

6

## ¿SE JUSTIFICA EL CALCULO DE RIESGO POR EL MÉTODO DE GAIL EN LA POBLACIÓN VENEZOLANA?

Josepmilly Peña Colmenares,<sup>1</sup> Carmen C. García,<sup>2</sup> Yazmin Velásquez V.<sup>1</sup>, Leider Campos P.<sup>1</sup>, Álvaro Gómez R.<sup>1</sup>, Wladimir Villegas,<sup>1</sup> David José González Vargas<sup>3</sup> Douglas Angulo<sup>4</sup>

1. Cirujano General / Cirujano Oncólogo. Servicio Patología Mamaria. Servicio Oncológico Hospitalario (SOH-IVSS).2. Especialista en Genética Médica, Cátedra de Patología General y Fisiopatología, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina, UCV. 3. Cirujano General / Cirujano Oncólogo egresado de Servicio Oncológico Hospitalario IVSS.4. Douglas Angulo Licenciado en Escuela de Estadística y Ciencias Actuariales. Universidad Central de Venezuela(UCV).

Josepmilly del Valle Peña Colmenares : [josepmillyp@yahoo.com](mailto:josepmillyp@yahoo.com) CI 11.561.517 (**autor responsable**). Cirujano General / Cirujano Oncólogo. Médico Adjunto del Servicio de Patología Mamaria del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS).Caracas-Venezuela. Máster en Patología Mamaria – Senología 2012.Barcelona(España).Especialista Universitario en Senología y Patología Mamaria. Madrid 2009. ORCID 0000-0002-1114-6289

Carmen Cristina García [carcrig@gmail.com](mailto:carcrig@gmail.com). Médico especialista en Genética Médica. Cátedra de Patología General y Fisiopatología, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina, UCV. ORCID 0000-0002-7889-9445

Yazmin José Velásquez Velásquez: [yjv\\_ve@hotmail.com](mailto:yjv_ve@hotmail.com) Cirujano General / Cirujano Oncólogo.Médico Adjunto del Servicio de Patología Mamaria del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS).Caracas-Venezuela. ORCID 0000-0003-3307-2564

Leider Arelis Campos Pino: [leiderac@gmail.com](mailto:leiderac@gmail.com) Cirujano General / Cirujano Oncólogo. Médico Adjunto del Servicio de Patología Mamaria del Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. (Caracas-Venezuela). ORCID 0000-0002-0907-8467.

Álvaro Gómez Rodríguez: [gomezalvaro579@gmail.com](mailto:gomezalvaro579@gmail.com) Cirujano General / Cirujano Oncólogo. Médico Adjunto y Jefe del Servicio de Patología Mamaria del Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Máster en Patología Mamaria – Senología Barcelona(España)2004.Cursante Doctorado Escuela de Salud Pública. Universidad Central de Venezuela. ORCID 0000-0003-3740-0238

Wladimir José Villegas Rodríguez: [wladimirjvillegasr@gmail.com](mailto:wladimirjvillegasr@gmail.com) Cirujano General / Cirujano Oncólogo. Médico Adjunto del Servicio de Patología Mamaria del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS).Caracas-Venezuela.ORCID 0000-0001-8999-9751.

David González V: [djqv2000@hotmail.com](mailto:djqv2000@hotmail.com) Cirujano General / Cirujano Oncólogo egresado de Servicio Oncológico Hospitalario IVSS..ORCID 0000-0001-8071-3139.

Douglas José Angulo Herrera.Licenciado en Escuela de Estadística y Ciencias Actuariales.Universidad Central de Venezuela.(Caracas-Venezuela). ORCID 0009-0003-5506-0297

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la precisión del modelo de Gail en mujeres que ya tienen un diagnóstico de cáncer de mama del servicio de patología mamaria del SOH-IVSS en el periodo 2004-2014. Comparar la precisión del modelo de Gail en mujeres  $>$  y  $\leq$  de 40 años con diagnóstico de CM. **Método:** descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, se revisaron 830 historias de pacientes con diagnóstico de CM, entre 2004-2014. **Resultados:** La edad media para el diagnóstico de la enfermedad fue de 46 años  $\pm$  13; edad menarquía (EM) fue de 13 años  $\pm$  2 ; edad del primer parto (EPP) 22 años  $\pm$ 5, con antecedente de biopsia(BP) 32  $\pm$  11, el porcentaje de familiares con antecedentes primario de CM reportó (APCM) 9,3%. Únicamente el 41 % de las mujeres con diagnóstico de CM reportó Gail  $>$ 1,67 (Gail positivo). En la regresión logística dicotómica que relaciona Gail positivo con las variables independientes se observó: mayor probabilidad de Gail positivo si la EM  $<$  11 años( $P<0,036$ ), APCM( $P=0,005$ ), BP( $P=0,007$ ), EPP 25-29 años( $P=0,019$ ). Al estratificar por edad a diferencia del análisis bivariado las mujeres mayores de cuarenta años tienen mas probabilidad de Gail positivo EM  $<$ 11 años( $P=0,008$ ), APCM( $P=0,001$ ), BP( $P=0,025$ ) al compararlas con las mujeres de menor edad, la EPP entre los 25-29 años fue estadísticamente significativo para ambos grupos; sin embargo la probabilidad fue mayor en las mujeres menores ( $P=0,008$ ). **Conclusiones:** no hay evidencia concluyente para considerar que el modelo de Gail sea aplicable a mujeres venezolanas debido a su baja precisión ya que solo identificó el 41 % de las pacientes que tenían CM como alto riesgo(AR); no obstante cuando se analizan los factores por separado encontramos mayor probabilidad de Gail positivo con significancia estadística en EM  $<$ 11 años, APCM, BP y la EPP 25-29 años; al estratificarlos por edad observamos que la EPP 25-29 años en las mujeres con cuarenta años o menos aumenta la probabilidad de un Gail positivo. Es necesario desarrollar nuevos modelos de estimación de riesgos que se adapte a nuestra población femenina.

