidad de vida de la paciente.

1.3 Estado del arte

Los Sistemas de Soporte a la Decisión (DSS) surgen la década de 1970 con el fin de dar respuesta y cobertura a situaciones no resueltas hasta la fecha. En general, podemos señalar que un DSS es un sistema que trata de simular el conocimiento de un experto para servir de apoyo en el proceso de toma de decisiones.

En el ámbito sanitario los DSS reciben el nombre de Sistemas de Soporte a la Decisión Clínica (CDSS), por sus siglas en inglés. Un CDSS se define como un sistema de conocimiento diseñado para ayudar a los profesionales sanitarios a tomar decisiones clínicas preventivas o diagnósticas. Estos sistemas “vinculan las observaciones de salud con el conocimiento de salud para influir en las decisiones por los médicos para mejorar la atención sanitaria”, según apunta Robert Hayward del Centre for Health Evidence (CHE).

El uso de este tipo de sistemas para facilitar la práctica de la medicina basada en la evidencia promete mejorar sustancialmente la calidad de la atención médica. Atendiendo al método de razonamiento que utilizan, los CDSS se pueden clasificar en:

- *CDSS basados en algoritmos o lógica categórica*: en este tipo de CDSS se traslada un algoritmo de decisión a un programa informático, son adecuados a la hora de abordar problemas muy concretos y donde las decisiones a tomar son categóricas. El principal inconveniente que presentan es el rechazo por parte de los clínicos, los tachan de simplistas.
- *CDSS basados en conocimiento o representación simbólica*: estos sistemas codifican simbólicamente el conocimiento del experto mediante reglas.
- *CDSS basados en redes neuronales*: las redes neuronales son sistemas de cálculo inspirados en la forma en la que funciona el sistema nervioso de los humanos. Disponen de algoritmos de aprendizaje para modificar el valor de sus pesos, y así poder reajustarse de la mejor forma posible a un conjunto de datos (datos de entrenamiento).
- *CDSS basados en redes bayesianas y árboles de decisión*: trabajan a partir de la formulación básica del teorema de Bayes, este teorema permite calcular la probabilidad a posteriori de un suceso a partir de su probabilidad a priori (Greenes, 2014).

Sim et al. definen en 2001 una subclase de CDSS, CDSS adaptable a la evidencia, en la que la base de conocimiento clínico de los CDSS se deriva y refleja continuamente la evidencia más actualizada de la literatura de investigación y de fuentes basadas en la práctica. Por ejemplo, un CDSS para el tratamiento del cáncer se adapta a la evidencia si su base de conocimiento se basa en la evidencia actual y si sus recomendaciones se actualizan rutinariamente para incorporar los nuevos hallazgos de la investigación. Por el contrario, un CDSS que alerta a los médicos sobre una interacción conocida entre medicamentos se basa en la evidencia, pero no se adapta a la evidencia si su base de conocimiento clínico se deriva de la evidencia científica, pero no existen mecanismos para incorporar los nuevos hallazgos de la investigación.

Los sistemas de apoyo a la toma de decisiones clínicas pueden ser tan efectivos como la fuerza de la base de pruebas subyacente. Es decir, la efectividad de los CDSS estará limitada por cualquier deficiencia en la calidad o relevancia de la evidencia de la investigación. Por lo tanto, un paso clave en el desarrollo de CDSS más eficaces es generar no sólo más evidencia de investigación clínica, sino más evidencia de alta calidad, útil y procesable que sea actualizada, fácilmente accesible e interpretable por máquinas (Sim et al., 2001).

El sistema de Warner para el diagnóstico de enfermedades cardíacas congénitas fue uno de los primeros programas bayesianos en desarrollarse. Se generó una matriz de síntomas y enfermedades a partir de los datos obtenidos de 83 pacientes, el rendimiento del sistema se comparó con la opinión de dos expertos, y se obtuvieron niveles de precisión similares. Además, con la adición de un mayor número de pacientes se encontró un incremento el rendimiento de dicha matriz (Shortliffe, Buchanan, & Feigenbaum, 1979).

Los datos de 783 pacientes con carcinoma ductal invasivo tratados con quimioterapia preoperatoria y operados en el Instituto Europeo de Oncología se utilizaron para desarrollar un nomograma utilizando un modelo de regresión logística basado tanto en variables discretas (T y N clínico, HER2, grado y tratamiento primario) como continuas (edad, receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (PgR), expresión de Ki-67 y número de ciclos de quimioterapia). El desarrollo de dicho nomograma tenía como objetivo crear una herramienta capaz de estimar la respuesta patológica completa a la quimioterapia preoperatoria permitiendo el diseño del algoritmo terapéutico adecuado en el CM localmente avanzado (Colleoni et al., 2010).

En un estudio realizado por Takada et al. en 2012, se desarrollaron nomogramas para predecir la respuesta completa en pacientes con CM tras terapia neoadyuvante. El objetivo de este estudio fue desarrollar una nueva técnica computacional para predecir la respuesta patológica completa (RCP) a la NAC en pacientes con cáncer de mama primario. Se desarrolló un modelo matemático usando árboles de decisión alternados, utilizando 28 variables clínico-patológicas que fueron recolectadas retrospectivamente de pacientes tratados con NAC (n = 150), y validadas usando un conjunto de datos independientes de un ensayo controlado aleatorio.

Entre 1991 y 2006, se identificaron 1,868 pacientes tratados con cirugía conservativa para CDIS. Se construyó un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox (que es el equivalente en análisis de supervivencia al modelo de regresión lineal) usando los datos de 1,681 pacientes en los que dichos datos estaban completos. Diez variables clínicas, patológicas y de tratamiento fueron incorporadas en un nomograma que estimaba la probabilidad de riesgo de recidiva del tumor de mama ipsilateral (IBTR) a los 5 y 10 años del tratamiento. Estas probabilidades fueron obtenidas utilizando el método de Kaplan-Meier. El análisis multivariable se llevó a cabo utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox. La calibración del nomograma se evaluó a través de la comparación de la tasa de IBTR observada (la estimación media de Kaplan-Meier para los pacientes de cada grupo) frente a la probabilidad predicha de IBTR a 5 y 10 años del nomograma (la probabilidad media obtenida por el nomograma para los pacientes de cada grupo) (Rudloff et al., 2010).

En 2011 se desarrolló un modelo de Cox basado en datos de revisión de patología central y datos clínicos de 1603 pacientes del ensayo EORTC 22881-10882. Los resultados se presentan en forma de nomograma para predecir la recidiva mamaria ipsilateral 10 años después de la terapia conservadora del seno. El nomograma incluye siete factores, con la edad, la presencia de DCIS y el tratamiento de refuerzo de 16 Gy como los factores más dominantes (Werkhoven et al., 2011).

Por otro lado, con el objetivo de predecir la invasividad en pacientes con CDIS en el núcleo antes de la cirugía, se analizaron 340 pacientes con CDIS diagnosticados mediante biopsia por punción. Los casos se dividieron en conjuntos de formación y validación. Se realizó una regresión logística para predecir la presencia de cáncer invasor en la patología final y se construyó un nomograma a partir del conjunto de entrenamiento utilizando la presencia de palpabilidad, la presencia de calcificación y masa ultrasonográfica, las herramientas de biopsia y la presencia de microinvasión. Este nomograma permite a los cirujanos estimar con facilidad y precisión la probabilidad de cáncer invasivo en pacientes con CDIS según lo diagnosticado por la biopsia con aguja preoperatoria (Park et al., 2013).

Como reflejan los estudios mencionados, en los últimos años se ha producido un creciente interés por el desarrollo de sistemas de ayuda a la decisión clínica en general, y concretamente en el tratamiento del cáncer de mama. Estas herramientas tienen en cuenta múltiples factores para predecir la probabilidad específica de una recidiva en una paciente determinada y, por lo tanto, determinar la eficacia del tratamiento, basándose en la cuantificación del beneficio o riesgo de éste.

1.4 Objetivos

El objetivo final del presente trabajo es el de diseñar y elaborar un árbol de decisión Bayesiana para el tratamiento del carcinoma ductal in situ de mama. Para ello será necesaria la consecución de una serie de objetivos especificados a continuación:

- Identificar las estrategias terapéuticas y recomendaciones clínicas aceptadas por la GPC NCCN 2017 Versión 4 tanto para el tratamiento primario del CDIS, como para la reducción de riesgo de éste.
- Identificar, a su vez, de los posibles sucesos inciertos que pueden producirse durante el tratamiento del CDIS, que estarán asociados a las estrategias terapéuticas anteriores y que influirán en ellas.
- Analizar los resultados obtenidos en los ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos más relevantes sobre el tratamiento del CDIS, en los que se comparan las diferentes estrategias, para dar al modelo un soporte cuantitativo de evidencia científica.
- Desarrollar un AD teniendo en cuenta todas las alternativas o decisiones posibles de tratamiento y los sucesos inciertos posibles derivados de éstas, que han sido identificados anteriormente.
- Usar y aplicar la teoría de decisión Bayesiana al AD permitiendo, mediante la estimación de una función utilidad, a partir de la incertidumbre de los sucesos inciertos y las utilidades de las consecuencias de las decisiones alternativas, proponer decisiones óptimas.
- Incorporar variables que permitan obtener una respuesta individualizada a través de características específicas de la paciente que resulten relevantes en cuanto a la eficacia del tratamiento.

2. Teoría de la decisión Bayesiana y Análisis de Supervivencia.

2.1. Teoría de la decisión

Elegir la mejor opción entre un conjunto de alternativas sería, en principio, inmediato si se tuviese información completa de las consecuencias que estas provocarían. Sin embargo en muchos casos, y especialmente en el ámbito clínico, la información disponible es incompleta y, por lo tanto, se debe considerar la incertidumbre como una de las principales características del problema y establecer un proceso lógico para la toma de decisiones en este tipo de situaciones (J. Bernardo & Smith, 2001).

Los métodos basados en la estadística Bayesiana son especialmente útiles en un contexto de incertidumbre, ya que permiten combinar la información que se obtiene de las observaciones con información inicial proveniente de expertos o de datos históricos. Hace algunos años esta metodología tenía como principal inconveniente el cálculo de las distribuciones a posteriori, pero, en la actualidad, los algoritmos computacionales basados en simulación han permitido superar este obstáculo (Berger, 2006).

2.1.1. Teorema de Bayes

La teoría bayesiana de la probabilidad proporciona un marco matemático para realizar inferencias, o razonamientos, utilizando la probabilidad. Los fundamentos de la teoría bayesiana de la probabilidad fueron abandonados hace unos 200 años, sin embargo, en las últimas décadas se ha producido una "revolución bayesiana", y la teoría de la probabilidad bayesiana se emplea ahora comúnmente (a menudo con un éxito sorprendente) en muchas disciplinas, desde la astrofísica hasta la neurociencia. Se utiliza con mayor frecuencia para juzgar la validez relativa de las hipótesis frente a datos ruidosos, escasos o inciertos, o para ajustar los parámetros de un modelo específico (Olshausen, 2004).

La regla de Bayes realmente no implica nada más que la manipulación de probabilidades condicionales. Recordemos que la probabilidad conjunta de dos eventos, A y B , puede expresarse como:

$$P(AB) = P(A|B)P(B) = P(B|A)P(A) \quad (1)$$

En la teoría bayesiana de la probabilidad, el "evento" H es la hipótesis, y D representa los datos, y deseamos juzgar la verdad relativa de la hipótesis dada a los datos. Según la regla de Bayes, lo hacemos a través de la relación:

$$P(H|D) = \frac{P(D|H)P(H)}{P(D)} \quad (2)$$

El término $P(D|H)$ se denomina función de verosimilitud y evalúa la probabilidad de que los datos observados se produzcan dada la hipótesis H . Normalmente, éste es un valor, ya que expresa el conocimiento de cómo uno espera que se vean los datos dado que la hipótesis es cierta. El término $P(H)$ representa la probabilidad a priori, ya que refleja el conocimiento previo antes de considerar los datos. Finalmente, el término $P(H|D)$ se conoce como probabilidad a posteriori y, como su nombre indica, refleja la probabilidad de la hipótesis después de considerar los datos. Una de las ventajas de la probabilidad bayesiana es que las suposiciones realizadas están hechas de antemano, y cualquier elemento de subjetividad en el proceso de razonamiento está directamente expuesto. Otra forma de ver la regla de Bayes consiste en considerar que representa el aprendizaje, la transformación de $P(H)$ a $P(H|D)$ refleja formalmente lo que se ha aprendido sobre la validez de la hipótesis a partir de la consideración de los datos (Olshausen, 2004).

Por otro lado, en el ámbito clínico, el atractivo del Teorema de Bayes es claro: ofrece un método potencialmente exacto para calcular la probabilidad de una enfermedad sobre la base de observaciones y datos relativos a la frecuencia con la que se sabe que se producen estas observaciones para enfermedades específicas. En su formulación más simple, el Teorema de Bayes puede ser visto como un mecanismo para calcular la probabilidad de una enfermedad, a partir de la probabilidad *a priori* de la enfermedad y las probabilidades condicionales que relacionan las observaciones con las enfermedades en las que pueden ocurrir. Por ejemplo, suponiendo que la enfermedad D_i es una de los diagnósticos mutuamente excluyentes que se tienen en cuenta, E es la evidencia u observaciones producidas que apoyan ese diagnóstico y $P(D_i)$ es la probabilidad a priori de la enfermedad, se obtiene:

$$P(D_i|E) = \frac{P(D_i)P(E|D_i)}{\sum_{j=1}^{m_i} P(D_j)P(E|D_j)} \quad (3)$$

El teorema puede también ser representado o derivado en una variedad de formas, incluyendo ratios de probabilidad o verosimilitud. Sin embargo, uno de los problemas más comúnmente reconocidos en la utilización de un enfoque bayesiano es la gran cantidad de datos necesario para determinar todas las probabilidades condicionales necesarias en la rigurosa aplicación de la fórmula (Shortliffe, Buchanan, & Feigenbaum, 1979).

Los estadísticos Bayesianos ofrecen una teoría racionalista a convicciones subjetivas en un contexto de incertidumbre, con el objetivo central de caracterizar cómo debe actuar un individuo para evitar resultados indeseables. La teoría establece que la maximización de la

utilidad esperada proporciona la base para la toma de decisiones racionales y el teorema de Bayes proporciona la clave de las formas en que las convicciones deben encajarse a la luz de la evidencia cambiante. De este modo la teoría de la probabilidad nos conduce, mediante el establecimiento de utilidades, a la teoría de decisión. (J. Bernardo & Smith, 2001).

2.1.2. Teoría de la decisión

La toma de decisiones es el proceso mediante el cual se realiza la elección de una alternativa entre las opciones disponibles, a efectos de resolver un problema actual o potencial. El progreso tecnológico ha sido esencial para el avance de este campo de conocimiento. Los métodos para resolver problemas de decisión son muy variados y han crecido sustancialmente en número y calidad en los últimos años (Triantaphyllou, 2000). Sin embargo, la idea básica es la misma para muchos de ellos: una decisión se suele tomar como una combinación de experiencias de resolución de problemas similares, a partir de resultados de investigaciones recientes y del juicio personal (Podgorelec, Kokol, Stiglic, & Rozman, 2002). La teoría de la decisión propone un determinado método de tomar decisiones y demuestra además que es el único método de decisión compatible con unos pocos principios básicos sobre la elección coherente entre opciones alternativas en ambiente de incertidumbre.

