



Prevención, evaluación del riesgo y detección temprana del cáncer de mama: visión actual

Breast cancer: a perspective from risk factors to prevention and early diagnosis

Sergio Cervera¹, Ana María Osorio¹, Sebastián Quintero¹, José Joaquín Caicedo¹, Ana María Mejía¹, Marilen Escobar¹, María Alejandra Bravo¹, Hernán Carranza¹, William Mantilla^{1*}, Sandra Franco¹

¹Unidad Funcional Clínica de Cáncer de Mama, Centro de Tratamiento e Investigación sobre el Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo – CTIC, Bogotá, Colombia

Aceptado: 15 marzo 2025

Publicado: 18 noviembre 2025

*Correspondencia: William Mantilla. wmantilla@fctic.org

Resumen

El cáncer de mama representa un importante problema de salud pública global. Según el informe de GLOBOCAN 2022, se registraron más de 2,2 millones de casos nuevos y aproximadamente 660.000 muertes, consolidándose como la principal neoplasia en mujeres a nivel mundial. La mortalidad ha disminuido significativamente en países de altos ingresos, mientras la incidencia se ha estabilizado. Esto contrasta con los países de ingresos bajos y medios, en donde la incidencia continúa aumentando, mientras que la mortalidad no ha disminuido, e incluso continúa en aumento en algunos países. Entender los mecanismos implicados en el proceso de carcinogénesis del cáncer de mama, puede llevar a la mejor comprensión de la interacción de factores de riesgo y enfermedad, lo cual permitiría intervenciones adaptadas al contexto específico del paciente con el potencial prevenir la aparición de la enfermedad. En este contexto, la edad avanzada sigue siendo el factor de riesgo más relevante, aunque se está observando un incremento de la incidencia en mujeres menores de 50 años. Diferencias étnicas influyen en el fenotipo de presentación del tumor, destacando la importancia de estrategias personalizadas para prevención y diagnóstico. La prevención del cáncer de mama debe abordar factores de riesgo modificables como obesidad, consumo de alcohol, tabaquismo y sedentarismo, con especial énfasis en intervenciones como dieta saludable, ejercicio regular y mantenimiento de peso adecuado. Además, la prevención farmacológica ofrece una reducción significativa del riesgo en mujeres de alto riesgo. Las cirugías profilácticas también son opciones eficaces en casos específicos en el contexto de variantes germinales de alto riesgo. Para enfrentar las profundas desigualdades existentes, especialmente en América Latina, es vital mejorar el acceso equitativo a estrategias efectivas de tamizaje, además de asegurar sistemas de referencia ágiles que permitan un diagnóstico oportuno y tratamientos efectivos, reduciendo así las disparidades regionales en la supervivencia.

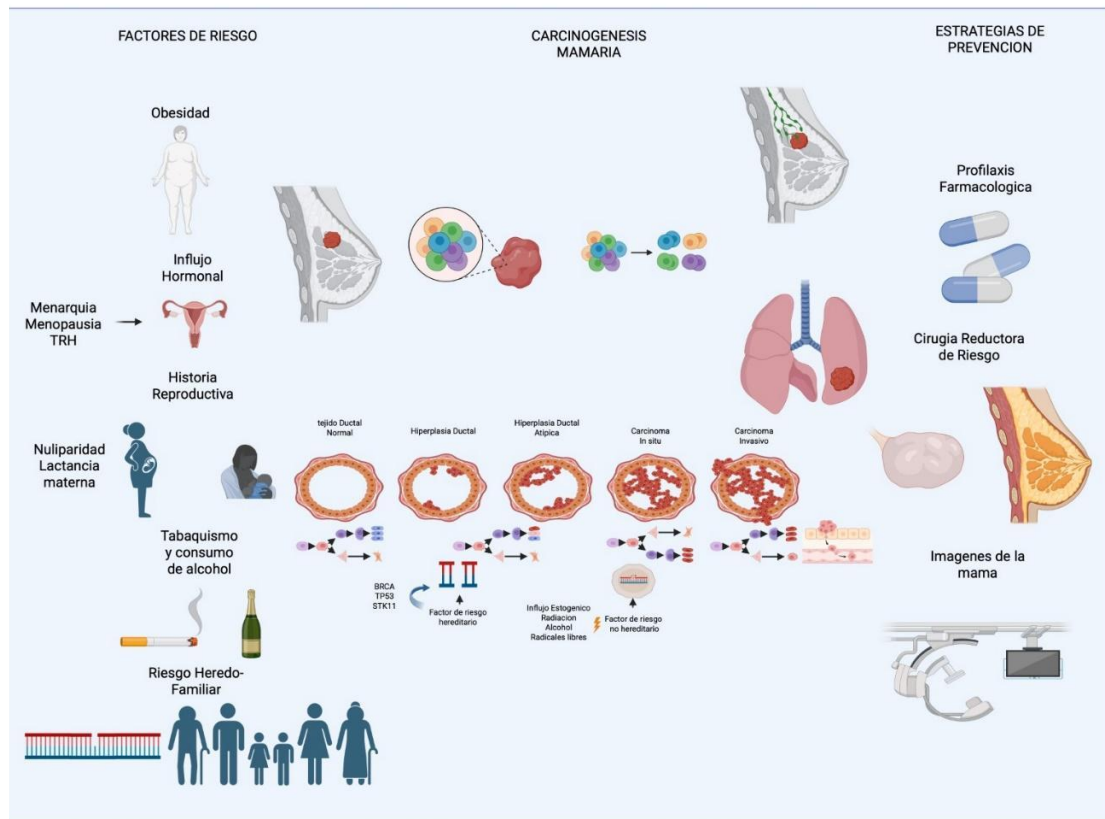
Palabras clave: Cáncer de seno. Diagnóstico temprano. Mamografía. Riesgo. Tamizaje.

Abstract

Breast cancer represents a significant global public health problem. According to the GLOBOCAN 2022 report, more than 2.2 million new cases and approximately 660,000 deaths were recorded, consolidating its position as the leading malignancy in women worldwide. Mortality rates have decreased significantly in high-income countries while incidence rates have stabilized. This contrasts with low- and middle-income countries, where incidence continues to rise, while mortality has not decreased and is even increasing in some countries. Understanding the mechanisms involved in the carcinogenic process of breast cancer can lead to a better understanding of the interaction of risk factors and disease, which would allow for interventions tailored to the specific patient context with the potential to prevent the onset of the disease. In this context, advanced age remains the most relevant risk factor, although an increase in incidence is being observed in women under 50 years of age. Ethnic differences influence the tumor presentation phenotype, highlighting the importance of personalized strategies for prevention and diagnosis. Breast cancer prevention should address modifiable risk factors such as obesity, alcohol consumption, smoking, and sedentary lifestyle, with special emphasis on interventions such as a healthy diet, regular exercise, and weight maintenance. Furthermore, pharmacological prevention offers significant risk reduction in high-risk women. Prophylactic surgeries are also effective options in specific cases with high-risk germline variants. To address the deep-seated inequalities that exist, especially in Latin America, it is crucial to enhance equitable access to effective screening strategies and establish flexible referral systems that facilitate timely diagnosis and effective treatment, thereby reducing regional disparities in survival rates.

Keywords: Breast cancer. Early diagnosis. Mammography. Risk. Screening.

Resumen gráfico



Puntos clave

- El cáncer de mama representa un importante problema de salud pública. La mortalidad ha disminuido significativamente en los países de altos ingresos, mientras la incidencia se ha estabilizado. Esto contrasta con los países de ingresos bajos y medios, en donde la incidencia continúa y la mortalidad continúa aumentando.
- El cáncer de seno es una enfermedad multifactorial donde confluyen elementos genéticos, hormonales, ambientales y asociados al estilo de vida. El reconocimiento de estos factores de riesgo permite designar las poblaciones con mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad para establecer estrategias de prevención primaria, secundaria y terciaria eficaces.
- La estimación del riesgo individual de cáncer de mama constituye una herramienta esencial para la implementación de estrategias de prevención y tamizaje personalizadas. Los modelos más utilizados en la práctica clínica incluyen el Gail model (BCRAT), BCSC, Rosner–Colditz, Tyrer–Cuzick (IBIS), Claus, BRCAPRO, BOADICEA y Myriad.
- La prevención primaria se basa en modificar factores de riesgo modificables o realizar intervenciones para reducir el impacto de factores de riesgo no modificables. La prevención secundaria tiene como objetivo la detección precoz de lesiones preclínicas mediante métodos de tamizaje. La mamografía sigue siendo la herramienta estándar, con una reducción de la mortalidad cercana al 30%.

Introducción

El cáncer de mama representa un problema de salud pública global de creciente magnitud. Según estimaciones del informe GLOBOCAN 2022, se registraron más de 2,2 millones de nuevos casos y 660.000 muertes por esta enfermedad, posicionándola como la neoplasia más frecuente en mujeres y la principal causa de mortalidad por cáncer en este grupo poblacional^{1,2}. Si bien, la mortalidad relacionada con el cáncer de mama ha presentado una disminución, principalmente en los países de altos ingresos, la tendencia en la incidencia no ha variado, e incluso, se ha incrementado de manera constante, con un mayor crecimiento en los pacientes con ingresos bajos o medios. Esta tendencia ha sido impulsada por factores como el envejecimiento poblacional, el incremento de factores de riesgo relacionados con el estilo de vida y la urbanización acelerada.

Como se mencionó anteriormente, la mortalidad por cáncer de seno se ha reducido principalmente en los países con altos ingresos y esta reducción pudiera estar relacionada con factores múltiples como la mejoría en el diagnóstico temprano y los tratamientos adyuvantes disponibles actualmente entre otros³. Un análisis de Caswell-Jin et al.⁴ demostró que la mortalidad relacionada con cáncer de seno se ha reducido en un 58% en el periodo de 1975 al 2019, de esta reducción de la mortalidad, el 29% se

debe a los programas de tamizaje y un 47% al tratamiento del cáncer en estadios I a III, resaltando la importancia de la prevención secundaria y terciaria. A pesar de los avances en diagnóstico y tratamiento, el impacto del cáncer de seno sigue siendo desproporcionado. En países de ingresos altos, la supervivencia a cinco años supera el 85%, mientras que en regiones de bajos ingresos esta cifra puede caer por debajo del 50%, reflejando profundas inequidades en el acceso a servicios de salud⁵.

