



## PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



### ORIGINAL

## Evolución del cáncer de mama en Aragón (España). Proyecciones a 15 años

Milagros Bernal Pérez<sup>a,\*</sup>, Dyego Leandro Bezerra de Souza<sup>b</sup>,  
Francisco José Gómez Bernal<sup>c</sup> y Germán Jorge Gómez Bernal<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Universidad de Zaragoza Departamento de Microbiología y Medicina Preventiva. Zaragoza, España

<sup>b</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN - Brasil, Departamento de Saúde Coletiva

<sup>c</sup> Centro de Atención Primaria. Epila. Zaragoza, España

<sup>d</sup> Hospital de San Juan de Dios. Teruel, España

Recibido el 23 de junio de 2011; aceptado el 20 de junio de 2012

Disponible en Internet el 18 de septiembre de 2012

### PALABRAS CLAVE

Proyecciones;  
Cáncer de mama;  
Aragón

### KEYWORDS

Projections;  
Breast cancer;  
Aragon

### Resumen

**Objetivo:** Conocer la evolución del cáncer de mama en Aragón, mediante las proyecciones de las tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad, durante el periodo de 15 años desde 2008 hasta 2022.

**Material y métodos:** Los datos se han obtenido del Instituto Nacional de Estadística y el programa utilizado ha sido el MIAMOD.

**Resultados:** Se estima que entre los años 2008 y el 2022, la tasa de incidencia del cáncer de mama en Aragón disminuirá desde 53,06 hasta 45,56 (ajustada desde 31,66 a 25,22). La mortalidad disminuirá gradualmente de 15,6 en 2008 a 12,93 (8,13 y 6,37, respectivamente) y la prevalencia disminuirá de 568,33 a 522,17 (ajustadas 322,15 a 271,32).

**Conclusiones:** Estas proyecciones indican que la incidencia, la mortalidad y la prevalencia del cáncer de mama en Aragón disminuirán, aunque solo la reducción de la tasa de incidencia lo hará de una forma estadísticamente significativa.

© 2011 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Breast cancer in Aragon (Spain). Projections to 15 years

#### Abstract

**Objective:** The aim of this study was to determine the trend in breast cancer in Aragon by projecting the incidence rates, prevalence and mortality over a 15-year period from 2008 to 2022.

**Material and methods:** Data were obtained from the National Institute of Statistics and the program used was the MIAMOD.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Mibernal@unizar.es](mailto:Mibernal@unizar.es) (M. Bernal Pérez).

**Results:** We estimated that from 2008 to 2022, the incidence rate of breast cancer in Aragon will decrease from 53.06 to 45.56 (adjusted from 31.66 to 25.22). Mortality will decline gradually from 15.6 in 2008 to 12.9 (adjusted from 8.13 to 6.37) and the prevalence will decrease from 568.33 to 522.17 (adjusted from 322.15 to 271.32).

**Conclusions:** These projections indicate that the incidence, mortality and prevalence of breast cancer in Aragon will decrease, although only the reduction in the incidence rate will be statistically significant.

© 2011 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El índice comparativo de mortalidad para el cáncer de mama en Aragón es de 0,958<sup>1</sup> respecto de España y constituye la primera causa de morbilidad y mortalidad por cáncer en las mujeres, por lo que es adecuado una observación y un seguimiento que nos permitan conocer la evolución de esta enfermedad así como su prevención.

Las tasas de mortalidad e incidencia están sometidas a cambios<sup>2</sup> que sugieren estudiar las proyecciones futuras, tanto de las tasas de incidencia como mortalidad y prevalencia, ya que proveen a los programas de salud de una información importante para la prevención en salud pública.

Otro hecho importante es el conocimiento de nuevos softwares, que permite estimar parámetros desconocidos hasta el momento actual.

## Objetivo

El objetivo de este estudio es proyectar la prevalencia, las tasas de incidencia y mortalidad de este cáncer en la comunidad de Aragón, que tiene una población de 1,3 millones, con una tasa de crecimiento del 2,87% anual y un índice de envejecimiento de 111,5.