Ante un problema de decisión, en primer lugar deben plantearse todas las formas de actuación posibles, es decir, elaborar el conjunto A de las acciones a_i que podrían ser llevadas a cabo. La elaboración del conjunto $A = \{a_i, i \in I\}$ requiere especial cuidado, puesto que, aunque no es posible garantizar que se han incluido en él todas las posibilidades, debe recoger todas las que, con la información disponible, pueda ser razonable tomar en consideración. Además, es preciso que este conjunto de acciones esté formado por alternativas, garantizando que la elección de un elemento de A excluya la elección de cualquier otro. Por otro lado, aunque en principio el conjunto A puede estar formado por infinitas alternativas, en la mayoría de aplicaciones A es un conjunto finito de opciones, porque lo es realmente o porque para simplificar el problema un conjunto infinito de acciones es dividido en un número finito de subconjuntos.

La principal dificultad que presentan los problemas de decisión es que se plantean en un ambiente de incertidumbre debido a la falta de información completa sobre lo que ocurrirá según se lleve a cabo una acción u otra. Para cada una de las acciones alternativas a_i se deberá plantear el conjunto de sucesos inciertos relevantes, Θ_i , asociados a éstas.

$$\Theta_i = \{\theta_{ij}, j \in J_i\}, a_i \in A \quad (4)$$

Este conjunto, como el conjunto A, debe ser exhaustivo y estar constituido por un conjunto de elementos mutuamente excluyentes. Por lo tanto, al escoger la decisión a_i solamente tendrá lugar uno de los sucesos θ_{ij} . Sin embargo, la elaboración de estos conjuntos de forma exhaustiva es difícil de garantizar y requiere un amplio conocimiento en el ámbito de aplicación. La ocurrencia de cada suceso incierto θ_{ij} permite determinar las consecuencias $c_{ij} = c(a_i, \theta_{ij})$ para cada acción a_i . Así, a_i se define como la opción que da lugar a la consecuencia c_{i1} si sucede θ_{i1} , a la consecuencia c_{i2} si sucede θ_{i2} , y así sucesivamente, y puede expresarse como:

$$a_i = \{c_{i1} | \theta_{i1}, c_{i2} | \theta_{i2}, \dots, c_{ij} | \theta_{ij}, \dots, c_{im_i} | \theta_{im_i}\} \quad (5)$$

La probabilidad de un suceso incierto θ_{ij} , es decir, la verosimilitud de la ocurrencia de ese suceso θ_{ij} , cuando se toma la decisión a_i , bajo ciertas condiciones C; es una medida sobre una escala (0,1), representada por $\Pr(\theta_{ij} | a_i, C)$. Para obtener estos valores, es posible cuantificar la información disponible mediante una medida de probabilidad (una medida de la incertidumbre que cumple las leyes aditiva y multiplicativa que forman parte del concepto matemático de probabilidad). Por lo tanto, la unidad de probabilidad se distribuye entre los m_i sucesos relevantes y de estos solamente uno tendrá lugar. Estas distribuciones de probabilidad se describen, en el caso discreto, mediante el conjunto de probabilidades:

$$0 \leq P(\theta_{ij} | a_i, C) \leq 1, \quad \sum_{j=1}^{m_i} P(\theta_{ij} | a_i, C) = 1 \quad (6)$$

Y en el caso continuo mediante la densidad de probabilidad:

$$p(\theta_{ij} | a_i, C) \geq 0, \quad \theta \in \Theta_i, \quad \int_{\Theta_i} p(\theta_{ij} | a_i, C) d\theta = 1 \quad (7)$$

Por otro lado, algunas consecuencias serán preferibles a otras y será necesario incluir estas preferencias en el análisis, así como cuantificarlas (J. M. Bernardo, 2004). Con la necesidad de llevar a cabo esta cuantificación surge el concepto de función utilidad, que consiste en una función que representa las preferencias del sujeto ante distintas opciones. Cada consecuencia puede suponer un beneficio o una pérdida, es decir una utilidad, cuanto más positiva es la utilidad, mayor es el beneficio, cuanto más negativa, mayor es la pérdida o el perjuicio. Por lo tanto, a cada consecuencia c_{ij} le corresponderá un número que mida la utilidad $u(c_{ij})$. Para llevar a cabo esta asignación puede utilizarse cualquier escala o función utilidad que se considere conveniente, teniendo en cuenta que, debe ser la misma para todas las posibles consecuencias. Fue Daniel Bernouilli el que introdujo el concepto de utilidad definiéndola como el grado de satisfacción que se produce en un sujeto como consecuencia de obtener una ganancia o una pérdida, diferenciando entre valor (obtenido de forma objetiva) y utilidad, que representa un valor subjetivo (Juez Martel & Díez Vegas, 1997).

Así, la decisión a_i , en las condiciones C daría lugar a una utilidad $u(c_{ij})$ con una probabilidad $P(\theta_{ij} | a_i, C)$. En el caso finito, a la utilidad media de la decisión bajo ciertas condiciones C , se le denomina utilidad esperada. Para comprender este concepto tomaremos como punto de partida el concepto de *valor esperado*. El valor esperado, o esperanza, es aplicable a variables aleatorias que toman valores numéricos y se calcula, por definición, multiplicando cada valor por su probabilidad, y sumando; de esta forma, el valor esperado de X sería:

$$E[X] = \sum_x x \cdot P(x) \quad (8)$$

Si cada valor de la variable x representase un beneficio o una pérdida, se obtiene la utilidad esperada, que viene dada por:

$$UE(a_i|C) = \sum_{j=1}^{m_i} u(a_i, \theta_{ij})P(\theta_{ij} | a_i, C) \quad (9)$$

La obtención de un valor de utilidad esperada positiva significa la producción de beneficios; si es negativa se obtendrán pérdidas. Teniendo esto en cuenta, parece lógico escoger la opción que maximice la utilidad esperada, esto se conoce como principio de máxima utilidad. De forma alternativa, las preferencias del decisor pueden describirse utilizando una función de pérdida $l(c_{ij})$ que medirá los perjuicios producidos si se tomase la decisión a_i y tuviese lugar un suceso incierto θ_{ij} . Así, la decisión a elegir sería la que obtenga un menor valor de pérdida esperada (Juez Martel & Díez Vegas, 1997).

$$PE(a_i|C) = \sum_{j=1}^{m_i} l(a_i, \theta_{ij})P(\theta_{ij} | a_i, C) \quad (10)$$

El aspecto más importante de la teoría de la decisión consiste en la demostración de que el procedimiento descrito, es el único procedimiento de toma de decisiones compatible con unos pocos principios, especialmente intuitivos de comportamiento racional. Este procedimiento se resume en tres puntos:

- Cuantificación de la incertidumbre mediante probabilidades.
- Cuantificación de las preferencias del decisor a través de funciones de utilidad o pérdida.
- Selección de la alternativa que obtenga el máximo valor para la utilidad esperada (o el valor mínimo para la función de pérdida).

Es conveniente destacar que la teoría de la decisión no constituye una teoría descriptiva, puesto que no trata de describir la manera en la que las personas toman decisiones de forma habitual; sino de especificar la forma en que deberían tomarlas para evitar comportamientos inconsistentes o consecuencias indeseables. De hecho la teoría de decisión es una teoría normativa, que se basa en unos axiomas básicos o principios de

coherencia que definen un comportamiento racional, mostrando una forma de elegir entre diferentes alternativas coherente con estos principios. El objetivo de la teoría de decisión es poner de manifiesto las preferencias entre las posibles decisiones a partir de comparaciones más simples entre elementos más básicos que se incorporan al problema de decisión (J. M. Bernardo, 2004).

El modelo normativo establece que las decisiones óptimas deben cumplir un conjunto de criterios que permitan la extracción de probabilidades subjetivas y medibles. Siguiendo estas condiciones se asegura la consistencia de la decisión siempre que no se altere la situación de toma de decisión, ya que se considera que los problemas presentados en el marco formal no son triviales y que existen opciones simples que son comparables entre sí. Así, para que una decisión sea considerada racional debe cumplir con una serie de axiomas. En primer lugar, Von Neuman y Morgenstern (1975) establecen cuatro axiomas fundamentales. Posteriormente, Aguiar (2004) aumentó a seis los criterios racionales (Gallego, 2015):

1. *Compleitud*: Este axioma establece que ante dos alternativas, una ha de ser preferible a la otra o se produce la misma preferencia por ambas (actitud de indiferencia).
2. *Transitividad*: Supone que si una opción a_1 , es más deseable que a_2 , y esta a su vez es más deseable que a_3 , entonces a_1 siempre será más deseable que a_3 .
3. *Independencia de las alternativas irrelevantes*: Se considera que la elección entre opciones diferentes depende de la deseabilidad de sus consecuencias y no de la deseabilidad de consecuencias asociadas a otras opciones.
4. *Independencia de las consecuencias contrafácticas*: La preferencia por una acción estará definida por la consecuencia real y no por las consecuencias a las que podría haber dado lugar.
5. *Independencia con respecto a la ganancia esperada*: Para llevar a cabo la selección entre alternativas se tiene en cuenta la probabilidad de la ganancia, no se realiza en función de la ganancia mayor.
6. *Preferencia estricta mínima*: El último axioma establece que, entre un conjunto de consecuencias, una de ellas es siempre preferible ya que existen al menos dos consecuencias que no son igualmente deseables. No se podría llevar a cabo un problema de decisión si todas las posibles consecuencias son igualmente preferibles.

En problemas de decisión complejos o con grandes cantidades de datos surge la necesidad de un apoyo por parte de la técnica. Además de que no resulta práctico suponer que el personal sanitario realice un análisis cuantitativo de las decisiones a mano, es necesaria la

capacidad de procesar esas enormes cantidades de datos y ayudar a los expertos haciendo la selección de alternativas más fácil y confiable. Para alcanzar este objetivo es importante, además de obtener una decisión óptima, proporcionar una explicación completa de cómo y por qué se ha llegado ha seleccionado ésta. De esta forma, un experto puede verificar si la propuesta es apropiada o no.

Como ocurre en otras muchas áreas, los sistemas de ayuda a la decisión juegan un papel importante en la medicina, aunque es destacable su uso sobre todo en procesos de diagnóstico médico y en la selección del tratamiento idóneo puesto que, en estos casos, es especialmente importante seleccionar la mejor opción de forma efectiva y confiable. En la toma de decisiones conceptualmente simple, se deben tener en cuenta modelos que consideren la posibilidad de aprendizaje automático y para estas tareas el uso de los árboles de decisión resulta muy adecuado (Podgorelec, Kokol, Stiglic, & Rozman, 2002).

2.1.3. Árboles de decisión

Si se da el caso en el que tanto el conjunto de alternativas como sus correspondientes conjuntos de sucesos inciertos sean finitos, el problema de decisión puede ser esquematizado utilizando un *árbol de decisión*. Este esquema consiste en una red en forma de árbol en los que encontramos diferentes tipos de nodos, aunque se parte de un único nodo (*nodo raíz*). Los *nodos de decisión*, representados por cuadrados, de cada uno de ellos surgen las posibles acciones a llevar a cabo; por otro lado, los círculos representan *nodos aleatorios o de azar*, en los que el resultado no es controlado por el decisor, de este nodo surgirán los posibles sucesos inciertos, es decir, las posibles respuestas probabilísticas del paciente a la alguna acción tomada. Como se ha introducido anteriormente la alternativa a_i da lugar a la consecuencia c_{ij} , si sucede θ_{ij} ; las consecuencias se representan al final de la red, en algunos casos con un nodo en forma de triángulo o de rombo y otras veces simplemente se dibuja el enlace y en el extremo se anota la utilidad correspondiente, se trata del *nodo utilidad*. En la representación gráfica es habitual situar el nodo raíz (que puede ser un *nodo de decisión* o *de azar*) a la izquierda, y los hijos de cada nodo a la derecha de éste; por tanto, los *nodos de utilidad* aparecen en el extremo de la derecha. Los problemas de decisión reales involucran una sucesión de decisiones consecutivas, el uso de los árboles de decisión permite simplificarlos mediante un análisis repetido de estructuras simples como la descrita en la Figura 2.1. De esta forma el proceso de toma de decisiones puede verse como una secuencia de pasos en los que el decisor seleccionará un camino a través de esta red de eventos y acciones plausibles (J. M. Bernardo, 2004; Shortliffe et al., 1979).

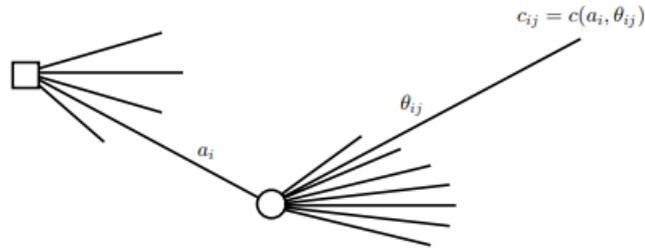


Figura 2.1: Árbol de decisión cualitativo (J. M. Bernardo, 2004).

Aunque nos encontramos en una situación de incertidumbre ya que los sucesos que componen cada uno de los conjuntos Θ_i son inciertos, puesto que no es posible saber cuál de ellos tendrá lugar, los posibles sucesos inciertos, no son, de forma general, igualmente verosímiles. La existencia de datos sobre dichos sucesos puede permitir la asociación de probabilidades específicas con cada una de las opciones del árbol. La realización de esta asociación es una etapa importante en el desarrollo de un árbol de decisión. Para obtener información sobre la relativa verosimilitud de los sucesos inciertos relevantes se puede llevar a cabo una medida de probabilidad que la describa. Una vez conocida la probabilidad asociada a cada uno de los sucesos inciertos, $P(\theta_{ij} | a_i, C)$, y definida la función utilidad, que asocia a cada consecuencia un valor según su deseabilidad, $u(c_{ij})$; el problema de decisión queda completamente planteado. Se introducen estos valores en el árbol de decisión (Figura 2.2), y la solución del problema resulta prácticamente inmediata.

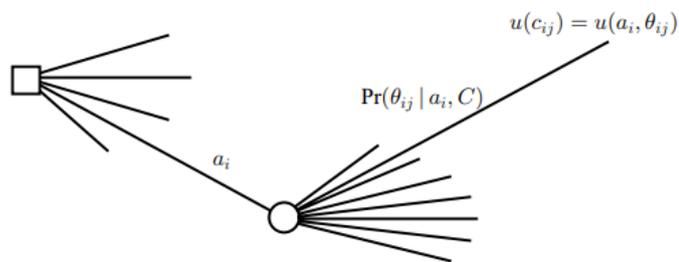


Figura 2.2: Árbol de decisión cuantificado (J. M. Bernardo, 2004).