**Palabras clave:** modelo de Gail, cáncer de mama, mujeres jóvenes, factor de riesgo

## SUMMARY

**Objective:** To evaluate the accuracy of the Gail model in women who already have a diagnosis of breast cancer from the SOH-IVSS breast pathology service in the period 2004-2014. To compare the accuracy of the Gail model in women  $>$  and  $<$ 40 years with a diagnosis of MC. Method: descriptive, retrospective, cross-sectional, 830 records of patients diagnosed with BC were reviewed between 2004-2014. **Results:** The mean age for diagnosis of the disease was  $46 \pm 13$  years; menarche age (ME) was  $13 \text{ years} \pm 2$ ; age at first birth (EPP)  $22 \pm 5$  years, with a history of biopsy (BP)  $32 \pm 11$ , the percentage of relatives with a primary history of BC reported (APCM) 9.3%. Only 41% of women with a diagnosis of CM reported Gail  $>1.67$  (positive Gail). In the dichotomous logistic regression that related positive Gail with the independent variables, it was observed: greater probability of positive Gail if MS  $< 11$  years ( $P < 0.036$ ), APCM ( $P = 0.005$ ), BP ( $P = 0.007$ ), EPP 25-29 years ( $P = 0.019$ ). When stratifying by age, unlike the bivariate analysis, women over forty years of age are more likely to have a positive Gail in MS  $< 11$  years ( $P = 0.008$ ), APCM ( $P = 0.001$ ), BP ( $P = 0.025$ ) when compared with younger women, the EPP between 25-29 years was statistically significant for both groups; however, the probability was higher in younger women ( $P = 0.008$ ). **Conclusions:** there is no conclusive evidence to consider that the Gail model is applicable to Venezuelan women due to its low precision, since it only identified 41% of the patients who they had MC as high risk (RA); However, when the factors are analyzed separately, we found a higher probability of a positive Gail with statistical significance in EM  $< 11$  years, APCM, BP and EPP 25-29 years; When stratifying by age, we observed that the EPP 25-29 years in women aged forty or less increases the probability of a positive Gail. It is necessary to develop new risk assessment models that is adapted to our female population.

**Keywords:** Gail model, breast cancer, young women, risk factor

## Introducción

EL cáncer de mama (CM) es la patología oncológica más frecuente en mujeres con una alta tasa de morbilidad y mortalidad (1) ; las cifras presentadas por Globocan en el año 2020, correspondieron a un 15,5% de incidencia y 10,5% de las muertes por CM en Venezuela. La incidencia estandarizada por edad fue de 52,6 por 100 000 habitantes(2). \*Los únicos datos estadísticos de CM referidos al año 2020 son los publicados por Globocan, pues el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) que es el único órgano competente legalmente para publicar el boletín epidemiológico no lo ha realizado desde el año 2014, razón por la cual en este trabajo no se hizo la referencia actualizada sobre la morbilidad y mortalidad del CM en los últimos años.

Desde hace más de tres décadas se han descritos modelos de evaluación de riesgos que permiten estimar el riesgo absoluto del individuo para desarrollar CM e identificar a las mujeres de alto riesgo (AR), que a su vez permitan diseñar ensayos de prevención en subconjuntos de AR de la población, lo que redundará la selección de esfuerzos para la detección y prevención(3,4).

La estimación cuantitativa del riesgo es posible mediante la combinación de múltiples factores de riesgo (FR) en una expresión de riesgo comprensible. Los modelos de Gail y Claus son los modelos más utilizados para la estimación del riesgo cuantitativa(5). Gail et al.(3,6,7) describieron un modelo de evaluación de riesgos, que se centra principalmente en FR no genéticos con información limitada sobre la historia familiar. A pesar que han sido descritas limitaciones a este modelo de Gail (MG), fue uno de los primeros para la estimación de riesgo de CM; además de que este, fue diseñado originalmente para determinar la elegibilidad del ensayo de prevención del CM y desde entonces ha sido modificado y validado en diferentes entornos (3,6,8-9) .

Los modelos actuales pueden dar una estimación bastante precisa del riesgo de padecer la enfermedad, es decir se puede indicar a una mujer con suficiente grado de certeza si tiene un aumento de riesgo de por vida; sin embargo, es imposible dilucidar cuáles de las pacientes van o no a desarrollar el cáncer(5). Es por eso que en estos momentos se están incluyendo parámetros adicionales como la densidad mamográfica(10), diversos polimorfismos de nucleótido simple(11) y otros factores que tienen que ver con el estilo de vida, a fin de mejorar los algoritmos de estimación de riesgo, debe destacarse que en estos casos se necesitan más estudios en grandes cohortes de pacientes para validar todos estos

criterios.

Conviene recordar que cualquier herramienta de estimación de riesgo tienen sus limitaciones y si bien es cierto que en los últimos veinte años se han desarrollado diferentes modelos de riesgos de CM, la aplicación de estos, no es habitual en la práctica clínica en Venezuela por lo que a medida que su uso se haga más frecuente, podremos establecer pautas que se adecúen a nuestro entorno. En el caso de nuestro estudio somos conscientes que la estimación a través de esta herramienta se realizó en un grupo de pacientes que ya tienen un diagnóstico de CM, permitiéndonos evaluar la precisión del modelo de Gail (MG) y si este es factible de ser aplicado en nuestra población.

### **Objetivo General**

1) Evaluar la precisión del modelo de Gail (MG) en mujeres que ya tienen un diagnóstico de CM del Servicio de Patología Mamaria del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales(SOH-IVSS). 2) Comparar la precisión del MG en mujeres  $>$  y  $\leq$  de 40 años con diagnóstico de CM. 3) Analizar si las variables incluidas en MG: el antecedente primario de cáncer de mama (APCM), edad de la menarquía (EM), edad del primer parto (EPP), biopsia previa (BP); se asociaron a un mayor riesgo de CM.

### **Método**

Descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, 830 pacientes con diagnóstico de CM en el Servicio de Patología Mamaria del SOH-IVSS ,en el periodo 2004-2014 donde se incluyeron pacientes: con edad igual o inferior a cuarenta años y 2008-2012 con mujeres de cuarenta y un años en adelante, cuatrocientos quince (415) en cada grupo. La estimación del riesgo se realizó utilizando el modelo computarizado de Gail (12). Un riesgo de Gail  $>$  1,66% fue considerado de alto riesgo y lo denominaremos Gail positivo,  $\leq$  1,66 será considerado como Gail negativo. Los riesgos de CM de todos los pacientes se calcularon por separado utilizando el MG.

