

# Epidemiología del cáncer de mama

ANA SANTABALLA BERTRÁN<sup>1,2</sup>, NURIA GÓMEZ SEPÚLVEDA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari i Politènic La Fe. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia

## RESUMEN

El cáncer de mama (CM) constituye un importante problema sanitario, social y económico. El CM es el tumor maligno más frecuente en los países desarrollados. Aunque la mortalidad por CM ha disminuido en los últimos años gracias al desarrollo de programas de cribado y a la mejora de los tratamientos, el CM sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres de estos países. Existen diversos factores de riesgo claramente relacionados con el riesgo de CM. Factores como la edad, la predisposición genética, los antecedentes familiares, la patología benigna de la mama o la densidad mamográfica no son modificables, pero existen otros como la obesidad en mujeres posmenopáusicas o el uso de terapia hormonal sustitutiva combinada sobre los que es factible actuar para disminuir el riesgo. El ejercicio físico, sobre todo en mujeres posmenopáusicas y la lactancia materna son factores claramente relacionados con la reducción de riesgo de CM. Mejorar el conocimiento de los factores de riesgo modificables y los factores que reducen el riesgo de CM es importante para diseñar estrategias que disminuyan la incidencia de este tumor.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama. Factores de riesgo.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el tumor maligno más frecuente en las mujeres y la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial y en España. Se estima que en nuestro país se diagnosticarán 34 750 casos de CM en el año 2022 (1). La incidencia del CM en España sigue aumentando ligeramente y, aunque la mortalidad

## ABSTRACT

*Breast cancer (BC) is an important health, social and economic problem. BC is the most common malignant tumor in women in high-income countries. Although BC mortality has decreased in recent years thanks to the development of screening programs and improved treatments, BC remains the leading cause of cancer death in high-income countries. There are several risk factors clearly related to the risk of BC. Factors such as age, genetic predisposition, family history, benign breast pathology or mammographic density are not modifiable. However, other factors such as obesity in postmenopausal women or the use of combined hormone replacement therapy could be modifiable, in addition to promoting habits related to the reduction of BC risk. Physical exercise, especially in postmenopausal women, and breastfeeding are factors clearly related to the reduction of BC risk. Improving knowledge of modifiable risk factors and factors that reduce the risk of BC is important to design strategies that decrease the incidence of this tumor.*

**KEYWORDS:** Breast cancer. Risk factors.

ha descendido gracias a la introducción de los programas de cribado y a los avances en el tratamiento adyuvante, en el año 2020 fallecieron por CM 5572 mujeres en nuestro país (1). Los factores de riesgo de CM conocidos son múltiples y aunque algunos de ellos, como la edad, los factores genéticos y la densidad mamaria, no son modificables, la gran mayoría de ellos sí lo son (la obesidad, el consumo de alcohol o la terapia hormonal

sustitutiva). Además, determinados hábitos de vida se relacionan con la disminución del riesgo de CM (ejercicio, dieta mediterránea, favorecer la lactancia materna) (2). En este capítulo, abordaremos la evidencia científica sobre los factores de riesgo del CM en función de la posibilidad de actuar o no sobre ellos para modificarlos, así como de la fuerza de la asociación entre el factor y el riesgo de CM (Tabla I).

FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

EDAD

La edad constituye un factor de riesgo fundamental en el CM, al igual que ocurre en la mayor parte de las neoplasias de origen epitelial. No obstante, el patrón de incidencia difiere según el subtipo tumoral. El riesgo de padecer un CM con receptores hormonales positivos

TABLA I.  
FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN MUJERES PRE- Y POSMENOPÁUSICAS EN FUNCIÓN DEL GRADO DE EVIDENCIA CIENTÍFICA Y LA FUERZA DE LA ASOCIACIÓN (65)

