Universidad Autónoma de Madrid | Escuela de Doctorado

Tesis Doctoral

Exposición ambiental y laboral a sustancias contaminantes y densidad mamográfica en mujeres premenopáusicas

Tamara Jiménez Castellanos

Programa de Doctorado en Epidemiología y Salud Pública

Dirección:
Virginia Lope Carvajal
Javier García Pérez

Madrid, 2025

El trabajo titulado “Exposición ambiental y laboral a sustancias contaminantes y densidad mamográfica en mujeres premenopáusicas”, recogido en la presente memoria, ha sido realizado por TAMARA JIMÉNEZ CASTELLANOS bajo la dirección de los Dres. Virginia Lope Carvajal y Javier García Pérez, del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III.

Opta al grado de Doctor

TAMARA JIMÉNEZ CASTELLANOS

VºBº Directores:

Fdo.: Virginia Lope Carvajal

LOPE CARVAJAL VIRGINIA - 04846264A

Firmado digitalmente por LOPE CARVAJAL VIRGINIA - 04846264A
Fecha: 2025.07.03 12:36:34 +02'00'

Javier García Pérez

JAVIER GARCIA PEREZ - DNI 48996650A

Firmado digitalmente por: JAVIER GARCIA PEREZ - DNI 48996650A
ND: CN = JAVIER GARCIA PEREZ - DNI 48996650A C = ES O = INSTITUTO DE SALUD CARLOS III OU = CERTIFICADO ELECTRONICO DE EMPLEADO PUBLICO
Fecha: 2025.07.03 11:59:38 + 01'00'

Alguien que conocí escribió que abandonamos nuestros sueños por miedo a poder fracasar, o peor aún, por miedo a poder triunfar

Descubriendo a Forrester, 2000

A mi familia, que nunca ha dudado de mí, incluso cuando yo dejaba de hacerlo.

A mis eternos Abuelos.

A Miguel, mi apoyo más incondicional.

Agradecimientos

Poner fin a este capítulo es casi inimaginable. Aún recuerdo ese momento en el que vi la convocatoria para un doctorando en epidemiología ambiental. Al leer la descripción, me cautivó por completo. No dudé ni un momento en presentar mi solicitud. Desde ese día, todo dio un giro; conseguí mi deseo de comenzar el doctorado. Ser parte de este proyecto ha sido una experiencia única. Estoy profundamente agradecida por haber tenido la oportunidad de aprender y crecer junto al equipo de CNE, que ha sido mi soporte durante estos años.

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a la Dra. Virginia Lope Carvajal y al Dr. Javier García-Pérez por haber sido guías excepcionales durante estos años de dedicación a la tesis. Les agradezco su paciencia, dedicación, experiencia y conocimiento, fundamentales para el desarrollo de este trabajo. Su confianza ha sido fundamental y me siento muy afortunada de haber contado con ellos en esta importante etapa, de crecimiento en lo profesional, pero también en lo personal.

También quisiera agradecer a mis compañeros de trabajo de HM CINAC, que han hecho que el camino sea más liviano. A ellos también les agradezco la oportunidad que me brindaron para seguir creciendo en el campo de la investigación. Especialmente, agradecer al Dr. José A. Obeso, por transmitir tanto conocimiento de manera tan especial. Gracias por ser guía también en este camino.

A mis amigas, por la comprensión y ánimos que no han dejado de darme durante todo este camino. Especialmente a María, Sonia, Yasmina, Estefanía, Sara y Sergio, que saben todo el esfuerzo que esto supone y que han sido apoyos cuando no quedaban fuerzas. Es una suerte teneros en mi vida.

A mis padres, un apoyo incondicional en cada momento de vida, quienes dan sin esperar y quienes me enseñaron que se puede luchar por lo que se quiere. Ningún “gracias” compensará nunca todo lo que me habéis aportado. A mi familia verdadera Ali, Marta, David, Val, etc.; si os hubiera elegido no hubierais sido tan excelentes.

Y, por último, mi mayor agradecimiento va para ti, Miguel, mi apoyo incondicional a lo largo de este largo viaje. Gracias por estar siempre, en lo bueno y lo no tan bueno. Gracias por ser el impulso (o el freno) que tantas veces necesito.

ÍNDICE GENERAL

Índice

ÍNDICE DE TABLAS…… i

ÍNDICE DE FIGURAS……..…… ii

ÍNDICE DE ANEXOS…… iii

ÍNDICE DE ABREVIATURAS…… iv

ALCANCE DE LA TESIS…… vi

RESUMEN…….. ix

ABSTRACT..…….. xi

1. INTRODUCCIÓN 1

1.1. EL CÁNCER DE MAMA 3

1.1.1. Epidemiología del cáncer de mama 4

1.1.2. Factores de riesgo del cáncer de mama 6

1.1.2.1. Factores no modificables del cáncer de mama 7

1.1.2.2. Factores modificables del cáncer de mama..... 8

1.1.3. Herramientas de cálculo de riesgo del cáncer de mama 11

1.2. LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA 12

1.2.1. La densidad mamográfica: un importante factor de riesgo 13

1.2.2. Factores asociados con la densidad mamográfica 17

1.2.3. Medición de la densidad mamográfica..... 20

1.2.4. La herramienta digital DM-Scan..... 22

1.3. CONTAMINACIÓN AMBIENTAL 24

1.3.1. Contaminación ambiental y su asociación con el cáncer de mama y la densidad mamográfica..... 27

1.3.2. Fuentes contaminantes 29

1.3.3. Exposiciones laborales y su asociación con el cáncer de mama y la densidad mamográfica..... 30

1.3.4. Exposición a fuentes industriales y su asociación con el cáncer de mama y la densidad mamográfica..... 32

1.3.4.1. Registro de emisiones de fuentes industriales..... 33

1.3.5. Exposición a tráfico y contaminantes atmosféricos, y su asociación con el cáncer de mama y la densidad mamográfica 35

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO..... 37

3. OBJETIVOS 41

4. METODOLOGÍA 45

4.1. CONTEXTO DEL ESTUDIO 47

4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO 47

4.3. RECOGIDA DE DATOS 49

4.3.1. Datos sociodemográficos 49
4.3.2. Antecedentes personales y familiares 49
4.3.3. Historia ginecológica y obstétrica 49
4.3.4. Estilo de vida 50
4.3.5. Variables antropométricas 51
4.3.6. Densidad mamográfica 51
4.3.7. Historia laboral 52
4.3.8. Exposiciones laborales 52
4.3.9. Exposición a contaminación industrial 53
4.3.10. Exposición a tráfico 53
4.3.11. Exposición a contaminación atmosférica 55

4.4. CONSIDERACIONES ÉTICAS 58

4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO 58

4.5.1. Análisis descriptivo 58
4.5.2. Análisis multivariante 59
4.5.2.1. Asociación entre la DM y exposiciones laborales (artículo 1) 59
4.5.2.2. Asociación entre la densidad mamográfica y la proximidad residencial a industrias contaminantes (artículo 2) 60
4.5.2.3. Asociación entre la DM y la proximidad residencial a focos múltiples (agrupaciones) industriales (artículo 3) 61
4.5.2.4. Asociación entre la DM y la exposición residencial a contaminación por tráfico (artículo 4) 65
4.5.2.5. Asociación entre la DM y la exposición residencial a contaminantes atmosféricos (artículo 5) 66
4.5.2.6. Variables de ajuste en los modelos estadísticos 66

5. RESULTADOS 69

5.1. ARTÍCULO 1: DENSIDAD MAMOGRÁFICA Y EXPOSICIONES LABORALES 71

5.2. ARTÍCULO 2: DENSIDAD MAMOGRÁFICA Y PROXIMIDAD A INDUSTRIAS 85

5.3. ARTÍCULO 3: DENSIDAD MAMOGRÁFICA Y PROXIMIDAD A UN NÚMERO CRECIENTE DE INDUSTRIAS Y A AGRUPACIONES INDUSTRIALES 107

5.4. ARTÍCULO 4: DENSIDAD MAMOGRÁFICA Y EXPOSICIÓN A TRÁFICO 123

5.5. ARTÍCULO 5: DENSIDAD MAMOGRÁFICA Y EXPOSICIÓN A CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS 137

6. DISCUSIÓN 153

6.1. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS 155

6.1.1. Densidad mamográfica y exposiciones laborales 155

6.1.2. Densidad mamográfica y proximidad a industrias y agrupaciones industriales. 157

6.1.3. Densidad mamográfica y exposición a tráfico 162

6.1.4. Densidad mamográfica y exposición a contaminantes atmosféricos 165

6.2. DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA EMPLEADA 168

6.2.1. Fortalezas 168

6.2.2. Limitaciones 170

6.3. CONTRIBUCIÓN A LA SALUD PÚBLICA Y PERSPECTIVAS FUTURAS 172

7. CONCLUSIONES / CONCLUSIONS 175

8. BIBLIOGRAFÍA 179

9. ANEXOS 211

Índice de tablas

Tabla 1. Resumen de factores de riesgo para el cáncer de mama según niveles de evidencia. 7
Tabla 2. Factores asociados con la densidad mamográfica. 17
Tabla 3. Clasificación de las escalas de la densidad mamográfica. 22
Tabla 4. Clasificación de agentes carcinógenos según la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer. 25
Tabla 5. Agentes en el aire exterior que son carcinógenos establecidos (grupo 1) o probables (grupo 2A) según la IARC. 27
Tabla 6. Lista de sustancias (incluidos disruptores endocrinos) con suficiente o limitada evidencia de carcinogenicidad en humanos para el cáncer de mama. 28
Tabla 7. Criterios de selección del estudio basal DDM-Madrid. 48

Índice de figuras

Figura 1. Composición de la mama. 3
Figura 2. Incidencia de los diferentes tipos de cáncer más comunes en mujeres en España, 2022. 4
Figura 3. Causas más frecuentes de muerte por cáncer en mujeres españolas, 2022. 5
Figura 4. Mortalidad provincial por cáncer de mama en mujeres españolas, 2022. 5
Figura 5. Densidad mamográfica baja *vs*. alta. 12
Figura 6. Densidad mamográfica en una imagen radiológica clasificada según el porcentaje de tejido fibroglandular. 13
Figura 7. Unidades lobulillares del conducto terminal. 14
Figura 8. Asociación hipotética entre la DM, la involución lobular y la composición del tejido mamario. 15
Figura 9. Interfaz de la herramienta DM-Scan. 24
Figura 10. Emisión de sustancias disruptoras endocrinas liberadas al medio ambiente. 29
Figura 11. Ejemplo de transporte de los plaguicidas en el medio ambiente. 30
Figura 12. Diagrama de flujo sobre el funcionamiento del registro PRTR-España. 34
Figura 13. Diagrama de flujo en el proceso de selección de participantes en los diferentes artículos. 48
Figura 14. Ejemplo de definición del Índice Ponderado de Exposición al Tráfico (IPET) para una participante específica en diferentes *buffers* de exposición (50, 75, 100, 150 y 200 m). 55
Figura 15. Esquema del exterior de una estación fija de la Red de Calidad del Aire. . 56
Figura 16. Ejemplo de la primera aproximación metodológica con 4 focos y distancia de proximidad ‘d’=3 km. 62
Figura 17. Dendrograma mostrando los *clusters* obtenidos mediante el método de encadenamiento medio. 63
Figura 18. Área de estudio en la Comunidad de Madrid con los 62 *clusters* industriales obtenidos (mapa de arriba), ejemplo de *buffers* creados alrededor de cada cluster para una distancia ‘d’=1,5 km (mapa central) y ejemplo de vista aérea de un *cluster* industrial (foto de abajo). 64

Índice de anexos

Anexo 1. Categorías de actividades industriales incluidas en el ámbito PRTR-España (Anexo I RD 508/2007). 213
Anexo 2. Lista de sustancias contaminantes PRTR-España (Anexo II RD 508/2007). 218
Anexo 3. Comunicación como primera autora al congreso de la Sociedad Española de Epidemiología, 2022. 223
Anexo 4. Comunicación como primera autora al congreso de la Sociedad Española de Epidemiología, 2023. 224
Anexo 5. Comunicación como primera autora al congreso de la Sociedad Española de Epidemiología, 2024. 225
Anexo 6. Comunicación como segunda autora al congreso de la Sociedad Española de Epidemiología, 2023. 226
Anexo 7. Comunicación como segunda autora al congreso de la Sociedad Española de Epidemiología, 2024. 227
Anexo 8. XIV Premio SEE-EASP “Emilio Perea” a las mejores comunicaciones senior presentadas en el congreso de la Sociedad Española de Epidemiología 2024..... 228
Anexo 9. Premio para la investigación por personal joven investigador “Lola Cuevas”, 2024. 229

Índice de abreviaturas

ACP	Análisis de componentes principales
BI-RADS	*Breast Imaging Reporting and Data System* (Sistema de Informe y Registro de Imágenes Mamarias)
CNO-94	Clasificación Nacional de Ocupaciones de 1994
CO	Monóxido de carbono
COVs	Compuestos orgánicos volátiles
CPs	Componentes principales
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DM	Densidad mamográfica
E-PRTR	*European Pollutant Release and Transfer Register* (Registro Europeo de Emisiones y Transferencias de Contaminantes)
HAPs	Hidrocarburos aromáticos policíclicos
IARC	*International Agency for Research on Cancer* (Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer)
IC95%	Intervalo de confianza al 95%
IMC	Índice de masa corporal
IMD	Intensidad Media Diaria
IPET	Índice Ponderado de Exposición al Tráfico
IPPC	*Integrated Pollution Prevention and Control* (Prevención y Control Integrados de la Contaminación)
ISCIII	Instituto de Salud Carlos III
MatEmEsp	Matriz de Empleo-Exposición Española
NO	Monóxido de nitrógeno
NO_2	Dióxido de nitrógeno
NO_x	Óxidos de nitrógeno
O_3	Ozono
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORs	*Odds ratios*
PCBs	Bifenilos policlorados
PM	Material particulado
$PM_{2,5}$	Partículas en suspensión de diámetro inferior a 2,5 micras
PM_{10}	Partículas en suspensión de diámetro inferior a 10 micras
PRTR-España	Registro Estatal de Emisiones y Fuentes Contaminantes

PRTRs	*Pollutant Release and Transfer Registers* (Registros de Emisiones y Transferencias de contaminantes)
SO_2	Dióxido de azufre
TIC	Tecnologías de la información y comunicación
UTM	*Universal Transverse Mercator*

ALCANCE DE LA TESIS

Esta tesis se presenta como un compendio de 5 artículos realizados en el marco del proyecto de investigación DDM-Madrid: “Efecto de la vitamina D sobre la densidad mamográfica como marcador de riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas” (EC11-2273), financiado por el Ministerio de Sanidad, y puesto en marcha en 2012 en la Unidad de Epidemiología del Cáncer y Ambiental, perteneciente al Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III.

Las publicaciones recogidas en la tesis son las siguientes:

- Artículo 1:

  Jimenez T, Garcia-Perez J, van der Haar R, Alba MA, Lucas P, Sierra MA, Fernandez de Larrea N, Salas-Trejo D, Llobet R, Martinez I, Pino MN, Alguacil J, Gonzalez-Galarzo MC, Martinez-Cortes M, Perez-Gomez B, Pollan M, Lope V. *Occupation, occupational exposures and mammographic density in Spanish women*. Environ Res 2021, 195:110816. FI=8,431 (año 2021), D1 (PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH).
- Artículo 2:

  Jimenez T, Pollan M, Dominguez-Castillo A, Lucas P, Sierra MA, Fernandez de Larrea-Baz N, Gonzalez-Sanchez M, Salas-Trejo D, Llobet R, Martinez I, Pino MN, Martinez-Cortes M, Perez-Gomez B, Lope V, Garcia-Perez J. *Residential proximity to industrial pollution and mammographic density*. Sci Total Environ 2022, 829:154578. FI=9,8 (año 2022), D1 (ENVIRONMENTAL SCIENCES).
- Artículo 3:

  Jimenez T, Pollan M, Dominguez-Castillo A, Lucas P, Sierra MA, Castello A, Fernandez de Larrea-Baz N, Lora-Pablos D, Salas-Trejo D, Llobet R, Martinez I, Pino MN, Martinez-Cortes M, Perez-Gomez B, Lope V, Garcia-Perez J. *Mammographic density in the environs of multiple industrial sources*. Sci Total Environ 2023, 876:162768. FI=8,2 (año 2023), D1 (ENVIRONMENTAL SCIENCES).
- Artículo 4:

  Jimenez T, Dominguez-Castillo A, Fernandez de Larrea-Baz N, Lucas P, Sierra MA, Salas-Trejo D, Llobet R, Martinez I, Pino MN, Martinez-Cortes M, Perez-Gomez B, Pollan M, Lope V, Garcia-Perez J. *Residential exposure to traffic pollution and mammographic density in premenopausal women*. Sci Total

Environ 2024, 928:172463. FI=8,2 (año 2023), D1 (ENVIRONMENTAL SCIENCES).

- Artículo 5:
  Jimenez T, Dominguez-Castillo A, Fernandez de Larrea-Baz N, Lucas P, Sierra MA, Maeso S, Llobet R, Martinez I, Pino MN, Martinez-Cortes M, Perez-Gomez B, Pollan M, Lope V, Garcia-Perez J. *Mammographic density and exposure to air pollutants in premenopausal women: a cross-sectional study*. Environ Health Prev Med 2024, 29:65. FI=4,0 (año 2023), Q1 (PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH).

RESUMEN

El cáncer de mama es el tipo de tumor más frecuente en las mujeres españolas. Su incidencia sigue en aumento y, además, representa la mayor causa de muerte por cáncer en mujeres. El principal fenotipo marcador de riesgo de cáncer de mama es la densidad mamográfica (DM), definida como la cantidad de tejido fibroglandular radiológicamente denso en comparación con el tejido graso. Aunque la DM se ha asociado con diversos factores de riesgo, aún se desconoce si las exposiciones ambientales a las que nos encontramos expuestos a diario podrían influir en una mayor o menor DM. La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (*International Agency for Research on Cancer* – IARC) reconoció 47 agentes o mezclas y 12 ocupaciones, industrias o procesos con evidencia suficiente de carcinogenicidad en humanos. Asimismo, la IARC ha clasificado la contaminación del aire exterior como carcinógeno reconocido en humanos. Sin embargo, apenas disponemos de estudios que hayan centrado su investigación en la influencia que pueden ejercer las exposiciones ambientales sobre la DM.

Una característica clave de la DM, que la diferencia de otros factores de riesgo de cáncer de mama, es su naturaleza dinámica y modificable. La identificación de exposiciones ambientales que aumenten o disminuyan dicha DM podría ser el camino para desarrollar estrategias de prevención primaria. Además, la DM se ha incorporado a los modelos de predicción individual de riesgo de cáncer de mama, lo cual permite considerar intervenciones en una población específica.

Por todo ello, esta investigación pretende evaluar la influencia de las siguientes exposiciones sobre la DM: a) exposición a ocupaciones y agentes ocupacionales; b) exposición (proximidad) a focos contaminantes industriales; y c) exposición al tráfico vehicular y contaminantes atmosféricos.

Para dar respuesta a los objetivos planteados se utilizó la información recogida en el proyecto DDM-Madrid (EC11-2273), estudio epidemiológico transversal que reclutó a 1466 trabajadoras premenopáusicas, de entre 39 y 50 años, que se realizaron su examen ginecológico laboral en el Centro de Diagnóstico Médico del Ayuntamiento de Madrid entre 2013 y 2015. La DM fue medida a través de una herramienta digital previamente validada (DM-Scan). Las exposiciones laborales se identificaron gracias a la Matriz Empleo-Exposición Española (MatEmEsp). La exposición (proximidad) a focos contaminantes industriales se obtuvo del Registro Estatal de Emisiones y Fuentes Contaminantes (PRTR-España). La exposición a la contaminación por tráfico se estimó

mediante un Índice Ponderado de Exposición al Tráfico, y los datos de tráfico se obtuvieron de mediciones del número medio de vehículos/día proporcionadas por el Ayuntamiento de Madrid. Por último, la exposición, a largo plazo, a contaminantes atmosféricos específicos (dióxido de azufre, monóxido de carbono, óxidos de nitrógeno, material particulado y ozono) se estimó con datos horarios sobre los contaminantes obtenidos de las estaciones de control del Sistema Integral de Calidad del Aire del Ayuntamiento de Madrid, geocodificando las direcciones residenciales y aplicando métodos de *kriging* (interpolación) para estimar la media anual de 3 años de exposición de cada mujer.

Para analizar la asociación entre la DM (variable respuesta) y los potenciales factores de riesgo (variables explicativas) se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple. Estos modelos fueron ajustados por potenciales confusores: edad, índice masa corporal, paridad, existencia de biopsias mamarias previas, antecedentes familiares de cáncer de mama, uso de anticonceptivos orales, consumo de alcohol y tabaco, nivel educativo y número de calorías diarias ingeridas.

Los hallazgos de este trabajo muestran que, aunque ninguna ocupación se asoció de manera estadísticamente significativa con la DM, se observó una relación inversa, casi significativa, en las trabajadoras de huertos, invernaderos, viveros y jardines y en las técnicas de las tecnologías de la información y las comunicaciones, así como una asociación positiva en las técnicas de galerías de arte y trabajadoras de museos y bibliotecas. También se observó una menor DM en mujeres expuestas laboralmente a fungicidas, herbicidas e insecticidas. Por otro lado, los resultados del estudio sobre focos industriales revelaron asociaciones significativas entre una mayor DM y vivir cerca de ciertos sectores industriales (tratamiento de superficies metálicas y plásticas, química orgánica, farmacéuticas y depuradoras) y contaminantes industriales específicos (amoníaco, diclorometano, etilbenceno y fenoles). Además, los hallazgos mostraron que vivir cerca de ciertos *clusters* o agrupaciones industriales podría asociarse con una mayor DM. Finalmente, ni la presencia de mayor cantidad de tráfico en el entorno domiciliario de las mujeres, ni la exposición a contaminantes atmosféricos específicos se asoció de manera significativa con la DM. Dada la relevancia de la DM como importante biomarcador del riesgo de cáncer de mama, identificar exposiciones que pueden modular la DM es fundamental para prevenir el cáncer de mama, mejorar su detección temprana, comprender los mecanismos subyacentes y diseñar políticas de salud pública más efectivas.

Palabras clave: densidad mamográfica, ocupación, exposiciones laborales, contaminación industrial, contaminación atmosférica

ABSTRACT

Breast cancer is the most common type of tumor in Spanish women. Its incidence continues to increase and, moreover, it represents the leading cause of cancer-related death in women. The main phenotype marker of breast cancer risk is mammographic density (MD), defined as the amount of radiologically dense fibroglandular tissue compared to fatty tissue. Although MD has been associated with several risk factors, it is not yet known whether the environmental exposures to which we are exposed on a daily basis could influence more or less on MD. The International Agency for Research on Cancer (IARC) recognized 47 agents or mixtures and 12 occupations, industries or processes with sufficient evidence of carcinogenicity in humans. IARC has also classified outdoor air pollution as a recognized carcinogen to humans. However, there are few studies that have focused their research on the influence of environmental exposures on MD.

A key feature of MD, which differentiates it from other breast cancer risk factors, is its dynamic and modifiable nature. Identifying environmental exposures that increase or decrease MD could be the pathway to developing primary prevention strategies. In addition, MD has been incorporated into individual breast cancer risk prediction models, allowing for population-specific interventions to be considered.

Therefore, this research aims to assess the influence of the following exposures on MD: a) exposure to occupations and occupational agents; b) exposure (proximity) to industrial pollutants; and c) exposure to vehicular traffic and air pollutants.

In order to respond to the stated objectives, the information collected in the DDM-Madrid project (EC11-2273) was used, a cross-sectional epidemiological study that recruited 1466 premenopausal female workers, aged 39-50 years, who underwent their gynecological examination at the Medical Diagnostic Centre of the Madrid City Council between 2013 and 2015. MD was measured using a previously validated digital tool (DM-Scan). Occupational exposures were identified thanks to the Spanish Employment-Exposure Matrix (MatEmEsp). Exposure (proximity) to industrial pollutants was obtained from the Spanish Pollutant Release and Transfer Register (PRTR-España). Exposure to traffic pollution was estimated using a Weighted Traffic Exposure Index, and traffic data were obtained from measurements of the average number of vehicles/day provided by the Madrid City Council. Finally, long-term exposure to specific air pollutants (sulfur dioxide, carbon monoxide, nitrogen oxides, particulate matter and ozone) was estimated with hourly data on pollutants obtained from the monitoring stations of the Integrated Air

Quality System of the Madrid City Council, geocoding residential addresses and applying kriging (interpolation) methods to estimate the 3-year annual average exposure for each woman.

Multiple linear regression models were used to analyze the association between MD (response variable) and potential risk factors (explanatory variables). These models were adjusted for potential confounders: age, body mass index, parity, existence of previous breast biopsies, family history of breast cancer, use of oral contraceptives, alcohol and tobacco consumption, educational level and number of daily calories ingested.

The findings of this work show that, although no occupation was statistically significantly associated with MD, an inverse, almost significant, relationship was observed for women working in orchards, greenhouses, nurseries and gardens, as well as for information and communication technology technicians. In contrast, a positive association was found for women technicians in art galleries, museums, and libraries. Lower MD was also observed in women occupationally exposed to fungicides, herbicides, and insecticides. On the other hand, the results of the study about industrial foci revealed significant associations between higher MD and living near certain industrial sectors (surface treatment of metals and plastic, organic chemical industry, pharmaceutical industry, and urban waste-water treatment plants) and specific industrial pollutants (ammonia, dichloromethane, ethylbenzene, and phenols). In addition, the findings showed that living close to certain industrial clusters could be associated with higher MD. Finally, neither the presence of more traffic in the women's home environment nor exposure to specific air pollutants was significantly associated with MD. Given the relevance of MD as an important biomarker of breast cancer risk, identifying exposures that may modulate MD is essential to prevent breast cancer, improve early detection, understand the underlying mechanisms, and design more effective public health policies.

Keywords: mammographic density, occupation, occupational exposures, industrial pollution, air pollution.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es una enfermedad caracterizada por la proliferación acelerada e incontrolada en células que componen la mama (1). Lo más habitual es que este crecimiento descontrolado ocurra en una parte específica de la mama. De hecho, en el 85% de las veces ocurre en el revestimiento de los conductos denominado epitelio, y en un 15% en los lóbulos del tejido glandular (Figura 1) (2). En los estadios iniciales pueden no existir signos ni síntomas que alerten del inicio de un tumor en la mama hasta que, generalmente, se desarrolla un bulto palpable e indoloro dentro de la misma, o aparecen otros síntomas menos comunes como la secreción de sangre por el pezón, sensación de pesadez, enrojecimiento en una zona de la mama, deformidad de las mamas o retracción de los pezones (1).

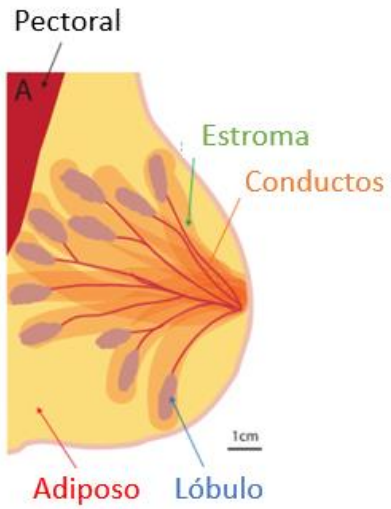


Figura 1. Composición de la mama *(3)*.

El sobrecrecimiento descontrolado de células, a menudo, resulta de daños en el ADN de la mama, los cuales pueden originarse tanto por factores externos como internos. Entre los elementos externos se encuentran la exposición a productos químicos, luz ultravioleta, humo del tabaco y tratamientos como quimio o radioterapia. Los daños internos en el ADN pueden surgir de desequilibrios metabólicos, del estrés oxidativo celular, y también pueden deberse a la activación de oncogenes que favorecen el desarrollo del cáncer. Las células, al detectar daños en el ADN, activan mecanismos de respuesta, pero si el daño supera la capacidad de reparación, las células pueden autodestruirse (4).

1.1.1. Epidemiología del cáncer de mama

El cáncer de mama constituye el diagnóstico más frecuente entre las mujeres, tanto a nivel mundial como en Europa. En 2022, se identificaron cerca de 2,3 millones de nuevos casos en todo el mundo, representando el 24% de todos los tipos de cáncer femenino. En Europa, ese mismo año, se diagnosticaron 557.532 casos, lo que equivale al 26% del total. Además, se estima que una de cada 11 mujeres desarrollará este tipo de tumor a lo largo de su vida (5).

En España, el cáncer de mama representa una de las principales causas de morbimortalidad, con una incidencia estimada de 34.735 casos en 2022, lo que representa el 30,3% del total de tumores malignos en mujeres (Figura 2) (5). Factores como el crecimiento demográfico, el aumento de la esperanza de vida, cambios en los hábitos reproductivos, la epidemia de la obesidad o la inactividad física, sumados a la exposición de diversos riesgos, incluida la contaminación ambiental, sugieren que la incidencia de este cáncer seguirá una tendencia al alza, estimándose un aumento del 15,4% para el año 2040 (5).

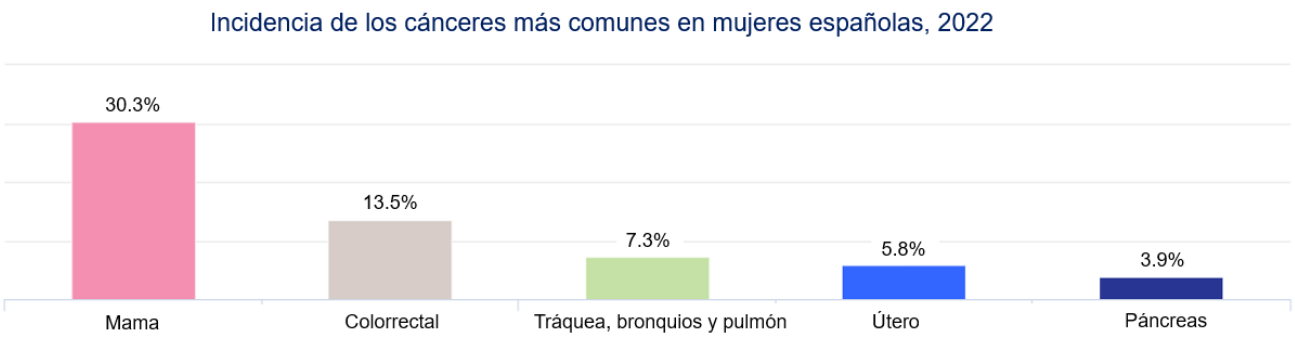


Figura 2. Incidencia de los diferentes tipos de cáncer más comunes en mujeres en España, 2022 *(6)*.

En cuanto a la mortalidad, el cáncer de mama continúa siendo la principal causa de decesos atribuibles a tumores en mujeres, tanto a nivel mundial como nacional (5). En España se produjeron 6.747 fallecimientos confirmados en 2022, lo que representa el 14,7% del total de muertes por cáncer (5) (Figura 3). Aunque la tasa de mortalidad ha disminuido gracias a la mejora de los tratamientos y a un diagnóstico más precoz (llegando a ser en 2022 el país europeo con la tasa más baja), el envejecimiento de la población se traducirá en un incremento de muertes en los próximos años (5). A nivel provincial, en 2022, las tasas ajustadas variaron desde más de 19 fallecimientos por

100.000 mujeres-año en Soria, Tarragona y Huesca, a menos de 10 muertes por 100.000 en La Rioja, Cuenca y Teruel (Figura 4) (7).

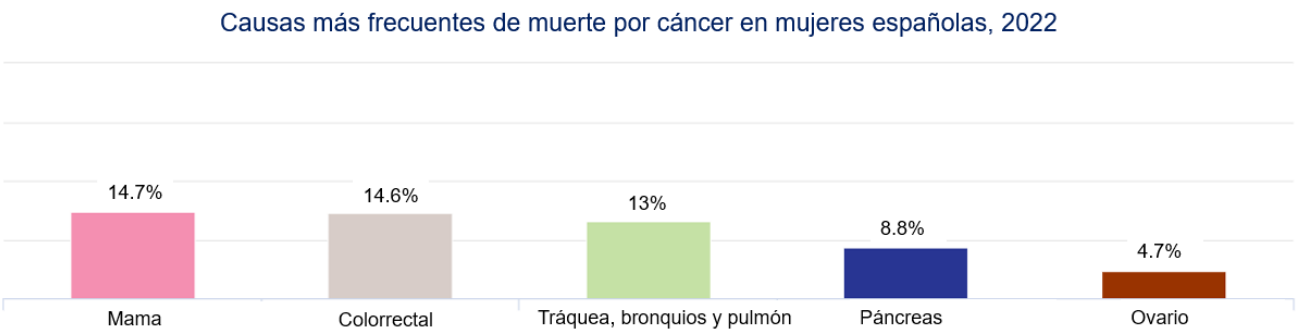


Figura 3. Causas más frecuentes de muerte por cáncer en mujeres españolas, 2022 *(6)*.

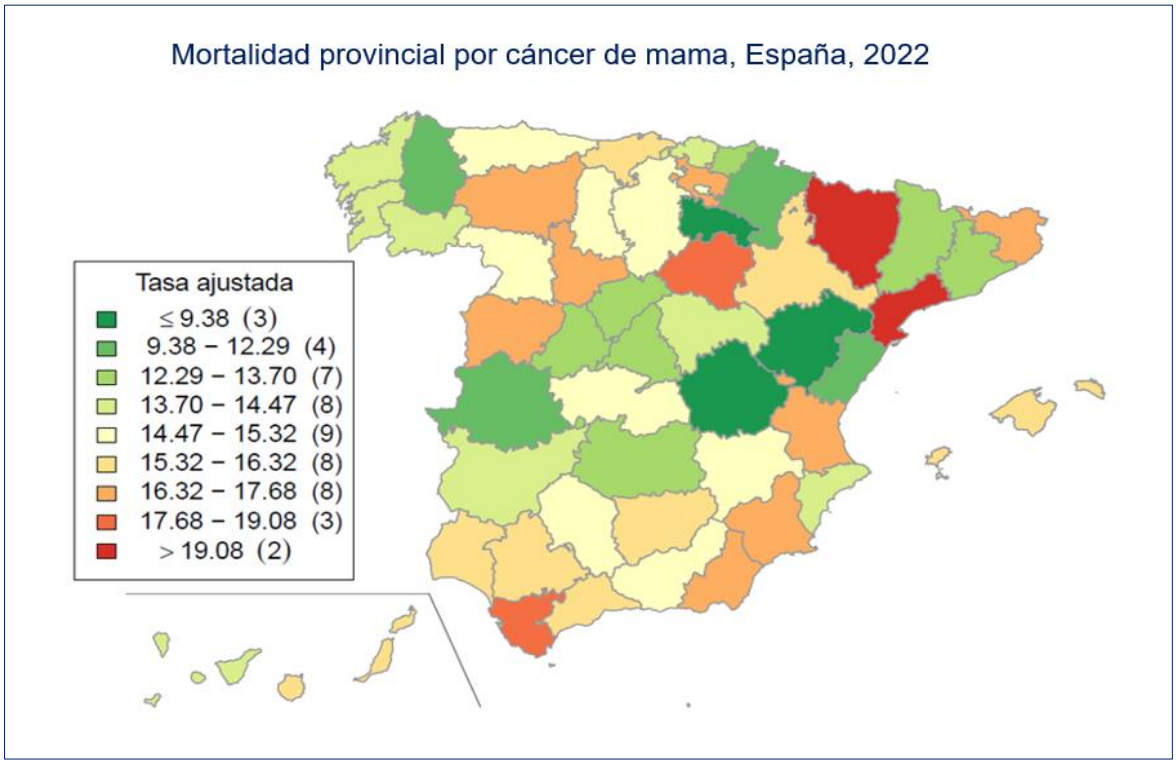


Figura 4. Mortalidad provincial por cáncer de mama en mujeres españolas, 2022 *(7)*.

Por otro lado, la tasa de supervivencia por cáncer de mama ha experimentado un aumento significativo en las últimas décadas, principalmente gracias al diagnóstico precoz de esta enfermedad. Este enfoque temprano ha contribuido a un pronóstico más favorable y a una mayor tasa de supervivencia (8). De hecho, la tasa de supervivencia neta a 5 años en pacientes diagnosticadas en el periodo de 2010-2014 alcanzó el 85,2%

(9), marcando una mejora sustancial en comparación con las décadas previas (10). El aumento en la supervivencia ha contribuido a posicionar este tumor como el más prevalente en España, alcanzando los 516.827 casos a diciembre de 2020 (11).

Cabe destacar también el importante gasto sanitario que genera el cáncer de mama en España. Según un informe elaborado por la Asociación española Contra el Cáncer en 2020, este tumor supone un gasto de 2.200 millones de euros anuales por los casos diagnosticados a lo largo de toda la enfermedad, y un gasto por paciente de más de 58.000 € cuando se diagnostica en estadio local, y de más de 210.000 € en el caso de enfermedad metastásica (12). Por este motivo, es necesario señalar que el cáncer de mama genera un gran impacto en la población mundial y supone un importante reto a nivel de salud pública y una prioridad también a nivel nacional.

1.1.2. Factores de riesgo del cáncer de mama

Pese a la magnitud del problema de salud pública que supone el cáncer de mama, el conocimiento sobre su etiología presenta aún importantes lagunas. El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial, ya que son varios los factores que pueden predisponer a padecerla (Tabla 1). Comprender estos factores de riesgo podría proporcionar la base para implementar medidas preventivas destinadas a evitar o reducir el riesgo de esta enfermedad. A continuación, se presenta una clasificación de los factores de riesgo según su capacidad de modificarse a lo largo del tiempo.

Tabla 1. Resumen de factores de riesgo para el cáncer de mama según niveles de evidencia *(13)*.

1.1.2.1. Factores no modificables del cáncer de mama

La **edad** se considera un factor de riesgo primordial. La incidencia del cáncer de mama experimenta un incremento progresivo con el envejecimiento. En 2023, el cáncer de mama en menores de 45 años representó el 12% de los casos, mientras que la mitad de los casos se produjo en mujeres de entre 45 y 64 años (14). Sin embargo, cabe señalar que la incidencia está aumentando en las mujeres menores de 40 años (15). Por otro lado, ser **mujer** es un factor de riesgo clave para desarrollar un cáncer de mama

(16), ya que en hombres este tumor representa menos del 1% del total de diagnósticos (17). También se ha visto incrementada la incidencia entre mujeres de **raza** caucásica no hispánica y parece ser menor en mujeres negras, asiáticas y en aquellas de origen hispano (4). Sin embargo, es importante señalar que estos datos podrían encontrarse sesgados por las disparidades en la calidad y el acceso a la atención médica debido a factores socioeconómicos en los diferentes países (18). La incidencia también es más alta en mujeres de nivel socioeconómico elevado, principalmente debido a la influencia de los patrones reproductivos, los estilos de vida y el mayor acceso a los programas de cribado (19)**.**

El cáncer de mama se ve altamente influenciado por la exposición a las **hormonas** que producimos (estrógenos y progesterona), así como a factores menstruales que aumentan la duración y/o los niveles de la exposición a hormonas que estimulan el crecimiento mamario (20). En primer lugar, una **menarquia** más temprana (≤12 años) (21,22) y una **menopausia** más tardía se han relacionado con mayor riesgo de cáncer de mama, estimándose que por cada año de retraso en la edad de la menopausia el riesgo aumenta en un 3% (8). Esto puede ser debido a que un mayor número de ciclos menstruales a lo largo de la vida puede reflejar una mayor exposición acumulada a hormonas esteroides.

En último lugar, los **factores genéticos** juegan un papel crucial en el desarrollo del cáncer de mama. La susceptibilidad al cáncer se atribuye parcialmente a las mutaciones de genes relacionados directamente con éste. Los más destacados son las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA 2, que representan entre el 5% y el 10% de todos los cánceres de mama en mujeres (23), y se ha estimado que las mujeres con estas variantes tienen aproximadamente un 70% de riesgo de desarrollar este tumor a los 80 años (24). Sin embargo, estas mutaciones son muy poco frecuentes en la población general. Mutaciones más comunes en otros genes, como el TP53, PTEN, CHECK2 o ATM, también se han asociado con un riesgo, aunque mucho menor, de cáncer de mama (25). El riesgo de desarrollar un cáncer de mama es mayor en mujeres con **antecedentes familiares** de primer grado que en aquellas mujeres sin familiares afectados (26,27).

1.1.2.2. Factores modificables del cáncer de mama

Algunos factores dietéticos se han relacionado también con el riesgo de cáncer de mama, aunque la evidencia es limitada. Se ha observado que la **dieta** rica en grasas desempaña un rol en el aumento del riesgo de cáncer de mama (28), asociándose

incluso con mayor mortalidad y peor pronóstico (29,30). Sin embargo, otros estudios no han encontrado esta relación (31), o incluso han relacionado la ingesta de grasas poliinsaturadas, únicamente mediante el consumo de aceite de oliva virgen extra, como factor protector frente al cáncer de mama (32). Estos resultados sugieren que las grasas saturadas e insaturadas pueden jugar un papel completamente antagónico en el cáncer de mama. Por otra parte, el consumo de verduras no amiláceas, de productos que contienen carotenoides y las dietas ricas en calcio se han asociado con menor riesgo de padecer cáncer de mama (33). También parece existir un efecto protector con los niveles séricos de vitamina D, siendo este efecto preventivo especialmente patente frente al cáncer de mama triple negativo (34)**.** No obstante, cada vez más expertos abogan por investigar los patrones dietéticos en lugar de centrarse en alimentos o nutrientes individuales para identificar factores de riesgo modificables relacionados con la dieta. En este contexto, dos estudios españoles mostraron un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que siguen un patrón de dieta "occidental", así como un menor riesgo en aquellas con un patrón de dieta "mediterránea" (35,36).

Existe evidencia consistente de que el **sobrepeso** y la **obesidad** incrementan el riesgo de cáncer de mama tras la menopausia, mientras que en las premenopáusicas ocurre lo contrario (20,33). En este sentido, es importante destacar que la grasa abdominal también se relaciona con el riesgo de cáncer de mama en el estado postmenopáusico (30) y con el riesgo de cáncer de mama en general (37). Se ha planteado que esta asociación puede deberse a los niveles más altos de estrógenos circulantes provenientes del tejido adiposo y a su mayor biodisponibilidad en mujeres postmenopáusicas obesas (38,39). Sin embargo, también puede estar relacionado con otros mecanismos biológicos, como niveles elevados de insulina, citoquinas proinflamatorias, IGF-1 y alteraciones en la secreción de adipoquinas (40,41).

El **ejercicio físico** se ha descrito como un factor protector frente al cáncer de mama en todas las mujeres, independientemente de su estado menopáusico, aunque la evidencia en mujeres premenopáusicas es más limitada. Por el contrario, el sedentarismo se asocia positivamente con el cáncer de mama postmenopáusico (42,43).

Ciertos tóxicos, como el tabaco o el alcohol parecen jugar un papel en el desarrollo de cáncer de mama. La evidencia existente respecto al **tabaco**, aunque todavía limitada, muestra un incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama (30) en mujeres fumadoras de manera activa o pasiva, mostrándose un incremento en el riesgo de cáncer a medida que se consumen más cigarrillos (en número o tiempo de duración) o en mujeres que empezaron a consumir tabaco antes de su primer embarazo

(10,44–46), encontrándose una reducción del riesgo cuando las mujeres dejaban de fumar (47). Por otro lado, el consumo de **alcohol** se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama (48). En mujeres premenopáusicas constituye una causa probable de riesgo, con aumentos de entre un 3% y un 5% por cada 10 g de etanol al día. En mujeres postmenopáusicas, es una causa convincente de riesgo, con un incremento del 9% al 11% por cada 10 g de etanol al día, especialmente asociado a tumores con receptores de estrógenos (33). Aunque los mecanismos biológicos que subyacen en esta asociación no son del todo conocidos, parece ser que está mediado por el incremento que se produce en los niveles de estrógenos (49). Se ha estimado que un 3% de los casos de cáncer de mama en España serían evitables eliminando el consumo de alcohol en la población femenina (50).

Otros **factores gineco-obstétricos** también se han relacionado con el cáncer de mama. Las mujeres nulíparas presentan mayor riesgo de cáncer de mama en comparación con aquellas que han tenido hijos, reduciéndose el riesgo conforme aumenta el número de partos (51). El retraso en la maternidad también se asocia con un mayor riesgo de desarrollar este tumor (52). Finalmente, la lactancia materna y su duración se asocian con la reducción en el riesgo de padecer esta enfermedad (20). De hecho, el Grupo Colaborativo sobre Factores Hormonales del Cáncer de Mama, en uno de sus informes sobre lactancia, declaró una disminución del 2% en el riesgo de cáncer de mama por cada 5 meses de lactancia (53).

Respecto a los **factores hormonales**, la exposición a hormonas mediante el uso de **anticonceptivos orales** y de **terapia hormonal de reemplazo** (principalmente la terapia combinada), se ha asociado con un mayor riesgo del cáncer de mama (8,30,54–56).

La exposición a **radiación ionizante**, ya sea por explosiones nucleares, procedimientos de radiodiagnóstico, radiología intervencionista o radioterapia en la cavidad torácica, es un carcinógeno reconocido para el cáncer de mama (57). Otras **exposiciones ambientales** investigadas en la literatura por su potencial relación con el cáncer de mama incluyen la exposición al óxido de etileno, a ciertos plaguicidas organoclorados (dieldrina), a determinados compuestos orgánicos persistentes (policlorobifenilos), a los campos electromagnéticos de muy baja frecuencia o a la contaminación ambiental (58,59). Sin embargo, la estimación del impacto real de algunos contaminantes ambientales se encuentra subestimada, y muchos de los estudios realizados hasta el momento adolecen de múltiples limitaciones metodológicas que afectan a la validez de sus conclusiones (60,61). Por otra parte, el **trabajo a turnos**

nocturnos se ha considerado como probable carcinógeno en humanos por su asociación con el cáncer de mama, entre otros tumores (62).

Por último, diversos estudios epidemiológicos han centrado su atención en el estudio de la **densidad mamográfica** (DM), considerada uno de los factores de riesgo más importantes de cáncer de mama, tanto en mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas (63–65). Este biomarcador de riesgo, centro de interés de la presente tesis, se explicará detenidamente más adelante.

1.1.3. Herramientas de cálculo de riesgo del cáncer de mama

Los factores de riesgo modificables, vinculados principalmente al estilo de vida, son esenciales en las estrategias de prevención primaria del cáncer de mama. No obstante, los factores no modificables también desempeñan un papel significativo en el riesgo de desarrollar este tipo de tumor. Entre las herramientas de predicción del riesgo destaca el modelo de Gail (66). Esta herramienta mide el riesgo de desarrollar cáncer de mama en cinco años, considerando la edad, raza, edad de menarquia, biopsias mamarias previas, edad del primer embarazo a término y número de familiares de primer grado con antecedentes de cáncer de mama. Este modelo se recalibró para poder aplicarlo a la población española (67). Sin embargo, presenta algunas limitaciones, como no considerar familiares de segundo grado ni la edad al diagnóstico de los familiares con cáncer de mama, y parece sobrestimar el riesgo en las mujeres que no participan en un programa de cribado hasta en un 30% (68).

Posteriormente surgieron herramientas más avanzadas, como la calculadora de evaluación del riesgo Tyrer-Cuzik (69), que incorpora factores adicionales en la evaluación del riesgo, como peso, talla, edad a la menopausia, antecedentes familiares de segundo grado, factores genéticos, patología mamaria y DM (70). En la actualidad, y dada la importancia de las variantes de riesgo genético en el cáncer de mama, se encuentran en desarrollo otros modelos que incluyen las mutaciones genéticas para la predicción del riesgo, además de los factores epidemiológicos, el estilo de vida y la exposición hormonal, como es el caso de BOADICEA (*Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorythm*) con el fin de mejorar el cribado del cáncer de mama (71).

1.2. LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA

El objetivo de las mamografías es la detección de lesiones malignas de manera temprana, y conocer el grado de DM de las mujeres constituye un elemento esencial. La DM se define como la cantidad de tejido fibroglandular radiológicamente denso en relación con el tejido graso (72). Para entender este término es necesario conocer la composición del tejido mamario (Figura 5), el cual consta de:

- **Tejido denso**, también denominado fibroglandular: se compone de tejido fibroso, que sostiene la mama, y de tejido glandular, compuesto por lóbulos involucrados en la producción de leche materna y de conductos que la transportan al exterior (73).
- **Tejido no denso**: se compone de la parte grasa de la mama, que llena el espacio entre el tejido mamario denso, y le confiere a ésta su tamaño y forma (74).

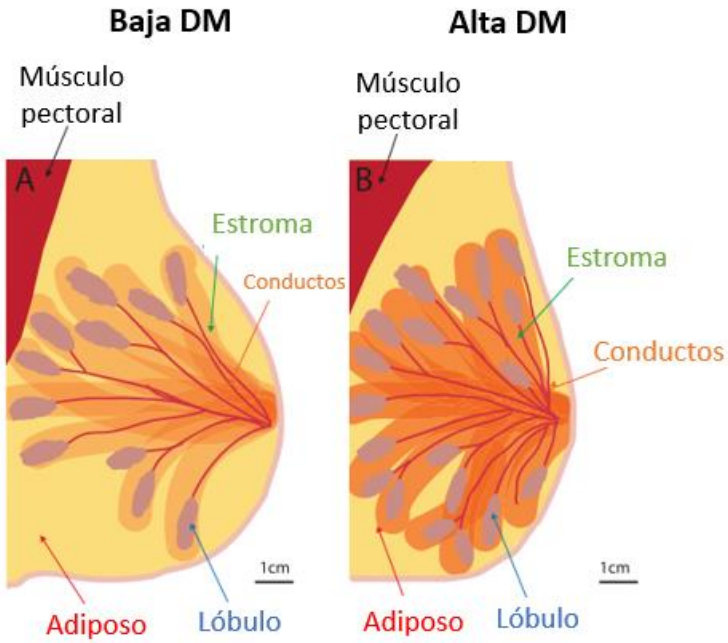


Figura 5. Densidad mamográfica baja *vs.* alta *(3)*.

Estos tejidos pueden diferenciarse en una imagen radiológica (Figura 6). Los rayos X son radiolúcidos, de manera que pueden atravesar el tejido graso sin problema, dando la apariencia de un tono más oscuro en la imagen mamográfica. Por el contrario, el tejido fibroglandular (que comprende el tejido conectivo y epitelial) es un tejido radiológicamente denso que bloquea los rayos X y, al no dejar que estos penetren, se

reflejan en una mamografía con un tono blanco (72). Las regiones de brillo asociadas con el tejido fibroglandular se denominan “densidad mamográfica” (75), y se expresa como proporción de área densa de la mama (76).

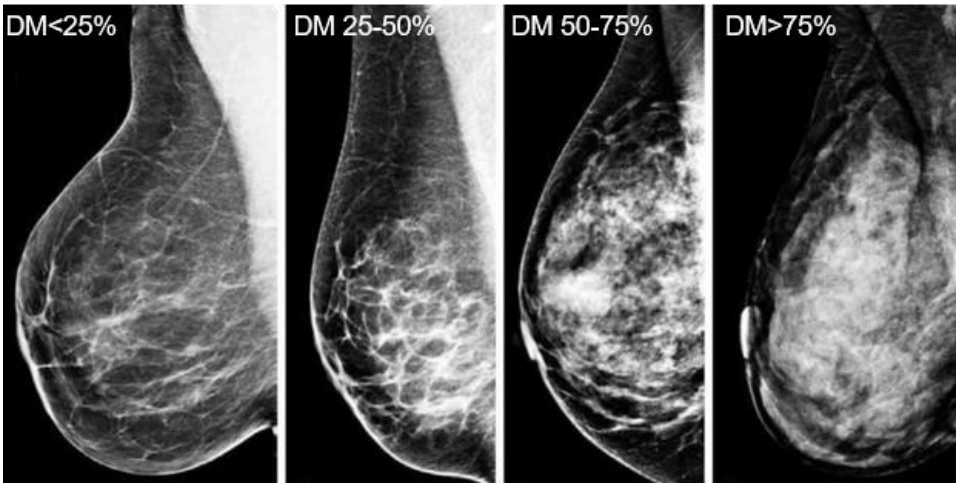


Figura 6. Densidad mamográfica en una imagen radiológica clasificada según el porcentaje de tejido fibroglandular (elaboración propia).

1.2.1. La densidad mamográfica: un importante factor de riesgo

Las políticas europeas, conscientes del gran impacto del cáncer en la población, desarrollaron el Código Europeo contra el Cáncer, publicado por primera vez en el año 1987 y revisado por última vez en 2013. Este código, formulado por un grupo de expertos en la materia, consiste en una serie de recomendaciones destinadas a la población general para reducir el riesgo de padecer cáncer. Las recomendaciones se actualizan conforme a las últimas evidencias disponibles, y enfatizan la importancia de realizar la mamografía para el cribado poblacional de cáncer de mama. Múltiples estudios respaldan esta práctica que muestra una disminución sostenida en la mortalidad a largo plazo (77–79).

Los tumores de mama, como ya adelantamos, surgen predominantemente del tejido fibroglandular radiológicamente denso, como confirmó un estudio realizado en mujeres británicas (80). Este estudio siguió a las mujeres antes de su diagnóstico, encontrando que la probabilidad de que un área se convirtiera en un tumor aumentaba con la cantidad de tejido radiológicamente denso en ese área. Estos hallazgos sugieren que son las concentraciones de tejido fibroglandular radiológicamente denso las más propensas a experimentar una transformación maligna. Por tanto, la presencia de tejido mamario denso en una mamografía representa un factor de riesgo significativo para el

desarrollo de cáncer de mama (81). De hecho, la DM se correlaciona más fuertemente con el riesgo de cáncer de mama que la mayoría de los factores de riesgo para esta enfermedad (76,82).