La utilidad correspondiente a un *nodo aleatorio* en el árbol de decisión es el promedio de las utilidades de las ramas que parten de él, ponderando con la probabilidad de cada uno de ellos. Y la utilidad correspondiente a un *nodo de decisión* es el máximo de las utilidades de sus ramas, puesto que la mejor decisión para este nodo es aquella rama cuyo valor de utilidad sea mayor. Este proceso se repite de derecha a izquierda a través del árbol de decisión. Por lo tanto, finalmente, la decisión óptima de un problema de decisión bajo unas condiciones C es aquella decisión $a(C)$ que obtiene un mayor valor de utilidad esperada entre las opciones o alternativas consideradas en el problema, es decir (J. M. Bernardo, 2004):

$$a(C) = \arg \sup UE(a_i|C), \quad a_i \in A \quad (11)$$

Por otro lado, la determinación de la función de utilidad para una persona o colectivo es una tarea complicada. Los primeros estudios de teoría de la decisión aplicada al ámbito médico asignaban valores de utilidad usando una escala que asignaba a 0 el peor resultado, 100 al mejor y valores de 0 a 100 para los demás resultados según su gravedad. Este método fue criticado porque las unidades de medida eran arbitrarias y variaban según los extremos escogidos.

Por esta razón, se diseñaron otros métodos que utilizaban datos objetivos, como la supervivencia a corto plazo (expresada en porcentajes) o la no morbilidad, días de hospitalización o de baja, etc. En algunos casos se incluyen además, los gastos económicos derivados del tratamiento. Sin embargo, una de las variables que se ha empleado con más frecuencia es la esperanza de vida del paciente (en años). Aunque, para que realmente sea representativo este valor, muchos investigadores consideran necesario tener en cuenta la calidad de vida esperada, surge así el concepto de la esperanza de vida en salud (*quality adjusted life-expectancy*, en inglés), que se obtiene a partir de la multiplicación del tiempo que va a vivir el paciente y la calidad de vida que va a tener (Juez Martel & Díez Vegas, 1997).

2.2. Análisis de supervivencia

En la investigación clínica y epidemiológica el análisis de supervivencia se ha convertido en una herramienta imprescindible, prueba de ello es el gran número de artículos que incorporan alguno de sus métodos. El análisis de supervivencia estudia el tiempo entre dos eventos de interés, por ejemplo el período de tiempo que se produce entre el tratamiento de una enfermedad determinada y una recaída (Gómez & Cobo, 2004). La ventaja que ofrecen estas técnicas es que permiten llevar a cabo una generalización del análisis de respuestas binarias (sí/no; fallecido/ vivo, etc.), incluyendo el tiempo de seguimiento, es decir, el tiempo transcurrido desde el inicio del seguimiento hasta producirse la respuesta o hasta el final del seguimiento, si la respuesta no se ha producido. Además, este tiempo que se analiza se puede valorar en condiciones muy flexibles, porque la duración del período de observación puede ser muy diferente para cada individuo. Es muy común que durante un estudio existan pacientes que lo abandonen (por diferentes causas) antes de presentar el evento en cuestión, obteniendo solo información parcial (censura) de la variable de interés. El conjunto de técnicas estadísticas para el análisis de supervivencia tiene como objetivo incorporar la información de los individuos censurados, para ello son necesarias dos variables: el tiempo de seguimiento del sujeto y una variable binaria que se asocie con la producción o no del evento (San José, Pérez, & Madero, 2009).

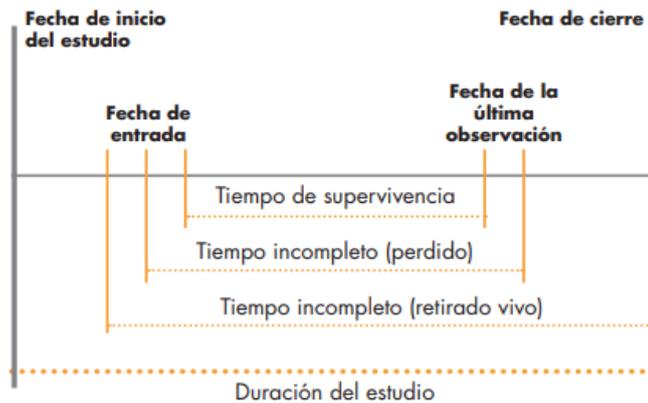


Figura 2.3: Esquema general de un análisis de supervivencia (San José et al., 2009).

Por lo tanto, en este tipo de análisis las variables de interés son del tipo ‘tiempo entre dos eventos’; estas variables presentan dos características principales: la asimetría y la censura. La asimetría se produce debido a que la variable tiempo solo se desplaza en una dirección. En la mayoría de casos ni la media, ni la desviación típica, ni la distribución normal definen bien el tiempo de supervivencia (Gómez & Cobo, 2004). Las Figuras 2.3 y 2.4 muestran el esquema general y temporal de un análisis de supervivencia, respectivamente. Por otro lado, la variable tiempo necesita un largo período para ser observada en su totalidad, si el tiempo de seguimiento finaliza antes de producirse el evento se considera al paciente censurado. El período de seguimiento se define por la fecha de inicio y cierre, que serán diferentes para cada individuo, para los pacientes censurados el tiempo de seguimiento se computa como incompleto o perdido. Este período puede acabar por diferentes razones (Fernández, 1995):

- El sujeto decide no seguir con el estudio y lo abandona.
- En el caso de estudiar la supervivencia global, el paciente muere por otra causa no relacionada con el evento de interés.
- El estudio termina antes de aparecer el evento.

En el análisis de supervivencia, el análisis de los datos se puede llevar a cabo mediante técnicas paramétricas y no paramétricas. Estos métodos se diferencian en que la distribución del tiempo sea conocida (paramétricas) o no (no paramétricas). Las más utilizadas son las no paramétricas ya que, en la mayoría de casos, no se tiene conocimiento completo de dicha distribución, y éstas permiten considerar el carácter secuencial de los datos (San José et al., 2009).

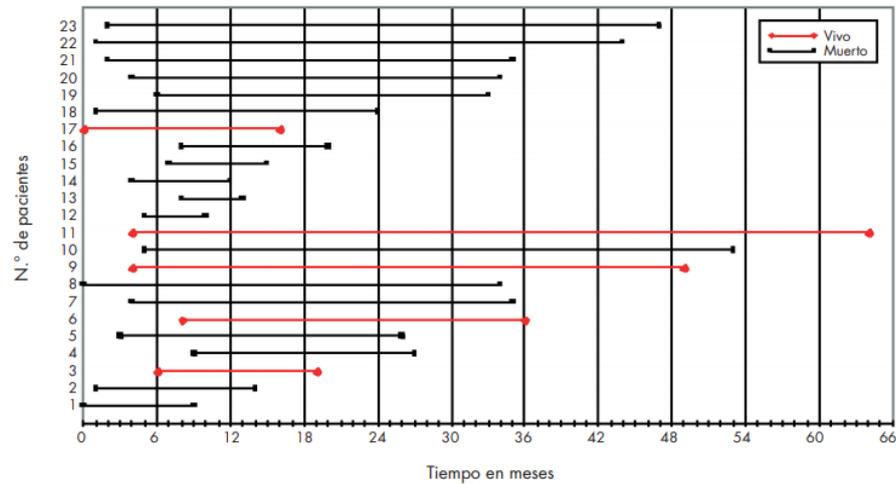


Figura 2.4: Esquema temporal de un análisis de supervivencia (San José et al., 2009).

2.2.1. Función de supervivencia

Para el análisis de tiempos de vida o períodos libres de enfermedad se utiliza la función de supervivencia, que se obtiene para cada instante de tiempo y permite el cálculo de la probabilidad de que un sujeto sobreviva al mismo, es decir, que no ocurra el evento de interés en un período de tiempo específico t , que puede expresarse como $S(t) = P(T > t)$.

Para la obtención de curvas de supervivencia, en general se usan el análisis actuarial o el método de Kaplan-Meier, ambos métodos no paramétricos. En primer lugar, el método actuarial calcula, en un período de tiempo, la proporción de individuos que superan dicho intervalo sin que se produzcan episodios de interés respecto al número total de individuos que inician el periodo (sujetos en los que no se ha producido el evento en intervalos de tiempo previos), como se muestra en la Figura 2.5. La desventaja de este método aparece para casos perdidos durante un intervalo, se considera entonces que dichos sujetos han estado en riesgo durante la primera mitad del intervalo. Por otro lado, el método de Kaplan-Meier permite suplir este inconveniente actualizando la estimación de la función de supervivencia cada vez que se produce un nuevo evento (Gómez & Cobo, 2004).

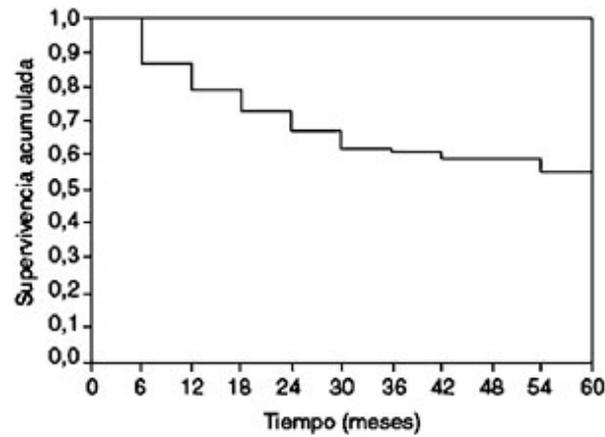


Figura 2.5: Ejemplo de curva de supervivencia obtenida a través del método actuarial (Arribalzaga, 2007).

La curva de supervivencia de Kaplan-Meier (KM) se define como la probabilidad de sobrevivir en un período de tiempo determinado mientras se considera el tiempo en muchos intervalos pequeños. En este análisis se consideran tres supuestos. En primer lugar, se asume que en cualquier momento los pacientes censurados tienen las mismas perspectivas de supervivencia que los que siguen en observación. En segundo lugar, se considera que las probabilidades de supervivencia son las mismas para los sujetos reclutados al principio y al final del estudio. Por último, se considera que el evento ocurre a la hora especificada, lo que crea problemas en condiciones en las que el evento sería detectado en un examen regular, ya que, en realidad, solo se sabe que el evento ocurrió entre dos reconocimientos. La supervivencia estimada puede calcularse con mayor precisión si se realiza un seguimiento de los individuos con mayor frecuencia, a intervalos de tiempo tan breves como lo permita la precisión del registro. En la Figura 2.6 se muestra un ejemplo de curva KM. Se trata de gráficas escalonadas que comienzan con una supervivencia de 1 que se mantiene hasta el momento de producirse el primer evento, momento en el que la gráfica desciende en función del nuevo valor de supervivencia.

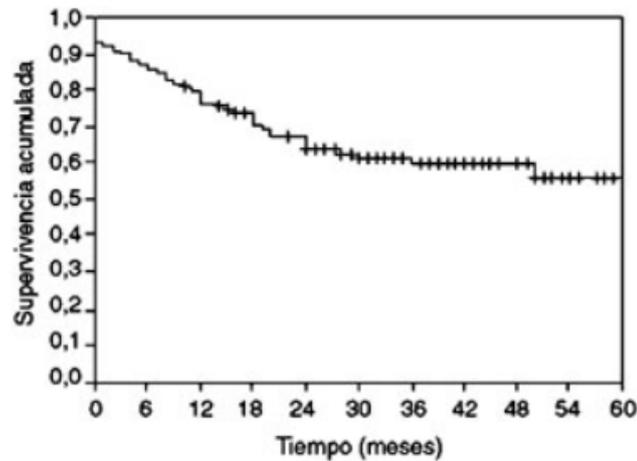


Figura 2.6: Ejemplo de curva de supervivencia de Kaplan-Meier (Arribalzaga, 2007).

La estimación de Kaplan-Meier también se denomina “estimación de límite de producto”, ya que se multiplican estas probabilidades sucesivas por cualquier probabilidad calculada anteriormente para obtener la estimación final (Goel, Khanna, & Kishore, 2010). Esta estimación viene dada por:

$$S(t) = \prod_{i:t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right) \quad (12)$$

Donde t_i son los distintos puntos de tiempo observados, d_i es el número de individuos que fallan en el tiempo y n_i es el número de sujetos en riesgo de fallar (es decir, en los que no se ha producido el evento) justo antes del tiempo t_i (Putter, Fiocco, & Geskus, 2007). La característica distintiva de este método reside en que la proporción acumulada que sobrevive se calcula para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente, ya que, aunque la supervivencia en un tiempo dado depende de la supervivencia en todos los períodos previos, la posibilidad de la misma en un período determinado es independiente de la probabilidad de supervivencia en el resto. Debido a ello, es especialmente útil en estudios con un número pequeño de pacientes (Arribalzaga, 2007).

2.2.2. Función de incidencia acumulada

Dentro del análisis de supervivencia existen métodos concretos para llevar a cabo un estudio de la probabilidad de fallo en un sujeto por diferentes causas. Para cada unidad a analizar se observa tanto el tiempo hasta el fallo, como el tipo de fallo. La característica más representativa de un modelo de riesgos competitivos es que cada sujeto se define por un par de variables (T, C) donde $T > 0$ es el tiempo hasta la ocurrencia del fenómeno de interés, y $C \in \{1, \dots, k\}$ recoge las posibles causas de fallo. La distribución de estas variables

puede ser totalmente definida utilizando el *riesgo de causa-específica* o la *función de incidencia acumulada*, $F(t)$. El riesgo de causa-específica representa la probabilidad de que ocurra un fenómeno por una causa específica k , entre todos los sujetos en riesgo en ese momento, se define como: (Gutiérrez, 2012).

$$\lambda_j(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(T < t + \Delta t, C = j | T \geq t)}{\Delta t} \quad j = 1, \dots, k \quad (13)$$

La función de incidencia acumulada de la causa k , se define como la probabilidad de fallar por dicha causa antes de un periodo de tiempo t , dicha función puede obtenerse a partir del riesgo de causa-específica, aplicando la siguiente fórmula:

$$F_j(t) = \int_0^t \lambda_j(u) S(u) du \quad (14)$$

El sumatorio de estas funciones para todas las causas, da como resultado la función de incidencia acumulada:

$$F(t) = P(T \leq t) = \sum_{j=1}^k F_j(t) \quad (15)$$

Por otro lado, en el análisis de supervivencia clásico se cumple que, la función de supervivencia $S(t)$ en un tiempo de vida (o libre de enfermedad), T , es la complementaria de la función de incidencia acumulada:

$$S(t) = 1 - F(t) \quad (16)$$

Esto no ocurre así en los métodos de riesgos competitivos y $S_j(t) \neq 1 - F_j(t)$. Por ejemplo, si se obtiene la función de sub-supervivencia por una causa específica j utilizando el estimador de Kaplan-Meier, la complementaria de ésta en algunos casos sobreestimaré la probabilidad de fallar debido a la causa j . Esto se debe a que si en un sujeto se produce el fenómeno de interés por una causa diferente a j , se tomará como un dato censurado y se asumirá que fallará por la causa j en algún momento futuro. Esta situación no tendría sentido, por ejemplo, si el individuo muere. Por lo tanto, se produciría una sobreestimación de los fallos (Gutiérrez, 2012).