	Convincente		Probable		Limitada/no concluyente	
	Pre-	Pos-	Pre-	Pos-	Pre-	Pos-
<i>Factores no modificables</i>						
Edad						
Pariente de primer grado con CM						
Mutación en genes <i>BRCA</i> 1 o 2						
Mutaciones en genes de baja penetrancia						
Antecedentes personales de CM						
Lesión proliferativa con atipia						
Lesión proliferativa sin atipia						
Elevada densidad mamográfica						
Menarquia precoz (< 12 años)						
Menopausia tardía (> 54 años)						
<i>Factores modificables</i>						
Multiparidad (> 2 hijos)						
Retraso edad del primer hijo (> 30 años)						
Lactancia materna						
Uso reciente de ACO						
Uso de terapia hormonal sustitutiva combinada						
Obesidad						
Consumo de alcohol (> 1 bebida/día)						
Patrón de dieta mediterránea						
Patrón de dieta occidental						
Actividad física						
Tabaquismo						
Radiación ionizante en la infancia o adolescencia						
Trabajo en turnos nocturnos						

Incremento del riesgo de leve a moderado   
 Incremento del riesgo de moderado a fuerte   
 Descenso del riesgo de leve a moderado   
 Descenso del riesgo de moderado a fuerte 

Modificado de: López V, Fernández N, Ruiz Moreno E, et al. Epidemiología del cáncer de mama. En: Martín M. Manual Práctico de Oncología. Cáncer de Mama. 1.ª edición. Amazing Books;2021:15-39.

umenta progresivamente con la edad (riesgo relativo de 6 en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y los 59 años en comparación con aquellas menores de 50 años. El riesgo relativo es de 10 cuando se superan los 70 años). Por el contrario, en los tumores con receptores hormonales negativos la incidencia se estabiliza e incluso desciende tras la menopausia (3,4). Probablemente esto se deba a que la edad no solo refleja la acumulación de diferentes exposiciones en el tiempo, sino también el propio envejecimiento del tejido mamario, dependiente de los estímulos hormonales a lo largo de la vida (5), de ahí que los tumores con receptores hormonales positivos también suelen diagnosticarse a una edad más tardía que los otros subtipos de CM (6).

#### ANTECEDENTES FAMILIARES

Las mujeres con antecedentes familiares de CM tienen mayor probabilidad de padecer esta enfermedad. Si el pariente afectado es de primer grado (madre, hermana o hija), el riesgo es aproximadamente 1,5 veces mayor que el de la población general y aumenta progresivamente según el número de familiares que hayan presentado CM hasta llegar a multiplicarse por 4 en mujeres con tres o más familiares de primer grado afectados. En caso de que el antecedente familiar sea de segundo grado, el riesgo relativo varía entre 1,2-1,5 (7,8). Debe tenerse en cuenta que este riesgo puede incrementarse aún más cuando el diagnóstico del pariente relacionado tuvo lugar a una edad más temprana o la neoplasia mamaria fue bilateral (9,10).

#### PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 son las mejor estudiadas, ya que son responsables de entre el 5 % y el 10 % de todos los cánceres de mama y del 15 % al 20 % de los cánceres de mama hereditarios (11). El riesgo acumulado a los 80 años de presentar una neoplasia mamaria es de aproximadamente el 72 % para las mujeres portadoras de la mutación BRCA1 y del 69 % en el caso de BRCA2 (12). Mutaciones en otros genes de alta penetrancia, como TP53 (asociado al síndrome de Li-Fraumeni), PTEN (síndrome de Cowden), STK11 (síndrome de Peutz-Jeghers) y CDH1 (síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario), también se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar CM. Además, existen otros síndromes asociados a mutaciones en PALB2, CHEK2 y ATM que, aunque de menor riesgo, también implican una probabilidad aumentada de presentar este tumor (13). No obstante, es importante destacar que las mutaciones descritas solo explican una tercera parte del exceso de riesgo en mujeres con historia familiar previa (14). Este aspecto se continúa investigando y, a día de hoy, han logrado identificarse más de 300 polimorfis-

mos de bajo riesgo, lo que explicaría parcialmente las diferencias en cuanto a susceptibilidad individual frente al CM (15).

