

BRCAR: herramienta de soporte en la evaluación del riesgo para cáncer de mama

BRCAR: Support Tools for Risk Evaluation of Breast Cancer

Dra. Odelinda Acosta Camacho^{1*} 0000-0001-6375-2806

Lic. Javier Fernández Vaca² 0000-0002-5990-670X

Lilianne Goris Acosta¹ 0000-0003-2796-4769

Laura Hilda Goris Acosta³ 0000-0001-6811-0220

¹Facultad medicina No.1. Universidad Ciencias Médicas Santiago Cuba, Cuba.

² Facultad Matemática y Computación. Universidad Oriente, Cuba.

³ Universidad de las Ciencias Informáticas, Cuba.

* Autor para la correspondencia: odette.acosta@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en el mundo, en Cuba, es la segunda causa de muerte en mujeres. La insuficiencia en el diagnóstico precoz y la existencia de novedosas estrategias de tratamiento plantean la necesidad de establecer formas eficaces para identificar el riesgo en personas sanas, sin embargo en nuestro país no se cuenta con un método eficaz para predecir el riesgo y direccionar las acciones preventivas y terapéuticas.

Objetivo: Crear un estándar nacional orientado a la identificación del cáncer de mama como soporte a la práctica médica y como herramienta de apoyo en la evaluación del riesgo.

Método: Se combinaron 28 variables (determinadas por los factores de riesgo de cáncer de mama) a las cuales se les atribuyeron parámetros de ponderación asociados al nivel de incidencia registrado en la literatura médica, utilizando un algoritmo de votación como elemento matemático central.

Resultados: Se desarrolló un sistema computarizado para la evaluación del riesgo de cáncer de mama en personas sanas.



Conclusiones: BRCAR es una herramienta de soporte para objetivar el riesgo del cáncer de mama, al determinar el impacto de determinados factores de riesgo, con el fin de direccionar los métodos de estudio para la detección precoz.

Palabras clave: cáncer de mama; BRCAR; test predictivo; algoritmo matemático; test de susceptibilidad.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most frequent malignant tumour in the world; it is the second cause of women death in Cuba. The insufficiency in early diagnosis and the existence of novel treatment strategies raise the need to establish effective ways to identify risk in healthy people, however in our country there is no effective method to predict risk and direct preventive actions and therapeutic.

Objective: To create a national standard aimed at identifying breast cancer as a support to medical practice and support tool in risk assessment.

Method: 28 variables (determined by risk factors for breast cancer) were combined; assigning to those variables weighting parameters associated with the level of incidence recorded in the medical literature, using a voting algorithm as the central mathematical element.

Results: A computerized system was developed to assess the risk of breast cancer in healthy people.

Conclusions: BRCAR is a support tool to objectify the risk of breast cancer, by determining the impact of certain risk factors, in order to direct study methods for early detection.

Key words: breast cancer; BRCAR; predictive test; mathematical algorithm; susceptibility test.

Recibido: 07/06/2020

Aprobado: 24/09/2020

Introducción

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en el mundo ^{(1), (2), (3)}. En Cuba, a pesar de las nuevas tecnologías y la amplia cobertura en la atención médica, constituye la segunda causa de muerte en mujeres y su tendencia es ascendente, presentándose cada vez con más frecuencia en edades más tempranas ⁽⁴⁾, su incidencia y mortalidad



asociadas al envejecimiento poblacional genera que cada año gran número de mujeres alcancen la edad de riesgo ⁽⁴⁾ (edad superior a 45 años), a lo que se añade una tendencia a enfocar de forma equívoca el problema sobre el riesgo de enfermar y morir por cáncer de mama en las mujeres, sobrevalorando o infravalorando el riesgo para esta enfermedad, por todo ello su investigación constituye un desafío en la práctica médica.

El diagnóstico precoz del cáncer de mama se ve obstaculizado por la heterogeneidad clínica y patológica de la enfermedad ^{(5), (6)} y las limitaciones de los métodos de cribado utilizados hasta el momento. Por tanto se hace necesario una estrategia para la identificación temprana de personas en riesgo a fin de lograr medidas de control y vigilancia y utilizar con racionalidad los métodos de pesquisa disponibles en el país.