En el ámbito clínico los estudios longitudinales, son, definitivamente, los que obtienen datos más precisos sobre la evolución de los sujetos, ya que permiten analizar el tiempo de forma más flexible que en la metodología clásica (Arnau G, 1996). Sin embargo, el análisis de supervivencia constituye un conjunto de técnicas sofisticadas con premisas que deben ser evaluadas por expertos. Gracias a la incorporación de profesionales en este campo este tipo de metodología el personal sanitario puede incluir las ventajas de estas técnicas en su trabajo clínico e investigador (Gómez & Cobo, 2004).

3 Metodología

Tal y como se ha comentado anteriormente, este trabajo se ha basado en la metodología de la teoría de la decisión bayesiana para el diseño de un árbol de decisión para el tratamiento del Carcinoma Ductal In Situ de mama. Se busca, además, la obtención de una respuesta individualizada, teniendo en cuenta características específicas de la paciente. Por ello, en primer lugar, se definen de manera generalizada las etapas llevadas a cabo para definir completamente dicho árbol de decisión:

- Definición del espacio de decisión de forma exhaustiva, mediante la enumeración de las diferentes alternativas de tratamiento, además, dichas alternativas deben garantizar que son excluyentes entre sí.
- Determinación de los sucesos inciertos asociados a las posibles decisiones, es decir, a los posibles tratamientos, que marcarán las consecuencias de éstos.
- Búsqueda en la literatura de información que aporte conocimiento para la resolución del problema, permitiendo la cuantificación de la verosimilitud de la ocurrencia de los sucesos.
- Definición de la función utilidad (o función pérdida) de las consecuencias y obtención de la utilidad (o pérdida) esperada cada una de las alternativas.
- Resolver el problema mediante la decisión que maximiza la utilidad esperada (o minimiza la pérdida esperada).
- Incorporación de características de la paciente que resulten de interés en cuanto a la eficacia del tratamiento, para obtener una respuesta individualizada.

3.1 Elaboración del espacio de decisiones

En primer lugar, en un problema de decisión resulta necesario definir el espacio de decisiones de forma exhaustiva. En este caso las decisiones a tomar constituyen las posibles etapas de tratamiento de la paciente. Para la identificación de éstas, se ha llevado a cabo una revisión de la guía de práctica clínica NCCN 2017 Versión 4 (Gradishar et al., 2018). Las dos alternativas generales de tratamiento para el CDIS son la mastectomía (y la tumerectomía (o terapia conservativa de mama). De forma más precisa, la mastectomía total se puede llevar a cabo con o sin biopsia del ganglio centinela y existe la opción de llevar a cabo una reconstrucción posterior de la mama, esta terapia está indicada para pacientes que presenten evidencia de extensión de la enfermedad. En cuanto a la segunda alternativa, consiste en la realización de una tumerectomía, o cirugía conservativa de mama (CCM); para estas pacientes la cirugía del ganglio centinela no está indicada.

Ante la ausencia de ensayos comparativos entre estas dos terapias en la literatura científica, se ha optado por el análisis del tratamiento local y las diferentes posibilidades en la terapia post-quirúrgica. En el caso de la tumorectomía la cirugía es menos agresiva y no resulta necesaria una reconstrucción de la mama, pero existe un mayor riesgo de recidiva. Para evitar estas contraindicaciones la guía NCCN 2017 Versión 4 plantea la posibilidad de tratar a la paciente con radioterapia tras la intervención. La dosis recomendada para la radioterapia, en general, es de 50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas (2 Gy por día en días laborables) en el isocentro o en el punto de intersección de los dos campos tangenciales.

Para la gestión de la enfermedad tras el tratamiento primario la NCCN también propone como terapia adyuvante la terapia endocrina con tamoxifeno. En general, se recomienda administrar una dosis de 20 mg diarios este tipo de terapia durante 5 años. Se definen así dos nodos de decisión consecutivos, el primero para las alternativas de tratar o no con radioterapia; y un segundo nodo que describe la posibilidad de administrar terapia endocrina o no a la paciente. Evidentemente, con este planteamiento se garantiza que las alternativas que definen cada nodo de decisión son excluyentes entre sí. En la Tabla 3.1 se describen las opciones de tratamiento.

Tratamiento primario	Radioterapia	Terapia endocrina	Opciones de tratamiento
Tumorectomía (TX)	Radioterapia (RT)	No	TX+RT
Tumorectomía (TX)	Radioterapia (RT)	Tamoxifeno (TAM)	TX+RT+TAM
Tumorectomía (TX)	No	Tamoxifeno (TAM)	TX+TAM
Tumorectomía (TX)	No	No	TX

Tabla 3.1: Definición de las posibles alternativas (tratamientos) a seleccionar.

3.2 Determinación del conjunto de sucesos inciertos

En el ámbito clínico los sucesos inciertos asociados a los problemas de decisión pueden tener distinta naturaleza. Estos sucesos inciertos marcarán las consecuencias de cada acción. Como se señala anteriormente, tras la tumorectomía existe un riesgo de recidiva de la enfermedad y las terapias posteriores se llevan a cabo con el objetivo de evitar este riesgo, por lo tanto, es lógico plantear como sucesos inciertos de interés en este problema que se produzca o no una recaída. Además se ha diferenciado entre diferentes tipos de recidivas, puesto que pueden producirse localmente (recidiva ipsilateral) o en la mama que no ha sido tratada (recidiva contralateral). Al mismo tiempo, se ha distinguido entre la posibilidad de que, en el caso de que se produzca una recidiva local, ésta sea invasiva o no.

Por otro lado, este tipo de tratamientos (sobre todo la terapia endocrina) se asocia con la posibilidad de sufrir determinados efectos adversos de diferente gravedad. La guía NCCN

señala como posibles eventos adversos en este contexto a la posibilidad de sufrir eventos musculoesqueléticos, fracturas, espasmos musculares, hipercolesterolemia, síntomas vasomotores y tromboembolismos. Se han tenido en cuenta tanto las fracturas como la posibilidad de sufrir tromboembolismo para desarrollar este árbol de decisión. Los sucesos inciertos asociados a las alternativas de decisión se recogen en la Tabla 3.2.

Eventos adversos	Recaída
Tromboembolismo	No
Fractura	Ipsilateral no invasiva
Ambos	Ipsilateral invasiva
Ninguno	Contralateral

Tabla 3.2: Definición de los posibles sucesos inciertos asociados a las alternativas de decisión.

3.3 Cuantificación de la verosimilitud de la ocurrencia de sucesos

Posteriormente, se ha llevado a cabo una revisión de la información publicada en la literatura acerca del CDIS y de la comparación entre sus posibles tratamientos a través de diferentes ECAR, ensayos controlados aleatorios randomizados, pudiendo destacarse los siguientes:

- *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Protocol B-17: Intraductal Carcinoma (Ductal Carcinoma In Situ).* En este estudio se lleva a cabo el seguimiento de pacientes diagnosticadas con CDIS que fueron asignadas aleatoriamente para ser tratadas con tumorectomía o tumorectomía y posterior radioterapia. El objetivo principal del estudio era la obtención de la supervivencia libre de eventos, definida por la presencia de cánceres de mama nuevos, ipsilaterales o contralaterales, metástasis regionales o distantes, y por la ausencia de muertes por causas distintas al cáncer (Fisher et al., 1993).
- *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Protocol B-24: Tamoxifeno en el tratamiento del CDIS.* Se trata de un ensayo clínico para evaluar el valor del tamoxifeno para el tratamiento de carcinoma intraductal no invasivo de mama. El objetivo específico de este protocolo es determinar si la tumorectomía y la irradiación postoperatoria del seno más la terapia prolongada con tamoxifeno son más efectivas que la tumorectomía y la irradiación del seno sin tamoxifeno para prevenir la aparición posterior de cánceres de mama ipsilaterales y contralaterales (Fisher et al., 1998).
- *Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand (UK/ANZDCIS): randomized controlled trial.* Estudio en el que, de nuevo, se intenta determinar la eficacia de la radioterapia y el tamoxifeno como tratamientos adyuvantes tras la

cirugía conservativa de mama (Houghton, 2003). Tanto en este, como en los estudios anteriores, los análisis fueron realizados con intención de tratar.

Basándonos en revisiones de estos estudios, se han asignado valores que midan la verosimilitud de que se produzcan los sucesos inciertos definidos para cada uno de los tratamientos. Para medir la probabilidad de los diferentes tipos de recidivas se ha obtenido la incidencia acumulada a los 10 años para cada una de ellas según la terapia aplicada, a través de los resultados de estudios de interés. La información utilizada se muestra a continuación, en la Figura 3.1, y 3.2 y en la Tabla 3.3.

En la Figura 3.1 y 3.2 aparecen los resultados a largo plazo de los ensayos NSABP B-17 y B-24, que muestran la recurrencia del CDIS y otros eventos de fracaso para el tratamiento con tumorectomía únicamente, tumorectomía y radioterapia o tumorectomía, radioterapia y tamoxifeno. La mediana de seguimiento fue de 207 meses para el ensayo NSABP B-17, en el que se incluyeron 813 pacientes. Para el NSABP B-24 la mediana de seguimiento fueron 163 meses, y el número de pacientes 1799 (Wapnir et al., 2011).

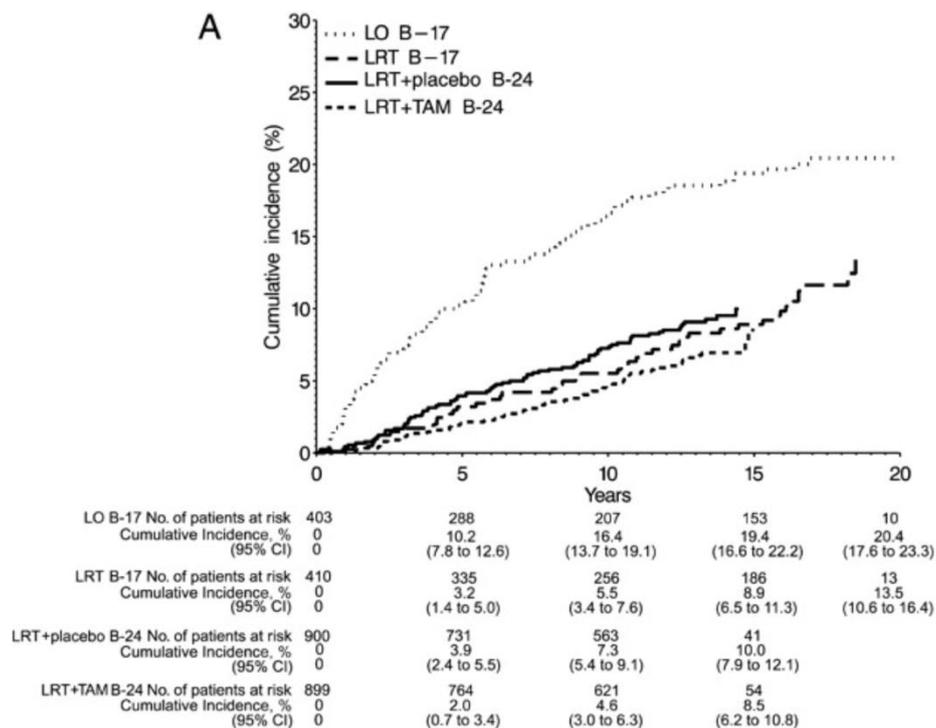


Figura 3.1: Efectos de la radiación y el tamoxifeno en la incidencia acumulada de eventos de cáncer de mama. A) Recurrencias invasivas ipsilaterales de tumores de mama (I-IBTR), los datos se muestran por ensayo (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [NSABP] B-17 y NSABP B-24) y tratamiento grupal de tumorectomía solamente (LO), tumorectomía seguida de radioterapia (LRT), y tumorectomía con radioterapia más 5 años de placebo (LRT + placebo) o tamoxifeno (LRT+TAM). CI = intervalo de confianza. (Wapnir et al., 2011).

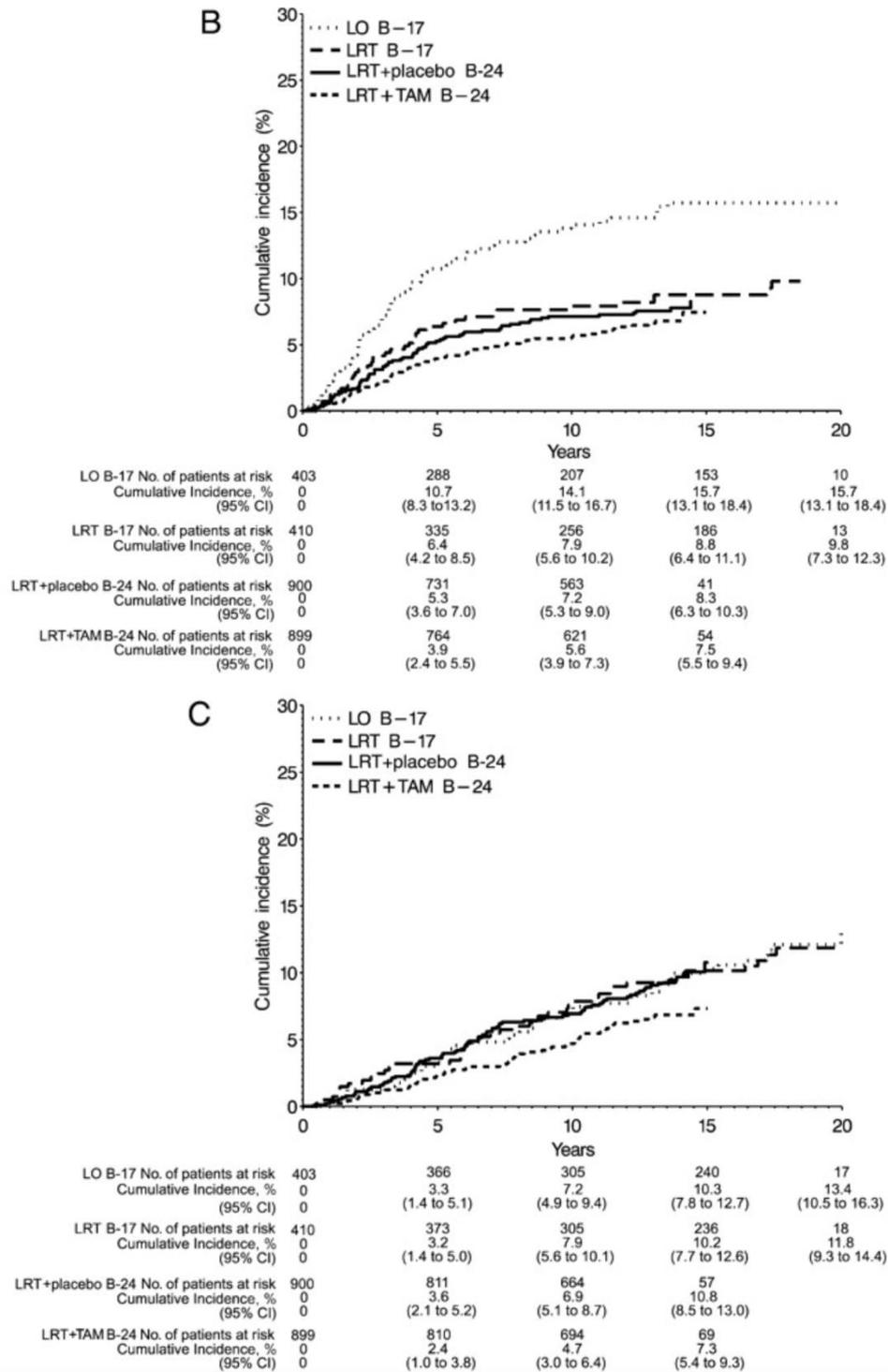


Figura 3.2: Efectos de la radiación y el tamoxifeno en la incidencia acumulada de eventos de cáncer de mama. B) carcinoma ductal in situ-ipsilateral de tumores de mama (DCIS-IBTR), los datos se muestran por ensayo (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [NSABP] B-17 y NSABP B-24) y tratamiento grupal de tumorectomía solamente (LO), tumorectomía seguida de radioterapia (LRT), y tumorectomía con radioterapia más 5 años de placebo (LRT + placebo) o tamoxifeno (LRT+TAM). CI = intervalo de confianza. (Wapnir et al., 2011).