#### ANTECEDENTES PERSONALES DE CÁNCER DE MAMA

Las mujeres con un diagnóstico de CM tienen mayor riesgo de desarrollar un nuevo CM primario, aunque este es bajo (0,4 % por año) (16). El riesgo es menor en las mujeres con expresión de receptor de estrógenos, aunque esto podría reflejar el efecto de los tratamientos adyuvantes o mastectomías profilácticas.

#### PATOLOGÍA BENIGNA DE LA MAMA

La mayor parte de la patología benigna mamaria corresponde a lesiones no proliferativas que no se asocian a un incremento del riesgo de padecer CM. Sin embargo, las pacientes con hiperplasia epitelial usual o hiperplasia atípica tanto ductal como lobulillar (presente en el 10 % de las biopsias benignas de mama) tienen un mayor riesgo de desarrollar un CM que las mujeres sin dichas lesiones (RR de 1,5-2 para la hiperplasia epitelial usual y de 2,5-4 para la hiperplasia con atipia) (17,18).

El carcinoma lobulillar *in situ* también se considera un factor de riesgo. Su presencia supone un riesgo relativo superior a 7 de desarrollar un carcinoma infiltrante de mama en los 5-10 años siguientes. Es importante resaltar que el carcinoma ductal *in situ* se considera una lesión precursora del cáncer invasivo y no un factor de riesgo (19).

#### DENSIDAD MAMOGRÁFICA

La densidad mamográfica es el factor de riesgo con mayor fracción atribuible. El riesgo atribuible a la densidad mamográfica es mayor en pacientes premenopáusicas que en posmenopáusicas (20). Se asocia con todos los subtipos moleculares (21) y también se observa en la población de mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 (22). Se ha demostrado que la densidad mamográfica disminuye progresivamente con la edad y la transición hacia la menopausia, pero también con el número de hijos y con el índice de masa corporal (IMC). También se ha visto que aumenta con el uso de terapia hormonal sustitutiva (THS), por lo que, aunque lo hemos incluido entre los factores de riesgo no modificables, puede ser también modificable (23,24).

#### FACTORES MENSTRUALES

La menarquia temprana y la menopausia tardía se asocian con un mayor riesgo de CM, probablemente

por una mayor exposición a las hormonas esteroideas a lo largo de la vida, y se relaciona más con tumores con expresión de receptores hormonales y tumores lobulillares. Las mujeres con la menarquia antes de los 11 años tienen un 20 % más de riesgo de CM que las mujeres que comienzan a menstruar a los 14 años o más. Del mismo modo, las mujeres que tienen la menopausia más allá de los 55 años tienen un 12 % más de riesgo que las que la tienen entre los 50 y los 54 años (25).

## FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

### FACTORES REPRODUCTIVOS

Las mujeres nulíparas tienen mayor riesgo de CM en comparación con las mujeres que han tenido hijos. Este efecto protector de la paridad se consigue décadas después del parto, ya que dentro de los primeros años tras el parto las mujeres que han parido tienen más riesgo de CM que las nulíparas (26).

El efecto de la paridad también difiere según la edad del primer parto a término. El embarazo a edades más tardías confiere mayor riesgo de CM. Según los datos del Nurses' Health Study, la incidencia acumulada de CM (hasta los 70 años) fue un 20 % más baja en las mujeres que dieron a luz a su primer hijo a los 20 años, un 10 % menor para aquellas que dieron a luz a su primer hijo a la edad de 25 años y un 5 % más alta entre las que dieron a luz a su primer hijo a los 35 años (27). El riesgo para una mujer nulípara de cualquier edad fue similar al de una mujer con un primer parto a término a los 35 años.

El riesgo aumentado relacionado con la nuliparidad y los embarazos tardíos parece que se asocia más con los tumores que expresan receptores hormonales (28).

La lactancia materna disminuye el CM. Su efecto protector está relacionado con el número de meses que se da (disminución del 2 % del riesgo de CM por cada 5 meses de lactancia) (29). Además, este efecto protector parece mayor para los tumores triple negativos (30).