### **Análisis estadístico**

Se calculó la media y desviación estándar de las variables continuas, en el caso de las variables nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes. Para comprobar diferencias entre modelo GAIL entre raza blanca y negra, se aplicó la prueba de McNemar. La estimación de probabilidad de GAIL positivo se estimó mediante un modelo de regresión logística dicotómica, la validez del modelo se verificó usando el estadístico Hosmer-Lemeshow. El ajuste de intervalos de confianza al infinito se realizó mediante el procedimiento de Rindskopf. Se consideró un valor estadísticamente significativo si  $p < 0,05$ . Los datos fueron tabulados y procesados con SPSS 25.

## **Resultados**

Ochocientos treinta pacientes (830) cumplieron con los criterios de inclusión en el Servicio de Patología Mamaria del SOH-IVSS entre los años 2004 – 2014. La edad media para el diagnóstico de la enfermedad fue de 46 años  $\pm 13$  ; la edad media : en la menarquía fue de 13 años  $\pm 2$  ,EPP 22 años  $\pm 5$ , BP 32  $\pm 11$  ,el porcentaje de familiares con antecedentes de cáncer de mama (ACM) reportó 23% (191) y de estos el 40,3% en primer grado , antecedentes de otros cánceres 26,5% .Cabe destacar que de la totalidad de la muestra solo el 41% de las mujeres con diagnóstico de CM tenían un Gail  $> 1,66$ . El 92,2% de las pacientes con APCM ,el 72,2% con BP,54% de las pacientes con una EM  $< 11$  años y el 82,11 % EPP entre los 25-29 años tuvieron un Gail positivo.

### **Relación entre el Modelo de Gail y las diferentes variables.**

Notamos que al comparar pacientes con edad  $\leq 40$  y  $> 40$  años no se percibió diferencia entre un Gail positivo o negativo, no obstante el resto de los factores que incluye el MG como son la EM, APCM, BP, EPP todas obtuvieron significancia estadística, se incluyeron la presencia de otros familiares con otro tipo de cáncer donde no se encontró diferencia. (Tabla 1)

### **Gail y odds ratio análisis bivariado.**

Al realizar el análisis bivariado, y relacionar las variables independientes (EM, APCM, BP, EPP, otros) con el MG; se observó mayor probabilidad de un Gail positivo a menor

edad de la menarquía (<11 años OR: 2,01/p<0,001), APCM ( OR: 5,85/p<0,01), BP(OR: 1,79/p<0,006), EPP mayor 25 años (25-29 años OR: 4,48/p<0,007;  $\geq$  30 OR: 7,87/p<0,001) siendo todas las variables estadísticamente significativas ; sin embargo si la EM es a los 14 años o más(OR: 0,22/p<0,001),no existe antecedente de BP (OR: 0,47/p<0,039), EPP es menor o igual a los 24 años (OR: 0,21/p<0,008) la probabilidad de un Gail positivo disminuye 0,22 veces, 0,47 veces y 0,21 veces respectivamente. No se evidenció en el análisis bivariado asociación estadística entre el Gail positivo y la edad ( $\leq$  o  $>$  40 años). Se incluyeron otras variables como familiares en segundo grado con cáncer de mama y otros cánceres donde no se observó relación. (Tabla 2).

### **Modelo de Gail > y <40 años con y odds ratio análisis bivariado. (Tabla 3)**

Cuando se estratifican las pacientes por edad con punto de corte a los 40 años , llama la atención que en las mujeres con edad igual o inferior a los cuarenta años tienen más probabilidad de tener un Gail positivo (OR: 2,48 / p=0,001) cuando su menarquía es a los once años o menos a diferencia de las mujeres de cuarenta y un años o más donde no hubo asociación estadística (OR:1,55/ p=0,072).

Cabe destacar que las mujeres más jóvenes ( $\leq$ 40 ) que tenían un APCM (OR:7,47/ p=0,002) tuvieron 88% de probabilidades de un Gail positivo al compararlas con las mujeres mayores (OR:2,89 / p=0,002), siendo estadísticamente significativo; asimismo las mujeres  $\leq$  40 años a quienes se les había realizado una biopsia previamente por alguna patología tuvieron 2,32 veces más probabilidades de un Gail positivo(OR:2,32 / p=0,048). Otras de las variables que incluye el modelo de Gail es la EPP, y en tal sentido observamos que en la población estudiada cuando es mayor a los 30 años(EPP), en mujeres mayores de 40 años la probabilidad es de 7,14 veces más de tener un Gail positivo(p=0,001) ,incluso al compararla con las mujeres con 40 años o menos la probabilidad disminuye a 5,87 veces ( p=0,013). El análisis bivariado identificó que mientras menor es la EPP existe menos probabilidad de Gail positivo; siendo mayor la diferencia en mujeres  $>$  40 años, con asociación estadística (EPP 20-24 años OR:0,33 / p=0,002).

### **Regresión logística dicotómica que relaciona Modelo de Gail con variables independientes.**

Al realizar el análisis de regresión multivariable se evidencia que la EM <11 años, ACM, APCM, BP, EPP 25-29 años tienen respectivamente 3,98(p=0,036); 2,99 (p=0,014); 4,06 (p=0,005); 3,09(p=0,007) y 4,05(p=0,019) veces más probabilidad de tener un Gail positivo que las mujeres que tienen una EM > 11 años, que no tengan ACM, ni biopsia previa o que su EPP sea menor a los veinticinco años, todas estas variables tuvieron significancia estadística(Tabla 4).