## Material y métodos

Para el desarrollo del programa utilizado, son necesarias la tasa de mortalidad por todas las causas en Aragón, la población de la zona y la mortalidad específica por cáncer de mama.

Las tasas de mortalidad por todas las causas entre los años 1998 y 2007, por grupos de edad y sexo, se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística español (INE)<sup>3</sup>, a través de su publicación *Defunciones según la causa de la muerte*, así como la estructura de la población por grupos de edad y sexo para el mismo periodo. La supervivencia se obtuvo de Eurocare<sup>4</sup>, que proporciona tasas de supervivencia para los países europeos a partir de casos incidentes de cáncer procedentes de registros que cubren algunas poblaciones de España. Esta información es proporcionada por grupos de edad y sexo, y es requisito necesario del programa.

Los datos observados de mortalidad, entre 1998 y 2007, fueron proporcionados por el registro de cáncer de Aragón<sup>5</sup>, seleccionando el código 50 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10).

El análisis de datos se realizó con el programa de MIA-MOD<sup>6</sup>, que utiliza la supervivencia histórica y los datos de

mortalidad para proyectar la prevalencia, incidencia y mortalidad futuras. Este método se basa en la relación matemática entre las tasas citadas y la supervivencia de las enfermedades crónicas.

La incidencia se calcula utilizando una regresión de Poisson, que proporciona estimaciones de máxima verosimilitud sobre la mortalidad. El modelo calcula las tasas de incidencia por 100.000 habitantes estandarizadas para la distribución por edades a la población europea. El programa emplea un modelo paramétrico de Weibull<sup>7</sup> y los datos de supervivencia relativa.

La selección del mejor modelo se hizo en función de la likelihood. El modelo fue validado, comprobándose que las estimaciones que obtiene retrospectivamente son comparables con las observadas por la mortalidad observada en los registros de Aragón.

Para conocer cuál ha sido el porcentaje anual de cambio (PAC) en las proyecciones estimadas entre 2008 y 2022, se aplicó el programa Joinpoint<sup>8</sup>, que permite calcular los PAC en determinados periodos. De esta forma, se ha podido evaluar los cambios en las tasas proyectadas, tanto en las de incidencia como en las de mortalidad y prevalencia.

## Resultados

Tomando como referencia los datos entre 1998 y 2007, se estimaron las proyecciones entre 2008 y 2022. Las tasas de incidencia por cáncer de mama experimentarán una disminución constante desde 1998 hasta 2022 de 60,58 a 45,56 por 100.000 (ajustado 37,36 a 25,22). La mortalidad disminuirá de 17,4 (ajustado 9,41) a 12,9 (ajustado 6,37), así como la prevalencia disminuirá desde 559,09 (ajustado 326,67) a 522,17 (ajustado 271,32) en el año 2022 (tabla 1 y fig. 1).

Mediante el análisis Joinpoint de dichas tendencias, se observa que el descenso de la tasa de incidencia es el único que aparece como estadísticamente significativo, no así los de mortalidad y prevalencia (tabla 2).

El estudio específico de la prevalencia en diferentes tiempos (tabla 3) demuestra el acúmulo de casos, que pasará de 1.303,6 en 1998 a 1.639,6 en 2011 para disminuir posteriormente a 1.577,2 en el año 2017.

Mediante el mismo programa, se calcula, retrospectivamente, el riesgo acumulado por cohorte de nacimiento, que pasa a ser de 68,9 en el año 1914 a 9,6 en 2007, lo que representa una caída en el riesgo de morir de esta enfermedad de 10 veces menos en ese periodo (fig. 2).