### HORMONAS EXÓGENAS

#### *Anticonceptivos orales*

Existen muchos estudios epidemiológicos que no demuestran aumento del riesgo de CM en las pacientes que tomaron anticonceptivos orales (ACO) y otros en los que sí se ha encontrado un aumento del riesgo de CM, aunque el riesgo absoluto sea bajo en todos ellos (31-33).

Los datos más recientemente publicados sobre los ACO y su asociación con el riesgo de CM provienen de un estudio prospectivo de cohortes del Nurses' Health Study II. El estudio concluye que el riesgo de CM, de cualquier tipo, aumenta con el uso de ACO, aunque esta

asociación desaparece a los cinco años de su interrupción, igualándose con el de las mujeres que nunca los tomaron (34).

Los datos sobre los dispositivos intrauterinos que liberan levonorgestrel son contradictorios, por lo que no puede concluirse su contribución al riesgo de CM sin más estudios (35,36).

#### *Terapia hormonal sustitutiva*

La terapia hormonal sustitutiva combinada (estrógenos y progesterona) aumenta el riesgo de CM (tasa anual: 0,36 %; HR 1,28; IC 95 %: 1,13-1,45), pero no la mortalidad por CM. La terapia hormonal sustitutiva solo con estrógenos en pacientes histerectomizadas disminuye el riesgo y la mortalidad por CM (HR 0,78, IC 95 %: 0,65-0,93) (37).

#### *Tratamientos para la fertilidad*

Los datos de un metaanálisis reciente demuestran que la estimulación ovárica con citrato de clomifeno o gonadotropinas no aumenta el riesgo de CM (38).

### ACTIVIDAD FÍSICA

El ejercicio físico regular disminuye el riesgo de CM entre un 12 % y un 20 % (39,40). La reducción de riesgo es mayor con actividades de mayor intensidad. La evidencia en las mujeres premenopáusicas es todavía limitada, pero parece que la reducción de riesgo es mayor si se realizan actividades de mayor intensidad (41).

### TABAQUISMO

Estudios observacionales demuestran un aumento moderado del riesgo de CM en pacientes fumadoras y fumadoras pasivas (42). El riesgo parece ser algo mayor si se empieza a fumar antes del nacimiento del primer hijo (43).

### FACTORES AMBIENTALES Y LABORALES

#### *Radiación ionizante*

La radiación ionizante es otro carcinógeno reconocido con capacidad para inducir CM. La dosis de radiación recibida y la edad de exposición son los aspectos que mayor relación guardan con este factor de riesgo. Si bien los tratamientos que emplean radiación han evolucionado en los últimos años y han logrado reducir la dosis necesaria y el área de superficie corporal

en la que se aplican, estudios recientes sugieren que el riesgo se mantiene incluso a dosis bajas (44) y se ha demostrado que existe una clara relación lineal dosis-respuesta en el rango de 0 a 100 mSv (45). Por otro lado, si la exposición a radiación ionizante se produce a edades tempranas (especialmente durante la niñez y hasta la adolescencia), el riesgo de inducir cáncer es particularmente superior (6).

En el caso concreto del CM, se conoce que el mayor riesgo se alcanza en mujeres expuestas antes de los 20 años de edad, mientras que en mujeres posmenopáusicas no parece verse incrementado. Aunque los datos son escasos, algunos estudios apuntan a la existencia de otros factores que pueden jugar un papel en el desarrollo de un CM radioinducido, entre los que destacan la exposición a radiación ionizante durante el embarazo y la existencia previa de patología benigna mamaria. Por el contrario, la edad temprana al primer parto, la multiparidad, la lactancia materna prolongada y la menopausia precoz actuarían como factores protectores (46).

#### *Sustancias químicas*

La dieldrina, el óxido de etileno y los bifenilos policlorados son las únicas sustancias químicas que se han clasificado como agentes con evidencia limitada para desarrollar CM por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) (47).