Las mujeres con DM superior al 75% (lo que representa más del 5% de mujeres españolas de los programas de cribado) (83) muestran un riesgo de cáncer de mama casi 4 veces superior al de las mujeres con menor DM (64). La DM, en consecuencia, constituye el factor con mayor fracción atribuible. De hecho, el riesgo atribuible a la elevada DM parece ser mayor en mujeres premenopáusicas (representando aproximadamente un tercio de los cánceres de mama en mujeres blancas, hispanas y asiáticas) que en postmenopáusicas (con riesgos de entre un 13-14%) (63).

Los estudios de los componentes epiteliales y estromales son importantes para comprender la asociación entre la DM y el riesgo de cáncer de mama, ya que estas áreas densas de la mama difieren histológicamente de las áreas no densas. De hecho, se ha observado mayor proporción de enfermedad proliferativa sin atipia en el tejido mamario denso en comparación con el no denso (84). Esto es especialmente importante si tenemos en cuenta que, según las estimaciones, casi el 23% de las mujeres que acuden a los programas de cribado en España tienen una DM por encima del 50% (83).

El tejido mamario sufre una variedad de cambios con la edad, especialmente por la involución de las unidades lobulares del conducto terminal (Figura 7), marcada por una disminución en número y tamaño del epitelio. Este proceso se vincula a un mayor riesgo de cáncer de mama, ya que las unidades lobulares del conducto terminal son los puntos de origen de la mayoría de los tumores mamarios (85–87).

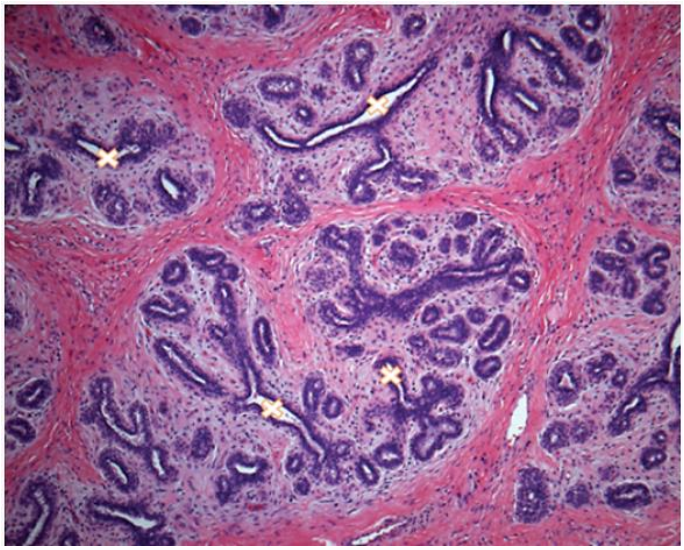


Figura 7. Unidades lobulillares del conducto terminal *(88)*.

La involución lobulillar relacionada con la edad implica una reducción de los acinos por lóbulo, sustituidos primero por colágeno denso y después por tejido graso (89). Algunos estudios sugieren que la relación entre el aumento de la DM y el riesgo de cáncer mama puede estar vinculado al estado de involución del tejido mamario (90,91). Un estudio llevado a cabo en Rochester (Estados Unidos) reveló una asociación inversa entre la DM y la involución lobular relacionada con la edad (89), lo que refleja una atrofia fisiológica del epitelio glandular mamario (38).

La falta de asociación significativa entre el área densa absoluta y el estado de involución sugiere que los lóbulos involucionados pueden ser reemplazados en primer lugar por estroma y más adelante con tejido adiposo, por lo que el porcentaje de DM durante este proceso variará en función del momento en que se evalúe la misma (Figura 8) (89,92,93). En mujeres postmenopáusicas y nulíparas se ha observado un menor recuento de unidades lobulillares (94). Estos hallazgos destacan la complejidad de los cambios en la mama y su potencial impacto en el riesgo de cáncer de mama.

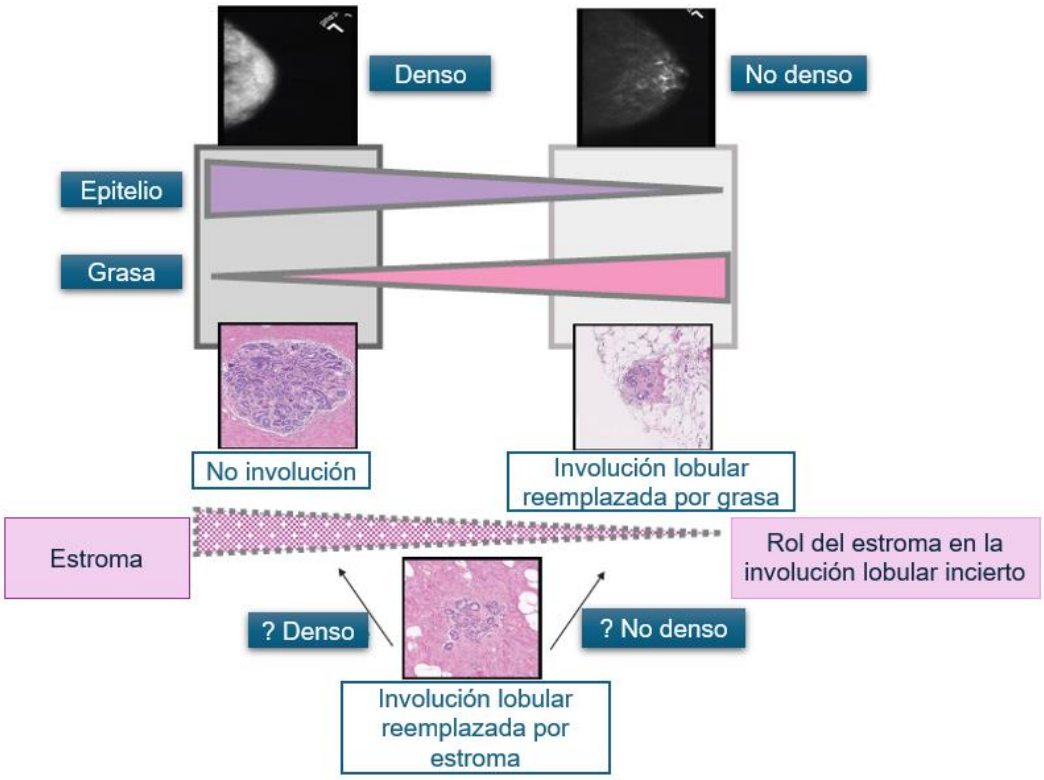


Figura 8. Asociación hipotética entre la DM, la involución lobular y la composición del tejido mamario *(89)*.

En 1976, se identificó por primera vez que una mayor DM aumentaba el riesgo de cáncer de mama (95). Una revisión de diversos estudios confirmó una asociación positiva entre DM y riesgo de cáncer de mama, mostrando un aumento moderado o fuerte del riesgo con mayores puntuaciones de DM (96). Investigaciones posteriores indican que el riesgo de cáncer de mama puede ser hasta 6 veces mayor en mujeres con DM superior al 75% en comparación con las densidades más bajas (DM<5%) (64,65,72,97). En este sentido, cabe destacar que más del 5% de las mujeres españolas de los programas de cribado tienen una DM>75% (83).

Un metaanálisis reciente que incluyó 9 estudios observacionales mostró que la DM por encima del 75% se asociaba con un riesgo aproximadamente dos veces mayor de cáncer de mama en comparación con tener una densidad de hasta el 50% (98). La mayoría de los estudios que investigan la asociación entre DM y cáncer de mama han medido la DM en un único momento en el tiempo. Sin embargo, la DM es un rasgo dinámico y modificable a lo largo del tiempo. Entre los pocos estudios longitudinales que analizan cómo afectan los cambios de este biomarcador al riesgo de cáncer de mama, destaca el metaanálisis de Mokhtary y col., el cual mostró que el aumento de la DM con el tiempo se asociaba con un mayor riesgo de cáncer de mama, tanto en estudios de cohortes como en estudios caso-control, mientras que la disminución de la DM se asoció con un menor riesgo en los estudios de cohortes (99). Estas asociaciones han sido corroboradas posteriormente en una cohorte retrospectiva de 2,2 millones de mujeres coreanas con 3 mamografías bienales consecutivas (100). El riesgo atribuible poblacional asociado a la elevada DM parece ser mayor en mujeres premenopáusicas (con estimaciones entre un 33% y un 39%) que en postmenopáusicas (entre 13% y 26%) (63,101). Debido a su importancia como factor de riesgo en población general y a su medición no invasiva, la DM se ha incorporado en modelos de predicción de riesgo de cáncer de mama (102).

El mecanismo exacto a través del cual una mayor DM contribuye a una mayor susceptibilidad para desarrollar cáncer de mama aún no se comprende completamente (3). Entre las teorías propuestas se encuentra la secreción anómala, por parte de los fibroblastos del estroma, de factores de crecimiento, hormonas y citocinas, estimulando con ello la proliferación de células epiteliales. También se ha sugerido que la producción local de estrógenos a partir de andrógenos, mediante la acción de la enzima aromatasa, podría ser responsable de este fenómeno. Otra teoría planteada es que el incremento en la producción de colágeno por los fibroblastos del estroma aumentaría la rigidez de la matriz extracelular, generando un desequilibrio tensional y alterando vías de señalización que podrían inducir la proliferación de células epiteliales. Finalmente,

efectos combinados de la proliferación celular (mitogénesis) y el daño genético a las células en división por mutágenos (mutagénesis) también podrían explicar esta asociación (103–105).

En resumen, la DM parece actuar como un factor de riesgo independiente para el cáncer de mama, más allá de cualquier influencia que pueda tener en la interpretación de las mamografías (82).

1.2.2. Factores asociados con la densidad mamográfica

Como ya se ha comentado con anterioridad, la DM es un indicador fenotípico de riesgo de cáncer de mama con una naturaleza dinámica y modificable. Varios factores (Tabla 2) se han vinculado de manera directa o inversa con dicho biomarcador.

Factores asociados con la densidad mamográfica (DM)	
Disminuyen la DM	**Aumentan la DM**
Aumento de la edad Postmenopausia Compuestos antiestrogénicos Lactancia materna	Menarquia tardía Antecedentes genéticos Aumento de peso en edad adulta Terapia hormonal combinada Nuliparidad Mayor edad al primer parto Dieta occidental

Tabla 2. Factores asociados con la densidad mamográfica (elaboración propia).

Estos factores incluyen:

1. **Factores genéticos**. Los estudios en gemelas sugieren que los fenotipos de DM son altamente hereditarios (106–108). Aunque se ha descrito que los factores genéticos podrían explicar aproximadamente un 60% de la variabilidad en la DM (106,109), sólo una pequeña proporción de su variación se explica por variantes genéticas identificadas (110).

2. **Edad**. La DM disminuye progresivamente con la edad (111–115). Además, Burton y col., en un estudio colaborativo con más de 11.000 mujeres de 22 países, observaron que la disminución de la DM con la edad era bastante más acusada en mujeres postmenopáusicas que en premenopáusicas (112). Por último, otros estudios han observado que la disminución de la DM con la edad parece estabilizarse alrededor de los 65 años (116,117).
3. **Índice de masa corporal (IMC)**. La relación entre el IMC y la DM es compleja. Mientras que algunos estudios señalan una correlación positiva entre el IMC y la DM, especialmente en mujeres postmenopáusicas (118), la mayoría encuentran una asociación inversa (119,120). Este fenómeno podría explicarse por las diferencias entre la DM volumétrica porcentual (asociada inversamente al IMC) y la DM volumétrica absoluta (asociado positivamente al IMC) (121). Además, el aumento de peso en la edad adulta se asocia positivamente con la DM, independientemente del estado menopáusico (122).
4. **Edad de la menarquia**. La edad de la menarquia y la menopausia representan el periodo de exposición de la mujer a hormonas endógenas y exógenas, que podrían influir en la proliferación del tejido mamario. Además, la pubertad es un momento crítico para el desarrollo de las mamas, en el que la señalización endocrina y paracrina impulsa el desarrollo del epitelio, el estroma y el tejido adiposo de la glándula mamaria, determinando por tanto la apariencia radiológica de la mama adulta (123). Aunque los estudios disponibles en la literatura han mostrado resultados inconsistentes en cuanto a la asociación entre la edad de la menarquia y la DM (120), un reciente estudio llevado a cabo por el Consorcio Internacional de Densidad Mamográfica, con más de 10.000 participantes procedentes de 22 países, demostró que el retraso en la edad de la menarquia se asoció positivamente con la DM (124).
5. **Estado menopáusico**. El estado menopáusico es uno de los factores más importantes que influyen en la DM. Las mujeres postmenopáusicas tienden a mostrar menor DM que las premenopáusicas. Además, la disminución de la DM con la edad es más acelerada en mujeres postmenopáusicas que en premenopáusicas (112). En mujeres premenopáusicas, esta disminución se debe a una reducción del área densa y un aumento proporcional del área no densa. Sin embargo, en las mujeres postmenopáusicas, la reducción del porcentaje de DM también va acompañada de un aumento del área total de la mama (112). Engmann y col. también detectaron una reducción en el

volumen denso de la mama con un promedio de tres años durante la transición a la menopausia, con declives más acelerados en mujeres con mayor densidad basal (125). Otros estudios también han mostrado que las mayores reducciones de la DM ocurren durante la transición a la menopausia (114,125,126), pudiendo ser reflejo del proceso de involución del tejido mamario (89,90,127). Esto concuerda con la hipótesis de Pike y col., ya que durante este periodo se produce una ralentización de la tasa de "envejecimiento" del tejido mamario, estando la magnitud de esta disminución influenciada por la exposición a factores de riesgo del cáncer de mama (128).

6. **Uso de terapia hormonal**. El uso de terapia hormonal se ha asociado con una mayor DM principalmente en usuarias habituales y en las que utilizan terapia hormonal combinada de estrógenos y progesterona (129), mientras que el uso de anticonceptivos orales parece no afectar a este biomarcador (111). Por otro lado, se ha observado que compuestos antiestrogénicos empleados en la prevención del cáncer de mama mediante el tratamiento con tamoxifeno se asocian a una reducción del 50% en el riesgo de muerte por cáncer de mama en aquellas mujeres cuya área mamaria densa experimenta una reducción relativa del 20% o más (130). En un ensayo de prevención primaria se observó que las mujeres que recibían tamoxifeno presentaron una reducción mínima del 10% en la DM en el primer año y medio después de comenzar el tratamiento, lo que resultó en una reducción del riesgo de cáncer de mama del 63%, no encontrando efecto significativo en aquellas mujeres cuya reducción en la DM fue inferior al 10% (131).
7. **Número de hijos**. El número de hijos se relaciona de manera inversa con la DM, siendo más elevada en mujeres nulíparas (132–136).
8. **Edad al primer parto**. Un aumento en la edad del primer parto se ha asociado con una mayor densidad mamaria (136,137), observando este incremento de la DM en la etapa postmenopáusica (134).
9. **Lactancia materna**. Se ha identificado que durante la lactancia, el microambiente mamario experimenta modificaciones que promueven la involución del tejido mamario, lo que conlleva una reducción de la DM (138).
10. **Dieta**. Una mayor ingesta calórica o el alto consumo de ciertos alimentos con alto contenido en azúcares o en grasas saturadas, como bollería industrial, carne procesada, bebidas azucaradas o preparados industriales, se han asociado con una mayor DM (139,140). También se ha observado una mayor densidad en mujeres que siguen un patrón de dieta "occidental" (141), así

como en aquellas con un consumo elevado de alcohol, principalmente durante la juventud y asociado a una menor cantidad de tejido graso no denso (142,143).

Cabe señalar que la DM es susceptible de cambios a lo largo del tiempo, lo que la convierte en un marcador de efecto biológico temprano sobre el que pueden plantearse estrategias de prevención (76). De hecho, se ha observado una menor DM en las mujeres que presentan mayor adherencia a las recomendación internacionales para la prevención del cáncer (144). No obstante, es crucial esclarecer el desconocimiento de otros factores que puedan influir sobre la DM.

1.2.3. Medición de la densidad mamográfica

En el año 1976 John Wolfe, radiólogo especializado en mamografías, propuso por primera vez que había una fuerte asociación entre los patrones parenquimatosos observados en la mamografía y el riesgo de que una mujer desarrollase cáncer de mama (145,146). De hecho, posteriormente se demostró que la medida de la DM resultaba ser un factor de riesgo más fuerte que los factores de riesgo utilizados por los modelos Tyrer-Cuzick o Gail, después del ajuste por edad e IMC (147). Por otra parte, un metaanálisis de estudios de casos y controles concluyó que el porcentaje de área densa es un factor de riesgo de cáncer de mama más fuerte que el área densa absoluta de la mama (148).

Diversas escalas han sido desarrolladas para clasificar la DM (Tabla 3). Por un lado, disponemos de escalas cualitativas, que fueron las primeras escalas empleadas y tenían en cuenta los patrones parenquimatosos. Entre estas escalas se encuentra la clasificación BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*, por sus siglas en inglés). Fue desarrollada por el Colegio Americano de Radiología junto al Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, y es la que se utiliza en los programas de cribado de cáncer de mama para la detección de tumores en España (149). Esta clasificación se ha modificado en varias ocasiones, y consiste en un método cualitativo de descripción de hallazgos mamográficos con 6 categorías. Adicionalmente, en la 4ª edición BI-RADS, la composición del tejido mamario se clasificaba en 4 categorías de DM: predominantemente grasa (<25% de tejido fibroglandular); densidad fibroglandular dispersa (25-50% de tejido fibroglandular); heterogéneamente densa (51-75% de tejido fibroglandular) y extremadamente densa (>75% de tejido fibroglandular) (150). Diversos estudios han evaluado el riesgo de cáncer de mama utilizando esta clasificación (97,151).

Escalas cualitativas	
Clasificación de Wolfe	
N1	Predominantemente grasa
P1	Prominencia ductal de <25%
P2	Prominencia ductal de >25%
DY	Displasia extensa
Clasificación de Tabar	
Patrón I	A: contorno liso y ligamentos de Cooper B: unidades ductolobulillares terminales cicatrizadas; apariencia de densidad nodular de 1-2 mm C: forma oval radio lúcida; lóbulos grasos mamarios
Patrón II	A: principalmente grasa B: opacidades lineares debido a ligamentos, conductos o vasos
Patrón III	A: principalmente grasa B: conductos retro areolares
Patrón IV	A: contorno convexo B: unidad ductolobulillar >1-2 mm debido a proliferación de estructuras glandulares
Patrón V	A: contorno convexo delgado B: opacidad homogénea debido a tejido fibroso
	Patrones II, III y I-A: mama no densa. Patrones I-B, I-C, IV y V: mama densa
Clasificación del *American College of Radiology* (ACR) BI-RADS	
Tipo 1	Predominantemente grasa
Tipo 2	Densidad fibroglandular dispersa
Tipo 3	Heterogéneamente densa
Tipo 4	Extremadamente densa

<table>
<tr><th colspan="2">Escala semicuantitativa</th></tr>
<tr><td colspan="2">Clasificación de Boyd (cálculo visual del tejido denso ocupando la mama)</td></tr>
<tr><td>Tipo 1</td><td>0% DM</td></tr>
<tr><td>Tipo 2</td><td><10% DM</td></tr>
<tr><td>Tipo 3</td><td>10-25% DM</td></tr>
<tr><td>Tipo 4</td><td>25-50% DM</td></tr>
<tr><td>Tipo 5</td><td>50-75% DM</td></tr>
<tr><td>Tipo 6</td><td>>75% DM</td></tr>
<tr><th colspan="2">Escala cuantitativa</th></tr>
<tr><td colspan="2">Clasificación cuantitativa asistida por ordenador: basados en software</td></tr>
<tr><td>Métodos basados en el área (medición bidimensional): Cumulus, DM-Scan</td><td>Métodos volumétricos (medición tridimensional): Volpara, Quantra</td></tr>
</table>

Tabla 3. Clasificación de las escalas de la densidad mamográfica (elaboración propia).

Sin embargo, actualmente la medición de la DM se realiza con un enfoque cuantitativo, generalmente por radiólogos asistidos por un *software* específico, o mediante programas que estiman la densidad de forma completamente automática. Dentro de los métodos cuantitativos se distinguen los métodos basados en el área y los métodos volumétricos. Los primeros adoptan un enfoque bidimensional para estimar la DM, identificando áreas densas con base en un valor de referencia previamente definido. El programa más utilizado es Cumulus, pero este programa sólo puede ser utilizado con mamografías analógicas. Los métodos volumétricos son completamente automatizados y emplean una aproximación tridimensional, enfocándose en evaluar el volumen físico real de la composición mamaria mediante el cálculo de la atenuación de rayos X. Ejemplos de *software* comercial de este tipo incluyen Volpara y Quantra (75,132,152).

1.2.4. La herramienta digital DM-Scan

Como ya se adelantó, uno de los avances técnicos respecto a las mamografías ha sido el cambio de imágenes analógicas a digitales, permitiendo que se creen nuevos *softwares* para evaluar la DM de manera más objetiva, y así evitar el sesgo que supone

la variación que puede existir entre observadores (153). El primer radiólogo que sugirió el uso de las herramientas digitales para el cálculo de la DM fue Boyd (154). Así, en muchos países, las mamografías analógicas se han reemplazado por dispositivos digitales debido también a su mejor rendimiento. Esto ocurre en España, donde disponemos de programas de detección de cáncer de mama basados en este tipo de herramientas. En el año 2011, se llevó a cabo un estudio en el que se demostró que la introducción de la mamografía digital había reducido la tasa de los falsos resultados positivos del 7% al 5% en los programas de cribado españoles (155).

La herramienta DM-Scan (ahora llamada ITI-Breast) fue diseñada por la Universidad Politécnica de Valencia en colaboración con el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la *Comunitat Valenciana*, y tiene como finalidad medir la DM en mamografías digitales utilizando la segmentación semiautomática del tejido fibroglandular y graso. Este método corrige las diferencias de brillo debido al grosor, no a la densidad (156), y resulta más preciso y reproducible que la inspección visual (157,158).

El DM-Scan identifica píxeles pertenecientes al tejido graso y al denso mediante el establecimiento de dos umbrales denominados T1 y T2. Luego, el porcentaje de DM se calcula como la proporción de tejido denso respecto al tamaño total de la mama (158). Su fiabilidad y validez han sido evaluadas en un estudio en el que tres radiólogos analizaron la DM de 655 imágenes digitales. La diferencia promedio en las estimaciones entre observadores fue inferior al 2% y el coeficiente de correlación entre ellos fue superior a 0,9. Asimismo, la concordancia entre las estimaciones del DM-Scan y las obtenidas mediante la clasificación de Boyd y Cumulus también resultó alta, con coeficientes de correlación superiores a 0,8 en ambos casos (158). Por otra parte, cuando se analizó la correlación entre DM, medida con el DM-Scan, y el riesgo de cáncer de mama utilizando un conjunto de datos de casos y controles que constaba de 230 mamografías, se observó que tanto la estimación automática como la semiautomática de la DM se asociaban en un grado similar con el cáncer de mama (157). La interfaz de DM-Scan se muestra en la Figura 9.

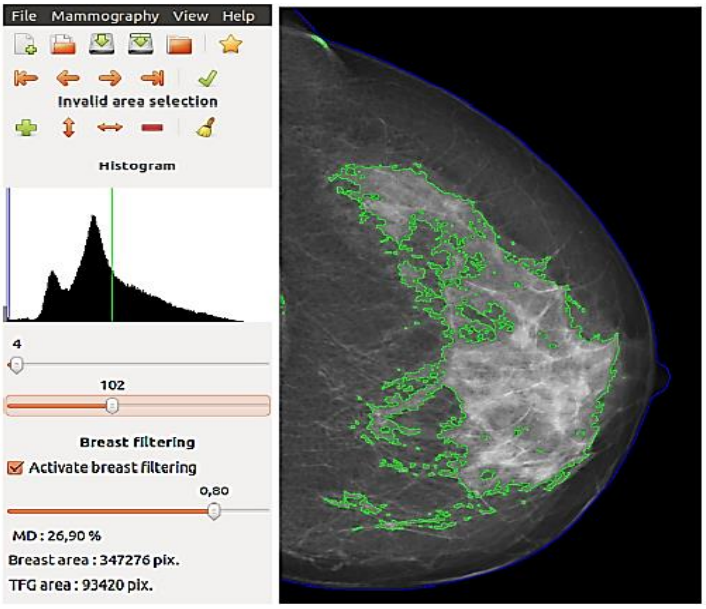


Figura 9. Interfaz de la herramienta DM-Scan *(157)*.

1.3. CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

La contaminación ambiental representa uno de los principales desafíos para la salud humana. Comprender los efectos de la contaminación sobre la salud de las poblaciones es un tema de relevancia en salud pública, ya que supone la exposición a agentes nocivos como carcinógenos o disruptores endocrinos. La exposición prolongada a estas sustancias puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades respiratorias, cardiovasculares, endocrinas, reproductivas o del sistema nervioso (159). También se ha relacionado la contaminación con diversos tipos de cáncer, entre los que se incluye el cáncer de mama (160).

Aunque algunas sustancias contaminantes se encuentran presentes de forma natural en la atmósfera (161), la mayor parte de estas sustancias surgen de los procesos derivados de la actividad humana (origen antropogénico), entre los que destacan las emisiones de vehículos, la actividad industrial y agrícola, la combustión de biomasa y la generación de energía (161,162). Estas fuentes emiten una amplia variedad de agentes y/o mezclas de estos clasificados por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (*International Agency for Research on Cancer* – IARC) en función de los posibles efectos carcinógenos que tienen sobre la salud (57) (Tabla 4).

CLASIFICACIÓN DE AGENTES SEGÚN LA IARC	
Grupo 1	Existe suficiente evidencia de carcinogenicidad en humanos.
Grupo 2 A	Probablemente cancerígeno para los humanos. Esta categoría se usa cuando hay limitaciones de evidencia de carcinogenicidad en humanos y evidencia suficiente de carcinogenicidad en animales.
Grupo 2B	Posiblemente cancerígeno para los seres humanos. Se utiliza para agentes para los cuales existe evidencia limitada de carcinogenicidad en humanos y evidencia menos que suficiente de carcinogenicidad en animales. También se emplea cuando no hay evidencia adecuada.
Grupo 3	Usada más comúnmente para agentes para los cuales la evidencia de carcinogenicidad es inadecuada en humanos o inadecuada o limitada en animales de experimentación.
Grupo 4	Se utiliza para agentes para los cuales hay evidencia que sugiere falta de carcinogenicidad en humanos y en animales de experimentación.

Tabla 4. Clasificación de agentes carcinógenos según la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer *(57)*.

En octubre de 2013, la IARC clasificó la contaminación del aire exterior como carcinógena para los humanos (IARC grupo I), vinculándolo específicamente a los cánceres de pulmón y vejiga (163). Los agentes incluidos en esta clasificación se detallan en la Tabla 5.

Agente	Evaluación	Volumen (referencia)
Metales y fibras		
Arsénico y compuestos inorgánicos del arsénico	1	100C (IARC, 2012) (164)
Amianto	1	100C (IARC, 2012) (164)
Berilio y compuestos	1	100C (IARC, 2012) (164)
Cadmio y compuestos	1	100C (IARC, 2012) (164)
Cromo	1	100C (IARC, 2012) (164)
Compuestos de plomo, inorgánico/orgánico	2A/3	87 (IARC, 2006) (165)
Níquel, metálico/compuestos	2B/1	100C (IARC, 2012) (164)
Polvo de silicio	1	100C (IARC, 2012) (164)

Agente	Evaluación	Volumen (referencia)
Químicos orgánicos		
1,3-butadieno	1	100F (IARC, 2012) (166)
Benceno	1	100F (IARC, 2012) (166)
Óxido de etileno	1	100F (IARC, 2012) (166)
Formaldehído	1	100F (IARC, 2012) (166)
Químicos halogenados		
Dibromuro de etileno	2A	71 (IARC, 1999) (167)
2,3,7,8-Tetraclolodibenzeno-para-dioxina	1	100F (IARC, 2012) (166)
Tetracloroetileno	2A	106 (IARC, 2014) (168)
Tricloroetileno	1	106 (IARC, 2014) (168)
1,2,3-Tricloropropano	2A	63 (IARC,1995) (169)
Bromuro de vinilo	2A	97 (IARC, 2008) (170)
Cloruro de vinilo	1	100F (IARC, 2012) (166)
Fluoruro de vinilo	2A	97 (IARC, 2008) (170)
Hidrocarburos aromáticos policíclicos		
Benzo(a)pireno	1	100F (IARC, 2012) (166)
Ciclopenta(cd)pireno	2A	92 (IARC, 2010) (171)
Dibenzo(a,h)antraceno	2A	92 (IARC, 2010) (171)
6-Nitrocriseno	2A	105 (IARC, 2013) (172)
Nitropireno	2A	105 (IARC, 2013) (172)
2-Nitrotolueno	2A	101 (IARC, 2012) (173)
Mezclas		
Combustible de biomasa (principalmente madera), emisiones en interiores procedentes de la combustión doméstica	2A	95 (IARC, 2010) (174)
Emisiones interiores procedentes de la combustión doméstica de carbón	1	100E (IARC, 2012) (175)
Alquitrán de hulla	1	100F (IARC, 2012) (166)
Producción de coque	1	100F (IARC, 2012) (166)
Creosotas	2A	92 (IARC, 2010) (171)
Gases de escape de motores diésel	1	105 (IARC, 2013) (172)

Agente	Evaluación	Volumen (referencia)
Mezclas (continuación)		
Fritura, emisiones de alta temperatura	2A	95 (IARC, 2010) (174)
Aceites minerales, no tratados o ligeramente tratados	1	100F (IARC, 2012) (166)
Bifenilos policlorados	1	107 (IARC, 2016) (176)
Bifenilos polibromados	2A	107 (IARC, 2016) (176)
Humo de tabaco pasivo	1	100E (IARC, 2012) (175)
Polvo de madera	1	100C (IARC, 2012) (164)

Tabla 5. Agentes en el aire exterior que son carcinógenos establecidos (grupo 1) o probables (grupo 2A) según la IARC *(161)*.

1.3.1. Contaminación ambiental y su asociación con el cáncer de mama y la densidad mamográfica

Entre los contaminantes atmosféricos, los disruptores endocrinos son sustancias ampliamente estudiadas que están presentes en una gran variedad de productos utilizados en la agricultura, la industria y los productos de consumo. Se trata de agentes químicos capaces de interferir en el sistema endocrino incluso a concentraciones muy bajas (177). Interfieren con la síntesis, secreción, transporte y eliminación de hormonas naturales, según la definición de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (*Environmental Protection Agency* – EPA) (178).

Se ha descrito que muchos de estos disruptores, como el bisfenol A, el diclorodifeniltricloroetano (DDT), los bifenilos policlorados (PCBs), los metales pesados o ciertos hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), pueden afectar al desarrollo de las glándulas mamarias, aumentando el riesgo de desarrollar cáncer de mama (179–183). De hecho, el dietilestilbestrol, el dieldrín (o dieldrina), la digoxina, el óxido de etileno y los PCBs son disruptores endocrinos clasificados por la IARC con suficiente o limitada evidencia de provocar cáncer de mama en los seres humanos (57) (Tabla 6). También se ha observado que algunos de estos disruptores pueden afectar a la remodelación del tejido mamario a través de interacciones entre el epitelio y el estroma, llegando incluso a impactar sobre la DM (184,185). De hecho, diversos estudios han observado una mayor DM en mujeres expuestas a estas sustancias (186–189).

Cáncer de mama	
Agentes cancerígenos con pruebas suficientes en humanos	**Agentes con limitada evidencia en humanos**
Bebidas alcohólicas	Dieldrina y aldrina metabolizada a dieldrina
Dietilestilbestrol	Digoxina
Anticonceptivos orales (combinados de estrógeno-progesterona)	Terapia postmenopáusica con estrógenos
Terapia menopáusica estrógeno-progesterona	Óxido de etileno
Radiación X	Trabajo en turno de noche
Radiación gamma	Bifenilos policlorados
	Tabaco

Tabla 6. Lista de sustancias (incluidos disruptores endocrinos) con suficiente o limitada evidencia de carcinogenicidad en humanos para el cáncer de mama *(57)*.

Entre los disruptores endocrinos, algunos tienen actividad estrogénica. Son los conocidos como xenoestrógenos. Imitan las funciones de los estrógenos naturales en el organismo y pueden actuar como agonistas o antagonistas en los receptores hormonales (185,190,191). Además, pueden modificar la síntesis y el catabolismo de las hormonas naturales, alterando sus concentraciones en el cuerpo (192). Algunas de estas sustancias con propiedades estrogénicas y/o antiestrogénicas han sido ampliamente utilizadas por su papel como plaguicidas (en el caso del DDT, el dieldrín o el endosulfán, entre otros), también plastificantes (como los ftalatos) o incluso sustancias que se encuentran en productos cosméticos (como el benzibutilftalato) (193). Otros disruptores pueden tener propiedades obesógenas, denominadas así porque promueven la acumulación de lípidos o adipogénesis en el cuerpo (194–196), induciendo al aumento del contenido de grasa, hipertrofia e hiperplasia o incluso pueden inducir cambios epigenéticos en células protectoras o sensibles a hormonas, así como alterar la síntesis, transporte y distribución de hormonas circulantes (197,198). El dietilestilbestrol, el bisfenol A, los compuestos orgánicos volátiles (COVs) derivados del estaño, la genisteína y los ftalatos se han incluido dentro de este tipo de disruptores endocrinos.

Por otra parte, las sustancias que actúan como disruptores endocrinos han sido reguladas desde 1999, con especial fortalecimiento desde que se publicó el Reglamento REACH (Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de sustancias y mezclas

químicas) de la Unión Europea en 2006, con el fin de mejorar la protección de la salud ante riesgos químicos (199). Posteriormente, en 2018, la Comunidad Europea publicó una comunicación para avanzar en la legislación sobre disruptores endocrinos, con el objetivo de minimizar al máximo la exposición de los seres humanos y del medio ambiente (200) (Figura 10).

Figura 10. Emisión de sustancias disruptoras endocrinas liberadas al medio ambiente *(201)*.

Hasta el momento, son pocos los estudios que han relacionado la exposición a contaminantes específicos con un incremento en la DM, como se ha mencionado anteriormente (187,189). Sin embargo, la medición del efecto de la exposición conjunta a mezclas de estas sustancias ambientales resulta más relevante desde el punto de vista fisiológico, y constituye un enfoque emergente que está siendo recomendado por numerosos paneles de expertos (185,202).

1.3.2. Fuentes contaminantes

La contaminación se puede clasificar en tres tipos principales en función de la fuente donde se origine:

1) **Contaminación atmosférica (del aire):** ocurre cuando las sustancias contaminantes son liberadas a la atmósfera. A pesar de las limitaciones metodológicas de estudios epidemiológicos, hay evidencia de que la exposición a largo plazo a la contaminación ambiental del aire puede estar asociada con un mayor riesgo de cáncer de mama (203–207). De hecho, el dióxido de nitrógeno (NO_2) y el material particulado (PM) han sido fuertemente asociados con un mayor riesgo de tumor mamario (208–211). Sin embargo, no está claro si la contaminación atmosférica está asociado a la DM ni en qué medida.
2) **Contaminación del agua**: la calidad del agua también se ve afectada cuando los contaminantes se vierten de manera directa (cuando los residuos y desechos industriales, agrícolas o domésticos son vertidos directamente en ríos, lagos o mares), de forma indirecta (a través de depuradoras, colectores

o red de alcantarillado) o difusa (cuando los contaminantes se liberan inicialmente al aire pero luego vuelven al agua por acción de la lluvia o el viento) (212). El problema es que muchos de estos compuestos no pueden ser completamente eliminados en el tratamiento de las aguas residuales (213,214) y tienen la capacidad de acumularse en el medio ambiente, constituyendo un riesgo para la salud (201).

3) **Contaminación del suelo:** aunque algunos contaminantes se encuentran presentes de manera natural en el medio, las prácticas antropogénicas son las principales causantes de la contaminación del suelo (Figura 11) (215,216). Entre estas prácticas destacan la actividad agrícola, las filtraciones de aguas residuales no tratadas, la acumulación de productos industriales o los vertidos incontrolados (217,218).

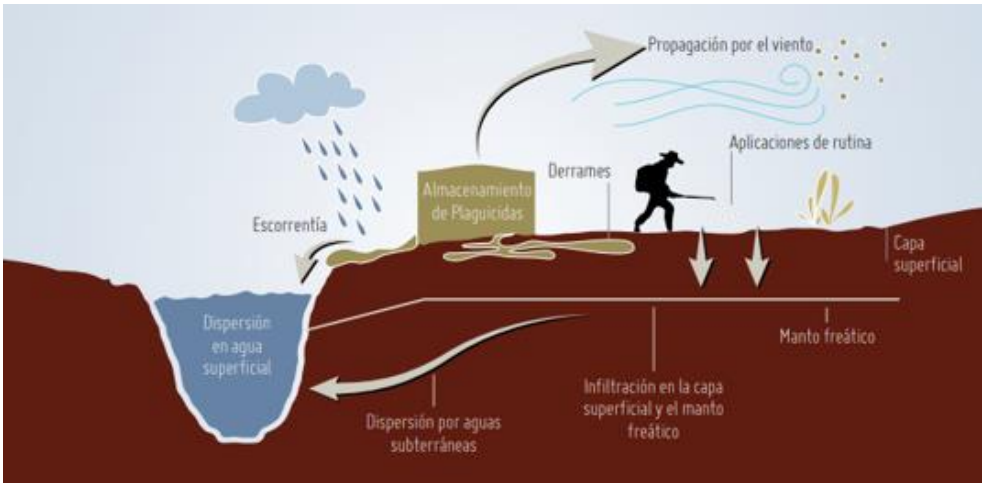


Figura 11. Ejemplo de transporte de los plaguicidas en el medio ambiente *(219)*.

1.3.3. Exposiciones laborales y su asociación con el cáncer de mama y la densidad mamográfica

La ocupación a menudo se utiliza como una aproximación de la exposición a diversas sustancias en el lugar de trabajo. Ciertos factores ocupacionales como traumatismos, calor, ruido, agentes tóxicos, productos carcinógenos o partículas transportadas por el aire, así como riesgos ergonómicos o estrés, representan una parte importante de las causas de morbilidad, pudiendo derivar en enfermedades crónicas (220). En España, el Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo aprobó recientemente la “Estrategia Española de Seguridad y Salud en el Trabajo 2023-2027” que supone una actualización para prevenir las enfermedades profesionales y detectar

el cáncer de origen laboral. El número de carcinógenos ocupacionales reconocidos se ha visto incrementado en las últimas décadas. En el año 2017, 47 agentes o mezclas y 12 ocupaciones, industrias o procesos fueron reconocidos con suficiente evidencia de carcinogenicidad en humanos por la IARC (221). Según estimaciones recientes, entre un 2% y un 8% de todos los cánceres de mama pueden atribuirse a factores ocupacionales y casi un 6% de todos ellos se atribuyeron al trabajo en turnos nocturnos (222). Sin embargo, la verdadera carga oncológica de los factores ocupacionales podría ser mayor debido a nuevas sustancias no evaluadas previamente y al número considerable de posibles carcinógenos con evidencia no concluyente (grupo 2B) (221,223).

En la actualidad, los casos de cáncer de mama siguen aumentando, en especial en los países desarrollados (224). Este hecho coincide con el creciente desarrollo de los países industrializados y con la incorporación de las mujeres al ámbito laboral, un potencial condicionante objeto de estudio. Como ya se ha puesto de manifiesto, el origen del cáncer de mama es multifactorial, y las exposiciones ocupacionales podrían explicar en parte la etiología de este tumor (225–227). Sin embargo, se conoce relativamente poco sobre los factores de riesgo ocupacionales que influyen en el cáncer de mama.

En cuanto a las ocupaciones, los estudios de casos y controles, de cohortes y metaanalíticos sugieren que las mujeres que trabajan como auxiliares de vuelo, en profesiones médicas, en algunos puestos de producción, en ventas minoristas y como personal técnico científico tienen probabilidades de tener un riesgo elevado de cáncer de mama (225,228,229). Además, algunas exposiciones laborales se han reconocido como factores de riesgo para este tumor, como los rayos X, la radiación gamma, el óxido de etileno, los PCBs y el trabajo en turno de noche, clasificados en el grupo 1 y el grupo 2A según la IARC (57).

Con respecto a la DM, sólo dos estudios han abordado su asociación con determinadas ocupaciones, identificando una mayor densidad entre docentes y enfermeras (230), y una menor densidad entre gerentes y administradoras de sectores públicos, trabajadoras agrícolas, de servicios y de ventas (231). En cuanto a las exposiciones laborales, se ha detectado un aumento de la DM en mujeres expuestas a percloroetileno, radiación ionizante, esporas de hongos e hidrocarburos alifáticos o alicíclicos (232). Aunque dos estudios no detectaron ninguna asociación entre el trabajo a turnos nocturnos y la DM (233,234), otro detectó asociación únicamente en trabajadoras con más de 15 años de exposición acumulada (235).

La identificación de nuevas exposiciones ocupacionales que influyen en la DM es útil por dos razones. En primer lugar, puede mejorar la comprensión de cómo ciertos agentes contribuyen al desarrollo del cáncer de mama. En segundo lugar, al ser la DM un marcador de efecto biológico temprano y modificable, la identificación de estas exposiciones puede ayudar a detectar a las trabajadoras con mayor riesgo de padecer cáncer de mama y establecer estrategias de prevención. Sin embargo, la información disponible sigue siendo insuficiente, ya que los estudios publicados se centran en el estudio de mujeres postmenopáusicas, donde influyen factores como la involución del tejido mamario o la caída de los niveles hormonales. Es importante tener en cuenta que las sustancias químicas encontradas en entornos laborales pueden compartirse en otros entornos, lo que añade cierta complejidad a la evaluación de riesgos.

1.3.4. Exposición a fuentes industriales y su asociación con el cáncer de mama y la densidad mamográfica

La contaminación debida a la actividad del sector industrial es una de las que mayor carga antropogénica presenta. Hoy en día, muchas plantas industriales se encuentran dentro de los municipios en los que reside la población, y su proximidad implica la exposición diaria a agentes potencialmente cancerígenos que podrían aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de mama. De hecho, disponemos de evidencia que asocia vivir cerca de plantas industriales específicas con un mayor riesgo de este tumor (236).

Un estudio ecológico realizado en el País Vasco, zona que posee el 7,2% de industrias sobre el total de empresas en el territorio español (237), mostró mayor mortalidad por cáncer de mama en mujeres que vivían a una distancia inferior a 2 km de las industrias mineras (238). Por otro lado, un estudio ecológico llevado a cabo en España a nivel nacional detectó un exceso de mortalidad por cáncer de mama en municipios próximos (≤5 km) a instalaciones químicas (Ayuso-Alvarez et al., 2020). En relación a la incidencia de cáncer de mama, recientes trabajos llevados a cabo en cohortes de Estados Unidos detectaron mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que vivían en el entorno de industrias emisoras de benceno (239), así como níquel y tricloroetileno (240).

Con motivo de la creciente preocupación por el impacto de la contaminación, se creó en Europa un registro de emisiones tóxicas denominado Registro de Emisiones y de Contaminantes, precursor del actual Registro Europeo de Emisiones y Transferencias de Contaminantes (E-PRTR), cuyas emisiones se regulan en la Directiva

2010/75/UE (241) y que proporciona información sobre los contaminantes industriales que eran liberados al aire, agua y suelo por parte de las industrias. Este registro permitió conocer, inicialmente, el estado de la contaminación industrial en cada país de la UE, para poder realizar comparaciones entre ellos, así como la distribución espacial de los focos contaminantes emisores de sustancias tóxicas (incluyendo carcinógenos reconocidos o sospechosos) (242). Posteriormente, dicho registro ha permitido calcular y cuantificar su impacto ambiental (incluyendo la toxicidad humana en relación con el cáncer) (243), y ha sido empleado en estudios epidemiológicos previos, donde se ha mostrado una mayor mortalidad por cáncer en personas que vivían cerca de instalaciones industriales en comparación con áreas no industrializadas (244,245). Sin embargo, hasta la fecha, no disponemos de estudios epidemiológicos que hayan evaluado la asociación entre la DM, como marcador intermedio de cáncer de mama, y la proximidad residencial a exposiciones industriales utilizando datos individuales.

1.3.4.1. Registro de emisiones de fuentes industriales

En mayo de 2003, en el marco del Convenio de Aarhus (Dinamarca) sobre el "acceso a la información, la participación del público en la toma de decisiones y el acceso a la justicia en materia de medio ambiente", se adoptó el protocolo que regulaba la implantación de registros de emisiones y transferencias de contaminantes (*Pollutant Release and Transfer Registers* – PRTRs). En 2006 se estableció en la UE, mediante el Reglamento (CE) 166/2006 del Parlamento Europeo, el Registro Europeo de Emisiones y Transferencias de Contaminantes (*European Pollutant Release and Transfer Register* – E-PRTR). Dicho registro sustituía al anterior registro de emisiones EPER (*European Pollutant Emission Register*), establecido en el año 2000 a través de la Decisión 2000/479/CE de la UE y de la Directiva 96/61/CE, relativa a la Prevención y Control Integrados de la Contaminación (*Integrated Pollution Prevention and Control* – IPPC), modificada posteriormente por la Directiva 2010/75/UE. Desde 2007, el registro E-PRTR recoge de manera obligatoria información pública sobre emisiones industriales anuales, así como transferencias de residuos fuera de los complejos industriales, de todas las instalaciones industriales de la UE cuyas emisiones/transferencias sobrepasan ciertos umbrales (246).

En España se dictaron normas para la aplicación del protocolo E-PRTR mediante el RD 508/2007, que regulaba el suministro de información sobre sustancias contaminantes. Las actividades industriales, incluidas en el Anexo I de la Ley IPPC (ver Anexo 1), que están obligadas a notificar sus emisiones son: instalaciones de

combustión; producción y transformación de metales; industrias minerales; industria química; gestión de residuos y aguas residuales; industria del papel, cartón y madera; industria textil; industria del cuero; industria agroalimentaria ganadera y acuicultura intensiva; consumo de disolventes orgánicos; industria del carbono; y construcción, pintura o decapado de buques.

En nuestro país, el Registro Estatal de Emisiones y Fuentes Contaminantes (PRTR-España) está diseñado como una herramienta electrónica que integra la recopilación, gestión y difusión de datos a través de la web https://prtr-es.es/. El titular de la instalación es quien está obligado a informar de las emisiones al registro y, debido a que estos datos se consideran de información ambiental obligatoria, los datos no están sujetos a confidencialidad. La Figura 12 muestra el diagrama de flujo sobre cómo funciona el registro PRTR-España.

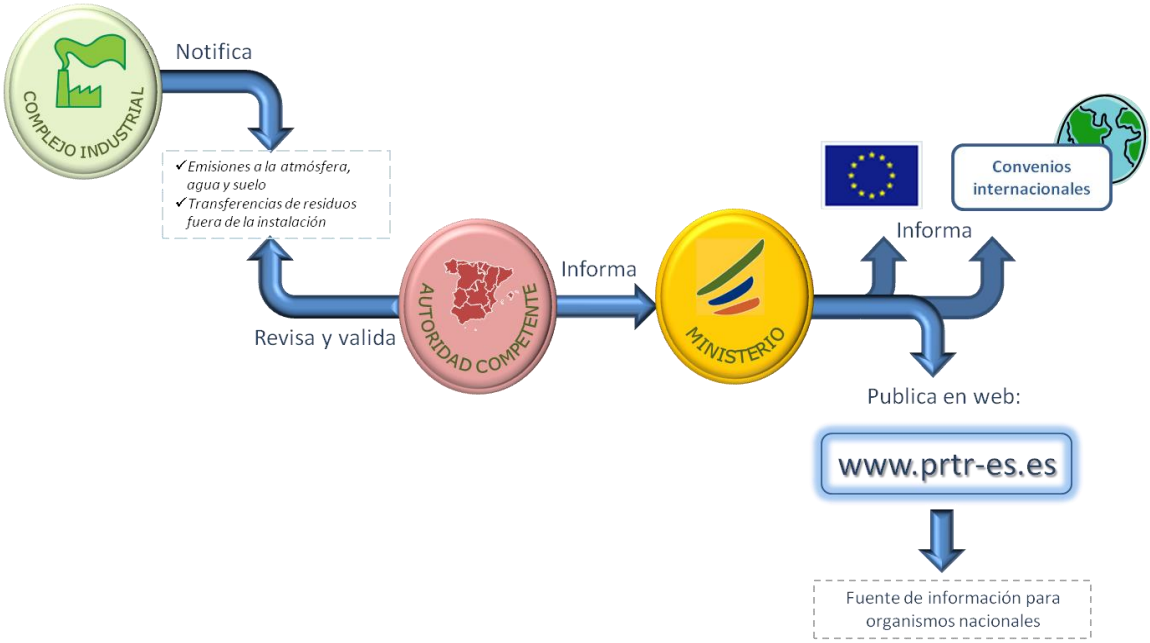


Figura 12. Diagrama de flujo sobre el funcionamiento del registro PRTR-España *(247)*.

El listado de sustancias contaminantes se recoge en el Anexo II del RD 508/2007 (ver Anexo 2), que se sustituyó más tarde por el RD 102/2011. Este listado hace referencia a las sustancias sobre las que tiene que suministrarse información, y contiene carcinógenos reconocidos en humanos grupo 1-IARC (como arsénico, benceno, cadmio, cromo, dioxinas y algunos HAPs), carcinógenos grupo 2A-IARC (como el tetracloroetileno y el tricloroetileno) y carcinógenos grupo 2B-IARC (como el dicloroetano-1,2, triclorometano, hexaclorobenceno, níquel y plomo) (57).

La importancia de este registro reside, principalmente, en que sirve como fundamento para la toma de decisiones en materia medioambiental. Además, las instalaciones industriales incluyen su ubicación geográfica en proyección WGS-84 (longitud/latitud), lo que facilita la realización de análisis basados en la distancia entre los focos de contaminación industrial y las poblaciones de sus entornos.

1.3.5. Exposición a tráfico y contaminantes atmosféricos, y su asociación con el cáncer de mama y la densidad mamográfica

Recientemente, la contaminación atmosférica ha sido identificada como una de las principales amenazas ambientales por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (248). Desde 1987 se llevan estableciendo pautas de calidad del aire con el fin de reducir dicha contaminación. Las pautas recomendadas se basan en el establecimiento de límites de diversas sustancias contaminantes, como PM, ozono (O_3), NO_2 y dióxido de azufre (SO_2) (249), muchas de las cuales se producen como consecuencia de las emisiones causadas por los procesos de combustión de los vehículos de motor, uno de los principales responsables de la mala calidad del aire exterior (250).

En España, diversas partículas contaminantes se usan como indicadores de calidad del aire (251). Entre estas se encuentran el SO_2, monóxido de carbono (CO), óxidos de nitrógeno (NO_x), monóxido de nitrógeno (NO), NO_2, O_3 e hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y etilbenceno. En este sentido, los óxidos derivados del nitrógeno, especialmente el NO_2, están considerados como un indicador fiable de la exposición al tráfico (252). Además, las partículas en suspensión de diámetro inferior a 10 micras (PM_{10}) y a 2,5 micras ($PM_{2,5}$), son consideradas los contaminantes más relevantes en términos de riesgos para la salud humana, ya que se encuentran fuertemente vinculadas a la exposición al tráfico (253,254). En 2007 se pusieron en marcha planes estatales con el objetivo de reducir la contaminación por tráfico, y en enero de 2023 se aprobó el RD 34/2023 que incorporaba medidas para episodios de alta contaminación de partículas PM_{10}, $PM_{2,5}$, NO_2, O_3 y SO_2 con el fin de limitar los episodios de superación de los límites establecidos y reducir la exposición a una mala calidad del aire (255,256).

Los estudios sobre contaminantes por tráfico y cáncer de mama comenzaron a arrojar resultados hace décadas, con un estudio de cohortes que relacionaba este tumor con el exceso de partículas en suspensión (257). Desde entonces se han publicado diversos estudios que muestran, en general, una asociación entre la exposición a partículas $PM_{2,5}$ y la mortalidad por este tumor (205,258,259). En un metaanálisis

publicado por Gamboa-Loira y col., la exposición ambiental a HAPs se asoció significativamente con el cáncer de mama (260). Por otro lado, las emisiones de NO_2 han sido las más estudiadas, debido a que el tráfico es la principal fuente responsable de las altas concentraciones de este contaminante (261). Por tanto, la evidencia disponible apunta hacia una asociación débil con el cáncer de mama (205,259,261–263).

No obstante, la evidencia sobre el potencial impacto de la contaminación atmosférica en la densidad mamaria es muy limitada, y los resultados hasta ahora son inconsistentes. Mientras algunos estudios no han encontrado asociación con la exposición a contaminantes del tráfico (264,265), otros autores sostienen que existe una asociación positiva con la exposición a partículas $PM_{2,5}$ y niveles de O_3 en el aire (266) o con la exposición a elevados niveles de NO_2 (267).

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Justificación del estudio

El primer artículo de esta tesis se ha enfocado en el estudio de ocupaciones y exposiciones ocupacionales que pueden influir en la DM de mujeres premenopáusicas. Diversas sustancias a las que nos exponemos diariamente en el trabajo han sido clasificadas como carcinógenas o disruptores endocrinos. Aunque se ha investigado sus efectos en el cáncer de mama, existe una falta de información detallada sobre cómo ciertas exposiciones comunes en determinados puestos de trabajo afectan específicamente a la DM. Profundizar en este conocimiento podría contribuir a la identificación de mujeres con mayor riesgo y a desarrollar estrategias de prevención en entornos laborales antes de que el cáncer de mama se desarrolle.