La Tabla 3.3 recoge parte de los resultados obtenidos a largo plazo para el ensayo UK/ANZ DCIS. Los grupos de tratamiento se compararon con el modelo de riesgo proporcional de Cox para estimar HR, 95% CI y el p-valor entre grupos. Las estimaciones a 10 años y las curvas de tiempo hasta la recurrencia se obtuvieron con el método de Kaplan-Meier. En el ensayo se incluyó a 1694 mujeres y la mediana de seguimiento fue de 12,7 años (Cuzick et al., 2011).

	TAM	RT
Ipsilateral	0.132	0.026
Invasivo	0.057	0.009
No invasivo	0.075	0.017
Contralateral	0.031	0.011

Tabla 3.3: Incidencia de recidiva ipsilateral (invasiva y no invasiva) y contralateral tras 10 años de seguimiento según el tratamiento adyuvante administrado, tamoxifeno o radioterapia (Cuzick et al., 2011).

Una vez obtenidas las probabilidades de cada recaída para cada tratamiento, es posible estimar la probabilidad de no recaída, es decir, la supervivencia libre de eventos, para ello se tienen en cuenta la ecuación (15) y (16) descritas anteriormente.

$$F(t) = P(T \leq t) = \sum_{j=1}^k F_j(t) \quad (15)$$

$$S(t) = 1 - F(t) \quad (16)$$

Se garantiza entonces, que las distribuciones de probabilidad para un conjunto de sucesos inciertos relevantes Θ_i se describan siguiendo la ecuación (6).

$$0 \leq P(\theta_{ij} | a_i, C) \leq 1, \quad \sum_{j=1}^{m_i} P(\theta_{ij} | a_i, C) = 1 \quad (6)$$

Una vez han sido descritas las probabilidades de que se produzcan los sucesos inciertos que forman parte del conjunto de sucesos asociado a las recaídas, se ha llevado a cabo un proceso similar para determinar la incidencia de los posibles eventos adversos según el tratamiento aplicado. La Tabla 3.4 recoge la incidencia de eventos de tromboembolismo para pacientes tratados con tamoxifeno y un placebo. En la Tabla 3.5 se muestra la incidencia de fracturas en pacientes que han sido tratadas con tamoxifeno y que no lo han sido.

	Placebo	TAM
Ninguno	99.2%	98.2%
Trombosis venosa superficial	0.4%	0.6%
Trombosis venosa profunda	0.2%	1%
Embolismo pulmonar	0.1%	0.2%
No-fatal	0.1%	0.2%
Fatal	0%	0%

Tabla 3.4: Incidencia de diferentes grados de trombosis para pacientes que han sido tratados con tamoxifeno y pacientes que han recibido un placebo (Fisher et al., 1999).

Fracturas	Placebo	Tamoxifeno
Ninguna	92%	92,3%
Cualquier tipo	8%	7,7%

Tabla 3.5: Incidencia de fracturas en pacientes tratadas con tamoxifeno y pacientes tratadas con un placebo.

El cálculo de la probabilidad de que una paciente, tratada con terapia endocrina o no, presente ambos efectos adversos se realiza fácilmente a través del producto de la probabilidad de tromboembolismo y la probabilidad de fractura, ya que se trata de sucesos independientes entre sí. La probabilidad de que no acontezca ninguno de los efectos adversos (ni ambos a la vez) se obtiene de forma simple restando a la unidad la probabilidad de fracturas y la probabilidad de tromboembolismo, y sumándole la probabilidad conjunta de éstas.

3.4 Determinación de la función utilidad y de la utilidad de las consecuencias.

Para evaluar la utilidad de que la paciente sufra un efecto adverso se ha llevado a cabo una revisión de la literatura existente acerca de los diferentes índices desarrollados para medir la calidad de vida o QALYS. Se trata de un valor comprendido entre 0 y 1 donde 1 representa a un sujeto sano y el 0 se refiere a la muerte. El interés de estos índices reside en la necesidad de evaluar las intervenciones sanitarias en función del impacto económico y los resultados que éstas obtienen, en cuanto al estado de salud del paciente. En muchos problemas de decisión en el ámbito clínico el resultado obtenido no será realmente óptimo si solo se tiene en cuenta la supervivencia y no las repercusiones en la calidad de vida de un paciente al elegir entre varias opciones de tratamiento (Whitehead & Ali, 2010).

Existen diferentes métodos para obtener dichos índices, en muchos casos se describen a través de cuestionarios genéricos y estandarizados que tratan aspectos generales de la salud. Uno de los cuestionarios más generalizado es el EuroQol (EQ)-5D, a partir de este método se desarrolló 'A National Catalog of Preference-Based Scores for Chronic

Conditions in the United States' (Sullivan, Lawrence, & Ghushchyan, 2005), del que se han obtenido los índices EQ-5D asociados a nuestros eventos adversos de interés (tromboembolismos y fracturas), como se muestra en la Tabla 3.6.

Eventos adversos	Índice EQ-5D
Tromboembolismo	0.597
Fractura	0.775

Tabla 3.6: Índice de calidad de vida asociado a cada uno de los eventos adversos.

Los índices EQ-5D asociados al tromboembolismo y la fractura serán utilizados como un factor para obtener el valor de beneficio correspondiente a cada nodo de utilidad. Sin embargo, no existe un índice EQ-5D que califique la calidad de vida en pacientes que sufren tanto fracturas como tromboembolismo, el factor de utilidad para este tipo de pacientes se ha obtenido como el producto de los índices anteriores. Además, en pacientes que no sufren eventos adversos este factor tiene un valor de 1, referido a sujetos sanos. En la Tabla 3.7 se recogen los factores que permitirán ponderar la utilidad en función de los eventos adversos.

Eventos adversos	Factor de utilidad asociado
Tromboembolismo	0,597
Fracturas	0,775
Ambos	0,46275
Ninguno	1

Tabla 3.7: Factor asociado a cada tipo de recidiva para la obtención de la función utilidad.

A partir de los resultados obtenidos por los ensayos de Wapnir et al. y Cuzick et al., ambos en 2011, se ha distinguido entre los diferentes tipos de recaída un período de tiempo en el que el número de pacientes que han sufrido una recaída de ese tipo es significativo, estos valores se recogen en la siguiente tabla (Tabla 3.8) y permitirán la obtención de la función utilidad a partir de la calidad de vida ajustada por años.

Recaída	Invasiva	Factor de utilidad asociado
No	-	10
Ipsilateral	No invasivo	7
Ipsilateral	Invasivo	4
Contralateral	-	7

Tabla 3.8: Factor asociado a cada tipo de recidiva para la obtención de la función utilidad.

La función utilidad se obtiene para cada uno de los nodos de utilidad, que tendrá asociado tanto un tipo de evento adverso como un tipo de recaída, y asigna un valor a cada uno de esos nodos. Para la obtención de ese valor la función de utilidad desarrollada se calcula como el producto de la utilidad asignada al tipo de evento adverso que ha tenido lugar y la utilidad asociada al tipo de recaída que ha sufrido la paciente.

3.5 Resolución del árbol de decisión

Para obtener la decisión que maximiza la función utilidad, es necesario obtener la utilidad esperada asociada a cada conjunto de sucesos inciertos Θ_i , como se describe previamente en el apartado de ‘Teoría de la decisión Bayesiana y Análisis de supervivencia’, la utilidad esperada se define mediante la ecuación:

$$UE(a_i|C) = \sum_{j=1}^{m_i} u(a_i, \theta_{ij})P(\theta_{ij} | a_i, C) \quad (9)$$

En primer lugar, hay que tener en cuenta que el árbol de decisión se debe resolver de derecha a izquierda. Por lo tanto para cada conjunto Θ_i , cuyos componentes den lugar a un nodo utilidad (es decir, los conjuntos de sucesos inciertos que se encuentren a la derecha del árbol de decisión), se obtendrá el valor de utilidad esperada correspondiente. Dicho valor representará la utilidad del siguiente suceso incierto asociado (siguiente suceso por la izquierda), dicho de otra manera, el suceso incierto que daba lugar al conjunto para el que acabamos de calcular la utilidad esperada.

Por lo tanto, la fórmula (9) deberá aplicarse de forma sucesiva para cada uno de los conjuntos de sucesos inciertos, Θ_i , asociados a cada decisión, donde la utilidad de cada suceso será la utilidad esperada obtenida para el conjunto de sucesos inciertos que origina en el árbol de decisión y, que ha sido obtenida en la iteración anterior.

Sin embargo, en los nodos de decisión, que, evidentemente, no tienen un valor de verosimilitud asociado, se considera como utilidad para los nodos que se resuelven posteriormente, la máxima utilidad esperada obtenida, teniendo en cuenta cada una de las alternativas que se plantean en ese nodo, como se plantea en la fórmula (11):

$$a(C) = \arg \sup UE(a_i|C), \quad a_i \in A \quad (11)$$

Para llevar a cabo este análisis, la herramienta de software escogida ha sido Matlab® 2015b de The MathWorks, Inc. Se ha desarrollado una función que, dada una matriz de datos en cuyas columnas se recogen los valores de probabilidad de cada uno de los sucesos inciertos posibles según cada opción de tratamiento (una columna para las probabilidades de los eventos adversos y otra para las probabilidades de recaída), y una última columna con los valores asociados a cada uno de los nodos utilidad; la función obtiene la utilidad esperada para cada nodo de azar, en primer lugar para la recaída y posteriormente para los eventos adversos. Posteriormente, la función busca la utilidad máxima entre las obtenidas y

la asocia con el tratamiento al que corresponde, devolviendo el tratamiento y el valor de utilidad que se obtiene para éste.

De esta forma, finalmente se obtiene la alternativa (o sucesión de alternativas) que consiguen un mayor valor de utilidad, es decir, el tratamiento que ofrece un mayor beneficio ante los sucesos inciertos que pueden tener lugar.

3.6 Incorporación de características de la paciente para obtener una respuesta individualizada.

Dado que la *hazard ratio* (HR) representa el promedio de las razones de tasas instantáneas durante la duración de un estudio y describe la relación de probabilidades de producción del suceso entre dos grupos, resulta ideal para establecer las diferencias existentes entre las posibilidades de recaída de uno y otro tratamiento dadas ciertas variables de interés que tengan una relación estadísticamente significativa. Como en apartados anteriores, se ha llevado a cabo una revisión de la literatura, con el fin de exponer las características individuales de las pacientes que suponen una diferencia en la eficacia del tratamiento y cuantificar esta diferencia a través de HR. Las Tablas 3.6 y 3.7 muestran el riesgo de desarrollo de posterior cáncer de mama en pacientes diagnosticadas con CDIS según el grupo de tratamiento y el estado de los receptores de estrógeno.

ER positivo			
	<i>Placebo vs. Tamoxifeno</i>		
	HR	95% CI	p
Recaída ipsilateral			
No invasiva	0,58	0,415-0,81	0,0015
Invasiva	0,53	0,34-0,82	0,005

Tabla 3.9: Hazard ratio (HR), intervalo de confianza del 95% (95% CI) y p-valor para pacientes con ER+ tratadas con placebo o con tamoxifeno según los diferentes tipos de recaídas (Allred et al., 2012).

ER negativo			
	<i>Placebo vs. Tamoxifeno</i>		
	HR	95% CI	p
Recaída ipsilateral			
No invasiva	0,88	0,49-1,59	0,68
Invasiva	0,69	0,3-1,59	0,38

Tabla 3.10: Hazard ratio (HR), intervalo de confianza del 95% y p-valor para pacientes con ER- tratadas con placebo o con tamoxifeno según los diferentes tipos de recaídas (Allred et al., 2012).

A partir de los datos de estas tablas, se concluye que tanto para pacientes que presenten receptores de estrógenos positivos como negativos existe una disminución del riesgo de recaída para aquellas que sean tratadas con tamoxifeno en comparación con el grupo de placebo, sin embargo, esta disminución tan solo es estadísticamente significativa para pacientes con receptores de estrógenos positivos ($p=0.0015$ y $p=0.005$, para recaídas no invasivas e invasivas, respectivamente). Por esta razón solo se ha tenido en cuenta el HR obtenido para mujeres con ER+. Un HR de 0,58 para recaídas no invasivas supone que las pacientes tratadas con tamoxifeno tendrán un 42% menos de probabilidades de tener una recaída no inasiva en comparación con las que no sean tratadas con esta terapia endocrina. Del mismo modo, las pacientes tratadas con tamoxifeno tendrán un 47% menos de probabilidades de tener una recaída invasiva que las que fueron tratadas con un placebo. Por lo tanto, se han llevado a cabo estos ajustes en las probabilidades de recidiva invasiva y no invasiva para obtener la mejor opción de tratamiento para pacientes con ER+.

<i>Placebo vs. Tamoxifeno</i>		
	HR	p
≤50 años	0,62	0,09
> 50 años	0,78	0,36

Tabla 3.11: Efecto del tamoxifeno en pacientes por años en recidivas ipsilaterales, invasivas y no invasivas (Houghton, 2003).

La edad a la que se produce el diagnóstico de las pacientes de CDIS también resulta un factor pronóstico en la recurrencia de recaídas posteriores al tratamiento. En la Tabla 3.8 se muestra la relación de probabilidades de producción del suceso de recidiva en tratados con terapia endocrina frente a no tratados, a través de la hazard ratio.

De nuevo, tanto para el grupo de pacientes mayores de 50 años como para las menores de 50, se obtiene una reducción en la ocurrencia de recaída para el tratamiento con tamoxifeno. Aunque esta reducción tan solo es estadísticamente significativa para las pacientes con 50 años o menores en el momento del diagnóstico ($p=0.09$), es por esto que solo se tendrá en cuenta el HR obtenido para este grupo.