Las tasas de incidencia por grupos de edad se han calculado para 3 años: 1998, 2001 y 2004, observándose

**Tabla 1** Proyecciones del cáncer de mama en Aragón 1998-2022

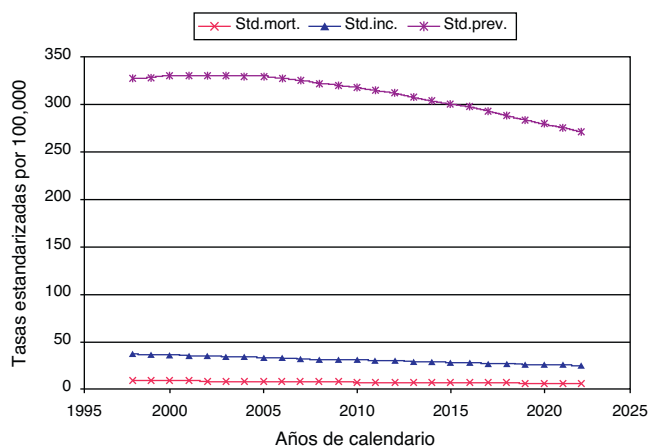
Años	Prev	std Prev	Inc	std Inc	Mort	Mort std
1998	559,09	326,67	60,58	37,36	17,4	9,41
1999	572,48	328,16	60,72	36,73	17,5	9,25
2000	575,17	329,79	59,82	36,16	17,3	9,11
2001	581,48	330,11	59,37	35,52	17,3	8,96
2002	581,33	330,36	58,38	34,95	17,1	8,81
2003	581,59	329,87	57,59	34,38	16,9	8,68
2004	580,57	328,9	56,63	33,79	16,6	8,53
2005	579,69	328,79	55,85	33,31	16,4	8,42
2006	575,64	326,65	54,82	32,72	16,1	8,25
2007	568,35	324,79	53,59	32,19	15,8	8,13
2008	568,33	322,15	53,06	31,66	15,6	8
2009	567,66	319,57	52,53	31,14	15,5	7,87
2010	566,49	317,53	52,02	30,68	15,3	7,76
2011	565,74	314,38	51,59	30,15	15,2	7,63
2012	563,45	311,25	51,07	29,67	15	7,5
2013	561,13	307,45	50,59	29,18	14,8	7,37
2014	557,2	303,67	50	28,72	14,5	7,24
2015	553,13	300,48	49,43	28,3	14,3	7,16
2016	547,97	296,52	48,79	27,81	14	7,02
2017	544,02	292,75	48,28	27,36	13,8	6,91
2018	538,26	288	47,62	26,91	13,6	6,8
2019	532,97	283,49	47	26,48	13,3	6,69
2020	529,12	279,57	46,5	26,1	13,2	6,6
2021	525,95	275,65	46,06	25,64	13	6,48
2022	522,17	271,32	45,56	25,22	12,9	6,37

Inc: tasa de incidencia; Mort: tasa de mortalidad; Prev: prevalencia; std: estándar.

igualmente la disminución por grupo de edad y año estudiado (tabla 4).

## Discusión

Se han propuesto recientemente diferentes métodos para estimar proyecciones de mortalidad e incidencia<sup>9</sup>. Hemos utilizado la propuesta por De Angelis et al., ya que se ha

**Figura 1** Proyecciones de las tasas de mortalidad y morbilidad del cáncer de mama.**Tabla 2** Joinpoint: tendencia en las proyecciones 1998-2022

Parámetro estimado	Pendiente	PAC	95% LC
Prevalencia estándar	-0,02	-2,56	-8,13; 3,34
Incidencia estándar	-0,04	-4,19	-7,54; -0,7
Mortalidad estándar	-0,04	-4,35	-10,5; 2,2

LC: límites de confianza; PAC: porcentaje anual de cambio.