El segundo y tercer artículo han tratado de evaluar la influencia de la proximidad residencial a la contaminación industrial sobre la DM. Dado que las industrias son una fuente importante de contaminación y que los polígonos industriales se ubican cada vez más cerca de las zonas residenciales debido al aumento de la población, se busca determinar si la proximidad residencial a industrias contaminantes puede afectar a la DM, e identificar agrupaciones industriales (*clusters*) asociadas con una mayor DM en mujeres próximas a sus entornos. El novedoso enfoque metodológico de esta evaluación constituye la primera aproximación en la literatura al estudio de la relación entre fuentes de contaminación industrial y la DM.

El cuarto artículo que conforma esta tesis se ha centrado en explorar la exposición a la contaminación del tráfico urbano, un factor que ha sido previamente vinculado con la DM. Para profundizar en esta relación, se empleó una metodología innovadora que incluyó la creación de un índice de exposición al tráfico, el cual integró los niveles de intensidad de tráfico reportados por el Ayuntamiento de Madrid, considerando la distancia de las participantes a los puntos de medición del tráfico en las carreteras, proporcionando una evaluación más precisa de la exposición residencial al tráfico urbano.

Por último, el quinto artículo que compone esta tesis ha puesto el foco en investigar la asociación entre la DM y la exposición individual a diversos contaminantes ambientales específicos, así como analizar la correlación existente entre dichos contaminantes para poder detectar patrones de fuentes de emisión que pudieran estar relacionados con la DM. Esta investigación responde a la necesidad de esclarecer una relación que ha mostrado resultados inconsistentes en estudios previos.

En resumen, la presente tesis doctoral tiene por objetivo identificar las exposiciones laborales y ambientales que pueden modular la DM, principal factor de riesgo modificable de cáncer de mama. Esto puede ser de gran utilidad tanto para

profundizar en la comprensión de las vías por las cuales ciertos agentes actúan como carcinógenos en el desarrollo de cáncer de mama, como para facilitar la identificación temprana de mujeres en riesgo y ofrecer intervenciones personalizadas y estrategias preventivas efectivas antes de que la enfermedad se desarrolle.

3. OBJETIVOS

Objetivo general 1

ARTÍCULO 1

Identificar las ocupaciones y exposiciones laborales que se asocian con una mayor DM en mujeres trabajadoras premenopáusicas.

Objetivos específicos

1.1. Identificar las ocupaciones que se asocian con una mayor DM**.**

1.2. Evaluar la influencia de la exposición ocupacional a agentes físicos, químicos y microbiológicos sobre la DM.

Objetivo general 2

ARTÍCULOS 2 y 3

Evaluar la asociación entre la proximidad residencial a industrias contaminantes y la DM en mujeres premenopáusicas.

Objetivos específicos

2.1. Evaluar la asociación entre la DM y la exposición a industrias según sectores industriales, grupo de carcinógenos y disruptores endocrinos, y contaminantes específicos.

2.2. Evaluar el efecto de la proximidad residencial a un número creciente de fuentes industriales sobre la DM.

2.3. Identificar agrupaciones industriales (*clusters*) que puedan estar asociados con una mayor DM en mujeres que viven en el entorno de los mismos.

Objetivo general 3

ARTÍCULO 4

Analizar la asociación entre la exposición residencial a contaminación por tráfico y la DM en mujeres premenopáusicas.

Objetivo general 4

ARTÍCULO 5

Evaluar la asociación entre la exposición a largo plazo a contaminantes atmosféricos (SO_2, CO, NO, NO_2, NO_x, $PM_{2,5}$, PM_{10} y O_3) y la DM en mujeres premenopáusicas.

Objetivos específicos

4.1. Evaluar la asociación entre contaminantes individuales y la DM (como variable continua)

4.2. Evaluar la asociación entre contaminantes individuales y la DM (como variable dicotómica: tener “alta” densidad *vs.* tener “baja” densidad.

4.3. Analizar la correlación existente entre los contaminantes y evaluar la asociación entre grupos de contaminantes correlacionados y la DM.

4. METODOLOGÍA

4.1. CONTEXTO DEL ESTUDIO

En el año 2012, la Unidad de Epidemiología del Cáncer y Ambiental, perteneciente al Centro Nacional de Epidemiología del ISCIII, puso en marcha el estudio trasversal unicéntrico DDM-Madrid: "Efecto de la vitamina D sobre la densidad mamográfica como marcador de riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas" (EC11-2273), financiado por el Ministerio de Sanidad. Este estudio se puso en marcha con el objetivo inicial de evaluar el efecto de los niveles de la Vitamina D en sangre sobre la DM en una muestra de casi 1500 mujeres trabajadoras premenopáusicas que acudieron a realizarse su examen ginecológico rutinario al Centro de Diagnóstico Médico del Ayuntamiento de Madrid (Madrid Salud). El trabajo desarrollado en esta tesis se enmarca dentro de este proyecto.

4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Este estudio reclutó, entre junio de 2013 y mayo de 2015, a mujeres trabajadoras premenopáusicas de entre 39 y 50 años. Se invitó a participar a las mujeres de este perfil vía telefónica, antes de que acudieran a su revisión médica de rutina. El mismo día de su examen ginecológico en Madrid Salud, las mujeres fueron informadas del estudio, se les entregó una hoja de información y firmaron un consentimiento informado. En este documento las trabajadoras consintieron responder una encuesta epidemiológica detallada, llevada a cabo por personal previamente formado, recoger su peso, talla y diámetro de su cintura y cadera, extraerles una muestra adicional de sangre, recogerles una muestra de orina y uñas de los pies, y permitir el acceso a la información de sus imágenes mamográficas y a su historia clínica. La Tabla 7 recoge los criterios de inclusión y exclusión del estudio basal DDM-Madrid.

Criterios de selección del estudio basal DDM-Madrid	
Criterios de inclusión	**Criterios de exclusión**
1. Ser mujer trabajadora del Ayuntamiento de Madrid 2. Edad comprendida entre los 39 y los 50 años 3. Ser pre o perimenopáusica 4. Realizarse una mamografía en la revisión ginecológica	1. Ser postmenopáusica (ausencia de menstruación durante el último año) 2. Estar embarazada o en periodo de lactancia materna 3. Antecedentes personales de cáncer de mama

Criterios de selección del estudio basal DDM-Madrid	
Criterios de inclusión	**Criterios de exclusión**
	4. Intervención quirúrgica previa de mastectomía, reconstrucción mamaria o mamoplastia de aumento 5. Incapacidad para responder al cuestionario 6. Incapacidad para realizarse la mamografía

Tabla 7. Criterios de selección del estudio basal DDM-Madrid (elaboración propia).

La muestra final del estudio DDM-Madrid se compuso de 1466 mujeres, con una tasa de participación del 88,2%. Sin embargo, para la consecución de los diferentes objetivos planteados en esta tesis, diversas mujeres fueron excluidas por diferentes motivos que se especifican en la Figura 13.

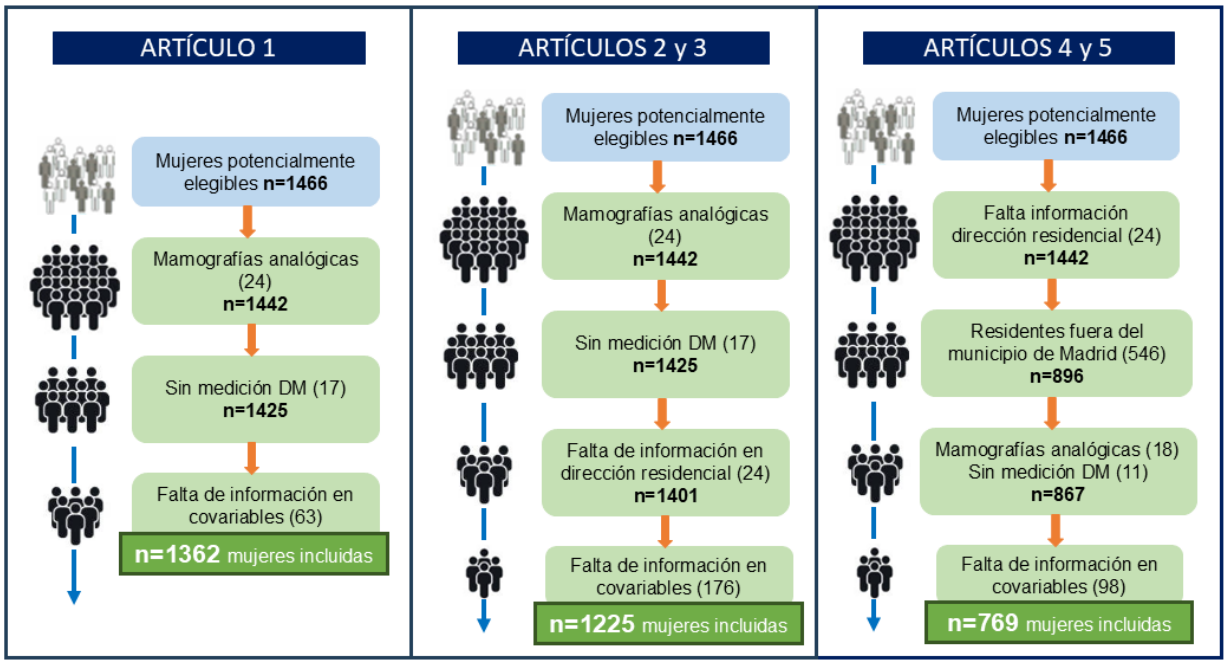


Figura 13. Diagrama de flujo en el proceso de selección de participantes en los diferentes artículos (elaboración propia).

4.3. RECOGIDA DE DATOS

El mismo día que las trabajadoras acudieron al centro de diagnóstico de Madrid Salud para su revisión ginecológica rutinaria, tres encuestadoras previamente entrenadas administraron un cuestionario epidemiológico estructurado a aquellas que consintieron participar en el estudio. Dicho cuestionario aportó información sobre las características de interés para el estudio que se describen a continuación.

4.3.1. Datos sociodemográficos

Se recogió información sobre la **edad** en el momento de la inclusión en el estudio, así como sobre el **domicilio** de residencia de las mujeres, con el fin de conocer la localización de su residencia habitual. Los domicilios fueron geocodificados en sistema de coordenadas *Universal Transverse Mercator* (UTM) ED50 Zona 30 N (EPSG:23030) mediante la herramienta *Google Earth Pro*. Dichas coordenadas fueron minuciosamente validadas una a una usando la opción "*Street view*" incluida en *Google Earth* y *Google Maps*, así como la opción de "Buscador de inmuebles" y visor cartográfico incluidos en la Sede Electrónica del Catastro (268). También se recogió información sobre los años que llevaba viviendo cada participante en su domicilio actual.

Por otro lado, se recogió información sobre el **nivel de estudios** de las mujeres, con ocho posibles respuestas, que se categorizaron en tres grupos: formación primaria o inferior, formación secundaria y mujeres con grado universitario.

4.3.2. Antecedentes personales y familiares

Se obtuvo información sobre la posibilidad de que las participantes hubieran sido sometidas a una **biopsia mamaria** benigna previa a su inclusión en el estudio, así como si presentaban **antecedentes familiares** de cáncer de mama. Dicha variable se agrupó en tres categorías: sin antecedentes, con antecedentes sólo de segundo grado y con antecedentes de primer grado.

También se preguntó si las mujeres presentaban **antecedentes personales** de cáncer de mama, puesto que éste fue un criterio de exclusión del estudio.

4.3.3. Historia ginecológica y obstétrica

Se recogieron datos sobre diversas variables gineco-obstétricas que pudieran influenciar la DM. Por un lado, se recogió información sobre los últimos ciclos

menstruales, para asegurar que se incluyeran sólo a aquellas mujeres en estado **pre/perimenopáusico** (haber tenido al menos un periodo en los últimos 12 meses).

Se incluyó información sobre el consumo de **anticonceptivos orales**: la edad de inicio y fin, y los años que estuvieron tomándolos.

Finalmente, se tuvo en cuenta el **número de hijos** y la **edad** a la que tuvieron a su primer hijo, así como la duración de la **lactancia materna**.

4.3.4. Estilo de vida

Las participantes completaron un cuestionario de frecuencia de **consumo de alimentos**, de 117 preguntas, que ha sido validado y adaptado para su uso en población española (269). Dicho cuestionario recoge los hábitos alimentarios durante el último año, especificando porciones o raciones estándar mediante 9 categorías de menor ("nunca o menos de 1 vez al mes") a mayor frecuencia ("6 o más veces al día"). La ingesta media diaria de nutrientes se estimó multiplicando la frecuencia de consumo por la composición nutricional de cada alimento, utilizando tablas de composición de alimentos del Departamento de Agricultura norteamericano (270), otras tablas españolas (271) y publicaciones científicas específicas (272,273).

También se incluyó en el cuestionario epidemiológico preguntas para conocer la **actividad física** realizada por las participantes, tanto en el trabajo, como en el hogar y en su tiempo libre. Ésta última se evaluó mediante un cuestionario que tenía en cuenta la duración, frecuencia e intensidad de 26 actividades (274). Los equivalentes metabólicos totales (MET-h/semana) se calcularon de acuerdo con el Compendio de Actividades Físicas de 2011 (275).

Adicionalmente, se obtuvo información sobre los **hábitos tóxicos**, interrogando sobre el consumo de tabaco y alcohol. En cuanto al consumo de **tabaco**, se preguntó, entre otras cuestiones, sobre la edad de inicio y fin, así como la frecuencia de consumo, y se categorizó esta variable en función de si eran fumadoras actuales, exfumadoras o no habían fumado nunca. Respecto al consumo de **alcohol**, se obtuvo información sobre la edad de inicio y fin y la frecuencia con la que las mujeres consumían bebidas alcohólicas. Se calcularon los gramos/día de alcohol consumidos por cada mujer y se categorizó dicha variable en: no consumidoras, consumidoras de menos de 10 g/día y consumidoras de más de 10 g/día.

4.3.5. Variables antropométricas

Las encuestadoras, siguiendo un protocolo estandarizado, realizaron una exploración antropométrica a todas las participantes. Las medidas utilizadas en esta tesis han sido las siguientes:

- **Peso**: las participantes se pesaron en ayunas y con la vejiga vacía, utilizando una báscula de bioimpedancia certificada (Tanita SC-330). Se tomaron dos mediciones, realizando una tercera si la diferencia superaba 0,2 kg, y se utilizó el promedio para los análisis.
- **Altura**: se tomaron dos mediciones por participante, realizando una tercera si la diferencia superaba 0,5 cm, y se usó el valor promedio para los análisis.
- **IMC**: se calculó a partir de los valores obtenidos anteriormente, dividiendo el peso promedio (en kilogramos) entre el cuadrado del promedio de la talla (en metros).

4.3.6. Densidad mamográfica

Se utilizó el programa DM-Scan para evaluar la DM en las mamografías digitales bidimensionales. El DM-Scan es una herramienta informática que presenta un *software* semiautomatizado, capaz de cuantificar la DM en imágenes digitales, en una escala continua y en formato DICOM. Esta herramienta analiza los píxeles de la mamografía e identifica aquellos que se corresponden con el tejido adiposo y los que corresponden al tejido denso y fondo de la imagen. Esto permite estimar la proporción que se corresponde a la zona densa de la mama. La reproducibilidad y validez de esta herramienta fue previamente comprobada (157,158). Se recogió y anonimizó la proyección cráneo-caudal y medio-lateral oblicua de ambas mamas. Para los análisis, se seleccionó la DM de la vista cráneo-caudal de la mama izquierda.

Una experimentada radióloga del programa de detección precoz de cáncer de mama de Valencia realizó las mediciones con la ayuda del DM-Scan. Para evaluar la consistencia interna de la radióloga se llevó a cabo un estudio piloto con 100 mamografías duplicadas y reordenadas, obteniéndose un coeficiente de correlación intraclase de 0,87 (intervalo de confianza al 95% (IC95%)= 0,82-0,92) entre la primera y la segunda lectura (140).

Adicionalmente, en el quinto artículo se empleó el sistema BI-RADS para clasificar la densidad mamaria, y para el análisis estadístico se clasificó a las participantes en dos grupos: aquellas con baja densidad (DM≤50% o categorías 1 y 2) frente a mujeres con densidad mamaria alta (DM>50% o categorías 3 y 4).

4.3.7. Historia laboral

El cuestionario epidemiológico incluyó una sección sobre la historia laboral de las participantes, en la que se les preguntó sobre su **situación laboral** en el momento de la recogida de datos (en activo, de baja laboral, parada, nunca tuvo trabajo remunerado, excedencia, otras), el tiempo desde que dejó de trabajar (en caso de no estar trabajando), e información sobre el trabajo desempeñado durante más tiempo y el trabajo más reciente: ocupación concreta, horario laboral, actividad económica de la empresa y tiempo trabajado.

Las ocupaciones fueron clasificadas de acuerdo a la Clasificación Nacional de Ocupaciones de 2011 (CNO-11), pero tuvieron que ser recodificadas según la Clasificación Nacional de Ocupaciones de 1994 (CNO-94), un sistema nacional adaptado de la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones de 1988 (ISCO88), ya que es la clasificación en la que se basa la matriz Empleo-Exposición Española (MatEmEsp) (276). Dicha matriz es la que se ha utilizado para evaluar las exposiciones laborales, y que se detallará en el siguiente subapartado. La CNO-94 está organizada en cuatro niveles. El primer dígito se refiere a uno de los 10 sectores ocupacionales principales (0-9), y los números más altos indican ocupaciones manuales. Un mayor número de dígitos corresponde a un mayor nivel de detalle en la descripción del trabajo. MatEmEsp tiene un nivel de desagregación de hasta 482 ocupaciones.

4.3.8. Exposiciones laborales

Para obtener información sobre la **exposición a los riesgos laborales** y a otros datos de interés relacionados con las características del trabajo, disponemos de bases de datos que clasifican las ocupaciones en las denominadas matrices empleo-exposición. De esta manera, podemos conocer cuáles son las exposiciones de los trabajadores en cada puesto de trabajo (277). Estas herramientas han sido ampliamente utilizadas en epidemiología (278) y fue a partir de los años 70 cuando comenzaron a emplearse matrices computarizadas de exposición laboral para los estudios epidemiológicos. Estas evaluaciones no son precisas a nivel individual, sino que se refieren a trabajadores que comparten el mismo puesto de trabajo. Una de las matrices más ampliamente usadas a nivel internacional ha sido la matriz de empleo-exposición finlandesa (277). En 2009, para poder adaptar las exposiciones laborales reales que se producen en las ocupaciones en nuestro país, se desarrolló MatEmEsp (276), con el objetivo de proporcionar datos más precisos de las exposiciones reales en España.

MatEmEsp cubre el periodo 1996-2005 y fue desarrollada por higienistas industriales con amplia experiencia en la evaluación de la exposición en materia de higiene industrial en España. La información laboral se organiza en dos ejes: uno, de ocupaciones, y otro, de agentes ocupacionales. Los agentes se clasifican en 6 categorías: riesgos de seguridad, agentes de higiene (11 agentes físicos, 52 químicos y 2 biológicos), factores de riesgo ergonómicos, factores de riesgo psicosociales, condiciones de empleo y características sociodemográficas (276,279). Para cada agente y en cada ocupación, MatEmEsp evalúa cuantitativamente la prevalencia de exposición (o proporción de trabajadores expuestos) y la intensidad de la exposición (nivel de concentración medio durante 1 año). La evaluación de los agentes se obtuvo del Documento de Valores Límite Umbral obtenidos de la Evaluación Ocupacional Española de 2012. Esta matriz considera a los trabajadores como expuestos a los diferentes agentes cuando al menos el 5% de los empleados tenían un nivel de exposición anual promedio que excedía el nivel de referencia que marca el Documento de Límites de Exposición Profesional para Agentes Químicos de 2012 (280). En el caso de las radiaciones ionizantes, se consideraron expuestos los trabajadores que excedían 0,2 mSv.

4.3.9. Exposición a contaminación industrial

Los datos sobre **fuentes contaminantes industriales** incluidos en el registro E-PRTR fueron proporcionados por el Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico (281). Para cada instalación industrial (se incluyeron todas aquellas que emitían contaminantes al aire y al agua con cantidades de emisión >0 kg/año) se obtuvo información relativa a la actividad que desarrollaban, las cantidades de contaminantes que emitían y la localización geográfica de las instalaciones en proyección WGS-84 (longitud/latitud). Las industrias fueron geocodificadas, posteriormente, en formato UTM ED50 Zona 30 N (EPSG:23030), el mismo sistema de proyección usado para geocodificar los domicilios de las participantes del DDM-Madrid. Posteriormente, las coordenadas geográficas de cada una de las industrias fueron minuciosamente validadas usando sistemas de información geográfica, como *Google Earth Pro* y *Google Maps*, y páginas web de las propias industrias (282,283).

4.3.10. Exposición a tráfico

Para definir el volumen de tráfico urbano se empleó la Intensidad Media Diaria (IMD), expresada como el número medio de vehículos/día medidos en un total de 1944

puntos a lo largo de tramos de vías y carreteras del municipio de Madrid. Esta información se obtuvo gracias a los datos abiertos que publica anualmente el Ayuntamiento de Madrid (284,285). Se seleccionaron los datos relativos al periodo 2012-2013, ya que corresponde al periodo inmediatamente anterior a la inclusión de las mujeres en el estudio. Los puntos de medición de IMD se geocodificaron en coordenadas UTM ED50 Zona 30 N (EPSG:23030), en el mismo sistema de proyección en que estaban geocodificadas las viviendas de las participantes.

Para evaluar la exposición residencial a la contaminación por tráfico se implementaron dos estrategias. Para cada una de ellas, se desarrolló un Índice Ponderado de Exposición al Tráfico (IPET), calculado como la suma de los puntos de medición de la IMD alrededor de la residencia de la participante ponderada por la distancia euclidiana (d), en metros, entre la residencia y cada punto de medición de la IMD, utilizando tres métodos de ponderación diferentes: Método 1: $((\frac{1}{d})IMD)$, Método 2: $((\frac{1}{\sqrt{d}})IMD$) y Método 3: $((e^{(\frac{1}{\sqrt{d}})})IMD)$.

a) <u>Primera estrategia</u> ("expuestas *vs*. no expuestas"): partiendo de la base de que hay participantes expuestas a la contaminación del tráfico y otras no expuestas, y en consonancia con estudios previos (264,286), las mujeres sin puntos de medición de vía/carretera en un *buffer* de 200 m alrededor de sus residencias se consideraron "no expuestas" a la contaminación del tráfico. Para las mujeres restantes ("expuestas"), se definió el IPET para diferentes *buffers* de proximidad (exposición) a la contaminación del tráfico (50, 75, 100, 150 y 200 m) alrededor de sus residencias (de acuerdo con los tres métodos de ponderación mencionados anteriormente), de la siguiente manera: 1) $IPET_{Método1} = \sum_i(\frac{1}{d_i}IMD_i)$; 2) $IPET_{Método2} = \sum_i(\frac{1}{\sqrt{d_i}}IMD_i)$; y, 3) $IPET_{Método3} = \sum_i\left(e^{(\frac{1}{\sqrt{d_i}})}IMD_i\right)$, $i = 1, \ldots,$ número de puntos de vía/carretera en cada *buffer*. Así, se obtuvieron 5 comparaciones independientes para cada método: a) "≤50 m *vs*. >200 m"; b) "≤75 m *vs*. >200 m"; c) "≤100 m *vs*. >200 m"; d) "≤150 m *vs*. >200 m"; y e) "≤200 m *vs*. >200 m". La Figura 14 muestra un ejemplo de definición del IPET para una participante específica en diferentes *buffers* de exposición.

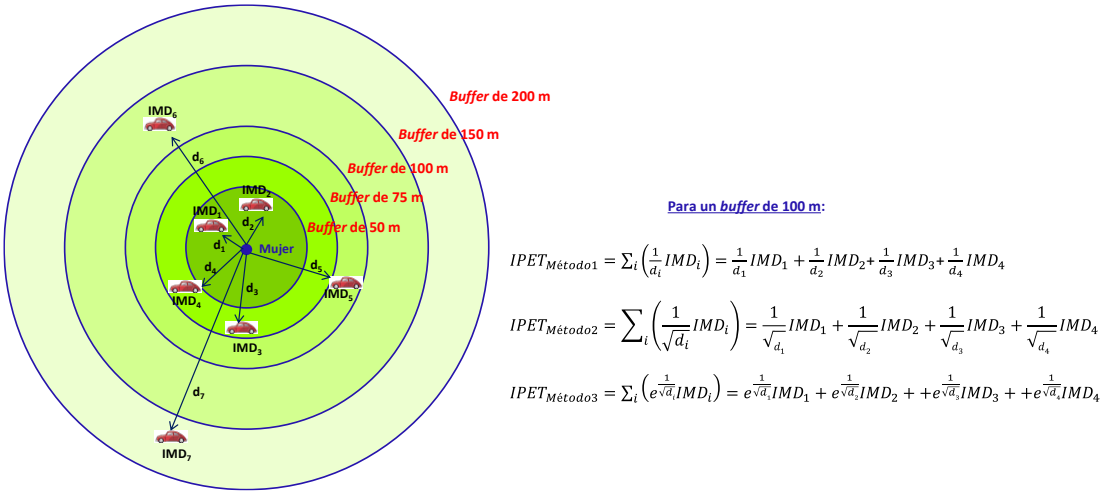


Figura 14. Ejemplo de definición del Índice Ponderado de Exposición al Tráfico (IPET) para una participante específica en diferentes *buffers* de exposición (50, 75, 100, 150 y 200 m) (elaboración propia).

b) Segunda estrategia (“grado de exposición al tráfico”): asumiendo que todas las participantes están expuestas a cierto grado de contaminación por tráfico, se tuvieron en cuenta las IMDs de todos los puntos de medición de las vías/carreteras para calcular el IPET de cada participante, como se indica a continuación: a) $IPET_{Método1} = \sum_i(\frac{1}{d_i} IMD_i)$; b) $IPET_{Método2} = \sum_i(\frac{1}{\sqrt{d_i}} IMD_i)$; y, c) $IPET_{Método3} = \sum_i \left(e^{(\frac{1}{\sqrt{d_i}})} IMD_i \right)$, $i = 1, \ldots, 1944$ puntos de medición de vía/carretera.

4.3.11. Exposición a contaminación atmosférica

En los últimos años, se han intensificado las estrategias enfocadas en mejorar la calidad del aire en las grandes ciudades. Estas medidas permiten proponer acciones para alcanzar niveles de calidad del aire que se mantengan dentro de los límites recomendados para proteger la salud de las poblaciones (287).

En la ciudad de Madrid, contamos con una red de 24 estaciones de control fijas, pertenecientes al Sistema Integral de Calidad del Aire, que detectan y registran los niveles horarios de gases y partículas contaminantes específicas. La Figura 15 muestra un esquema del exterior de una estación fija de la Red de Calidad del Aire:

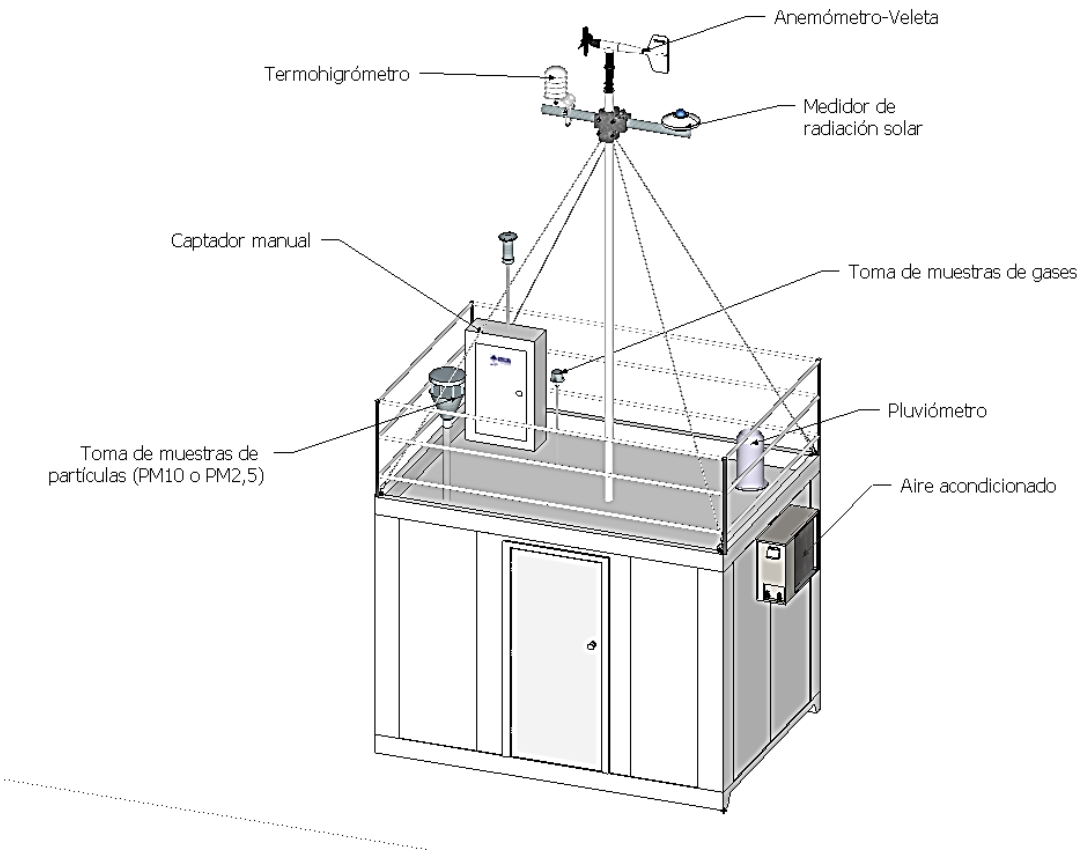


Figura 15. Esquema del exterior de una estación fija de la Red de Calidad del Aire *(288)*.

Esta red, gestionada por el Ayuntamiento de Madrid, se distribuye por todos los distritos de la ciudad (289) y clasifica a las estaciones en tres tipos:

- **Urbanas de fondo**: 12 estaciones que representan los niveles de contaminación a los que está expuesta la población urbana en general.
- **De tráfico**: 9 estaciones ubicadas en áreas donde los niveles de contaminación están influenciados principalmente por emisiones de calles o carreteras cercanas.
- **Suburbanas**: 3 estaciones situadas en las afueras de la ciudad, donde se registran los mayores niveles de O_3.

Esta distribución permite monitorizar las diferentes fuentes y niveles de contaminación en el entorno de la ciudad de diversos contaminantes (SO_2, NO, NO_2,

NO_x, $PM_{2,5}$, PM_{10}, CO, O_3, benceno, tolueno y etilbenceno) que son registrados diariamente en las estaciones de monitorización. Sin embargo, el objetivo de la tesis se centra en analizar ocho contaminantes específicos (SO_2, NO, NO_2, NO_x, $PM_{2,5}$, PM_{10}, CO y O_3) en los que se enfocaron estudios previos similares (265,267). Los datos correspondientes a estos contaminantes fueron recopilados para el periodo 2013-2015, coincidiendo con el periodo cercano a la recogida de las mamografías. Para el análisis, se calcularon las concentraciones medias anuales de cada contaminante, excluyendo aquellos datos no validados por el ayuntamiento o que carecían de información.

La exposición a largo plazo a cada uno de los contaminantes se evaluó de la siguiente manera: 1) inicialmente, se geocodificaron los domicilios de las participantes y las estaciones de monitorización en el sistema de coordenadas UTM ED50 Zona 30 N (EPSG:23030); 2) después, se utilizó el método de *kriging* ordinario a la concentración media anual de cada contaminante para un período de 3 años (2013-2015) con el objetivo de interpolar la superficie del municipio de Madrid; 3) a continuación, a cada participante se le asignó la concentración interpolada de cada contaminante correspondiente a su lugar de residencia para estimar su media anual de 3 años de exposición; 4) finalmente, la variable de exposición a cada contaminante se categorizó en cuartiles, basado en su distribución en la población de estudio. El *kriging* es un método geoestadístico de interpolación espacial de datos utilizado para estimar el valor de una variable en un campo espacial continuo. El *kriging* ordinario es uno de los métodos de *kriging* más utilizados que emplea medias ponderadas de puntos vecinos para determinar valores no medidos o puntos de interpolación. Se considera el mejor estimador lineal insesgado (290–292).

Dado que los contaminantes atmosféricos suelen estar correlacionados, se realizó un análisis de correlación utilizando los coeficientes de correlación de Pearson. El coeficiente de correlación de Pearson, que varía entre -1 y +1, es una herramienta estadística de uso común en la regresión lineal que mide el grado de asociación lineal entre dos variables, y se ha utilizado para medir la fuerza de las relaciones entre los ocho contaminantes analizados en el estudio. Posteriormente, se realizó un análisis de componentes principales (ACP), una técnica de análisis multivariante de datos utilizada para reducir la dimensionalidad de este conjunto de ocho variables de exposición correlacionadas (valores interpolados para cada contaminante mediante *kriging* ordinario) en un conjunto más reducido de nuevas variables no correlacionadas o independientes denominadas componentes principales (CPs), con una pérdida mínima de información (293). Estas CPs son combinaciones lineales de las variables originales

(contaminantes atmosféricos) que permiten visualizar correlaciones y patrones entre los contaminantes, identificando así potenciales fuentes de emisión. Las CPs con autovalores >1 fueron considerados en los análisis (criterio de Kaiser o de raíz latente).

4.4. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto basal DDM-Madrid fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética y Bienestar Animal del ISCIII. Las mujeres recibieron una hoja con información general sobre el estudio, los objetivos del mismo, en qué consistiría su participación, los beneficios y riesgos potenciales y los derechos de confidencialidad, custodia y derechos de acceso y rectificación de la información proporcionada. Aquellas que decidieron participar voluntariamente firmaron un documento de consentimiento informado.

El estudio se realizó de conformidad con la legislación vigente en ese momento, como la Declaración de Helsinki y el Convenio del Consejo de Europa relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina. Además, el equipo investigador cumplió en todo momento la legislación española aplicable, como la Ley 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal, la Ley 41/2002 reguladora de la Autonomía del Paciente y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica. La información recogida tuvo carácter confidencial y se utilizó exclusivamente con fines científicos. Los resultados derivados del mismo han sido tratados y publicados de forma anónima y disociada.

4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el *software* estadístico Stata/MP 15.0 para el primer artículo y versión 16.0 para el quinto artículo. También se empleó el *software* estadístico R (versión 3.3.2 para el segundo artículo, versión 4.0.2 para los artículos tercero y cuarto y versión 4.3.0 para el quinto). Se empleó QGIS 3.28.16 para los gráficos de los artículos cuarto y quinto.

4.5.1. Análisis descriptivo

Las características descriptivas de las participantes se mostraron mediante datos absolutos y porcentajes. Para describir la DM en función de dichas características se calcularon las medias aritméticas y medianas como medidas de tendencia central. Como medidas de variabilidad se emplearon la desviación estándar para la media y el rango intercuartílico para la mediana.

En el análisis de la asociación entre la DM y factores ocupacionales, para evaluar si existían diferencias significativas en la media de DM por categorías de las variables descriptivas se utilizó el test de Wald, empleando modelos de regresión lineal ajustados por edad e IMC. En este análisis se incluyeron mujeres activas laboralmente que llevaban trabajando al menos un año y aquellas que, aunque dejaron de trabajar el año anterior, habían trabajado más de un año en su última ocupación.

En el estudio enfocado a evaluar la asociación entre la DM y la proximidad a las industrias se empleó la prueba de chi-cuadrado para comparar las características descriptivas entre las mujeres que residían a ≤3 km de cualquier fuente industrial y aquellas que residían a >3 km.

Finalmente, cuando se analizó la asociación entre la DM y la exposición a contaminantes del aire, también se empleó la prueba de chi-cuadrado para comparar las características descriptivas entre las participantes con DM “baja” (DM≤50%) y “alta” (DM>50%).

4.5.2. Análisis multivariante

Se realizaron análisis multivariantes para evaluar la asociación entre la DM y exposiciones ocupacionales, industriales, contaminantes del aire y a tráfico, que se detallan a continuación.

4.5.2.1. Asociación entre la DM y exposiciones laborales (artículo 1)

Se aplicaron modelos de regresión lineal múltiple para analizar la relación de la DM con las ocupaciones y con la exposición laboral a agentes físicos, químicos y microbiológicos. Cada ocupación y agente fueron analizados mediante modelos independientes. La variable respuesta fue el porcentaje de DM, y se consideraron sólo aquellas ocupaciones y agentes a los que estaban expuestas al menos 10 mujeres. Dado el bajo número de participantes en algunas ocupaciones, se repitieron los análisis ajustando únicamente por la edad y el IMC como análisis de sensibilidad.

Se evaluó también la duración de la exposición, tanto para cada ocupación como para cada agente, utilizando como variable explicativa el número de meses expuestos y analizando el aumento o disminución de la DM por cada 5 años de exposición.

Además, para abordar el problema de las comparaciones múltiples – posibilidad de encontrar falsos positivos o asociaciones inversas al azar – que se producen cuando

se considera un conjunto de inferencias estadísticas simultáneamente, los *p*-valores se ajustaron controlando la proporción esperada de falsas asociaciones (*False Discovery Rate*, en inglés) con el método propuesto por Benjamini y Hochberg (294).

4.5.2.2. Asociación entre la densidad mamográfica y la proximidad residencial a industrias contaminantes (artículo 2)

Para evaluar la asociación entre la DM y la proximidad residencial a instalaciones industriales y contaminantes específicos (incluidos carcinógenos y disruptores endocrinos) se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple, en los que la variable respuesta fue el porcentaje de DM. Se realizaron un total de cinco análisis, incluyendo estos modelos de regresión, para estimar los coeficientes β y sus IC95%.

Se calcularon las distancias euclidianas entre las residencias de las participantes y las instalaciones industriales en estudio. Para los primeros cuatro análisis, denominados análisis “cerca *vs*. lejos”, se creó la variable de proximidad (“exposición”) a las industrias considerando varias categorías de “vivir cerca” de industrias, basándose en distintas distancias ‘d’: 1; 1,5; 2; 2,5; y 3 km. Se utilizó como referencia para todas las distancias (“vivir lejos” de industrias) a las mujeres que vivían a más de 3 km de cualquier industria:

1) DM y proximidad a todas las industrias en su conjunto (un modelo independiente para cada distancia ‘d’).

2) DM y proximidad a las industrias categorizadas por sectores industriales (un modelo independiente para cada sector industrial y cada distancia).

3) DM y proximidad a las industrias clasificadas en función del tipo de carcinógenos y disruptores endocrinos liberados al medio ambiente. Se utilizó la clasificación de la IARC para categorizar a los contaminantes como carcinógenos del grupo 1 (cancerígenos), grupo 2A (probablemente cancerígenos) o grupo 2B (posiblemente cancerígenos). La clasificación de los disruptores endocrinos se realizó según el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente y la OMS , que tiene en cuenta las siguientes categorías (295): plaguicidas, metales, químicos aromáticos policíclicos, contaminantes orgánicos persistentes, plastificantes y otros disolventes (un modelo independiente para cada grupo de contaminante (carcinógenos y disruptores) y para cada distancia).

4) DM y proximidad a industrias según contaminantes específicos emitidos, incluyendo carcinógenos, disruptores endocrinos y otras sustancias tóxicas (un modelo independiente para cada contaminante específico y para cada distancia).

En el quinto análisis, denominado análisis del "gradiente de riesgo", se evaluó la existencia de efectos radiales cerca de las instalaciones industriales, es decir, si el coeficiente β del modelo aumenta (o disminuye) a medida que la proximidad a las industrias va aumentando. Para ello, la variable de proximidad ("exposición") a las industrias se categorizó en "anillos" concéntricos – anillo 1: [0-1 km], anillo 2: (1-1,5 km], anillo 3: (1,5-2 km], anillo 4: (2-2,5 km], anillo 5: (2,5-3 km], y anillo 6: (3-30 km, como referencia) – y se incluyó en los modelos como variable continua. Este último análisis se realizó para: a) el conjunto de todas las industrias (un único modelo); b) las industrias clasificadas según los sectores industriales (un modelo independiente para cada sector industrial); c) las industrias clasificadas según los grupos de carcinógenos y disruptores endocrinos emitidos (un modelo independiente para cada categoría de carcinógeno o disruptor endocrino); d) las industrias clasificadas según contaminantes específicos emitidos (un modelo independiente para contaminante).

En todos los análisis se abordó el problema de comparaciones múltiples con el uso de *p*-valores ajustados por el método de Benjamini y Hochberg para controlar la proporción de falsas asociaciones encontradas.

4.5.2.3. Asociación entre la DM y la proximidad residencial a focos múltiples (agrupaciones) industriales (artículo 3)

Para evaluar la asociación entre la DM y proximidad a focos múltiples (agrupaciones) industriales se emplearon modelos de regresión lineal múltiple para estimar los coeficientes β y sus IC95%, donde la variable respuesta fue el porcentaje de DM. Utilizando las distancias entre los domicilios de las participantes y las industrias (calculadas en el artículo anterior), se creó una variable de proximidad ("exposición") a los focos industriales de manera análoga al artículo anterior, basándose en distintas distancias 'd' (1,5, 2, 2,5 y 3 km). Se usó como categoría de referencia a aquellas mujeres que vivían a más de 3 km de cualquier foco industrial.

Para su análisis se aplicaron dos enfoques metodológicos:

a) Primera aproximación metodológica (evaluar el posible incremento en la DM asociado con la proximidad a un número creciente de industrias). Para cada distancia 'd', se categorizó la variable de proximidad como: "1 foco", si la mujer

vivía a ≤'d' km de 1 instalación industrial; "2 focos", si residía a ≤'d' km de 2 instalaciones industriales; "3 focos", si residía a ≤'d' km de 3 instalaciones industriales; "≥4 focos", si vivía a ≤'d' km de 4 o más instalaciones industriales; y "0 focos" (referencia), si la mujer residía a >3 km de cualquier industria. La Figura 16 muestra un ejemplo con 4 focos y distancia 'd'=3 km.

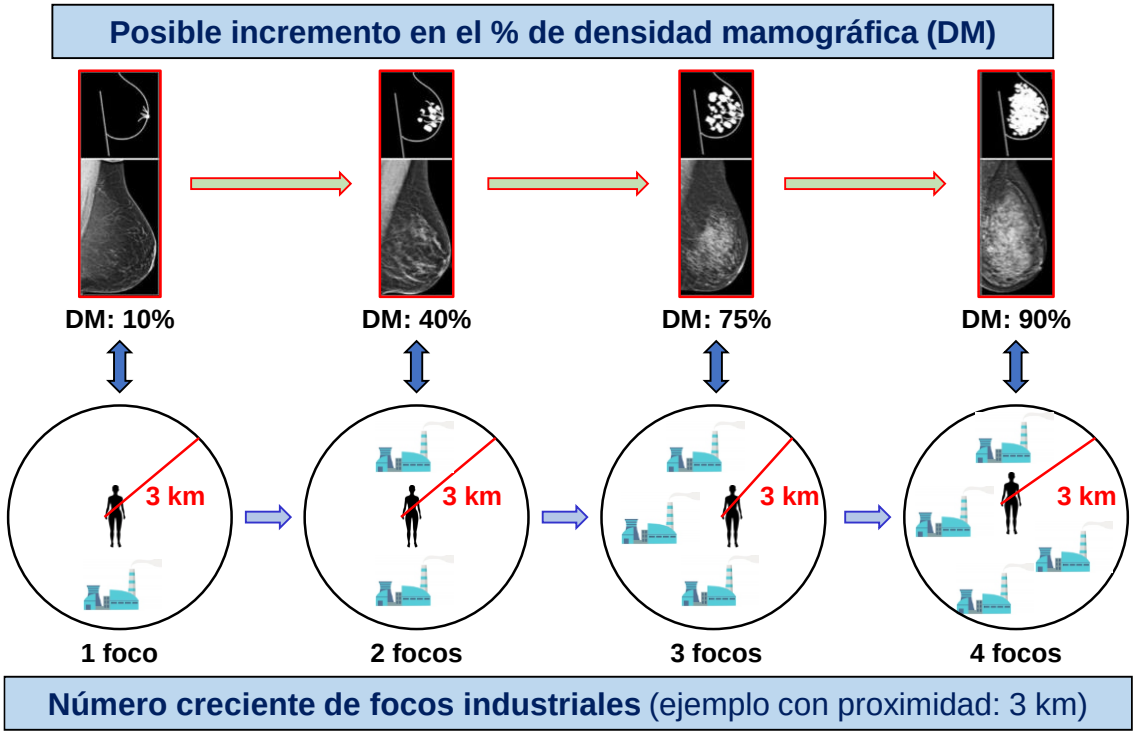


Figura 16. Ejemplo de la primera aproximación metodológica con 4 focos y distancia de proximidad 'd'=3 km (elaboración propia).

Este enfoque se aplicó a todas las industrias conjuntamente y de acuerdo a sectores industriales (un modelo independiente para cada distancia y para cada sector industrial). Finalmente, se obtuvo el *p*-valor para calcular la tendencia lineal incluyendo la variable de proximidad como continua en los modelos.

b) Segunda aproximación metodológica (identificar agrupaciones industriales (*clusters*) asociados con una mayor DM en mujeres que viven en sus proximidades). En primer lugar, se empleó la técnica multivariante de análisis de conglomerados a las instalaciones industriales usando el método de "agrupación jerárquica aglomerativa" y la distancia euclídea (en metros) entre las industrias como métrica (293). Se propusieron diversos criterios de agrupamiento (completo, promedio, simple, método de Ward, mediana, centroide y método de

grupos de pares ponderados con media aritmética o McQuitty/WPGMA (*Weighted Pair Group Method with Arithmetic Mean*)) y se seleccionó aquel método con mayor correlación entre los emplazamientos industriales, que en nuestro caso correspondía al agrupamiento promedio, que obtuvo una *r* de Pearson de 0,967. A continuación, realizando un corte en el dendrograma o diagrama de árbol a una altura igual a 3000, se obtuvieron 62 *clusters* industriales (Figura 17).

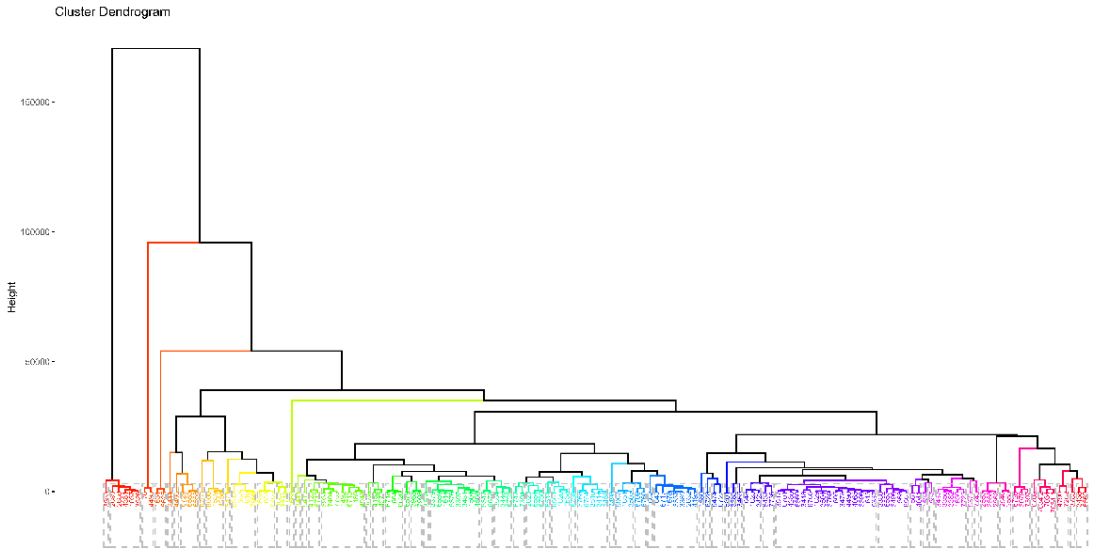


Figura 17. Dendrograma mostrando los *clusters* obtenidos mediante el método de encadenamiento medio (elaboración propia).

Después, en un segundo paso, para cada *cluster* industrial se calcularon *buffers* o zonas de influencia (considerando las distancias 'd' entre 1,5 y 3 km previamente establecidas) alrededor de cada instalación individual perteneciente al *cluster*. Finalmente, en un tercer paso, se evaluó la relación entre la DM y la proximidad (para todas las distancias 'd') a cada *cluster* industrial mediante modelos de regresión lineal, donde la variable de proximidad para cada mujer se categorizó como: a) "cerca" del *cluster* industrial, si la mujer vivía a ≤'d' km del *cluster* industrial objeto de estudio; b) "zona intermedia", si la mujer residía a ≤3 km de cualquier *cluster* industrial distinto del *cluster* analizado; y c) "lejos" del *cluster* industrial (zona de referencia), si la mujer residía a >3 km de cualquier instalación o *cluster* industrial.

La Figura 18 muestra el área de estudio en la Comunidad de Madrid, donde se muestran todos los *clusters* industriales obtenidos, un ejemplo de los *buffers*

creados alrededor de cada *cluster* para una distancia 'd' de 1,5 km, y una foto aérea de un *cluster* industrial.

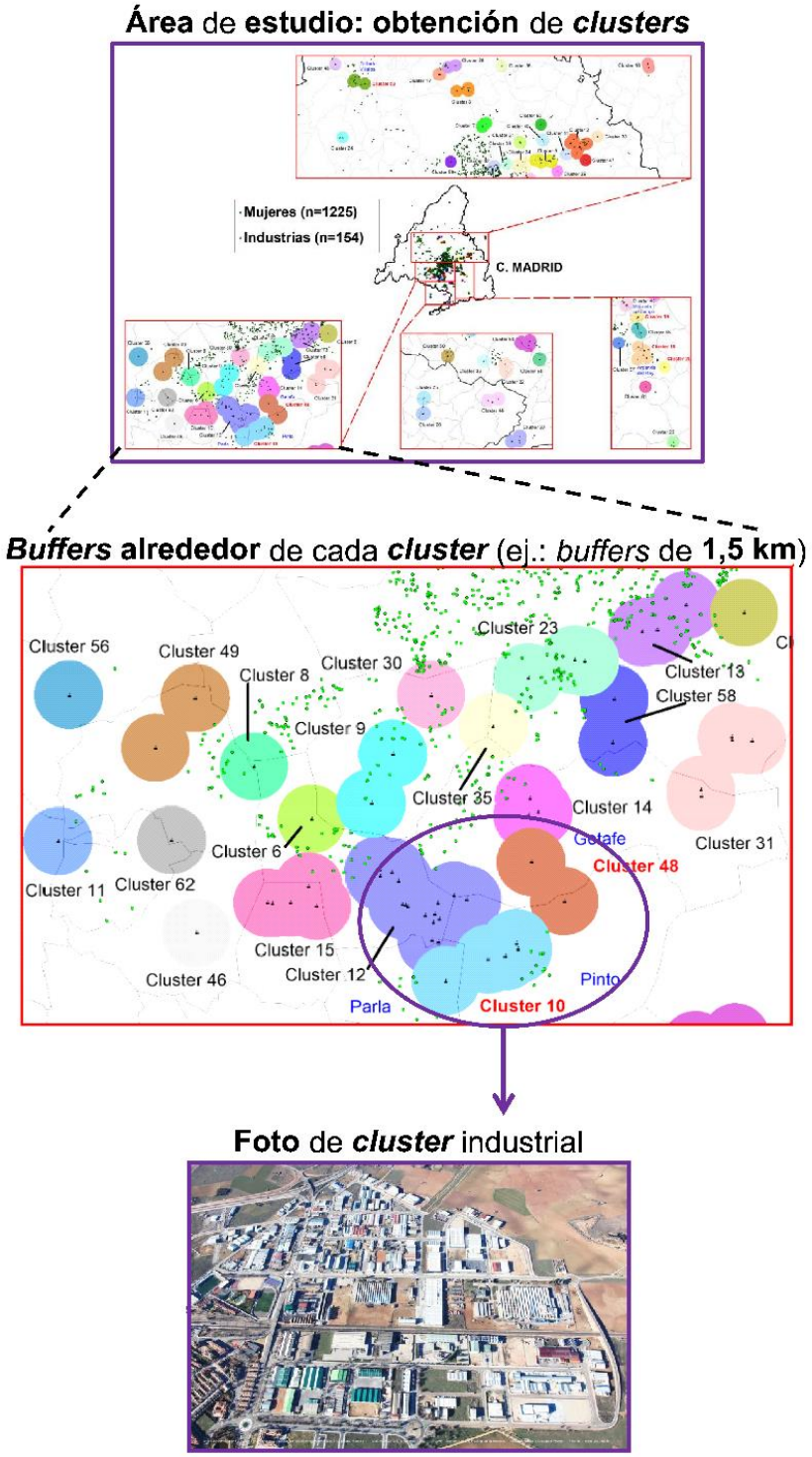


Figura 18. Área de estudio en la Comunidad de Madrid con los 62 *clusters* industriales obtenidos (mapa de arriba), ejemplo de *buffers* creados alrededor de cada *cluster* para una distancia 'd'=1,5 km (mapa central) y ejemplo de vista aérea de un *cluster* industrial (foto de abajo) (elaboración propia).

Adicionalmente, se realizó un análisis de sensibilidad incluyendo únicamente a mujeres que vivían en su último domicilio durante 2 o más años, y otro análisis con mujeres que llevaban 10 o más años en el último domicilio registrado.