En América Latina, esta brecha es especialmente preocupante. A pesar de que la incidencia es inferior a la de países con altos ingresos, la mortalidad ajustada por edad es mayor, lo cual refleja limitaciones en la detección precoz, retrasos en el diagnóstico y barreras en el acceso a tratamientos oportunos y eficaces⁶. La situación se agrava en poblaciones rurales, indígenas y afrodescendientes, donde los determinantes sociales de la salud influyen de manera significativa en los resultados clínicos. La situación en Colombia muestra un panorama similar, con una supervivencia a 5 años esperada del 74,4%⁷, lo cual refleja un pobre pronóstico de esta enfermedad en nuestro país. En este contexto, se vuelve indispensable adoptar un enfoque integral que abarque la prevención primaria (modificación de factores de riesgo), secundaria (tamizaje oportuno y eficaz) y terciaria (diagnóstico temprano y

Tabla 1. Principales factores de riesgo relacionados con cáncer de seno.

Factor	Diseño de estudios	Validez interna y externa	Consistencia	Observación
Edad	Múltiples estudios de cohorte	Buena	Buena	Una mujer de 70 años tiene 10 veces más riesgo de presentar cáncer que una mujer de 30 años
Género	Múltiples estudios de cohorte	Buena	Buena	Las mujeres tienen 100 veces más riesgo de presentar cáncer de seno que un hombre
Menarquía⁹	Múltiples estudios de cohorte y estudios de casos y controles	Buena	Buena	El riesgo de cáncer de seno se incrementa por 1,05 por cada año inferior de aparición de la menarquia
Menopausia⁹	Múltiples estudios de cohorte y estudios de casos y controles	Buena	Buena	El riesgo de cáncer de seno se incrementa en 1,029 por cada año adicional de no aparición de menopausia.
Historia familiar¹⁰	Múltiples estudios de cohorte y estudios de casos y controles	Buena	Buena	El riesgo de una mujer con historia familiar de 1.er grado de cáncer de seno se incrementa al doble.
Densidad mamaria¹¹	Múltiples estudios de cohorte y estudios de casos y controles	Buena	Buena	Riesgo relativo: 1,79 a 4,64 en mujeres con incrementos ligeros de densidad mamaria y mujeres con senos densos
Terapia de reemplazo hormonal¹²	Estudios con asignación aleatoria	Buena	Buena	Se observan incrementos discretos de riesgo después del 1.er al 4.º año de uso. El incremento persiste posterior a la suspensión de la terapia.
Anticonceptivos orales¹³	Estudios con asignación aleatoria	Buena	Buena	Se observa un incremento del 26% del riesgo de cáncer invasivo.
Radiación ionizante¹⁴	Estudios de cohortes y estudios de casos y controles	Buena	Buena	Se observa un incremento del riesgo de cáncer a partir de 10 años posterior a la exposición, y el riesgo se mantiene, la magnitud del riesgo depende de la dosis y la edad de la exposición.
Sobrepeso y Obesidad¹⁵	Estudios de cohortes y estudios de casos y controles	Buena	Buena	El riesgo relativo de pacientes con sobrepeso es de 2,85
Consumo de Alcohol¹⁶	Estudios de cohorte y estudios de casos y controles	Buena	Buena	El consumo de 4 tragos de alcohol al día se relaciona con un riesgo relativo 1,32, con un incremento adicional de 7% por cada trago adicional.
Edad del primer hijo¹⁷	Estudios de cohorte y estudios de casos y controles	Buena	Buena	Un embarazo a término a la edad de 20 años o menos se relaciona con una disminución del riesgo de cáncer. Se observa una reducción del riesgo del 50% en comparación con mujeres nulíparas.

Continuación de la tabla 1...

Factor	Diseño de estudios	Validez interna y externa	Consistencia	Observación
Lactancia ¹⁸	Estudios de cohorte y estudios de casos y controles	Buena	Buena	Se observa una reducción del 4,3% en el riesgo relativo de cáncer de seno por cada 12 meses de lactancia.
Actividad Física ¹⁹	Estudios prospectivos observacionales	Buena	Buena	Se observa una reducción del 20% del riesgo de cáncer relacionado con la realización de actividad física.

tratamiento adecuado). Además, es necesario promover políticas de salud pública que prioricen la equidad, la educación comunitaria y la inversión en tecnología diagnóstica de bajo costo.

Esta revisión narrativa tiene como objetivo sintetizar la evidencia más reciente sobre los factores de riesgo del cáncer de seno, las estrategias de prevención, el tamizaje y el diagnóstico temprano, con énfasis en su aplicabilidad en contextos de bajos y medianos ingresos, como América Latina.

Factores de riesgo

El cáncer de seno es una enfermedad multifactorial en la que confluyen elementos genéticos, hormonales, ambientales y relacionados con el estilo de vida. El reconocimiento de estos factores de riesgo permite no solo identificar a poblaciones con mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad, sino también establecer estrategias de prevención primaria, secundaria y terciaria eficaces⁸. La **Tabla 1** presenta los principales factores de riesgo descritos en la literatura. La carcinogénesis del seno es un proceso de múltiples pasos que lleva a la transformación del tejido mamario normal, pasando por la hiperplasia, el carcinoma *in situ* hasta llegar al carcinoma invasivo. Este proceso se caracteriza por la acumulación de mutaciones, pudiendo existir variantes patogénicas que facilitan la aparición de segundas mutaciones somáticas, o la aparición de mutaciones somáticas sin

preexistencia de variantes patogénicas germinales. En este proceso, la presencia de factores de riesgo hereditarios y/o ambientales (o de estilo de vida) interactúa con elementos que modifican el influjo estrogénico, lo que conduce a cambios progresivos en el tejido y, como se mencionó previamente, al acúmulo de mutaciones que finalmente derivan en la aparición de cáncer invasivo. A continuación, se describen los principales factores de riesgo relacionados con el cáncer de mama⁹⁻¹⁹. La **Figura 1** muestra el proceso de carcinogénesis del seno.

Factores sociodemográficos

El cáncer de seno afecta principalmente a las mujeres, lo cual es explicado por la influencia del influjo estrogénico en el parénquima mamario como un factor preponderante en la carcinogénesis del seno. Sin embargo, también se puede presentar cáncer de seno en hombres, siendo menos del 1% de los casos²⁰. La edad es tal vez el factor de riesgo más importante para el cáncer de seno. El incremento de la edad conlleva un incremento del riesgo de acumulación de mutaciones, alteraciones epigenéticas y senescencia celular, lo cual lleva a incremento de la tumorigénesis asociada a la edad, lo cual es un fenómeno casi transversal a todos los tumores²¹. Sin embargo, es importante mencionar que se está observando un incremento de la incidencia de cáncer de seno a temprana edad, y que el incremento de la incidencia de

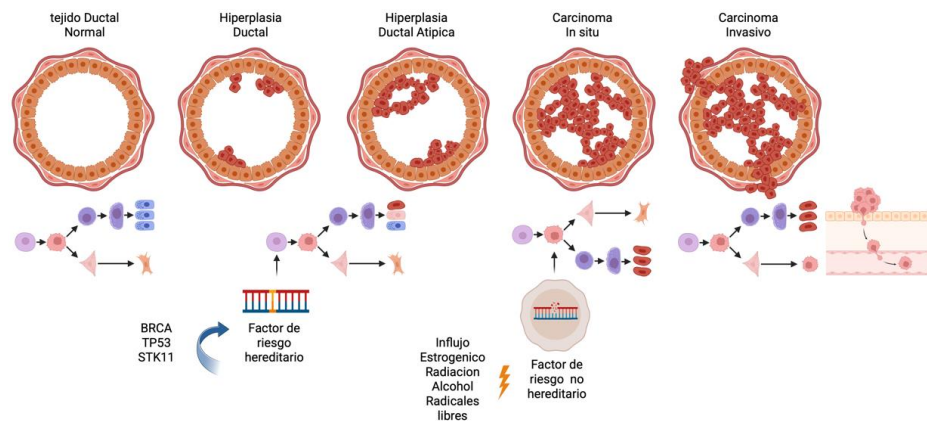


Figura 1. Carcinogénesis del seno y su relación con factores de riesgo. La carcinogénesis del seno puede iniciar con la presencia de factores de riesgo heredofamiliares que llevan a que las células *stem* presenten daños en el material genético, principalmente en genes relacionados con la reparación del DNA, lo cual facilita la acumulación de mutaciones adicionales. Este proceso lleva a cambios en el tejido normal del ducto mamario, con posterior aparición de hiperplasia, hiperplasia con atipias, carcinoma *in situ* y finalmente carcinoma invasivo. Los factores de riesgo no hereditarios, como las alteraciones del influjo hormonal o los factores ambientales, favorecen la producción de daño en el DNA de precursores luminales o basales, lo que promueve la acumulación adicional de lesiones en el DNA y estimula el proceso previamente descrito.

cáncer de seno en menores de 50 años es mayor (1,4% año) al incremento en mayores de 50 años (1% año)²². Actualmente, no son claros los factores de riesgo que están llevando a este incremento, por lo cual es importante explorar factores de riesgo emergentes que pudieran explicar este cambio en el comportamiento demográfico del cáncer de seno.

Diversas investigaciones han evidenciado diferencias en la incidencia y agresividad del cáncer de seno entre distintos grupos étnicos. La ancestría africana se relaciona con una mayor prevalencia de tumores triple negativos (TNBC) y este fenotipo tiene peor pronóstico en pacientes con ancestría africana al comparar el mismo fenotipo en pacientes con ancestría europea²³. También se ha descrito la relación de la ancestría con riesgos de cáncer de mama, específicamente con sobre expresión de factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2) en pacientes colombianas. Rey-Vargas et al.²⁴ describieron la relación entre la ancestría y la expresión tumoral de HER2, GRB7 y el receptor de estrógeno

(ER) en mujeres colombianas con cáncer de mama, encontrando que una mayor proporción de ancestría indígena americana se asoció con una mayor probabilidad de presentar tumores ER+/HER2+/GRB7-, mientras que una mayor ascendencia europea se relacionó con una menor probabilidad de este subtipo, sugiriendo que la ancestría puede influir en el perfil molecular del cáncer de mama. Entender esta interacción entre la ancestría, el riesgo de cáncer y el pronóstico de este pudiera ser de vital importancia para desarrollar estrategias personalizadas de prevención y tamizaje.