### **Regresión logística dicotómica que relaciona Modelo de Gail con la edad ( $>$ y $\leq$ 40 años) .**

Cuando se comparó el modelo de Gail según la edad  $>$  o  $\leq$  40 años con las diferentes variables se demostró en el análisis de regresión dicotómica nuevamente que la EM  $\leq$  11 años (OR:5,05/p=0,008), APCM(OR:7,05/P=0,001), la BP (OR:4,67/P=0,025), tuvieron más probabilidad de Gail positivo en las mujeres de cuarenta y un años o más al compararlas con las mujeres menores, en todas estas variables hubo diferencia significativa en ambos grupos, menos en el antecedente de BP en menores de cuarenta años. No obstante, a pesar de que la EPP entre los 25-29 años también se halló significancia estadística, hubo más probabilidades de un Gail positivo en mujeres más jóvenes (Tabla 5). Cabe destacar que tan solo el 41% de nuestra población de estudio fue catalogado como alto riesgo, cuando se evalúan todos los factores utilizados en el cálculo reparamos que en nuestra revisión en el análisis bivariado y en el modelo de regresión multivariable existe diferencia significativa, en todos los factores que incluyen el Gail. No obstante en el modelo de regresión logística dicotómica al estratificar por edad a diferencia del análisis bivariado las mujeres mayores de cuarenta años tienen más probabilidad de Gail positivo, a menor EM, APCM, BP al compararlas con las mujeres de menor edad, la EPP entre los 25-29 años fue estadísticamente significativa para ambos grupos.

### **Discusión**

La precisión de un modelo de riesgo depende de la identificación de FR, de la estimación de los efectos de los FR en poblaciones específicas, del conocimiento de la historia médica, familiar y demográfica de las mujeres(13).Ahora bien ciertamente en el caso de Venezuela y América Latina debe tenerse presente su situación socio económica lo que justifica la

utilización de métodos que en el caso de los países desarrollados pudieran considerarse superados a la luz de los avances tecnológicos, tales como la inteligencia artificial. Esto es precisamente lo que ocurre con la aplicación del MG que puede resultar útil en el estudio de poblaciones como la venezolana.

En este orden de ideas cabe recordar que el algoritmo estadístico contenido en el MG fue desarrollado después de un gran estudio de detección de 280 000 mujeres entre 35 y 74 años de edad y ha sufrido ciertas modificaciones en el transcurso del tiempo, también ha sido sujeto a ciertas observaciones, como por ejemplo, no tuvo en cuenta las diferencias raciales o étnicas, las variantes genéticas de BRCA, el uso de tamoxifeno y las mujeres excluidas que ya tenían un diagnóstico confirmado de carcinoma ductal o lobular de mama in situ; empero el MG ha demostrado ser una herramienta razonable para estimar el riesgo de CM en mujeres blancas; otros investigadores posteriormente complementaron el modelo para proporcionar evaluaciones de riesgo precisas para mujeres afroamericanas, hispanas y asiáticas. Debemos recordar que en Venezuela la etnografía se caracteriza por ser el resultado de la mezcla de tres grupos étnicos (blancos, indios y negros), donde este método todavía no ha sido validado(5,13-15).

EL CM es una patología compleja, que resulta de una interacción de múltiples factores ambientales, hormonales, estilo de vida, además del genoma de cada individuo y a pesar que se consideran una amplia gamma de FR, en el 75% de los casos no pueden ser establecidos como el agente causal(16). Recordemos que la carcinogénesis resulta de una compleja combinación de factores entre el genoma y el huésped y la respuesta del cuerpo al DNA y daño celular (16-19).

Se ha descrito que la exposición a los estrógenos a través de los años y el aumento de ciclos ovulatorios que se relacionan con una EM temprana constituye un FR para CM (3,14,17,18), el embarazo a una edad precoz, también ha sido definido dentro de estos factores; especialmente antes de los 20 años se asocia con un riesgo notablemente reducido de CM(13,20); algunos investigadores han señalado que este efecto "protector" se observa solo en los embarazos que terminan en el nacimiento de un feto viable(5). En contraste, la nuliparidad y la edad mayor de 30 años en el primer parto vivo se asocian con un mayor riesgo de CM posterior(5,20).

El CM siempre ha sido considerado como una enfermedad multifactorial, otra variable que ha sido estudiada son los ACM, los cuales han sido referidos como FR no modificables, el riesgo de desarrollar la enfermedad está fuertemente asociado al número y tipo de familiares afectados, así como a la edad a las que éstas fueron diagnosticadas(5,13,20,21). En el presente estudio, el porcentaje de familiares con ACM reportó 23% y de estos el 40,3% en primer grado y tan solo 9,2% APCM del total de la muestra estudiada ; cabe destacar que el 92,2% de las pacientes que tenían APCM tuvieron un Gail positivo.

Es poca la literatura que reporta la evaluación de una herramienta de riesgo en pacientes que ya tienen un diagnóstico de CM. Pastor et al.(15) estimaron el riesgo a los 5 años de desarrollar CM mediante el modelo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Adaptation (NSABP) adaptación del modelo de Gail en 186 casos incidentes de CM , únicamente el 40% de las mujeres diagnosticadas de CM habrían sido identificadas como de AR mediante este método; de la misma forma Elif Ateş et al.(22) el método de análisis de riesgo no detectó el 67,48% de las pacientes ,similar a nuestra revisión, donde tan solo el 41% reportó Gail positivo, es decir que el 59% de nuestras pacientes según el MG no habrían sido seleccionadas antes del diagnóstico como mujeres de alto riesgo, si se compara con el riesgo promedio de la población de la misma edad.

### **Comparación del modelo de Gail en mujeres >0< de 40 años**

Escasos estudios han evaluado el MG en un entorno de detección de la población, Nickson et al.(23) utilizaron datos de 40,158 mujeres de 50 a 69 años que participaron en el programa Breast Screen de Australia, investigaron la asociación entre las puntuaciones de Gail y el futuro CM invasivo, comparando los resultados observados y esperados por los grupos clasificados de puntuación de Gail, este estudio confirma que el MG puede estratificar de manera efectiva a una población de 50 a 69 años de edad, según el riesgo de futuro CM invasivo.

Varios métodos de análisis de riesgo han sido identificados para determinar el riesgo de CM, los más comunes son. Gail y sus modificaciones, y el del Instituto Nacional del Cáncer (INC). Estos modelos se han encontrado para ser válidos en varios grupos raciales y étnicos europeo sin embargo alguno de ellos como el del INC no incluye mujeres menores

de 35 años (8,12,13).