4.5.2.4. Asociación entre la DM y la exposición residencial a contaminación por tráfico (artículo 4)

La relación entre la DM y la exposición a la contaminación del tráfico, utilizando el IPET, fue evaluada mediante modelos de regresión lineal múltiple considerando dos aproximaciones:

1) Usando el porcentaje de la DM sin transformar como variable respuesta, y utilizando técnicas *bootstrap* para estimar los errores estándar robustos (264,296).
2) Usando una log-transformación del porcentaje de DM como variable respuesta. A continuación, los coeficientes β estimados y los errores estándar se exponenciaron para calcular la relación de medias geométricas, es decir, el cambio relativo de la media geométrica ajustada de la DM (e^{β}), comparando las mujeres entre las diferentes categorías de exposición.

Para todos los modelos, la variable de exposición al IPET fue creada de acuerdo a los métodos y estrategias mencionadas previamente:

1) Primera estrategia: se consideró a las mujeres no expuestas (las que vivían a >200 m de cualquier punto de vía/carretera) como grupo de referencia, y para cada *buffer* de proximidad, el IPET se categorizó en cuartiles (un modelo independiente para *buffer* y método) basado en su distribución en las mujeres expuesta dentro de cada *buffer*.
2) Segunda estrategia: el IPET se clasificó en cuartiles en función de su distribución entre todas las participantes (Q1: exposición baja, Q2: exposición media, Q3: exposición alta y Q4: exposición muy alta), donde Q1 se consideró como el grupo de referencia (un modelo independiente para cada método).

4.5.2.5. Asociación entre la DM y la exposición residencial a contaminantes atmosféricos (artículo 5)

Para evaluar la asociación entre la DM y la exposición residencial a los contaminantes específicos, se realizaron dos análisis:

1. Análisis de la DM como variable continua: se transformó logarítmicamente el porcentaje de DM, y los coeficientes β estimados se exponenciaron para obtener el cambio relativo en la media geométrica ajustada del porcentaje de DM (e^{β}), comparando las mujeres entre las diferentes categorías de exposición. Se emplearon modelos de regresión lineal múltiple para estimar e^{β} y su IC95% para cada cuartil de exposición. El primer cuartil se tomó como referencia para comparar los resultados de los otros cuartiles. Se realizó un análisis independiente para cada uno de los 8 contaminantes analizados.
2. Análisis de la DM como variable dicotómica (DM "baja" *vs*. DM "alta"): se aplicaron modelos de regresión logística múltiple para estimar las *odds ratios* (ORs) y sus IC95%. Las ORs representan el riesgo de tener una DM alta en cada cuartil de exposición en comparación con el primer cuartil, que se tomó como referencia. La variable dependiente se categorizó como DM "baja"=0 y DM "alta"=1. Se realizó un análisis independiente para cada uno de los 8 contaminantes.

   Por último, se evaluó la asociación entre la DM y la exposición residencial a los grupos de contaminantes correlacionados aplicando la metodología descrita en los dos análisis previos (para contaminantes individuales) a las CPs con autovalores >1 obtenidos del ACP.

4.5.2.6. Variables de ajuste en los modelos estadísticos

Todos los modelos estadísticos incluidos en los análisis mencionados en los subapartados anteriores se ajustaron por potenciales variables confusoras relacionadas con la DM. Como variables continuas se tuvieron en cuenta la edad, el IMC y la ingesta calórica diaria (en los artículos primero, segundo y tercero). Como variables ordinales se consideraron el número de partos (0, 1, 2, >2), el consumo de alcohol (0 g/d, <10 g/d, ≥10 g/d) y la ingesta calórica en terciles (en los artículos cuarto y quinto). Finalmente, como variables categóricas se utilizaron (para todos los artículos) el nivel educativo (estudios primarios o inferiores, estudios secundarios, estudios universitarios), la realización de biopsias mamarias previas (sí/no), la presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama (ninguno, sólo antecedentes de primer grado,

antecedentes de segundo grado), el uso de anticonceptivos orales (nunca, uso anterior, uso actual) y el hábito tabáquico (nunca, exfumadora, fumadora actual).

Adicionalmente, cuando se analizó la exposición a la contaminación por tráfico (cuarto artículo), se incluyó como variable de ajuste si las residencias de las participantes de la ciudad de Madrid se encontraban próximas a las industrias que mostraron asociación significativa con la DM en el tercer artículo. De esta forma, se creó una variable dicotómica, clasificando como “sí” a las mujeres que vivían a ≤1,5 km de instalaciones pertenecientes a la “industria química orgánica”, a ≤2,5 km de industrias de “tratamiento de superficies metálicas y plásticas” , a ≤3 km de instalaciones pertenecientes a la “industria farmacéutica”, o a ≤3 km de “plantas de tratamiento de aguas residuales urbanas”. En los casos en que las residencias estuvieran a mayor distancia de la especificada para cada industria, o las mujeres no vivieran a ≤3 km de cualquier instalación industria, se clasificó a las participantes como “no”.

5. RESULTADOS

5.1. ARTÍCULO 1: DENSIDAD MAMOGRÁFICA Y EXPOSICIONES LABORALES

(Jimenez T, et al. Occupation, occupational exposures and mammographic density in Spanish women. Environ Res 2021, 195:110816).

Resumen

Antecedentes: La densidad mamográfica (DM), proporción de tejido mamario radiológicamente denso, es un importante factor de riesgo de cáncer de mama. Nuestro objetivo es investigar la influencia de ocupaciones y la exposición laboral a agentes físicos, químicos y microbiológicos sobre la DM en mujeres premenopáusicas españolas.

Métodos: Se trata de un estudio transversal basado en 1362 trabajadoras premenopáusicas, de 39-50 años, que acudieron a un cribado ginecológico en una unidad de radiodiagnóstico mamario del Ayuntamiento de Madrid. La historia laboral se recogió mediante entrevista personal. La exposición a agentes laborales se evaluó utilizando la matriz de empleo-exposición española MatEmEsp. El porcentaje de DM se evaluó mediante la herramienta informática semiautomática validada DM-Scan. La asociación entre ocupación, exposiciones laborales y DM se cuantificó mediante modelos de regresión lineal múltiple, ajustados por edad, nivel educativo, índice de masa corporal, paridad, biopsias mamarias previas, antecedentes familiares de cáncer de mama, ingesta energética, uso de anticonceptivos orales, tabaquismo y consumo de alcohol.

Resultados: Aunque ninguna ocupación se asoció de forma estadísticamente significativa con la DM, se observó una asociación inversa casi significativa principalmente en trabajadoras de huertos, invernaderos, viveros y jardines (β = -6,60; intervalo de confianza al 95% (IC95%) = -14,27; 1,07) y técnicas de tecnologías de la información y comunicación (β = -7,27; IC95% = -15,37; 0,84). Por el contrario, se encontró una asociación positiva entre las técnicas de galerías de arte, museos y bibliotecas (β = 8,47; IC95% = -0,65; 17,60). Las mujeres expuestas laboralmente a fungicidas, herbicidas e insecticidas tendieron a tener una DM más baja. El porcentaje de densidad disminuyó casi un 2% por cada 5 años pasados en ocupaciones expuestas a los agentes mencionados.

Conclusiones: Aunque nuestros hallazgos apuntan a una falta de asociación con las ocupaciones y exposiciones analizadas, este estudio respalda una exploración más profunda del papel de ciertos agentes laborales en la DM, como los pesticidas.

Environmental Research 195 (2021) 110816

Contents lists available at ScienceDirect

Environmental Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envres

Occupation, occupational exposures and mammographic density in Spanish women

Tamara Jiménez [a], Javier García-Pérez [b,c,*], Rudolf van der Haar [d], Miguel Ángel Alba [e], Pilar Lucas [b,c], María Ángeles Sierra [b], Nerea Fernández de Larrea-Baz [b,c], Dolores Salas-Trejo [f,g,c], Rafael Llobet [h], Inmaculada Martínez [f,g], Marina Nieves Pino [i], Juan Alguacil [j,c], Mª Carmen González-Galarzo [k,l], Mercedes Martínez-Cortés [i], Beatriz Pérez-Gómez [b,c], Marina Pollán [b,c], Virginia Lope [b,c]

[a] Department of Preventive Medicine, Public Health and Microbiology, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, Spain
[b] Cancer and Environmental Epidemiology Unit, Department of Epidemiology of Chronic Diseases, National Center for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain
[c] Consortium for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health, CIBERESP, Madrid, Spain
[d] Departamento I+D+I, MC Mutual, Barcelona, Spain
[e] Área de Higiene Industrial, Quirón Prevención, S.L.U., Barcelona, Spain
[f] Valencian Breast Cancer Screening Program, General Directorate of Public Health, Valencia, Spain
[g] Centro Superior de Investigación en Salud Pública CSISP, FISABIO, Valencia, Spain
[h] Institute of Computer Technology, Universitat Politècnica de València, València, Spain
[i] Servicio de Prevención y Promoción de la Salud, Madrid Salud, Ayuntamiento de Madrid, Madrid, Spain
[j] Centro de Investigación en Recursos Naturales, Salud y Medio Ambiente (RENSMA), Universidad de Huelva, Huelva, Spain
[k] Department of Developmental and Educational Psychology, University of Valencia, Valencia, Spain
[l] Center for Research in Occupational Disease, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:
Breast density
Occupation
Chemical agents
Physical agents
Job-exposure matrix
DDM-Madrid

ABSTRACT

Introduction: Mammographic density (MD), the proportion of radiologically dense breast tissue, is a strong risk factor for breast cancer. Our objective is to investigate the influence of occupations and occupational exposure to physical, chemical, and microbiological agents on MD in Spanish premenopausal women.

Methods: This is a cross-sectional study based on 1362 premenopausal workers, aged 39–50, who attended a gynecological screening in a breast radiodiagnosis unit of Madrid City Council. The work history was compiled through a personal interview. Exposure to occupational agents was evaluated using the Spanish job-exposure matrix MatEmESp. MD percentage was assessed using the validated semi-automated computer tool DM-Scan. The association between occupation, occupational exposures, and MD was quantified using multiple linear regression models, adjusted for age, educational level, body mass index, parity, previous breast biopsies, family history of breast cancer, energy intake, use of oral contraceptives, smoking, and alcohol consumption.

Results: Although no occupation was statistically significantly associated with MD, a borderline significant inverse association was mainly observed in orchard, greenhouse, nursery, and garden workers (β = −6.60; 95% confidence interval (95%CI) = -14.27; 1.07) and information and communication technology technicians (β = −7.27; 95%CI = −15.37; 0.84). On the contrary, a positive association was found among technicians in art galleries, museums, and libraries (β = 8.47; 95%CI = −0.65; 17.60). Women occupationally exposed to fungicides, herbicides, and insecticides tended to have lower MD. The percentage of density decreased by almost 2% for every 5 years spent in occupations exposed to the mentioned agents.

Conclusions: Although our findings point to a lack of association with the occupations and exposures analyzed, this study supports a deeper exploration of the role of certain occupational agents in MD, such as pesticides.

* Corresponding author. Cancer and Environmental Epidemiology Unit, Department of Epidemiology of Chronic Diseases, National Center for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Avda. Monforte de Lemos, 5, 28029, Madrid, Spain.
E-mail address: jgarcia@isciii.es (J. García-Pérez).

https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110816
Received 6 November 2020; Received in revised form 25 January 2021; Accepted 25 January 2021
Available online 30 January 2021
0013-9351/© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

Abbreviations

MD	mammographic density
BMI	body mass index
IARC	International Agency for Research on Cancer
95%CI	95% confidence interval
CNO	National Classification of Occupations
MatEmESp	Spanish job-exposure matrix

1. Introduction

Mammographic density (MD), defined as the percentage of radiologically dense fibrous and glandular tissue seen on the mammographic image, represents an important breast cancer risk factor (Boyd et al, 2005, 2007). A key feature of MD, compared to other established risk factors for breast cancer, is its dynamic and modifiable nature. MD decreases progressively with age, transition to menopause, number of children, and body mass index (BMI). On the contrary, the use of combined hormonal therapy seems to increase this phenotype (Assi et al., 2012; Huo et al., 2014).

Breast cancer is the most frequent tumor and the second cause of cancer death in Spanish women (Ferlay et al., 2018) The origin of this tumor is multifactorial, and occupational factors have hardly been considered in the risk assessment (Fenga, 2016). The number of recognized occupational carcinogens has been increasing in recent decades. In 2017, 47 agents and 12 occupations or industries were recognized by the International Agency for Research on Cancer (IARC) with sufficient evidence of carcinogenicity in humans (Loomis et al., 2018). It has been estimated that around 5% of all cancers in Spain can be directly attributed to exposures that are considered occupational (Kogevinas, 2012). However, the true magnitude of the oncological workload could be greater, partly due to the new substances that are continuously introduced into the work environment without having been previously evaluated, and to the large number of possible carcinogens with still inconclusive evidence (IARC group 2B) (Kogevinas, 2012; Loomis et al., 2018). Some agents recognized by the IARC as carcinogens for breast cancer have been detected in occupational settings, such as X-radiation, gamma radiation, ethylene oxide, polychlorinated biphenyls, and night shift work involving circadian disruption (World Health Organization, 2020).

Previous studies detected an association between breast cancer risk and certain occupations, such as teachers, nurses, social workers, cashiers, women who work in the cosmetic, chemical, and pharmaceutical industry, hairdressers, and telephone operators (Goldberg and Labreche, 1996; Kourmousi and Alexopoulos, 2016; Lie et al., 2007; Pollán and Gustavsson, 1999). An association with night shift work has also been found (Megdal et al., 2005). However, there are only two previous studies that attempted to identify the occupations associated with higher MD, detecting higher risk among teachers and nurses (García-Pérez et al., 2017), and lower risk among managers and administrators in public sectors, agricultural workers and services and sales workers (Li et al., 2018). Regarding occupational exposures, as far as we know, there are hardly any studies that have evaluated their association with MD. While Lope et al. detected an increased MD among women occupationally exposed to perchloroethylene, ionizing radiation, mold spores, and aliphatic/alicyclic hydrocarbon solvents (Lope et al., 2018), other two studies associated this marker with self-reported history of night shift work (Pedraza-Flechas et al., 2017; Peplonska et al., 2012).

The identification of new occupational exposures that modulate MD is useful in two complementary aspects. On the one hand, it can provide a better understanding of the pathways by which certain agents exert their carcinogenic role on breast cancer and, on the other, its value as a marker of early biological effect and its modifiable nature allows the detection of workers with greater risk and establish prevention strategies. Given the limited information available, and the fact that published studies are based on predominantly postmenopausal women, in whom the breast tissue involution and the fall in hormone levels could have a significant influence, our objective is to identify the occupations associated with higher MD and to evaluate the influence of the occupational exposure to chemical, physical, and microbiological agents on MD in Spanish premenopausal working women.

2. Materials and methods

2.1. Study population and data collection

DDM-Madrid is a cross-sectional study conducted between June 2013 and May 2015 (Lope et al., 2019). A sample of 1466 premenopausal workers, aged between 39 and 50, was recruited from the Madrid City Medical Diagnostic Center (*Madrid Salud*), where the women went for their routine gynecological examination. Women were invited to participate by phone prior to their screening visit. Those who accepted signed an informed consent document and answered an epidemiological survey previously used in the DDM-Spain study (Lope et al., 2012). This questionnaire was administered by three interviewers on the same day as the one scheduled for their medical examination. The participants also answered a 117-item food frequency questionnaire that included eating habits during the previous year, and which has been previously validated in the Spanish population (Vioque et al., 2013).

The craniocaudal and mediolateral oblique views of the 2D mammograms of both breasts were collected. The percentage of MD from the craniocaudal mammogram of the left breast was evaluated by an experienced radiologist using the DM-Scan computer tool, a free semi-automated software that quantifies MD in full-field digital images with high reproducibility and validity (Llobet et al., 2014; Pollán et al., 2013). The internal consistency of the radiologist was evaluated by conducting a pilot study with 100 women whose mammograms were duplicated and read again. An intra-class correlation coefficient of 0.87 was obtained between the first and second reading (95% confidence interval (95%CI) = 0.82–0.92). Women whose MD could not be measured were excluded, as well as those who had analogical mammograms.

The epidemiological questionnaire included a section on occupational history, with information on the most recent occupation, the longest occupation, and time worked in each of them. Occupations were coded according to the 2011 National Classification of Occupations (CNO-11) (Instituto Nacional de Estadística (INE), 2020). The present study includes active women who had been working for at least one year, or women who stopped working during the previous year, but had worked for more than a year in their last occupation.

Occupational exposure to chemical, physical, and microbiological agents was assessed using the Spanish job-exposure matrix (García et al., 2013; MatEmEsp.org, 2020). This matrix has been developed specifically for Spanish workers, covering the period 1996–2005, and includes 52 chemical, 11 physical, and 2 microbiological agents, in alignment with those included in the Finnish job-exposure matrix (Kauppinen et al., 2009). The estimates to develop the matrix were made by a panel of hygienists and specialists with extensive experience in industrial hygiene in Spain. For each agent at each job title, the prevalence of exposure (proportion of exposed workers) and the intensity of exposure (1-year average concentration levels) were quantitatively assessed. The matrix considers as "exposed occupations" those in which at least 5% of the workers had a mean annual exposure level that exceeded the reference exposure level, which was obtained from the 2012 Spanish occupational Threshold Limit Values Document (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT), 2012). In the case of ionizing radiation, those that exceeded 0.2 mSv were considered as "exposed occupations". Since this matrix is based on the 1994 National Classification of Occupations (CNO-94), we had to recode the occupations

Resultados: DM y exposiciones laborales (artículo 1)

Table 1
Descriptive characteristics and mammographic density of the DDM-Madrid participants.

		Mammographic density (%)			
	n (%)	mean (95%CI)		*P*-value	*P*-value[a]
Total	1362 (100)	34.3	(33.3; 35.2)		
Age, years				0.015	0.391
<45	727 (53.4)	35.4	(34.1; 36.6)		
≥45	635 (46.6)	33.0	(31.7; 34.4)		
Education				0.001	0.344
Primary school or less	60 (4.4)	31.0	(26.5; 35.4)		
Secondary school	475 (34.9)	32.6	(31.1; 34.1)		
University graduate	826 (60.7)	35.5	(34.3; 36.7)		
Age at menarche, years				0.007	0.512
< 12	311 (23.0)	32.0	(30.1; 34.0)		
12–13	731 (54.1)	34.6	(33.4; 35.9)		
>13	309 (22.9)	35.8	(33.8; 37.8)		
Body mass index, kg/m^2				<0.001	<0.001
<18.5	22 (1.6)	43.9	(35.8; 52.0)		
18.5–24.9	894 (65.7)	38.9	(37.8; 40.0)		
25–29.9	309 (22.7)	26.9	(25.3; 28.6)		
≥30	136 (10.0)	19.0	(16.8; 21.3)		
Number of children				<0.001	0.001
None	323 (23.7)	37.1	(35.1; 39.1)		
1	321 (23.6)	34.8	(32.8; 36.8)		
2	642 (47.1)	32.8	(31.6; 34.1)		
>2	76 (5.6)	32.1	(28.4; 35.7)		
Age at first child, years				0.140	0.119
Nulliparous	323 (23.7)	37.1	(35.1; 39.1)		
<25	73 (5.4)	29.1	(25.2; 33.0)		
25–29	284 (20.9)	32.9	(31.1; 34.8)		
30–34	454 (33.3)	33.3	(31.8; 34.9)		
>34	228 (16.7)	35.5	(33.1; 37.8)		
Breastfeeding, months				0.804	0.581
≤ 3	354 (34.1)	33.1	(31.2; 35.0)		
4–6	386 (37.2)	33.7	(32.1; 35.3)		
> 6	298 (28.7)	33.4	(31.5; 35.3)		
Use of oral contraceptives				0.002	0.011
Never	510 (37.7)	36.1	(34.5; 37.8)		
Past use	795 (58.8)	33.4	(32.2; 34.5)		
Current use	46 (3.4)	31.0	(26.5; 35.5)		
Energy intake, Kcal/day[b]				0.142	0.012
<1672.1	403 (33.4)	33.4	(31.7; 35.1)		
1672.1–2151.1	403 (33.4)	35.8	(34.1; 37.5)		
>2151.1	403 (33.4)	35.2	(33.5; 36.9)		
Physical activity (MET-h/week)				0.002	0.911
No	567 (41.8)	32.9	(31.5; 34.3)		
≤12	340 (25.1)	33.8	(31.9; 35.6)		
>12	449 (33.1)	36.4	(34.7; 38.1)		
Tobacco consumption				0.037	0.151
Never	518 (38.0)	35.5	(34.0; 37.0)		
Former smoker	480 (35.2)	33.9	(32.3; 35.4)		
Current smoker	364 (26.7)	33.1	(31.3; 34.9)		
Alcohol consumption, g/day				0.476	0.812
Never	245 (20.3)	34.1	(31.8; 36.3)		
<10	793 (65.6)	35.0	(33.8; 36.2)		
≥10	170 (14.1)	35.2	(32.6; 37.8)		
Family history of breast cancer				0.877	0.858
None	1058 (77.7)	34.2	(33.2; 35.2)		
Second degree only	211 (15.5)	34.8	(32.3; 37.3)		
First degree	93 (6.8)	34.0	(30.4; 37.5)		
Previous breast biopsy				<0.001	<0.001
No	1222 (89.8)	33.5	(32.6; 34.5)		
Yes	139 (10.2)	41.0	(38.1; 43.9)		
Duration of employment, years				0.028	0.086
<12	489 (35.9)	35.3	(33.8; 36.9)		
12–20	465 (34.1)	34.5	(32.9; 36.1)		
>20	408 (30.0)	32.8	(31.1; 34.4)		

[a] Adjusted for age and body mass index.
[b] Variable in tertiles.

found in our study from the CNO-11 to the CNO-94. This task was carried out by the same hygienists who developed the matrix.

2.2. Ethical approval

The DDM-Madrid study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki guidelines and was approved by the Ethics and Animal Welfare Committee of the Carlos III Institute of Health.

2.3. Statistical analysis

Characteristics of the participants were described with absolute values and percentages. Mean MD values and their corresponding 95% CIs were also calculated according to the women characteristics and compared using the Wald test.

Multiple linear regression models were used to analyze the association of MD with occupations and with the exposure to chemical, physical, and microbiological agents. An independent model for each occupation and each agent was performed. The response variable was the percentage of MD. Models were adjusted for age (continuous), educational level (primary school or less, secondary school, university graduate), BMI (continuous), parity (nulliparous, 1, 2, >2 children), previous breast biopsies (yes, no), family history of breast cancer (none, second degree only, first degree), daily caloric intake (continuous), use of oral contraceptives (never, past use, current use), smoking status (never, ex-smoker, current smoker), and alcohol consumption (never, <10 g/d, ≥10 g/d). We only considered those occupations with at least 10 workers and those agents to which at least 10 women were exposed. Given the low number of participants in some occupations, we have repeated these analyses adjusting only for age and BMI in the Supplementary material, Table S1 and Table S2. Furthermore, to take into account the problem of multiple comparisons or multiple testing (which occurs when a set of statistical inferences is considered simultaneously), *P*-values were also suitably adjusted by controlling the expected proportion of false positives (False Discovery Rate), as proposed by Benjamini & Hochberg (Benjamini and Hochberg, 1995).

Finally, the duration of exposure was also evaluated, both for each occupation and for each agent, using the number of months exposed as an explanatory variable and analyzing the increase or decrease in MD for every 5 years of exposure. All analyses were performed using STATA/MP 15.0 software.

3. Results

Results presented in this manuscript are based on 1362 women (93%). The general characteristics of the study population, as well as the mean percentage of MD according to these characteristics, are presented in Table 1. The mean percentage (±standard deviation) of MD in the study population was 34.3 ± 17.4. The mean age was 44 ± 2.8 years. More than half attended university (61%), had a BMI between 18.5 and 24.9 kg/m^2 (66%), had two or more children (53%), ever used oral contraceptives (59%), and consumed less than 10 g/day of alcohol (66%). Furthermore, 38% of women never smoked, and the mean calorie intake was 1978 ± 677 kcal/d. MD was significantly higher in women with lower BMI, in nulliparous women, in those who had never used oral contraceptives, in women with high caloric intake, and in workers who had previous breast biopsies. The mean duration of the participants' last occupation was 16 years.

Table 2 shows the association between MD and occupations with at least 10 workers. Although no occupation was statistically significantly associated with MD, an inverse association was observed in the information and communication technology sector (β = −7.27; 95%CI = −15.37; 0.84), and among skilled workers in orchards, greenhouses, nurseries, and gardens (β = −6.60; 95%CI = −14.27; 1.07). In contrast, technicians in art galleries, museums, and libraries (β = 8.47; 95%CI = −0.65; 17.60) presented higher MD. Regarding the analysis by duration of employment, we also did not observe an association. It is worth noting that MD of women who worked in art galleries, museums, and libraries increased by 3% for every 5 years worked in this occupation (β = 2.98; 95%CI = −0.55; 6.51), while MD of information and communication technology technicians decreased 2% (β = −1.98; 95%CI = −4.06; 0.11).

With respect to the association between MD and occupational exposure to different chemical, physical, and microbiological agents (Table 3), workers exposed to fungicides, herbicides, and insecticides of the endosulfan type had lower MD (β = −6.19; 95%CI = −12.56; 0.19). The participants most exposed to these agents were workers in orchards, greenhouses, nurseries, and gardens, as well as the agricultural, forestry, and natural environment technicians (data not shown). In addition, exposure to other types of insecticides (chlorpyrifos, methomyl and pyrethrin) also showed an inverse association with MD (β = −5.73; 95% CI = −11.63; 0.17). Workers in the aforementioned sectors, as well as kitchen assistants and cleaning staff in offices, hotels, and other similar establishments were exposed to these insecticides (data not shown). Participants exposed to microbiological agents, specifically non-human bacteria and mold spores, as well as workers exposed to gasoline, volatile sulfur compounds, and animal dust also showed an inverse association with MD (β = −6.60; 95%CI = −14.27; 1.07). The workers in orchards, greenhouses, nurseries, and gardens were the occupations exposed to the mentioned agents. Finally, an inverse association was detected with exposure to wood dust (β = −5.44; 95%CI = −11.70; 0.82), an agent to which a greater diversity of occupations were exposed.

Regarding the exposure time (Table 3), we observed that MD decreased for every 5 years spent in occupations exposed to herbicides, fungicides, insecticides of endosulfan type (β = −1.53; 95%CI = −3.32; 0.26), other types of insecticides (β = −1.63; 95%CI = −3.35; 0.08), and wood dust (β = −1.61; 95%CI = −3.43; 0.22).

Supplementary Tables S1 and S2 show the association of MD with occupations (Table S1) and occupational exposures (Table S2) adjusting only for age and BMI. As can be seen, the estimators of the associations described go in the same direction as those observed in Tables 2 and 3. In some associations, the *P*-values are somewhat less significant, but in other exposures, as in the case of pesticides, the inverse association is reinforced.

4. Discussion

This study analyzes the association between occupation, occupational exposure to physical, chemical, and microbiological agents and MD in a sample of more than 1300 workers in Madrid. Although, in general, none of the occupations or occupational exposures studied were consistently associated with MD, we found an inverse association among women employed in agricultural activities, and among workers exposed to pesticides, gasoline, volatile sulfur compounds, animal and wood dust, and microbiological agents.

Women who worked in orchards, greenhouses, nurseries, and gardens had lower MD. Li et al., in a study that included 4867 Chinese women from the National Cancer Screening Program, also observed lower MD among agricultural workers (Li et al., 2018). However, in another study that tried to identify occupations associated with high MD, these professionals were not included (García-Pérez et al., 2017). However, this finding is consistent with recent epidemiological studies that have shown lower breast cancer risk in gardeners, farmers, carpenters or workers employed in the agricultural sector in general (Kaneko et al., 2019; Katuwal et al., 2018). Workers employed in these activities are exposed to pesticides and, to a lesser extent, to microbiological agents, gasoline (polycyclic aromatic hydrocarbons), volatile sulfur compounds, and animal dust (MatEmEsp.org, 2020), compounds that have been inversely associated with MD in our study. Lope et al. (2018) also found an inverse relationship between MD and exposure to gasoline. However, they found no association with exposure to

Table 2
Association between mammographic density, occupation, and duration of employment.

Code[a]	Occupation[b]	Exposed vs non-exposed					Time of exposure				
		n	β[c]	(95%CI)	*P*-val	*P*–BH[d]	Mean[e]	β[f]	(95%CI)	*P*-val	*P*–BH[d]
1	Directors and managers	11	−1.89	(-11.50; 7.73)	0.701	0.901	137	−1.35	(-5.02; 2.32)	0.471	0.707
2	Technicians and intellectual and scientific professionals	271	−0.64	(-2.95; 1.68)	0.590	0.901	181	−0.28	(-0.97; 0.40)	0.417	0.707
21	Healthcare professionals	19	1.75	(-5.65; 9.16)	0.643	0.869	204	0.33	(-1.73; 2.39)	0.756	0.903
2121	Non-specialized nurses	11	5.85	(-3.79; 15.48)	0.234	0.721	216	1.46	(-1.16; 4.08)	0.275	0.798
232	Other teachers and teaching professionals	11	−4.18	(-13.79; 5.42)	0.393	0.668	201	−1.81	(-4.39; 0.77)	0.169	0.657
2329	Teachers and teaching professionals not classified under other headings	10	−2.68	(-12.79; 7.44)	0.604	0.963	197	−1.47	(-4.22; 1.28)	0.294	0.798
24	Professionals in the physical, chemical, mathematical, and engineering sciences	20	−1.47	(-8.86; 5.93)	0.697	0.869	205	−0.26	(-2.27; 1.75)	0.801	0.903
246	Technicians engineers (except agricultural, forestry, electrical electronic, and ICT)	10	−7.64	(-19.09; 3.81)	0.191	0.632	174	−2.26	(-5.89; 1.37)	0.222	0.657
26	Specialists in organization of public administration and companies, and in marketing	105	−2.15	(-5.45; 1.14)	0.201	0.692	161	−0.80	(-1.90; 0.30)	0.155	0.703
262	Specialists in organization and administration	102	−2.18	(-5.53; 1.17)	0.202	0.632	159	−0.88	(-2.02; 0.25)	0.126	0.657
2623	Specialists in public administration	97	−2.42	(-5.85; 1.00)	0.165	0.721	159	−0.96	(-2.13; 0.20)	0.103	0.798
282	Sociologists, historians, psychologists, and other professionals in social science	80	2.42	(-1.38; 6.23)	0.212	0.632	186	0.17	(-0.95; 1.29)	0.766	0.893
2824	Labor and social education professionals	70	2.92	(-1.11; 6.94)	0.156	0.721	182	0.30	(-0.89; 1.48)	0.626	0.939
29	Culture and entertainment professionals	20	−3.75	(-10.96; 3.46)	0.307	0.692	167	0.03	(-2.27; 2.33)	0.978	0.985
291	Archivists, librarians, conservatives, and related	19	−5.40	(-12.81; 2.01)	0.153	0.632	159	−0.85	(-3.37; 1.67)	0.509	0.751
2912	Librarians, documentalists, and related	18	−5.66	(-13.28; 1.96)	0.145	0.721	158	−0.88	(-3.48; 1.71)	0.503	0.813
3	Technicians, support professionals	181	−0.30	(-2.90; 2.29)	0.818	0.920	183	0.04	(-0.71; 0.79)	0.922	0.941
31	Science and engineering technicians	16	3.00	(-5.76; 11.81)	0.500	0.806	186	2.17	(-1.02; 5.35)	0.182	0.703
33	Health technicians and professionals in alternative therapies	16	3.20	(-5.26; 11.65)	0.458	0.806	175	1.29	(-1.59; 4.16)	0.379	0.779
331	Laboratory health, diagnostic tests, and prosthetics technicians	10	0.56	(-10.18; 11.29)	0.919	0.951	182	0.71	(-2.59; 4.01)	0.673	0.872
36	Support professionals for administration management; forces and security forces technicians	65	−1.39	(-5.45; 2.66)	0.501	0.806	151	−0.01	(-1.37; 1.35)	0.985	0.985
361	Administrative and specialized assistants	20	−4.32	(-11.30; 2.67)	0.226	0.632	186	−1.01	(-3.00; 0.99)	0.323	0.657
3613	Management and administrative assistants	17	−4.19	(-11.79; 3.41)	0.280	0.721	198	−0.87	(-2.94; 1.21)	0.415	0.798
362	Customs, tax, and related agents that work in tasks of the public administration	45	0.09	(-4.81; 4.99)	0.972	0.972	135	0.81	(-1.01; 2.63)	0.380	0.701
3622	Support professionals of the public administration of social services	24	−1.40	(-8.14; 5.33)	0.683	0.963	128	1.04	(-1.58; 3.67)	0.435	0.798
3629	Other support professionals of the public administration for inspection and control tasks and similar tasks	13	6.44	(-2.70; 15.58)	0.167	0.721	154	2.31	(-0.84; 5.45)	0.150	0.798
37	Professionals supporting legal, social, cultural, sports, and related services	68	0.75	(-3.25; 4.75)	0.713	0.869	208	0.13	(-0.90; 1.16)	0.805	0.903
372	Sports women, trainers, sports activity instructors; recreational activity monitors	47	−0.52	(-5.27; 4.24)	0.832	0.917	236	−0.12	(-1.24; 1.01)	0.840	0.901
3723	Sports activities instructors	46	−0.49	(-5.30; 4.32)	0.842	0.966	239	−0.11	(-1.24; 1.02)	0.844	0.976
3733	Technicians in art galleries, museums, and libraries	13	8.47	(-0.65; 17.60)	0.069	0.721	130	2.98	(-0.55; 6.51)	0.098	0.798
38	Information and communication technology technicians	15	−7.27	(-15.37; 0.84)	0.079	0.692	216	−1.98	(-4.06; 0.11)	0.064	0.703
4	Accounting, administrative, and other office employees	646	1.25	(-0.53; 3.04)	0.169	0.660	209	0.12	(-0.34; 0.57)	0.618	0.795
430	Other administrative employees without public service tasks	628	1.34	(-0.45; 3.12)	0.142	0.632	210	0.15	(-0.30; 0.61)	0.505	0.751
4309	Administrative employees without public service tasks not classified under other headings	624	1.33	(-0.45; 3.11)	0.144	0.721	210	0.16	(-0.30; 0.61)	0.500	0.813
5	Catering, personal protection, and sales service workers	76	0.92	(-3.04; 4.88)	0.649	0.901	159	0.53	(-0.78; 1.84)	0.430	0.707
56	Health care workers in health services	10	0.99	(-8.64; 10.62)	0.840	0.914	163	0.67	(-2.40; 3.75)	0.668	0.903
583		31	−1.82		0.568	0.793	128	−0.81		0.555	0.795

(continued on next page)

Table 2 (*continued*)

Code[a]	Occupation[b]	Exposed vs non-exposed					Time of exposure				
		n	β[c]	(95%CI)	*P*-val	*P*–BH[d]	Mean[e]	β[f]	(95%CI)	*P*-val	*P*–BH[d]
	Building maintenance and cleaning supervisors, supers, and housekeepers			(-8.09; 4.44)					(-3.49; 1.88)		
5831	Maintenance and cleaning supervisors in offices, hotels, and other establishments	12	2.20	(-7.98; 12.38)	0.672	0.963	164	0.12	(-3.36; 3.60)	0.945	0.976
5833	Building superintendents	19	−4.22	(-12.11; 3.67)	0.294	0.721	106	−2.14	(-6.32; 2.04)	0.316	0.798
59	Protection and security services workers	27	2.60	(-3.79; 8.99)	0.426	0.806	189	0.68	(-1.18; 2.54)	0.476	0.801
5923	Local policewomen	21	3.42	(-3.77; 10.61)	0.352	0.721	201	0.82	(-1.22; 2.86)	0.430	0.798
6120	Skilled workers in orchards, greenhouses, nurseries, and gardens	20	−6.60	(-14.27; 1.07)	0.092	0.721	225	−1.46	(-3.42; 0.51)	0.147	0.798
7	Craftswomen and skilled workers in manufacturing and construction industries (except facility and machinery operators)	70	−0.15	(-4.39; 4.08)	0.944	0.944	157	0.06	(-1.41; 1.52)	0.941	0.941
7899	Officers, operators, and craftswomen of other trades not classified under other headings	69	−0.76	(-5.03; 3.51)	0.728	0.966	154	−0.31	(-1.82; 1.19)	0.681	0.939
9	Elementary occupations	83	−2.26	(-5.88; 1.35)	0.220	0.660	132	−0.85	(-2.36; 0.65)	0.267	0.707
9431	Ordinances	76	−2.10	(-5.88; 1.68)	0.277	0.721	135	−0.66	(-2.22; 0.89)	0.404	0.798

[a] Coded according to the 2011 National Classification of Occupations.
[b] Occupations with at least 10 exposed workers.
[c] Adjusted for age, education, body mass index, parity, oral contraceptives use, previous breast biopsies, family history of breast cancer, smoking, energy intake, and alcohol consumption.
[d] P-value adjusted by Benjamini & Hochberg's method.
[e] Mean of months spent in the corresponding occupation.
[f] Increase or decrease in the percentage of mammographic density for every 5 years spent in the corresponding occupation. Adjusted for age, education, body mass index, parity, oral contraceptives use, previous breast biopsies, family history of breast cancer, smoking, energy intake, and alcohol consumption.

pesticides, volatile sulfur compounds, and animal dust (Lope et al., 2018).

The 13 study participants included in occupational category 3733 (Technicians in art galleries, museums, and libraries) were all "library technicians" or "auxiliary library technicians". The higher MD detected in these workers is difficult to explain. Several previous studies have detected an excess risk of breast cancer among these professionals (Pollán et al., 2001; Teitelbaum et al., 2003; Zheng et al., 2002). One of them detected this association in young and parous women (Teitelbaum et al., 2003). Pollán et al. attributed the association observed among Swedish men to possible exposure to electromagnetic fields of frequencies above the ELF-range from electronic security systems, or to the sedentary behavior of these professionals (Pollán et al., 2001). The potential exposure to carcinogenic chemicals has not been characterized in these professionals (Snedeker, 2006). This occupation involves extensive handling of printed paper, yet little is known about transfer of dyes or inhalation of paper treatments. The solvent formaldehyde is used in paper finishing and in manufacturing carbonless paper (Snedeker, 2006) and, precisely, occupational exposure to this solvent was associated with higher MD in Spanish women (Lope et al., 2018).

Although some of the pesticides studied are probably or likely human carcinogens (captan, diuron), mammary carcinogens (diuron), xenoestrogens (2-4D, diuron, endosulfan, and methomyl), and cholinesterase inhibitors (chlorpyrifos), ecological studies have not found a general pattern of association between exposure to these pesticides and breast cancer risk (Brody et al., 2004; Reynolds et al., 2005). Regarding MD, while one study showed that women exposed to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) in utero had higher MD in their adult stage (Krigbaum et al., 2020), two other studies showed lower breast density in women with high circulating levels of persistent organic compounds (Diorio et al., 2013; Rusiecki et al., 2020). Given that these and other lipophilic chemical compounds are mainly stored in adipose tissue, and that many of them induce an obesogenic effect (La Merrill et al., 2013), we could hypothesize that these pesticides, stored in the fatty tissue of the breast, could alter the structure of the breast tissue, increasing the fat (no dense) mass of the breast and, thereby, decreasing the relative proportion of dense tissue.

Regarding the limitations of the study, it should be noted that, due to the cross-sectional design, interpretations of causality between MD and occupational factors cannot be made, and possible variations in the MD of women over time cannot be taken into account. Second, it would have been very interesting to evaluate the association of occupational exposures with the absolute area of dense and non-dense breast tissue, to be able to confirm if the association detected with the agricultural sector is due to an increase in the fatty tissue of the breast. However, we could not obtain this information because the DICOM files did not contain the metadata that indicates the pixel size of the mammograms, necessary to do the conversion from pixel to cm^2. Third, although we had mammograms of both breasts, only the density of the cranio-caudal mammogram of the left breast was assessed. This fact does not imply a bias, since several studies have shown a high correlation between MD measurements in both breasts (Ciatto et al., 2005; Maskarinec et al., 2006). Furthermore, to our knowledge, MD has not been associated with breast cancer laterality (Hennessey et al., 2014). Fourth, despite having adjusted the models for the main established predictors, residual confounders, associated with specific occupations or with MD, may have interfered with the detected associations. Fifth, since women were recruited in a single center in Madrid, the external validity of the study is limited. It could also suffer from a selection bias, since certain characteristics of the workers (such as the presence of previous breast pathologies, having private insurance or having a high workload that prevents them from going to the center) could influence the participation rate. Another limitation to consider is the problem of multiple comparisons, the possibility of finding associations that are falsely positive or negative by chance. To address this problem, we have provided adjusted *P*-values by Benjamini & Hochberg method (Benjamini and Hochberg, 1995). However, from an epidemiological point of view, we have preferred to discuss the results based on the magnitude of the association, the consistency of the observed associations, and the biological plausibility. On the other hand, we have focused on the analysis

Table 3
Association between mammographic density, exposure to occupational agents and time of exposure.

Occupational agent[a]	Exposed vs non-exposed					Time of exposure				
	n	β[b]	(95%CI)	*P*-val	*P*–BH[c]	Mean[d]	β[e]	(95%CI)	*P*-val	*P*–BH[c]
Chemical agents										
Organic dust										
Animal dust	20	−6.60	(-14.27; 1.07)	0.092	0.269	225	−1.46	(-3.42; 0.51)	0.147	0.415
Plant dust	45	−2.59	(-7.78; −2.61)	0.329	0.658	197	−0.85	(-2.34; 0.65)	0.267	0.815
Pulp or paper dust	17	2.83	(-5.37; 11.04)	0.499	0.862	167	0.70	(-1.99; 3.39)	0.610	0.815
Wood dust	28	−5.44	(-11.70; 0.82)	0.088	0.269	193	−1.61	(-3.43; 0.22)	0.085	0.415
Inorganic mineral dust										
Quartz dust	92	−2.32	(-6.04; 1.40)	0.222	0.527	166	−0.80	(-2.01; 0.42)	0.198	0.502
Other mineral dusts	88	−0.68	(-4.51; 3.15)	0.728	0.892	152	−0.44	(-1.82; 0.94)	0.532	0.815
Metals										
Chromium	69	−0.76	(-5.03; 3.51)	0.728	0.892	154	−0.31	(-1.82; 1.19)	0.681	0.815
Lead	28	−5.21	(-11.60; 1.17)	0.110	0.299	189	−1.36	(-3.22; 0.50)	0.153	0.415
Nickel	69	−0.76	(-5.03; 3.51)	0.728	0.892	154	−0.31	(-1.82; 1.19)	0.681	0.815
Cadmium	69	−0.76	(-5.03; 3.51)	0.728	0.892	154	−0.31	(-1.82; 1.19)	0.681	0.815
Fungicides[f]	29	−6.19	(-12.56; 0.19)	0.057	0.269	211	−1.53	(-3.32; 0.26)	0.094	0.415
Herbicides[g]	29	−6.19	(-12.56; 0.19)	0.057	0.269	211	−1.53	(-3.32; 0.26)	0.094	0.415
Insecticides										
hlorpyrifos, methomyl, pyrethrin	33	−5.73	(-11.63; 0.17)	0.057	0.269	203	−1.63	(-3.35; 0.08)	0.062	0.415
Endosulfan	29	−6.19	(-12.56; 0.19)	0.057	0.269	211	−1.53	(-3.32; 0.26)	0.094	0.415
Engine exhaust										
Diesel engine exhaust	28	2.53	(-3.59; 8.64)	0.418	0.794	174	0.79	(-1.15; 2.73)	0.427	0.773
Gasoline engine exhaust	25	3.46	(-3.06; 9.97)	0.298	0.629	189	0.88	(-1.07; 2.83)	0.375	0.713
Gasoline	20	−6.60	(-14.27; 1.07)	0.092	0.269	225	−1.46	(-3.42; 0.51)	0.147	0.415
Volatile sulfur compounds	20	−6.60	(-14.27; 1.07)	0.092	0.269	225	−1.46	(-3.42; 0.51)	0.147	0.415
Detergents	160	0.65	(-2.10; 3.40)	0.645	0.892	180	−0.02	(-0.84; 0.81)	0.966	0.966
Oil mists	70	−0.41	(-4.66; 3.84)	0.850	0.941	154	−0.23	(-1.73; 1.27)	0.765	0.831
Physical agents										
Cold	213	−1.73	(-4.17; 0.70)	0.163	0.413	172	−0.39	(-1.14; 0.37)	0.313	0.646
Heat	192	−0.72	(-3.32; 1.88)	0.586	0.892	191	−0.19	(-0.93; 0.55)	0.609	0.815
Low-frequency magnetic fields	797	−0.02	(-1.81; 1.78)	0.986	0.986	199	−0.08	(-0.54; 0.38)	0.729	0.815
Low-frequency magnetic ultrasounds	12	−1.14	(-11.27; 9.00)	0.826	0.941	178	0.14	(-2.98; 3.26)	0.930	0.965
Ultraviolet radiation	95	−1.05	(-4.55; 2.45)	0.556	0.892	210	−0.18	(-1.12; 0.75)	0.701	0.815
Ionizing radiation	26	3.67	(-2.84; 10.18)	0.269	0.601	194	1.10	(-0.80; 3.00)	0.258	0.613
Microbiological agents										
Mold spores	20	−6.60	(-14.27; 1.07)	0.092	0.269	225	−1.46	(-3.42; 0.51)	0.147	0.415
Bacteria of non-human origin	20	−6.60	(-14.27; 1.07)	0.092	0.269	225	−1.46	(-3.42; 0.51)	0.147	0.415

[a] Agents with at least 10 exposed workers.
[b] Adjusted for age, education, body mass index, parity, oral contraceptives use, previous breast biopsies, family history of breast cancer, smoking, energy intake, and alcohol consumption.
[c] P-value adjusted by Benjamini & Hochberg's method.
[d] Mean of months exposed to the corresponding agent.
[e] Increase or decrease in the percentage of mammographic density for every 5 years exposed to the corresponding agent. Adjusted for age, education, body mass index, parity, oral contraceptives use, previous breast biopsies, family history of breast cancer, smoking, energy intake, and alcohol consumption.
[f] Includes captan and thiram.
[g] Includes 2,4-D, atrazine, diquat, and diuron.

of the last occupation and on expositions that took place the previous year. We decided to do so because MD is a dynamic trait, and certain environmental factors can modulate it (Nazari and Mukherjee, 2018). Thus, the influence of exogenous exposures on density could cease when exposure is interrupted. Anyway, a sensitivity analysis was fitted including women who reported being actively working in the same occupation during the last 5 years (93% of the total sample), and the results were very similar to those observed in Tables 2 and 3 (data not shown). Another limitation is that the assessment of exposure using a job-exposure matrix implies a classification bias, generally non-differential, caused by the variability of exposure within and between occupational groups. This misclassification could imply an underestimation of the effects found. However, the use of these matrices provides greater statistical power, by allowing the grouping of workers from different occupations for which a similar range of exposure was estimated. Finally, we must be cautious with associations based on a low number of exposed workers.

One of the main strengths of the study is the high participation rate and its novelty. As far as we know, there are only two previous articles that have studied the association of MD with occupations (García-Pérez et al., 2017) or with occupational exposures other than night shift work (Lope et al., 2018), both with a lower number of premenopausal women than those included in this analysis. Furthermore, all mammograms were measured on a continuous scale using a validated computer-assisted method and by a single reader that showed high internal consistency. Since the participants underwent their routine gynecological examination at the Madrid medical diagnostic center, mammograms were obtained in the context of routine clinical practice, without the need for additional mammograms, and using the same equipment. Finally, we have used the first general population job-exposure matrix specifically designed for the Spanish working population (García et al., 2013). MatEmESp has allowed us to relate exposure to occupational agents to MD in an efficient and detailed way, without having to resort to matrices built in other countries for other working populations.

5. Conclusions

In general, our findings point to an absence of association with the occupations and exposures studied. Library technicians had a higher MD, while women involved in agricultural sector occupations had a lower MD, although both associations did not reach the statistical

significance. Occupational exposure to pesticides, gasoline, volatile sulfur compounds, animal dust, wood dust, and bacteria of non-human origin was also inversely associated with breast density. Further research is needed to confirm whether these results reflect real associations.

Author contributions

Tamara Jiménez: Data curation, Formal analysis, Writing-original draft, Writing – review & editing. Javier García-Pérez: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Methodology Supervision, Writing – review & editing. Rudolf van der Haar: Resources, Software, Supervision, Validation. Miguel Ángel Alba: Resources, Software, Supervision, Validation. Pilar Lucas: Data curation, Methodology, Project administration, Supervision. María Ángeles Sierra: Data curation, Methodology, Project administration, Supervision. Nerea Fernández de Larrea-Baz: Investigation, Validation, Supervision. Dolores Salas-Trejo: Investigation, Methodology, Validation, Supervision. Rafael Llobet: Resources, Software. Inmaculada Martínez: Methodology, Software. Marina Nieves Pino: Investigation, Supervision, Validation. Juan Alguacil: Investigation, Supervision, Validation. Mª Carmen González-Galarzo: Investigation, Supervision, Validation. Mercedes Martínez-Cortés: Investigation, Methodology, Supervision, Validation. Beatriz Pérez-Gómez: Investigation, Methodology, Supervision, Validation. Marina Pollán: Conceptualization, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Validation Supervision. Virginia Lope: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Validation, Supervision, Writing – review & editing.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

We would like to thank the participants in the DDM-Madrid study for their contribution to breast cancer research.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110816.

Funding

This work was supported by the Carlos III Institute of Health (AESI PI15CIII/00029 and AESI PI15CIII/00013). The article presents independent research. The views expressed are those of the authors and not necessarily those of the Carlos III Institute of Health.

References

Assi, V., Warwick, J., Cuzick, J., Duffy, S.W., 2012. Clinical and epidemiological issues in mammographic density. Nat. Rev. Clin. Oncol. 9, 33–40. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.173.

Benjamini, Y., Hochberg, Y., 1995. Controlling the false Discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. J. Roy. Stat. Soc. B 57, 289–300. https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x.

Boyd, N.F., Rommens, J.M., Vogt, K., Lee, V., Hopper, J.L., Yaffe, M.J., Paterson, A.D., 2005. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. Lancet Oncol. 6, 798–808. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70390-9.

Boyd, N.F., Sun, L., Stone, J., Fishell, E., Jong, R.A., Chiarelli, A., 2007. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N. Engl. J. Med. 10.

Brody, J.G., Aschengrau, A., McKelvey, W., Rudel, R.A., Swartz, C.H., Kennedy, T., 2004. Breast cancer risk and historical exposure to pesticides from wide-area applications assessed with GIS. Environ. Health Perspect. 112, 889–897. https://doi.org/10.1289/ehp.6845.

Ciatto, S., Houssami, N., Apruzzese, A., Bassetti, E., Brancato, B., Carozzi, F., Catarzi, S., Lamberini, M.P., Marcelli, G., Pellizzoni, R., Pesce, B., Risso, G., Russo, F., Scorsolini, A., 2005. Categorizing breast mammographic density: intra- and interobserver reproducibility of BI-RADS density categories. Breast 14, 269–275. https://doi.org/10.1016/j.breast.2004.12.004.

Diorio, C., Dumas, I., Sandanger, T.M., Ayotte, P., 2013. Levels of circulating polychlorinated biphenyls and mammographic breast density. Anticancer Res. 7.

Fenga, C., 2016. Occupational exposure and risk of breast cancer. Biomedical Reports 4, 282–292. https://doi.org/10.3892/br.2016.575.

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Dyba, T., Randi, G., Bettio, M., Gavin, A., Visser, O., Bray, F., 2018. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. Eur. J. Canc. 103, 356–387. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005.

García, A.M., González-Galarzo, M.C., Kauppinen, T., Delclos, G.L., Benavides, F.G., 2013. A job-exposure matrix for research and surveillance of occupational health and safety in Spanish workers: MatEmESp: Spanish Job-Exposure Matrix (MatEmESp). Am. J. Ind. Med. 56, 1226–1238. https://doi.org/10.1002/ajim.22213.

García-Pérez, J., Pollán, M., Pérez-Gómez, B., González-Sánchez, M., Cortés Barragán, R. A., Maqueda Blasco, J., González-Galarzo, M.C., Alba, M.Á., van der Haar, R., Casas, S., Vicente, C., Medina, P., Ederra, M., Santamariña, C., Moreno, M.P., Casanova, F., Pedraz-Pingarrón, C., Moreo, P., Ascunce, N., García, M., Salas-Trejo, D., Sánchez-Contador, C., Llobet, R., Lope, V., 2017. Occupation and mammographic density: a population-based study (DDM-Occup). Environ. Res. 159, 355–361. https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.028.

Goldberg, M.S., Labreche, F., 1996. Occupational risk factors for female breast cancer: a review. Occup. Environ. Med. 53, 145–156. https://doi.org/10.1136/oem.53.3.145.

Hennessey, S., Huszti, E., Gunasekura, A., Salleh, A., Martin, L., Minkin, S., Chavez, S., Boyd, N.F., 2014. Bilateral symmetry of breast tissue composition by magnetic resonance in young women and adults. Cancer Causes Control 25, 491–497. https://doi.org/10.1007/s10552-014-0351-0.

Huo, C.W., Chew, G.L., Britt, K.L., Ingman, W.V., Henderson, M.A., Hopper, J.L., Thompson, E.W., 2014. Mammographic density—a review on the current understanding of its association with breast cancer. Breast Canc. Res. Treat. 144, 479–502. https://doi.org/10.1007/s10549-014-2901-2.

Instituto Nacional de Estadística (INE), 2020. Clasificación Nacional de Ocupaciones. CNO-11. INEbase. Available at. https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177033&menu=ultiDatos&idp=1254735976614. (Accessed 25 January 2021).

Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT), 2012. Límites de Exposición Profesional para Agentes Químicos en España 2012.

Kaneko, R., Zaitsu, M., Sato, Y., Kobayashi, Y., 2019. Risk of cancer and longest-held occupations in Japanese workers: a multicenter hospital-based case-control study. Cancer Med 8, 6139–6150. https://doi.org/10.1002/cam4.2499.