Factores hormonales y reproductivos

El ciclo reproductivo de la mujer influye de manera significativa en el riesgo de desarrollar cáncer de seno. Una menarquía temprana (antes de los 12 años), menopausia tardía (después de los 55 años), nuliparidad, embarazo a edad avanzada y la no lactancia prolongan la exposición del tejido mamario a estrógenos endógenos, lo que incrementa la probabilidad de transformación maligna²⁵. Este riesgo

está fuertemente influenciado por la duración de la exposición a hormonas ováricas endógenas. Tanto una menarquía temprana como una menopausia tardía prolongan esta exposición y, por tanto, aumentan el riesgo. Cada año más temprano de menarquía se asocia con un aumento del 5% en el riesgo de cáncer de seno (riesgo relativo [RR] 1,05 por año más joven; IC95% 1,04–1,06). Este riesgo fue mayor para los tumores con receptores de estrógeno positivo. Cada año más tarde, en la menopausia también se asocia con un aumento del 3% en el riesgo (RR 1,03 por año más tarde; IC95% 1,02–1,03). Este efecto también fue más pronunciado en mujeres con cáncer de seno receptores de estrógeno positivo⁹.

Tener hijos antes de los 35 años confiere una protección a largo plazo contra el cáncer de mama, siendo especialmente relevante la edad al primer parto. Las mujeres que tienen su primer hijo antes de los 20 años presentan una reducción del riesgo relativo de hasta un 70% en comparación con las nulíparas. Sin embargo, esta protección disminuye progresivamente con el aumento de la edad al primer parto, y aquellas que dan a luz por primera vez después de los 35 años pueden incluso tener un riesgo mayor que las mujeres que nunca han tenido hijos¹⁷. Otro factor relacionado con la reproducción es la lactancia materna, que reduce el riesgo de cáncer de mama en aproximadamente un 4% por cada 12 meses de duración, y su efecto protector no se limita al cáncer con receptor de estrógeno positivo¹⁸.

La terapia hormonal posmenopáusica, especialmente la combinación de estrógenos y progestágenos, se ha vinculado con un aumento del riesgo de cáncer de seno invasivo. Diversos estudios han sugerido que este efecto depende de la duración de la terapia, el tipo de compuesto utilizado y la edad de inicio del tratamiento. Los factores de riesgo hormonales y reproductivos se relacionan con un incremento de la exposición a estrógenos. Los estrógenos desempeñan un papel central en el desarrollo del cáncer de seno. Este efecto se ejerce tanto a través de mecanismos receptor-dependientes como receptor-independientes. En los mecanismos receptor-dependientes, el estradiol se

une a los receptores de estrógeno (ER α y ER β), promoviendo la transcripción de genes que estimulan la proliferación celular. El estímulo sostenido favorece la acumulación de errores genéticos y epigenéticos, contribuyendo a la transformación maligna. En los mecanismos receptor-independientes, los metabolitos catecolestrogénicos del estradiol pueden oxidarse a quinonas, generando aductos con el DNA que inducen mutaciones y se pueden producir especies reactivas de oxígeno, que generan daño oxidativo e inestabilidad genómica²⁶.

Factores relacionados con el estilo de vida

La obesidad, especialmente en mujeres posmenopáusicas, incrementa el riesgo de cáncer de seno debido a la mayor conversión periférica de andrógenos en estrógenos en el tejido adiposo. Un metaanálisis que incluyó diez estudios de cohortes prospectivas y 22 estudios de casos y controles mostró que las mujeres posmenopáusicas con mayor peso corporal tenían un 82% más de riesgo de presentar cáncer de mama ER+, comparadas con las mujeres con menor peso. No se observó asociación con otros subtipos tumorales²⁷. Se han propuesto varios mecanismos para explicar esta relación, como el aumento de la conversión de andrógenos a estrógenos, incremento de la señalización mediada por insulina y por factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), la disfunción de las adipocinas y la inflamación crónica²⁸. Asimismo mismo, la reducción de peso se relaciona con una disminución del riesgo de cáncer de mama. Estudios como el Iowa Women's Health Study y el Nurses' Health Study han mostrado que las mujeres que mantienen o reducen su peso con la edad tienen un menor riesgo de cáncer de mama en la posmenopausia. Una pérdida de peso mayor a 10 kg entre los 22 y 44 años se asoció con un OR de 0,6^{29,30}.

La inactividad física, el consumo de alcohol, que incluso en dosis moderadas eleva el riesgo, y el tabaquismo activo y pasivo también están implicados como factores de riesgo modificables³¹. Por el contrario, la actividad física regular ha mostrado un efecto protector significativo, posiblemente

mediado por el control del peso corporal, la mejora de la sensibilidad a la insulina y la reducción de los niveles de estrógenos circulantes. Estudios recientes también han explorado el papel de la dieta mediterránea, rica en frutas, vegetales, pescado y aceite de oliva, en la reducción del riesgo.

El Nurses' Health Study evaluó la relación entre el consumo de alcohol a lo largo de la vida adulta y el riesgo de cáncer de mama en 105.986 mujeres seguidas durante 28 años. Se identificaron 7.690 casos de cáncer invasivo. Los resultados mostraron que incluso niveles bajos de consumo de alcohol (5–9,9 g/día, equivalentes a 3–6 copas por semana) se asociaron con un aumento modesto pero significativo del riesgo de cáncer de mama (RR 1,15; IC95% 1,06–1,24). El riesgo fue mayor para quienes consumían ≥ 30 g/día (≈ 2 copas/día), con un RR de 1,51. También se observó una asociación con el consumo episódico excesivo. El riesgo fue más pronunciado para tumores ER+³². Algunos mecanismos mediados con la regulación hormonal, tales como el aumento de los niveles circulantes de estrógenos mediado por un estímulo del etanol en los mecanismos transcripcionales del ER³³; adicionalmente a la capacidad de inducción de daño del DNA por el acetaldehído, un metabolito del etanol producido por el alcohol deshidrogenasa³⁴, considerado un carcinogénico por la agencia internacional de investigación sobre el cáncer (IARC)²⁵, podrían explicar esta relación.

Factores ambientales y médicos

La exposición a radiación ionizante durante la infancia o adolescencia, como en pacientes tratadas por linfoma de Hodgkin, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de seno años más tarde¹⁴. La densidad mamaria elevada, observable en la mamografía, constituye no solo un factor de riesgo independiente, sino también una limitación en la sensibilidad de las técnicas de imagen convencionales. Las mujeres con tejido mamario denso tienen entre 1,5 y 2 veces más riesgo de cáncer, además de una mayor

probabilidad de que una lesión no sea detectada en etapas iniciales^{11,35}.

Un metaanálisis que incluyó 9 estudios observacionales con un total de 386.590 mujeres y evaluó el riesgo de cáncer de mama asociado a la densidad mamográfica utilizando únicamente mamografías digitales y la clasificación BI-RADS de quinta edición. Los resultados mostraron que las mujeres con mamas extremadamente densas (BI-RADS D) tienen un riesgo 2,11 veces mayor de desarrollar cáncer de mama en comparación con aquellas con densidad mamaria dispersa (BI-RADS B), tras ajuste por factores de confusión. Un análisis de sensibilidad que ajustó por edad e IMC reportó un riesgo 1,83 veces mayor, lo que confirma la robustez de los hallazgos. Además, se encontró que las mujeres con densidad BI-RADS C también presentaban un riesgo aumentado, aunque menor (OR: 1.28). El estudio destaca que, aunque los resultados muestran un riesgo más bajo que estimaciones previas (que usaban mamografía en película y clasificaciones antiguas), estos reflejan mejor la práctica clínica actual gracias al uso de tecnologías modernas y criterios estandarizados³⁶.

La historia personal de lesiones proliferativas como hiperplasia ductal o lobulillar atípicas, así como la neoplasia lobular – CLIS (carcinoma lobulillar *in situ*) son un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma de mama *in situ* e invasivo, con una incidencia acumulada a 10 y 20 años de 11,3% y 19,8%, respectivamente³⁷. Estas lesiones mamarias están relacionadas con los mismos factores hormono mediados descritas previamente, por lo cual, su identificación puede permitir realizar intervenciones de profilaxis para disminuir el riesgo de desarrollo de cáncer de mama.

Factores genéticos y hereditarios

Hasta el 10% de los casos de cáncer de seno tienen un componente hereditario claramente identificado³⁸. Una alta incidencia de cáncer de mama

en ciertas familias fue observada por primera vez en 1866; sin embargo, los genes de susceptibilidad más comunes, *BRCA1* y *BRCA2*, no se descubrieron hasta mediados de la década de 1990. Estos genes participan en la reparación de rupturas de doble cadena de ADN mediante recombinación homóloga. Las mutaciones heredadas en estos genes representan aproximadamente el 2,5% de todos los casos de cáncer de mama y son responsables de solo una minoría de los casos en mujeres con fuerte historia familiar de la enfermedad²⁵.

Como se mencionó anteriormente, las mutaciones germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2* son las más relevantes, confiriendo un riesgo acumulado de hasta 70% a lo largo de la vida³⁹. La presencia de estas mutaciones también incrementa el riesgo de cáncer de ovario y otras neoplasias. Además de *BRCA*, otros genes como *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *PTEN* y *TP53* se han asociado con síndromes hereditarios de predisposición al cáncer, aunque con penetrancia variable. Los dos estudios, que analizaron datos de más de 175.000 mujeres en total, evaluaron la asociación entre variantes genéticas patogénicas y el riesgo de cáncer de mama en la población general. El estudio del consorcio BCAC (Breast Cancer Association Consortium) analizó 34 genes en 60.466 pacientes y 53.461 controles, identificando asociaciones fuertes con cáncer de mama para variantes truncantes en genes como *BRCA1* (OR: 10,57), *BRCA2* (OR: 5,85), *PALB2* (OR: 5,02), *CHEK2* (OR: 2,54) y *ATM* (OR: 2,10) (40). De forma similar, el estudio CARRIERS, basado en 32.247 casos y 32.544 controles en EE. UU., encontró que 5,03% de las mujeres con cáncer de mama portaban variantes patogénicas en 12 genes establecidos, en comparación con 1,63% de las mujeres sin cáncer⁴¹.

Ambos estudios confirmaron que *BRCA1*, *BRCA2* y *PALB2* confieren un riesgo alto (OR > 4), mientras que *ATM* y *CHEK2* se asocian con un riesgo moderado. Se observaron patrones específicos por subtipo tumoral: variantes en *ATM* y *CHEK2* se vincularon con cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo, mientras que *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *RAD51C* y *RAD51D* se asociaron con

tumores triple negativos. En el estudio BCAC, los riesgos absolutos de por vida superaron el 30% para *BRCA1*, *BRCA2* y *PALB2*, y estuvieron entre 17-30% para *ATM*, *CHEK2* y *BARD1*^{40,41}.