4 Resultados y discusión

A continuación se describen los resultados obtenidos durante la elaboración del presente trabajo relativo a la resolución del problema de decisión descrito para el tratamiento del CDIS mediante la utilización de un árbol de decisión bayesiana. Se expone el árbol de decisión elaborado y la alternativa de tratamiento óptima que obtiene para las diferentes situaciones analizadas.

4.1 Estructura del árbol de decisión

Como resultado de la revisión de la Guía de Práctica Clínica NCCN 2017 Versión 4 para el tratamiento del CDIS y tras considerar las posibilidades terapéuticas relevantes para éste, se ha seleccionado la cirugía conservativa de mama como tratamiento primario y se han planteado las alternativas que propone dicha guía como terapia adyuvante. Para la transformación de estos planteamientos en un problema de decisión se han recogido dichas alternativas en espacios de decisión que definirán los nodos de decisión del árbol, descritos en la Tabla 4.1.

Nodos de decisión	Conjunto de alternativas
Radioterapia	SÍ, NO
Terapia endocrina	TAM, NO

Tabla 4.1: Nodos de decisión que forman parte del AD.

La sucesión de dos nodos de decisión, compuestos por dos alternativas cada uno, podría describirse de igual forma como un único nodo de decisión formado por cuatro alternativas de decisión, que representarían los cuatro posibles tratamientos adyuvantes tras la tumorectomía, y se seguiría garantizando que se trata de sucesos excluyentes entre sí.

Estas alternativas de tratamiento, descritas como secuencias de decisiones, determinan la ocurrencia de una serie de sucesos inciertos a tener en cuenta en un problema de decisión, y que determinarán la utilidad de las alternativas. Los conjuntos de sucesos inciertos considerados como relevantes en este estudio determinan los nodos de azar que se incluyen en el diseño del árbol de decisión, dichos nodos y sus componentes se muestran en la Tabla 4.2.

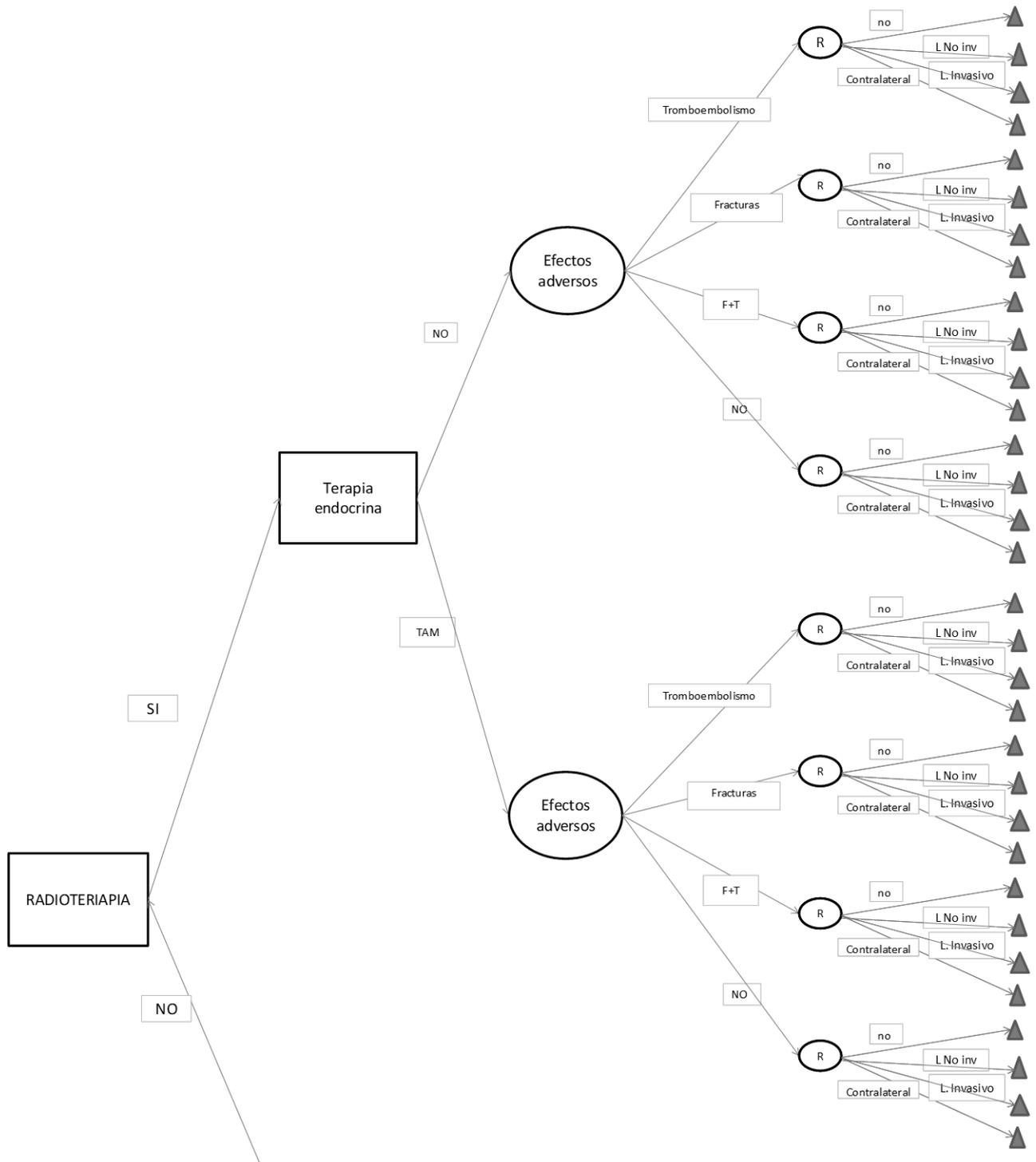
Nodos de azar	Conjunto de sucesos inciertos
Efectos adversos	Tromboembolismo, fracturas, ambas, ninguna
Recaída (R)	No, ipsilateral no invasiva, ipsilateral invasiva, contralateral

Tabla 4.2: Nodos de azar considerados en el diseño del AD.

Finalmente, se obtienen cuatro posibles tratamientos, descritos por los dos nodos de decisión. Como nodos inmediatamente posteriores a éstos se ha considerado, en el diseño del AD, en primer lugar el nodo de azar asociado a los eventos adversos. Aunque, en este caso, considerar antes o después los nodos de recaída o de azar en el diseño es irrelevante, puesto que tanto recaídas como eventos adversos son independientes y su probabilidad de ocurrencia vendrá marcada únicamente por el tratamiento escogido.

Cada uno de los sucesos inciertos que forman los nodos de eventos adversos estará asociado a un nodo de azar para las posibles recaídas; en el que se consideran las posibles recaídas. Por último, cada tipo de recaída estará asociada a un nodo utilidad. Es decir, que teniendo dos nodos de decisión con dos alternativas cada uno (4 tratamientos) y 2 nodos de azar con cuatro posibilidades cada uno (16 posibilidades), se describen finalmente 64 nodos de utilidad, definidos por el tratamiento administrado, el tipo de evento adverso sufrido, y el tipo de recidiva que se ha producido.

El AD diseñado tiene en cuenta tanto la posibilidad de recidiva como de eventos adversos para cuantificar la utilidad de cada uno de los tratamientos, la estructura de éste se muestra en la Figura 4.1.



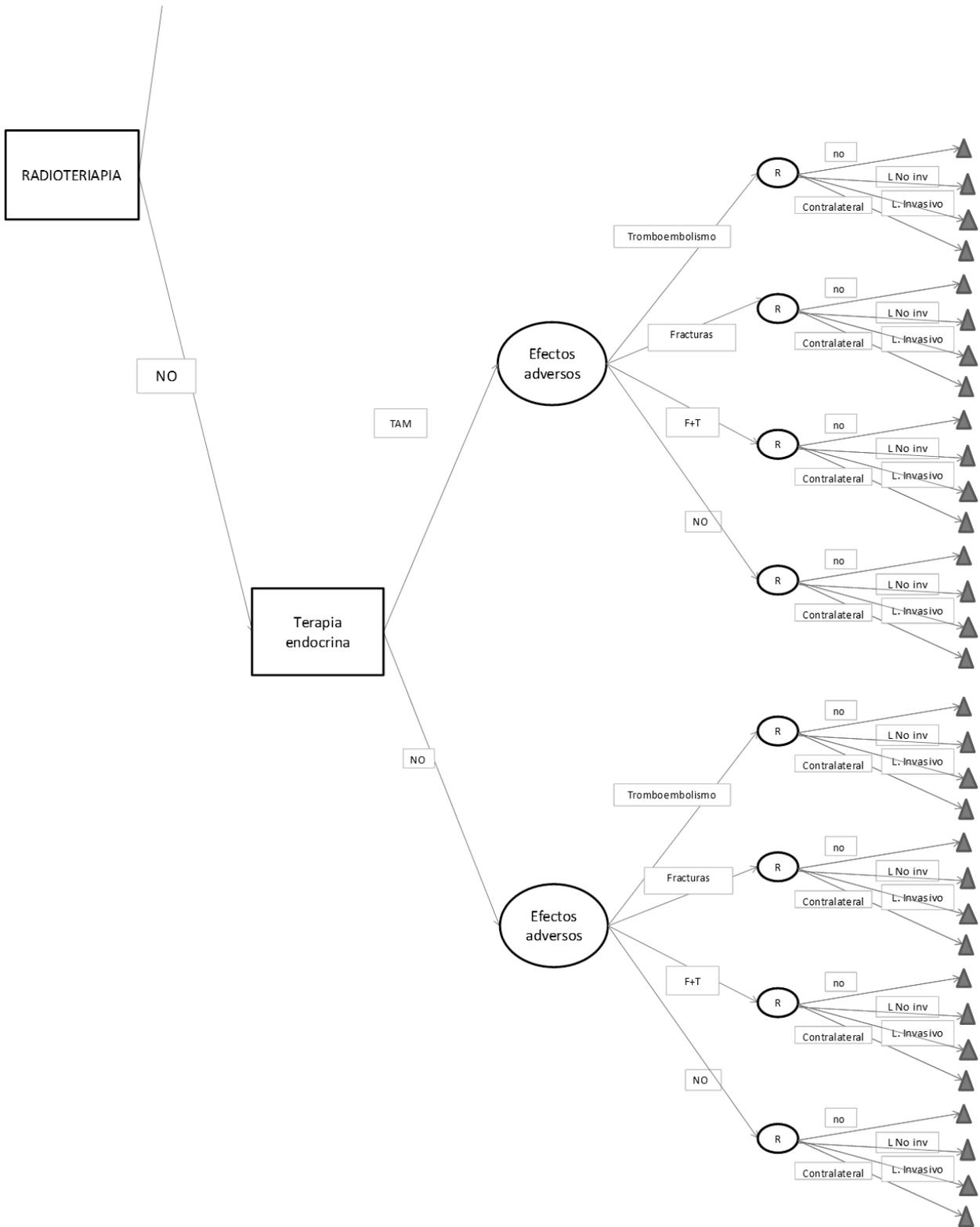


Figura 4.1: Árbol de decisión para el tratamiento de pacientes diagnosticadas con CDIS tratadas con tumorectomía.

4.2 Verosimilitud de los sucesos inciertos y utilidad

Los valores de verosimilitud asociados a cada suceso incierto representado en el árbol y necesarios para la obtención de la utilidad esperada, y por consiguiente para resolver el problema de decisión se han recogido en las Tablas 4.3 y 4.4. Como se indica en la metodología, los datos se han obtenido a partir de los resultados de diferentes ECAR en los que se comparan diferentes tratamientos del CDIS y sus consecuencias.

Cirugía	Terapia endocrina		Evento adverso	Incidencia
	Radioterapia			
TX	Sí	No	Tromboembolismo	0,01
TX	Sí	No	Fractura	0,08
TX	Sí	No	Ambos	0,0008
TX	Sí	No	Ninguno	0,9108
TX	No	No	Tromboembolismo	0,01
TX	No	No	Fractura	0,08
TX	No	No	Ambos	0,0008
TX	No	No	Ninguno	0,9108
TX	Sí	TAM	Tromboembolismo	0,018
TX	Sí	TAM	Fractura	0,077
TX	Sí	TAM	Ambos	0,001386
TX	Sí	TAM	Ninguno	0,906386
TX	No	TAM	Tromboembolismo	0,018
TX	No	TAM	Fractura	0,077
TX	No	TAM	Ambos	0,001386
TX	No	TAM	Ninguno	0,906386

Tabla 4.3: Valores de verosimilitud de ocurrencia para los conjuntos de sucesos inciertos asociados a los efectos adversos para cada una de las alternativas de tratamiento.

Cirugía	Terapia			Incidencia		Fuente
	Radioterapia	endocrina	Recaída	Invasivo		
TX	Sí	No	No	-	0,787	
TX	Sí	No	Local	No	0,079	
TX	Sí	No	Local	Sí	0,055	NSABP B-17 (Wapnir et al., 2011)
TX	Sí	No	Contralateral	-	0,079	
TX	No	No	No	-	0,623	
TX	No	No	Local	No	0,141	
TX	No	No	Local	Sí	0,164	
TX	No	No	Contralateral	-	0,072	
TX	Sí	TAM	No	-	0,851	
TX	Sí	TAM	Local	No	0,056	NSABP B-24 (Wapnir et al., 2011)
TX	Sí	TAM	Local	Sí	0,046	
TX	Sí	TAM	Contralateral	-	0,047	
TX	No	TAM	No	-	0,837	UK/ANZ
TX	No	TAM	Local	No	0,075	DCIS trial
TX	No	TAM	Local	Sí	0,057	(Cuzick et al., 2011)
TX	No	TAM	Contralateral	-	0,031	

Tabla 4.4: Valores de verosimilitud de ocurrencia para los conjuntos de sucesos inciertos asociados a las recaídas para cada una de las alternativas de tratamiento.

Para la resolución del árbol de decisión resulta necesario medir la utilidad o beneficio de la consecución de cada uno de los sucesos inciertos para cada tipo de tratamiento. Los nodos de utilidad reflejan el beneficio de la sucesión de decisiones escogida, teniendo en cuenta la utilidad del efecto adverso desencadenado (si se ha producido alguno) y la utilidad de que se haya producido una recaída o no y el tipo de recidiva. Estos valores se obtienen a partir de los factores de utilidad descritos en la metodología y se muestran en la siguiente tabla (Tabla 4.5).