#### *Trabajo en turnos nocturnos*

El trabajo en turnos nocturnos se ha asociado con mayor riesgo de CM. El riesgo parece mayor para las mujeres premenopáusicas y en exposiciones de alta intensidad y duración (48,49). La explicación a este hecho se ha relacionado con la disminución de la producción de melatonina por la noche, al estar expuesto a la luz. La melatonina podría inhibir tumores pequeños y prevenir el desarrollo de nuevos tumores, según datos experimentales (50).

#### **OBESIDAD**

Las mujeres posmenopáusicas con un IMC alto o ganancia de peso durante la perimenopausia tienen mayor riesgo de CM, especialmente cánceres con receptores hormonales positivos (51-55). Niveles elevados de grasa corporal, incluso con un IMC normal, también se relacionan con mayor riesgo de CM (56). La asociación entre el IMC alto y el riesgo en mujeres posmenopáusicas podría deberse a los altos niveles de estrógenos tras la conversión periférica desde el tejido adiposo (57,58). Sin embargo, en las mujeres premenopáusicas, un IMC

alto se asocia con menor riesgo de CM, sobre todo en los primeros años en la edad adulta (59,60). La explicación a este hecho podría estar en que las mujeres obesas tienen menos ovulaciones y, por ello, menores niveles de hormonas circulantes.

#### *FACTORES NUTRICIONALES*

##### *Consumo de alcohol*

Numerosos estudios han demostrado que el consumo de bebidas alcohólicas, independientemente del tipo, aumenta la incidencia de CM. El riesgo se incrementa en un 3-5 % por cada 10 gramos de etanol al día en mujeres premenopáusicas y en un 9-11 % en mujeres posmenopáusicas, hasta alcanzar un 40-50 % cuando se ingieren tres o más bebidas alcohólicas al día (61). Se desconocen los mecanismos biológicos subyacentes a esta diferencia, aunque algunos estudios sugieren que podría estar mediada por la menor concentración de hormonas sexuales circulantes (en concreto, la globulina fijadora de hormonas sexuales [SHBG]) junto con niveles elevados de hormonas esteroideas (62). Si se lograra erradicar por completo el consumo de alcohol en la población femenina, un 3 % de los casos de CM serían evitables (63).

##### *Patrón de dieta*

Las mujeres que siguen una dieta occidental (caracterizada por un elevado consumo de productos lácteos altos en grasa, carnes procesadas, cereales refinados, dulces, bebidas azucaradas o comida rápida y un reducido consumo de productos lácteos bajos en grasa y cereales integrales) tienen mayor riesgo de CM. Sin embargo, la dieta mediterránea (basada en un alto consumo de pescado, verduras, legumbres, patatas cocidas, frutas, aceitunas, aceites vegetales y consumo reducido de zumos) tiene un efecto protector ante el CM, sobre todo de tumores triple negativos (64).

##### *Otros factores nutricionales*

La evidencia sobre el efecto de determinados alimentos en el riesgo del CM es limitada. Los alimentos ricos en carotenoides pueden disminuir el riesgo de CM. Las verduras sin almidón también pueden reducir el riesgo de CM sin expresión de receptores hormonales (61).

#### **CONCLUSIONES**

El CM sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial y en España. Solo un 10 % de

los casos puede atribuirse a causas hereditarias y, aunque existen factores de riesgo no modificables, como la edad o la densidad mamaria, otros muchos factores sí lo son. El consumo de alcohol, el tabaquismo y la obesidad aumentan el riesgo de CM, así como la THS, los ACO y las radiaciones ionizantes. Por otro lado, el ejercicio físico y la lactancia materna se relacionan con una disminución del riesgo de CM. Se estima que un tercio de los CM en mujeres posmenopáusicas podrían evitarse modificando ciertos factores como la obesidad, el consumo de alcohol y el uso de THS, así como promoviendo en estas mujeres el ejercicio físico y la lactancia materna (2).