Un hallazgo clave de ambos estudios fue que muchos genes incluidos en paneles comerciales de pruebas genéticas no muestran una asociación significativa con el cáncer de mama en la población general. En el estudio BCAC, 19 de 34 genes no mostraron una OR > 2,0, y en el estudio CARRIERS, 16 genes candidatos (incluidos *MSH2*, *MLH1* y *NBN*) no estuvieron asociados con riesgo aumentado. Estos resultados refinan las recomendaciones clínicas, apoyando el uso de paneles genéticos más selectivos y destacando la necesidad de contextualizar el riesgo según subtipo tumoral y antecedentes familiares^{40,41}.

En la población colombiana se ha descrito la prevalencia de alteraciones hereditarias en población con cáncer de seno no seleccionada. Un estudio analizó la presencia de variantes germinales patogénicas o probablemente patogénicas (P/LP) en 10 genes de susceptibilidad al cáncer de mama (incluyendo *BRCA1/2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, entre otros) en una cohorte de 400 mujeres colombianas no seleccionadas por criterios de riesgo hereditario. Utilizando secuenciación del exoma completo (WES) y MLPA, se detectó una prevalencia total de mutaciones germinales P/LP del 6%, siendo *BRCA2* (2,5%) y *ATM* (1,25%) los genes más frecuentemente afectados. Notablemente, 20,8% de las mujeres con variantes patogénicas no cumplían los criterios de prueba genética de las guías NCCN, lo que resalta la necesidad de ampliar el tamizaje genético a todas las pacientes con cáncer de mama en Colombia. Estos hallazgos evidencian la diversidad genética de la población colombiana y respaldan el uso de paneles multigénicos como herramienta clave en la detección temprana y el diseño de políticas públicas en oncogenética⁴².

La historia familiar de cáncer de seno en parientes de primer grado, especialmente si el diagnóstico ocurrió a edad temprana, es un indicador importante de riesgo. En los últimos años, el estudio de perfiles poligénicos y la implementación de paneles

Tabla 2. Comparación de modelos disponibles para la evaluación del riesgo de cáncer de seno.

Factor	Modelo				
	BCRAT (GAIL) ⁴⁵	IBIS (Tyrer-Cuzick) ⁴⁶	BRCAPRO ⁴⁷	BCSC ⁴⁸	BOADICEA ⁴⁹
Factores individuales					
Edad	+	+	+	+	+
Etnia	+	+	+	+	+
Edad de menarquía	+	+	-	-	-
Edad de menopausia	-	+	-	-	-
Edad del primer hijo	+	+	-	-	-
Paridad	-	+	-	-	-
IMC	-	+	-	-	-
Uso de TRH	-	+	-	-	-
Factores Médicos					
# Biopsias previas	+	+	-	+	-
Hiperplasia atípica	+	+	-	-	-
LCIS	-	+	-	-	-
Otra patología benigna	-	+	-	-	-
Densidad mamaria	-	+	-	+	-
Estado de mastectomía	-	-	+	-	-
Estado de ooforectomía	-	-	+	-	-
Estudio Genético					
BRCA1 o BRCA2	-	+	+	-	+
Otros genes de riesgo	-	-	-	-	+
Score de riesgo poligénico	-	+	-	-	-
Historia familiar					
Historia en 1.er grado	+	+	+	+	+
Historia en 2.º grado	-	+	+	-	+
Edad al diagnóstico de cáncer	-	+	+	-	+
Patología del cáncer	-	-	+	-	+
Cáncer bilateral	-	+	+	-	+
Cáncer en hombre	-	+	+	-	+
Cáncer de ovario	.	+	+	-	+
Cáncer de próstata o cáncer de páncreas	-	-	-	-	+
Estudio genético	-	+	+	-	+

multigénicos han permitido una evaluación más precisa del riesgo genético individual¹⁰.

Cálculo del riesgo de cáncer de mama

La estimación del riesgo individual de cáncer de mama es una herramienta esencial para la implementación de estrategias de prevención y tamizaje personalizadas. Los modelos más utilizados en la práctica clínica incluyen el Gail model (BCRAT), BCSC, Rosner–Colditz, Tyrer–Cuzick (IBIS), Claus, BRCAPRO, BOADICEA y Myriad. Cada uno de estos modelos incorpora distintos factores de riesgo, que van desde variables clínicas y demográficas hasta antecedentes familiares y, en algunos casos, componentes genéticos o moleculares como el modelo IBIS, que incluye la más amplia gama de factores de riesgo, incluidos factores no familiares y riesgo poligénico basado en variantes genéticas (SNPs). Estos modelos varían en su precisión discriminativa (AUC entre 0,56 y 0,71) y en su calibración (entre 0,85 y 1,52). Sin embargo, muchos aún no consideran factores modificables como consumo de alcohol, actividad física, uso de anticonceptivos hormonales o tiempo desde el último embarazo. La integración de factores emergentes, como niveles hormonales circulantes, marcadores epigenéticos y fenotipos de reparación de ADN, podría mejorar aún más la exactitud, aunque requiere validación en estudios prospectivos⁴³.

Una de las fortalezas recientes de algunos modelos avanzados, como BOADICEA y Tyrer–Cuzick, es la inclusión de factores adicionales como la densidad mamográfica y los puntajes de riesgo poligénico (PRS), lo cual mejora su precisión predictiva⁴⁴. Sin embargo, muchos de estos modelos aún carecen de validación externa suficiente, especialmente en poblaciones diversas y con menor representación étnica, lo cual limita su aplicabilidad universal. Por ello, es necesario adaptar y validar modelos de predicción de riesgo en contextos específicos, considerando tanto la variabilidad genética como los determinantes sociales de la salud. La **Tabla 2** compara los principales modelos disponibles para el cálculo del riesgo de cáncer de mama⁴⁵⁻⁴⁹.

El papel de los PRS en la predicción del riesgo de cáncer de mama, más allá de los factores tradicionales y mutaciones de alto riesgo como BRCA1/2 se ha venido incrementando en los últimos años. A través de estudios poblacionales, se ha demostrado que los PRS permiten una diferenciación significativa del riesgo, identificando subgrupos con riesgo similar al de portadoras de mutaciones genéticas. Los PRS integran el significado de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) que son variantes frecuentes y que se pueden encontrar en genes de riesgo. Aunque cada SNP individual confiere un riesgo pequeño, su alta frecuencia en la población y su efecto multiplicativo explican alrededor del 30% de la heredabilidad familiar conocida. Los estudios de asociación genómica amplia (GWAS) han identificado más de 300 SNPs y 170 regiones genómicas asociadas al cáncer de mama, muchas en zonas reguladoras ricas en sitios de unión para factores de transcripción. Las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS), que combinan múltiples SNPs basándose en sus odds ratios, permiten una estratificación más precisa del riesgo poblacional, aunque requieren calibración poblacional específica y mayor inclusión de variantes relacionadas con subtipos como el cáncer triple negativo, así como de poblaciones no europeas. Al integrarse con modelos existentes como el de Tyrer-Cuzick o BOADICEA, los PRS aumentan la precisión predictiva y la utilidad clínica en la toma de decisiones sobre tamizaje y prevención personalizada. Sin embargo, persisten desafíos importantes, incluyendo la necesidad de validación en poblaciones diversas, la estandarización del cálculo de los PRS, y la integración ética y práctica en la atención clínica⁵⁰.

Prevención

Las estrategias de prevención del cáncer de mama se pueden clasificar como estrategias de prevención primaria y secundaria; la prevención terciaria, consistente en realizar rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer establecido, no se abordan en esta revisión. La prevención primaria se basa en modificar factores de riesgo modificables o realizar intervenciones para reducir el impacto de

factores de riesgo no modificables. La OMS estima que entre el 30 y el 50% de los cánceres en general pueden ser prevenibles. Dentro de estas intervenciones se destaca el mantener un peso corporal saludable, aumentar la actividad física regular (que reduce el riesgo entre 10–25%), limitar el consumo de alcohol, y adoptar una dieta rica en fibra, frutas y vegetales. La fibra, por ejemplo, contribuye a reducir niveles de estrógenos circulantes y a modificar favorablemente la actividad de receptores hormonales. Asimismo, prevenir el sobrepeso y la obesidad en mujeres posmenopáusicas mejora la resistencia a la insulina, la inflamación crónica y disminuye la producción aumentada de estrógenos en el tejido adiposo⁵¹. En casos seleccionados se pueden realizar intervenciones como profilaxis farmacológica y procedimientos quirúrgicos reductores de riesgo que han demostrado reducir de manera significativa el riesgo de cáncer de seno.

Por su parte, la prevención secundaria tiene como objetivo la detección precoz de lesiones preclínicas mediante métodos de tamizaje. La mamografía sigue siendo la herramienta estándar, con una reducción de mortalidad estimada hasta del 29% (4). El uso complementario de ultrasonido, resonancia magnética (MRI) y tecnologías emergentes como la mamografía con contraste pueden jugar un papel importante en poblaciones con mamas densas o con identificación de factores predictores de alto riesgo. El papel del autoexamen de la mama como estrategia de diagnóstico temprano (prevención secundaria) juega un papel limitado, y solo debería enfatizarse como una estrategia de autoconocimiento y concienciación individual dentro de un programa de tamizaje que garantice el acceso a imágenes mamarias y diagnóstico oportuno⁵².

Modificaciones del estilo de vida

Las intervenciones en el estilo de vida representan uno de los pilares fundamentales de la prevención primaria del cáncer de seno. La evidencia epidemiológica ha demostrado consistentemente que factores como la dieta, la actividad física, el peso corporal, el consumo de alcohol y el tabaquismo

influyen significativamente en el riesgo de desarrollar esta neoplasia. Las intervenciones dietéticas constituyen un eje central en la prevención primaria del cáncer de seno, y recientes investigaciones han destacado especialmente el papel protector de patrones dietéticos específicos. Una dieta rica en frutas, verduras, granos integrales y grasas insaturadas, como la dieta mediterránea, se ha asociado con un menor riesgo de cáncer de seno, posiblemente debido a su capacidad antioxidante y antiinflamatoria. Estudios han evidenciado que una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asocia con una reducción significativa del 12% del riesgo de cáncer de seno por cada unidad de aumento en el índice de adherencia a esta dieta⁵³. También se ha demostrado que un mayor consumo de carotenoides, fibra y fitoquímicos está vinculado a un efecto protector⁵⁴. Adicionalmente, el consumo regular de soja y otros alimentos con fitoestrógenos puede tener un impacto beneficioso, especialmente en mujeres premenopáusicas, aunque los resultados aún no son concluyentes⁵⁵. Por otra parte, y como se mencionó anteriormente, ciertos alimentos y patrones dietéticos incrementan el riesgo de cáncer de seno. El consumo de alcohol es uno de los factores dietéticos más claramente asociados. Asimismo, dietas altas en carnes rojas y procesadas, carbohidratos refinados y alimentos ultraprocesados contribuyen a incrementar los niveles de estrógenos y de factores de crecimiento proinflamatorios, favoreciendo así la carcinogénesis mamaria. Es importante entender las recomendaciones dietarias dentro del contexto cultural y socioeconómico, para asegurar una adherencia efectiva y sostenida a largo plazo en la población general.