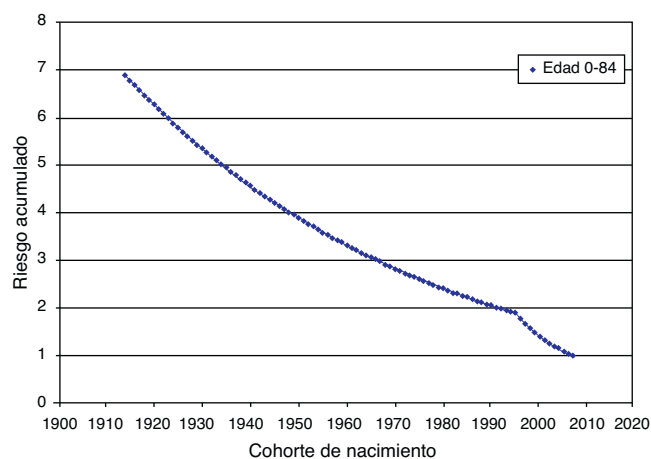
demostrado en la literatura que las proyecciones de los diferentes modelos no difieren significativamente<sup>10</sup>.

## Características generales

Es interesante observar la evolución del cáncer de mama, ya que es la enfermedad que mayor impacto social tiene entre las mujeres. Las actuales metodologías del diagnóstico y tratamiento han permitido que se detecten precozmente las lesiones cancerosas y precancerosas, y ello ha impactado en la mortalidad especialmente y también en la incidencia. No obstante, las tasas siguen siendo altas y aun cuando tienden a disminuir, no lo hacen lo suficiente como para que pierda el primer lugar de la clasificación por incidencia de cáncer en mujeres.

En la denominada Región Euro es la primera causa de morbilidad por cáncer, con una tasa de incidencia de 62,8 por 100.000 y una mortalidad de 16,7 por 100.000<sup>11</sup>.

En Aragón, el rango de las tasas de incidencia ajustadas observadas en 2007 y las estimadas para el 2022 está entre 37,36 y 25,22, que son valores medios en relación con los países europeos, aunque ligeramente inferiores a los de Francia, que oscilan entre 55,5 y 85,6; también están por debajo de los de Italia, cuyas tasas ajustadas están entre 101 y 54 por 100.000 mujeres. En general, en las proyecciones de las tasas de incidencia ajustadas apreciamos cómo podrían disminuir alcanzando las tasas de otros países que tradicionalmente tuvieron unas tasas de incidencia bajas por cáncer de mama, como Japón, cuyos valores están entre 42,6 y 32,0 por 100.000 mujeres<sup>12</sup>, paralelamente al incremento de la supervivencia entre los años 1983 y 1994, que ha sido del 96 al

**Figura 2** Riesgo acumulado por cohorte de nacimiento.

**Tabla 3** Prevalencia en diferentes tiempos. Proyecciones 1998-2017<sup>^p</sup>

Tiempo en años en los que se estima la prevalencia

Periodo	Edad (años)	(0-2)	(0-5)	(0-10)	(0-w)	(0-2)	(2-5)	(5-10)	(10-w)
1998	0-84	578,1	1.219,7	1.958,0	3.261,7	578,1	641,7	738,3	1.303,6
1999	0-84	579,2	1.221,8	2.016,0	3.343,7	579,2	642,6	794,2	1.327,7
2000	0-84	570,3	1.202,4	2.015,7	3.362,1	570,3	632,1	813,3	1.346,4
2001	0-84	567,5	1.195,4	2.034,8	3.412,9	567,5	627,9	839,4	1.378,1
2002	0-84	563,9	1.186,7	2.049,4	3.453,1	563,9	622,8	862,6	1.403,8
2003	0-84	558,6	1.174,3	2.025,6	3.473,8	558,6	615,7	851,3	1.448,2
2004	0-84	558,0	1.172,1	2.021,4	3.526,9	558,0	614,1	849,3	1.505,5
2005	0-84	556,2	1.167,4	2.011,2	3.565,4	556,2	611,2	843,8	1.554,2
2006	0-84	548,4	1.150,5	1.980,6	3.557,7	548,4	602,2	830,1	1.577,1
2007	0-84	542,5	1.138,0	1.957,0	3.557,4	542,5	595,5	819,1	1.600,4
2008	0-84	535,0	1.122,0	1.928,5	3.544,1	535,0	587,0	806,5	1.615,6
2009	0-84	527,4	1.106,1	1.900,2	3.526,5	527,4	578,7	794,2	1.626,2
2010	0-84	520,0	1.090,4	1.872,7	3.505,7	520,0	570,4	782,3	1.633,0
2011	0-84	513,7	1.076,8	1.848,6	3.488,2	513,7	563,1	771,8	1.639,6
2012	0-84	506,5	1.061,4	1.821,7	3.460,0	506,5	554,9	760,3	1.638,3
2013	0-84	499,8	1.047,1	1.796,6	3.432,0	499,8	547,4	749,5	1.635,4
2014	0-84	492,4	1.031,3	1.768,8	3.393,1	492,4	538,9	737,4	1.624,3
2015	0-84	485,6	1.016,7	1.742,5	3.353,6	485,6	531,0	725,9	1.611,1
2016	0-84	478,0	1.001,1	1.715,0	3.307,1	478,0	523,1	713,9	1.592,1
2017	0-84	471,6	988,6	1.692,4	3.269,6	471,6	516,9	703,8	1.577,2