Una alternativa para lograr la eficacia en la selección de los pacientes susceptibles de pesquisa de cáncer de mama en edades tempranas y prever el impacto de determinados factores de riesgo serían “los modelos matemáticos” ⁽⁷⁾. Estos permiten el establecimiento de forma rápida y objetiva del riesgo de cáncer de mama, garantizando establecer un manejo racional de los recursos en función del diagnóstico y una conducta adecuada.

En el mundo existen varios modelos matemáticos con el fin de categorizar numéricamente a los diferentes factores de riesgo, el más difundido es el Modelo de Gail ⁽⁸⁾ que ha demostrado ser muy eficiente a pesar de no haber sido validado en mujeres latinas, otros como el Modelo de Claus y Couch ^{(9), (10)} se concentran principalmente en los antecedentes familiares y genéticos; el Modelo estadístico de Berri-Parmigiani (BRCAPRO) ^{(11), (12)} utiliza la genética mendeliana, permitiendo un acercamiento importante a la evaluación cuantitativa de la posibilidad de desarrollar cáncer, y el Modelo on-line BOADICEA ^{(12), (13)} útil tanto para calcular la probabilidad de ser portador de una mutación en los genes de susceptibilidad, como para estimar el riesgo de desarrollar cáncer de mama u ovario a una edad determinada.

Todos estos modelos han sido ampliamente divulgados, pero su accesibilidad en nuestro medio es limitada, porque en primer lugar son privados y en segundo lugar fueron creados y desarrollados a partir de estadísticas poblacionales distintas a la nuestra, por tanto solo deben ser aplicados de forma directa a una población determinada, de modo contrario no asumirían los índices de confianza que se establecen en los modelos originales, por lo que se hace necesario crear nuestras propias herramientas para lograr una estimación de riesgo más exacta para nuestra población y de esta manera dar lugar a nuevas estrategias de prevención para el cáncer de mama.



En Cuba no contamos con reportes de modelos matemáticos similares, solamente se reporta un estudio predictivo en la población de Cienfuegos⁽¹⁴⁾ usando un software elaborado por el Instituto Nacional de Cáncer de Mama de los Estados Unidos (Test de Gail), de este modo surge la necesidad y la motivación para crear un estándar nacional orientado a la identificación del cáncer de mama, como soporte a la práctica médica y como herramienta de apoyo en la evaluación del riesgo, lo que podría devenir la clave para detectar personas sanas con riesgo para enfermar en relación con su carga genética y dar la posibilidad de direccionar los estudios de pesquisa que permitan reducir los costos en términos económicos y aumentar el nivel diagnóstico en nuestra población.

Método

Para la concepción del software Riesgo para cáncer de mama (**BRCAR**) un grupo de profesionales que incluyó las especialidades de Genética Médica, Ginecología y Oncología, de Santiago de Cuba, en coordinación con la Facultad de Ciencias de la computación de la Universidad de Oriente, consideraron 28 variables en función de los factores de riesgo asociados al cáncer de mama, seleccionados a través de un exhaustivo análisis acerca de la incidencia de los mismos en la enfermedad, tomando como referencias tanto los reportes de la literatura como su frecuencia en un grupo poblacional previamente caracterizado desde el punto de vista clínico y epidemiológico para el cáncer de mama en la provincia Santiago de Cuba, que constituyó la tesis en opción al título de Master en Atención Integral a la mujer de la primera autora de este trabajo en noviembre 2009 en Santiago de Cuba. Para operacionalizar cada variable se definió la ponderación o el peso informacional de las mismas.

Se desarrollo un sistema computarizado utilizando el “*Algoritmo de votación*”⁽¹¹⁾ como clasificador central para la evaluación del riesgo de cáncer de mama, combinando las variables (factores de riesgo). Al llevar las mismas al lenguaje matemático, 28 fueron definidas como rasgos (n=28), asignándose a cada una diferentes parámetros de ponderación delimitados por los especialistas en correspondencia con el nivel de incidencia de estos en la producción de la enfermedad. Para la elaboración de este artículo se consultaron diversas fuentes bibliográficas, nacionales e internacionales.