La actividad física regular de al menos 150 minutos de ejercicio moderado por semana, puede reducir el riesgo en hasta un 25%. Este efecto puede estar mediado por una disminución en los niveles de estrógenos circulantes, mejora de la sensibilidad a la insulina y reducción de la inflamación sistémica⁵⁶. Por otro lado, el sobrepeso y la obesidad, particularmente en mujeres posmenopáusicas, aumentan el riesgo al favorecer la producción periférica

de estrógenos en el tejido adiposo. Dado que en la práctica real los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida pueden coexistir y que una intervención colectiva puede reducir simultáneamente varios de ellos, el estudio EpiGEICAM⁵⁷ investigó la asociación entre la adherencia a las recomendaciones del Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer (WCRF) y del Instituto Americano para la Investigación del Cáncer (AICR) con el riesgo de cáncer de mama en 973 casos y 973 controles en España. Las recomendaciones analizadas incluyeron mantener un peso saludable, realizar actividad física regular, limitar el consumo de alimentos con alta densidad calórica, consumir mayoritariamente alimentos de origen vegetal, reducir la ingesta de carnes procesadas, limitar el consumo de alcohol y sodio, satisfacer las necesidades nutricionales únicamente a través de la dieta y fomentar la lactancia materna. El estudio observó una asociación lineal entre el incumplimiento de estas recomendaciones y un incremento significativo del riesgo de cáncer mamario: aquellas mujeres que cumplieron menos de tres recomendaciones tuvieron un riesgo casi tres veces mayor (OR: 2,98; IC95% 1,59-5,59), siendo más marcado en mujeres postmenopáusicas (OR: 3,60; IC95% 1,24-10,47). Específicamente, la no adherencia a las recomendaciones dietéticas mostró las asociaciones más fuertes. Las mujeres premenopáusicas que consumían alimentos y bebidas que promovían el aumento de peso presentaron más del doble de riesgo (OR: 2,24; IC95% 1,18-4,28). Igualmente, la baja ingesta de alimentos vegetales estuvo relacionada con un mayor riesgo en mujeres postmenopáusicas (OR: 2,35; IC95% 1,24-4,44) y en tumores triple negativos (OR: 3,48; IC95% 1,46-8,31). Finalmente, el consumo excesivo de alcohol incrementó significativamente el riesgo en tumores receptores hormonales positivos (OR: 1,52; IC95% 1,06-2,19). Otros estudios han descrito hallazgos similares y estos hallazgos resaltan la importancia de seguir las recomendaciones internacionales sobre dieta y estilo de vida como estrategia efectiva para la prevención primaria del cáncer de seno⁵⁸.

Prevención farmacológica

En mujeres con alto riesgo de cáncer de seno como aquellas con antecedentes familiares significativos, mutaciones genéticas conocidas o lesiones proliferativas benignas, se puede considerar la quimio prevención mediante el uso de moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs) o inhibidores de la aromataasa. El tamoxifeno es el agente más estudiado en este contexto. Un estudio clave: "Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1"⁵⁸ demostró que el tamoxifeno puede reducir el riesgo de desarrollar cáncer de seno en un 49% en mujeres de alto riesgo⁵⁹. En este ensayo clínico aleatorizado, 13.388 mujeres fueron asignadas a recibir tamoxifeno (20 mg/día) o un placebo durante cinco años en pacientes con un riesgo proyectado a cinco años de al menos 1,66% de presentar cáncer de seno según el modelo de Gail, o pacientes con antecedentes de carcinoma lobulillar *in situ*. Los resultados demostraron que el tamoxifeno redujo el riesgo de cáncer de seno invasivo con una incidencia acumulada de 43,4 por 1000 mujeres en el grupo placebo frente a 22,0 por 1000 en el grupo de tamoxifeno tras 69 meses de seguimiento. Esta reducción fue consistente en diferentes grupos de edad: 44% en mujeres de 49 años o menos, 51% en el grupo de 50 a 59 años y 55% en mujeres de 60 años o más. Además, se observó una disminución del 50% en el riesgo de cáncer de mama no invasivo ($p < 0,002$) y una reducción del 69% en la aparición de tumores con receptor de estrógeno positivo (ER+), sin evidenciarse reducción en los tumores con receptor de estrógeno negativo (ER-). El tamoxifeno se relacionó con un aumento en la tasa de cáncer de endometrio (RR 2,5, IC 95% 1,35 – 4,97), especialmente en mujeres de 50 años o más. Todos los casos de cáncer de endometrio en el grupo de tamoxifeno fueron de estadio I, y no se reportaron muertes por esta causa. Además, se observaron tasas elevadas de accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda en el grupo de tamoxifeno, eventos que ocurrieron con mayor frecuencia

en mujeres de 50 años o más. Este medicamento actúa bloqueando los receptores de estrógeno en las células mamarias, inhibiendo así el crecimiento de células mamarias que dependen de estrógenos. Podría prevenir 20 cánceres invasivos y 20 cánceres no invasivos por cada 1.000 mujeres tratadas. El tamoxifeno ofrece un beneficio de 40 eventos favorables comparado con 5 eventos adversos (relación beneficio/riesgo de 7:1)⁶⁰. A pesar de que hay un conocimiento de los beneficios de la terapia, el temor a los efectos secundarios pudiera generar barreras para su prescripción⁶¹.

Un subanálisis del estudio NSABPP-1 evaluó el efecto del tamoxifeno en la incidencia de cáncer de seno en mujeres con mutaciones heredadas en BRCA1 y BRCA2. Se encontró que el tamoxifeno redujo en un 62% la incidencia de cáncer mamario en mujeres con mutaciones BRCA2, similar al beneficio observado en tumores ER-positivos en mujeres sin estas mutaciones; sin embargo, no mostró un efecto preventivo significativo en las portadoras de mutaciones BRCA1, estos resultados sugieren una posible utilidad del tamoxifeno para la prevención primaria en mujeres con mutaciones BRCA2, pero no para BRCA1 cuando se administra después de los 35 años⁶². Actualmente, se puede considerar una alternativa la utilización de dosis de 5 mg/día en pacientes con lesiones mamarias de alto riesgo. El estudio TAM-001⁶² evaluó esta estrategia observando una reducción del riesgo de cáncer de seno del 52%. Sin embargo, la crítica a este estudio es que se comparó con placebo y no con la dosis estándar de 20 mg.

El raloxifeno, aunque inicialmente aprobado para la prevención de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, también ha mostrado eficacia en la reducción del riesgo, aunque en menor grado que el tamoxifeno y con menor incidencia de efectos adversos como cáncer endometrial. El ensayo clínico STAR comparó los efectos del tamoxifeno y el raloxifeno en la prevención del cáncer de seno invasivo y otros resultados de salud en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de desarrollar esta enfermedad. Este estudio incluyó a 19.747 mujeres con una edad promedio de 58,5 años y un riesgo promedio

a cinco años de cáncer de seno del 4,03%, según el modelo de Gail. Las participantes fueron asignadas a recibir tamoxifeno (20 mg/día) o raloxifeno (60 mg/día) durante cinco años. Los resultados mostraron que ambos medicamentos fueron igualmente efectivos en la reducción del riesgo de cáncer de seno invasivo, con incidencias de 4,30 por 1.000 mujeres para el tamoxifeno y 4,41 por 1.000 para el raloxifeno (RR 1,02; IC95% 0,82–1,28). Sin embargo, el tamoxifeno fue más eficaz en la prevención del cáncer de seno no invasivo, con 57 casos frente a 80 en el grupo de raloxifeno (RR 1,40; IC95% 0,98–2,00). En cuanto a los efectos secundarios, el raloxifeno presentó un menor riesgo de cáncer de útero (23 casos frente a 36 con tamoxifeno; RR 0,62; IC95% 0,35–1,08), eventos tromboembólicos (RR 0,70; IC95% 0,54–0,91) y cataratas (RR 0,79; IC95% 0,68–0,92). Por lo cual raloxifeno también se constituye como una opción válida en la prevención de cáncer de seno⁶³.

Los inhibidores de la aromatasas, como el anastrozol y exemestano, han mostrado ser efectivos en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo, reduciendo la incidencia de cáncer de seno hasta en un 65% según algunos estudios⁶⁴. Sin embargo, no han demostrado ser superiores a tamoxifeno⁶⁵, por lo cual su uso debe individualizarse debido a los posibles efectos secundarios, como pérdida ósea y artralgias.

El desarrollo de medicamentos ideales para la reducción del riesgo de cáncer de seno se centra en lograr alta eficacia con efectos adversos mínimos, buena tolerancia durante etapas reproductivas y presentaciones cómodas como formulaciones de liberación prolongada. Se están explorando vías alternativas a la administración oral de tamoxifeno como la administración transdérmica. Otros agentes en estudio incluyen fenretinida, con bajo perfil tóxico; denosumab, dirigido a prevenir tumores asociados a mutaciones BRCA1 mediante inhibición de la vía RANK/RANKL; y antiprogéstágenos como mifepristona. Además, medicamentos de uso común como aspirina, AINEs, estatinas, metformina, bisfosfonatos y retinoides están siendo evaluados por su potencial preventivo. La prevención en mujeres con mutación BRCA1 sigue siendo un

reto, especialmente por la prevalencia de tumores ER-negativos. Se enfatiza la necesidad de personalizar el momento óptimo de intervención preventiva y de estudiar el microambiente mamario temprano, incluyendo el epitelio y los componentes inmunes y estromales, para identificar nuevas dianas terapéuticas. La elección del agente dependerá del perfil clínico de la paciente, su estado menopáusico, comorbilidades y preferencias personales. Es fundamental que estas estrategias sean acompañadas de una adecuada evaluación de riesgo y asesoría médica.

Procedimientos quirúrgicos reductores de riesgo

Procedimientos quirúrgicos reductores de riesgo como la mastectomía bilateral o la salpingo-ooforectomía bilateral han emergido como una opción preventiva eficaz en mujeres con variantes germinales de alto riesgo, especialmente en mujeres con presencia de variantes en *BRCA1* y *BRCA2*, *PALB2* y *TP53*.