*Conflicto de intereses: las autoras declaran no tener conflicto de interés.*

**CORRESPONDENCIA:**

Ana Santaballa Bertrán  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe  
Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106  
46026 Valencia  
e-mail: santaballa\_ana@gva.es

**BIBLIOGRAFÍA**

- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2022; 2022.
- Barnes BB, Steindorf K, Hein R, Flesch-Janys D, Chang-Claude J. Population attributable risk of invasive postmenopausal breast cancer and breast cancer subtypes for modifiable and non-modifiable risk factors. *Cancer Epidemiol* 2011;35(4):345-52.
- European Cancer Information System (ECIS). European Union; 2020. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
- IARC Handbooks of cancer prevention. *Breast Cancer Screening* 2016;15.
- Pike MC, Pearce CL, Wu AH. Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary. *Oncogene* 2004;23(38):6379-91.
- Brinton L, Gaudet M, Gierach G. *Breast cancer. Cancer Epidemiology and Prevention. Schottenfeld and Fraumeni*. 4th edition. New York, NY: Oxford University Press; 2018. p. 861-88.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358(9291):1389-99.
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz del cáncer*; 2017.
- Shiyanbola OO, Arao RF, Miglioretti DL, et al. Emergin trends in family history of breast cancer and associated risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2017;26(12):1753-60.
- Kharazmi E, Chen T, Narod S, Sundquist K, Hemminki K. Effect of multiplicity, laterality, and age at onset of breast cancer on familial risk of breast cancer: a nationwide prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144(1):185-92.
- Tung N, Lin UN, Kidd J, et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1460-8.
- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian and contralateral breast cancer for BRCA1 y BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317(23):2402-16.
- Cobain EF, Milliron KJ, Merajver SD. Updates on breast cancer genetics: Clinical implications of detecting syndromes of inherited increased susceptibility to breast cancer. *Semin Oncol* 2016;43(5):528-35.
- Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: A topic in evolution. *Ann Oncol* 2015;26(7):1291-99.
- Ferreira MA, Gamazon ER, Al-Ejeh F, et al. Genome-wide association and transcriptome studies identify target genes and risk loci for breast cancer. *Nat Commun* 2019;10(1):1741.
- Giannakeas V, Lim DW, Narod SA. The risk of contralateral breast cancer: a SEER-based analysis. *Br J Cancer* 2021;125(4):601-10.
- Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, Dupont WD, Ghosh K. Atypical hyperplasia of the breast-risk assessment and management options. *N Engl J Med* 2015;372(1):78-89.
- Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149(3):569-75.
- Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12(4):227-38.
- Bissell MCS, Kerlikowske K, Sprague BL, et al. Breast cancer population attributable risk proportions associated with body mass index and breast density by race/ethnicity and menopausal status. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2020;29(10):2048-56.
- Pollán M, Ascunce N, Ederra M, et al. Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: a Spanish population-based case-control study. *Breast Cancer Res BCR* 2013;15(1):R9.
- Ramón y Cajal T, Chirivella I, Miranda J, et al. Mammographic density and breast cancer in woman from high risk families. *Breast Cancer Res BCR* 2015;17(1):93.
- Assi V, Warwick J, Cuzick J, Duffy SW. Clinical and epidemiological issues in mammographic density. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9(1):33-40.
- Huo CW, Chew GL, Britt KL, et al. Mammographic density: a review on the current understanding of its association with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144(3):479-502.
- Howell A, Anderson AS, Clarke RB, et al. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2014;16(5):446.
- Nichols HB, Schoemaker MJ, Cai J, et al. Breast cancer risk after recent childbirth: A pooled analysis of 15 prospective studies. *Ann Intern Med* 2019;170(1):22-30.
- Fortner RT, Sisti J, Chai B, et al. Parity, breastfeeding and breast cancer risk by hormone receptor status and molecular phenotype: Results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res* 2019;21(1):40.
- Lambertini M, Santoro L, del Mastro L, et al. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Treat Rev* 2016;49:65-76.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Continuous Update Project Expert Report. Lactation and the risk of cancer*; 2018. Disponible en: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Lactation.pdf>
- Islami F, Liu Y, Jemal A, et al. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26(12):2398-407.
- Karlsson T, Johansson T, Höglund J, et al. Time-dependent effects of oral contraceptive use on breast, ovarian and endometrial cancers. *Cancer Res* 2021;81(4):1153-62.
- Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(23):2228-39.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347(9017):1713-27.
- Burchardt NA, Eliassen AH, Shafirir AL, et al. Oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk by subtype in the