Katuwal, S., Martinsen, J.I., Kjaerheim, K., Sparen, P., Tryggvadottir, L., Lynge, E., Weiderpass, E., Pukkala, E., 2018. Occupational variation in the risk of female breast cancer in the Nordic countries. Cancer Causes Control 29, 1027–1038. https://doi.org/10.1007/s10552-018-1076-2.

Kauppinen, T., Heikkilä, P., Plato, N., Woldbæk, T., lenvik, kaare, Hansen, J., Kristjansson, V., Pukkala, E., 2009. Construction of job-exposure matrices for the Nordic occupational cancer study (NOCCA). Acta Oncol. 48, 791–800. https://doi.org/10.1080/02841860902718747.

Kogevinas, M., 2012. El coste del cáncer laboral en España. Rev. Esp. Salud Publica 86, 125–126. https://doi.org/10.1590/S1135-57272012000200001.

Kourmousi, N., Alexopoulos, E.C., 2016. Stress sources and manifestations in a Nationwide sample of pre-primary, primary, and secondary educators in Greece. Frontiers in Public Health 4. https://doi.org/10.3389/fpubh.2016.00073.

Krigbaum, N.Y., Cirillo, P.M., Flom, J.D., McDonald, J.A., Terry, M.B., Cohn, B.A., 2020. In utero DDT exposure and breast density before age 50. Reprod. Toxicol. 92, 85–90. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.11.002.

La Merrill, M., Emond, C., Kim, M.J., Antignac, J.-P., Le Bizec, B., Clément, K., Birnbaum, L.S., Barouki, R., 2013. Toxicological function of adipose tissue: focus on persistent organic pollutants. Environ. Health Perspect. 121, 162–169. https://doi.org/10.1289/ehp.1205485.

Li, T., Li, J., Dai, M., Ren, J., Zhang, H., Mi, Z., Heard, R., Mello-Thoms, C., He, J., Brennan, P., 2018. Mammographic density and associated predictive factors for Chinese women. Breast J. 24, 444–445. https://doi.org/10.1111/tbj.12963.

Lie, J.-A.S., Andersen, A., Kjærheim, K., 2007. Cancer risk among 43 000 Norwegian nurses. Scand. J. Work. Environ. Health 33, 66–73. https://doi.org/10.5271/sjweh.1066.

Llobet, R., Pollán, M., Antón, J., Miranda-García, J., Casals, M., Martínez, I., Ruiz-Perales, F., Pérez-Gómez, B., Salas-Trejo, D., Pérez-Cortés, J.-C., 2014. Semi-automated and fully automated mammographic density measurement and breast cancer risk prediction. Comput. Methods Progr. Biomed. 116, 105–115. https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.01.021.

Loomis, D., Guha, N., Hall, A.L., Straif, K., 2018. Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs. Occup. Environ. Med. 75, 593–603. https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104944.

Lope, V., García-Pérez, J., Pérez-Gómez, B., Pedraza-Flechas, A.M., Alguacil, J., González-Galarzo, M.C., Alba, M.A., van der Haar, R., Cortés-Barragán, R.A., Pedraz-Pingarrón, C., Moreo, P., Santamariña, C., Ederra, M., Vidal, C., Salas-Trejo, D., Sánchez-Contador, C., Llobet, R., Pollán, M., 2018. Occupational exposures and mammographic density in Spanish women. Occup. Environ. Med. 75, 124–131. https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104580.

Lope, V., Pérez-Gómez, B., Sánchez-Contador, C., Santamariña, M.C., Moreo, P., Vidal, C., Laso, M.S., Ederra, M., Pedraz-Pingarrón, C., González-Román, I., García-

López, M., Salas-Trejo, D., Peris, M., Moreno, M.P., Vázquez-Carrete, J.A., Collado, F., Aragonés, N., Pollán, M., DDM-Spain, 2012. Obstetric history and mammographic density: a population-based cross-sectional study in Spain (DDM-Spain). Breast Canc. Res. Treat. 132, 1137–1146. https://doi.org/10.1007/s10549-011-1936-x.

Lope, V., Toribio, M.J., Pérez-Gómez, B., Castelló, A., Mena-Bravo, A., Sierra, M.Á., Lucas, P., Herrán-Vidaurrázaga, M. del C., González-Vizcayno, C., Pino, M.N., Cruz-Campos, I., Roca-Navarro, M.J., Aragonés, N., Romieu, I., Martínez-Cortés, M., Luque de Castro, M.D., Pollán, M., 2019. Serum 25-hydroxyvitamin D and mammographic density in premenopausal Spanish women. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 189, 101–107. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.03.004.

Maskarinec, G., Pagano, I., Lurie, G., Kolonel, L.N., 2006. A longitudinal investigation of mammographic density: the multiethnic Cohort. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 15, 732–739. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0798.

MatEmEsp.org, 2020. Matriz empleo-exposición española. Available at. http://mateme sp.org/. (Accessed 25 January 2021).

Megdal, S.P., Kroenke, C.H., Laden, F., Pukkala, E., Schernhammer, E.S., 2005. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Canc. 41, 2023–2032. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.05.010.

Nazari, S.S., Mukherjee, P., 2018. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. Breast Cancer 25, 259–267. https://doi.org/10.1007/s12282-018-0857-5.

Pedraza-Flechas, A.M., Lope, V., Sánchez-Contador, C., Santamariña, C., Pedraz-Pingarrón, C., Moreo, P., Ederra, M., Miranda-García, J., Vidal, C., Llobet, R., Aragonés, N., Salas-Trejo, D., Pollán, M., Pérez-Gómez, B., 2017. High mammographic density in long-term night-shift workers: DDM-Spain/Var-DDM. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 26, 905–913. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0507.

Peplonska, B., Bukowska, A., Sobala, W., Reszka, E., Gromadzinska, J., Wasowicz, W., Lie, J.A., Kjuus, H., Ursin, G., 2012. Rotating night shift work and mammographic density. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 21, 1028–1037. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0005.

Pollán, M., Gustavsson, P., 1999. High-risk occupations for breast cancer in the Swedish female working population. Am. J. Publ. Health 89, 875–881. https://doi.org/10.2105/AJPH.89.6.875.

Pollán, M., Gustavsson, P., Floderus, B., 2001. Breast cancer, occupation, and exposure to electromagnetic fields among Swedish men. Am. J. Ind. Med. 39, 276–285. https://doi.org/10.1002/1097-0274(200103)39:3<276::aid-ajim1015>3.0.co;2-b.

Pollán, M., Llobet, R., Miranda-García, J., Antón, J., Casals, M., Martínez, I., Palop, C., Ruiz-Perales, F., Sánchez-Contador, C., Vidal, C., Pérez-Gómez, B., Salas-Trejo, D., 2013. Validation of DM-Scan, a computer-assisted tool to assess mammographic density in full-field digital mammograms. SpringerPlus 2, 242. https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-242.

Reynolds, P., Hurley, S.E., Gunier, R.B., Yerabati, S., Quach, T., Hertz, A., 2005. Residential proximity to agricultural pesticide use and incidence of breast cancer in California, 1988–1997. Environ. Health Perspect. 113, 993–1000. https://doi.org/10.1289/ehp.7765.

Rusiecki, J.A., Denic-Roberts, H., Byrne, C., Cash, J., Raines, C.F., Brinton, L.A., Zahm, S. H., Mason, T., Bonner, M.R., Blair, A., Hoover, R., 2020. Serum concentrations of DDE, PCBs, and other persistent organic pollutants and mammographic breast density in Triana, Alabama, a highly exposed population. Environ. Res. 182, 109068. https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.109068.

Snedeker, S.M., 2006. Chemical exposures in the workplace: effect on breast cancer risk among women. AAOHN J. 54, 270–281. https://doi.org/10.1177/216507990605400604.

Teitelbaum, S.L., Britton, J.A., Gammon, M.D., Schoenberg, J.B., Brogan, D.J., Coates, R. J., Daling, J.R., Malone, K.E., Swanson, C.A., Brinton, L.A., 2003. Occupation and breast cancer in women 20-44 years of age (United States). Cancer Causes Control 14, 627–637. https://doi.org/10.1023/a:1025682810900.

Vioque, J., Navarrete-Muñoz, E.-M., Gimenez-Monzó, D., García-de-la-Hera, M., Granado, F., Young, I.S., Ramón, R., Ballester, F., Murcia, M., Rebagliato, M., Iñiguez, C., INMA-Valencia Cohort Study, 2013. Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire among pregnant women in a Mediterranean area. Nutr. J. 12, 26. https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-26.

World Health Organization, 2020. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Available at. https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/. (Accessed 25 January 2021).

Zheng, T., Holford, T.R., Taylor Mayne, S., Luo, J., Hansen Owens, P., Hoar Zahm, S., Zhang, B., Zhang, Y., Zhang, W., Jiang, Y., Boyle, P., 2002. A case-control study of occupation and breast-cancer risk in Connecticut. J. Canc. Epidemiol. Prev. 7, 3–11. https://doi.org/10.1080/14766650252962621.

Supplementary Data

Title of the manuscript: “Occupation, occupational exposures and mammographic density in Spanish women”.

This document includes:

a) **Table S1**, showing occupations with at least 10 women and its association with mammographic density adjusted by age and BMI.
b) **Table S2**, showing the association between mammographic density and occupational agents adjusted by age and BMI.

Supplementary Data, **Table S1**: Association between mammographic density and occupation.

			Exposed vs non-exposed			
Code[a]	Occupation[b]	n	β[c]	(95%CI)	P-val	p-BH[d]
1	Directors and managers	11	0.17	(-9.01; 9.35)	0.971	0.971
2	Technicians and intellectual and scientific professionals	271	-0.82	(-2.88; 1.24)	0.435	0.724
21	Healthcare professionals	19	2.56	(-4.44; 9.57)	0.473	0.788
2121	Non-specialized nurses	11	5.03	(-4.17; 14.22)	0.284	0.796
232	Other teachers and teaching professionals	11	-3.25	(-12.42; 5.92)	0.487	0.698
2329	Teachers and teaching professionals not classified under other headings	10	-2.00	(-11.62; 7.61)	0.683	0.895
24	Professionals in the physical, chemical, mathematical, and engineering sciences	20	0.20	(-6.64; 7.04)	0.954	0.954
246	Technicians engineers (except agricultural, forestry, electrical electronic, and ICT)	10	-3.40	(-13.03; 6.24)	0.489	0.698
26	Specialists in organization of public administration and companies, and in marketing	105	-2.11	(-5.19; 0.97)	0.180	0.703
262	Specialists in organization and administration	102	-2.15	(-5.28; 0.97)	0.177	0.632
2623	Specialists in public administration	97	-2.48	(-5.68; 0.72)	0.128	0.726
282	Sociologists, historians, psychologists, and other professionals in social science	80	1.41	(-2.08; 4.91)	0.428	0.687
2824	Labor and social education professionals	70	1.84	(-1.88; 5.56)	0.333	0.796
29	Culture and entertainment professionals	20	-4.54	(-11.36; 2.29)	0.192	0.703
291	Archivists, librarians, conservatives, and related	19	-6.01	(-13.01; 0.98)	0.092	0.632
2912	Librarians, documentalists, and related	18	-5.93	(-13.12; 1.25)	0.106	0.726
3	Technicians, support professionals	181	0.71	(-1.71; 3.13)	0.563	0.724
31	Science and engineering technicians	16	2.49	(-5.13; 10.11)	0.522	0.805
33	Health technicians and professionals in alternative therapies	16	4.87	(-2.78; 12.52)	0.212	0.703
331	Laboratory health, diagnostic tests, and prosthetics technicians	10	2.95	(-6.67; 12.56)	0.548	0.743
36	Support professionals for administration management; forces and security forces technicians	65	-0.35	(-4.20; 3.50)	0.860	0.936
361	Administrative and specialized assistants	20	-5.78	(-12.60; 1.04)	0.097	0.632
3613	Management and administrative assistants	17	-5.51	(-12.90; 1.89)	0.144	0.726
362	Customs, tax, and related agents that work in tasks of the public administration	45	2.12	(-2.47; 6.72)	0.365	0.687
3622	Support professionals of the public administration of social services	24	2.20	(-4.04; 8.45)	0.489	0.836
3629	Other support professionals of the public administration for inspection and control tasks and similar tasks	13	7.20	(-1.24; 15.63)	0.095	0.836
37	Professionals supporting legal, social, cultural, sports, and related services	68	1.35	(-2.43; 5.1)	0.484	0.788
372	Sports women, trainers, sports activity instructors; recreational activity monitors	47	0.93	(-3.57; 5.43)	0.686	0.818
3723	Sports activities instructors	46	0.98	(-3.57; 5.53)	0.673	0.895
3733	Technicians in art galleries, museums, and libraries	13	6.19	(-2.25; 14.63)	0.151	0.895

Resultados: DM y exposiciones laborales (artículo 1)

		Exposed vs non-exposed				
Code[a]	Occupation[b]	n	β[c]	(95%CI)	P-val	p-BH[d]
38	Information and communication technology technicians	15	-6.21	(-14.08; 1.66)	0.122	0.703
4	Accounting, administrative, and other office employees	646	0.89	(-0.76; 2.54)	0.289	0.724
430	Other administrative employees without public service tasks	628	1.08	(-0.57; 2.73)	0.198	0.632
4309	Administrative employees without public service tasks not classified under other headings	624	1.11	(-0.54; 2.76)	0.187	0.726
5	Catering, personal protection, and sales service workers	76	0.09	(-3.49; 3.67)	0.960	0.971
56	Health care workers in health services	10	1.49	(-8.13; 11.10)	0.762	0.886
583	Building maintenance and cleaning supervisors, supers, and housekeepers	31	-3.86	(-9.37; 1.66)	0.171	0.632
5831	Maintenance and cleaning supervisors in offices, hotels, and other establishments	12	-0.07	(-8.89; 8.74)	0.987	0.987
5833	Building superintendents	19	-6.15	(-13.15; 0.84)	0.085	0.726
59	Protection and security services workers	27	1.12	(-4.78; 7.02)	0.710	0.788
5923	Local policewomen	21	1.41	(-5.25; 8.08)	0.677	0.895
6120	Skilled workers in orchards, greenhouses, nurseries, and gardens	20	-4.79	(-11.62; 2.04)	0.169	0.726
7	Craftswomen and skilled workers in manufacturing and construction industries (except facility and machinery operators)	70	-1.12	(-4.87; 2.63)	0.559	0.724
7899	Officers, operators, and craftswomen of other trades not classified under other headings	69	-1.58	(-5.36; 2.19)	0.411	0.796
9	Elementary occupations	83	-1.27	(-4.71; 2.16)	0.467	0.724
9431	Ordinances	76	-0.96	(-4.54; 2.62)	0.599	0.895

[a] Coded according to the 2011 National Classification of Occupations.

[b] Occupations with at least 10 exposed workers.

[c] Adjusted for age and BMI.

[d] P-value adjusted by Benjamini & Hochberg´s method.

Supplementary Data, **Table S2**: Association between mammographic density and occupational agents.

		Exposed vs non-exposed			
Occupational agent[a]	n	β[b]	(95%CI)	P-val	p-BH[c]
Chemical agents					
Organic dust					
Animal dust	20	-4.79	(-11.62; 2.04)	0.169	0.428
Plant dust	45	-1.95	(-6.55; -2.66)	0.407	0.744
Pulp or paper dust	17	0.49	(-6.92; 7.90)	0.896	0.920
Wood dust	28	-4.80	(-10.58; 0.98)	0.104	0.428
Inorganic mineral dust					
Quartz dust	92	-2.44	(-5.74; 0.85)	0.146	0.428
Other mineral dusts	88	-1.64	(-5.01; 1.72)	0.339	0.744
Metals					
Chromium	69	-1.58	(-5.36; 2.19)	0.411	0.744
Lead	28	-3.81	(-9.59; 1.98)	0.197	0.468
Nickel	69	-1.58	(-5.36; 2.19)	0.411	0.744
Cadmium	69	-1.58	(-5.36; 2.19)	0.411	0.744
Fungicides[f]	29	-5.72	(-11.40; -0.04)	0.049	0.266
Herbicides[g]	29	-5.72	(-11.40; -0.04)	0.049	0.266
Insecticides					
chlorpyrifos, methomyl, pyrethrin	33	-5.66	(-10.99; -0.32)	0.038	0.266
Endosulfan	29	-5.72	(-11.40; -0.04)	0.049	0.266
Engine exhaust					
Diesel engine exhaust	28	1.04	(-4.75; 6.82)	0.726	0.917
Gasoline engine exhaust	25	1.58	(-4.53; 7.70)	0.612	1
Gasoline	20	-4.79	(-11.62; 2.04)	0.169	0.428
Volatile sulfur compounds	20	-4.79	(-11.62; 2.04)	0.169	0.428
Detergents	160	-0.36	(-2.92; 2.19)	0.780	0.920
Oil mists	70	-1.32	(-5.07; 2.44)	0.492	0.774
Physical agents					
Cold	213	-0.90	(-3.16; 1.36)	0.436	0.753
Heat	192	-0.81	(-3.18; 1.55)	0.501	0.774
Low-frequency magnetic fields	797	-0.27	(-1.94; 1.39)	0.748	0.917
Low-frequency magnetic ultrasounds	12	1.00	(-7.79; 9.78)	0.824	0.920
Ultraviolet radiation	95	0.24	(-2.99; 3.46)	0.886	0.920
Ionizing radiation	26	4.23	(-1.78; 10.23)	0.168	0.428
Microbiological agents					
Mold spores	20	-4.79	(-11.62; 2.04)	0.169	0.428
Bacteria of non-human origin	20	-4.79	(-11.62; 2.04)	0.169	0.428

[a] Agents with at least 10 exposed workers.

[b] Adjusted for age and BMI.

[c] P-value adjusted by Benjamini & Hochberg´s method.

5.2. ARTÍCULO 2: DENSIDAD MAMOGRÁFICA Y PROXIMIDAD A INDUSTRIAS

(Jimenez T, et al. Residential proximity to industrial pollution and mammographic density. Sci Total Environ 2022, 829:154578)

Resumen

Antecedentes: La densidad mamográfica (DM), expresada como porcentaje de tejido fibroglandular mamario, es un importante factor de riesgo de cáncer de mama. Nuestro objetivo es investigar la relación entre la DM y la proximidad residencial a industrias contaminantes en mujeres premenopáusicas españolas.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio transversal en una muestra de 1225 mujeres extraídas del estudio DDM-Madrid. Se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple para evaluar la asociación del porcentaje de DM (y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%)) y la proximidad (entre 1 km y 3 km) a industrias incluidas en el Registro Europeo de Emisiones y Transferencias de Contaminantes.

Resultados: Aunque no se encontró ninguna asociación entre la DM y la distancia a todas las industrias en su conjunto, varios sectores industriales mostraron una asociación significativa para algunas distancias: “tratamiento de superficies metálicas y plásticas” (β = 4,98, IC95% = (0,85; 9,12) a ≤1,5 km, y β = 3,00, IC95% = (0,26; 5,73) a ≤2,5 km), “industria química orgánica” (β = 6,73, IC95% = (0,50; 12,97) a ≤1,5 km), “productos farmacéuticos” (β = 4,14, IC95% = (0,58; 7,70) a ≤2 km; β = 3,55, IC95% = (0,49; 6,60) a ≤2,5 km; y β = 3,11, IC95% = (0,20; 6,01) a ≤3 km), y “plantas de tratamiento de aguas residuales urbanas” (β = 8,06, IC95% = (0,82; 15,30) a ≤1 km; β = 5,28, IC95% = (0,49; 10,06) a ≤1,5 km; β = 4,30, IC95% = (0,03; 8,57) a ≤2 km; β = 5,26, IC95% = (1,83; 8,68) a ≤2,5 km; y β = 3,19, IC95% = (0,46; 5,92) a ≤3 km). Además, se observó un aumento significativo de la DM en mujeres cercanas a industrias que emitían determinados contaminantes: amoníaco (β = 4,55, IC95% = (0,26; 8,83) a ≤1,5 km; y β = 3,81, IC95% = (0,49; 7,14) a ≤2 km), diclorometano (β = 3,86, IC95% = (0,00; 7,71) a ≤2 km), etilbenceno (β = 8,96, IC95% = (0,57; 17,35) a ≤3 km) y fenoles (β = 2,60, IC95% = (0,21; 5,00) a ≤2,5 km).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que no hay una relación estadísticamente significativa entre la DM y la proximidad a industrias en su conjunto, aunque detectamos asociaciones con varios sectores industriales y algunos contaminantes específicos, lo que sugiere que la DM podría tener un papel mediador en la carcinogénesis mamaria.

Science of the Total Environment 829 (2022) 154578

Contents lists available at ScienceDirect

Science of the Total Environment

journal homepage: www.elsevier.com/locate/scitotenv

Residential proximity to industrial pollution and mammographic density

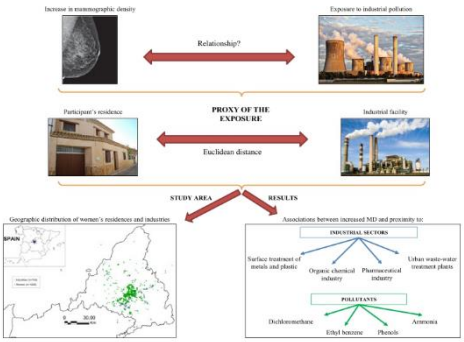
Tamara Jiménez [a], Marina Pollán [b,c], Alejandro Domínguez-Castillo [b], Pilar Lucas [b], María Ángeles Sierra [b,c], Nerea Fernández de Larrea-Baz [b,c], Mario González-Sánchez [b,c], Dolores Salas-Trejo [c,d,e], Rafael Llobet [f], Inmaculada Martínez [d,e], Marina Nieves Pino [g], Mercedes Martínez-Cortés [g], Beatriz Pérez-Gómez [c,h], Virginia Lope [b,c,*], Javier García-Pérez [b,c]

[a] Department of Preventive Medicine, Public Health and Microbiology, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, Spain
[b] Cancer and Environmental Epidemiology Unit, Department of Epidemiology of Chronic Diseases, National Center for Epidemiology, Instituto de Salud Carlos III (Carlos III Institute of Health), Madrid, Spain
[c] Consortium for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health (CIBER en Epidemiología y Salud Pública – CIBERESP), Spain
[d] Valencian Breast Cancer Screening Program, General Directorate of Public Health, Valencia, Spain
[e] Center for Public Health Research CSISP, FISABIO, Valencia, Spain
[f] Institute of Computer Technology, Universitat Politècnica de València, Valencia, Spain
[g] Servicio de Prevención y Promoción de la Salud, Madrid Salud, Ayuntamiento de Madrid, Madrid, Spain
[h] Department of Epidemiology of Chronic Diseases, National Center for Epidemiology, Instituto de Salud Carlos III (Carlos III Institute of Health), Madrid, Spain

HIGHLIGHTS

- First paper analyzing mammographic density (MD) and proximity to industries
- No association between MD and proximity to all industries as a whole
- Increased MD near urban waste-water treatment plants at all distances
- Increased MD near (≤ 2 km) plants releasing ammonia and dichloromethane

GRAPHICAL ABSTRACT



ARTICLE INFO

Article history:
Received 24 November 2021
Received in revised form 25 February 2022
Accepted 11 March 2022
Available online 15 March 2022

Editor: Lotfi Aleya

ABSTRACT

Background: Mammographic density (MD), expressed as percentage of fibroglandular breast tissue, is an important risk factor for breast cancer. Our objective is to investigate the relationship between MD and residential proximity to pollutant industries in premenopausal Spanish women.

Methods: A cross-sectional study was carried out in a sample of 1225 women extracted from the DDM-Madrid study. Multiple linear regression models were used to assess the association of MD percentage (and their 95% confidence intervals (95%CIs)) and proximity (between 1 km and 3 km) to industries included in the European Pollutant Release and Transfer Register.

Abbreviations: MD, mammographic density; BMI, body mass index; EDCs, endocrine disrupting chemicals; IARC, International Agency for Research on Cancer; $PM_{2.5}$, particulate matter <2.5 μm; E-PRTR, European Pollutant Release and Transfer Register; 95%CI, 95% confidence interval; UTM, Universal Transverse Mercator; IQRs, interquartile ranges; SDs, standard deviations; PACs, polycyclic aromatic chemicals; POPs, persistent organic pollutants; SSH, spatial stratified heterogeneity; *p*-int, *p*-value of the interaction; *p*-BHs, *p*-values adjusted by Benjamini & Hochberg's method; PAHs, polycyclic aromatic hydrocarbons; VOCs, volatile organic compounds; PM_{10}, particulate matter with a diameter between 2.5 and 10 μm.

* Corresponding author at: Cancer and Environmental Epidemiology Unit, Department of Epidemiology of Chronic Diseases, National Center for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Avda. Monforte de Lemos, 5, 28029 Madrid, Spain.

E-mail addresses: mpollan@isciii.es (M. Pollán), a.dominguez@isciii.es (A. Domínguez-Castillo), pmlucas@isciii.es (P. Lucas), masierra@isciii.es (M.Á. Sierra), nfernandez@isciii.es (N. Fernández de Larrea-Baz), mariogonzalez@isciii.es (M. González-Sánchez), salas_dol@gva.es (D. Salas-Trejo), rllobet@dsic.upv.es (R. Llobet), martinez_inm@gva.es (I. Martínez), pinoemn@madrid.es (M.N. Pino), martinezcme@madrid.es (M. Martínez-Cortés), bperez@isciii.es (B. Pérez-Gómez), vicarvajal@isciii.es (V. Lope), jgarcia@isciii.es (J. García-Pérez).

http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154578
0048-9697/© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords:
Breast cancer
Breast density
Industries
Pollutants
Residential proximity
DDM-Madrid

Results: Although no association was found between MD and distance to all industries as a whole, several industrial sectors showed significant association for some distances: "surface treatment of metals and plastic" (β = 4.98, 95%CI = (0.85; 9.12) at ≤1.5 km, and β = 3.00, 95%CI = (0.26; 5.73) at ≤2.5 km), "organic chemical industry" (β = 6.73, 95%CI = (0.50; 12.97) at ≤1.5 km), "pharmaceutical products" (β = 4.14, 95%CI = (0.58; 7.70) at ≤2 km; β = 3.55, 95%CI = (0.49; 6.60) at ≤2.5 km; and β = 3.11, 95%CI = (0.20; 6.01) at ≤3 km), and "urban waste-water treatment plants" (β = 8.06, 95%CI = (0.82; 15.30) at ≤1 km; β = 5.28; 95%CI = (0.49; 10.06) at ≤1.5 km; β = 4.30, 95%CI = (0.03; 8.57) at ≤2 km; β = 5.26, 95%CI = (1.83; 8.68) at ≤2.5 km; and β = 3.19, 95%CI = (0.46; 5.92) at ≤3 km). Moreover, significant increased MD was observed in women close to industries releasing specific pollutants: ammonia (β = 4.55, 95%CI = (0.26; 8.83) at ≤1.5 km; and β = 3.81, 95%CI = (0.49; 7.14) at ≤2 km), dichloromethane (β = 3.86, 95%CI = (0.00; 7.71) at ≤2 km), ethylbenzene (β = 8.96, 95%CI = (0.57; 17.35) at ≤3 km), and phenols (β = 2.60, 95%CI = (0.21; 5.00) at ≤2.5 km).
Conclusions: Our results suggest no statistically significant relationship between MD and proximity to industries as a whole, although we detected associations with various industrial sectors and some specific pollutants, which suggests that MD could have a mediating role in breast carcinogenesis.

1. Introduction

Breast cancer is a priority public health problem, since it is the most diagnosed tumor both worldwide (Sung et al., 2021) and in Spain, where 34,088 new cases were estimated in 2020 (12% of all cancer cases) (Ferlay et al., 2020). It also represents the leading cause of cancer death in Spanish women, with 6355 confirmed deaths in 2019 (15% of all cancer deaths) (Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), 2019).

Percent mammographic density (MD), defined as the percentage of mammography occupied by radiologically dense fibroglandular tissue, is one of the main risk factors for breast cancer (Boyd et al., 2007). In fact, an increase of 13% in breast cancer risk has been estimated for every 10% increase in MD percentage, according to the meta-analysis published by Bond-Smith and Stone (Bond-Smith and Stone, 2019).

Although MD has a strong non-modifiable genetic component, several studies have observed that this phenotype is also influenced by several non-genetic factors, many of them hormone-related. Specifically, MD decreases with age, with body mass index (BMI), with parity, and with menopause transition, while the use of hormone replacement therapy, particularly treatments that combine estrogen and progesterone, seems to increase density (Assi et al., 2012; Huo et al., 2014).

Environmental influences (including physical environmental exposures, air pollution, or exposure to toxic substances, such as carcinogens, endocrine disrupting chemicals (EDCs), and other pollutants) can lead to breast cancer development (Assi et al., 2012; Huo et al., 2014; Namin et al., 2021; Vieira et al., 2020; Wu et al., 2021). Particularly, EDCs produce alterations in the endocrine system through diverse mechanisms and toxic effects occur with very low concentrations (Vilela et al., 2018). Many of these EDCs are estrogenic substances able to alter the development of the mammary glands and to increase the risk of having a higher MD (Gore et al., 2015; Siddique et al., 2016).

On the other hand, the International Agency for Research on Cancer (IARC) has classified outdoor air pollution as carcinogenic to humans (IARC group I) (International Agency for Research on Cancer, 2016; Loomis et al., 2013). The main sources of air pollution are transportation, power generation, industrial activity, biomass combustion, and domestic heating and cooking. These sources emit a wide variety of agents or mixtures classified as carcinogenic to humans by the IARC (International Agency for Research on Cancer, 2016). Despite the methodological limitations of epidemiological studies, there is evidence that long-term exposure to ambient air pollution may be associated with higher breast cancer risk (Andersen et al., 2017; Lemarchand et al., 2021; Zeinomar et al., 2020), but it is uncertain to what extent and whether this association could be mediated by MD. On the other hand, the possible role of outdoor air pollution on MD has been less studied, and the results are inconsistent: whereas some studies have not detected an association with exposure to traffic-related pollutants (DuPre et al., 2017; Huynh et al., 2015), other authors have reported an association with exposure to particulate matter <2.5 μm ($PM_{2.5}$), ozone, and airborne metals (White et al., 2019; Yaghjyan et al., 2017). Some air pollutants are known to exhibit endocrine-disrupting properties, including xenoestrogens capable of altering mammary gland development and increasing the risk of higher MD (Gore et al., 2015; Rodgers et al., 2018; Siddique et al., 2016). It has also been observed that certain outdoor air pollutants, such as $PM_{2.5}$, can reduce the involution of terminal duct lobular units of the normal breast and, as a consequence, increase MD (Niehoff et al., 2020).

Regarding industrial pollution in particular, living near these facilities involves daily exposure to potentially carcinogenic agents that could also alter MD. In fact, occupational exposure to some of these substances – such as pesticides, perchloroethylene, aliphatic/alicyclic hydrocarbon solvents, volatile sulfur compounds, gasoline or some heavy metals – has been associated with differences in MD in occupational studies previously published by our group (Jiménez et al., 2021; Lope et al., 2018). We have also previously reported an increased breast cancer risk among women living near specific industrial plants (García-Pérez et al., 2018).

In the EU, the European Pollutant Release and Transfer Register (E-PRTR) (European Environment Agency, 2022) provides information about industrial pollutants released to both air and water (Directive 2010/75/EU) making it possible to estimate the exposure to different industrial carcinogens (Slavik et al., 2018). This source of information has been already used in our context, showing higher cancer mortality in people living near industrial facilities compared to non-industrialized areas (Fernández-Navarro et al., 2017). However, to our knowledge, no epidemiologic studies have been conducted to evaluate the association between MD, an intermediate effect marker of breast cancer, and residential proximity to industrial exposures using individual data.

The present study aims to evaluate the association between residential proximity to pollutant industries and MD in Spanish premenopausal women.

2. Materials and methods

2.1. Study population and data collection

We designed a cross-sectional study using the population of the DDM-Madrid study (Lope et al., 2020, 2019). Briefly, from June 2013 to May 2015 a total of 1466 premenopausal women between 39 and 50 years were recruited from the Madrid Medical Diagnostic Center (*Madrid Salud*) in the context of their routine work medical checkups. The participation rate was 88%. After excluding 241 women with lack of information in some key covariates, the final sample size included 1225 participants. Women underwent mammograms and answered a standardized epidemiological questionnaire on sociodemographic data, lifestyle habits, personal and family medical history, gynecological, obstetric and work information, and residential history. Participants also completed a validated 117-item food frequency questionnaire that included eating habits during the previous 12 months (Vioque et al., 2013), and their height and weight were measured by the interviewers using a certified scale. DDM-Madrid study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki guidelines and was approved by the Ethics and Animal Welfare Committee of the Carlos

III Institute of Health. All participants signed an informed consent form. Further details regarding the study design have been previously published (Lope et al., 2020, 2019).

The craniocaudal and mediolateral oblique views of the left and right breast mammograms of each participant were collected and anonymized, excluding analogical mammograms. MD percentage from the craniocaudal mammogram of the left breast was measured by an experienced radiologist using the DM-Scan computer tool, a free semi-automated software (https://www.iti.es/en/dmscan/) that quantifies MD in full-field digital images with high reproducibility and validity (Llobet et al., 2014; Pollán et al., 2013). To assess the internal consistency of the radiologist, a pilot study was carried out with 100 participants whose mammograms were duplicated, obtaining an intraclass correlation coefficient of 0.87 (95% confidence interval (95%CI) = (0.82; 0.92)) between the first and the second reading.

Data on industrial pollutant sources included in the E-PRTR were obtained from the Spanish Ministry for the Ecological Transition and the Demographic Challenge (Spanish Ministry for the Ecological Transition and the Demographic Challenge, 2022). For each industrial installation, we obtained information related to industrial activity, amounts of pollutant emissions, and geographical location, previously geocoded into Universal Transverse Mercator (UTM) ED50 zone 30 N (EPSG:23030) and subsequently validated (García-Pérez et al., 2019). The 154 industries located in the study area (see Fig. 1) were classified into one of the 18 categories of industrial sectors (see Supplementary Data, Table S1).

The epidemiological questionnaire included information about each woman's last residence. Locations were geocoded into UTM ED50 zone 30 N using Google Earth Pro.

2.2. Statistical analysis

Descriptive characteristics of the participants were presented with absolute values and percentages. MD, according to these characteristics, was described by medians and interquartile ranges (IQRs), and by arithmetic means, with their 95%CIs and standard deviations (SDs).

We used multivariable linear regression models to study the association of MD with proximity to industries and pollutants (including carcinogens and EDCs), in which the response variable was the percentage of MD. A total of five analyses, including these regression models, were performed to estimate β coefficients and 95%CIs. All models were adjusted for potential confounders at an individual level: age (continuous variable), energy intake (continuous), BMI (continuous), educational level (primary school or less, secondary school, university graduate), number of children (nulliparous, 1, 2, >2 children), family history of breast cancer (none, second degree only, first degree), previous breast biopsies (yes, no), alcohol consumption (never, <10 g/d, ≥10 g/d), smoking status (never, former smoker, current smoker), and use of oral contraceptives (never, past use, current use). These confounders were included because they are associated, with more or less evidence, with MD (Assi et al., 2012), could be related to proximity to industrial facilities (García-Pérez et al., 2018), and are common confounders in studies associating this biomarker with environmental exposures (García-Pérez et al., 2018; Jiménez et al., 2021).

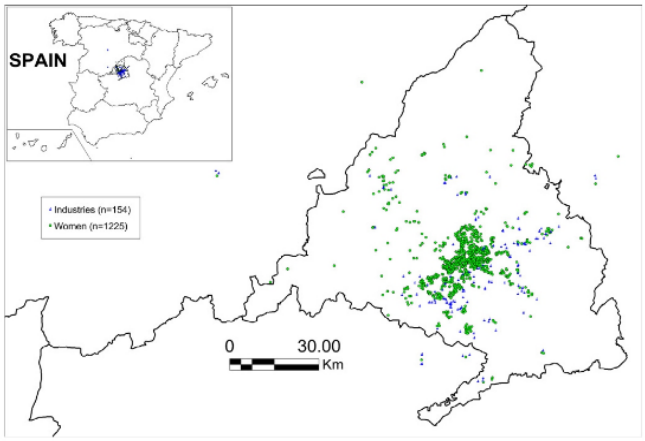


Fig. 1. Map with the geographic distribution of industries and women's residences.

The shortest distances between women's residences and industrial facilities were calculated and, for the first four analyses, we took into account several distances 'd' (between 1 and 3 km increasing every 0.5 km) for the proximity ("exposure") variable (women living at ≤'d' km), with the same reference area for all the models, consisting in women living at >3 km from any industry:

1) First analysis: relationship between MD and proximity to all industries as a whole (an independent model for each distance).
2) Second analysis: MD and proximity to industries by categories of industrial sectors (an independent model for each industrial sector and distance).
3) Third analysis: MD and proximity to industries releasing groups of carcinogens and EDCs. Carcinogens were classified by IARC as carcinogenic (group 1), probably carcinogenic (group 2A) and possibly carcinogenic (group 2B) to humans. EDCs were classified according to the United Nations Environment Program and World Health Organization as pesticides, metals, polycyclic aromatic chemicals (PACs), persistent organic pollutants (POPs), plasticizers, and other solvents (an independent model for each group of pollutants (carcinogens and EDCs) and distance).
4) Fourth analysis: MD and proximity to industries releasing specific pollutants (including EDCs, carcinogens, and other toxic substances) (an independent model for each specific pollutant and distance).

In brief, each distance and type of analysis (all industries as a whole, industrial sector, group of pollutants or specific pollutant) corresponded to a single exposure variable categorized into two categories or strata: "near", if the women lived at ≤'d' km of the industrial facility belonging to the analysis of interest, and "far" or reference, if the women lived at >3 km of any industry.

For the fifth analysis, we studied the risk gradient (assessment of the existence of radial effects near industrial installations), a) for all industries as a whole (a single model), b) by industrial sector (an independent model for each industrial sector), c) by groups of carcinogens and EDCs (and independent model for each group of pollutants (carcinogens and EDCs)), and d) by specific pollutant (an independent model for each pollutant). With the purpose of assessing the existence of radial effects near industrial plants (rise in β coefficient of the model with increasing proximity to industries), the proximity ("exposure") variable was categorized in concentric rings — [0–1 km], (1–1.5 km], (1.5–2 km], (2–2.5 km], (2.5–3 km], and (3–30 km] as a reference—, and included in the models as a continuous variable.

Moreover, we adjusted *p*-values by controlling the expected proportion of false positives (False Discovery Rate) to take into account the problem of multiple comparisons (Benjamini and Hochberg, 1995).

Finally, possible effect modifications between covariates were tested using the Likelihood Ratio Test to compare the final model with a model that also included an interaction term between the exposure variable for each distance and the corresponding explanatory variable.

All analyses were performed using R 3.3.2 software.

2.3. Factor detector method

With the purpose of measuring the possible spatial stratified heterogeneity (SSH) of the MD explained by the proximity ("exposure") variable and the potential confounders included in the models, we used the factor detector *q*-statistic proposed by Wang et al. (Wang et al., 2010, 2016), and implemented in the package 'geodetector' (version 1.0-4) in the R software (The Comprehensive R Archive Network, 2020). SSH is a concept

referred to the fact that within-strata variance of a variable is lower than the between-strata variance, and the *q*-statistic value is within the [0–1] interval (0, if a spatial stratification of heterogeneity is not statistically significant, and 1, if there is a perfect spatial stratification of heterogeneity).

3. Results

3.1. Characteristics of the study population

Results obtained are based on 1225 women, whose geographic distribution is shown in Fig. 1 and main characteristics are presented in Table 1. Mean age of the participants was 44 years. Most of them attended university (61.4%) and had two children or more (52.1%). 31.4% of the participants were obese or overweight, 10.8% had previous biopsies, 7.1% had at least one first-degree relative with breast cancer, and 3.1% were taking oral contraceptives. The average caloric consumption was 1981.23 kcal/day. Finally, 39.4% of the participants never smoked and 20.2% never drank. Mean MD was 34.82% (95%CI = (33.85; 35.79)) and median MD was 32.70% (IQR = 24.78), being particularly higher in women with lower BMI, nulliparous, with previous breast biopsies, and in women who never used oral contraceptives.

3.2. MD and proximity to all industries as a whole

Participants living closer to any facility showed higher MD, with β coefficients that ranged from 1.04 (at ≤3 km) to 1.95 (at ≤1.5 km), although the results were not statistically significant (Table 2).

Interactions between the exposure variable for each distance and potential confounders were tested (see Supplementary Data, Table S2), showing no statistically significant *p*-values of the interaction (*p*-int), with the exception of 'Family history of breast cancer' at ≤1.5 km (*p*-int = 0.043) and ≤3 km (*p*-int = 0.020): in the case of 1.5 km, MD displayed different effects in women who had no family history of breast cancer (β = 3.14, 95%CI = (0.38; 5.90)), second degree only (β = −3.58, 95%CI = (−10.09; 2.92)), and first degree (β = 2.27, 95%CI = (−7.64; 12.18)); and in the case of 3 km, MD also displayed different effects in women who had no family history of breast cancer (β = 2.36, 95%CI = (0.33; 4.38)), second degree only (β = −2.46, 95%CI = (−7.37; 2.46)), and first degree (β = −3.64, 95%CI = (−10.71; 3.43)) (data not shown).

3.3. MD and proximity to industries by industrial sector

Regarding the exposure to each industrial sector, we observed a statistically significant (*p*-value < 0.05) increased MD in women living near

Table 1
Descriptive characteristics of the participants and mammographic density percentage according to women's characteristics.

Characteristic	n (%)	Mammographic density (%)		
		Median (IQR[a])	Mean (95%CI)	SD[b]
Total	1225 (100.0)	32.70 (24.78)	34.82 (33.85; 35.79)	17.28
Age (years)				
<45	654 (53.4)	34.47 (25.43)	36.14 (34.82; 37.46)	17.22
≥45	571 (46.6)	31.27 (24.25)	33.30 (31.89; 34.72)	17.24
Education				
Primary school or less	52 (4.2)	30.51 (30.46)	31.33 (26.42; 36.24)	18.05
Secondary school	421 (34.4)	31.85 (24.95)	33.40 (31.82; 34.99)	16.61
University graduate	752 (61.4)	34.23 (24.98)	35.85 (34.60; 37.11)	17.54
Body mass index (kg/m^2)				
<18.5	20 (1.6)	42.51 (20.61)	41.74 (33.84; 49.64)	18.03
18.5–24.9	821 (67.0)	37.87 (24.67)	39.12 (37.98; 40.26)	16.64
25–29.9	278 (22.7)	25.93 (19.48)	27.53 (25.84; 29.23)	14.41
≥30	106 (8.7)	18.12 (16.10)	19.35 (16.80; 21.89)	13.37
Number of children				
0	306 (25.0)	36.40 (27.90)	37.86 (35.82; 39.90)	18.20
1	280 (22.9)	33.50 (25.67)	35.81 (33.68; 37.95)	18.23
2	576 (47.0)	31.93 (22.94)	33.00 (31.67; 34.33)	16.26
>2	63 (5.1)	30.00 (18.45)	32.32 (28.55; 36.10)	15.29
Previous breast biopsies				
No	1093 (89.2)	31.82 (23.92)	33.94 (32.93; 34.95)	17.07
Yes	132 (10.8)	41.22 (26.77)	42.14 (39.17; 45.10)	17.41
Family history of breast cancer				
None	946 (77.2)	33.05 (25.07)	35.00 (33.91; 36.08)	17.07
Second degree only	192 (15.7)	32.03 (23.60)	34.73 (32.15; 37.31)	18.27
First degree	87 (7.1)	32.57 (24.48)	33.11 (29.43; 36.78)	17.48
Energy intake (kcal/day)[c]				
<1674.8	408 (33.3)	31.23 (24.96)	33.68 (31.98; 35.37)	17.47
1674.8–2151.1	409 (33.4)	34.61 (23.42)	35.74 (34.07; 37.40)	17.18
>2151.1	408 (33.3)	32.62 (26.13)	35.04 (33.38; 36.71)	17.18
Use of oral contraceptives				
Never	473 (38.6)	35.50 (26.38)	36.70 (35.08; 38.31)	17.92
Past use	714 (58.3)	32.15 (24.37)	33.79 (32.55; 35.02)	16.82
Current use	38 (3.1)	29.72 (14.75)	30.89 (25.82; 35.96)	15.94
Tobacco consumption				
Never	483 (39.4)	33.30 (25.67)	35.54 (33.96; 37.13)	17.74
Former smoker	429 (35.0)	33.33 (23.99)	34.57 (32.99; 36.16)	16.74
Current smoker	313 (25.6)	31.46 (25.07)	34.04 (32.13; 35.96)	17.31
Alcohol consumption (g/day)				
Never	248 (20.2)	32.05 (25.54)	34.07 (31.89; 36.26)	17.56
<10	802 (65.5)	32.81 (24.72)	34.98 (33.79; 36.18)	17.30
≥10	175 (14.3)	33.58 (25.18)	35.14 (32.64; 37.63)	16.87

[a] Interquartile range.
[b] Standard deviation.
[c] Variable in tertiles.

Table 2
Association between mammographic density and distance to all industries as a whole.

Distance	n	β[a]	95%CI
Reference (>3 km)	499	–	–
≤3 km	726	1.04	(−0.74; 2.82)
≤2.5 km	606	1.29	(−0.58; 3.17)
≤2 km	439	1.34	(−0.70; 3.38)
≤1.5 km	270	1.95	(−0.43; 4.34)
≤1 km	120	1.87	(−1.35; 5.08)

[a] β coefficients estimated from various multiple linear regression models (an independent model for each distance), adjusted for age, education, body mass index, number of children, oral contraceptives use, previous breast biopsies, family history of breast cancer, smoking, energy intake, and alcohol consumption.

installations belonging to the following sectors (see Fig. 2): "surface treatment of metals and plastic" (β = 4.98, 95%CI = (0.85; 9.12) at ≤1.5 km; and β = 3.00, 95%CI = (0.26; 5.73) at ≤2.5 km), "organic chemical industry" (β = 6.73, 95%CI = (0.50; 12.97) at ≤1.5 km), "pharmaceutical products" (β = 4.14, 95%CI = (0.58; 7.70) at ≤2 km; β = 3.55, 95%CI = (0.49; 6.60) at ≤2.5 km; and β = 3.11, 95%CI = (0.20; 6.01) at ≤3 km), and "urban waste-water treatment plants" (β = 8.06, 95%CI = (0.82; 15.30) at ≤1 km; β = 5.28; 95%CI = (0.49; 10.06) at ≤1.5 km; β = 4.30, 95%CI = (0.03; 8.57) at ≤2 km; β = 5.26, 95%CI = (1.83; 8.68) at ≤2.5 km; and β = 3.19, 95%CI = (0.46; 5.92) at ≤3 km).

Other results of interest, for *p*-value < 0.1, are referred to the following sectors (see Supplementary Data, Table S1): "surface treatment of metals and plastic" at ≤2 km (β = 3.22) and ≤ 3 km (β = 2.10), "mining industry" at ≤2.5 km (β = 10.55), "ceramic" at ≤3 km (β = 6.45), "organic chemical industry" at ≤2.5 km (β = 3.26) and ≤ 3 km (β = 3.00), and "hazardous waste" at ≤3 km (β = 5.65). When we observed the *p*-values adjusted by Benjamini & Hochberg's method (*p*-BHs), the sectors that showed *p*-BH < 0.2 were the following: 'surface treatment of metals and plastic' (at ≤1.5 km and ≤ 2.5 km), 'organic chemical industry' (at ≤1.5 km), 'pharmaceutical products' (at ≤2.5 km), and 'urban waste-water treatment plants' (at ≤1.5 km and ≤ 2.5 km).

3.4. MD and proximity to industries by groups of carcinogens and EDCs

In the analysis of the association between MD and industries releasing groups of IARC-carcinogens and EDCs (Table 3), no statistically significant increased MD was detected, for *p*-value<0.05, although most of the point estimates showed positive associations, except for plasticizers. When considering *p*-value<0.1 as the limit for statistical significance, women exposed to group 2B carcinogens showed an increased MD (β = 2.59, 95%CI = (−0.02; 5.20) at ≤2.5 km; and β = 2.15, 95%CI = (−0.24; 4.54) at ≤3 km). Detailed information about amounts of carcinogens and EDCs discharged by each industrial sector is provided in Supplementary Data, Table S3.

3.5. MD and proximity to industries by specific pollutant

When analyzing the relationship between MD and proximity to industries that release specific pollutants (Fig. 3) we found a statistical association in women living close to industries releasing ammonia (β = 4.55, 95%CI = (0.26; 8.83) at ≤1.5 km); and β = 3.81, 95%CI = (0.49; 7.14) at ≤2 km), dichloromethane (β = 3.86, 95%CI = (0.00; 7.71) at ≤2 km), ethylbenzene (β = 8.96, 95%CI = (0.57; 17.35) at ≤3 km), and phenols (β = 2.60, 95%CI = (0.21; 5.00) at ≤2.5 km).

Other results of interest, for *p*-value < 0.1, are referred to the following specific pollutants (see Supplementary Data, Table S4): chemical oxygen demand at ≤1.5 km (β = 2.25); cyanides at ≤3 km (β = 2.46); dichloromethane at ≤2.5 km (β = 3.18) and at ≤3 km (β = 2.85); ethylbenzene at ≤2.5 km (β = 8.53); ethylene oxide at ≤1.5 km (β = 6.40); halogenated organic compounds at ≤2.5 km (β = 1.95); nitrous oxide at ≤2.5 km (β = 2.57); phenols at ≤2 km (β = 2.48); sulfur hexafluoride at ≤1.5 km (β = 6.40); toluene at ≤2 km (β = 3.22), at ≤2.5 km (β = 2.73), and at ≤3 km (β = 2.37); total organic carbon at ≤1.5 km (β = 2.21); total organic carbon (air) at ≤2 km (β = 2.31); total phosphorus at ≤1.5 km (β = 2.21), at ≤2.5 km (β = 1.97), and at ≤3 km (β = 1.56); trichloromethane at ≤2.5 km (β = 2.91) and at ≤3 km (β = 2.76); and xylenes at ≤3 km (β = 5.68).

3.6. Risk gradient analysis

Finally, risk gradient analysis (Supplementary Data, Table S5) showed an increased MD with increasing proximity to facilities (for *p*-trend < 0.05) in the sectors of "surface treatment of metals and plastic" (*p*-trend = 0.043), and "urban waste-water treatment plants" (p-trend = 0.009). Moreover, for *p*-trend < 0.1, the industrial sectors of "organic chemical industry" (*p*-trend = 0.052), and "pharmaceutical products" (*p*-trend = 0.052), and facilities releasing ammonia (*p*-trend = 0.073), dichloromethane (*p*-trend = 0.096), and ethylbenzene (*p*-trend = 0.068) showed positive radial effects.

3.7. SSH test (factor detector method)

The factor detector showed no statistically significant SSH between MD and the exposure variable for all the distances. In the analysis between MD and proximity to all industries as a whole, the *q*-statistic values were: 0.00319 (*p*-value = 0.289) at ≤1 km, 0.00161 (*p*-value = 0.299) at ≤1.5 km, 0.00153 (*p*-value = 0.232) at ≤2 km, 0.00061 (*p*-value = 0.420) at ≤2.5 km, and 0.00103 (*p*-value = 0.284) at ≤3 km. In the risk gradient analysis for all industries as a whole, with the exposure variable categorized in concentric rings and included in the model as a continuous variable, the SSH test yielded a *q*-statistic value of 0.00344 (*p*-value = 0.679) (data not shown).

Regarding the potential confounders, the factor detector revealed statistically significant SSH of the MD for the following distances and covariates (see Supplementary data, Table S6), where the contribution of each variable to the variability of MD was ranked by the *q*-statistic (*p*-value < 0.05) as follows: a) for distance ≤1 km: BMI (23.72%) > Previous breast biopsies (2.62%); b) for distance ≤1.5 km: BMI (23.40%) > Previous breast biopsies (2.20%); c) for distance ≤2 km: BMI (23.71%) > Previous breast biopsies (2.78%); d) for distance ≤2.5 km: BMI (23.55%) > Previous breast biopsies (2.47%) > Number of children (1.35%); and e) for distance ≤3 km: BMI (23.66%) > Previous breast biopsies (2.17%) > Number of children (1.48%). These results suggest that BMI, previous breast biopsies, and number of children could explain the SSH of the MD.

4. Discussion

In summary, our results suggest no association between an increased MD in the environs of all the industries as a whole. However, in the analysis by industrial sector, an association between higher MD and proximity to urban waste-water treatment plants was found for all distances, including the risk gradient analysis. Moreover, some potential associations with industrial sectors and pollutants have been detected in relation to specific distances:

a) industrial facilities belonging to "surface treatment of metals and plastic" (1.5 and 2.5 km), "organic chemical industry" (1.5 km), and "pharmaceutical industry" (2, 2.5, and 3 km); and,
b) industrial facilities releasing ammonia (1.5 km), dichloromethane (2 km), ethylbenzene (3 km), and phenols (2.5 km).