Estudios prospectivos han mostrado que la mastectomía reductora de riesgo puede reducir el riesgo de cáncer de seno en más del 90% en portadoras de variantes en *BRCA*. Asimismo, la salpingo-ooforectomía no solo reduce el riesgo de cáncer de ovario, sino también el de cáncer de seno, particularmente cuando se realiza antes de la menopausia. Un estudio multicéntrico en población. Holandesa⁶⁶ evaluó la asociación entre la mastectomía bilateral reductora de riesgo y la mortalidad global y específica por cáncer de seno en portadoras de variantes en *BRCA1* y *BRCA2*. Durante un seguimiento promedio de 10,3 años, el 42% de las portadoras de variantes en *BRCA1* y el 35% de las portadoras de variantes en *BRCA2* optaron por una mastectomía reductora de riesgo. Para portadoras de variantes en *BRCA1*, la mastectomía bilateral profiláctica mostró una reducción significativa en la mortalidad global (HR 0,40; IC95% 0,20-0,90) y específica por cáncer de seno (HR 0,06; IC95% 0,01-0,46), alcanzando una supervivencia específica por cáncer de seno a los

65 años del 99,7%, comparado con el 93% en el grupo en el cual se realizó vigilancia estricta. Para portadoras de variantes en *BRCA2*, aunque la mortalidad global mostró una tendencia favorable (HR 0,45; IC95% 0,15-1,36), la supervivencia específica fue similar (100% vs. 98%). Otro estudio prospectivo evaluó los efectos de la mastectomía reductora de riesgo y la salpingooforectomía reductora de riesgo en portadoras de variantes en *BRCA1* y *BRCA2*. Se confirmó que la mastectomía reductora de riesgo eliminó el riesgo de cáncer de seno durante el seguimiento, comparado con un 7% de incidencia en quienes no optaron por esta cirugía. La salpingooforectomía bilateral también demostró eficacia significativa, reduciendo el riesgo de cáncer de ovario en un 69% para portadoras de variantes en *BRCA1* sin cáncer previo y eliminando el riesgo en portadoras de variantes en *BRCA2* durante seis años de seguimiento. Además, la salpingooforectomía disminuyó significativamente el riesgo de cáncer de seno (37% en *BRCA1* y 64% en *BRCA2*). Finalmente, la salpingooforectomía bilateral se asoció con menor mortalidad global y específica por cáncer de seno y ovario, especialmente destacable en mujeres con mutación *BRCA1*⁶⁷.

Es importante destacar que estas decisiones requieren un enfoque multidisciplinario que involucre a oncólogos, cirujanos, genetistas, psicólogos y personal de enfermería. La evaluación del impacto psicológico, la imagen corporal y la calidad de vida es crucial para ofrecer un abordaje ético y centrado en la paciente. Además, debe garantizarse el acceso a reconstrucción mamaria inmediata o diferida, de acuerdo con las preferencias de la mujer y las recomendaciones clínicas y tener en cuenta que, si bien los estudios han demostrado reducciones de riesgo superiores al 90%, también implican un profundo impacto psicológico y físico que requiere acompañamiento multidisciplinario.

Prevención secundaria

La detección precoz del cáncer de seno mediante programas de tamizaje organizados es una de las

intervenciones más efectivas para reducir la mortalidad por esta enfermedad. Como se mencionó anteriormente, puede explicar hasta un 29% en la reducción de la mortalidad por cáncer de seno (4). El tamizaje permite identificar lesiones sospechosas en etapas tempranas, cuando el tratamiento es más eficaz y la probabilidad de curación es mayor. Existen múltiples recomendaciones clínicas emitidas por organizaciones internacionales sobre la edad de inicio, frecuencia y técnicas utilizadas en el tamizaje del cáncer de seno. Estas guías varían en sus recomendaciones según el grupo de riesgo, la edad y los recursos del sistema de salud. Las más reconocidas incluyen:

- La U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) recomienda iniciar la mamografía bianual a partir de los 50 años hasta los 74, aunque reconoce que comenzar entre los 40 y 49 años puede ser una decisión individual⁶⁸.
- La American Cancer Society (ACS) sugiere iniciar mamografías anuales desde los 45 años, con opción desde los 40; a partir de los 55 años puede considerarse cada dos años⁶⁹.
- La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) propone iniciar a los 40 años, con mamografías anuales, e incluir resonancia magnética en mujeres con alto riesgo genético⁷⁰.
- La European Society for Medical Oncology (ESMO) recomienda adaptar el tamizaje según el contexto nacional, con inicio generalmente entre los 40 y 50 años y periodicidad anual o bianual⁷¹.

Esta diversidad de recomendaciones refleja la necesidad de individualizar el tamizaje de acuerdo con el perfil de riesgo y los recursos del sistema. La creación de algoritmos de riesgo que integren edad, historia familiar, densidad mamaria y factores genéticos ha sido propuesta como herramienta para personalizar las estrategias de detección.

La estrategia de tamización poblacional de cáncer de seno incluye la aplicación trimodal de autoexamen

de la mama como una estrategia de concientización, el examen clínico de la mama y una imagen de la mama. Esta estrategia debe venir acompañada de un acceso a diagnóstico temprano.

Autoexploración y examen clínico de mama

El autoexamen de mama ha sido tradicionalmente promovido como una herramienta para que las mujeres reconozcan cambios en sus senos. Sin embargo, estudios clínicos no han demostrado un beneficio claro en términos de reducción de mortalidad, y existe el riesgo de generar ansiedad o intervenciones innecesarias. A pesar de ello, el autoexamen puede fortalecer la educación en salud y promover el empoderamiento femenino, especialmente en entornos donde el acceso a servicios médicos es limitado.

Al menos 2 estudios randomizados han evaluado la eficacia de la autoexploración mamaria (BSE) en la detección temprana y la mortalidad por cáncer de seno. El estudio de Semiglasov et al.⁷² realizó una enseñanza personalizada de BSE a más de 60.000 mujeres. El estudio encontró que se incrementó el número de consultas médicas, remisiones a instituciones especializadas y biopsias por lesiones benignas, así mismo, no se logró reducir el tamaño tumoral ni en la afectación ganglionar en pacientes diagnosticadas con cáncer de seno respecto al grupo control (sin promoción del BSE). El estudio de Thomas et al.⁷³ incluyó a más de 266.000 mujeres y su seguimiento durante una década, demostrando que, pese a un programa intensivo de enseñanza y refuerzo de BSE, no hubo reducción en la mortalidad por cáncer de seno (RR 1,04; IC95% 0,82–1,33). Sin embargo, también se observó un aumento en el diagnóstico de enfermedades benignas. En conjunto, estos estudios indican que la BSE, aunque puede aumentar la detección de lesiones benignas, no ha demostrado reducir la mortalidad. Por lo anterior, el papel del autoexamen de la mama como estrategia de diagnóstico temprano (prevención secundaria) juega un papel limitado, y solo debería enfatizarse como

una estrategia de autoconocimiento y concienciación individual dentro de un programa de tamizaje que garantice el acceso a imágenes mamarias y diagnóstico oportuno.

El examen clínico de mama realizado por personal capacitado puede aumentar la detección de lesiones en mujeres que no tienen acceso a mamografía o en quienes presentan síntomas. Su efectividad depende en gran medida de la experiencia del profesional y de la disponibilidad de protocolos de derivación oportuna ante hallazgos sospechosos. Una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados y estudios de casos y controles mostró que, cuando se combina con mamografía, la CBE puede reducir la mortalidad por cáncer de seno, aunque su contribución independiente es menos clara⁷⁴. Estudios reportaron que la CBE sola detectó entre 3% y 45% de los cánceres no identificados por mamografía. La sensibilidad global de la CBE se estimó en 54% y la especificidad en 94%, con un valor predictivo positivo alto ante hallazgos anormales. La precisión del examen varió considerablemente según la técnica utilizada, destacándose como óptimo un patrón de exploración en franjas verticales, adecuada posición y movimiento de los dedos, y una duración mínima de tres minutos por mama. Además, se observó que la capacitación mejora significativamente el rendimiento, tanto en profesionales como en personas no médicas⁷⁴. Estos hallazgos respaldan de forma indirecta la utilidad de la CBE como parte del tamizaje, aunque no debe utilizarse como único método de detección y se enfatiza el uso dentro de una estrategia trimodal y acceso oportuno al diagnóstico.

Imágenes

La mamografía sigue siendo el estudio de imagen estándar para la evaluación inicial de mujeres asintomáticas y como seguimiento de hallazgos clínicos. Su sensibilidad varía entre el 70% y el 90% dependiendo de factores como la edad y la densidad mamaria. En mujeres con tejido mamario denso, la sensibilidad disminuye, lo que justifica

el uso complementario de ecografía o resonancia magnética. La ecografía mamaria permite diferenciar lesiones sólidas de quísticas y caracterizar mejor los hallazgos indeterminados en la mamografía. Es también útil como guía para procedimientos invasivos como la biopsia con aguja gruesa. Por su parte, la resonancia magnética (RM) de mama es altamente sensible y se utiliza principalmente en mujeres de alto riesgo o con tumores multifocales, aunque su especificidad es menor y requiere experiencia para su adecuada interpretación⁷⁵.