Mackarem G et al.(24)evaluaron 124 pacientes menores de 40 años tratadas por carcinoma in situ y cáncer invasivo entre 1983 y 1995 comparando con otras dos cohortes de mujeres menores de 40 años , comprobó que el MG proporcionó poca información útil en este grupo de edad , no obstante al igual que nuestros resultados según el MG, el riesgo relativo(RR) para el desarrollo del CM aumenta a medida que disminuye la EM y el RR aumenta con la BP que ha tenido una mujer, pero el nivel de riesgo depende de si la paciente es mayor o menor de 50 años. En nuestra revisión, en el análisis bivariado las pacientes menores de 40 años que tuvieron una EM <11 años, APCM, BP tuvieron más probabilidades de un Gail positivo al compararlas con mujeres mayores (>40 años) a pesar que todas estas variables tuvieron significancia estadística en ambos grupos , en el modelo de regresión logística dicotómica la EPP entre los 25-29 años (OR: 9,57/P=0,008) en el caso de nuestro grupo de menor edad aumentó la probabilidad de un Gail positivo. Cabe destacar que no hubo diferencia significativa entre los dos grupos estudiados cuando nos referimos a la edad como punto de cohorte.

El MG se diseñó utilizando una población de casos y controles derivada del proyecto de detección de CM. En ese estudio, las mujeres menores de 40 años representaron solo el 3.8% de la población con CM, si a ello añadimos que la frecuencia de esta enfermedad en mujeres jóvenes en países desarrollados oscila entre 5-6% , mientras que en países en vías de desarrollo varía entre 18-20% esta podría ser una de las explicaciones del porqué este modelo, no ha sido validado en este subgrupo de pacientes (3,24-31).

Pareciera lógico pensar que todos los modelos de riesgos son aplicables a la población de mayor riesgo de CM, al igual que los diferentes programas de pesquisa; por tanto los trabajos o estudios en una población de mujeres menores a los cuarenta años, donde el porcentaje de CM no llega al 20% (26,30-34) nos llevaría a preguntarnos: ¿si, reforzaría la no validación del MG en este subgrupo de pacientes?, ¿Las mujeres jóvenes quedan fuera de la identificación y por lo tanto de la prevención?

## **Evaluación de riesgos**

La evaluación de riesgos es una tarea que debe ser realizada por aquellos que tienen un conocimiento profundo sobre los FR, el análisis de genealogía familiar, las estadísticas comparativas, las pruebas de susceptibilidad genética y la ciencia de la probabilidad(5).

El riesgo absoluto individual de CM no se calcula con frecuencia, pero se necesita para fines de manejo clínico adecuado para las mujeres (35). En la población venezolana desde el año 2009 (32) el CM ocupa la primera causa de morbilidad y mortalidad por cáncer en mujeres y a pesar que no existen registros actualizados, ni políticas de prevención, se necesitan métodos de estimación de riesgo que nos permitan predecir la probabilidad de un CM de una mujer con respecto a la población general.

Teniendo en cuenta que todas nuestras pacientes ya tenían diagnóstico de CM, el método de análisis de riesgo de Gail no pudo detectar el 59 % como AR, por lo que podríamos concluir que el modelo de Gail no parece ser aplicable a las mujeres venezolanas.

La evaluación de riesgos y la gestión de riesgos implican creencias tanto científicas como públicas, así como cuestiones de poder y confianza. Para los responsables políticos que están interesados en promover estrategias de educación e intervención para reducir los riesgos para la salud, es imperativo comprender las diferentes formas en que el público en general y los profesionales de la salud perciben los riesgos (13,36).

## **Utilidad del MG en la era de la inteligencia artificial.**

En las dos últimas décadas de investigación en CM se han focalizado en métodos de detección precoz y en búsqueda de nuevos tratamientos para esta enfermedad, pero a pesar de que se han producido avances significativos, el CM sigue siendo la primera causa de morbimortalidad en mujeres no solo en el país sino en el mundo (5,15). Uno de los más recientes avances científicos y tecnológicos es el desarrollo a nivel mundial de diferentes herramientas de inteligencia artificial para asistir al diagnóstico (cribado de detección, inteligencia artificial basada en diagnóstico asistido por computadora, control de imagen y reducción de dosis, correlaciones radiológica-patológica, etc), así como también para determinar la probabilidad de determinar el riesgo de las mujeres de sufrir CM (37,38). La validez del uso de estas herramientas ya sea de forma individual o en conjunción con los

métodos tradicionales de evaluación de riesgo, está en plena discusión en la actualidad. No obstante, en países como el nuestro, donde el deterioro progresivo de la economía , servicios sociales básicos, la crisis humanitaria agravada por la pandemia del COVID -19, las ausencias de políticas públicas en materia de salud ,retardan la llegada o el acceso de estas nuevas tecnologías por parte de los especialistas que ejercen sus funciones en los diferentes establecimientos sanitarios públicos y por consiguiente se demoran los beneficios de la misma sobre todo al mayor porcentaje de la población que accede los referidos centros asistenciales .

En este mismo orden de ideas en Venezuela no existe en la práctica un programa de pesquisa operativo y funcional, como sabemos los protocolos de detección estratificados de riesgo requieren estimaciones precisas de riesgo utilizando datos que pueden obtenerse fácilmente mediante programas basados en la población(39). En Venezuela no existe una política sanitaria explícita para el control o atención del CM sabiendo que la Pesquisa debe formar parte de las políticas públicas del Estado en esta materia, las cuales hasta la presente fecha resultan inexistentes(16) .

La implementación del MG en centros de atención masiva que atienden a población de bajos recursos sigue siendo pertinente, ya que la obtención de la data requerida es factible. También es importante resaltar que existen modelos actuales de estimación de riesgo como el “Breast Cancer Risk Assessment Tool (BCRAT) contenido en la pagina del NIH (National Cancer Institute) de Estados Unidos, que están basados en este modelo.

Por lo antes expuesto y por la necesidad de establecer una nueva estrategia para la prevención del CM, nuestro trabajo inicia una línea de investigación en el país que tiene como base de sustentación el uso de métodos predictivos simples para la obtención de datos, variables o alguno de los indicadores MG que puedan sentar las bases para desarrollar nuevos algoritmos de riesgos, y así no solo tratar de establecer las pautas que se adapten a nuestra población femenina, sino marcar el camino para la realización de investigaciones similares en otros centros públicos y privados, las cuales pueden estudiar otras variables independientes y por qué no desarrollar en un futuro un modelo de riesgo que pueda ser aplicado a nuestras mujeres.