Para el desarrollo fue utilizado el lenguaje C#, por ser sencillo e intuitivo, y carecer de elementos heredados innecesarios en .NET⁽¹⁵⁾, para complementar se operó la Macromedia Dreamweaver^{(8), (16)}. Al ser desarrollada la aplicación utilizando C# como lenguaje de programación, es imprescindible para su ejecución que sea desplegada sobre



una computadora con un sistema operativo Windows NT 4.0 o superior y que tenga instalado el Framework 2.0 o superior de la plataforma .NET. Los requisitos del hardware serán los mismos que exigen las versiones del sistema operativo y el Framework instalados. El software también cuenta con un instalador que permite un despliegue del sistema de manera sencilla para los usuarios.

Resultados

Con los elementos médicos y cibernéticos necesarios Javier Fernández Vaca, en 2011, diseñó el software BRCAR (Breast Cancer Risk), en su tesis para la Licenciatura en Computación en la Facultad de matemática y computación de la Universidad de Oriente, un programa capaz de reconocer y ajustar el riesgo individual a partir de los antecedentes patológicos personales, familiares y exposición a determinados factores de riesgo conocidos para el cáncer de mama.

La ventana principal de BRCAR, es la encargada de proporcionar un entorno visual sencillo para permitir al usuario la comunicación con el sistema operativo de la máquina (Fig. 1). En la misma se utiliza la paleta de componentes “Ribbon”⁽¹⁷⁾ la cual es un grupo de pestañas que contienen grupos de herramientas de acceso rápido.



Fig. 1- Ventana principal de BRCAR

Las diferentes pestañas y herramientas se pueden activar desde el teclado pulsando **Alt** y luego la letra que aparece al lado del icono del comando. La herramienta BRCAR se inicia cuando el especialista activa en la ventana “Generales” e introduce los datos de un paciente, permitiendo navegar por las diferentes páginas de los factores de riesgo. La



opción del menú “Historia clínica” (Fig. 2) nos permite realizar operaciones sobre la historia clínica de un paciente tales como: crear una nueva historia clínica, abrir una ya existente, guardar las modificaciones de una nueva o una ya existente, imprimir y evaluar la misma.



Fig. 2- Opciones del menú BRCAR. Vista preliminar

Esta ventana muestra las opciones del formulario de factores de riesgo que está dividido en 8 partes; al activar “Generales” aparece una ventana que permite la introducción de los datos generales del paciente (Fig.3)

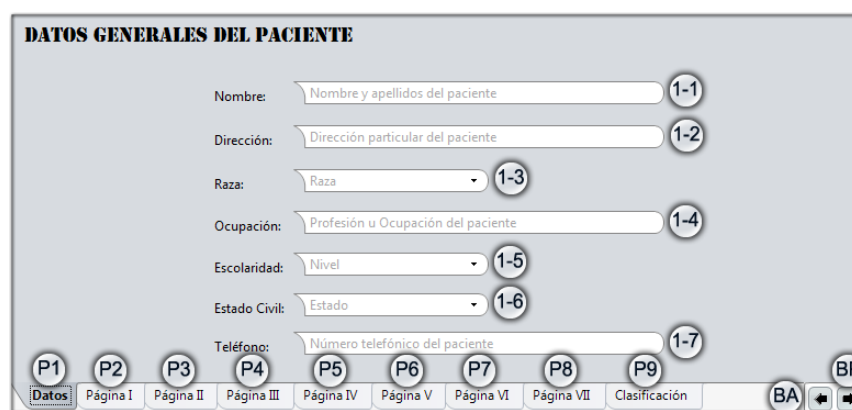


Fig.3- Datos generales del paciente.