Existen dos discusiones en torno al uso de la mamografía para la prevención secundaria del cáncer de mama. La primera corresponde a la edad de inicio — como se mencionó anteriormente—. Las recomendaciones respecto a la edad de inicio y la frecuencia de uso son variables. Actualmente, el Instituto Nacional de Cancerología y el Ministerio de Salud de Colombia recomiendan iniciarla a los 50 años; sin embargo, es importante destacar que, según datos de la Cuenta de Alto Costo (CAC), el 26,6% de los casos reportados como nuevo diagnóstico ocurre en mujeres menores de 50 años⁷⁶. Recientemente, un estudio canadiense evaluó el impacto de incluir a mujeres de 40 a 49 años en programas organizados de tamización mamográfica, comparando la supervivencia neta a 10 años en provincias que sí las incluían (como Columbia Británica y Alberta) frente a aquellas que no (como Ontario y Quebec). Analizando datos de mujeres diagnosticadas entre 2002 y 2007, se encontró que en el grupo de 40 a 49 años, la supervivencia neta a 10 años fue significativamente mayor en las provincias con tamización (84,8%; IC 95% 83,8–85,8) frente a las que no ofrecían el programa (82,9%; IC95% 82,3–83,5; $p = 0,001$). Esta diferencia fue particularmente significativa en mujeres de 45 a 49 años, con un incremento de 2,6 puntos porcentuales en la supervivencia ($p = 0,001$), mientras que en el grupo de 40 a 44 años no hubo diferencia significativa. Además, la mortalidad por cáncer de seno fue menor en las jurisdicciones con tamización, sin que ello implicara un aumento en la incidencia de la enfermedad

($p = 0,976$). Estos hallazgos sugieren que el tamizaje en mujeres de 40 a 49 años, especialmente en las de 45 a 49, mejora la supervivencia sin generar sobrediagnóstico, y podrían servir de base para revisar las guías de tamización actuales⁷⁷. La segunda discusión en torno a la mamografía es la modalidad a utilizar. La mamografía digital ha sido la modalidad estándar del tamizaje, pero su sensibilidad puede verse limitada en mujeres con mamas densas. En este contexto, la tomosíntesis o mamografía 3D ha demostrado mejorar la detección de lesiones sospechosas y reducir la tasa de falsos positivos. Esta tecnología permite la obtención de imágenes en cortes del tejido mamario, facilitando la visualización de lesiones ocultas. En un estudio prospectivo en Italia⁷⁸, se evaluó si la mamografía 3D (tomosíntesis) integrada con mamografía 2D estándar o con imágenes sintéticas reconstruidas podía mejorar la detección de cáncer de seno en comparación con la mamografía 2D sola. En total, se incluyeron 9.672 mujeres asintomáticas de 49 años o más, de las cuales se detectaron 90 casos de cáncer de seno, incluyendo 74 invasivos. La tasa de detección fue significativamente mayor con mamografía 2D–3D (8,5 por 1000) y con mamografía sintética–3D (8,8 por 1000) en comparación con la mamografía 2D sola (6,3 por 1000; $p < 0,0001$). La diferencia en detección entre las modalidades 3D no fue significativa ($p = 0,58$), pero ambas ofrecieron un incremento en la tasa de detección de 2,2 y 2,5 por 1000, respectivamente. Sin embargo, el uso de 3D aumentó también la tasa de falsos positivos: 3,97% con 2D–3D y 4,45% con sintética–3D, frente al 3,42% de la 2D ($p < 0,001$). Estos resultados muestran que la integración de tomosíntesis mejora la detección del cáncer de seno, aunque a costa de un mayor número de falsos positivos, por lo cual, por el momento, la técnica de mamografía digital 2D se considera el estándar para utilización en el contexto de tamizaje poblacional de cáncer de seno. La ecografía mamaria se utiliza como complemento a la mamografía en mujeres con mamas densas o como método primario en menores de 40

años. Tiene la ventaja de no utilizar radiación ionizante y permite la evaluación en tiempo real.

Por su parte, la resonancia magnética (RM) mamaria tiene una alta sensibilidad y está indicada en mujeres con alto riesgo genético, antecedentes personales de cáncer o tratamiento con radioterapia torácica antes de los 30 años. La RM puede detectar tumores no visibles en la mamografía o ecografía, aunque su especificidad es menor y puede generar más falsos positivos. Si bien su sensibilidad para detectar tumores en mujeres con mutaciones genéticas es superior a la de la mamografía, aún no se ha demostrado que mejore la supervivencia⁷⁹.

Es importante resaltar la existencia de neoplasias de intervalo, que son aquellas que aparecen en el intervalo de tiempo entre la realización de 2 pruebas de tamización para cáncer de seno. Se estima que estos tumores pueden corresponder hasta el 30% de todos los tumores detectados en un programa de tamizaje, y se relacionan con factores como la existencia de variantes germinales de riesgo y edad menor, entre otras⁸⁰. Dado esto, es importante destacar nuevamente la concientización y el examen clínico como estrategias adicionales para la prevención secundaria del cáncer de seno. Recientemente, la inteligencia artificial (IA) ha emergido como una herramienta prometedora para la interpretación de mamografías. Estudios han demostrado que los algoritmos de IA pueden igualar o incluso superar la precisión diagnóstica de los radiólogos en ciertas condiciones. Su uso combinado con la lectura humana podría mejorar la eficiencia, reducir la carga de trabajo y aumentar la detección de cánceres en etapas tempranas⁸¹. Asimismo, se está explorando el uso del ADN tumoral circulante (ctDNA) en el cáncer de seno temprano, y aunque su implementación clínica aún es limitada, presenta datos preliminares sobre su potencial utilidad en el tamizaje. En este contexto, el análisis de patrones de metilación del ADN emerge como una de las herramientas más prometedoras, ya que estos patrones son específicos de órgano y enfermedad⁸². Estudios preliminares,

demuestran que la metilación puede detectar cáncer de seno con una sensibilidad adecuada incluso en estadios tempranos, cuando la concentración de ctDNA es muy baja. Sin embargo, la implementación de estas tecnologías requiere considerar la disponibilidad de recursos, la capacitación del personal y la aceptación por parte de las pacientes. En entornos de bajos recursos, el desafío consiste en adaptar estas innovaciones a contextos donde la cobertura de mamografía aún es limitada.

Es importante resaltar que los esfuerzos de prevención secundaria deben estar articulados por un acceso oportuno al diagnóstico temprano, y esto implica desarrollar estrategias de vigilancia activa, autoexploración informada, examen clínico por profesionales capacitados y acceso rápido a estudios de imagen y biopsia. Las demoras en salud se relacionan con un peor pronóstico en cáncer de seno. En un metaanálisis de 87 estudios observacionales con más de 100.000 pacientes con cáncer de seno para evaluar el impacto del retraso entre la aparición de los síntomas y el inicio del tratamiento sobre la supervivencia, se encontró que retrasos de 3 meses o más se asocian con una disminución del 12% en la supervivencia a 5 años (OR 1,47; IC95% 1,42–1,53), y retrasos de entre 3 y 6 meses con una reducción del 7% adicional en la supervivencia (OR 1,24; IC95% 1,17–1,30). Además, los retrasos prolongados se relacionan con una mayor proporción de diagnósticos en estadios avanzados. En Colombia, la CAC reporta un tiempo desde el inicio de síntoma hasta el inicio de tratamiento de 96 días, lo cual es superior a lo recomendado como meta de calidad⁷⁶. Estos resultados subrayan la necesidad de reducir las demoras en salud para obtener resultados óptimos⁸³. Para esto, la integración entre radiólogos, patólogos y oncólogos es clave para interpretar correctamente los resultados y tomar decisiones terapéuticas ágiles. Una clasificación estandarizada como el sistema BIRADS (Breast Imaging-Reporting and Data System) contribuye a homogeneizar la interpretación de los hallazgos y guiar la conducta clínica. Las biopsias con aguja gruesa guiadas por imagen constituyen el estándar para confirmar el diagnóstico. Por

último, la integración de nuevas tecnologías como la RMN o biopsias asistidas por vacío ha mejorado la precisión y reducido la necesidad de procedimientos quirúrgicos innecesarios.

Disparidades y brechas en el acceso

A pesar de los avances en el conocimiento y manejo del cáncer de seno, persisten importantes disparidades en el acceso a servicios de prevención, diagnóstico y tratamiento, especialmente en países de ingresos bajos y medianos. Estas brechas se manifiestan en diferencias de cobertura, calidad del servicio, disponibilidad de tecnologías diagnósticas, tiempos de espera, barreras geográficas y socio-culturales, así como en la distribución desigual del personal de salud. En América Latina, como se mencionó anteriormente, las tasas de mortalidad por cáncer de seno continúan siendo elevadas en comparación con regiones más desarrolladas, a pesar de tener una incidencia relativamente menor. Esto se atribuye principalmente a la detección en etapas avanzadas, producto de un tamizaje insuficiente, deficiencias en la red de referencia y contra-referencia, y demoras diagnósticas prolongadas. En varios países, la falta de programas de tamizaje organizados y el acceso limitado a mamografía de calidad son obstáculos críticos. Además, las mujeres de áreas rurales, indígenas o de bajos ingresos enfrentan barreras adicionales, incluyendo dificultades para movilizarse a centros especializados, desconocimiento sobre síntomas y factores de riesgo, menor nivel educativo, estigmatización y miedo al diagnóstico. Estos determinantes sociales influyen directamente en el estadio al diagnóstico, en el tipo de tratamiento recibido y en los desenlaces clínicos.

La distribución geográfica inequitativa de los recursos humanos en salud también constituye un desafío. En muchos países, los radiólogos, oncólogos y mastólogos se concentran en áreas urbanas, dejando amplias zonas desatendidas. Esto contribuye a diagnósticos tardíos y tratamientos fragmentados. Asimismo, los tiempos de espera para acceder a una biopsia o a un tratamiento quirúrgico pueden superar los estándares internacionales,

impactando negativamente en la supervivencia. Otro factor relevante es la falta de cobertura financiera. En sistemas de salud fragmentados o con cobertura limitada, las pacientes pueden enfrentar costos catastróficos asociados al diagnóstico y tratamiento del cáncer de seno. La ausencia de políticas públicas integrales y de programas nacionales sostenibles de control del cáncer agrava la inequidad.

Para superar estas brechas, es necesario fortalecer los sistemas de salud mediante políticas de equidad, aumentar la inversión en tecnología costoefectiva (como mamografía móvil y telemedicina), implementar programas de navegación de pacientes y capacitar personal no especializado en la detección temprana. Las campañas educativas culturalmente adaptadas y el empoderamiento comunitario también son estrategias clave. Finalmente, es urgente promover la investigación en salud pública oncológica que documente las desigualdades y evalúe intervenciones efectivas para mejorar la equidad en el acceso al diagnóstico y tratamiento oportuno del cáncer de seno.

Conclusiones

El cáncer de seno continúa representando un desafío prioritario en salud pública a nivel global, particularmente en regiones de ingresos bajos y medios, donde las desigualdades estructurales condicionan el acceso a la prevención, el tamizaje y el diagnóstico temprano. La comprensión de los múltiples factores de riesgo, desde los genéticos hasta los modificables, permite diseñar intervenciones personalizadas e integrales para reducir su incidencia y mejorar los desenlaces clínicos.

Las estrategias de prevención deben combinar acciones sobre el estilo de vida, asesoramiento genético, quimio prevención y cirugía profiláctica, cuando estén indicadas, siempre dentro de un enfoque centrado en la paciente. La expansión de programas de tamizaje basados en la evidencia, adaptados al riesgo individual y a las condiciones locales, es esencial para lograr una detección oportuna. Asimismo, el fortalecimiento del diagnóstico

precoz requiere no solo tecnología adecuada, sino también redes funcionales de referencia, formación continua del personal sanitario y participación de las comunidades.