## **OBSERVACIONES**

Nuestro estudio presenta debilidades como las siguientes: a) Fue un estudio retrospectivo con recolección de datos en pacientes con diagnóstico de CM, no fue un estudio prospectivo, en un entorno de detección de la población, es decir no fueron incluidas mujeres sanas con seguimiento, para posterior evaluación de casos observados /esperados. b)Somos conscientes de la existencia de otros modelos o nuevos algoritmos para el cálculo de riesgo en CM particularmente el Tyrer Cuzick; sin embargo, se utilizó el MG , porque estuvo sustentado en los únicos datos obtenidos de las historias de patología mamaria del hospital donde se realizó el estudio, cabe recalcar que en este trabajo no tuvimos acceso a la consejería génica, genetista o acceso para determinación de genes, por su inexistencia en el hospital por esa misma razón no pudo ser incluida la densidad mamográfica, debido a que las pacientes se realizaron las mamografías en diferentes centros asistenciales. Estas y otras limitaciones nos obligaron a utilizar uno de los primeros métodos descritos MG , que podrían ser considerado por algunos médicos como un modelo antiguo en la época de las nuevas tecnologías. c)Algunos autores recomiendan que realizar el corte a los 40 años en el MG , no es útil y no se recomienda. El punto de corte en nuestro estudio fue 40 años , nosotros utilizamos esta edad con el mismo número de pacientes para tratar de estratificar si existía alguna diferencia, ya que este subgrupo de mujeres(<40) no suelen ser incluidos en los diferentes modelos de riesgo por la baja incidencia de CM,d) los datos no son generalizables por ser una muestra limitada a un sólo centro hospitalario, a pesar de que nuestro hospital es considerado como referencia nacional para el tratamiento de carcinoma de mama.

## **CONCLUSION**

Los modelos de riesgo se utilizan para ayudar, asesorar a las mujeres sobre su riesgo o identificar a las pacientes que necesitan derivación a consultas genéticas o de alto riesgo . En nuestro país no hay estudios que permitan evaluar los diversos modelos predictivos de riesgo de CM, por lo que resulta útil determinar el MG en nuestra población, ya que las herramientas que estiman el riesgo , son importantes para la toma de decisiones en la prevención y detección .

El MG no parece ser aplicable a las mujeres venezolanas debido a su baja precisión ya que solo identificó el 41 % de las pacientes que tenían CM como AR; no obstante cuando se

analizan los factores por separado encontramos mayor probabilidad de Gail positivo con significancia estadística en EM <11 años, APCM, BP y la EPP 25-29 años.

Somos conscientes que los modelos de riesgo actualmente utilizados han sido desarrollados en otras latitudes y fueron validados en poblaciones que no necesariamente tienen las mismas características que la nuestra; por lo que es necesario desarrollar un nuevo modelo de evaluación de riesgos, que incluya las variables mencionadas, adicione otros FR no incluidos en el cálculo del riesgo según el MG , contener un gran número de casos, para poder establecer las pautas que se adapten a nuestra población femenina.

### **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

### **DIVULGACIÓN**

Los autores no tienen ningún interés financiero que declarar en relación con la divulgación del contenido de este artículo, pues su único interés está centrado en abrir una línea de investigación en nuestro país en la materia objeto del estudio.

### **FUENTE DE FINANCIACIÓN**

No se recibió apoyo financiero para la redacción de este artículo, recolección o análisis de los datos, ni en la preparación o aprobación del manuscrito actual.

**Tabla N°1.Relación entre el Modelo de Gail y las diferentes variables.**

Variables	Respuestas	GAIL positivo		GAIL positivo		p
		n	%	n	%	
Edad	> 40 años	159	46,8	256	52,2	0,120
	≤ 40 años	181	53,2	234	47,8	
Edad de menarquía	≤ 11 años	107	31,5	91	18,6	< 0,001
	12-13 años	198	58,2	229	46,7	
	≥ 14	35	10,3	170	34,7	
Antecedente de cáncer de mama	Si	112	32,9	79	16,1	< 0,001
	No	228	67,1	411	83,9	
Grado familiar	Primario	72	64,3	5	6,3	< 0,001
	Secundario	40	35,7	74	93,7	
Biopsia previa	Si	13	3,8	5	1,0	< 0,001
	No	327	96,2	485	99,0	
Edad primer parto	< 20 años	20	5,9	220	44,9	< 0,001
	20-24 años	36	10,6	215	43,9	
	25-29 años	124	36,5	27	5,5	
	≥ 30 años	53	15,6	1	0,2	
Otro cáncer familiar	Si	87	25,6	131	26,7	0,712
	No	253	74,4	359	73,3	

**Tabla 2. GAIL y odds ratio ( análisis bivariado)**

Variables	Respuestas	OR	IC - 95%		p
Edad	> 40 años	0,80	0,61	1,06	0,120
	≤ 40 años	1,25	0,94	1,64	
Edad de menarquía	≤ 11 años	2,01	1,46	2,78	< 0,001
	12-13 años	1,59	1,20	2,10	< 0,001
	≥ 14	0,22	0,15	0,32	< 0,001
Antecedente de cáncer de mama	Si	1,64	1,40	1,93	< 0,001
	No	0,64	0,54	0,77	< 0,001
Grado familiar	Primario	5,85	1,39	12,57	< 0,001
	Secundario	0,75	0,50	1,13	0,170
Biopsia previa	Si	1,79	1,33	2,42	0,006
	No	0,47	0,22	0,98	0,039
Edad primer parto	< 20 años	0,10	0,06	0,17	0,002
	20-24 años	0,21	0,14	0,31	0,008
	25-29 años	4,48	1,24	9,57	0,007
	≥ 30 años	7,87	2,07	13,89	0,001
Otro cáncer familiar	Si	0,78	0,49	1,87	0,287
	No	0,33	0,11	0,69	0,845