Los datos son validados y el sistema muestra el resumen de toda la información introducida sobre los datos generales, aparece a continuación el formulario # 1, el especialista necesita ingresar los datos del paciente para evaluar sus factores de riesgo y clasificarlo (P1), luego el sistema muestra el Formulario 1, el cual contiene los campos para insertar los datos del paciente, que al ser completados activa la opción de selección de la próxima parte del formulario (P2) (Fig. 4)



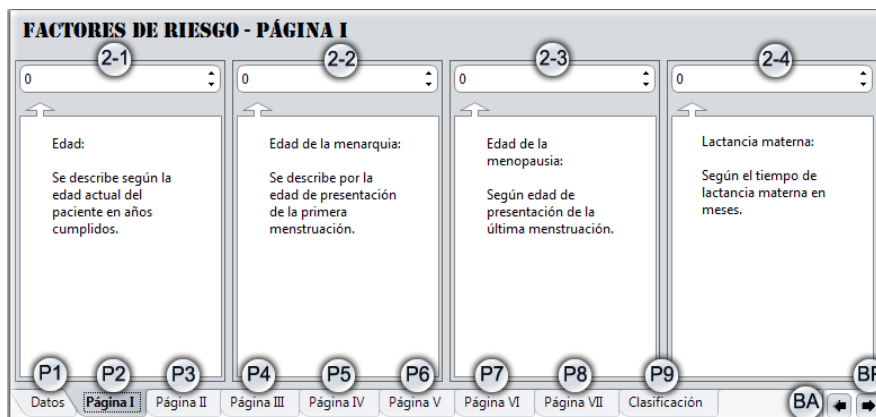


Fig.4- Formulario sobre Factores de Riesgo para Cáncer de Mama

De forma consecutiva se completan todos los formularios, el sistema valida los datos insertados por el actor en cada *Formulario*, si al menos uno de los datos no es válido se muestra un mensaje de error indicando el(los) campo(s) inválido(s) (Fig. 5) En caso contrario se muestra el próximo formulario con los campos para insertar los datos del paciente.

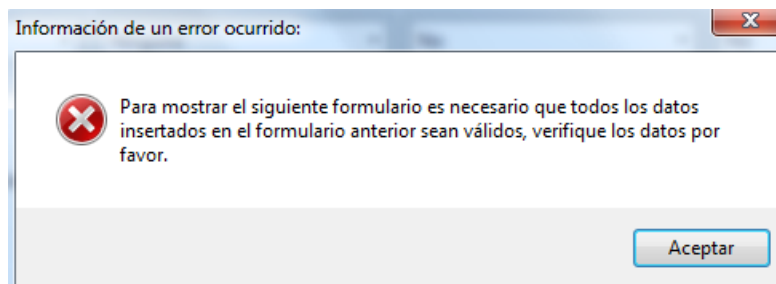


Fig. 5- Mensaje de Error

Al concluir la introducción de la información relativa a los factores de riesgo, el sistema muestra la pantalla “*Evaluación del Paciente*” con la información de todos los rasgos introducidos por el especialista para que verifique que todos los datos insertados tengan los valores correctos, adicionalmente el sistema activa la opción “*Evaluar*” (BE). (Fig.6)





Fig.6- Evaluación del Paciente

Por último el sistema realiza la clasificación del paciente, para esto invoca al algoritmo de clasificación y muestra los resultados en una nueva ventana donde aparece seleccionada la clase que se corresponde con la clasificación del paciente. (Fig. 7) que tiene las 6 clases posibles a las que puede pertenecer el individuo y aparece seleccionada la clase que se corresponde con la clasificación del paciente. Esta ventana brinda la opción al actor de poder cambiar la clasificación realizada.



Fig. 7- Resultados clasificación del paciente.

El sistema actualiza de forma automática el lote de pacientes clasificados con la información del paciente recién evaluado y compara la cantidad de pacientes de dicho lote con un umbral predeterminado y si esa cantidad es mayor que el umbral se ejecuta el CU "Entrenar Sistema".



Discusión

El cáncer no discrimina el tejido en que aparece, sin embargo, no se manifiesta sin motivos, resultando controvertida la identificación de los desencadenantes directos, muchos factores se han invocado en la etiopatogenia del cáncer, ciertos compuestos químicos, actitudes sociales como el alcoholismo o la drogadicción, tóxicos ambientales, radiaciones, hábitos nutricionales e inevitablemente, factores genéticos, dejando claro que el cáncer es una enfermedad multifactorial y que la genética juega un papel fundamental.