100% para los grupos de edad entre 30 y 45 años, y de un 84 al 95% para los de más edad, entre los 60 y los 65 años<sup>13</sup>.

En Aragón, la mortalidad ha descendido paulatinamente desde 15,8 por 100.000 en el 2007 a 12,9 que se estima

descenderá en el 2022. Es una cifra muy baja, e igualmente podemos observar que las tasas ajustadas son semejantes a las de Japón y más bajas que las de Europa, si bien los datos observados para ellas son procedentes de datos del año 2008<sup>14</sup>.

**Tabla 4** Tasas de incidencia de cáncer de mama por grupos de edad y cohorte de nacimiento por 100.000. Cohortes años 2004, 2001 y 1998

Grupos de edad (años)	Año 2004	Año 2001	Año 1998
25	0,1	0,1	0,2
26	0,2	0,2	0,2
27	0,3	0,3	0,3
28	0,4	0,4	0,4
29	0,5	0,5	0,5
30	0,6	0,7	0,7
31	0,8	0,9	0,9
32	1,1	1,1	1,2
33	1,4	1,5	1,5
34	1,8	1,8	1,9
35	2,2	2,3	2,4
36	2,7	2,8	3
37	3,3	3,4	3,6
38	4	4,2	4,4
39	4,7	5	5,2
40	5,6	5,9	6,1
41	6,5	6,8	7,2
42	7,6	7,9	8,3
43	8,7	9,1	9,6
44	9,9	10,4	10,9
45	11,2	11,7	12,3
46	12,5	13,2	13,8
47	13,9	14,7	15,4
48	15,4	16,2	17
49	16,9	17,8	18,7

**Tabla 4 (continuación)**

Grupos de edad (años)	Año 2004	Año 2001	Año 1998
50	18,4	19,4	20,3
51	20	21	22
52	21,5	22,6	23,8
53	23,1	24,2	25,5
54	24,6	25,8	27,2
55	26,1	27,4	28,8
56	27,6	29	30,5
57	29,1	30,5	32,1
58	30,5	32	33,6
59	31,9	33,5	35,2
60	33,2	34,9	36,7
61	34,6	36,3	38,1
62	35,9	37,7	39,6
63	37,2	39	41
64	38,4	40,4	42,4
65	39,7	41,7	43,8
66	41	43,1	45,2
67	42,3	44,5	46,7
68	43,7	45,9	48,2
69	45,1	47,4	49,8
70	46,6	48,9	51,4
71	48,2	50,6	53,2
72	49,9	52,4	55,1
73	51,8	54,4	57,1
74	53,8	56,6	59,4
75	56,1	58,9	61,9

Respecto de la tendencia observada en los últimos años, el escenario es variable a nivel mundial. En EE. UU., la tendencia de cáncer de mama incremento en la tasa de incidencia, representado por un incremento por un PAC de 2,7 entre los años 1995 y 1998, seguido de un descenso de  $-1,7$  en el periodo 1998-2007. La mortalidad está descendiendo desde 1990 hasta 2007 con un PAC de  $-2,2\%$ . Las tasas de incidencia ajustadas fueron de 122,9 por 100.000 en mujeres y una mortalidad de 24 por 100.000<sup>15</sup>.