To our knowledge, this is the first study that analyses the proximity to industrial facilities by industrial sector, groups of carcinogens and EDCs, and individual pollutants and its relation with MD. These novel results represent a good source of new hypotheses about the possible biological mechanisms that mediate the relationship, as yet unknown, between industrial pollution and breast cancer risk. Industrial pollution is particularly important inasmuch as several studies have found some evidence that industrial

Resultados: DM y proximidad a industrias (artículo 2)

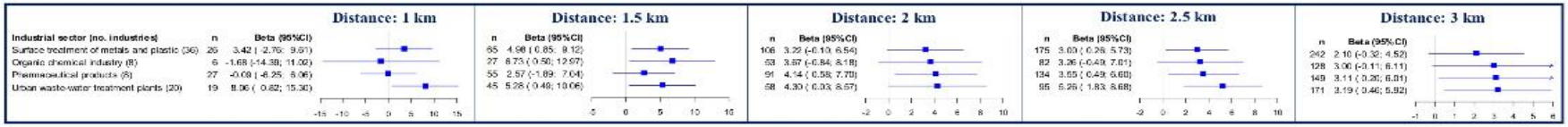


Fig. 2. Association between mammographic density and residential proximity to industries by categories of industrial sectors, with statistically significant results and a number of women ≥ 5.

Table 3
Association between mammographic density and residential proximity to industries releasing groups of carcinogens and EDCs.

Groups of pollutants (no. industries)	Women residing at ≤1 km			Women residing at ≤1.5 km			Women residing at ≤2 km			Women residing at ≤2.5 km			Women residing at ≤3 km		
	n	β[a]	95%CI	n	β[a]	95%CI	n	β[a]	95%CI	n	β[a]	95%CI	n	β[a]	95%CI
IARC groups[b]															
Group 1 (98)	81	1.62	(−2.15; 5.39)	212	1.47	(−1.10; 4.04)	375	1.50	(−0.63; 3.64)	544	1.11	(−0.80; 3.03)	646	1.01	(−0.82; 2.84)
Group 2A (37)	44	0.51	(−4.38; 5.40)	102	1.43	(−2.01; 4.86)	194	1.65	(−1.00; 4.30)	306	1.24	(−1.04; 3.52)	370	1.21	(−0.96; 3.39)
Group 2B (24)	38	−1.10	(−6.28; 4.08)	82	1.68	(−2.01; 5.37)	139	2.44	(−0.54; 5.41)	203	2.59	(−0.02; 5.20)	257	2.15	(−0.24; 4.54)
EDCs groups[c]															
Metals (50)	35	3.64	(−1.89; 9.18)	84	1.46	(−2.28; 5.20)	172	0.73	(−2.04; 3.51)	274	0.87	(−1.48; 3.22)	362	0.98	(−1.21; 3.16)
Pesticides (2)	0	–	–	1	8.26	(−22.48;38.99)	3	0.85	(−17.24; 18.94)	9	3.15	(−7.20; 13.49)	16	1.25	(−6.54; 9.04)
PACs (20)	26	1.74	(−4.50; 7.97)	72	2.87	(−1.03; 6.77)	133	1.07	(−1.94; 4.09)	202	1.88	(−0.72; 4.48)	291	1.50	(−0.81; 3.80)
Plasticizers (3)	2	−7.13	(−28.85; 14.58)	5	0.95	(−13.11; 15.00)	8	−3.43	(−14.61; 7.74)	16	−3.86	(−11.89; 4.17)	25	−1.86	(−8.26; 4.55)
POPs (26)	17	2.20	(−5.44; 9.85)	42	1.93	(−3.06; 6.93)	96	0.34	(−3.09; 3.77)	160	0.71	(−2.12; 3.54)	236	0.56	(−1.92; 3.03)
Other solvents (19)	31	0.60	(−5.12; 6.33)	76	1.93	(−1.95; 5.80)	131	2.20	(−0.86; 5.27)	204	2.02	(−0.58; 4.61)	250	1.83	(−0.59; 4.25)

[a] β coefficients estimated from various multiple linear regression models (an independent model for each group of pollutants and distance), adjusted for age, education, body mass index, number of children, oral contraceptives use, previous breast biopsies, family history of breast cancer, smoking, energy intake, and alcohol consumption.

[b] IARC carcinogenic classification: Group 1: carcinogenic to humans (arsenic and compounds, cadmium and compounds, chromium and compounds, nickel and compounds, PCDD + PCDF (dioxins + furans), polychlorinated biphenyls, benzene, ethylene oxide, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), particulate matter (PM_{10}), total suspended particulate matter, and benzo(*a*)pyrene); Group 2A: probably carcinogenic to humans (lead and compounds, and dichloromethane); Group 2B: possibly carcinogenic to humans (hexachlorobenzene, trichloromethane, ethylbenzene, naphthalene, di-(2-ethyl hexyl) phthalate, cobalt and compounds, benzo(*b*)fluoranthene, benzo(*k*)fluoranthene, and indeno(1,2,3-*cd*)pyrene).

[c] Metals (arsenic and compounds, cadmium and compounds, mercury and compounds, lead and compounds, organotin compounds, and manganese); Pesticides (organotin compounds); PACs: polycyclic aromatic chemicals (anthracene, ethylene oxide, naphthalene, PAHs, fluoranthene, benzo(*g,h,i*)perylene, benzo(*a*)pyrene, benzo(*b*)fluoranthene, benzo(*k*)fluoranthene, and indeno(1,2,3-*cd*)pyrene); Plasticizers (C_{10-13}-chloroalkanes, and di-(2-ethyl hexyl) phthalate); POPs: persistent organic pollutants (hexachlorobenzene, PCDD + PCDF (dioxins + furans), polychlorinated biphenyls, organotin compounds, PAHs, benzo(*a*)pyrene, benzo(*b*)fluoranthene, and benzo(*k*)fluoranthene); Other solvents (dichloromethane, benzene, ethylbenzene, toluene, xylenes, *p*-xylene, *o*-xylene, and *m*-xylene).

emissions have a detrimental impact on human health, in relation to increased death rates, decreased life expectancy, induction of neurodegenerative and neurological diseases, mortality non-accidental and cardiac diseases, and a higher incidence and mortality from cancers in adult population and children (Bauleo et al., 2019; Fernández-Navarro et al., 2017; Ortega-García et al., 2017; Peters et al., 2021; Rahman et al., 2021; Rajagopalan and Landrigan, 2021; Siddique and Kiani, 2020).

Some previous studies have assessed the relationship between proximity to industrial installations and risk of breast cancer (García-Pérez et al., 2018; Pan et al., 2011; VoPham et al., 2020). With respect to MD, to date, the only studies that have evaluated environmental exposures have focused on air pollution in general (not specifically industrial pollution), with inconsistent results: some authors found an increased MD in women living in urbanized areas (Emaus et al., 2014) or in women exposed to ambient air pollutants, such as $PM_{2.5}$ (Yaghjyan et al., 2017), or to certain metals, such as lead and cobalt (White et al., 2019). Conversely, other authors did not find any relationship between MD and traffic-related air pollution exposure (DuPre et al., 2017; Huynh et al., 2015).

4.1. Results about industrial sectors

The relationship between industries and MD has not been previously studied, but their relation with breast cancer is growing today. With respect to industries pertaining to the "surface treatment of metals and plastic" sector, they use metalworking fluids and mineral oils, many of them carcinogens and/or EDCs, which have been related to an increased risk of breast cancer in several occupational studies (Brophy et al., 2012; Garcia et al., 2018; Thompson et al., 2005). In our study, we found a higher MD in women living close to these installations, as well as a positive radial effect in the gradient analysis. Moreover, taking into account that our participants did not work in the metal industry (Jiménez et al., 2021), this result could support the hypothesis of an environmental exposure pathway in relation to MD, rather than an occupational one.

Regarding "urban waste-water treatment plants", there are no epidemiological studies analyzing breast cancer risk in women residing near this type of installations. Only a Tunisian study, focused on hospital wastewaters (as a proxy of urban waste-water), found that wastewater samples containing EDCs induced proliferation of the human breast cancer cell line MDA-231 (Nasri et al., 2017), which could be related to risk of breast cancer. Our results in relation to MD were consistent, since all the distances explored in the analysis by industrial sector as well as the gradient analysis showed statistically significant increased MD. Although, according to the E-PRTR information, the plants in our study belonging to this sector did not emit carcinogens or EDCs (see Supplementary Data, Table S3), it is known that the effluents of municipal sewage treatment plants may contain potential carcinogens and EDCs (Schilirò et al., 2009; Torretta, 2012; Wang et al., 2003).

In connection with the pharmaceutical industrial sector, to our knowledge, there are not epidemiological studies about incidence of breast cancer in women living near to these industries. However, we found an increased MD in women living at least 2 km away from the "pharmaceutical products" industry, the industrial sector with the highest amounts of Group 2A and 2B-carcinogens, and other solvents released to air and water in our study. In this sense, a recent Swiss study concluded that pharmaceutical production is a relevant emission source of a wide variety of unknown chemical compounds (Anliker et al., 2020), and supports the need for more detailed exposure assessment of effluents and emissions released by these installations.

A relationship between risk of breast cancer and organic chemical industries was previously described by our group (García-Pérez et al., 2018), detecting an excess risk of breast cancer near (≤2.5 km) this type of installations. In the present study, an increased MD has been detected

Resultados: DM y proximidad a industrias (artículo 2)

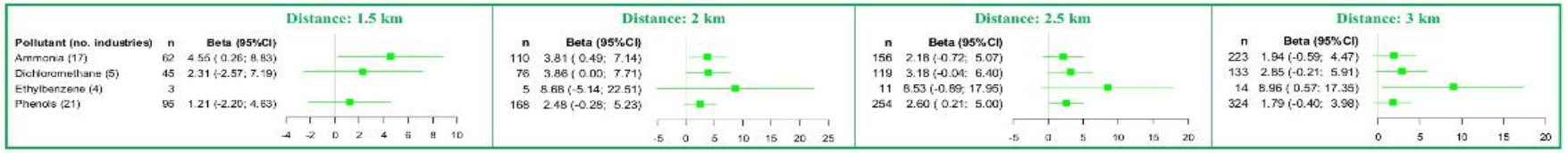


Fig. 3. Association between mammographic density and residential proximity to industries releasing specific pollutants, with statistically significant results and a number of women ≥ 5.

in women living at a distance of up to 3 km. Lewis-Michl et al. (1996) detected a high risk of breast cancer among American women residing near chemical industries although, unlike our study, the increased risk was only observed in postmenopausal women. On the other hand, in a Chinese study that characterized and evaluated the soil and groundwater contamination at an organic chemical plant, the authors found a high cancer risk, due to the metals, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) or volatile organic compounds (VOCs) detected in its surroundings (Liu et al., 2016).

Lastly, in relation to other industrial sectors associated with MD in our study, mining and ceramic industries were also associated with an excess of breast cancer mortality in women who were living close to these industries (García-Pérez et al., 2016). An American study showed that women living in a mining region with high rates of breast cancer had higher urinary arsenic levels than the national average, as well as higher levels of cadmium in older women with long-term exposure (Von Behren et al., 2019).

With respect to the "hazardous waste" sector (which includes incinerators and plants for the disposal or recovery of hazardous waste), a nested case-control study of breast cancer found an increased risk of this tumor in women who lived near (<1 mile) hazardous waste sites (O'Leary et al., 2004). Moreover, it was reported an increased rate of hospitalization for breast cancer in urban areas near hazardous waste sites with VOCs (Lu et al., 2014). However, a systematic review found limited evidence about exposure to hazardous waste sites and its relationship with breast cancer (Fazzo et al., 2017). In the case of incinerators, Ranzi et al. (Ranzi et al., 2011) found an excess of breast cancer in women living (≤3.5 km) close to these installations, whereas VoPham et al. (VoPham et al., 2020) also found increased breast cancer risks in women residing within 10 km and 5 km of any municipal solid waste incinerator. In our study, the increased MD was detected in participants residing at ≤3 km from hazardous waste plants.

4.2. Results about industrial pollutants

Concerning specific industrial pollutants, our results about exposure to dichloromethane and MD can be approached those of the literature concerning breast cancer, tumor associated with exposure to this substance in previous studies (Cooper et al., 2011; Niehoff et al., 2019). Dichloromethane is a mutagenic industrial solvent (Group 2A by the IARC) widely used in a variety of products. In *in vitro* and *in vivo* studies, it induces chromosomal aberrations, micronuclei, and DNA damage that correlated with tissue and/or species availability of functional glutathione *S*-transferase (GST) metabolic activity, the key activation pathway for dichloromethane-induced cancer (Schlosser et al., 2015). The key enzyme in this pathway (the glutathione-S transferase-theta 1, GSTT1) has been detected in the normal human mammary gland (Lehmann and Wagner, 2008).

With regard to ammonia exposure, Mitra et al. (Mitra et al., 2004) published a study carried out in the state of Mississippi (US) about incidence of breast cancer at a county level, and they observed a relationship between maximum emissions of industrial ammonia and breast cancer incidence. Our study shows an association between living near installations releasing industrial ammonia (at distances of ≤1.5 and ≤2 km) and higher MD. Although the potential biological mechanism involved is not known, Spinelli et al. (Spinelli et al., 2017), observed that metabolic recycling of ammonia stimulates growth and proliferation in breast cancer cells.

Although the evidence on phenols and breast cancer risk is scarce, Parada et al., in a case-control analysis, found an association between high levels of phenol biomarkers and higher risk of breast cancer, specifically in women with lower BMI (<25 kg/m^2) (Parada et al., 2019). In our study, where the majority of participants had a BMI <25 kg/m^2 (68.6%, see Table 1), the increased MD was observed in the environs of industries releasing phenols at distances of 2 and 2.5 km. One previous study also reported greater percent breast density associated with exposure to phenols, particularly bisphenol-A (Sprague et al., 2013).

4.3. Limitations and strengths

One of the main limitations of our study is the cross-sectional nature of the study, limiting the possibility to assess changes in MD patterns across time and prevent from drawing interpretations of causality between proximity to industrial pollution and MD. Another limitation was the non-inclusion of time living in the last residence or their completed residential history, since many participants did not report this information. On the other hand, some adjustment covariates were self-reported and, therefore, susceptible to a possible recall bias. With respect to the variable of interest (proximity), the use of the distance as a proxy of the real exposure to the pollution sources (which depends on geographic landforms or prevailing winds) could lead to a problem of misclassification. Several radiuses between 1 and 3 km were chosen, in line with the distances used in studies with individual data (case-control studies) regarding breast cancer risk and proximity to industrial pollutants (García-Pérez et al., 2018; Pan et al., 2011) and based on dispersion modeling studies, where the maximum concentrations in the environment of specific pollutants released by industries have been found between 0 and 3 km from the pollution sources (Bertazzon et al., 2021; Hodgson et al., 2006; Tuygun et al., 2017; Yarandi et al., 2021).

The main strength of our study is its novelty, since it is the first approach to the study of the residential proximity to industrial pollution sources and MD. To do this, we have taken into account the industries and their emissions included in the E-PRTR, the public inventory of industries in the EU. In addition, we must highlight the completeness and robustness of the methodology used in the different analyses, which include stratification of the results by industrial sector, groups of carcinogens and EDCs, specific pollutants, and a gradient analysis, providing a comprehensive description of the possible relationship between MD and industrial pollution exposure. Another strength is the high participation rate. In addition, a single professional reader, who showed high internal consistency, measured the MD on a continuous scale using a validated computer-assisted method. Lastly, the problem of multiple comparisons was addressed, including adjusted *p*-values by Benjamini's method.

5. Conclusions

To our knowledge, this is the first study assessing the potential relationship between residential proximity to industrial pollution and MD. In general, our results suggest no association between residing in the environs of all the industrial installations as a whole and an increased MD. However, we have detected possible associations with certain industrial sectors (surface treatment of metals and plastic, organic chemical industry, pharmaceutical industry, and urban waste-treatment plants) and facilities releasing specific pollutants (ammonia, dichloromethane, ethylbenzene, and phenols). Given the long latency period of breast cancer, the use of intermediate-effect markers, such as MD, are of great interest, being able to provide additional information on the underlying biological mechanisms of this tumor. More studies are necessary to confirm these associations.

CRediT authorship contribution statement

Tamara Jiménez: Validation, Formal analysis, Data Curation, Writing - Original Draft, Visualization, Writing - Review & Editing. **Marina Pollán:** Funding acquisition, Investigation, Writing - Review & Editing. **Alejandro Domínguez-Castillo:** Writing - Review & Editing. **Pilar Lucas:** Writing - Review & Editing. **María Ángeles Sierra:** Writing - Review & Editing. **Nerea Fernández de Larrea-Baz:** Validation, Investigation, Writing - Review & Editing. **María Ángeles Sierra:** Writing - Review & Editing. **Mario González-Sánchez:** Writing - Review & Editing. **Dolores Salas-Trejo:** Writing - Review & Editing. **Rafael Llobet:** Writing - Review & Editing. **Inmaculada Martínez:** Writing - Review & Editing. **Marina Nieves Pino:** Writing - Review & Editing. **Mercedes Martínez-Cortés:** Writing - Review & Editing. **Beatriz Pérez-Gómez:** Writing - Review & Editing. **Virginia Lope:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis,

Investigation, Methodology, Validation, Visualization, Supervision, Funding acquisition, Project administration, Writing - Review & Editing. **Javier García-Pérez:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Validation, Visualization, Supervision, Project administration, Writing - Review & Editing.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

We would like to thank the participants in the DDM-Madrid study for their contribution to breast cancer research. This work was supported by the Carlos III Institute of Health (AESI PI15CIII/0029, AESI PI15CIII/00013, and EPY-505/19-PFIS). The article presents independent research. The views expressed are those of the authors and not necessarily those of the Carlos III Institute of Health.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154578.

References

Andersen, Z.J., Stafoggia, M., Weinmayr, G., Pedersen, M., Galassi, C., Jørgensen, J.T., Oudin, A., Forsberg, B., Olsson, D., Oftedal, B., Marit Aasvang, G., Aamodt, G., Pyko, A., Pershagen, G., Korek, M., De Faire, U., Pedersen, N.L., Östenson, C.-G., Fratiglioni, L., Eriksen, K.T., Tjønneland, A., Peeters, P.H., Bueno-de-Mesquita, B., Plusquin, M., Key, T.J., Jaensch, A., Nagel, G., Lang, A., Wang, M., Tsai, M.-Y., Fournier, A., Boutron-Ruault, M.-C., Baglietto, L., Grioni, S., Marcon, A., Krogh, V., Ricceri, F., Sacerdote, C., Migliore, E., Tamayo-Uria, I., Amiano, P., Dorronsoro, M., Vermeulen, R., Sokhi, R., Keuken, M., de Hoogh, K., Beelen, R., Vineis, P., Cesaroni, G., Brunekreef, B., Hoek, G., Raaschou-Nielsen, O., 2017. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of postmenopausal breast cancer in 15 European cohorts within the ESCAPE project. Environ. Health Perspect. 125, 107005. https://doi.org/10.1289/EHP1742.

Anliker, S., Loos, M., Comte, R., Ruff, M., Fenner, K., Singer, H., 2020. Assessing emissions from pharmaceutical manufacturing based on temporal high-resolution mass spectrometry data. Environ. Sci. Technol. 54, 4110–4120. https://doi.org/10.1021/acs.est.9b07085.

Assi, V., Warwick, J., Cuzick, J., Duffy, S.W., 2012. Clinical and epidemiological issues in mammographic density. Nat. Rev. Clin. Oncol. 9, 33–40. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.173.

Bauleo, L., Bucci, S., Antonucci, C., Sozzi, R., Davoli, M., Forastiere, F., Ancona, C., 2019. Long-term exposure to air pollutants from multiple sources and mortality in an industrial area: a cohort study. Occup. Environ. Med. 76, 48–57. https://doi.org/10.1136/oemed-2018-105059.

Benjamini, Y., Hochberg, Y., 1995. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol. 57, 289–300. https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x.

Bertazzon, S., Couloigner, I., Mirzaei, M., 2021. Spatial regression modelling of particulate pollution in Calgary, Canada. GeoJournal https://doi.org/10.1007/s10708-020-10345-7.

Bond-Smith, D., Stone, J., 2019. Methodological challenges and updated findings from a meta-analysis of the association between mammographic density and breast cancer. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 28, 22–31. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-1175.

Boyd, N.F., Sun, L., Stone, J., Fishell, E., Jong, R.A., Chiarelli, A., 2007. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N. Engl. J. Med. 10.

Brophy, J.T., Keith, M.M., Watterson, A., Park, R., Gilbertson, M., Maticka-Tyndale, E., Beck, M., Abu-Zahra, H., Schneider, K., Reinhartz, A., DeMatteo, R., Luginaah, I., 2012. Breast cancer risk in relation to occupations with exposure to carcinogens and endocrine disruptors: a Canadian case–control study. Environ. Health 11. https://doi.org/10.1186/1476-069X-11-87.

Cooper, G.S., Scott, C.S., Bale, A.S., 2011. Insights from epidemiology into dichloromethane and cancer risk. IJERPH 8, 3380–3398. https://doi.org/10.3390/ijerph8083380.

DuPre, N.C., Hart, J.E., Bertrand, K.A., Kraft, P., Laden, F., Tamimi, R.M., 2017. Residential particulate matter and distance to roadways in relation to mammographic density: results from the Nurses' Health Studies. Breast Cancer Res. 19, 124. https://doi.org/10.1186/s13058-017-0915-5.

Emaus, M.J., Bakker, M.F., Beelen, R.M.J., Veldhuis, W.B., Peeters, P.H.M., van Gils, C.H., 2014. Degree of urbanization and mammographic density in Dutch breast cancer screening participants: results from the EPIC-NL cohort. Breast Cancer Res. Treat. 148, 655–663. https://doi.org/10.1007/s10549-014-3205-2.

European Environment Agency, 2022. European Industrial Emissions Portal. URL https://industry.eea.europa.eu/ (accessed 2.23.22).

Fazzo, L., Minichilli, F., Santoro, M., Ceccarini, A., Della Seta, M., Bianchi, F., Comba, P., Martuzzi, M., 2017. Hazardous waste and health impact: a systematic review of the scientific literature. Environ. Health 16, 107. https://doi.org/10.1186/s12940-017-0311-8.

Ferlay, J., et al., 2020. Global Cancer Observatory: Cancer Today. [WWW Document]. URLInternational Agency for Research on Cancer, Lyon, France (accessed 2.23.22) https://gco.iarc.fr/today.

Fernández-Navarro, P., García-Pérez, J., Ramis, R., Boldo, E., López-Abente, G., 2017. Industrial pollution and cancer in Spain: an important public health issue. Environ. Res. 159, 555–563. https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.049.

Garcia, E., Bradshaw, P.T., Eisen, E.A., 2018. Breast cancer incidence and exposure to metalworking fluid in a cohort of female autoworkers. Am. J. Epidemiol. 187, 539–547. https://doi.org/10.1093/aje/kwx264.

García-Pérez, J., Gómez-Barroso, D., Tamayo-Uria, I., Ramis, R., 2019. Methodological approaches to the study of cancer risk in the vicinity of pollution sources: the experience of a population-based case–control study of childhood cancer. Int. J. Health Geogr. 18, 12. https://doi.org/10.1186/s12942-019-0176-x.

García-Pérez, J., Lope, V., Pérez-Gómez, B., Molina, A.J., Tardón, A., Díaz Santos, M.A., Ardanaz, E., O'Callaghan-Gordo, C., Altzibar, J.M., Gómez-Acebo, I., Moreno, V., Peiró, R., Marcos-Gragera, R., Kogevinas, M., Aragonés, N., López-Abente, G., Pollán, M., 2018. Risk of breast cancer and residential proximity to industrial installations: new findings from a multicase-control study (MCC-Spain). Environ. Pollut. 237, 559–568. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.02.065.

García-Pérez, J., Pérez-Abad, N., Lope, V., Castelló, A., Pollán, M., González-Sánchez, M., Valencia, J.L., López-Abente, G., Fernández-Navarro, P., 2016. Breast and prostate cancer mortality and industrial pollution. Environ. Pollut. 214, 394–399. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.04.027.

Gore, A.C., Chappell, V.A., Fenton, S.E., Flaws, J.A., Nadal, A., Prins, G.S., Toppari, J., Zoeller, R.T., 2015. Executive summary to EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. Endocr. Rev. 36, 593–602. https://doi.org/10.1210/er.2015-1093.

Hodgson, S., Nieuwenhuijsen, M.J., Colvile, R., Jarup, L., 2006. Assessment of exposure to mercury from industrial emissions: comparing "distance as a proxy" and dispersion modelling approaches. Occup. Environ. Med. 64, 380–388. https://doi.org/10.1136/oem.2006.026781.

Huo, C.W., Chew, G.L., Britt, K.L., Ingman, W.V., Henderson, M.A., Hopper, J.L., Thompson, E.W., 2014. Mammographic density—a review on the current understanding of its association with breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 144, 479–502. https://doi.org/10.1007/s10549-014-2901-2.

Huynh, S., von Euler-Chelpin, M., Raaschou-Nielsen, O., Hertel, O., Tjønneland, A., Lynge, E., Vejborg, I., Andersen, Z.J., 2015. Long-term exposure to air pollution and mammographic density in the Danish Diet,Cancer and health cohort. Environ. Health 14, 31. https://doi.org/10.1186/s12940-015-0017-8.

Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), 2019. Mortalidad por cáncer en España. URL https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesCronicas/Paginas/Tablas-de-datos.aspx (accessed 2.23.22).

International Agency for Research on Cancer, 2016. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 109: Outdoor Air Pollution. URL https://publications.iarc.fr/538 (accessed 2.23.22).

Jiménez, T., García-Pérez, J., van der Haar, R., Alba, M.Á., Lucas, P., Sierra, M.Á., de Larrea-Baz, N.F., Salas-Trejo, D., Llobet, R., Martínez, I., Pino, M.N., Alguacil, J., González-Galarzo, M.C., Martínez-Cortés, M., Pérez-Gómez, B., Pollán, M., Lope, V., 2021. Occupation, occupational exposures and mammographic density in Spanish women. Environ. Res. 195, 110816. https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110816.

Lehmann, L., Wagner, J., 2008. Gene Expression of 17b-Estradiol-metabolizing Isozymes: Comparison of Normal Human Mammary Gland to Normal Human Liver and to Cultured Human Breast Adenocarcinoma Cells. 7.

Lemarchand, C., Gabet, S., Cénée, S., Tvardik, N., Slama, R., Guénel, P., 2021. Breast cancer risk in relation to ambient concentrations of nitrogen dioxide and particulate matter: results of a population-based case-control study corrected for potential selection bias (the CECILE study). Environ. Int. 155, 106604. https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106604.

Lewis-Michl, E.L., Melius, J.M., Kallenbach, L.R., Ju, C.L., Talbot, T.O., Orr, M.F., 1996. Breast cancer risk and residence near industry or traffic in Nassau and Suffolk counties, Long Island, New York. Arch. Environ. Health 51, 255–265. https://doi.org/10.1080/00039896.1996.9936024.

Liu, G., Niu, J., Zhang, C., Guo, G., 2016. Characterization and assessment of contaminated soil and groundwater at an organic chemical plant site in Chongqing, Southwest China. Environ. Geochem. Health 38, 607–618. https://doi.org/10.1007/s10653-015-9746-4.

Llobet, R., Pollán, M., Antón, J., Miranda-García, J., Casals, M., Martínez, I., Ruiz-Perales, F., Pérez-Gómez, B., Salas-Trejo, D., Pérez-Cortés, J.-C., 2014. Semi-automated and fully automated mammographic density measurement and breast cancer risk prediction. Comput. Methods Prog. Biomed. 116, 105–115. https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.01.021.

Loomis, D., Grosse, Y., Lauby-Secretan, B., Ghissassi, F.E., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Baan, R., Mattock, H., Straif, K., 2013. The carcinogenicity of outdoor air pollution. Lancet Oncol. 14, 1262–1263. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70487-X.

Lope, V., del Pozo, M.del P., Criado-Navarro, I., Pérez-Gómez, B., Pastor-Barriuso, R., Ruiz, E., Castelló, A., Lucas, P., Sierra, Á., Salas-Trejo, D., Llobet, R., Martínez, I., Romieu, I., Chajès, V., Priego-Capote, F., Pollán, M., 2020. Serum phospholipid fatty acids and mammographic density in premenopausal women. J. Nutr. 150, 2419–2428. https://doi.org/10.1093/jn/nxaa168.

Lope, V., García-Pérez, J., Pérez-Gómez, B., Pedraza-Flechas, A.M., Alguacil, J., González-Galarzo, M.C., Alba, M.A., van der Haar, R., Cortés-Barragán, R.A., Pedraz-Pingarrón,

C., Moreo, P., Santamariña, C., Ederra, M., Vidal, C., Salas-Trejo, D., Sánchez-Contador, C., Llobet, R., Pollán, M., 2018. Occupational exposures and mammographic density in Spanish women. Occup. Environ. Med. 75, 124–131. https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104580.

Lope, V., Toribio, M.J., Pérez-Gómez, B., Castelló, A., Mena-Bravo, A., Sierra, M.Á., Lucas, P., Herrán-Vidaurrázaga, M.del C., González-Vizcayno, C., Pino, M.N., Cruz-Campos, I., Roca-Navarro, M.J., Aragonés, N., Romieu, I., Martínez-Cortés, M., Luque de Castro, M.D., Pollán, M., 2019. Serum 25-hydroxyvitamin D and mammographic density in premenopausal Spanish women. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 189, 101–107. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.03.004.

Lu, X., Lessner, L., Carpenter, D.O., 2014. Association between hospital discharge rate for female breast cancer and residence in a zip code containing hazardous waste sites. Environ. Res. 134, 375–381. https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.07.005.

Mitra, et al., 2004. Breast cancer incidence and exposure to environmental chemicals in 82 counties in Mississippi. South. Med. J. 97, 3.

Namin, S., Zhou, Y., McGinley, E., Beyer, K., 2021. Residential history in cancer research: utility of the annual billing ZIP code in the SEER-Medicare database and mobility among older women with breast cancer in the United States. SSM - Popul. Health 15, 100823. https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2021.100823.

Nasri, E., Machreki, M., Beltifa, A., Aroui, S., Ghorbel, A., Saad, A., Feriani, A., Borgi, M.A., Ghazouani, L., Sire, O., Balcázar, J.L., Mansour, H.B., 2017. Cytotoxic effects of seven Tunisian hospital wastewaters on the proliferation of human breast cancer cell line MDA-231: correlation with their chemical characterization. Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 24 (25), 20422–20428. https://doi.org/10.1007/s11356-017-9717-7.

Niehoff, N.M., Gammon, M.D., Keil, A.P., Nichols, H.B., Engel, L.S., Sandler, D.P., White, A.J., 2019. Airborne mammary carcinogens and breast cancer risk in the Sister Study. Environ. Int. 130, 104897. https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.06.007.

Niehoff, N.M., Keil, A.P., Jones, R.R., Fan, S., Gierach, G.L., White, A.J., 2020. Outdoor air pollution and terminal duct lobular involution of the normal breast. Breast Cancer Res. 22, 100. https://doi.org/10.1186/s13058-020-01339-x.

O'Leary, E.S., Vena, J.E., Freudenheim, J.L., Brasure, J., 2004. Pesticide exposure and risk of breast cancer: a nested case–control study of residentially stable women living on Long Island. Environ. Res. 94, 134–144. https://doi.org/10.1016/j.envres.2003.08.001.

Ortega-García, J.A., López-Hernández, F.A., Cárceles-Álvarez, A., Fuster-Soler, J.L., Sotomayor, D.I., Ramis, R., 2017. Childhood cancer in small geographical areas and proximity to air-polluting industries. Environ. Res. 156, 63–73. https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.03.009.

Pan, S.Y., Morrison, H., Gibbons, L., Zhou, J., Wen, S.W., DesMeules, M., Mao, Y., 2011. Breast cancer risk associated with residential proximity to industrial plants in Canada. J. Occup. Environ. Med. 53, 522–529. https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e318216d0b3.

Parada, H., Gammon, M.D., Ettore, H.L., Chen, J., Calafat, A.M., Neugut, A.I., Santella, R.M., Wolff, M.S., Teitelbaum, S.L., 2019. Urinary concentrations of environmental phenols and their associations with breast cancer incidence and mortality following breast cancer. Environ. Int. 130, 104890. https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.05.084.

Peters, A., Nawrot, T.S., Baccarelli, A.A., 2021. Hallmarks of environmental insults. Cell 184, 1455–1468. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.043.

Pollán, M., Llobet, R., Miranda-García, J., Antón, J., Casals, M., Martínez, I., Palop, C., Ruiz-Perales, F., Sánchez-Contador, C., Vidal, C., Pérez-Gómez, B., Salas-Trejo, D., 2013. Validation of DM-Scan, a computer-assisted tool to assess mammographic density in full-field digital mammograms. Springerplus 2, 242. https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-242.

Rahman, M.M., Alam, K., Velayutham, E., 2021. Is industrial pollution detrimental to public health? Evidence from the world's most industrialised countries. BMC Public Health 21, 1175. https://doi.org/10.1186/s12889-021-11217-6.

Rajagopalan, S., Landrigan, P.J., 2021. Pollution and the heart. N. Engl. J. Med. 385, 1881–1892. https://doi.org/10.1056/NEJMra2030281.

Ranzi, A., Fano, V., Erspamer, L., Lauriola, P., Perucci, C.A., Forastiere, F., 2011. Mortality and morbidity among people living close to incinerators: a cohort study based on dispersion modeling for exposure assessment. Environ. Health 10, 22. https://doi.org/10.1186/1476-069X-10-22.

Rodgers, K.M., Udesky, J.O., Rudel, R.A., Brody, J.G., 2018. Environmental chemicals and breast cancer: an updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. Environ. Res. 160, 152–182. https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.045.

Schilirò, T., Pignata, C., Rovere, R., Fea, E., Gilli, G., 2009. The endocrine disrupting activity of surface waters and of wastewater treatment plant effluents in relation to chlorination. Chemosphere 75, 335–340. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.12.028.

Schlosser, P.M., Bale, A.S., Gibbons, C.F., Wilkins, A., Cooper, G.S., 2015. Human health effects of dichloromethane: key findings and scientific issues. Environ. Health Perspect. 123, 114–119. https://doi.org/10.1289/ehp.1308030.

Siddique, H.M.A., Kiani, A.K., 2020. Industrial pollution and human health: evidence from middle-income countries. Environ. Sci. Pollut. Res. 27, 12439–12448. https://doi.org/10.1007/s11356-020-07657-z.

Siddique, S., Kubwabo, C., Harris, S.A., 2016. A review of the role of emerging environmental contaminants in the development of breast cancer in women. Emerg. Contam. 2, 204–219. https://doi.org/10.1016/j.emcon.2016.12.003.

Slavik, C.E., Kalenge, S., Demers, P.A., 2018. Recent trends in the industrial use and emission of known and suspected carcinogens in Ontario, Canada. Rev. Environ. Health 33, 99–107. https://doi.org/10.1515/reveh-2017-0021.

Spanish Ministry for the Ecological Transition and the Demographic Challenge, 2022. State Registry of Emissions and Polluting Sources. URL https://prtr-es.es/ (accessed 2.23.22).

Spinelli, J.B., Yoon, H., Ringel, A.E., Jeanfavre, S., Clish, C.B., Haigis, M.C., 2017. Metabolic recycling of ammonia via glutamate dehydrogenase supports breast cancer biomass. Science 358, 941–946. https://doi.org/10.1126/science.aam9305.

Sprague, B.L., Trentham-Dietz, A., Hedman, C.J., Wang, J., Hemming, J.D., Hampton, J.M., Buist, D.S., Aiello Bowles, E.J., Sisney, G.S., Burnside, E.S., 2013. Circulating serum xenoestrogens and mammographic breast density. Breast Cancer Res. 15, R45. https://doi.org/10.1186/bcr3432.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F., 2021. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 71, 209–249. https://doi.org/10.3322/caac.21660.

The Comprehensive R Archive Network, 2020. Geodetector: Stratified Heterogeneity Measure, Dominant Driving Force Detection, Interaction Relationship Investigation. URL https://cran.r-project.org/web/packages/geodetector/index.html (accessed 2.23.22).

Thompson, D., Kriebel, D., Quinn, M.M., Wegman, D.H., Eisen, E.A., 2005. Occupational exposure to metalworking fluids and risk of breast cancer among female autoworkers. Am. J. Ind. Med. 47, 153–160. https://doi.org/10.1002/ajim.20132.

Torretta, V., 2012. PAHs in wastewater: removal efficiency in a conventional wastewater treatment plant and comparison with model predictions. Environ. Technol. 33, 851–855. https://doi.org/10.1080/09593330.2011.599430.

Tuygun, G.T., Altuğ, H., Elbir, T., Gaga, E.E., 2017. Modeling of air pollutant concentrations in an industrial region of Turkey. Environ. Sci. Pollut. Res. 24, 8230–8241. https://doi.org/10.1007/s11356-017-8492-9.

Vieira, V.M., VoPham, T., Bertrand, K.A., James, P., DuPré, N., Tamimi, R.M., Laden, F., Hart, J.E., 2020. Contribution of socioeconomic and environmental factors to geographic disparities in breast cancer risk in the Nurses' Health Study II. Environ. Epidemiol. 4, e080. https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000080.

Vilela, C.L.S., Bassin, J.P., Peixoto, R.S., 2018. Water contamination by endocrine disruptors: impacts, microbiological aspects and trends for environmental protection. Environ. Pollut. 235, 546–559. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.098.

Vioque, J., Navarrete-Muñoz, E.-M., Gimenez-Monzó, D., García-de-la-Hera, M., Granado, F., Young, I.S., Ramón, R., Ballester, F., Murcia, M., Rebagliato, M., Iñiguez, C., INMA-Valencia Cohor Study, 2013. Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire among pregnant women in a Mediterranean area. Nutr. J. 12, 26. https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-26.

Von Behren, J., Liu, R., Sellen, J., Duffy, C.N., Gajek, R., Choe, K.-Y., DeGuzman, J., Janes, M.K., Hild, J., Reynolds, P., 2019. Heavy metals in California women living in a gold mining-impacted community. IJERPH 16, 2252. https://doi.org/10.3390/ijerph16132252.

VoPham, T., Bertrand, K.A., Jones, R.R., Deziel, N.C., DuPré, N.C., James, P., Liu, Y., Vieira, V.M., Tamimi, R.M., Hart, J.E., Ward, M.H., Laden, F., 2020. Dioxin exposure and breast cancer risk in a prospective cohort study. Environ. Res. 186, 109516. https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109516.

Wang, C., Wang, Y., Kiefer, F., Yediler, A., Wang, Z., Kettrup, A., 2003. Ecotoxicological and chemical characterization of selected treatment process effluents of municipal sewage treatment plant. Ecotoxicol. Environ. Saf. 56, 211–217. https://doi.org/10.1016/S0147-6513(02)00121-5.

Wang, J., Li, X., Christakos, G., Liao, Y., Zhang, T., Gu, X., Zheng, X., 2010. Geographical detectors-based health risk assessment and its application in the neural tube defects study of the Heshun Region, China. Int. J. Geogr. Inf. Sci. 24, 107–127. https://doi.org/10.1080/13658810802443457.

Wang, J.-F., Zhang, T.-L., Fu, B.-J., 2016. A measure of spatial stratified heterogeneity. Ecol. Indic. 67, 250–256. https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2016.02.052.

White, A.J., Weinberg, C.R., O'Meara, E.S., Sandler, D.P., Sprague, B.L., 2019. Airborne metals and polycyclic aromatic hydrocarbons in relation to mammographic breast density. Breast Cancer Res. 21, 24. https://doi.org/10.1186/s13058-019-1110-7.

Wu, H.-C., Yang, H.-I., Lin, P.-H., Chen, C.-J., Santella, R.M., Terry, M.B., 2021. Reproductive and environmental exposures and the breast cancer risk in Taiwanese women. Sci. Rep. 11, 15656. https://doi.org/10.1038/s41598-021-95290-2.

Yaghjyan, L., Arao, R., Brokamp, C., O'Meara, E.S., Sprague, B.L., Ghita, G., Ryan, P., 2017. Association between air pollution and mammographic breast density in the Breast Cancer Surveillance Consortium. Breast Cancer Res. 19, 36. https://doi.org/10.1186/s13058-017-0828-3.

Yarandi, M., Mahdinia, M., Barazandeh, J., Soltanzadeh, A., 2021. Evaluation of the toxic effects of ammonia dispersion: consequence analysis of ammonia leakage in an industrial slaughterhouse. Med. Gas Res. 11, 24. https://doi.org/10.4103/2045-9912.310056.

Zeinomar, N., Oskar, S., Kehm, R.D., Sahebzeda, S., Terry, M.B., 2020. Environmental exposures and breast cancer risk in the context of underlying susceptibility: a systematic review of the epidemiological literature. Environ. Res. 187, 109346. https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109346.

Supplementary Data

Title of the manuscript: “Residential proximity to industrial pollution and mammographic density”.

This document is available as supplementary data for inclusion as online documentation. It includes:

a) **Table S1**, showing the association between mammographic density and proximity to industrial sectors.

b) **Table S2**, showing the *p*-values for the interactions between the exposure variable for each distance and potential confounders, in the first analysis (MD and proximity to all industries as a whole).

c) **Table S3**, showing the amounts (in kg) of carcinogens (IARC classification) and EDCs released by the facilities in the study area in 2009, grouped by industrial sector.

d) **Table S4**, showing the association between mammographic density and proximity to industries releasing specific pollutants.

e) **Table S5**, showing the risk gradient analysis a) for all industries as a whole, b) by industrial sector, c) by groups of carcinogens and EDCs, and d) by specific pollutant.

f) **Table S6**, showing the spatial stratified heterogeneity (SSH) of the MD and contribution of each characteristic.

Supplementary Data, **Table S1**: Association between mammographic density and residential proximity to industrial sectors.

	Women residing at ≤1 km					Women residing at ≤1.5 km					Women residing at ≤2 km					Women residing at ≤2.5 km					Women residing at ≤3 km				
Industrial sector (no. industries)	**n**	**β[a]**	**95%CI**	***p*-value**	***p-BH*[b]**	**n**	**β[a]**	**95%CI**	***p*-value**	***p-BH*[b]**	**n**	**β[a]**	**95%CI**	***p*-value**	***p-BH*[b]**	**n**	**β[a]**	**95%CI**	***p*-value**	***p-BH*[b]**	**n**	**β[a]**	**95%CI**	***p*-value**	***p-BH*[b]**
Combustion installations (6)	-	-	-	-	-	3	-1.99	(-19.84; 15.86)	0.827	0.975	18	-2.88	(-10.37; 4.61)	0.451	0.677	40	-1.32	(-6.45; 3.80)	0.612	0.726	69	-0.23	(-4.28; 3.82)	0.910	0.964
Production and processing of metals (10)	16	5.53	(-2.56; 13.62)	0.181	0.871	46	3.18	(-1.71; 8.06)	0.203	0.557	113	1.38	(-1.93; 4.70)	0.414	0.677	196	0.10	(-2.57; 2.76)	0.944	0.944	252	-0.05	(-2.50; 2.41)	0.971	0.971
Galvanization (6)	11	1.62	(-7.98; 11.22)	0.741	0.934	29	0.19	(-5.81; 6.20)	0.950	0.975	54	1.02	(-3.56; 5.60)	0.662	0.764	79	1.63	(-2.28; 5.53)	0.414	0.677	101	1.04	(-2.45; 4.54)	0.558	0.717
Surface treatment of metals and plastic (36)	26	3.42	(-2.76; 9.61)	0.278	0.871	65	4.98	(0.85; 9.12)	0.019	0.175	106	3.22	(-0.10; 6.54)	0.058	0.290	175	3.00	(0.26; 5.73)	0.032	0.192	242	2.10	(-0.32; 4.52)	0.089	0.255
Mining industry (3)	-	-	-	-	-	1	-11.88	(-42.63; 18.87)	0.449	0.748	4	8.01	(-7.61; 23.63)	0.315	0.677	7	10.55	(-1.20; 22.31)	0.079	0.267	8	7.89	(-3.10; 18.88)	0.160	0.360
Cement and lime (5)	2	-7.13	(-28.85; 14.58)	0.520	0.934	3	-8.70	(-26.45; 9.05)	0.337	0.632	4	-4.21	(-19.64; 11.21)	0.592	0.764	7	4.44	(-7.42; 16.30)	0.464	0.696	15	4.63	(-3.69; 12.96)	0.276	0.552
Glass and mineral fibers (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	28.53	(-2.74; 59.80)	0.074	0.267	1	28.53	(-2.74; 59.80)	0.074	0.255
Ceramic (8)	4	1.50	(-13.97; 16.97)	0.849	0.934	10	1.87	(-8.04; 11.78)	0.712	0.971	14	5.17	(-3.29; 13.63)	0.232	0.677	16	6.11	(-1.79; 14.01)	0.130	0.334	17	6.45	(-1.21; 14.11)	0.099	0.255
Organic chemical industry (8)	6	-1.68	(-14.39; 11.02)	0.795	0.934	27	6.73	(0.50; 12.97)	0.035	0.175	53	3.67	(-0.84; 8.18)	0.112	0.420	82	3.26	(-0.49; 7.01)	0.089	0.267	128	3.00	(-0.11; 6.11)	0.059	0.255
Inorganic chemical industry (2)	-	-	-	-	-	4	9.13	(-6.31; 24.58)	0.247	0.557	7	4.56	(-7.21; 16.34)	0.448	0.677	15	2.05	(-6.19; 10.28)	0.626	0.726	20	1.57	(-5.60; 8.74)	0.668	0.802
Pharmaceutical products (8)	27	-0.09	(-6.25; 6.06)	0.977	0.977	55	2.57	(-1.89; 7.04)	0.260	0.557	91	4.14	(0.58; 7.70)	0.023	0.290	134	3.55	(0.49; 6.60)	0.023	0.192	149	3.11	(0.20; 6.01)	0.037	0.255
Hazardous waste (5)	1	13.42	(-17.57; 44.40)	0.396	0.871	4	-4.83	(-20.35; 10.69)	0.542	0.813	6	0.49	(-12.26; 13.23)	0.940	0.940	12	4.65	(-4.53; 13.82)	0.321	0.677	27	5.65	(-0.57; 11.86)	0.076	0.255
Non-hazardous waste (4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-4.21	(-22.12; 13.71)	0.645	0.726	6	5.16	(-7.55; 17.87)	0.427	0.699
Disposal or recycling of animal waste (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	13.42	(-17.57; 44.40)	0.396	0.677	1	13.42	(-17.57; 44.40)	0.396	0.699
Urban waste-water treatment plants (20)	19	8.06	(0.82; 15.30)	0.030	0.330	45	5.28	(0.49; 10.06)	0.031	0.175	58	4.30	(0.03; 8.57)	0.049	0.290	95	5.26	(1.83; 8.68)	0.003	0.054	171	3.19	(0.46; 5.92)	0.022	0.255
Paper and wood production (2)	-	-	-	-	-	1	-20.62	(-53.14; 11.89)	0.214	0.557	2	-11.09	(-33.60; 11.42)	0.335	0.677	9	-3.29	(-13.87; 7.29)	0.543	0.726	20	-1.19	(-8.35; 5.97)	0.744	0.837
Food and beverage sector (15)	22	1.19	(-5.75; 8.12)	0.737	0.934	72	0.07	(-3.99; 4.13)	0.975	0.975	134	0.52	(-2.58; 3.62)	0.741	0.794	194	0.35	(-2.33; 3.03)	0.797	0.844	280	0.79	(-1.57; 3.15)	0.511	0.708
Surface treatment using organic solvents (13)	18	-3.58	(-10.97; 3.81)	0.343	0.871	50	-0.08	(-4.60; 4.45)	0.974	0.975	93	0.87	(-2.62; 4.36)	0.626	0.764	127	1.37	(-1.72; 4.45)	0.386	0.677	167	1.02	(-1.73; 3.78)	0.467	0.701

[a] β coefficients estimated from various multiple linear regression models (an independent model for each industrial sector and distance), adjusted for age, education, body mass index, number of children, oral contraceptives use, previous breast biopsies, family history of breast cancer, smoking, energy intake, and alcohol consumption.

[b] *p*-value adjusted by Benjamini & Hochberg's method.

Supplementary Data, **Table S2**: *p*-values for the interactions between the exposure variable for each distance and potential confounders, in the first analysis (MD and proximity to all industries as a whole).

	Distance				
Characteristic	**≤1 km**	**≤1.5 km**	**≤2 km**	**≤2.5 km**	**≤3 km**
Age	0.992	0.758	0.667	0.257	0.242
Education	0.978	0.717	0.647	0.176	0.275
BMI	0.193	0.356	0.182	0.240	0.355
Number of children	0.086	0.067	0.137	0.144	0.201
Previous breast biopsies	0.987	0.783	0.476	0.478	0.620
Family history of breast cancer	0.546	0.043	0.063	0.095	0.020
Energy intake	0.300	0.798	0.865	0.624	0.945
Use of oral contraceptives	0.600	0.301	0.562	0.336	0.431
Tobacco consumption	0.974	0.461	0.398	0.253	0.406
Alcohol consumption	0.539	0.659	0.364	0.341	0.335

Supplementary Data, **Table S3**: Amounts (in kg) of carcinogens (IARC classification) and EDCs released by the facilities in the study area in 2009, grouped by industrial sector.

		IARC groups[a]			EDCs groups[b]					
Industrial sector	E-PRTR category	Group 1	Group 2A	Group 2B	Metals	Pesticides	PACs	Plasticizers	POPs	Other solvents
Combustion installations	1.c	44,100	86	0	86	0	17	0	17	0
Production and processing of metals	2.a, 2.b, 2.c.i, 2.c.ii, 2.d, 2.e	116,003	6,992	4	7,129	0	672	0	676	3,810
Galvanization	2.c.iii	2,945	8	0	8	0	0	0	0.0000004	0
Surface treatment of metals and plastic	2.f	5,555	9	6	11	0.005	6	28	0.02	0.3
Mining industry	3.a, 3.b	38,204	0	0	0	0	0	0	0	0
Cement and lime	3.c, 3.d	105,361	0.2	1.5	0.5	0	1.4	0.08	0.0004	13
Glass and mineral fibers	3.e, 3.f	10,890	0	3	2	0	0	0	0	79
Ceramic	3.g	44,400	100	0.3	137	0	0.01	0	0.0000002	49
Organic chemical industry	4.a	333	86	0.001	1.1	0	0.05	0	0.0002	0
Inorganic chemical industry	4.b	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pharmaceutical products	4.e	51	269,271	91,704	7	0.00	0.01	0	0.01	269,281
Hazardous waste	5.a, 5.b	2,975	26	0.3	29	0.004	88	0	88	0.9
Non-hazardous waste	5.c, 5.d	7,962	6	0.03	8	0	0	0	0.00001	0
Disposal or recycling of animal waste	5.e	256	0	0	0	0	0.6	0	0.6	0
Urban waste-water treatment plants	5.f, 5.g	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paper and wood production	6.a, 6.b, 6.c	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Food and beverage sector	8.a, 8.b, 8.c	830	1.0	0.01	8	0	0.05	0	0.01	0.3
Surface treatment using organic solvents	9.c	14,273	122	201	0.1	0	200	0	0.01	122
TOTAL		**394,139**	**276,706**	**91,920**	**7,427**	**0**	**985**	**28**	**781**	**273,356**

[a] IARC carcinogenic classification: Group 1: carcinogenic to humans (arsenic and compounds, cadmium and compounds, chromium and compounds, nickel and compounds, PCDD+PCDF (dioxins+furans), polychlorinated biphenyls, benzene, ethylene oxide, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), particulate matter (PM_{10}), total suspended particulate matter, and benzo(a)pyrene); Group 2A: probably carcinogenic to humans (lead and compounds, and dichloromethane); Group 2B: possibly carcinogenic to humans (hexachlorobenzene, trichloromethane, ethylbenzene, naphthalene, di-(2-ethyl hexyl) phthalate, cobalt and compounds, benzo(b)fluoranthene, benzo(k)fluoranthene, and indeno(1,2,3-cd)pyrene).

[b] Metals (arsenic and compounds, cadmium and compounds, mercury and compounds, lead and compounds, organotin compounds, and manganese); Pesticides (organotin compounds); PACs: polycyclic aromatic chemicals (anthracene, ethylene oxide, naphthalene, PAHs, fluoranthene, benzo(g,h,i)perylene, benzo(a)pyrene, benzo(b)fluoranthene, benzo(k)fluoranthene, and indeno(1,2,3-cd)pyrene); Plasticizers (C_{10-13}-chloroalkanes, and di-(2-ethyl hexyl) phthalate); POPs: persistent organic pollutants (hexachlorobenzene, PCDD+PCDF (dioxins+furans), polychlorinated biphenyls, organotin compounds, PAHs, benzo(a)pyrene, benzo(b)fluoranthene, and benzo(k)fluoranthene); Other solvents (dichloromethane, benzene, ethylbenzene, toluene, xylenes, *p*-xylene, *o*-xylene, and *m*-xylene).

Supplementary Data, **Table S4**: Association between mammographic density and residential proximity to industries releasing specific pollutants.