El cáncer de mama se reporta como el tumor más frecuente en mujeres en todo el mundo, con gran impacto social debido a que ocurre generalmente en edad laboral y su tratamiento genera grandes gastos sanitarios, sin embargo no es una enfermedad necesariamente terminal.

El incremento de la incidencia y mortalidad por cáncer en Cuba ⁽¹⁸⁾, ha provocado que su control constituya un nuevo reto para la salud pública cubana, sumado a ello la evolución socio demográfica que nos ubica entre los países más envejecidos poblacionalmente de América Latina y el Caribe ⁽¹⁸⁾, por tanto se espera un incremento sustancial para las enfermedades crónicas no transmisibles incluido el cáncer, particularmente el cáncer de mama, ya que cada año gran número de mujeres alcanzan la edad de riesgo (edad superior a 45 años) ⁽¹⁹⁾.

La insuficiencia del diagnóstico temprano contrastando con las modernas estrategias de tratamiento para el cáncer de mama, plantean la necesidad de identificar en la población cubana aquellas personas sanas con riesgo de padecer cáncer de mama mediante el manejo de indicadores de alarma como los antecedentes familiares u otros factores de riesgo comunes ^{(20), (21)} cuya identificación garanticen la vigilancia clínica periódica y uso racional de métodos de pesquisa de cáncer de mama en nuestra población.

La Mamografía en Cuba como en casi todos los países del mundo, ha demostrado ser un método de pesquisa eficaz para la identificación del cáncer mama ⁽²²⁾, sin embargo el protocolo de prevención mediante Mamografía no contempla las mujeres con edades por debajo de 45 años por la baja incidencia del cáncer en estas edades ⁽²⁴⁾ donde además la positividad del diagnóstico mediante este método se ve limitado debido a la densidad de



la glándula mamaria ^{(23), (24), (25)}, si tomamos en consideración que en el 2016 la mortalidad por tumores malignos de la mama fue de 27 por cada 100000 (1525 mujeres), y que solamente el 4,5% de los casos se diagnosticó en etapa I, en consecuencia el diagnóstico del cáncer de mama en el 55,8% se realiza en estadio II de la enfermedad ^{(26), (27), (28)}.

Sin dudas el estadio en el diagnóstico influye en la supervivencia, se ha estimado que la supervivencia en el estadio I es de más del 98% y en cambio en el estadio III la supervivencia desciende al 24%, dejando claro que la supervivencia media relativa del cáncer de mama tras cinco años es del 89.2% de forma global ⁽²⁹⁾ entonces la identificación de personas y familias con riesgo de padecer cáncer de mama adquiere especial interés, pues constituye la clave para detectar personas sanas con predisposición a padecer la enfermedad en edades tempranas de la vida y estadios precoces de la enfermedad, y direccionar los métodos de pesquisa disponibles, con el consecuente ahorro de recursos materiales.

En la práctica médica el pronóstico se emplea para referirse al curso esperado de una enfermedad, así como a la predicción de la probabilidad de riesgo de desarrollar un estado de salud particular sobre un tiempo específico, basado en un perfil clínico o no clínico ⁽³⁰⁾. De esta manera, un modelo de pronóstico es un procedimiento formal que permite calcular la probabilidad absoluta de riesgo para desarrollar un evento concreto en un instante determinado combinando diferente tipos de información (predictores) del paciente. Para ello se utilizan generalmente modelos matemáticos ⁽³¹⁾ para expresar relaciones, proposiciones sustantivas de hechos, variables, parámetros, entidades y relaciones entre variables y/o entidades u operaciones, para estudiar comportamientos de sistemas complejos ante situaciones difíciles de observar en la realidad.

Actualmente el modelado matemático del cáncer está en auge. Matemáticos como P. Macklin han conseguido grandes avances en el tratamiento del cáncer de mama, Durret estudia los niveles de HPV en el cáncer de útero, Mark Chaplain en Dundee busca modelos que predigan la evolución de un tumor según su forma y tamaño, entre otros.