En Europa, hemos observado varios registros de cáncer, cuya fecha final de publicación es el año 2002, en los que encontramos incrementos del PAC de 2,80% para Italia (6 registros); el 2% en Francia (6 registros); Polonia 2,14% (2 registros), y Suiza 1,36%. Los países en los que menos se señalan un incremento de las tasas de incidencia fueron los nórdicos, con un incremento del 0,6%, si bien los últimos datos de ellos son del 2008<sup>16</sup>.

Algunos autores han estudiado proyecciones hasta el año 2012 en España, que marcan una tendencia de un decremento lento de la tasa de incidencia del cáncer de mama<sup>17</sup>, que nosotros hemos comprobado en Aragón hasta el año 2022.

Varios factores de riesgo/protección están influyendo en la región para estimar que en pocos años las tasas de incidencia por cáncer de mama van a descender. Por una parte, hay autores que han demostrado la relación en la relación de vitamina D y el descenso del cáncer de mama<sup>18</sup> y recientemente nosotros demostramos que en las mujeres premenopáusicas en Aragón las dosis de vitamina D estaban en los valores normales<sup>19</sup>, por lo que sería plausible pensar que en un futuro estas mujeres estuvieran protegidas en el desarrollo de la enfermedad, así como de la recurrencia del cáncer de mama en las mujeres con dosis adecuadas de vitamina D<sup>20</sup>.

Por otra parte, después de diferentes estudios de cesación en la sustitutiva en la menopausia, se frenó el cáncer hormonal inducido<sup>21</sup>.

Respecto de otros factores de riesgo descritos en el cáncer de mama, también debemos de citar la actividad física<sup>22</sup>, el tabaco<sup>23</sup> y la obesidad<sup>24</sup>, que en las mujeres que viven en Aragón han descendido, de forma que el consumo de tabaco en la población de mujeres adultas ha descendido desde el 24,8% que fumaban en el año 1997 hasta el 21,5% de fumadoras en el 2006, y que la actividad física para los grupos de edad entre los 55 y los 64 años es del 63,9% y entre las de 65-74 años es del 64,3%. Además, un 52,3% de las mujeres son normotensas y solamente un 15,2% de ellas tienen obesidad<sup>25</sup>.

Por último, habría que citar que desde el año 1996 se ha desarrollado en Aragón un sistema de diagnóstico precoz de cáncer de mama institucionalizado, lo que hace participar a las mujeres de mayor riesgo, entre los 50 y los 65 años, estimando la tasa de participación en un 70% en un cribado de cáncer de mama que favorece el diagnóstico precoz y la eliminación de lesiones precancerosas, si las hubiera<sup>26</sup>.

## Conclusión

Una vez más, el estilo de vida es un determinante de la salud<sup>27</sup>, así como la prevención primaria. Si a ello unimos la posibilidad del cribado, es plausible pensar en la disminución del cáncer de mama en Aragón. Las tasas de incidencia,