	Women residing at ≤1 km					Women residing at ≤1.5 km					Women residing at ≤2 km					Women residing at ≤2.5 km					Women residing at ≤3 km				
Industrial pollutant (no. Industries)	**n**	**β[a]**	**95%CI**	***p*-value**	***p*-BH[b]**	**n**	**β[a]**	**95%CI**	***p*-value**	***p*-BH[b]**	**n**	**β[a]**	**95%CI**	***p*-value**	***p*-BH[b]**	**n**	**β[a]**	**95%CI**	***p*-value**	***p*-BH[b]**	**n**	**β[a]**	**95%CI**	***p*-value**	***p*-BH[b]**
Ammonia (17)	20	0.05	(-7.08; 7.19)	0.989	0.992	62	4.55	(0.26; 8.83)	0.038	0.685	110	3.81	(0.49; 7.14)	0.025	0.479	156	2.18	(-0.72; 5.07)	0.141	0.456	223	1.94	(-0.59; 4.47)	0.133	0.518
Anthracene (1)	2	-7.13	(-28.85; 14.58)	0.520	0.918	2	-7.13	(-28.85; 14.58)	0.520	0.889	2	-7.13	(-28.85; 14.58)	0.520	0.748	2	-7.13	(-28.85; 14.58)	0.520	0.650	2	-7.13	(-28.85; 14.58)	0.520	0.650
Antimony (3)	2	5.65	(-16.26; 27.57)	0.613	0.918	2	5.65	(-16.26; 27.57)	0.613	0.889	3	6.93	(-10.92; 24.78)	0.447	0.659	3	6.93	(-10.92; 24.78)	0.447	0.596	5	9.89	(-3.86; 23.65)	0.159	0.518
Arsenic and compounds (27)	25	2.84	(-3.62; 9.30)	0.389	0.918	62	0.57	(-3.69; 4.83)	0.794	0.938	126	-0.08	(-3.23; 3.06)	0.959	0.976	205	-0.14	(-2.75; 2.47)	0.915	0.931	263	0.36	(-2.08; 2.79)	0.774	0.787
Benzene (7)	6	-2.16	(-14.91; 10.58)	0.740	0.931	12	-2.73	(-11.83; 6.37)	0.557	0.889	28	-3.97	(-9.93; 2.00)	0.193	0.479	49	-2.26	(-6.90; 2.39)	0.342	0.526	64	-0.89	(-5.04; 3.27)	0.676	0.723
Benzo(a)pyrene (2)	7	8.15	(-3.66; 19.97)	0.177	0.918	14	0.55	(-7.86; 8.97)	0.898	0.938	17	-0.12	(-7.83; 7.59)	0.976	0.976	27	1.15	(-5.06; 7.35)	0.717	0.782	49	1.53	(-3.14; 6.20)	0.522	0.650
Benzo(b)fluoranthene (5)	7	8.15	(-3.66; 19.97)	0.177	0.918	15	0.99	(-7.17; 9.16)	0.811	0.938	26	0.46	(-5.82; 6.74)	0.886	0.967	43	3.11	(-1.87; 8.09)	0.222	0.456	76	2.36	(-1.47; 6.19)	0.228	0.518
Benzo(g,h,i)perylene (2)	2	10.60	(-11.26; 32.46)	0.343	0.918	8	-8.52	(-19.46; 2.43)	0.128	0.685	9	-8.68	(-18.98; 1.62)	0.099	0.479	19	-2.40	(-9.61; 4.81)	0.514	0.650	41	-0.02	(-5.02; 4.99)	0.994	0.994
Benzo(k)fluoranthene (1)	6	7.58	(-5.22; 20.38)	0.247	0.918	8	9.10	(-1.98; 20.18)	0.108	0.685	11	5.86	(-3.71; 15.43)	0.231	0.505	11	5.86	(-3.71; 15.43)	0.231	0.456	11	5.86	(-3.71; 15.43)	0.231	0.518
$C_{10\text{-}13}$-chloroalkanes (1)	-	-	-	-	-	1	-7.17	(-38.00; 23.65)	0.648	0.906	1	-7.17	(-38.00; 23.65)	0.648	0.850	1	-7.17	(-38.00; 23.65)	0.648	0.778	1	-7.17	(-38.00; 23.65)	0.648	0.706
Cadmium and compounds (26)	13	3.51	(-5.21; 12.22)	0.431	0.918	38	0.51	(-4.72; 5.74)	0.849	0.938	77	0.24	(-3.55; 4.03)	0.901	0.967	117	0.35	(-2.84; 3.54)	0.830	0.889	144	0.85	(-2.10; 3.80)	0.574	0.687
Carbon dioxide (111)	102	1.69	(-1.75; 5.13)	0.336	0.918	244	1.44	(-1.03; 3.90)	0.253	0.685	407	1.23	(-0.85; 3.32)	0.247	0.520	574	1.48	(-0.41; 3.38)	0.126	0.456	702	1.13	(-0.66; 2.92)	0.215	0.518
Carbon monoxide (104)	98	2.04	(-1.43; 5.52)	0.250	0.918	220	2.02	(-0.54; 4.58)	0.122	0.685	366	1.59	(-0.56; 3.73)	0.148	0.479	521	1.54	(-0.41; 3.48)	0.122	0.456	656	1.27	(-0.55; 3.09)	0.172	0.518
Chemical oxygen demand (COD) (79)	95	1.16	(-2.36; 4.68)	0.518	0.918	216	2.25	(-0.32; 4.81)	0.086	0.685	366	1.65	(-0.49; 3.79)	0.132	0.479	504	1.20	(-0.77; 3.18)	0.233	0.456	591	0.90	(-0.98; 2.78)	0.347	0.518
Chlorides (72)	83	1.61	(-2.14; 5.35)	0.401	0.918	203	1.79	(-0.84; 4.42)	0.183	0.685	355	1.54	(-0.62; 3.71)	0.163	0.479	494	1.37	(-0.59; 3.33)	0.172	0.456	600	1.20	(-0.65; 3.05)	0.204	0.518
Chlorine and inorganic compounds (33)	27	3.40	(-2.82; 9.62)	0.285	0.918	69	3.05	(-1.02; 7.12)	0.143	0.685	141	2.21	(-0.81; 5.23)	0.151	0.479	214	0.91	(-1.69; 3.51)	0.491	0.640	267	1.07	(-1.34; 3.47)	0.384	0.520
Chromium and compounds (47)	44	-1.08	(-6.00; 3.84)	0.667	0.918	146	0.43	(-2.48; 3.35)	0.771	0.938	260	1.29	(-1.09; 3.68)	0.287	0.564	384	1.33	(-0.80; 3.46)	0.220	0.456	464	1.06	(-0.94; 3.06)	0.299	0.518
Cobalt (4)	3	-1.60	(-19.55; 16.35)	0.862	0.964	3	-1.60	(-19.55; 16.35)	0.862	0.938	4	1.17	(-14.21; 16.64)	0.882	0.967	4	1.17	(-14.29; 16.64)	0.882	0.928	6	5.62	(-6.99; 18.23)	0.383	0.520
Copper and compounds (60)	72	0.02	(-3.90; 3.94)	0.992	0.992	186	1.00	(-1.68; 3.69)	0.464	0.868	323	0.90	(-1.31; 3.11)	0.425	0.655	444	1.11	(-0.91; 3.12)	0.282	0.483	546	0.92	(-0.99; 2.83)	0.343	0.518
Cyanides (15)	20	1.41	(-5.58; 8.41)	0.693	0.918	40	2.09	(-2.99; 7.17)	0.421	0.842	63	2.78	(-1.37; 6.92)	0.189	0.479	118	2.41	(-0.79; 5.61)	0.141	0.456	163	2.46	(-0.37; 5.28)	0.089	0.518
Di-(2-ethyl hexyl) phthalate (2)	2	-7.13	(-28.85; 14.58)	0.520	0.918	4	3.04	(-12.66; 18.74)	0.705	0.929	7	-2.83	(-14.80; 9.14)	0.643	0.850	15	-3.63	(-11.96; 4.69)	0.393	0.548	24	-1.64	(-8.18; 4.90)	0.623	0.691
Dichloromethane (5)	21	-1.74	(-8.61; 5.13)	0.619	0.918	45	2.31	(-2.57; 7.19)	0.354	0.750	76	3.86	(0.00; 7.71)	0.050	0.479	119	3.18	(-0.04; 6.40)	0.053	0.456	133	2.85	(-0.21; 5.91)	0.068	0.518
Ethylbenzene (4)	1	13.42	(-17.57; 44.40)	0.396	0.918	3	5.00	(-12.84; 22.84)	0.583	0.889	5	8.68	(-5.14; 22.51)	0.219	0.505	11	8.53	(-0.89; 17.95)	0.077	0.456	14	8.96	(0.57; 17.35)	0.037	0.518
Ethylene oxide (1)	3	0.13	(-17.83; 18.08)	0.989	0.992	19	6.40	(-0.89; 13.69)	0.086	0.685	32	3.88	(-1.82; 9.59)	0.182	0.479	51	3.22	(-1.38; 7.81)	0.171	0.456	67	3.35	(-0.73; 7.43)	0.108	0.518
Fluoranthene (4)	1	11.37	(-19.68; 42.42)	0.473	0.918	7	-7.90	(-19.65; 3.85)	0.188	0.685	15	-3.22	(-11.29; 4.84)	0.433	0.655	32	2.23	(-3.43; 7.88)	0.440	0.596	65	1.89	(-2.18; 5.96)	0.364	0.518
Fluorides (42)	54	1.70	(-2.76; 6.16)	0.456	0.918	143	1.71	(-1.25; 4.68)	0.258	0.685	249	1.09	(-1.31; 3.48)	0.373	0.611	377	1.35	(-0.75; 3.45)	0.209	0.456	476	1.33	(-0.66; 3.33)	0.189	0.518
Fluorine and inorganic compounds (15)	9	1.46	(-8.94; 11.87)	0.783	0.936	23	1.00	(-5.61; 7.61)	0.767	0.938	44	0.35	(-4.51; 5.21)	0.888	0.967	67	0.78	(-3.27; 4.82)	0.707	0.782	84	0.98	(-2.71; 4.67)	0.604	0.691
Halogenated organic compounds (39)	74	1.19	(-2.74; 5.11)	0.554	0.918	165	1.89	(-0.92; 4.71)	0.188	0.685	295	1.79	(-0.50; 4.08)	0.125	0.479	417	1.95	(-0.12; 4.03)	0.065	0.456	491	1.29	(-0.66; 3.25)	0.196	0.518
Hexachlorobenzene (2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	4.71	(-17.28; 26.69)	0.675	0.782	6	3.25	(-9.42; 15.91)	0.616	0.691
Hydrochlorofluorocarbons (2)	-	-	-	-	-	1	3.74	(-27.01; 34.50)	0.812	0.938	2	17.13	(-4.72; 38.98)	0.125	0.479	6	5.71	(-6.97; 18.39)	0.378	0.540	11	1.47	(-7.91; 10.86)	0.759	0.785
Hydrofluorocarbons (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-9.25	(-40.22; 21.71)	0.558	0.681
Hydrogen cyanide (4)	13	1.28	(-7.33; 9.90)	0.770	0.936	26	2.90	(-3.33; 9.14)	0.362	0.750	42	2.56	(-2.43; 7.55)	0.315	0.581	90	1.61	(-1.94; 5.16)	0.375	0.540	121	1.71	(-1.44; 4.86)	0.288	0.518
Indeno(1,2,3-cd)pyrene (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	-0.22	(-11.95; 11.51)	0.971	0.976	13	5.64	(-3.10; 14.38)	0.207	0.456	19	2.59	(-4.69; 9.87)	0.486	0.631
Lead and compounds (33)	23	2.81	(-3.86; 9.48)	0.410	0.918	61	0.85	(-3.43; 5.14)	0.696	0.929	127	0.62	(-2.51; 3.75)	0.699	0.877	207	0.50	(-2.09; 3.09)	0.706	0.782	276	1.05	(-1.35; 3.44)	0.392	0.520
Manganese (7)	3	-1.60	(-19.55; 16.35)	0.862	0.964	4	1.60	(-13.96; 17.17)	0.840	0.938	8	4.47	(-6.53; 15.47)	0.426	0.655	14	6.00	(-2.30; 14.30)	0.157	0.456	23	4.21	(-2.30; 10.71)	0.205	0.518
Mercury and compounds (33)	17	4.42	(-3.32; 12.17)	0.264	0.918	41	1.42	(-3.68; 6.53)	0.585	0.889	83	0.82	(-2.90; 4.54)	0.667	0.856	138	1.41	(-1.64; 4.47)	0.365	0.540	181	1.38	(-1.37; 4.13)	0.325	0.518
Methane (41)	43	3.60	(-1.38; 8.59)	0.157	0.918	115	2.05	(-1.22; 5.33)	0.220	0.685	195	1.44	(-1.20; 4.07)	0.286	0.564	277	1.75	(-0.59; 4.09)	0.143	0.456	395	1.24	(-0.84; 3.32)	0.242	0.518
Naphthalene (12)	14	-1.85	(-10.19; 6.50)	0.665	0.918	36	0.27	(-5.06; 5.60)	0.922	0.938	64	0.54	(-3.58; 4.65)	0.798	0.961	89	2.52	(-1.11; 6.14)	0.175	0.456	130	2.56	(-0.52; 5.65)	0.104	0.518
Nickel and compounds (53)	42	1.24	(-3.76; 6.23)	0.628	0.918	126	1.22	(-1.85; 4.29)	0.437	0.845	227	1.88	(-0.58; 4.34)	0.135	0.479	333	1.72	(-0.46; 3.91)	0.123	0.456	417	1.49	(-0.55; 3.54)	0.152	0.518
Nitrogen oxides (116)	108	1.78	(-1.58; 5.15)	0.298	0.918	240	1.30	(-1.18; 3.78)	0.303	0.685	401	1.02	(-1.07; 3.12)	0.339	0.588	566	1.28	(-0.62; 3.18)	0.187	0.456	695	1.02	(-0.78; 2.81)	0.266	0.518
Nitrous oxide (31)	34	3.92	(-1.57; 9.41)	0.162	0.918	86	2.01	(-1.62; 5.63)	0.279	0.685	131	1.84	(-1.17; 4.85)	0.231	0.505	186	2.57	(-0.06; 5.19)	0.056	0.456	293	1.85	(-0.39; 4.09)	0.106	0.518
NMVOC[c] (36)	32	-2.13	(-7.70; 3.44)	0.454	0.918	93	2.13	(-1.36; 5.61)	0.232	0.685	175	1.94	(-0.75; 4.63)	0.158	0.479	280	1.38	(-0.93; 3.70)	0.242	0.456	340	1.57	(-0.59; 3.74)	0.155	0.518
Organotin compounds (2)	-	-	-	-	-	1	8.26	(-22.48; 38.99)	0.599	0.889	3	0.85	(-17.24; 18.94)	0.927	0.976	9	3.15	(-7.20; 13.49)	0.551	0.675	16	1.25	(-6.54; 9.04)	0.754	0.785
Particulate matter (PM_{10}) (28)	19	4.77	(-2.50; 12.04)	0.199	0.918	57	1.00	(-3.40; 5.40)	0.656	0.906	119	0.46	(-2.76; 3.68)	0.781	0.960	185	1.45	(-1.26; 4.16)	0.296	0.485	258	1.13	(-1.29; 3.54)	0.362	0.518
PCDD+PCDF (dioxins+furans) (16)	8	0.88	(-10.14; 11.90)	0.876	0.964	28	3.16	(-2.88; 9.20)	0.306	0.685	74	1.10	(-2.77; 4.97)	0.578	0.812	121	0.64	(-2.53; 3.81)	0.691	0.782	164	0.72	(-2.12; 3.56)	0.621	0.691
Phenols (21)	36	-2.44	(-7.77; 2.88)	0.369	0.918	95	1.21	(-2.20; 4.63)	0.487	0.883	168	2.48	(-0.28; 5.23)	0.078	0.479	254	2.60	(0.21; 5.00)	0.033	0.456	324	1.79	(-0.40; 3.98)	0.109	0.518
Polychlorinated biphenyls (1)	1	7.52	(-24.78; 39.82)	0.648	0.918	5	-0.82	(-15.12; 13.47)	0.910	0.938	7	-3.19	(-15.23; 8.86)	0.604	0.829	16	-0.49	(-8.38; 7.40)	0.903	0.931	27	-2.96	(-9.16; 3.25)	0.351	0.518
Polycyclic aromatic hydrocarbons (14)	13	2.44	(-6.27; 11.16)	0.583	0.918	30	-0.38	(-6.23; 5.47)	0.899	0.938	65	0.43	(-3.74; 4.59)	0.841	0.967	118	2.26	(-0.95; 5.46)	0.168	0.456	186	1.25	(-1.44; 3.94)	0.363	0.518
p-xylene / *o*-xylene / *m*-xylene (1)	1	-16.22	(-47.32; 14.89)	0.307	0.918	1	-16.22	(-47.32; 14.89)	0.307	0.685	1	-16.22	(-47.32; 14.89)	0.307	0.581	1	-16.22	(-47.32; 14.89)	0.307	0.485	1	-16.22	(-47.32; 14.89)	0.307	0.518
Sulfur hexafluoride (1)	3	0.13	(-17.83; 18.08)	0.989	0.992	19	6.40	(-0.89; 13.69)	0.086	0.685	32	3.88	(-1.82; 9.59)	0.182	0.479	51	3.22	(-1.38; 7.81)	0.171	0.456	67	3.35	(-0.73; 7.43)	0.108	0.518
Sulfur oxides (64)	76	-0.09	(-3.95; 3.77)	0.963	0.992	185	1.81	(-0.91; 4.54)	0.193	0.685	319	1.48	(-0.76; 3.72)	0.195	0.479	461	1.19	(-0.81; 3.19)	0.243	0.456	571	1.13	(-0.77; 3.02)	0.244	0.518
Toluene (10)	20	-1.53	(-8.61; 5.55)	0.671	0.918	54	1.20	(-3.29; 5.69)	0.600	0.889	86	3.22	(-0.45; 6.89)	0.086	0.479	136	2.73	(-0.30; 5.76)	0.077	0.456	170	2.37	(-0.39; 5.13)	0.093	0.518

Resultados: DM y proximidad a industrias (artículo 2)

Industrial pollutant (no. Industries)	Women residing at ≤1 km					Women residing at ≤1.5 km					Women residing at ≤2 km					Women residing at ≤2.5 km					Women residing at ≤3 km				
	n	β[a]	95%CI	*p*-value	*p*-BH[b]	n	β[a]	95%CI	*p*-value	*p*-BH[b]	n	β[a]	95%CI	*p*-value	*p*-BH[b]	n	β[a]	95%CI	*p*-value	*p*-BH[b]	n	β[a]	95%CI	*p*-value	*p*-BH[b]
Total nitrogen (74)	84	1.10	(-2.65; 4.85)	0.565	0.918	207	1.62	(-1.00; 4.24)	0.226	0.685	361	1.50	(-0.67; 3.66)	0.176	0.479	497	1.47	(-0.50; 3.45)	0.143	0.456	605	1.36	(-0.50; 3.21)	0.152	0.518
Total organic carbon (99)	105	1.26	(-2.13; 4.66)	0.466	0.918	245	2.21	(-0.26; 4.68)	0.080	0.685	413	1.38	(-0.70; 3.47)	0.193	0.479	560	1.11	(-0.81; 3.02)	0.258	0.469	667	1.16	(-0.66; 2.99)	0.212	0.518
Total organic carbon (air) (39)	39	0.87	(-4.34; 6.07)	0.745	0.931	96	2.80	(-0.64; 6.23)	0.111	0.685	173	2.31	(-0.40; 5.02)	0.095	0.479	240	1.89	(-0.52; 4.29)	0.124	0.456	284	1.09	(-1.18; 3.36)	0.346	0.518
Total phosphorus (74)	88	2.24	(-1.41; 5.89)	0.230	0.918	212	2.21	(-0.37; 4.79)	0.094	0.685	340	1.64	(-0.55; 3.83)	0.143	0.479	489	1.97	(-0.02; 3.95)	0.052	0.456	630	1.56	(-0.27; 3.40)	0.095	0.518
Total suspended particulate matter (53)	42	3.13	(-1.95; 8.22)	0.228	0.918	111	0.87	(-2.45; 4.19)	0.607	0.889	213	1.20	(-1.39; 3.79)	0.364	0.611	364	1.22	(-0.95; 3.38)	0.271	0.478	468	1.04	(-0.99; 3.06)	0.317	0.518
Trichloromethane (6)	24	-5.21	(-11.62; 1.20)	0.111	0.918	55	0.12	(-4.20; 4.54)	0.939	0.939	96	2.56	(-0.90; 6.02)	0.147	0.479	139	2.91	(-0.10; 5.91)	0.058	0.456	162	2.76	(-0.07; 5.59)	0.057	0.518
Vanadium (3)	1	2.94	(-28.05; 33.92)	0.853	0.964	1	2.94	(-28.05; 33.92)	0.853	0.938	1	2.94	(-28.05; 33.92)	0.853	0.967	4	-0.17	(-15.61; 15.28)	0.983	0.983	11	4.38	(-5.09; 13.85)	0.365	0.518
Xylenes (6)	8	5.28	(-5.81; 16.38)	0.351	0.918	12	5.97	(-3.13; 15.07)	0.199	0.685	17	5.24	(-2.43; 12.91)	0.181	0.479	22	5.01	(-1.80; 11.81)	0.150	0.456	25	5.68	(-0.76; 12.11)	0.084	0.518
Zinc and compounds (80)	85	0.72	(-2.96; 4.40)	0.701	0.918	209	1.35	(-1.24; 3.94)	0.307	0.685	365	1.05	(-1.09; 3.19)	0.335	0.588	504	1.02	(-0.93; 2.97)	0.306	0.485	596	1.06	(-0.79; 2.92)	0.262	0.518

[a] β coefficients estimated from various multiple linear regression models (an independent model for each specific pollutant and distance), adjusted for age, education, body mass index, number of children, oral contraceptives use, previous breast biopsies, family history of breast cancer, smoking, energy intake, and alcohol consumption.

[b] *p*-value adjusted by Benjamini & Hochberg's method.

[c] Non-methane volatile organic compounds.

Supplementary Data, **Table S5**: Risk gradient analysis a) for all industries as a whole, b) by industrial sector, c) by groups of carcinogens and EDCs, and d) by specific pollutant.

a) RISK GRADIENT ANALYSIS FOR ALL INDUSTRIES AS A WHOLE		
Industries (no. industries)	**β[a]**	***p*-trend**
All industries (154)	0.34	0.178

b) RISK GRADIENT ANALYSIS BY INDUSTRIAL SECTOR			
Industrial sector (no. industries)	**β[b]**	***p*-trend**	***p*-BH[e]**
Combustion installations (6)	-0.41	0.681	0.839
Production and processing of metals (10)	0.18	0.682	0.839
Galvanization (6)	0.29	0.622	0.839
Surface treatment of metals and plastic (36)	0.84	0.043	0.208
Mining industry (3)	2.94	0.174	0.557
Cement and lime (5)	0.11	0.946	0.946
Ceramic (8)	1.22	0.247	0.659
Organic chemical industry (8)	1.15	0.052	0.208
Inorganic chemical industry (2)	1.06	0.471	0.837
Pharmaceutical products (8)	0.86	0.052	0.208
Hazardous waste (5)	1.48	0.309	0.706
Non-hazardous waste (4)	1.27	0.761	0.870
Urban waste-water treatment plants (20)	1.30	0.009	0.144
Paper and wood production (2)	-1.88	0.372	0.744
Food and beverage sector (15)	0.07	0.869	0.927
Surface treatment using organic solvents (13)	0.21	0.649	0.839

c) RISK GRADIENT ANALYSIS BY GROUPS OF CARCINOGENS AND ECDs			
Groups of pollutants (no. industries)	**β[c]**	***p*-trend**	***p*-BH[e]**
IARC groups			
Group 1 (98)	0.28	0.302	0.449
Group 2A (37)	0.26	0.449	0.449
Group 2B (24)	0.49	0.195	0.449
EDCs groups			
Metals (50)	0.16	0.660	0.660
Pesticides (2)	0.95	0.634	0.660
PACs (20)	0.48	0.226	0.660
Plasticizers (3)	-0.94	0.467	0.660
POPs (26)	0.21	0.650	0.660
Other solvents (19)	0.53	0.175	0.660

d) RISK GRADIENT ANALYSIS BY SPECIFIC POLLUTANT			
Industrial pollutant (no. industries)	**β[d]**	***p*-trend**	***p*-BH[e]**
Ammonia (17)	0.77	0.073	0.661
Antimony (3)	1.87	0.366	0.673
Arsenic and compounds (27)	-0.04	0.920	0.920
Benzene (7)	-0.64	0.410	0.684
Benzo(a)pyrene (2)	0.47	0.586	0.722
Benzo(b)fluoranthene (5)	0.71	0.345	0.661
Benzo(g,h,i)perylene (2)	-0.74	0.508	0.684
Benzo(k)fluoranthene (1)	1.27	0.263	0.661
Cadmium and compounds (26)	0.13	0.797	0.826
Carbon dioxide (111)	0.30	0.252	0.661
Carbon monoxide (104)	0.33	0.214	0.661
Chemical oxygen demand (COD) (79)	0.38	0.157	0.661
Chlorides (72)	0.33	0.224	0.661
Chlorine and inorganic compounds (33)	0.41	0.299	0.661
Chromium and compounds (47)	0.15	0.633	0.723
Cobalt (4)	0.46	0.794	0.826
Copper and compounds (60)	0.18	0.528	0.684
Cyanides (15)	0.62	0.211	0.661
Di-(2-ethyl hexyl) phthalate (2)	-0.87	0.524	0.684
Dichloromethane (5)	0.81	0.096	0.661
Ethylbenzene (4)	2.95	0.068	0.661
Ethylene oxide (1)	1.11	0.135	0.661
Fluoranthene (4)	0.25	0.794	0.826
Fluorides (42)	0.24	0.443	0.684
Fluorine and inorganic compounds (15)	0.21	0.738	0.809
Halogenated organic compounds (39)	0.47	0.103	0.661
Hexachlorobenzene (2)	2.22	0.634	0.723
Hydrochlorofluorocarbons (2)	1.85	0.437	0.684
Hydrogen cyanide (4)	0.57	0.329	0.661
Indeno(1,2,3-cd)pyrene (1)	1.11	0.516	0.684
Lead and compounds (33)	0.09	0.827	0.842
Manganese (7)	1.42	0.269	0.661
Mercury and compounds (33)	0.34	0.478	0.684
Methane (41)	0.42	0.205	0.661
Naphthalene (12)	0.43	0.414	0.684
Nickel and compounds (53)	0.37	0.253	0.661
Nitrogen oxides (116)	0.24	0.347	0.661
Nitrous oxide (31)	0.55	0.138	0.661
Non-methane volatile organic compounds (36)	0.33	0.348	0.661
Organotin compounds (2)	0.95	0.634	0.723
Particulate matter (PM_{10}) (28)	0.32	0.455	0.684
PCDD+PCDF (dioxins+furans) (16)	0.29	0.585	0.722
Phenols (21)	0.50	0.158	0.661
Polychlorinated biphenyls (1)	-0.72	0.595	0.722
Polycyclic aromatic hydrocarbons (14)	0.44	0.400	0.684
Sulfur hexafluoride (1)	1.11	0.135	0.661
Sulfur oxides (64)	0.27	0.340	0.661
Toluene (10)	0.69	0.127	0.661
Total nitrogen (74)	0.29	0.290	0.661

Resultados: DM y proximidad a industrias (artículo 2)

a) RISK GRADIENT ANALYSIS FOR ALL INDUSTRIES AS A WHOLE			b) RISK GRADIENT ANALYSIS BY INDUSTRIAL SECTOR				c) RISK GRADIENT ANALYSIS BY GROUPS OF CARCINOGENS AND ECDs				d) RISK GRADIENT ANALYSIS BY SPECIFIC POLLUTANT			
Industries (no. industries)	**β[a]**	***p*-trend**	**Industrial sector (no. industries)**	**β[b]**	***p*-trend**	***p*-BH[e]**	**Groups of pollutants (no. industries)**	**β[c]**	***p*-trend**	***p*-BH[e]**	**Industrial pollutant (no. industries)**	**β[d]**	***p*-trend**	***p*-BH[e]**
											Total organic carbon (99)	0.30	0.243	0.661
											Total organic carbon (air) (39)	0.54	0.124	0.661
											Total phosphorus (74)	0.38	0.161	0.661
											Total suspended particulate matter (53)	0.24	0.478	0.684
											Trichloromethane (6)	0.48	0.282	0.661
											Vanadium (3)	1.06	0.663	0.741
											Xylenes (6)	1.40	0.125	0.661
											Zinc and compounds (80)	0.19	0.493	0.684

[a] β coefficient estimated from a single multiple linear regression model, adjusted for age, education, body mass index, number of children, oral contraceptives use, previous breast biopsies, family history of breast cancer, smoking, energy intake, and alcohol consumption.

[b] β coefficients estimated from various multiple linear regression models (an independent model for each industrial sector), adjusted for age, education, body mass index, number of children, oral contraceptives use, previous breast biopsies, family history of breast cancer, smoking, energy intake, and alcohol consumption.

[c] β coefficients estimated from various multiple linear regression models (an independent model for each group of pollutants), adjusted for age, education, body mass index, number of children, oral contraceptives use, previous breast biopsies, family history of breast cancer, smoking, energy intake, and alcohol consumption.

[d] β coefficients estimated from various multiple linear regression models (an independent model for each specific pollutant), adjusted for age, education, body mass index, number of children, oral contraceptives use, previous breast biopsies, family history of breast cancer, smoking, energy intake, and alcohol consumption.

[e] *p*-trend adjusted by Benjamini & Hochberg's method.

Supplementary Data, **Table S6**: Spatial stratified heterogeneity (SSH) of the MD and contribution of each characteristic.

	Distance									
	≤1 km		≤1.5 km		≤2 km		≤2.5 km		≤3 km	
Characteristic	***q*-statistic**	***p*-value**	***q*-statistic**	***p*-value**	***q*-statistic**	***p*-value**	***q*-statistic**	***p*-value**	***q*-statistic**	***p*-value**
Age	0.02354	0.617	0.01737	0.700	0.01621	0.489	0.01086	0.686	0.01312	0.429
Education	0.01336	0.124	0.01186	0.074	0.01054	0.051	0.00610	0.129	0.00624	0.104
Body mass index (BMI)	0.23724	<0.001	0.23396	<0.001	0.23713	<0.001	0.23552	<0.001	0.23660	<0.001
Number of children	0.00483	0.620	0.00833	0.267	0.01052	0.080	0.01354	0.015	0.01479	0.005
Previous breast biopsies	0.02620	0.008	0.02197	0.006	0.02778	<0.001	0.02471	<0.001	0.02165	<0.001
Family history of breast cancer	0.00170	0.861	0.00052	0.947	0.00004	0.994	0.00039	0.936	0.00078	0.845
Energy intake	0.00156	0.620	0.00101	0.681	0.00176	0.440	0.00259	0.242	0.00246	0.223
Use of oral contraceptives	0.01443	0.077	0.00928	0.147	0.00891	0.095	0.00613	0.166	0.00826	0.053
Tobacco consumption	0.00467	0.246	0.00170	0.533	0.00242	0.336	0.00144	0.466	0.00128	0.469
Alcohol consumption	0.00094	0.854	0.00055	0.891	0.00099	0.773	0.00095	0.750	0.00048	0.852

5.3. ARTÍCULO 3: DENSIDAD MAMOGRÁFICA Y PROXIMIDAD A UN NÚMERO CRECIENTE DE INDUSTRIAS Y A AGRUPACIONES INDUSTRIALES

(Jimenez T, et al. Mammographic density in the environs of multiple industrial sources. Sci Total Environ 2023, 876:162768).

Resumen

Antecedentes: La densidad mamográfica (DM), definida como el porcentaje de tejido fibroglandular denso en la mama, es un marcador modificable del riesgo de desarrollar cáncer de mama. Nuestro objetivo fue evaluar el efecto de la proximidad residencial a un número creciente de fuentes industriales en la DM.

Métodos: Se realizó un estudio transversal con 1225 mujeres premenopáusicas que participaron en el estudio DDM-Madrid. Calculamos las distancias entre las viviendas de las mujeres y las industrias. La asociación entre la DM y la proximidad a un número creciente de instalaciones industriales y agrupaciones (*clusters*) industriales se exploró utilizando modelos de regresión lineal múltiple.

Resultados: Encontramos una tendencia lineal positiva entre la DM y la proximidad a un número creciente de fuentes industriales para todas las industrias, a distancias de 1,5 km (*p*-tendencia = 0,055) y 2 km (*p*-tendencia = 0,083). Además, se analizaron 62 *clusters* industriales específicos, destacando las asociaciones significativas halladas entre la DM y la proximidad a los siguientes 6 *clusters* industriales: *cluster* 10 y mujeres que viven a ≤1,5 km (β = 10,78, intervalo de confianza al 95% (IC95%) = 1,59; 19,97) y a ≤2 km (β = 7,96, IC95% = 0,21; 15,70); *cluster* 18 y mujeres que residen a ≤3 km (β = 8,48, IC95% = 0,01; 16,96); *cluster* 19 y mujeres que viven a ≤3 km (β = 15,72, IC95% = 1,96; 29,49); *cluster* 20 y mujeres que viven a ≤3 km (β = 16,95, IC95% = 2,90; 31,00); *cluster* 48 y mujeres que residen a ≤3 km (β = 15,86, IC95% = 3,95; 27,77); y *cluster* 52 y mujeres que viven a ≤2,5 km (β = 11,09, IC95% = 0,12; 22,05). Estos *clusters* incluyen las siguientes actividades industriales: tratamiento de superficies metálicas y plásticas, tratamiento de superficies con disolventes orgánicos, producción/procesamiento de metales, reciclaje de residuos animales, residuos peligrosos, plantas de tratamiento de aguas residuales urbanas, industria química inorgánica, cemento y cal, galvanización, y sector de la alimentación/bebidas.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que las mujeres que viven en la proximidad a un número creciente de fuentes industriales y cerca de ciertos tipos de *clusters* industriales tienen una mayor DM.

Science of the Total Environment 876 (2023) 162768

Contents lists available at ScienceDirect

Science of the Total Environment

journal homepage: www.elsevier.com/locate/scitotenv

Short Communication

Mammographic density in the environs of multiple industrial sources

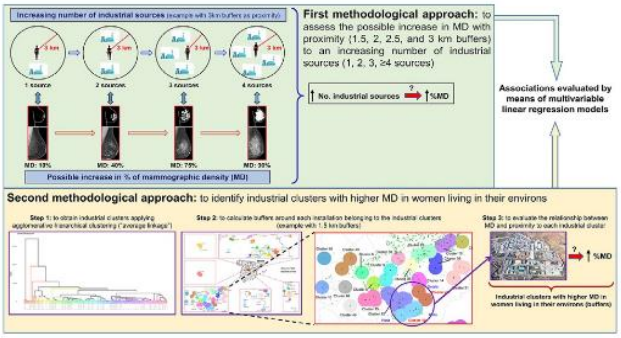
Tamara Jiménez [a], Marina Pollán [b,c], Alejandro Domínguez-Castillo [b], Pilar Lucas [b], María Ángeles Sierra [b,c], Adela Castelló [b,c], Nerea Fernández de Larrea-Baz [b,c], David Lora-Pablos [d,e,f], Dolores Salas-Trejo [c,g,h], Rafael Llobet [i], Inmaculada Martínez [g,h], Marina Nieves Pino [j], Mercedes Martínez-Cortés [j], Beatriz Pérez-Gómez [b,c], Virgina Lope [b,c,*,1], Javier García-Pérez [b,c,1]

[a] Department of Preventive Medicine, Public Health and Microbiology, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, Spain
[b] Cancer and Environmental Epidemiology Unit, Department of Epidemiology of Chronic Diseases, National Center for Epidemiology, Carlos III Institute of Health (Instituto de Salud Carlos III), Madrid, Spain
[c] Consortium for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health (CIBER en Epidemiología y Salud Pública – CIBERESP), Spain
[d] Scientific Support Unit, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario 12 de Octubre (imas12), Madrid, Spain
[e] Spanish Clinical Research Network (SCReN), Madrid, Spain
[f] Faculty of Statistical Studies, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Madrid, Spain
[g] Valencian Breast Cancer Screening Program, General Directorate of Public Health, Valencia, Spain
[h] Center for Public Health Research CSISP, FISABIO, Valencia, Spain
[i] Institute of Computer Technology, Universitat Politècnica de València, Valencia, Spain
[j] Servicio de Prevención y Promoción de la Salud, Madrid Salud, Ayuntamiento de Madrid, Madrid, Spain

HIGHLIGHTS

- First assessment on mammographic density (MD) and multiple industrial sources
- Two approaches used to identify industrial clusters associated to a higher MD
- Increased MD with the proximity to an increasing number of industrial sources
- 6 industrial clusters with a higher MD in their environs were identified in Madrid.

GRAPHICAL ABSTRACT



Abbreviations: MD, mammographic density; BMI, body mass index; EDCs, endocrine disrupting chemicals; IPPC, Integrated Pollution Prevention and Control; *E*-PRTR, European Pollutant Release and Transfer Register; 95%CI, 95 % confidence interval; SD, standard deviation; PAHs, polycyclic aromatic hydrocarbons; TSP, total suspended particulate matter; POPs, persistent organic pollutants; PM_{10}, particulate matter with a diameter between 2.5 and 10 μm; $PM_{2.5}$, particulate matter <2.5 μm..

* Corresponding author at: Cancer and Environmental Epidemiology Unit, Department of Epidemiology of Chronic Diseases, National Center for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Avda. Monforte de Lemos, 5, 28029 Madrid, Spain.

E-mail addresses: mpollan@isciii.es (M. Pollán), a.dominguez@isciii.es (A. Domínguez-Castillo), pmlucas@isciii.es (P. Lucas), masierra@isciii.es (M.Á. Sierra), acastello@isciii.es (A. Castelló), nfernandez@isciii.es (N. Fernández de Larrea-Baz), david@h12o.es (D. Lora-Pablos), salas_dol@gva.es (D. Salas-Trejo), rllobet@dsic.upv.es (R. Llobet), martinez_inm@gva.es (I. Martínez), pinoemn@madrid.es (M.N. Pino), martinezcme@madrid.es (M. Martínez-Cortés), bperez@isciii.es (B. Pérez-Gómez), vicarvajal@isciii.es (V. Lope), jgarcia@isciii.es (J. García-Pérez).

[1] Joint senior authors.

http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.162768
Received 20 December 2022; Received in revised form 2 March 2023; Accepted 6 March 2023
Available online 11 March 2023
0048-9697/© 2023 Elsevier B.V. All rights reserved.

Resultados: DM y proximidad a focos múltiples industriales (artículo 3)

ARTICLE INFO

Editor: Pavlos Kassomenos

Keywords:
Breast density
Breast cancer
Industrial cluster
Industry
Industrial pollution

ABSTRACT

Background: Mammographic density (MD), defined as the percentage of dense fibroglandular tissue in the breast, is a modifiable marker of the risk of developing breast cancer. Our objective was to evaluate the effect of residential proximity to an increasing number of industrial sources in MD.

Methods: A cross-sectional study was conducted on 1225 premenopausal women participating in the DDM-Madrid study. We calculated distances between women's houses and industries. The association between MD and proximity to an increasing number of industrial facilities and industrial clusters was explored using multiple linear regression models.

Results: We found a positive linear trend between MD and proximity to an increasing number of industrial sources for all industries, at distances of 1.5 km (*p*-trend = 0.055) and 2 km (*p*-trend = 0.083). Moreover, 62 specific industrial clusters were analyzed, highlighting the significant associations found between MD and proximity to the following 6 industrial clusters: cluster 10 and women living at ≤1.5 km (β = 10.78, 95 % confidence interval (95%CI) = 1.59; 19.97) and at ≤2 km (β = 7.96, 95%CI = 0.21; 15.70); cluster 18 and women residing at ≤3 km (β = 8.48, 95% CI = 0.01; 16.96); cluster 19 and women living at ≤3 km (β = 15.72, 95%CI = 1.96; 29.49); cluster 20 and women living at ≤3 km (β = 16.95, 95%CI = 2.90; 31.00); cluster 48 and women residing at ≤3 km (β = 15.86, 95%CI = 3.95; 27.77); and cluster 52 and women living at ≤2.5 km (β = 11.09, 95%CI = 0.12; 22.05). These clusters include the following industrial activities: surface treatment of metals/plastic, surface treatment using organic solvents, production/processing of metals, recycling of animal waste, hazardous waste, urban waste-water treatment plants, inorganic chemical industry, cement and lime, galvanization, and food/beverage sector.

Conclusions: Our results suggest that women living in the proximity to an increasing number of industrial sources and those near certain types of industrial clusters have higher MD.

1. Introduction

In 2020, breast cancer was the most diagnosed cancer worldwide (Sung et al., 2021). In Spain, 34,088 new cases were estimated, representing 31 % of all cancer cases in women (European Commission, 2022). Mammographic density (MD), defined as the amount of dense fibroglandular tissue (composed of epithelial and stromal elements) compared with the amount of fatty tissue (Lester et al., 2022), is the main phenotype marker for breast cancer risk. It has been described that women with a MD >75 % have almost 4 times more risk of developing breast cancer (Bond-Smith and Stone, 2019) and it is also the factor with the highest attributable fraction (Assi et al., 2012). The risk attributable to high MD appears to be greater in premenopausal women (accounting for approximately one-third of breast tumors in white, Hispanic, and Asian women) than in postmenopausal women (with risks between 13 and 14 %) (Bissell et al., 2020).

Like some other modifiable risk factors for breast cancer, MD has the potential to change throughout women's life (Lester et al., 2022). There is evidence that MD decreases progressively with age, with the transition to menopause, with the number of children and with the body mass index (BMI). In contrast, the use of hormone replacement therapy, particularly treatments that combine estrogen and progesterone, appears to increase it (Assi et al., 2012; Huo et al., 2014).

Some environmental exposures, such as exposure to traffic or to specific pollutants (pesticides, dioxins, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), and polychlorinated biphenyls), have been associated with breast cancer risk (Gray et al., 2017; Hiatt and Brody, 2018; Rodgers et al., 2018), but fewer studies have analyzed their association with MD (Eslami et al., 2022). Outdoor air pollution (a complex mixture of pollutants originating from natural and anthropogenic sources) was classified as carcinogenic to humans by the International Agency for Research on Cancer (International Agency for Research on Cancer, 2016), and industrial facilities are responsible for the release of many of these known and suspected human carcinogens (Fernández-Navarro et al., 2017). Previous studies have shown that women living in urban areas, with high levels of air pollution, have higher breast density (Emaus et al., 2014; Perry et al., 2008). Moreover, industries release endocrine disrupting chemicals (EDCs), which can alter the development of the mammary gland (Fenton, 2006; Mandrup et al., 2015). In this sense, higher MD has been observed in women exposed to cobalt and lead (White et al., 2019), in girls and adolescents with high levels of phthalates in urine (Binder et al., 2018) or in women with high levels of urinary magnesium (Mora-Pinzon et al., 2018).

In relation to exposure to industrial pollution sources, the epidemiological studies involving individual data often use the distance from the participant's residence to the industrial facility as a proxy of exposure (García-Pérez et al., 2019; Hii et al., 2022; Pan et al., 2011). However, industries are usually grouped into industrial clusters, so independent analyses of each single industrial source may not give a realistic picture of the exposure. In this sense, some authors consider that most pollutants are highly correlated to each other, so that an additive or synergic effect cannot be excluded and, consequently, single pollutant models may be difficult to interpret (Billionnet et al., 2012). On the other hand, in relation to cumulative and multiple exposures, some authors have assessed the impact of multipollutant air exposures and breast cancer risk, suggesting that multipollutant approaches are more precise than single pollutant models (Amadou et al., 2020). Moreover, in a recent study that assessed the relationship between breast cancer and exposure to several mixtures of metals, the authors found that the concentrations of these mixtures were different in women with breast cancer and those without cancer, which could be due to synergistic or antagonistic effects between metals (Mérida-Ortega et al., 2022). Accordingly, it would be interesting to assess the increased risk of chronic diseases near industrial areas with multiple pollutant sources, where the population is exposed to different sources and complex mixtures of toxic substances released into the environment (Cocozza et al., 2021; García-Pérez et al., 2012; Ramis et al., 2011).

In a previous study of our group, we detected potential associations between higher MD and residential proximity to certain industrial sectors and plants releasing specific pollutants, in a sample of Spanish premenopausal women (Jiménez et al., 2022). Now, in the present paper, we have deepened in the study of MD and its relationship with industrial pollution, using methodological approaches whose application in this field is novel, with the purpose of: 1) assessing the possible increase in MD with the proximity to an increasing number of industrial sources (for all industries jointly and according to industrial sectors), and 2) identifying industrial clusters with higher MD in women living in their environs.

2. Materials and methods

2.1. Study population

DDM-Madrid is a cross-sectional study that recruited 1466 Spanish premenopausal women (39–50 years) at the Medical Diagnostic Centre of Madrid City Council (*Madrid Salud*), between June 2013 and May 2015, where they attended for their routine gynecological examination

(Jiménez et al., 2021; Lope et al., 2020). Women were invited to participate in the study by phone, and 88 % agreed to collaborate. The DDM-Madrid study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki guidelines, was formally approved by the Ethics and Animal Welfare Committee of the Carlos III Institute of Health, and all participants signed an informed consent.

2.2. Data collection

Trained interviewers administered a face-to-face epidemiological questionnaire, which included sociodemographic information, personal and family medical background, gynecological, obstetric and occupational history, physical activity, tobacco smoking and alcohol consumption. Dietary information was collected through a validated self-fulfilled semiquantitative food frequency questionnaire (Vioque et al., 2013).

Percent MD was measured from the digital cranio-caudal mammographic images of the left breast using DM-Scan, a free semi-automated computer tool to measure MD that has shown high validity and reproducibility (Llobet et al., 2014).

Data about industrial pollution sources located in the study area were provided by the Spanish Ministry for the Ecological Transition and the Demographic Challenge. These industrial sources include facilities governed by the Integrated Pollution Prevention and Control (IPPC) Directive and installations pertaining to industrial activities not subject to IPPC but included in the European Pollutant Release and Transfer Register (European Environment Agency, 2022). In our analyses, we included all industries releasing pollutants (to air and water) with emission amounts >0 kg/year (i.e., all industries, not only those exceeding a certain established threshold for some pollutant). The locations of each industry and women's postal addresses were geocoded and validated, prior to performing the analyses, into Universal Transverse Mercator ED50 zone 30 N coordinates, using a previously published methodology (García-Pérez et al., 2019).

2.3. Statistical analyses

After excluding 24 women with analogical images, 17 participants whose MD could not be measured, 24 without available address, and 176 women with missing data in the covariates used in the analyses, the final sample size was based on 1225 participants.

The main characteristics of the women were summarized with absolute values and percentages. MD, in relation to these characteristics, was described using arithmetic means, their 95 % confidence intervals (95% CIs), and standard deviations (SDs). Moreover, two-sided Chi-square test was used to compare descriptive characteristics between women residing at ≤3 km from any industrial source and women residing at >3 km.

We calculated Euclidean distances between industries and women's residences. We considered as proximity ("exposure") to industrial sources those zones with women living at ≤'D' km from any industrial source, taking into account several distances 'D' (1.5, 2, 2.5, and 3 km) to calculate buffers around each installation. The reference zone was consisted of areas with women residing at >3 km from any industrial source.

Two methodological approaches were used to evaluate this association, using multivariable linear regression models to estimate β coefficients and their 95%CIs. All analyses were adjusted for potential confounders associated with MD (Huo et al., 2014) and proximity to industrial sources (García-Pérez et al., 2018). These variables were: age (continuous), previous breast biopsies (yes/no), family history of breast cancer (none, second degree, first degree), BMI (continuous), oral contraceptives use (never, past use, current use), smoking (never, former smoker, current smoker), alcohol consumption (0, <10 g/d, ≥10 g/d), number of children (0,1,2,>2), education (primary school or less, secondary school, university graduate) and energy intake (continuous). To carry out the analyses, we used:

1) First methodological approach (to assess the possible increase in MD with the proximity to an increasing number of industrial sources): for each distance "D', we categorized the proximity variable as follows: "1 source", if the woman resided at ≤'D' km from 1 industrial facility; "2 sources", if the woman resided at ≤'D' km from 2 industrial facilities; "3 sources", if the woman resided at ≤"D' km from 3 industrial facilities; "≥4 sources", if the woman lived at ≤'D' km from 4 or more industrial facilities; and "0 sources" (reference), if the woman resided at >3 km from any industrial source. This approach was applied to all industries jointly (an independent model for each distance), and according to industrial sectors (an independent model for each distance and industrial sector). *P*-value for linear trend (*p*-trend) was calculated including the proximity variable as continuous.

2) Second methodological approach (to identify industrial clusters with higher MD in women living in their environs): in the first step, with the purpose of selecting areas of proximity to multiple industrial sources, we applied the multivariate technique of cluster analysis to the industrial installations using the "agglomerative hierarchical clustering" method and the Euclidean distance (in meters) between the industries as the metric (Hair et al., 2019). The following linkage criteria were proposed: complete, average, single, Ward, median, centroid, and McQuitty/WPGMA linkage clustering. For the linkage method with the highest correlation between the industrial locations (in our case, it corresponded to the "average linkage clustering", with a Pearson's $r = 0.967$), we obtained the industrial clusters cutting the dendrogram into several groups of industries by specifying a cut height of 3000. In the second step, for each of the obtained industrial clusters, we calculated buffers (considering the previously established distances 'D' between 1.5 and 3 km) around each installation belonging to the industrial cluster under study. Finally, in the third step, we evaluated the relationship between MD and proximity (for all distances 'D') to each industrial cluster by means of multivariable linear regression models, where the proximity variable for each woman was categorized as: a) "near" the industrial cluster, if the woman lived at ≤'D' km from the industrial cluster under study; b) "intermediate area", if the woman resided at ≤3 km from any industrial cluster other than the analyzed cluster; and c) "far" from the industrial cluster (reference area), if the woman resided at >3 km from any industrial installation.

Lastly, with the purpose of introducing robustness in our analysis, a sensitivity analysis including only women living in their current domicile for ≥2 and ≥ 10 years was performed.

All analyses were performed using R 4.0.2 software.

3. Results

A total of 1225 premenopausal women were included in the analyses. The main characteristics are shown in Table 1. Mean age of participants was 44 ± 2.8 years old, and most of them had no previous breast biopsies (89.2 %), had no family history of breast cancer (77.2 %), had a normal BMI (67.0 %), used oral contraceptives in the past (58.3 %), were ex-smokers or never smokers (74.4 %), consumed ≤10 g per day of alcohol (85.7 %), had two children or more (52.1 %), and had completed a university degree (61.4 %). Lastly, regarding the time that the participants had been living at their current domicile, our study population proved to be enough stable, with 95.1 % of participants living in their current residence for ≥2 years, and 62.9 % for ≥10 years.

Participants had a mean MD of 34.82 % (SD = 17.28), being higher in younger women, in women with previous breast biopsies, in those who never used oral contraceptives, in participants with lower BMI, in those with university graduate, and in nulliparous. On the other hand, in relation to the proximity (≤3 km vs. >3 km) to industrial sources, the number of women with overweight or obesity (BMI ≥ 25) was significantly higher in those living at ≤3 km from any industrial source (*p*-value = 0.001); on the contrary, the number of women with high alcohol consumption (≥10 g/day) and with university studies was higher in those living at >3 km from any industry (*p*-values = 0.009 and < 0.001, respectively).

In relation to the association between MD and number of industrial sources in the proximity of the residence (first methodological approach), for all industries jointly (Fig. 1), the results showed a growing and positive trend, for distances of 1.5 ($\beta_{1\ source} = 1.09$, $\beta_{2\ sources} =$

Table 1
Descriptive characteristics of the study population.