Radioterapia	Terapia adyuvante	Efectos adversos	Recaída	Utilidad
Sí	No	Tromb.	No	5,97
Sí	No	Tromb.	Local	4,179
Sí	No	Tromb.	Local invasiva	2,388
Sí	No	Tromb.	Contralateral	4,179
Sí	No	Fracturas	No	7,75
Sí	No	Fracturas	Local	5,425
Sí	No	Fracturas	Local invasiva	3,1
Sí	No	Fracturas	Contralateral	5,425
Sí	No	T+F	No	4,62675
Sí	No	T+F	Local	3,238725
Sí	No	T+F	Contralateral	3,238725
Sí	No	Ninguna	No	10
Sí	No	Ninguna	Local	7
Sí	No	Ninguna	Local invasiva	4

Sí	No	Ninguna	Contralateral	7
Sí	Sí	Tromb.	No	5,97
Sí	Sí	Tromb.	Local	4,179
Sí	Sí	Tromb.	Local invasiva	2,388
Sí	Sí	Tromb.	Contralateral	4,179
Sí	Sí	Fracturas	No	7,75
Sí	Sí	Fracturas	Local	5,425
Sí	Sí	Fracturas	Local invasiva	3,1
Sí	Sí	Fracturas	Contralateral	5,425
Sí	Sí	T+F	No	4,62675
Sí	Sí	T+F	Local	3,238725
Sí	Sí	T+F	Local invasiva	1,8507
Sí	Sí	T+F	Contralateral	3,238725
Sí	Sí	Ninguna	No	10
Sí	Sí	Ninguna	Local	7
Sí	Sí	Ninguna	Local invasiva	4
Sí	Sí	Ninguna	Contralateral	7
No	Sí	Tromb.	No	5,97
No	Sí	Tromb.	Local	4,179
No	Sí	Tromb.	Local invasiva	2,388
No	Sí	Tromb.	Contralateral	4,179
No	Sí	Fracturas	No	7,75
No	Sí	Fracturas	Local	5,425
No	Sí	Fracturas	Local invasiva	3,1
No	Sí	Fracturas	Contralateral	5,425
No	Sí	T+F	No	4,62675
No	Sí	T+F	Local	3,238725
No	Sí	T+F	Local invasiva	1,8507
No	Sí	T+F	Contralateral	3,238725
No	Sí	Ninguna	No	10
No	Sí	Ninguna	Local	7
No	Sí	Ninguna	Local invasiva	4
No	Sí	Ninguna	Contralateral	7
No	No	Tromb.	No	5,97
No	No	Tromb.	Local	4,179
No	No	Tromb.	Local invasiva	2,388
No	No	Tromb.	Contralateral	4,179
No	No	Fracturas	No	7,75
No	No	Fracturas	Local	5,425
No	No	Fracturas	Local invasiva	3,1
No	No	Fracturas	Contralateral	5,425
No	No	T+F	No	4,62675
No	No	T+F	Local	3,238725
No	No	T+F	Local invasiva	1,8507
No	No	T+F	Contralateral	3,238725
No	No	Ninguna	No	10
No	No	Ninguna	Local	7
No	No	Ninguna	Local invasiva	4
No	No	Ninguna	Contralateral	7

Tabla 4.5: Valores de los nodos de utilidad.

4.3 Discusión

Una vez ha sido definido completamente el árbol de decisión, con una estructura definida y obtenidos las variables asociadas a cada uno de los nodos de interés, se procede a la obtención de la decisión que maximiza la función utilidad. Para ello, se ha distinguido entre distintas situaciones, obteniéndose el tratamiento óptimo para la población en general, sin incluir características de la paciente; el tratamiento óptimo según el estado de los receptores de estrógeno de la paciente, según el grupo de edad y teniendo en cuenta tanto el estado de los receptores de estrógeno como la edad.

Las variaciones introducidas en el árbol de decisión para obtener la mejor alternativa según las características individuales consideradas, consisten en considerar diferentes probabilidades de recaída según se consideren unas características u otras. Las nuevas probabilidades se obtienen a partir de la incidencia de recaída en la población general y los valores de HR estadísticamente significativos que comparan para cierto tipo de pacientes un tratamiento y otro. Estos nuevos valores de probabilidad de recaída que tienen en cuenta condiciones concretas de las pacientes se recogen en las siguientes tablas (Tabla 4.6, 4.7 y 4.8).

Radioterapia	Terapia endocrina	Recaída	Incidencia
Sí	No	No	0,787
Sí	No	Local	0,079
Sí	No	Local invasiva	0,055
Sí	No	Contralateral	0,079
No	No	No	0,623
No	No	Local	0,141
No	No	Local invasiva	0,164
No	No	Contralateral	0,072
Sí	TAM	No	0,89384
Sí	TAM	Local	0,03248
Sí	TAM	Local invasiva	0,02668
Sí	TAM	Contralateral	0,047
No	TAM	No	0,89244
No	TAM	Local	0,0435
No	TAM	Local invasiva	0,03306
No	TAM	Contralateral	0,031

Tabla 4.6: Incidencia de recaída para pacientes con ER+.

Radioterapia	Terapia endocrina	Recaída	Incidencia
Sí	No	No	0,787
Sí	No	Local	0,079
Sí	No	Local invasiva	0,055
Sí	No	Contralateral	0,079
No	No	No	0,623
No	No	Local	0,141
No	No	Local invasiva	0,164
No	No	Contralateral	0,072
Sí	TAM	No	0,88976
Sí	TAM	Local	0,03472
Sí	TAM	Local invasiva	0,02852
Sí	TAM	Contralateral	0,047
No	TAM	No	0,88716
No	TAM	Local	0,0465
No	TAM	Local invasiva	0,03534
No	TAM	Contralateral	0,031

Tabla 4.7: Incidencia de recaída para pacientes con 50 años o menos en el momento del diagnóstico.

Radioterapia	Terapia endocrina	Recaída	Incidencia
Sí	No	No	0,787
Sí	No	Local	0,079
Sí	No	Local invasiva	0,055
Sí	No	Contralateral	0,079
No	No	No	0,623
No	No	Local	0,141
No	No	Local invasiva	0,164
No	No	Contralateral	0,072
Sí	TAM	No	0,9163208
Sí	TAM	Local	0,0201376
Sí	TAM	Local invasiva	0,0165416
Sí	TAM	Contralateral	0,047
No	TAM	No	0,9215328
No	TAM	Local	0,02697
No	TAM	Local invasiva	0,0204972
No	TAM	Contralateral	0,031

Tabla 4.8: Incidencia de recaída para pacientes con ER+ y menores de 50 años.

Para la población general, las probabilidades de eventos adversos se muestran en la Tabla 4.3, las probabilidades de recaída en la Tabla 4.4 y las utilidades asociadas a cada nodo en la Tabla 4.5. Tras la introducción de estos valores en el árbol de decisión, se ha obtenido como alternativa óptima la que incluye tanto radioterapia como terapia endocrina con tamoxifeno tras la tumorectomía, con un valor de utilidad asociado de 9,2027.

En cuanto al segundo grupo, pacientes diagnosticadas con CDIS y ER+, los valores de probabilidad de los sucesos inciertos asociados a la recaída se recogen en la Tabla 4.6, para este grupo también se ha obtenido la combinación de radioterapia y tamoxifeno como mejor alternativa de tratamiento.

Para el grupo de pacientes de 50 años o menos se obtiene, de nuevo, como terapia que ofrece mayor utilidad esperada la suma de radioterapia y tamoxifeno. Sin embargo, la combinación de estas dos últimas características, es decir, mujeres de 50 años o menos que tengan ER+, genera como decisión con un beneficio esperado más alto la terapia endocrina con tamoxifeno tras una tumorectomía. Además, la utilidad esperada para este último grupo representa el beneficio esperado más alto entre los grupos de pacientes analizados. Las opciones de tratamiento óptimas para cada grupo y la utilidad esperada de cada una de estas se recogen en la Tabla 4.9.

	Tratamiento óptimo	Utilidad esperada
Pacientes en general	TX+RT+TAM	9,2027
Pacientes con ER+	TX+RT+TAM	9,3391
Pacientes ≤ 50 años	TX+RT+TAM	9,3676
Pacientes ≤ 50 años con ER+	TX+TAM	9,4946

Tabla 4.9: Tratamiento óptimo según diferentes características de la paciente y valor de beneficio esperado asociado.

Los resultados obtenidos confirman las diferencias existentes en cuanto al tratamiento idóneo de una paciente al tener en cuenta ciertos factores que influyen en la eficacia del tratamiento. El tamoxifeno reduce significativamente las probabilidades de recidiva en pacientes con ER+ y en pacientes menores de 50 años. Esta reducción implica que, para mujeres diagnosticadas con CDIS que cumplen con ambas características, la terapia con tamoxifeno tras la tumorectomía es especialmente efectiva para evitar la aparición de recidivas, haciendo que sea innecesario tratar además a estas pacientes con radioterapia. Llegar a esta conclusión genera diferentes ventajas, entre las que destaca especialmente evitar el sobretreatmento de la paciente y los posibles efectos adversos que se deriven de él. Por otro lado, la no administración de la radioterapia para este tipo de pacientes supone una disminución en los costes económicos asociados.

5 Conclusiones y líneas futuras

En este apartado se recogen las conclusiones a las que se ha llegado como resultado del desarrollo de este trabajo. Y, además, se incluyen las posibles líneas futuras de trabajo para su mejora.

5.1 Conclusiones

Como se ha comentado previamente, el cáncer de mama es una de las enfermedades con mayor incidencia en todo el mundo. En los últimos años, con el desarrollo de programas de cribado con mamografía, la incidencia del Carcinoma Ductal In Situ ha aumentado de forma significativa. Sin embargo, el tratamiento óptimo para este tipo de patología es incierto.

Para suplir esta problemática se ha considerado la teoría de la decisión, y, en concreto, el desarrollo de un árbol de decisión, como una metodología plausible para la búsqueda de un tratamiento óptimo para el DCIS que lleva a desafíos en la toma de decisiones de tratamiento para las mujeres y sus médicos. La teoría de la decisión promete ser un proceso que permite la elección de la opción más coherente entre opciones alternativas en ambiente de incertidumbre, como sucede en el ámbito clínico.

Para cumplir con estos objetivos se ha diseñado un árbol de decisión que, teniendo en cuenta la producción de efectos adversos y la posibilidad de recaída, suponga una herramienta útil en cuanto a la mejora y optimización del tratamiento del cáncer de mama.

Asimismo, se han incorporado a la herramienta desarrollada características de la paciente que permiten individualizar el proceso de toma de decisión, como lo son la edad y el estado de los receptores de estrógeno. El objetivo es la adaptación del tratamiento para evitar, en primer lugar una posible recaída y en segundo lugar, la administración de tratamientos innecesarios a las pacientes.

5.2 Líneas futuras

Con el objetivo de mejorar el proceso de toma de decisiones, resultaría interesante la incorporación de un mayor número de variables que permitan la obtención de una elección de tratamiento más precisa y exhaustiva. Un ejemplo de variables que podrían añadir valor a la elección de la terapia indicada sería la adición de un mayor número de características de la paciente que se relacionen de forma significativa con el fallo de tratamiento y la posibilidad de que desencadenen efectos adversos en éstas.

El desarrollo de estudios para la obtención de análisis multivariados que relacionen las características clínico-patológicas de las mujeres diagnosticadas con CDIS con el tratamiento y los efectos adversos de éstos resultaría de utilidad para alcanzar estos objetivos. Así como la adaptación de los posibles ensayos para generar resultados compatibles con la metodología de los árboles de decisión.

Por otro lado, para conseguir un análisis más completo se podrían considerar además, los costes asociados a los tratamientos, los días de hospitalización y de baja, y los costes que éstos suponen.

6 Referencias

- Allred, D. C., Anderson, S. J., Paik, S., Wickerham, D. L., Nagtegaal, I. D., Swain, S. M., ... Wolmark, N. (2012). Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(12), 1268–1273. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.0141>
- Antoni, S., Soerjomataram, I., Møller, B., Bray, F., & Ferlay, J. (2016). An assessment of GLOBOCAN methods for deriving national estimates of cancer incidence. *Bulletin of the World Health Organization*, 94(3), 174–184. <https://doi.org/10.2471/BLT.15.164384>
- Arnau G, J. (1996). *Métodos y técnicas avanzadas de análisis de datos en ciencias del comportamiento*. Universidad de Barcelona. Retrieved from https://books.google.es/books?id=VXlz3-Sxuh4C&pg=PA129&dq=análisis+de+supervivencia&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwistNeayu_eAhWUHsAKHdOyDRYQuwUINzAC#v=onepage&q=análisis de supervivencia&f=false
- Arribalzaga, E. B. (2007). Interpretación de las curvas de supervivencia. *Revista Chilena de Cirugía*, 59(1), 75–83. <https://doi.org/10.4067/S0718-40262007000100013>
- Berger, J. (2006). The Case for Objective Bayesian Analysis. *Bayesian Analysis*, 1(3), 385–402. <https://doi.org/10.1214/06-BA115>
- Bernardo, J. M. (2004). *Metodología Bayesiana para la Toma de Decisiones Informe Metodológico*. Retrieved from http://ec.europa.eu/environment/life/project/Projects/index.cfm?fuseaction=home.showFile&rep=file&fil=HADA_3_1_metodologia_control_actividades_portuarias.pdf
- Bernardo, J., & Smith, A. (2001). Bayesian Theory. *Measurement Science and Technology*, 12(2), 221–222. <https://doi.org/10.1088/0957-0233/12/2/702>
- Bertwistle, D., & Ashworth, A. (1999). The pathology of familial breast cancer: How do the functions of BRCA1 and BRCA2 relate to breast tumour pathology? *Breast Cancer Research: BCR*, 1(1), 41–47. <https://doi.org/10.1186/BCR12>
- Colleoni, M., Bagnardi, V., Rotmensz, N., Viale, G., Mastropasqua, M., Veronesi, P., ... Goldhirsch, A. (2010). A nomogram based on the expression of Ki-67, steroid hormone receptors status and number of chemotherapy courses to predict pathological complete remission after preoperative chemotherapy for breast cancer. *European Journal of Cancer*, 46(12), 2216–2224. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.04.008>
- Cuzick, J., Sestak, I., Pinder, S. E., Ellis, I. O., Forsyth, S., Bundred, N. J., ... George, W. D. (2011). Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *The Lancet Oncology*, 12(1), 21–29. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70266-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70266-7)
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359–E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- Fernández, P. (1995). *Investigación: Análisis de supervivencia Análisis de supervivencia*. Retrieved from www.fisterra.com
- Fisher, B., Costantino, J. P., Wickerham, D. L., Redmond, C. K., Kavanah, M., Cronin, W.