Una de las principales complejidades para construir un modelo predictivo en el cáncer es la definición de variables médicas, pues algunos problemas de la práctica médica no son representables en espacios métricos ya que se establecen interacciones entre los diferentes tipos de variables de las que, en algunos casos, no se tiene la información completa y por otra parte, existen variables en las cuales las clases no siempre son disjuntas, o incluso se vuelven imprecisas, de modo que no siempre se logra con absoluta certeza afirmar si un paciente pertenece a una clase u otra. En el modelo propuesto se estima el grado de certidumbre para la afirmación, logrando ponderar la mayor cantidad de variables para este modelo.



Para la elaboración de BRCAR se usó el “Método de aprendizaje semi-supervisado”^{(32), (33), (34)} y las técnicas de reconocimiento de patrones^{(35), (36)} que son procesos computacionales de gran aplicabilidad en diversos sectores de la medicina en los que se precisa de métodos de decisión y clasificación automática ajustados con un enfoque lógico-combinatorio^{(37), (38)}, que modela el problema lo más cercano posible a la realidad, trabaja con patrones abstractos y no impone restricciones al espacio de representación .

Técnicamente el programa concibe un proceso de evaluación del riesgo, basado en la identificación de los factores que contribuyen a éste y al cálculo de su probabilidad; sin embargo teniendo en cuenta que la medicina es una ciencia poco formalizada, en la cual frecuentemente surgen problemas de clasificación con relación al diagnóstico y al pronóstico médicos, se adoptó el método del Criterio de semejanza^{(39), (40), (41), (42)} para el diseño final.

La modelación matemática aplicada a la Biología y a la Medicina ha logrado su cumbre en la actualidad, donde la modernidad del siglo XXI gesta un modelo social que prepondera el conocimiento y favorece una estrecha vinculación entre la ciencia y la tecnología, este modelo social debe diseñarse sobre la base de sólidos consensos que, en concordancia estratégica pueden augurar grandes beneficios a la humanidad: BRCAR representa un ejemplo de ello, en su propósito de contribuir en la lucha contra el cáncer.

Conclusiones

El software BRCAR propone un estándar nacional orientado a la identificación del cáncer de mama, resulta una herramienta económica, eficaz y sin precedentes en el país para este tipo de servicios, introduce mejoras en el tiempo de respuesta de los especialistas para clasificar a personas con riesgo a partir de los antecedentes personales y factores de riesgo previamente identificados.

La posibilidad de poder expresar en términos objetivos el riesgo individual para padecer cáncer de mama favorece la educación en términos de salud así como el diseño racional de las estrategias de prevención para el manejo del riesgo individual y poblacional.

La identificación del riesgo para padecer cáncer de mama en virtud de antecedentes familiares y exposición a factores de riesgo eventualmente facilita la selección de pacientes para posibles estudios de susceptibilidad.



Agradecimientos

A Javier Fernández Vaca por su capacidad para crecer ante las dificultades, por su esfuerzo, porque a pesar de todo mantuvo la convicción de que valía la pena.; por todo...
Al profesor Alejandro Casavielles de la facultad de Matemática y Computación de la Universidad de Oriente por su acierto en la designación de la persona con mayor talento y humildad para la concreción de esta idea.

Referencias

1. Reyes Romero MA, Sifuentes Álvarez A, Castañeda Martínez LY, Lugo Nevares M. Factores de riesgo asociados con el cáncer de mama en mujeres del estado de Durango, México. *Ginecol Obstet Mex.* 2015;83:662-9.
2. División de prevención y control de enfermedades. Departamento manejo integral del cáncer y otros tumores [Internet]. Guías Clínicas AUGE. Cáncer de Mama. Chile; 2015 Nov [citado 3 Jun 2020]. Disponible en : <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/GPC-CaMama.pdf>
3. American Cancer Society: Breast Cancer Facts and Figures 2017–2018 [Internet]. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2017 [cited 2019 Jul 18]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf>
4. Sánchez Vargas HE, Yordi García MJ. ¿Quién se beneficia con los nuevos conocimientos y terapias dirigidas al combate del cáncer? *Humanidades Médicas.* 2017;17(3):538-64.
5. Dossus L, Benusiglio PR. Lobular breast cancer: incidence and genetic and non-genetic risk factors. *Breast Cancer Res.* 2015;17:37.
6. Peña García Y, Maceo González M, Ávila Céspedes D, Utria Velázquez L, Más López Y. Factores de riesgo para padecer cáncer de mama en la población femenina [comunicación breve]. *Rev. Finlay.* 2017;7(4).
7. León K, García K, Lage A. Modelación matemática de las implicaciones de la tolerancia dominante en la biología tumoral y las respuestas a la terapia combinada. *Biotecnología Aplicada.* 2008;25(4).
8. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, et al. Validation of the Model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:358-66.
9. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early onset breast cancer: implications for risk prediction. *Cancer.* 1994;73:643-51.
10. Bernet L, García Gómez JM, Cano Muñoz R, Piñero A, Ramírez AK, Rodrigo M, et al. Modelo predictivo multiparamétrico del estatus axilar en pacientes con cáncer de mama:



carga tumoral total y perfil molecular. Estudio multicéntrico. Rev Senología y patología mamaria. 2015;.28(3).

11. Katz J, Anand D Patel, Anand D Patel. What is the BRCAPRO breast cancer risk assessment tool?. Medscape; 2020.

12. García Foncillas López. Screening y manejo del cáncer de mama hereditario [Internet]. Pamplona, España: Laboratorio de Biotecnología y Farmacogenómica Clínica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra. IX congreso SEOM; 2019 [citado 18 Jul 2019]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/comunicaciones/tenerife/ix_tenerife052.pdf.

13. Canrisk.org [Internet] University of Cambridge.Centre for Cancer Genetic Epidemiology; 2020 [cited 2020 Jun 3]. Available from: [http:// www. BOADICEA - Centre for Cancer Genetic Epidemiology.htm](http://www.BOADICEA - Centre for Cancer Genetic Epidemiology.htm).

14. Rocha Vázquez M, Pérez Reyna M. Riesgo predictivo para cáncer de mama en mujeres de 35 años y más. Medicina de Familia (And. 2008;8(2).

15. Tyrolese,A. C# and the .NET Platform. Estados Unidos: Microsoft; 2009.

16. Fernández A. Manejo de fuentes con Adobe Dreamweaver [Internet]. [citado 5 Jun 2020]. Disponible en: <http://www.Manejo de fuentes con Adobe Dreamweaver - Adobe Dreamweaver.htm>.

17. Pinninghoff MA et al. Genetic algorithms as a tool for structuring collaborative groups”. Natural Computing. 2016;16 (2):1-9. Natural Computing. 2016;16 (2):1-9.

18. Anuario estadístico de salud. Cuba 2016 [Internet]. La Habana, Cuba: MINSAP; 2017 [citado 12 Ene 2018]:1561-4433. Disponible en :<http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>.

19. Menéndez GE, Hidalgo Y, Frómeta AM. Acciones instructivas en mujeres con riesgo de padecer cáncer de mama. Rev Cubana Ginecol Salud Reprod [Internet]. 2011 [citado Feb 2015];37(4). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol37_4_11/gin11411.htm.

20. Pérez OA, Montejo N, Lázaro JL, Castro R, Estrada A. Análisis de las recidivas correccionales por cáncer de mama. Rev Cubana Cir [Internet]. 2012 [citado Feb 2015];51(4):[aprox. 8p]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/cir/v51n4/cir03412.pdf>.

21. Ruisánchez Peón N; Álvarez Bañuelos MT; Menéndez I; Ramírez BI. Registro Cáncer de Mama Hereditario. Rev Cubana Oncol 2000;16(1):48-53.

22. Febles G. Screening mamográfico del cáncer de mama, beneficios y controversias. MÉD Univ Ind Santander. 2014;27(1):51-8.

23. Lauby-Secretan B, Scocciati C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, Straif K. International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl. J Med. 2015;372(24):2353-8.