Frente a las brechas existentes, se vuelve imprescindible priorizar políticas públicas inclusivas, incrementar la inversión en salud y garantizar la equidad como principio rector. Solo mediante un abordaje multidimensional, colaborativo e informado por la evidencia, será posible reducir la carga del cáncer de seno y garantizar una atención digna, oportuna y efectiva para todas las mujeres, sin importar su lugar de origen o nivel socioeconómico.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera en la concepción y diseño de la revisión, la búsqueda y análisis de la literatura científica, así como en la redacción del manuscrito, haciéndose responsables de su contenido.

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3): 209-49.
2. Bravo-Garzón MA, Mantilla WA, Cervera S, Caicedo JJ, Franco SX. Cáncer de seno luminal: estado del arte. *Med.* 2023;45(4):734-53.
3. Mantilla W, Tarantino P. Presente y futuro del cáncer de seno HER2 positivo y triple negativo. *Med.* 2023;45(4):734-53.
4. Caswell-Jin J, Sun LP, Munoz D, Lu Y, Li Y, Huang H, et al. Analysis of breast cancer mortality in the US, 1975–2019. *JAMA.* 2024;331(3):233-41.
5. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer.* 2021;127(16): 3029-30.

6. Piñeros M, Sánchez R, Perry F, Cueva P, Garbino C, Gamboa OA, et al. Progress, challenges and ways forward supporting cancer surveillance in Latin America. *Int J Cancer*. 2020;146(5):1318-30.
7. Mantilla W, González MF, Rojas S, Borrás-Osorio M, Molano-Gonzalez N, Moran D, et al. Significance of pathologic response in patients with early and locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy in a middle-income country: a real-world historical cohort. *JCO Glob Oncol*. 2024;10:e2300187.
8. Colditz GA, Bohlke K. Priorities for the primary prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(3):186-94.
9. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118,964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1141-51.
10. Colditz G, Kaphingst K, Hankinson S, Rosner B. Family history and risk of breast cancer: Nurses' Health Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(3):1097-104.
11. McCormack V, Dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1159-69.
12. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997;350(9084):1047-59.
13. Mørch L, Skovlund CW, Hannaford P, Iversen L, Fielding S, Lidegaard O. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:2228-39.
14. Evans JS, Wennberg JE, McNeil BJ. The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia. *N Engl J Med*. 1986;315(13):810-5.
15. Wolin K, Carson K, Colditz G. Obesity and cancer. *Oncologist*. 2010;15(6):556-65.
16. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002;87(11):1234-45.
17. Kampert JB, Wittemore AS, Paffenbarger RS. Combined effect of childbearing, menstrual events and body size on age-specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 1988;128(5):962-79.
18. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet*. 2002;360(9328):187-95.
19. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2016;52:138-54.
20. Garcia-Sancha N, Corchado-Cobos R, Perez-Lozada J. Understanding susceptibility to breast cancer: from risk factors to prevention strategies. *Int J Mol Sci*. 2025;26:2993.
21. Qing T, Mohsen H, Marczyk M, Ye Y, O'Meara T, Zhao H, et al. Germline variant burden in cancer genes correlates with age at diagnosis and somatic mutation burden. *Nat Commun*. 2020;11:2438.
22. American Cancer Society. Breast cancer facts and figures 2024–2025. Atlanta: American Cancer Society; 2024.
23. Brewster A, Chavez-MacGregor M, Brown P. Epidemiology, biology and treatment of triple-negative breast cancer in women of African ancestry. *Lancet Oncol*. 2014;15:e625-34.
24. Rey-Vargas L, Bejarano-Rivera LM, Mejia-Henao JC, Sua LF, Bastidas-Andrade JF, Ossa CA, et al. Association of genetic ancestry with HER2, GRB7 and estrogen receptor expression among Colombian women with breast cancer. *Front Oncol*. 2022;12:989761.
25. Britt K, Cuzick J, Phillips KA. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer*. 2020;20:417-36.
26. Kim J, Muster PN. Estrogens and breast cancer. *Ann Oncol*. 2025;36(2):134-48.
27. Suzuki R, Orsini N, Saji S, Key T, Wolk A. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(3):698-712.
28. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer*. 2015;15:484-98.
29. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*. 2006;296:193-201.
30. Harvie M, Howell A, Vierkant R, Cerhan J, Kelemen L, Folsom A, et al. Association of gain and loss of weight before and after menopause with risk of postmenopausal breast cancer in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:656-61.
31. Scoccianti C, Cecchini M, Anderson AS, Berrino F, Boutron-Ruault MC, Espina C, et al. European Code against Cancer 4th Edition: alcohol drinking and cancer. *Cancer Epidemiol*. 2015;39 Suppl 1:S67-74.
32. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*. 2011;306(17):1884-90.
33. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA*. 2001;286:2143-51.
34. Seitz HK, Stickel F. Acetaldehyde as an underestimated risk factor for cancer development: role of genetics in ethanol metabolism. *Genes Nutr*. 2010;5:121-8.
35. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(3):227-36.
36. Bodewes FTH, van Asselt AA, Dorrius MD, Greuter MJW, de Bock GH. Mammographic breast density and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2022;66:62-8.
37. Marshall LM, Connolly JL, Schnitt SJ, Byrne C, London SJ, Colditz GA. Risk of breast cancer associated with atypical

- hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6:297-301.
38. Hassan MM, Cyr AE, Hagemann IS. Estimating the breast cancer risk conferred by germline mutations. *Clin Chem.* 2022;68(3):382-4.
 39. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402-16.
 40. Breast Cancer Association Consortium. Breast cancer risk genes: association analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med.* 2021;384:428-39.
 41. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384:440-51.
 42. Sierra-Díaz DC, Morel A, Fonseca-Mendoza DJ, Contreras-Bravo N, Molano-Gonzalez N, Borrás M, et al. Germline mutations of breast cancer susceptibility genes through expanded genetic analysis in unselected Colombian patients. *Hum Genomics.* 2024;18:68.
 43. Phillips KA, Terry MB, Rahman B, Earp M, Kurian AW, Evans DG, et al. Risk reducing medication for women at high risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(6):347-61.
 44. Kim G, Bahl M. Assessing risk of breast cancer: a review of risk prediction models. *J Breast Imag.* 2021;3:144-55.
 45. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81:1879-86.
 46. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med.* 2004;23:1111-30.
 47. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet.* 1998;62:145-58.
 48. Tice JA, Cummings SR, Smith-Bindman R, Ichikawa L, Barlow WE, Kerlikowske K. Using clinical factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: development and validation of a new predictive model. *Ann Intern Med.* 2008;148:337-47.
 49. Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2004;91:1580-90.
 50. Roberts E, Howell S, Evans G. Polygenic risk scores and breast cancer risk prediction. *Breast.* 2023;67:71-7.
 51. Kolag A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukielka-Budny B, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med.* 2017;24(4):549-53.
 52. Pontillo M, Trio R, Rocco N, et al. Dietary interventions for breast cancer prevention: exploring the role of nutrition in primary and tertiary prevention strategies. *Healthcare.* 2025;13:407.
 53. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, Lampousi AM, Knüppel S, Iqbal K, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2017;9(10):1063.
 54. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Pike MC. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer.* 2008;98(1):9-14.
 55. Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer.* 2010;46(14):2593-604.
 56. Castelló A, Martín M, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, Lope V, et al. Lower breast cancer risk among women following the World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research lifestyle recommendations: EpiGEICAM case-control study. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126096. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126096>
 57. Petracchi E, Decarli A, Schairer C, Pfeiffer RM, Pee D, Masala G, et al. Risk factor modification and projections of absolute breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1037-48.
 58. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1371-88.
 59. Hortobagyi GN, Brown P. Two good choices to prevent breast cancer: great taste, less filling. *Cancer Prev Res.* 2010;3:681-5.
 60. Vogel V. Implementation of risk-reducing strategies for breast cancer is long overdue. *Cancer Prev Res.* 2021;14(1):1-4.
 61. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *JAMA.* 2001;286:2251-6.
 62. Lazzeroni M, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Serrano D, Boni T, Webber B, et al. Randomized placebo-controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent recurrence in breast noninvasive neoplasia: a 10-year follow-up of TAM-01 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(17):3116-21.
 63. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006;295(23):2727-41.
 64. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2011;364:2381-91.
 65. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10021):866-73.
 66. Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, Obdeijn AIM, Collee M, Meijers-Heijboer HEJ, et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177(3):723-33.
 67. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010;304(9):967-75.

68. U.S. Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, et al. Screening for breast cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2016;315(15):1599-614.
69. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih Y-CT, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA*. 2015;314(15):1599-614.
70. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: breast cancer screening and diagnosis. Version 1.2024. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2024. Disponible en: <https://www.nccn.org>
71. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-220.
72. Semiglazov VF, Moiseyenko VM, Bavli JL, Migmanova NSh, Seleznyov NK, Popova RT, et al. The role of breast self-examination in early breast cancer detection (results of the 5-years USSR/WHO randomized study in Leningrad). *Eur J Epidemiol*. 1992;8(4):498-502.
73. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(19):1445-57.
74. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *JAMA*. 1999;282(13):1270-80.
75. Hung N, Chen L, He J, Nguyen QD. The efficacy of clinical breast exams and breast self-exams in detecting malignancy or positive ultrasound findings. *Cureus*. 2022;14(2):e22464.
76. Cuenta de Alto Costo - Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación del cáncer en Colombia en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2023. Bogotá, Colombia; 2024.
77. Wilkinson AN, Ellison LF, Billette JM, Seely JM. Impact of breast cancer screening on 10-year net survival in Canadian women age 40-49 years. *J Clin Oncol*. 2023;41:4669-77.
78. Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, Valentini M, Fantò C, Ostillio L, et al. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1105-13.
79. Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2011;378(9805):1804-11.
80. Zhang Y, Rodriguez J, Mao X, Grassmann F, Tapia J, Eriksson M, et al. Incidence and risk factors of interval and screen-detected breast cancer. *JAMA Oncol*. 2025;11(5):519-27.
81. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafian H, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*. 2020;577(7788):89-94.
82. Panet F, Papakonstantinou A, Borrel A, Vivancos J, Vicancos A, Oliveira M. Use of ctDNA in early breast cancer: analytical validity and clinical potential. *NPJ Breast Cancer*. 2024;10:50.
83. Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Littlejohns P, Ramirez AJ. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. *Lancet*. 1999;353(9159):1119-26.