mortalidad y prevalencia proyectadas por cáncer de mama podrían utilizarse para evaluar el impacto en un futuro en la población.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. López Abente G. Mapas interactivos de mortalidad por cáncer [consultado 2 Feb 2011]. Disponible en: <http://cne.isciii.es/mapserver/Mapcons.php>
2. Borrás J, Ameijide A, Vilardell L, Valls J, Marcos-Gragera R, Izquierdo A. Trends in cancer incidence in Catalonia, 1985-2002. *Med Clin (Barc)*. 2008;131 Suppl. 1:11-8.
3. Defunciones según la causa de muerte. Instituto Nacional de Estadística [consultado 2 Feb 2011]. Disponible en: <http://www.INE.es>
4. Berrino F, Verdecchia A, Lutz JM, Lombardo C, Micheli A, Capocaccia R. Comparative cancer survival information in Europe. *Eur J Cancer*. 2009;45:901-8. Eurocare Disponible en: <http://istitutotumori.mi> Consultado (02/02/2011)
5. Registro de cáncer de Aragón [consultado 3 Feb 2011]. Disponible en: <http://portal.aragon.es/portal/page/portal/saludpublica/infosanit/regcan>
6. De Angelis G, De Angelis R, Frova L, Verdecchia A. MIAMOD: a computer package to estimate chronic disease morbidity using mortality and survival data. *Comput Programs Biomed*. 1994;44:99-107.
7. Weibull W. A statistical distribution function of wide applicability. *J Appl Mech-Trans ASME*. 1951;18:293-7.
8. Joinpoint program [consultado 3 Feb 2011]. Disponible en: <http://srab.cancer.gov/joinpoint/>
9. Nordpred. A software for predicting trends in cancer incidence [consultado 3 Feb 2011]. Disponible en: <http://www.krefre-gisteret.no/en/Research/>
10. Dyba T, Hakulinen T. Comparison of different approaches to incidence prediction based on simple interpolation techniques. *Stat Med*. 2000;19:1741-52.
11. Globocan [consultado 3 Feb 2011]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=994>
12. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Ferlay J, Heanue M, Boyle P, et al. Cancer in five incidence. Disponible en: <http://ci5.iarc.fr/> Consultado (05/02/2011). IARC Scientific Publication, N.º 160. Lyon, France; 2009.
13. Berrino F, Verdecchia A, Lutz JM, Lombardo C, Micheli A, Capocaccia R. Comparative cancer survival information in Europe. *Eur J Cancer*. 2009;45:901-8.
14. WHO [consultado 7 Feb 2011]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm>
15. SEER [consultado 7 Feb 2011]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
16. Disponible en: <http://ci5.iarc.fr/CI5plus/table1.asp> [consultado 7 Feb 2011]
17. Sanchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martinez C, for the CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl. 3:iii30-6.
18. Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willett WC, et al. Intake of dairy products, calcium, and vitamin d and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1301-11.
19. Bernal Pérez M, Cortés Flores G, Giner Soria A, Orden Gonzalo I, Horro Pérez M, Benedicto Lorenzo I. Has vitamin D(3) dosage improved in Spain? Current levels in a population sample. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45:15-8.

20. Jacobs ET, Thomson CA, Flatt SW, Al-Delaimy WK, Hibler EA, Jones LA, et al. Vitamin D and breast cancer recurrence in the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Study. *Am J Clin Nutr*. 2011;93:108–17.
21. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Remington PL. The contribution of postmenopausal hormone use cessation to the declining incidence of breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2011;22: 125–34.
22. Eliassen AH, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC. Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2010;25:1758–64.
23. Stephenson N, Beckmann L, Chang-Claude J. Carcinogen metabolism, cigarette smoking, and breast cancer risk: a Bayes model averaging approach. *Epidemiol Perspect Innov*. 2010;16:7–10.
24. Weichhaus M, Broom I, Bermano G. The molecular contribution of TNF- $\alpha$  in the link between obesity and breast cancer. *Oncol Rep*. 2011;25:477–83.
25. Encuesta Nacional de Salud 2006. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad [consultado 5 Mar 2011]. Disponible en: [www.msps.es/encuestaNacional/](http://www.msps.es/encuestaNacional/)
26. Portal de Sanidad de Aragón [consultado 5 Abr 2011] Disponible en: [http://portal.aragon.es/portal/page/portal/SALUDPUBLICA/CATALOGO/PUB/PAG/BEA+09\\_CMP.PDF](http://portal.aragon.es/portal/page/portal/SALUDPUBLICA/CATALOGO/PUB/PAG/BEA+09_CMP.PDF)
27. Menvielle G, Kunst AE, van Gils CH, Peeters PH, Boshuizen H, Overvad K, et al. The contribution of risk factors to the higher incidence of invasive and in situ breast cancers in women with higher levels of education in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*. 2011;1:26–37.