24. Álvarez Goyanes RI. Evaluación de factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama en Cuba. Su papel en la terapia personalizada [tesis doctoral]. La Habana: Instituto



- Nacional de Oncología y Radiobiología, 2011 [citado 12 Ene 2018]. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/349/1/AlvarezGoyanes.pdf>.
25. Abugattas Saba J, Manrique Hinojosa J, Vidaurre Rojas T. Mamografía como instrumento de tamizaje en cáncer de mama. Rev peru ginecol Obstet. 2015;61(3).
26. Bellolio E, Pineda V, Burgos ME, Iriarte MJ, Becker R, Araya JC et al. Valor predictivo del sistema BIRADS para detección de cáncer de mama con mamografía en biopsias por punción con aguja gruesa. Revisión de 5 años en un hospital de referencia. Rev Med Chile. 2015;143:1533-8.
27. Aguilar Jiménez J, Martínez Gálvez M, Pérez Riquelme F, Nicolás Marín C, et al. Protocolo de asesoramiento y medidas de prevención del cáncer de mama en función de la evaluación del riesgo. En: Programa de prevención del cáncer de mama de la Región de Murcia en mujeres con riesgo incrementado. Consejería de Sanidad y Política Social. Plan de salud de la Región de Murcia. Murcia, España: Consejería; 2005.
28. De Araujo Lamino D, de Mattos Pimenta CA, Braga PE, de Faria Mota DD. Fatiga clínicamente relevante en las mujeres con cáncer de mama: prevalencia y factores asociados. Investig. Enferm. Imagen Desarr [Internet]. 2015 [citado 21 Abr 2019];17(2):13-100. Disponible en: <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/imagenydesarrollo/article/view/12408>.
29. Santaballa Bertrán A. Cáncer de mama. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. 2020 [citado 3 Jun 2020]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama>.
30. Gómez Panchito E. Modelación Matemática Aplicada al Cáncer Cervical. Tlamati Sabiduría. 2016;7(1).
31. Lorenzo G; Vilanova G; Gomez H. Las ecuaciones del cáncer. Investigación y Ciencia [Internet]. 2017 [citado 4 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/investigacion-y-ciencia/adaptados-al-ejercicio-702/las-ecuaciones-del-cancer-15128>.
32. Vázquez, F. D. Algoritmos de Aprendizaje Continuo Mediante Selección de prototipos para Clasificadores Basados en Distancias. Departamento de Lenguajes y Sistemas Informáticos. España; 2008.
33. González Montero J.R. Algoritmos de aprendizaje parcialmente supervisado y no supervisado. Universidad de Oriente; 2010.
34. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2015;162(1):W1-73.
35. Steyerberg EW, Vedder MM, Leening MJG, Postmus D, D'Agostino RB, Van Calster B, et al. Graphical assessment of incremental value of novel markers in prediction models: From statistical to decision analytical perspectives. Biom J Biom Z. 2015;57(4):556-70.
36. Rojas Díaz D, Zambrano Matamala C, Salcedo Lagos P, Friz Carrillo M. Un Enfoque de Reconocimiento de Patrones para el Análisis de Disponibilidad Léxica en Estudiantes de Pedagogía en Matemática. Estud Filol. [Internet]. 2018 [citado 4 Jun 2020];(62). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0071-17132018000200333>.



37. Harrell F. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis. Springer; 2015.
8. Salcedo Pedro et al. A Tool for the study of available lexicon in mathematics. En: José Ferrández et al. Eds Bioinspired Computation in Artificial Systems. IWINAC . Part II. Berlin/Heidelberg: Springer; 2015. p. 11-9.
39. Debray TPA, Vergouwe Y, Koffijberg H, Nieboer D, Steyerberg EW, Moons KGM. A. New framework to enhance the interpretation of external validation studies of clinical prediction models. J Clin Epidemiol. 2015; 68(3): 279-89.
40. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. Diabet Med J Br Diabet Assoc. 2015 Feb;32(2):146- 54.
41. Marbouti, Farshid et al. Models for early prediction of at-risk students in a course using standards-based grading. Computers & Education. 2016;103:1-15.
42. Moons K, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis: Explanation and elaboration. Annals of Internal Medicine. 2015;162:1-73.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Declaración de autoría

Javier Fernández Vaca realizó el proyecto del software BRCAR.

Odelinda Acosta Camacho, es la autora intelectual de BRCAR, además de poner en práctica el producto terminado, para estandarizar su uso.

La estudiante Laura Hilda Goris Acosta en el planeamiento y diseño del paquete informático.

La estudiante Lilianne Goris Acosta fue responsable de poner en marcha el producto terminado.