- M., ... Wolmark, N. (1998). Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 90(18), 1371–1388. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.18.1371>
- Fisher, B., Costantino, J., Redmond, C., Fisher, E., Margolese, R., Dimitrov, N., ... Kavanah, M. (1993). Lumpectomy Compared with Lumpectomy and Radiation Therapy for the Treatment of Intraductal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 328(22), 1581–1586. <https://doi.org/10.1056/NEJM199306033282201>
- Fisher, B., Dignam, J., Wolmark, N., Wickerham, D. L., Fisher, E. R., Mamounas, E., ... Oishi, R. H. (1999). Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *The Lancet*, 353(9169), 1993–2000. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)05036-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)05036-9)
- Gallego, J. P. (2015). *Teorías normativas y descriptivas de la toma de decisiones: un modelo integrador. Opción* (Vol. 31). Universidad del Zulia, Facultad Experimental de Ciencias, Oficina de Publicaciones Científicas. Retrieved from <http://www.redalyc.org/html/310/31045568046/>
- Goel, M. K., Khanna, P., & Kishore, J. (2010). Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. *International Journal of Ayurveda Research*, 1(4), 274–278. <https://doi.org/10.4103/0974-7788.76794>
- Gómez, G., & Cobo, E. (2004). *Análisis de supervivencia Puntos clave* (Vol. 3). Retrieved from <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2012/05/v3n4a203pdf001.pdf>
- Gradishar, W. J., Anderson, B. O., Balassanian, R., Blair, S. L., Burstein, H. J., Cyr, A., ... Shead, D. A. (2018). Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 16(3), 310–320. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0012>
- Graham, R., Mancher, M., Wolman, D. M., Greenfield, S., & Steinberg, E. (2011). *Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. National Academies Press (US). <https://doi.org/10.17226/13058>
- Greenes, R. A. (2014). *Clinical decision support: the road to broad adoption*. Elsevier/Academic Press.
- Gutiérrez, S. A. (2012). *Modelos de riesgos competitivos Proyecto Fin de Máster*. Retrieved from http://maestros.ugr.es/moea/pages/tfm-1112/memoria_susana_alba/
- Hartmann, L. C., Schaid, D. J., Woods, J. E., Crotty, T. P., Myers, J. L., Arnold, P. G., ... Jenkins, R. B. (1999). Efficacy of Bilateral Prophylactic Mastectomy in Women with a Family History of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 340(2), 77–84. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400201>
- Houghton, J. (2003). Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomized controlled trial. *The Lancet*, 362(9378), 95–102. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13859-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13859-7)
- Juez Martel, P., & Díez Vegas, F. J. (1997). *Probabilidad y estadística en Medicina: aplicaciones en la práctica clínica y en la gestión sanitaria*. Díaz de Santos. Retrieved from https://books.google.es/books?id=J12IRXENQ88C&dq=Concepto+de+valor+esperado+y+utilidad+esperada+El+concepto+de+valor+esperado+es+aplicable+a+variables+aleatorias+que+toman+valores+numéricos,+es+decir,+una+distribución+de+probabilidad+para+una+variable+aleatoria.+Se+calcula,+por+definición,+multiplican&lr=&hl=es&source=gbs_navlinks_s
- Luengo-Fernandez, R., Leal, J., Gray, A., & Sullivan, R. (2013). Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Elsevier*.

- Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147020451370442X>
- Monsalve Torra, A. E. (2017). Sistemas de ayuda a la decisión clínica en enfermedades de diagnóstico complejo, 1. Retrieved from <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=67662>
- NCI. (2015). Riesgo de muerte por cáncer de seno es bajo después de diagnóstico de carcinoma ductal in situ - National Cancer Institute. Retrieved August 21, 2018, from <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2015/cdis-riesgo-bajo>
- Olshausen, B. A. (2004). *Bayesian probability theory*. Retrieved from <http://www.rctn.org/bruno/npb163/bayes.pdf>
- Page D, J. H. (1993). *Carcinoma no infiltrante (in situ)*. In: *La Mama: Manejo Multidisciplinario de Las Enfermedades Benignas Y Malignas*. Retrieved from <http://www.divisionmedica.es/medicina/1962-la-mama-tomo-2-manejo-multidisciplinario-de-las-enfermedades-benignas-y-malignas-9789500602525.html>
- Park, H. S., Kim, H. Y., Park, S., Kim, E.-K., Kim, S. Il, & Park, B.-W. (2013). A nomogram for predicting underestimation of invasiveness in ductal carcinoma in situ diagnosed by preoperative needle biopsy. *The Breast*, 22(5), 869–873. <https://doi.org/10.1016/J.BREAST.2013.03.009>
- Perry, S., Kowalski, T. L., & Chang, C.-H. (2007). Quality of life assessment in women with breast cancer: benefits, acceptability and utilization. *Health and Quality of Life Outcomes*, 5, 24. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-5-24>
- Podgorelec, V., Kokol, P., Stiglic, B., & Rozman, I. (2002). Decision Trees: An Overview and Their Use in Medicine. *Journal of Medical Systems*, 26(5), 445–463. <https://doi.org/10.1023/A:1016409317640>
- Putter, H., Fiocco, M., & Geskus, R. B. (2007). Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Statistics in Medicine*, 26(11), 2389–2430. <https://doi.org/10.1002/sim.2712>
- Romero, L., Klein, L., Ye, W., Holmes, D., Soni, R., Silberman, H., ... Silverstein, M. J. (2004). Outcome after invasive recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *The American Journal of Surgery*, 188(4), 371–376. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2004.06.034>
- Rudloff, U., Jacks, L. M., Goldberg, J. I., Wynveen, C. A., Brogi, E., Patil, S., & Van Zee, K. J. (2010). Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(23), 3762–3769. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.8847>
- San José, B., Pérez, E., & Madero, R. (2009). *Métodos estadísticos en estudios de supervivencia*. Retrieved from <http://www.apcontinuada.com>
- Senra Varela, A. (2002). *El Cáncer: epidemiología, etiología, diagnóstico y prevención*. Elsevier. Retrieved from <https://www.casadellibro.com/libro-el-cancer-epidemiologia-etilogia-diagnostico-y-prevencion/9788481746396/836745>
- Shortliffe, E. H., Buchanan, B. G., & Feigenbaum, E. A. (1979). Knowledge engineering for medical decision making: A review of computer-based clinical decision aids. *Proceedings of the IEEE*, 67(9), 1207–1224. <https://doi.org/10.1109/PROC.1979.11436>
- Silverstein, M. J., Poller, D. N., Waisman, J. R., Colburn, W. J., Barth, A., Gierson, E. D., ... Slamon, D. J. (1995). Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet (London, England)*, 345(8958), 1154–1157. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7723550>
- Sim, I., Gorman, P., Greenes, R. A., Haynes, R. B., Kaplan, B., Lehmann, H., & Tang, P.

- C. (2001). Clinical Decision Support Systems for the Practice of Evidence-based Medicine. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 8(6), 527–534. <https://doi.org/10.1136/jamia.2001.0080527>
- Soeteman, D. I., Stout, N. K., Ozanne, E. M., Greenberg, C., Hassett, M. J., Schrag, D., & Punglia, R. S. (2013). Modeling the effectiveness of initial management strategies for ductal carcinoma in situ. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(11), 774–781. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt096>
- Sullivan, P. W., Lawrence, W. F., & Ghushchyan, V. (2005). A National Catalog of Preference-Based Scores for Chronic Conditions in the United States. *Medical Care*, 43(7), 736-749. Retrieved from https://www.jstor.org/stable/3768375?casa_token=jTxBwsAYJeIAAAAA:MAiUHEu o2a3ulStSdgjCypJdK8hNer2E4A4yCF6moyeDbImquTCeWVPo_CUigaJ45MP32YY YMK4hObtoiMZI1wuSbPS5GSDXd4amYJhyG3cbif7ibd4&seq=1#metadata_info_tabs_contents
- Wapnir, I. L., Dignam, J. J., Fisher, B., Mamounas, E. P., Anderson, S. J., Julian, T. B., ... Wolmark, N. (2011). Long-Term Outcomes of Invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrences After Lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 Randomized Clinical Trials for DCIS. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 103(6), 478–488. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr027>
- Werkhoven, E. van, Hart, G., Tinteren, H. van, Elkhuisen, P., Collette, L., Poortmans, P., & Bartelink, H. (2011). Nomogram to predict ipsilateral breast relapse based on pathology review from the EORTC 22881-10882 boost versus no boost trial. *Radiotherapy and Oncology*, 100(1), 101–107. <https://doi.org/10.1016/J.RADONC.2011.07.004>
- Whitehead, S. J., & Ali, S. (2010). Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *British Medical Bulletin*, 96(1), 5–21. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldq033>
- Worni, M., Akushevich, I., Greenup, R., Sarma, D., Ryser, M. D., Myers, E. R., & Hwang, E. S. (2015). Trends in Treatment Patterns and Outcomes for Ductal Carcinoma In Situ. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(12), djv263. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv263>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1: Tasas estimadas de incidencia de cáncer de mama en mujeres, por edad, en todo el mundo en 2012 (Antoni, Soerjomataram, Møller, Bray, & Ferlay, 2016).	3
Figura 1.2: Costos de la atención sanitaria del cáncer de mama por persona (en euros) en los países de la Unión Europea en 2009, por categoría de servicio de atención sanitaria (cuidados primarios, atención ambulatoria, atención de accidentes y emergencias, cuidado hospitalario y medicamentos). Fuente (Luengo-Fernandez et al., 2013).	5
Figura 1.3: Incidencia y mortalidad del cáncer de mama según la edad en el Reino Unido (McPherson, Steel, & Dixon, 2000).	7
Figura 1.4: Representación del CDIS (NCI, 2015).	8
Figura 2.1: Árbol de decisión cualitativo (J. M. Bernardo, 2004).	22
Figura 2.2: Árbol de decisión cuantificado (J. M. Bernardo, 2004).	22
Figura 2.3: Esquema general de un análisis de supervivencia (San José et al., 2009).	24
Figura 2.4: Esquema temporal de un análisis de supervivencia (San José et al., 2009).	25
Figura 2.5: Ejemplo de curva de supervivencia obtenida a través del método actuarial (Arribalzaga, 2007).	26
Figura 2.6: Ejemplo de curva de supervivencia de Kaplan-Meier (Arribalzaga, 2007).	27
Figura 3.1: Efectos de la radiación y el tamoxifeno en la incidencia acumulada de eventos de cáncer de mama. A) Recurrencias invasivas ipsilaterales de tumores de mama (I-IBTR), los datos se muestran por ensayo (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [NSABP] B-17 y NSABP B-24) y tratamiento grupal de tumorectomía solamente (LO), tumorectomía seguida de radioterapia (LRT), y tumorectomía con radioterapia más 5 años de placebo (LRT + placebo) o tamoxifeno (LRT+TAM). CI = intervalo de confianza. (Wapnir et al., 2011).	32
Figura 3.2: Efectos de la radiación y el tamoxifeno en la incidencia acumulada de eventos de cáncer de mama. B) carcinoma ductal in situ-ipsilateral de tumores de mama (DCIS-IBTR), los datos se muestran por ensayo (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [NSABP] B-17 y NSABP B-24) y tratamiento grupal de tumorectomía solamente (LO), tumorectomía seguida de radioterapia (LRT), y tumorectomía con radioterapia más 5 años de placebo (LRT + placebo) o tamoxifeno (LRT+TAM). CI = intervalo de confianza. (Wapnir et al., 2011).	33

Figura 4.1: Árbol de decisión para el tratamiento de pacientes diagnosticadas con CDIS
tratadas con tumerectomía..... 43

LISTA DE TABLAS

Tabla 3.1: Definición de las posibles alternativas (tratamientos) a seleccionar.....	30
Tabla 3.2: Definición de los posibles sucesos inciertos asociados a las alternativas de decisión.....	31
Tabla 3.3: Incidencia de recidiva ipsilateral (invasiva y no invasiva) y contralateral tras 10 años de seguimiento según el tratamiento adyuvante administrado, tamoxifeno o radioterapia (Cuzick et al., 2011).	34
Tabla 3.4: Incidencia de diferentes grados de trombosis para pacientes que han sido tratados con tamoxifeno y pacientes que han recibido un placebo (Fisher et al., 1999).	35
Tabla 3.5: Incidencia de fracturas en pacientes tratadas con tamoxifeno y pacientes tratadas con un placebo.....	35
Tabla 3.6: Índice de calidad de vida asociado a cada uno de los eventos adversos.	36
Tabla 3.7: Factor asociado a cada tipo de recidiva para la obtención de la función utilidad.	36
Tabla 3.8: Factor asociado a cada tipo de recidiva para la obtención de la función utilidad.	36
Tabla 3.9: Hazard ratio (HR), intervalo de confianza del 95% (95% CI) y p-valor para pacientes con ER+ tratadas con placebo o con tamoxifeno según los diferentes tipos de recaídas (Allred et al., 2012).	38
Tabla 3.10: Hazard ratio (HR), intervalo de confianza del 95% y p-valor para pacientes con ER- tratadas con placebo o con tamoxifeno según los diferentes tipos de recaídas (Allred et al., 2012).	38
Tabla 3.11: Efecto del tamoxifeno en pacientes por años en recidivas ipsilaterales, invasivas y no invasivas (Houghton, 2003).....	39
Tabla 4.1: Nodos de decisión que forman parte del AD.	40
Tabla 4.2: Nodos de azar considerados en el diseño del AD.	41
Tabla 4.3: Valores de verosimilitud de ocurrencia para los conjuntos de sucesos inciertos asociados a los efectos adversos para cada una de las alternativas de tratamiento.	44

Tabla 4.4: Valores de verosimilitud de ocurrencia para los conjuntos de sucesos inciertos asociados a las recaídas para cada una de las alternativas de tratamiento.....	45
Tabla 4.5: Valores de los nodos de utilidad.	46
Tabla 4.6: Incidencia de recaída para pacientes con ER+.	47
Tabla 4.7: Incidencia de recaída para pacientes con 50 años o menos en el momento del diagnóstico.....	48
Tabla 4.8: Incidencia de recaída para pacientes con ER+ y menores de 50 años.	48
Tabla 4.9: Tratamiento óptimo según diferentes características de la paciente y valor de beneficio esperado asociado.	49

Parte II

PRESUPUESTO

Índice del Presupuesto

1	Presupuesto	3
1.1	Costes de personal	3
1.2	Costes de materiales.....	3
1.3	Coste de elaboración del proyecto	4
	LISTA DE TABLAS DEL PRESUPUESTO	5

1 Presupuesto

A continuación se desglosará el presupuesto necesario para la ejecución de este proyecto, determinado por los recursos requeridos para su elaboración. Los recursos necesarios se pueden dividir en los costes de personal y en el coste de los materiales.

1.1 Costes de personal

Costes del personal			
Concepto	Unidades	Coste unitario	Coste total
Ingeniero Biomédico	300 h	17 €/h	5100 €
Total:			5100 €

Tabla 1.1: Costes del proyecto asociados al personal

1.2 Costes de materiales

Los costes de materiales engloban los recursos materiales necesarios para el desarrollo del proyecto, en ellos se incluyen un ordenador, el software Microsoft Office, ya que se ha trabajado con Microsoft Excel y Microsoft Word, y el software Matlab.

Costes de recursos materiales			
Concepto	Unidades	Coste unitario	Coste total
Ordenador	1 u	670,59 €/u	670,59 €
Licencia Matlab	1 año	800 €/año	800 €
Licencia Office	1 u	156,99 €/u	156,99 €
Total:			1627,58 €

Tabla 1.2: Costes del proyecto asociados a los recursos materiales.

1.3 Coste de elaboración del proyecto

Coste de elaboración del proyecto	
Concepto	Coste total
Coste personal	5100 €
Coste de recursos materiales	1627,58 €
Total:	6727,58 €

Tabla 1.3: Coste total de elaboración del proyecto.

Por lo tanto, el coste de desarrollo del presente proyecto es de 6727,58 €.

LISTA DE TABLAS DEL PRESUPUESTO

<i>Tabla 1.1: Costes del proyecto asociados al personal.....</i>	3
<i>Tabla 1.2: Costes del proyecto asociados a los recursos materiales.....</i>	3
<i>Tabla 1.3: Coste total de elaboración del proyecto.</i>	4