**Tabla 3 Modelo de Gail > y <40 años con y odds ratio análisis bivariado .**

Variabes	Respuesta	OR	IC - 95%		p
Edad de menarquía > 40	≤ 11 años	1,55	0,96	2,49	0,072
	12-13 años	1,60	1,07	2,38	0,021
	≥ 14 años	0,37	0,23	0,60	< 0,001
Edad de menarquía < 40	≤ 11 años	2,48	1,59	3,88	< 0,001
	12-13 años	1,56	1,05	2,31	0,002
	≥ 14 años	0,08	0,03	0,19	< 0,001
Antecedente de cáncer de mama > 40	Sí	2,34	1,88	2,90	< 0,001
	No	0,44	0,32	0,60	0,002
Antecedente de cáncer de mama < 40	Sí	1,17	0,92	1,48	0,213
	No	0,88	0,71	1,09	0,345
Grado familiar > 40	Primario	2,89	2,42	3,43	0,002
	Secundario	0,93	0,47	1,86	0,845
Grado familiar < 40	Primario	7,47	2,13	16,87	0,002
	Secundario	0,62	0,37	1,04	0,067
Biopsia previa > 40	Sí	1,79	1,22	2,62	0,021
	No	0,53	0,26	1,09	0,038
Biopsia previa < 40	Sí	2,32	2,07	2,59	0,048
	No	0,29	0,13	1,07	0,386
Edad del primer parto > 40	< 20	0,13	0,07	0,25	< 0,001
	20-24	0,33	0,20	0,56	0,002
	25-29	5,47	1,55	9,59	0,002
	≥ 30	7,14	2,14	11,23	< 0,001
Edad del primer parto < 40	< 20	0,07	0,03	0,17	< 0,001
	20-24	0,12	0,06	0,23	0,002
	25-29	3,42	1,32	7,69	0,033
	≥ 30	5,87	1,23	8,25	0,013
Otro familiar con cáncer > 40	Sí	0,42	0,13	0,99	0,174
	No	0,11	0,03	0,33	0,315
Otro familiar con cáncer < 40	Sí	0,79	0,55	1,37	0,339
	No	1,11	0,97	1,87	0,287

**Tabla 4. Regresión logística dicotómica que relaciona Gail positivo con variables independientes.**

Variables	OR	IC - 95%		p
Edad de menarquía $\leq$ 11 años	3,98	1,02	9,05	0,036
Antecedentes de cáncer de mama	2,99	1,07	10,08	0,014
Grado familiar: primario	4,06	1,37	11,09	0,005
Biopsia previa: presente	3,09	1,69	9,17	0,007
Edad de primer parto: 25-29 años	4,05	1,19	11,25	0,019

**Tabla 5. Regresión logística dicotómica que relaciona Gail positivo según edad.**

Variables	> 40 años				$\leq$ 40 años			
	OR	IC - 95%		p	OR	IC - 95%		p
Edad de menarquía $\leq$ 11 años	5,05	1,99	12,05	0,008	2,05	1,08	7,88	0,036
Antecedentes de cáncer de mama	3,25	1,16	9,23	0,004	1,07	0,99	4,85	ns
Grado familiar: primario	7,05	2,04	17,45	< 0,001	4,08	2,01	13,52	0,005
Biopsia previa: presente	4,67	1,87	9,07	0,025	1,77	0,98	3,57	ns
Edad de primer parto: 25-29 años	5,04	2,04	13,25	0,002	9,57	1,28	13,25	0,008

## REFERENCIAS

1. GLOBOCAN: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [http://globocan.iarc.fr/Pages/summary\\_table\\_pop\\_sel.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_pop_sel.aspx). Accessed 31 Jun 2017.
2. Venezuela, BOLIVARIAN REPUBLIC OF - international agency for research on Cancer. Global Cancer Observatory. Revisado Junio 02, 2023, de <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/862-venezuela-bolivarian-republic-of-fact-sheets.pdf>
3. Gail MH, Brinton LA, and Byar DP, et al (1989) **Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually.** *J Natl Cancer Inst* **81**,1879-1886. <https://doi.org/10.1093/jnci/81.24.1879>
4. Xin Wang , Yubei Huang ,and Lian Li , et al (2018) **Assessment of performance of the Gail model for predicting breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis.** *Breast Cancer Res* **18**(20),1-19. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-0947-5>.
5. Sakorafas GH1, Krespis E, and Pavlakis G(2002) **Risk estimation for breast cancer development; a clinical perspective.** *Surg Oncol* **10**(4),183-192. doi: 10.1016/s0960-7404(02)00016-6.
6. Costantino JP, Gail MH, and Pee D, et al (1999) **Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence.** *J Natl Cancer Inst* **91**(18),1541–1548. doi: 10.1093/jnci/91.18.1541.
7. Evans G, Brentnall A, and Harvi M, et al (2014) **Breast Cancer Risk in Young Women in the National Breast Screening Programme: Implications for Applying NICE Guidelines for Additional Screening and Chemoprevention.** *Cancer Prev Res* **7**(10),993-1001. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0037.
8. Euhus DM, Leitch AM, and Huth JF, et al (2002) **Limitations of the Gail model in the specialized breast cancer risk assessment clinic.** *Breast* **2002** **8**(1),23–27. doi: 10.1046/j.1524-4741.2002.08005.x.