- Nurses' Health Study II: A prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(6):821.e1-26.
35. Silva FR, Grande AJ, Lacerda Macedo AC, et al. Meta-analysis of breast cancer risk in levonorgestrel-releasing intrauterine system users. *Clin Breast Cancer* 2021;21(6):497-508.
  36. Conz L, Mota BS, Bahamondes L, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99(8):970-82.
  37. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA* 2020;324(4):369-80.
  38. Beebejaun Y, Athithan A, Copeland TP, et al. Risk of breast cancer in women treated with ovarian stimulation drugs for infertility: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2021;116(1):198-207.
  39. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol* 2017;18(8):e457-71.
  40. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, et al; 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee\*. Physical activity in cancer prevention and survival: A systematic review. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51(6):1252-61.
  41. Pollán M, Casla-Barrio S, Alfaro J, Esteban C, et al. Exercise and cancer: A position statement from the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2020;22(10):1710-29.
  42. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;154(2):213-24.
  43. Gaudet MM, Carter BD, Brinton LA, et al. Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies. *Int J Epidemiol* 2017;46(3):881-93.
  44. Ehrhardt MJ, Howell CR, Hale K, et al. Subsequent breast cancer in female childhood cancer survivors in the St Jude Lifetime cohort Study (SJLIFE). *J Clin Oncol* 2019;37(19):1647-56.
  45. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. International Agency for Research on Cancer; 2020. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/586>
  46. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: A review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2005;7(1):21-32.
  47. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans; last update in 2022. Disponible en: <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>
  48. International Agency for Research on Cancer (IARC). Night shift work: IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans 2020;124.
  49. Węgrzyn LR, Tamimi RM, Rosner BA, et al. Rotating night-shift work and the risk of breast cancer in the Nurses' Health Studies. *Am J Epidemiol* 2017;186(5):532-40.
  50. Stevens RG, Brainard GC, Blask DE, Lockley SW, Motta ME. Breast cancer and circadian disruption from electric lighting in the modern world. *CA Cancer J Clin* 2014;64(3):207-18.
  51. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006;296(2):193-201.
  52. Morimoto LM, White E, Chen Z, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13(8):741-51.
  53. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016;375(8):794-8.
  54. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(2):d1v088.
  55. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004;111(5):762-71.
  56. Iyengar NM, Arthur R, Manson JE, et al. Association of body fat and risk of breast cancer in postmenopausal women with normal body mass index: A secondary analysis of a randomized clinical trial and observational study. *JAMA Oncol* 2019;5(2):155-63.
  57. Neuhaus ML, Aragaki AK, Prentice RL, et al. Overweight, obesity and postmenopausal invasive breast cancer risk: A secondary analysis of the women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol* 2015;1(5):611-21.
  58. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(16):1218-26.
  59. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156(9):635-48.
  60. Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB, et al; Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group. Association of body mass index and age with subsequent breast cancer risk in premenopausal women. *JAMA Oncol* 2018;4(11):e181771.
  61. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer; 2018. Disponible en: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Breast-cancer-report.pdf>
  62. Assi N, Rinaldi S, Viallon V, et al. Mediation analysis of the alcohol-postmenopausal breast cancer relationship by sex hormones in the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2020;146(3):759-68.
  63. Schütze M, Boeing H, Pischon T, et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ* 2011;342:d1584.
  64. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, et al. GEICAM researchers. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer* 2014;111(7):1454-62.
  65. López V, Fernández N, Ruiz Moreno E, et al. Epidemiología del cáncer de mama. En: Martín M. Manual Práctico de Oncología. Cáncer de Mama. 1.ª edición. Amazing Books;2021:15-39.