9. Claus EB, Risch N, Thompson WD(1993)**The calculation of breast cancer risk for women with a first-degree family history of ovarian cancer.** *Breast Cancer Res Treat* **28**,115–120. <https://doi.org/10.1007/BF00666424>.
10. Judkins T, Rosenthal E, and Arnell C,et al(2012)**Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2.** *Cancer***118**(21),5210–5216. DOI: 10.1002/cncr.27556.
11. Kast K, Schmutzler RK, and Rhiem K, et al (2014)**Validation of the Manchester scoring system for predicting BRCA1/2 mutations in 9,390 families suspected of having hereditary breast and ovarian cancer.** *Int J Cancer***135**(10),2352-61. doi: 10.1002/ijc.28875.
12. Detailed Breast Cancer Risk Calculator <https://www.merckmanuals.com/medical-calculators/Gail99-es.htm>
13. Seyednoori T, Pakseresht S, and Roushan Z (2012)**Risk of Developing Breast Cancer by Utilizing Gail Model.***Women&Health***52**(4),391-402. DOI:10.1080/03630242.2012.678476.
14. McTiernan A, Kuniyuki A, and Yasui Y,et al (2001)**Comparisons of two breast cancer risk estimates in women with a family history of breast cancer.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev***10**(4),333-338. PMID: 11319173
15. Pastor I , Morales M, and Llopis A ,et al(2005)**Aplicación del método de Gail de cálculo de riesgo de cáncer de mama a la población valenciana .** *Clin Transl Oncol* **7**(8),336-343. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-040784>
16. Peña C. J, Pérez J, and Jahon J, et al.(2017)**Consenso de detección Temprana de Cáncer de Mama. Pesquisa oportunist. Pesquisa en Cáncer de mama.** *Rev. Venez Oncol.***29**,141-159. <https://www.redalyc.org/journal/3756/375650363011/375650363011.pdf>
17. McTiernan A (2003)**Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified?** *Oncologist* **8**(4),326-334. doi: 10.1634/theoncologist.8-4-326.
18. Prentice RL, Caan B,and Chlebowski RT,et al (2006) **Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women’s Health Initiative Randomized Contro- lled Dietary Modi cation Trial.** *JAMA* **295**(6): 629-642. doi: 10.1001/jama.295.6.629.

19. Pruthi S, Brandt K, and Degnim A, et al (2007) **A Multidisciplinary Approach to the Management of Breast Cancer, Part 1: Prevention and Diagnosis.** *Mayo Clin Proc* **82**(8),999-1012. doi: 10.4065/82.8.999.
20. Vogel, V. G. (2000) **Breast cancer prevention: A review of current evidence.** *CA Cancer Journal for Clinicians* **50**(3) :156–70. PMID 10901739 DOI: [10.3322/canjclin.50.3.156](https://doi.org/10.3322/canjclin.50.3.156)
21. Azzena A, Zen T, and Ferrar A, et al (1994) **Risk factors for breast cancer. Case-Control. Study results.** *Eur J Gynaecol Oncol* **15**(5),386-92. PMID: 7828610.
22. Ateş E, Bozkurt B, and Çam R (2018) **Sensitivities of the Gail, NSABP and NCI Risk Analysis Models for.** *Ankara Med J*;18,31- 39. <https://doi.org/10.17098/amj.408963>.
23. Nickson C, Procopio P, and Velentzis L, et al (2018) **Prospective validation of the NCI Breast Cancer Risk Assessment Tool (Gail Model) on 40,000 Australian women.** *Breast Cancer Research* **20**,155-166. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1084-x>
24. MacKarem G, Roche CA, and Hughes KS (2001) **The effectiveness of the Gail model in estimating risk for development of breast cancer in women under 40 years of age.** *Breast J* **7**(1),34- 39. DOI:10.1046/j.1524-4741.2001.007001034.x
25. Baker LH (1982) **Breast cancer detection demonstration project: five-year summary report.** *CA Cancer J Clin* **32**(4),194–225. doi: 10.3322/canjclin.32.4.194.
26. Narod SA (2012) **Breast cancer in young women.** *Nat Rev Clin Onc* **9**(8), 460-470. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.102.
27. Anders CK, Fan C, and Parker JS, et al (2011) **Breast carcinomas arising at a young age: unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes?** *J Clin Oncol* **29**(1):e18-20. doi: 10.1200/JCO.2010.28.9199.
28. Paluch-Shimon S, Pagani O, and Partridge AH, et al (2017) **ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3).** *The Breast* **35**,203-217. doi: 10.1016/j.breast.2017.07.017
29. Partridge AH, Pagani O, and Abulkhair O, et al (2014) **First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1).** *The Breast* **23**(3),209–220. PMID:24767882.

30. Peres J(2013)**Advanced breast cancer in young women.** *J Ntl Cancer Inst* **105**(17),1257-1258. . doi: 10.1093/jnci/djt245. Epub 2013 Aug 16.
31. Franzoi M, Rosa D,and Zaffaroni F, et al(2019)**eAdvanced Stage at Diagnosis and Worse Clinicopathologic Features in Young Women with Breast Cancer in Brazil: A Subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115).***Journal Global Oncology J Glob Oncol.* **5**,1-10. doi: 10.1200/JGO.19.00263.
32. Capote Negrín LG(2015) **Resumen del cáncer en Venezuela 2012.** *Rev Venez Oncol.* **27**,256-268. <https://www.redalyc.org/pdf/3756/375641011010.pdf>
33. Cazap E(2018)**Breast cancer in Latin America: A map of the disease in the region.** *Am Soc Clin Oncol Educ Book* **38**,451-456. doi: 10.1200/EDBK\_201315.
34. Villarreal-Garza C, Mohar A, and Bargallo-Rocha J, et al(2017) **Molecular subtypes and prognosis in young Mexican women with breast cancer.** *Clinical Breast Cancer***17**(3):e95-e102. doi: 10.1016/j.clbc.2016.11.007. Epub 2016 Nov 23.
35. Tyrer J., Duffy S, and Cuzick J.(2004) **A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors.** *Statistics in Medicine* **23**(7),1111–1130. doi: 10.1002/sim.1668.
36. Katapodi MC , Lee KA ,and Facione NC ,et al(2004)**Predictors of perceived breast cancer risk and the relation between perceived risk and breast cancer screening: A meta-analytic review.** *Prev Med.* **38**(4),388-402. doi: 10.1016/j.jpmed.2003.11.012.
37. Morgan MB, Mates JL(2021)**Applications of Artificial Intelligence in Breast Imaging.** *Radiol Clin North Am* **59**(1),139-148. doi: 10.1016/j.rcl.2020.08.007. PMID: 33222996.
38. Fernandez De Freitas M, Capecchi A.(2021) **Inteligencia artificial en la detección del cáncer de mama por tomosíntesis, ¿hacia dónde vamos?** *Revista Científica CMDLT***15**(2),e-211066 <https://doi.org/10.55361/cmdlt.v15i2.66>
39. Australian Institute of Health and Welfare. **Breast Screen Australia monitoring report 2014–2015.** Cancer series no. 106. Cat. no. CAN 105. Canberra: AIHW; 2017.