Characteristic	All women			Women residing at ≤ 3 km from any industrial source			Women residing at > 3 km from any industrial source			*p*-value[b]
	n (%)	Mammographic density (%)		n (%)	Mammographic density (%)		n (%)	Mammographic density (%)		
		Mean (95%CI)	SD[a]		Mean (95%CI)	SD[a]		Mean (95%CI)	SD[a]	
Total	1225 (100.0)	34.82 (33.85; 35.79)	17.28	726 (100.0)	34.36 (33.10; 35.62)	17.27	499 (100.0)	35.49 (33.97; 37.01)	17.30	
Age (years)										0.299
< 45	654 (53.4)	36.14 (34.82; 37.46)	17.22	397 (54.7)	35.72 (34.06; 37.37)	16.79	257 (51.5)	36.81 (34.62; 38.99)	17.88	
≥ 45	571 (46.6)	33.30 (31.89; 34.72)	17.24	329 (45.3)	32.72 (30.81; 34.64)	17.71	242 (48.5)	34.09 (32.00; 36.18)	16.59	
Previous breast biopsies										0.891
No	1093 (89.2)	33.94 (32.93; 34.95)	17.07	649 (89.4)	33.50 (32.21; 34.80)	16.87	444 (89.0)	34.57 (32.96; 36.18)	17.35	
Yes	132 (10.8)	42.14 (39.17; 45.10)	17.41	77 (10.6)	41.57 (37.34; 45.80)	18.94	55 (11.0)	42.92 (38.92; 46.92)	15.14	
Family history of breast cancer										0.423
None	946 (77.2)	35.00 (33.91; 36.08)	17.07	563 (77.5)	34.97 (33.55; 36.39)	17.18	383 (76.8)	35.03 (33.34; 36.73)	16.92	
Second degree only	192 (15.7)	34.73 (32.15; 37.31)	18.27	117 (16.1)	32.97 (29.78; 36.16)	17.60	75 (15.0)	37.48 (33.16; 41.79)	19.06	
First degree	87 (7.1)	33.11 (29.43; 36.78)	17.48	46 (6.3)	30.40 (25.47; 35.32)	17.04	41 (8.2)	36.15 (30.74; 41.55)	17.67	
Body mass index (kg/m^2)										0.001
< 18.5	20 (1.6)	41.74 (33.84; 49.64)	18.03	6 (0.8)	37.98 (27.13; 48.83)	13.56	14 (2.8)	43.35 (32.94; 53.76)	19.87	
18.5–24.9	821 (67.0)	39.12 (37.98; 40.26)	16.64	468 (64.5)	39.35 (37.83; 40.87)	16.74	353 (70.8)	38.81 (37.08; 40.53)	16.52	
25–29.9	278 (22.7)	27.53 (25.84; 29.23)	14.41	178 (24.5)	27.51 (25.48; 29.54)	13.81	100 (20.0)	27.57 (24.54; 30.61)	15.48	
≥ 30	106 (8.7)	19.35 (16.80; 21.89)	13.37	74 (10.2)	18.98 (15.93; 22.02)	13.36	32 (6.4)	20.21 (15.52; 24.91)	13.55	
Use of oral contraceptives										0.314
Never	473 (38.6)	36.70 (35.08; 38.31)	17.92	268 (36.9)	35.73 (33.64; 37.81)	17.40	205 (41.1)	37.97 (35.43; 40.51)	18.55	
Past use	714 (58.3)	33.79 (32.55; 35.02)	16.82	436 (60.1)	33.70 (32.07; 35.32)	17.29	278 (55.7)	33.92 (32.03; 35.81)	16.08	
Current use	38 (3.1)	30.89 (25.82; 35.96)	15.94	22 (33.0)	30.83 (24.81; 36.84)	14.39	16 (3.2)	30.97 (21.99; 39.96)	18.35	
Tobacco consumption										0.687
Never	483 (39.4)	35.54 (33.96; 37.13)	17.74	284 (39.1)	34.76 (32.72; 36.79)	17.49	199 (39.8)	36.66 (34.15; 39.18)	18.08	
Former smoker	429 (35.0)	34.57 (32.99; 36.16)	16.74	261 (36.0)	34.80 (32.69; 36.92)	17.43	168 (33.7)	34.21 (31.85; 36.58)	15.65	
Current smoker	313 (25.6)	34.04 (32.13; 35.96)	17.31	181 (24.9)	33.09 (30.66; 35.53)	16.71	132 (26.5)	35.35 (32.26; 38.43)	18.10	
Alcohol consumption (g/day)										0.009
0	248 (20.2)	34.07 (31.89; 36.26)	17.56	157 (21.6)	32.89 (30.27; 35.50)	16.72	91 (18.3)	36.12 (32.25; 39.99)	18.84	
< 10	802 (65.5)	34.98 (33.79; 36.18)	17.30	483 (66.5)	34.79 (33.22; 36.34)	17.50	319 (63.9)	35.29 (33.42; 37.15)	17.03	
≥ 10	175 (14.3)	35.14 (32.64; 37.63)	16.87	86 (11.9)	34.68 (31.08; 38.27)	16.99	89 (17.8)	35.58 (32.08; 39.08)	16.84	
Number of children										0.141
0	306 (25.0)	37.86 (35.82; 39.90)	18.20	166 (22.9)	37.88 (35.31; 40.46)	16.94	140 (28.1)	37.83 (34.57: 41.08)	19.65	
1	280 (22.9)	35.81 (33.68; 37.95)	18.23	176 (24.2)	36.60 (33.83; 39.37)	18.77	104 (20.8)	34.48 (31.16; 37.80)	17.28	
2	576 (47.0)	33.00 (31.67; 34.33)	16.26	349 (48.1)	31.88 (30.15; 33.61)	16.48	227 (45.5)	34.71 (32.66; 36.77)	15.80	
> 2	63 (5.1)	32.32 (28.55; 36.10)	15.29	35 (4.8)	31.10 (26.29; 35.92)	14.55	28 (5.6)	33.85 (27.81; 39.89)	16.30	
Education										<0.001
Primary school or less	52 (4.2)	31.33 (26.42; 36.24)	18.05	43 (5.9)	30.34 (24.79; 35.88)	18.55	9 (1.8)	36.06 (25.93; 46.20)	15.51	
Secondary school	421 (34.4)	33.40 (31.82; 34.99)	16.61	286 (39.4)	33.86 (31.89; 35.84)	17.06	135 (27.1)	32.43 (29.79; 35.06)	15.62	
University graduate	752 (61.4)	35.85 (34.60; 37.11)	17.54	397 (54.7)	35.15 (33.46; 36.85)	17.24	355 (71.1)	36.64 (34.78; 38.50)	17.85	
Energy intake (Kcal/day)[c]										0.115
< 1674.8	408 (33.3)	33.68 (31.98; 35.37)	17.47	225 (31.0)	33.26 (30.94; 35.58)	17.76	183 (36.7)	34.19 (31.70; 36.67)	17.13	
1674.8–2151.1	409 (33.4)	35.74 (34.07; 37.40)	17.18	252 (34.7)	34.88 (32.78; 36.99)	17.01	157 (31.4)	37.11 (34.39; 39.83)	17.41	
> 2151.1	408 (33.3)	35.04 (33.38; 36.71)	17.18	249 (34.3)	34.82 (32.70; 36.94)	17.09	159 (31.9)	35.39 (32.69; 38.09)	17.37	
Women living in their current residence for ≥ 2 years	1165 (95.1)	34.82 (33.83; 35.82)	17.31	689 (94.9)	34.31 (33.01; 35.60)	17.31	476 (95.4)	35.57 (34.02; 37.13)	17.29	0.800
Women living in their current residence for ≥ 10 years	771 (62.9)	34.95 (33.71; 36.18)	17.52	466 (64.2)	34.60 (33.00; 36.21)	17.64	305 (61.1)	35.47 (33.53; 37.42)	17.33	0.302

[a] Standard deviation.
[b] Two-sided Chi-square test was used to compare descriptive characteristics between women residing at ≤ 3 km from any industrial source and women residing at > 3 km.
[c] Variable in tertiles.

2.59, $\beta_{3\ sources}$ = 2.86, $\beta_{\geq 4\ sources}$ = 8.37, *p*-trend = 0.055) and 2 km ($\beta_{1\ source}$ = 1.03, $\beta_{2\ sources}$ = 0.06, $\beta_{3\ sources}$ = 2.28, $\beta_{\geq 4\ sources}$ = 5.56, *p*-trend = 0.083). The remaining distances studied (2.5 and 3 km) showed smaller effects and a less clear trend (*p*-trends = 0.114 and 0.132, respectively). Similar results were obtained in the sensitivity analyses considering only women living in their current domicile for ≥2 years (see Supplementary Data, Fig. S1) and ≥ 10 years (see Supplementary Data, Fig. S2), highlighting the positive trends observed for a distance of 1.5 km (*p*-trends = 0.060 (Supplementary Data, Fig. S1), and 0.040 (Supplementary Data, Fig. S2)). With respect to the analysis according to industrial sectors (data not shown), the only result of interest corresponded to "urban waste-water treatment plants", where women (*n* = 37) who resided near (≤3 km) 1 single source belonging to this industrial sector showed a higher MD (β = 2.21; 95%CI: (−3.07; 7.48), and women (*n* = 5) living near 2 sources showed a β = 8.00 (95%CI: (−5.99; 22.00)), *p*-trend = 0.192.

Regarding the results for industrial clusters (second methodological approach), the cluster analysis using the "average linkage clustering" criterion revealed 62 industrial clusters, and the corresponding dendrogram is shown in Fig. 2. On the other hand, Fig. 3 shows the geographical distribution of women's residences, as well as the 154 individual industries grouped by the 62 industrial clusters (along with an example of proximity areas for a distance of 1.5 km). The association between MD and residential proximity to industrial clusters with statistically significant results and a number of participants ≥5 is shown in Table 2. Significant associations were observed between:

a) cluster 10 (industries 1996 (Production and processing of metals), 1568 and 6563 (Surface treatment of metals and plastic), and 3380 and 6557 (Surface treatment using organic solvents)) and women living at ≤1.5 km (β = 10.78; 95%CI = 1.59; 19.97) and at ≤2 km (β = 7.96; 95%CI = 0.21; 15.70);
b) cluster 18 (industries 3337, 3389, and 4195 (Surface treatment of metals and plastic), 1678 and 2032 (Hazardous waste), 1978 (Disposal or recycling of animal waste), and 6717 (Urban waste-water treatment plants)) and women residing at ≤3 km (β = 8.48; 95%CI = 0.01; 16.96);

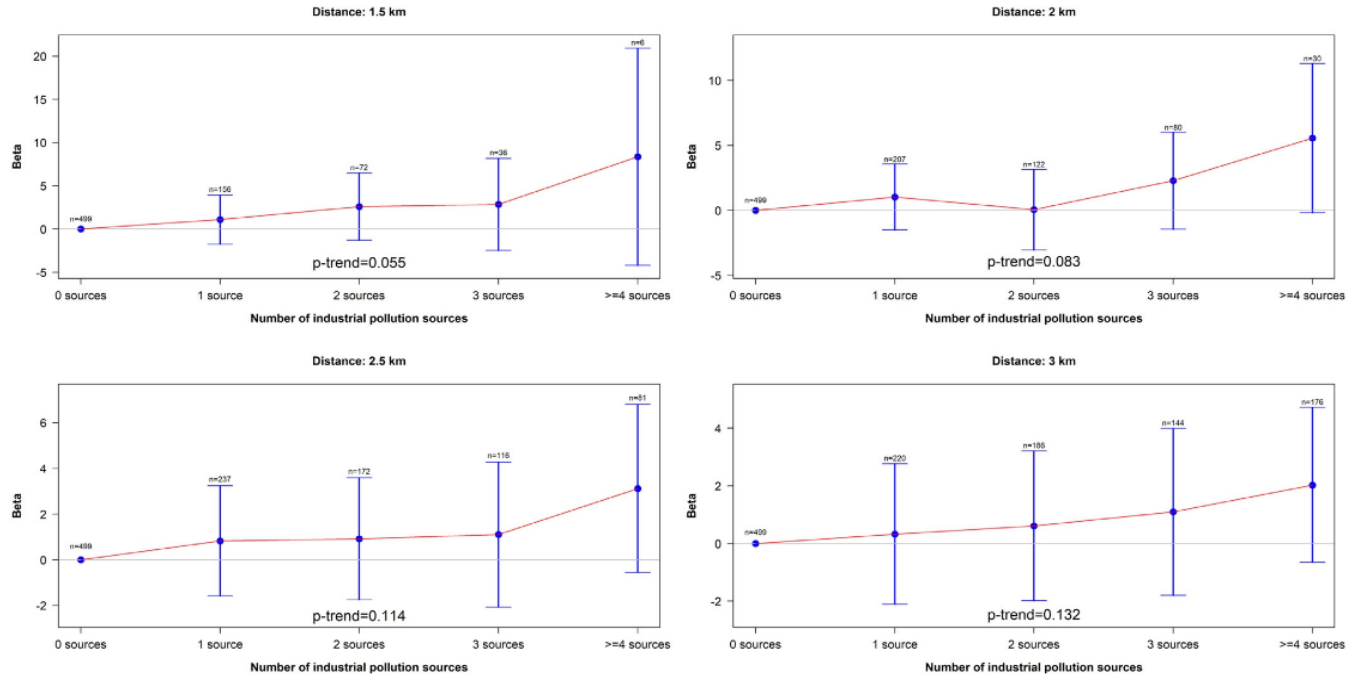


Fig. 1. Association between MD and residential proximity to an increasing number of industrial sources, for all industries jointly. Note that vertical axes are not in the same scale in the four graphics.

c) cluster 19 (industries 3507 and 5967 (Surface treatment of metals and plastic), and 1651 (Inorganic chemical industry)) and women living at ≤2.5 km, that were the same as those living at ≤3 km (β = 15.72; 95%CI = 1.96; 29.49);
d) cluster 20 (industry 1662 (Cement and lime)) and women living at ≤3 km (β = 16.95; 95%CI = 2.90; 31.00);
e) cluster 48 (industries 7736 (Galvanization), and 5437 (Surface treatment of metals and plastic)) and women residing at ≤3 km (β = 15.86; 95% CI = 3.95; 27.77); and.
f) cluster 52 (industries 6558 (Production and processing of metals), 6729 (Urban waste-water treatment plants), and 6553 (Food and beverage sector)) and women living at ≤2.5 km (β = 11.09; 95%CI = 0.12; 22.05).

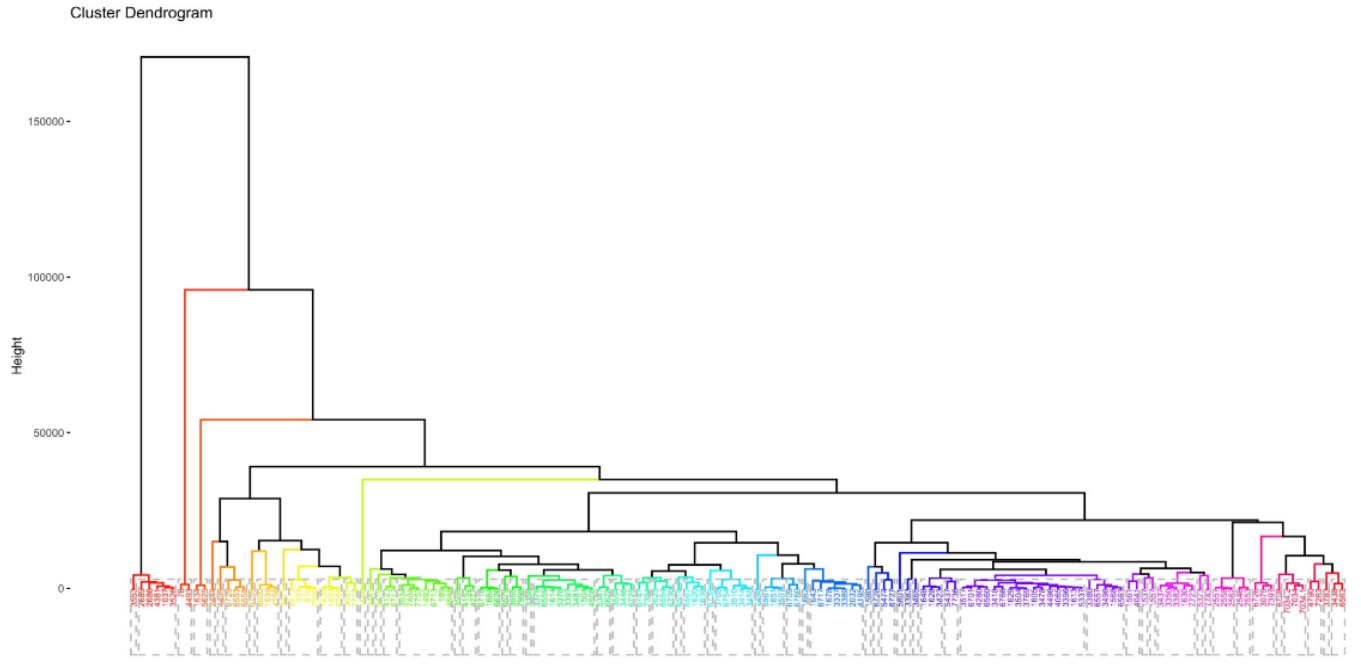


Fig. 2. Cluster dendrogram showing the industrial clusters obtained using the "average linkage clustering" method.

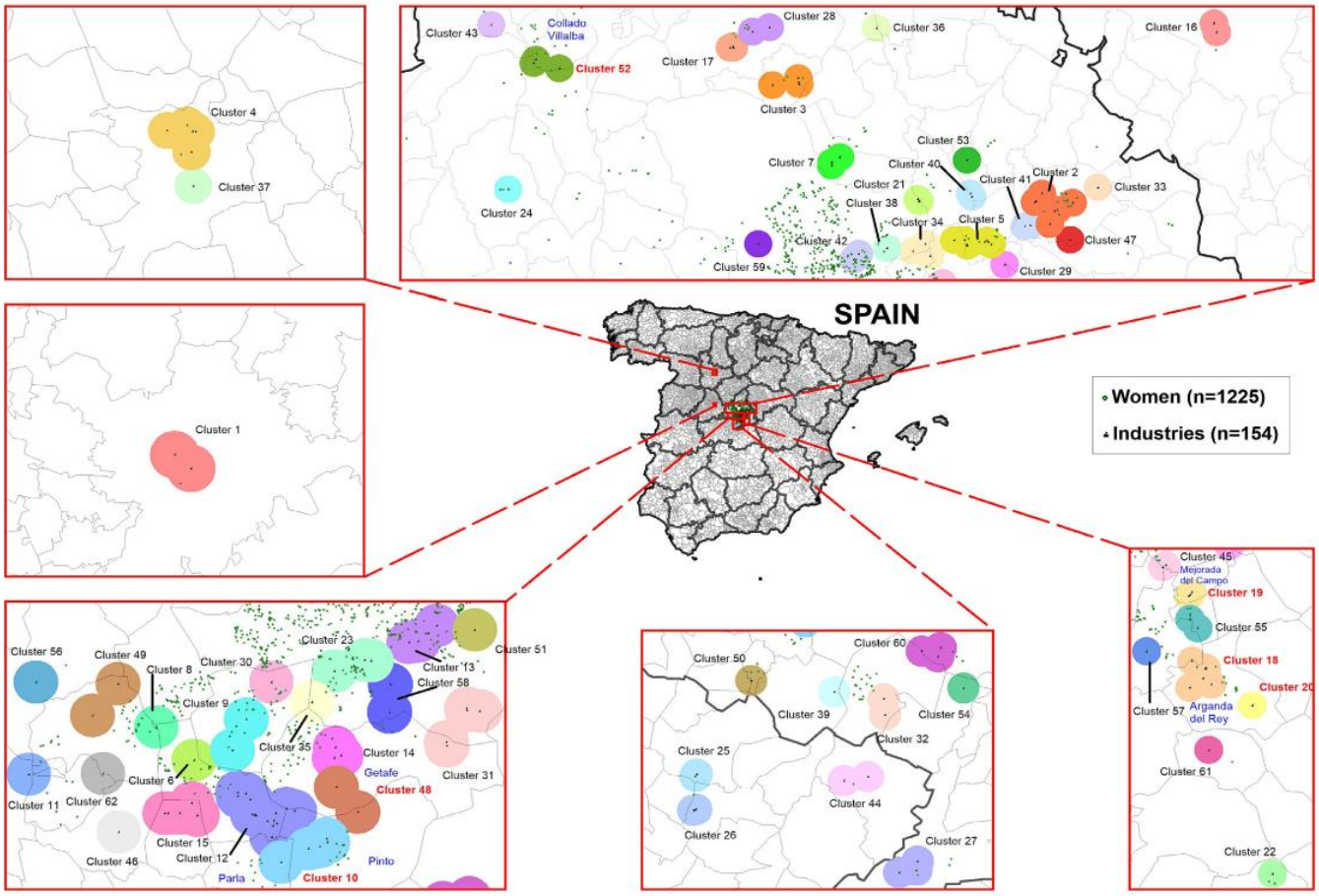


Fig. 3. Geographical distribution of women's residences (green points), as well as industries (black symbols) grouped by the 62 industrial clusters and their proximity areas for 1.5 km buffers around each industry. Note that the proximity areas for each industrial cluster are in different colors and, for those clusters with statistically significant results showed in Table 2, their names are in red color and the names of the municipalities are in blue color. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Table 2
Association between mammographic density and residential proximity to industrial clusters with statistically significant results and a number of participants ≥5. Statistically significant results are highlighted in bold.

Clusters - PRTR codes and industrial sectors	Women residing at ≤1.5 km			Women residing at ≤2 km			Women residing at ≤2.5 km			Women residing at ≤3 km		
	n	β[a]	95%CI	n	β[a]	95%CI	n	β[a]	95%CI	n	β[a]	95%CI
Cluster 10: 1996 (Production and processing of metals), 1568 and 6563 (Surface treatment of metals and plastic), and 3380 and 6557 (Surface treatment using organic solvents)	12	**10.78**	**(1.59; 19.97)**	17	**7.96**	**(0.21; 15.70)**	22	6.67	(−0.22; 13.56)	23	5.99	(−0.75; 12.72)
Cluster 18: 3337, 3389, and 4195 (Surface treatment of metals and plastic), 1678 and 2032 (Hazardous waste), 1978 (Disposal or recycling of animal waste), and 6717 (Urban waste-water treatment plants)	<5			6	0.21	(−12.51; 12.92)	8	6.44	(−4.68; 17.56)	14	**8.48**	**(0.01; 16.96)**
Cluster 19: 3507 and 5967 (Surface treatment of metals and plastic), and 1651 (Inorganic chemical industry)	<5			<5			5	**15.72**	**(1.96; 29.49)**	5	**15.72**	**(1.96; 29.49)**
Cluster 20: 1662 (Cement and lime)	<5			<5			<5			5	**16.95**	**(2.90; 31.00)**
Cluster 48: 7736 (Galvanization), and 5437 (Surface treatment of metals and plastic)	<5			<5			<5			7	**15.86**	**(3.95; 27.77)**
Cluster 52: 6558 (Production and processing of metals), 6729 (Urban waste-water treatment plants), and 6553 (Food and beverage sector)	<5			6	10.39	(−2.28; 23.05)	8	**11.09**	**(0.12; 22.05)**	9	7.9	(−2.44; 18.23)

[a] Adjusted for age, previous breast biopsies, family history of breast cancer, body mass index, oral contraceptives use, smoking, alcohol consumption, parity, education and energy intake.

Note that all the abovementioned results correspond to increases in percentages of MD above 5 %, which we considered as relevant from an epidemiologic standpoint. However, due to the small sample size of women residing in areas close to the industrial clusters, we must be cautious with the conclusions obtained from these results.

All these industrial clusters are located in the province of Madrid. Supplementary Data, Table S1 shows detailed information of the industries constituting the industrial clusters with significant results, including year of commencement of operations, industrial sector, municipality, and pollutants released to air and water.

4. Discussion

This study analyses the relationship between MD, a main biomarker of breast cancer risk, and residential proximity to multiple industrial sources. We have applied two methodological approaches to deepen in the study of MD and its relationship with industrial pollution, refining the exposure assessment with respect to multiple industrial installations. In summary, our results point towards an increase in MD with the proximity to an increasing number of industrial sources (jointly), particularly for distances of 1.5 and 2 km. Furthermore, we have detected a non-statistically significant increase in MD in women living at ≤3 km to 2 urban waste-water treatment plants, and among women living in the environs of six industrial clusters located in the province of Madrid.

In a previous study (Jiménez et al., 2022), we analyzed this association taking into account the distance between the woman's residence and the industrial facility as a single pollutant source, focusing the attention on "individual" sources. Now, in the present paper, we have applied alternative approaches focusing the attention on exposure to multiple industrial sources, giving a more realistic view of the possible relationship between MD and industrial exposures.

It is important to emphasize the importance and insights gained from using the cluster analysis in the second methodological approach applied in our study. This analytical technique has allowed us to identify clusters formed by industrial facilities located very close spatially in our study area. This is very useful when there are a large number of industries in a specific area and these industries need to be classified into a small number of mutually exclusive groups based on the similarities (distances) among the installations with the purpose of carrying out more specific studies in their environs. Using this technique, we have detected six potential industrial clusters of interest, in relation to a higher MD in women residing in their environs. This scientific base can help environmental and health authorities to carry out more specific studies in the vicinity of these industrial clusters.

In relation to the study of multiple ambient exposures, some papers have focused the attention on the characterization and identification of multiple pollution sources (Amiri et al., 2019; Cocozza et al., 2021; Coker et al., 2016; Han et al., 2020; Riccardi et al., 2008). On the other hand, some authors have proposed new approaches to the study of multipollutant exposure profiles associated with health effects (Huang et al., 2018; Oakes et al., 2014; Taylor et al., 2016; Zanobetti et al., 2014; Zhu et al., 2019). Regarding cancer, some authors have found increased risks of cancer mortality in populations close to multiple industrial sources (Ancona et al., 2015; Bauleo et al., 2019; García-Pérez et al., 2012; Ramis et al., 2011). In the specific case of breast cancer, a population-based case-control study conducted in New York (US) considered the impact on the incidence of this tumor from multiple sources of PAHs, showing associations with exposure to indoor sources, not with outdoor air pollution (White et al., 2016).

To the best of our knowledge, this is the first attempt to study the relationship between proximity to multiple industrial sources and MD. On the one hand, our results showed an increase in MD associated with residential proximity to a growing number of industrial sources, with an almost significant trend at distances less than or equal to 1.5 and 2 km. This approach could be interpreted as a proxy or surrogate of a "dose-response" analysis.

By industrial sectors, this association was stronger for the "urban waste-water treatment plants". In our previous study (Jiménez et al., 2022), a higher MD with residential proximity (≤3 km) to installations belonging to this sector was also detected ($\beta = 3.19$). Now, in the present paper, our results showed an increase in MD from $\beta = 2.21$ (in women residing at ≤3 km of one waste-water treatment plant) to $\beta = 8.00$ (in women residing at ≤3 km of two waste-water treatment plants), suggesting cumulative effects in the environmental exposure that could explain this trend observed in our results. Although there are no epidemiological studies assessing MD or breast cancer risk in women living in the environs of these installations, it is known that urban waste-water and sewage treatment plants release some carcinogens to air (e.g., total suspended particulate matter (TSP) (see Supplementary Data, Table S1)), and pollutants that have been related to higher MD (nitrogen dioxide (Eslami et al., 2022)) or breast cancer risk (nitrogen dioxide and carbon monoxide) (Batyrova et al., 2021; Cheng et al., 2022; Wei et al., 2021). Moreover, the effluents of these plants contain EDCs that can alter the development of the mammary gland (Fenton, 2006; Mandrup et al., 2015). Therefore, a more detailed exposure assessment of specific pollutants released by this type of installations is necessary to confirm our findings.

In relation to the analysis of specific industrial clusters, we have detected some industrial zones with higher MD in women who live in their environs. These clusters are grouped by industries belonging to different industrial sectors: metal industry (production and processing of metals, galvanization, surface treatment of metals and plastic), cement, inorganic chemical industry, waste management (hazardous waste, disposal or recycling of animal waste, and waste-water treatment plants), food/beverage sector, and surface treatment using organic solvents (see Supplementary Data, Table S1). Clusters of several industries located in large industrial areas could entail high concentrations of individual pollutants and complex mixtures of substances released to air, water, and soil (Satpathy et al., 2020; Yadav et al., 2022; Zhu et al., 2022). In this sense, several authors have assessed carcinogenic health risks associated with exposure to toxic substances in residents close to industrial clusters, with mixed results showing both moderate and high cancer risks (Ahamad et al., 2020, 2021; Chabukdhara and Nema, 2013; Vega et al., 2021).

Pollutants released to air and water by the installations constituting the industrial clusters of our study (Supplementary Data, Table S1) include EDCs, and other known and suspected carcinogens, such as persistent organic pollutants (POPs), PAHs, particulate matter or metals. With regard to certain POPs, a cross-sectional study found a positive association between levels of serum bisphenol A and MD in postmenopausal women (Sprague et al., 2013). Another cross-sectional study found higher MD in young women with high serum PCB levels (Rusiecki et al., 2020). However, Diorio et al. found no association with plasma levels of this contaminant in postmenopausal women (Diorio et al., 2013). With respect to PAHs, a prospective cohort study of mother-daughter pairs conducted in New York City (US) found limited evidence of an overall association between exposure to certain ambient PAHs during pregnancy and breast tissue composition in adolescent daughters and their mothers (Kehm et al., 2022). However, when the authors stratified by household smoke during pregnancy, they found that PAHs exposure was associated with higher MD. White et al. also found higher odds of dense breasts in women living in areas with higher PAH exposure. However, this association appeared to be driven by confounding with other air toxics (White et al., 2019). In relation to particulate matter, the installations of our study released particulate matter with a diameter between 2.5 and 10 μm (PM_{10}) and TSP. The studies existing in the literature about MD and exposure to particulate matter have focused, mainly, on particulate matter with a diameter < 2.5 μm ($PM_{2.5}$), showing inconsistent results: in a large population-based screening registry, the researchers found a positive association between MD and $PM_{2.5}$ (Yaghjyan et al., 2017), whereas in the Nurse's Health Study cohorts conducted in the US, the authors did not find associations between $PM_{2.5}$ and PM_{10} exposures and MD (DuPre et al., 2017). Finally, regarding metals exposure, a cross-sectional study published in 2019 showed that women living near

to high concentrations of lead and cobalt had higher MD, being this result stronger in premenopausal women (White et al., 2019).

With respect to the limitations of our study, due to its cross-sectional nature, we cannot investigate possible changes in MD across time. On the other hand, a critical aspect is the small number of women living near the industrial clusters with statistically significant results in our study (Table 2), so we must be cautious with the interpretation of these results. However, the findings in relation to the high MD found in women close to some clusters (with increases in percentages of MD >15 %) support the need for further epidemiological research on these industries. Another aspect to consider is that all women were recruited from a single center in Madrid City, limiting the generalizability of findings and causing a possible selection bias (for instance, excluding women who had a private insurance and did not attend to the gynecological examination offered by the public health service). Moreover, some covariates were self-reported and thus might have been subject to recall bias. Despite adjusting for a wide variety of potential confounders, residual confounding cannot be completely excluded. Finally, we used Euclidean distances between industrial sources and women's residences as a surrogate of the "real" exposure to the industrial pollution, assuming an isotropic model, something that could lead to a potential problem of misclassification.

On the other hand, among the main strengths of this study are the high participation rate and its novelty. This is the first attempt to analyze the possible association between MD and proximity to multiple industrial sources, applying different methodological approaches to refine the exposure assessment to industrial pollution. Another important strength is that we analyzed the Spanish facilities included in the (IPPC + *E*-PRTR) register, a public and exhaustive inventory of industrial installations releasing toxic pollutants in the EU. With respect to outcome measurement, mammograms were obtained in a single center, with the same equipment and in the context of routine clinical practice, and MD was quantified on a continuous scale, using a validated computer-assisted method (Llobet et al., 2014), and by a single reader with high internal consistency. Finally, the inclusion of a sensitivity analysis considering participants residing in their current residence for ≥ 2 and ≥ 10 years has provided a more comprehensive description of the possible association between MD and proximity to multiple industrial sources.

5. Conclusion

Since MD is considered as an intermediate phenotype for breast cancer that can be modified by environmental factors, more epidemiological studies are needed to furnish in-depth knowledge of potential risk factors related to a higher MD. In this study, we have used methodological approaches whose application in this field (MD and its relationship with industrial pollution) is novel, refining the exposure assessment with respect to multiple industrial sources. The associations found between increased MD (main phenotype risk marker of breast cancer) and residential proximity to an increasing number of industrial installations and specific industrial clusters suggest a contribution of these pollutant sources in the genesis of breast cancer, highlighting the need to design specific regulations to reduce the impact of their activity in the population's health. These findings support the need for further research on identification and control of pollutant sources related to MD.

CRediT authorship contribution statement

Tamara Jiménez: Validation, Formal analysis, Data curation, Writing – original draft, Visualization, Writing – review & editing. **Marina Pollán:** Funding acquisition, Investigation, Writing – review & editing. **Alejandro Domínguez-Castillo:** Writing – review & editing. **Pilar Lucas:** Writing – review & editing. **María Ángeles Sierra:** Writing – review & editing. **Adela Castelló:** Writing – review & editing. **Nerea Fernández de Larrea-Baz:** Investigation, Writing – review & editing. **David Lora-Pablos:** Writing – review & editing. **Dolores Salas-Trejo:** Writing – review & editing. **Rafael Llobet:** Writing – review & editing. **Inmaculada Martínez:** Writing – review & editing. **Marina Nieves Pino:** Writing – review & editing. **Mercedes Martínez-Cortés:** Writing – review & editing. **Beatriz Pérez-Gómez:** Writing – review & editing. **Virgina Lope:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Validation, Visualization, Supervision, Funding acquisition, Project administration, Writing – review & editing. **Javier García-Pérez:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Validation, Visualization, Supervision, Project administration, Writing – review & editing.

Data availability

The data that has been used is confidential.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

We would like to thank the participants in the DDM-Madrid study for their contribution to breast cancer research. This work was supported by the Carlos III Institute of Health (AESI PI15CIII/0029, AESI PI15CIII/00013, and EPY-505/19-PFIS). The article presents independent research. The views expressed are those of the authors and not necessarily those of the Carlos III Institute of Health.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.162768.

References

Ahamad, A., Raju, N.J., Madhav, S., Khan, A.H., 2020. Trace elements contamination in groundwater and associated human health risk in the industrial region of southern sonbhadra, Uttar Pradesh, India. Environ. Geochem. Health 42, 3373–3391. https://doi.org/10.1007/s10653-020-00582-7.

Ahamad, A., Janardhana Raju, N., Madhav, S., Gossel, W., Ram, P., Wycisk, P., 2021. Potentially toxic elements in soil and road dust around sonbhadra industrial region, Uttar Pradesh, India: source apportionment and health risk assessment. Environ. Res. 202, 111685. https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111685.

Amadou, A., Coudon, T., Praud, D., Salizzoni, P., Leffondre, K., Lévêque, E., Boutron-Ruault, M.-C., Danjou, A.M.N., Morelli, X., Le Cornet, C., Perrier, L., Couvidat, F., Bessagnet, B., Caudeville, J., Faure, E., Mancini, F.R., Gulliver, J., Severi, G., Fervers, B., 2020. Chronic low-dose exposure to xenoestrogen ambient air pollutants and breast cancer risk: XENAIR protocol for a case-control study nested within the French E3N cohort. JMIR Res. Protoc. 9, e15167. https://doi.org/10.2196/15167.

Amiri, S., Mazaheri, M., Mohammad Vali Samani, J., 2019. Introducing a general framework for pollution source identification in surface water resources (theory and application). J. Environ. Manag. 248, 109281. https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.109281.

Ancona, C., Badaloni, C., Mataloni, F., Bolignano, A., Bucci, S., Cesaroni, G., Sozzi, R., Davoli, M., Forastiere, F., 2015. Mortality and morbidity in a population exposed to multiple sources of air pollution: a retrospective cohort study using air dispersion models. Environ. Res. 137, 467–474. https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.10.036.

Assi, V., Warwick, J., Cuzick, J., Duffy, S.W., 2012. Clinical and epidemiological issues in mammographic density. Nat. Rev. Clin. Oncol. 9, 33–40. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.173.

Batyrova, et al., 2021. Air pollution emissions are associated with incidence and prevalence of breast cancer in the Aktobe region of western Kazakhstan. Georgian Med. News 12, 135–140.

Bauleo, L., Bucci, S., Antonucci, C., Sozzi, R., Davoli, M., Forastiere, F., Ancona, C., 2019. Long-term exposure to air pollutants from multiple sources and mortality in an industrial area: a cohort study. Occup. Environ. Med. 76, 48–57. https://doi.org/10.1136/oemed-2018-105059.

Billionnet, C., Sherrill, D., Annesi-Maesano, I., 2012. Estimating the health effects of exposure to multi-pollutant mixture. Ann. Epidemiol. 22, 126–141. https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2011.11.004.

Binder, A.M., Corvalan, C., Pereira, A., Calafat, A.M., Ye, X., Shepherd, J., Michels, K.B., 2018. Prepubertal and pubertal endocrine-disrupting chemical exposure and breast density

among chilean adolescents. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 27, 1491–1499. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0813.

Bissell, M.C.S., Kerlikowske, K., Sprague, B.L., Tice, J.A., Gard, C.C., Tossas, K.Y., Rauscher, G.H., Trentham-Dietz, A., Henderson, L.M., Onega, T., Keegan, T.H.M., Miglioretti, D.L., 2020. Breast cancer population attributable risk proportions associated with body mass index and breast density by Race/Ethnicity and menopausal status. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 29, 2048–2056. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0358.

Bond-Smith, D., Stone, J., 2019. Methodological challenges and updated findings from a meta-analysis of the association between mammographic density and breast cancer. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 28, 22–31. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-1175.

Chabukdhara, M., Nema, A.K., 2013. Heavy metals assessment in urban soil around industrial clusters in Ghaziabad, India: probabilistic health risk approach. Ecotoxicol. Environ. Saf. 87, 57–64. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2012.08.032.

Cheng, I., Yang, J., Tseng, C., Wu, J., Conroy, S.M., Shariff-Marco, S., Lin Gomez, S., Whittemore, A.S., Stram, D.O., Le Marchand, L., Wilkens, L.R., Ritz, B., Wu, A.H., 2022. Outdoor ambient air pollution and breast cancer survival among California participants of the multiethnic cohort study. Environ. Int. 161, 107088. https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107088.

Cocozza, C., Alterio, E., Bachmann, O., Guillong, M., Sitzia, T., Cherubini, P., 2021. Monitoring air pollution close to a cement plant and in a multi-source industrial area through tree-ring analysis. Environ. Sci. Pollut. Res. 28, 54030–54040. https://doi.org/10.1007/s11356-021-14446-9.

Coker, E., Liverani, S., Ghosh, J.K., Jerrett, M., Beckerman, B., Li, A., Ritz, B., Molitor, J., 2016. Multi-pollutant exposure profiles associated with term low birth weight in Los Angeles County. Environ. Int. 91, 1–13. https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.02.011.

Diorio, C., Dumas, I., Sandanger, T.M., Ayotte, P., 2013. Levels of circulating polychlorinated biphenyls and mammographic breast density. Anticancer Res. 12, 5483–5489.

DuPre, N.C., Hart, J.E., Bertrand, K.A., Kraft, P., Laden, F., Tamimi, R.M., 2017. Residential particulate matter and distance to roadways in relation to mammographic density: results from the nurses' health studies. Breast Cancer Res. 19, 124. https://doi.org/10.1186/s13058-017-0915-5.

Emaus, M.J., Bakker, M.F., Beelen, R.M.J., Veldhuis, W.B., Peeters, P.H.M., van Gils, C.H., 2014. Degree of urbanization and mammographic density in dutch breast cancer screening participants: results from the EPIC-NL cohort. Breast Cancer Res. Treat. 148, 655–663. https://doi.org/10.1007/s10549-014-3205-2.

Eslami, B., Alipour, S., Omranipour, R., Naddafi, K., Naghizadeh, M.M., Shamsipour, M., Aryan, A., Abedi, M., Bayani, L., Hassanvand, M.S., 2022. Air pollution exposure and mammographic breast density in Tehran, Iran: a cross-sectional study. Environ. Health Prev. Med. 27. https://doi.org/10.1265/ehpm.22-00027 28-28.

European Commission, 2022. ECIS - European Cancer Information System. URL https://ecis.jrc.ec.europa.eu/index.php. (Accessed 3 February 2023).

European Environment Agency, 2022. European industrial emissions portal. URL https://industry.eea.europa.eu/. (Accessed 23 February 2022).

Fenton, S.E., 2006. Endocrine-disrupting compounds and mammary gland development: early exposure and later life consequences. Endocrinology 147, s18–s24. https://doi.org/10.1210/en.2005-1131.

Fernández-Navarro, P., García-Pérez, J., Ramis, R., Boldo, E., López-Abente, G., 2017. Industrial pollution and cancer in Spain: an important public health issue. Environ. Res. 159, 555–563. https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.049.

García-Pérez, J., López-Cima, M.F., Pollán, M., Pérez-Gómez, B., Aragonés, N., Fernández-Navarro, P., Ramis, R., López-Abente, G., 2012. Risk of dying of cancer in the vicinity of multiple pollutant sources associated with the metal industry. Environ. Int. 40, 116–127. https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.07.002.

García-Pérez, J., Lope, V., Pérez-Gómez, B., Molina, A.J., Tardón, A., Díaz Santos, M.A., Ardanaz, E., O'Callaghan-Gordo, C., Altzibar, J.M., Gómez-Acebo, I., Moreno, V., Peiró, R., Marcos-Gragera, R., Kogevinas, M., Aragonés, N., López-Abente, G., Pollán, M., 2018. Risk of breast cancer and residential proximity to industrial installations: new findings from a multicase-control study (MCC-Spain). Environ. Pollut. 237, 559–568. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.02.065.

García-Pérez, J., Gómez-Barroso, D., Tamayo-Uria, I., Ramis, R., 2019. Methodological approaches to the study of cancer risk in the vicinity of pollution sources: the experience of a population-based case–control study of childhood cancer. Int. J. Health Geogr. 18, 12. https://doi.org/10.1186/s12942-019-0176-x.

Gray, J.M., Rasanayagam, S., Engel, C., Rizzo, J., 2017. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. Environ. Health 16, 94. https://doi.org/10.1186/s12940-017-0287-4.

Hair, J.R., Hair, J.F., Black, W.C., Babin, B.J., Anderson, R.E., 2019. Multivariate Data Analysis. 8th ed. Cengage Learning EMEA.

Han, Z., Wang, S., Zhao, J., Hu, X., Fei, Y., Xu, M., 2020. Identification of nitrogen-sources in an aquifer beneath a municipal solid waste landfill in the vicinity of multiple pollutant sources. J. Environ. Manag. 268, 110661. https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.110661.

Hiatt, R.A., Brody, J.G., 2018. Environmental determinants of breast cancer. Annu. Rev. Public Health 39, 113–133. https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040617-014101.

Hii, M., Beyer, K., Namin, S., Malecki, K., Rublee, C., 2022. Respiratory Function and Racial Health Disparities With Residential Proximity to Coal Power Plants in Wisconsin. 121, p. 7.

Huang, G., Lee, D., Scott, E.M., 2018. Multivariate space-time modelling of multiple air pollutants and their health effects accounting for exposure uncertainty. Stat. Med. 37, 1134–1148. https://doi.org/10.1002/sim.7570.

Huo, C.W., Chew, G.L., Britt, K.L., Ingman, W.V., Henderson, M.A., Hopper, J.L., Thompson, E.W., 2014. Mammographic density—a review on the current understanding of its association with breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 144, 479–502. https://doi.org/10.1007/s10549-014-2901-2.

International Agency for Research on Cancer, 2016. IARC monograpghs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. URLOutdoor Air Pollution. Volume 109 .. https://publications.iarc.fr/538. (Accessed 23 February 2023).

Jiménez, T., García-Pérez, J., van der Haar, R., Alba, M.Á., Lucas, P., Sierra, M.Á., de Larrea-Baz, N.F., Salas-Trejo, D., Llobet, R., Martínez, I., Pino, M.N., Alguacil, J., González-Galarzo, M.C., Martínez-Cortés, M., Pérez-Gómez, B., Pollán, M., Lope, V., 2021. Occupation, occupational exposures and mammographic density in spanish women. Environ. Res. 195, 110816. https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110816.

Jiménez, T., Pollán, M., Domínguez-Castillo, A., Lucas, P., Sierra, M.Á., Fernández de Larrea-Baz, N., González-Sánchez, M., Salas-Trejo, D., Llobet, R., Martínez, I., Pino, M.N., Martínez-Cortés, M., Pérez-Gómez, B., Lope, V., García-Pérez, J., 2022. Residential proximity to industrial pollution and mammographic density. Sci. Total Environ. 829, 154578. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154578.

Kehm, R.D., Walter, E.J., Oskar, S., White, M.L., Tehranifar, P., Herbstman, J.B., Perera, F., Lilge, L., Miller, R.L., Terry, M.B., 2022. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons during pregnancy and breast tissue composition in adolescent daughters and their mothers: a prospective cohort study. Breast Cancer Res. 24, 47. https://doi.org/10.1186/s13058-022-01546-8.

Lester, S.P., Kaur, A.S., Vegunta, S., 2022. Association between lifestyle changes, mammographic breast density, and breast cancer. Oncologist 27, 548–554. https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac084.

Llobet, R., Pollán, M., Antón, J., Miranda-García, J., Casals, M., Martínez, I., Ruiz-Perales, F., Pérez-Gómez, B., Salas-Trejo, D., Pérez-Cortés, J.-C., 2014. Semi-automated and fully automated mammographic density measurement and breast cancer risk prediction. Comput. Methods Prog. Biomed. 116, 105–115. https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.01.021.

Lope, V., del Pozo, M.del P., Criado-Navarro, I., Pérez-Gómez, B., Pastor-Barriuso, R., Ruiz, E., Castelló, A., Lucas, P., Sierra, Á., Salas-Trejo, D., Llobet, R., Martínez, I., Romieu, I., Chajès, V., Priego-Capote, F., Pollán, M., 2020. Serum phospholipid fatty acids and mammographic density in premenopausal women. J. Nutr. 150, 2419–2428. https://doi.org/10.1093/jn/nxaa168.

Mandrup, K.R., Johansson, H.K.L., Boberg, J., Pedersen, A.S., Mortensen, M.S., Jørgensen, J.S., Vinggaard, A.M., Hass, U., 2015. Mixtures of environmentally relevant endocrine disrupting chemicals affect mammary gland development in female and male rats. Reprod. Toxicol. 54, 47–57. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.09.016.

Mérida-Ortega, Á., Rothenberg, S.J., Cebrián, M.E., López-Carrillo, L., 2022. Breast cancer and urinary metal mixtures in mexican women. Environ. Res. 210, 112905. https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.112905.

Mora-Pinzon, M.C., Trentham-Dietz, A., Gangnon, R.E., Adams, S.V., Hampton, J.M., Burnside, E., Shafer, M.M., Newcomb, P.A., 2018. Urinary magnesium and other elements in relation to mammographic breast density, a measure of breast cancer risk. Nutr. Cancer 70, 441–446. https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1446094.

Oakes, M., Baxter, L., Long, T.C., 2014. Evaluating the application of multipollutant exposure metrics in air pollution health studies. Environ. Int. 69, 90–99. https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.03.030.

Pan, S.Y., Morrison, H., Gibbons, L., Zhou, J., Wen, S.W., DesMeules, M., Mao, Y., 2011. Breast cancer risk associated with residential proximity to industrial plants in Canada. J. Occup. Environ. Med. 53, 522–529. https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e318216d0b3.

Perry, N.M., Allgood, P.C., Milner, S.E., Mokbel, K., Duffy, S.W., 2008. Mammographic breast density by area of residence: possible evidence of higher density in urban areas. Curr. Med. Res. Opin. 24, 365–368. https://doi.org/10.1185/030079908X260907.

Ramis, R., Diggle, P., Cambra, K., López-Abente, G., 2011. Prostate cancer and industrial pollution. Environ. Int. 37, 577–585. https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.12.001.

Riccardi, C., Di Filippo, P., Pomata, D., Incoronato, F., Di Basilio, M., Papini, M.P., Spicaglia, S., 2008. Characterization and distribution of petroleum hydrocarbons and heavy metals in groundwater from three italian tank farms. Sci. Total Environ. 393, 50–63. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.12.010.

Rodgers, K.M., Udesky, J.O., Rudel, R.A., Brody, J.G., 2018. Environmental chemicals and breast cancer: an updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. Environ. Res. 160, 152–182. https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.045.

Rusiecki, J.A., Denic-Roberts, H., Byrne, C., Cash, J., Raines, C.F., Brinton, L.A., Zahm, S.H., Mason, T., Bonner, M.R., Blair, A., Hoover, R., 2020. Serum concentrations of DDE, PCBs, and other persistent organic pollutants and mammographic breast density in Triana, Alabama, a highly exposed population. Environ. Res. 182, 109068. https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.109068.

Satpathy, et al., 2020. Air quality in and around the industrial corridor of Jharsuguda and Sambalpur District, Odisha, India and the rate of pulmonary diseases. IRJMETS 2, 1083–1092.

Sprague, B.L., Trentham-Dietz, A., Hedman, C.J., Wang, J., Hemming, J.D., Hampton, J.M., Buist, D.S., Aiello Bowles, E.J., Sisney, G.S., Burnside, E.S., 2013. Circulating serum xenoestrogens and mammographic breast density. Breast Cancer Res. 15, R45. https://doi.org/10.1186/bcr3432.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F., 2021. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA A Cancer J. Clin. 71, 209–249. https://doi.org/10.3322/caac.21660.

Taylor, K.W., Joubert, B.R., Braun, J.M., Dilworth, C., Gennings, C., Hauser, R., Heindel, J.J., Rider, C.V., Webster, T.F., Carlin, D.J., 2016. Statistical approaches for assessing health effects of environmental chemical mixtures in epidemiology: lessons from an innovative workshop. Environ. Health Perspect. 124. https://doi.org/10.1289/EHP547.

Vega, E., López-Veneroni, D., Ramírez, O., Chow, J.C., Watson, J.G., 2021. Particle-bound PAHs and chemical composition, sources and health risk of PM2.5 in a highly industrialized area. Aerosol Air Qual. Res. 21, 210047. https://doi.org/10.4209/aaqr.210047.

Resultados: DM y proximidad a focos múltiples industriales (artículo 3)

Vioque, Vioque, J., Navarrete-Muñoz, E.-M., Gimenez-Monzó, D., García-de-la-Hera, M., Granado, F., Young, I.S., Ramón, R., Ballester, F., Murcia, M., Rebagliato, M., Iñiguez, C., 2013. Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire among pregnant women in a Mediterranean area. Nutr. J. 12, 26. https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-26.

Wei, W., Wu, B.-J., Wu, Y., Tong, Z.-T., Zhong, F., Hu, C.-Y., 2021. Association between long-term ambient air pollution exposure and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Environ. Sci. Pollut. Res. 28, 63278–63296. https://doi.org/10.1007/s11356-021-14903-5.

White, A.J., Bradshaw, P.T., Herring, A.H., Teitelbaum, S.L., Beyea, J., Stellman, S.D., Steck, S.E., Mordukhovich, I., Eng, S.M., Engel, L.S., Conway, K., Hatch, M., Neugut, A.I., Santella, R.M., Gammon, M.D., 2016. Exposure to multiple sources of polycyclic aromatic hydrocarbons and breast cancer incidence. Environ. Int. 89–90, 185–192. https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.02.009.

White, A.J., Weinberg, C.R., O'Meara, E.S., Sandler, D.P., Sprague, B.L., 2019. Airborne metals and polycyclic aromatic hydrocarbons in relation to mammographic breast density. Breast Cancer Res. 21, 24. https://doi.org/10.1186/s13058-019-1110-7.

Yadav, M., Singh, N.K., Sahu, S.P., Padhiyar, H., 2022. Investigations on air quality of a critically polluted industrial city using multivariate statistical methods: way forward for future sustainability. Chemosphere 291, 133024. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133024.

Yaghjyan, L., Arao, R., Brokamp, C., O'Meara, E.S., Sprague, B.L., Ghita, G., Ryan, P., 2017. Association between air pollution and mammographic breast density in the breast cancer surveilance consortium. Breast Cancer Res. 19, 36. https://doi.org/10.1186/s13058-017-0828-3.

Zanobetti, A., Austin, E., Coull, B.A., Schwartz, J., Koutrakis, P., 2014. Health effects of multi-pollutant profiles. Environ. Int. 71, 13–19. https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.05.023.

Zhu, F., Ding, R., Lei, R., Cheng, H., Liu, J., Shen, C., Zhang, C., Xu, Y., Xiao, C., Li, X., Zhang, J., Cao, J., 2019. The short-term effects of air pollution on respiratory diseases and lung cancer mortality in Hefei: a time-series analysis. Respir. Med. 146, 57–65. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.11.019.

Zhu, M., Yuan, Y., Yin, H., Guo, Z., Wei, X., Qi, X., Liu, H., Dang, Z., 2022. Environmental contamination and human exposure of polychlorinated biphenyls (PCBs) in China: a review. Sci. Total Environ. 805, 150270. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150270.

Supplementary Data

Title of the manuscript: “Mammographic density in the environs of multiple industrial sources”

This document is available as supplementary data for inclusion as online documentation. It includes:

Table S1, showing information of the industries constituting the industrial clusters with significant results in the analysis of Table 2, including the PRTR code, year of commencement of operations, industrial sector, location (province and municipality), and pollutants released to air and water.

Figure S1, showing the association between MD and residential proximity to an increasing number of industrial sources, for all industries jointly, and for the sensitivity analysis with only women residing in their current residence for ≥2 years. Note that vertical axes are not in the same scale in the four graphics.

Figure S2, showing the association between MD and residential proximity to an increasing number of industrial sources, for all industries jointly, and for the sensitivity analysis with only women residing in their current residence for ≥10 years. Note that vertical axes are not in the same scale in the four graphics.

Table S1: information of the industries constituting the industrial clusters with significant results in the analysis of Table 2, including the PRTR code, year of commencement of operations, industrial sector, location (province and municipality), and pollutants released to air and water.

Cluster	PRTR code	Year[a]	Industrial sector[b]	Province	Municipality	Pollutants released to air	Pollutants released to water
10	1568	1988	2.f	Madrid	Pinto	Carbon monoxide; carbon dioxide; chromium; nickel; zinc; chlorine; TSP[c]	Total nitrogen; phosphorus; copper; nickel; zinc; halogenated organic compounds; TOC[d]; chlorides; fluorides; COD[e]
10	3380	1989	9.c	Madrid	Parla	Carbon monoxide; carbon dioxide; dichloromethane; nitrogen oxides; TOC[d]	TOC[d]; COD[e]
10	3496	1996	2.e	Madrid	Pinto	Carbon monoxide; carbon dioxide; copper; lead; dioxins + furans; chlorine; TSP[c]; TOC[d]	
10	6557	1963	9.c	Madrid	Pinto	Carbon monoxide; carbon dioxide; TOC[d]	Total nitrogen; phosphorus; copper; mercury; nickel; lead; zinc; TOC[d]; naphthalene; phenols; PAHs[f]; chlorides; fluorides; COD[e]
10	6563	1998	2.f	Madrid	Pinto	Chlorine	Total nitrogen; chromium; copper; nickel; halogenated organic compounds; naphthalene; toluene; chlorides; phosphorus; zinc; trichloromethane; TOC[d]; cyanides; fluorides; COD[e]
18	1643	1978	5.e	Madrid	Arganda del Rey	Methane; carbon monoxide; carbon dioxide; ammonia; NMVOC[g]; nitrogen oxides; sulfur oxides; dioxins + furans; PAHs[f]; PM_{10}[h]	Nitrogen; phosphorus; dioxins + furans; chlorides; TOC[d]; COD[e]
18	1678	1986	5.a	Madrid	Arganda del Rey	Methane; carbon monoxide; carbon dioxide; nitrogen oxides; sulfur oxides; dichloromethane; tetrachloroethylene; trichloroethylene; PAHs[f]; TSP[c]; TOC[d];	TOC[d]; COD[e]
18	2032	1997	5.a	Madrid	Arganda del Rey	Carbon monoxide; carbon dioxide; nitrogen oxides	Total nitrogen; phosphorus; mercury; TOC[d]; COD[e]
18	3337	1986	2.f	Madrid	Arganda del Rey		Total nitrogen; arsenic; chromium; nickel; zinc; halogenated organic compounds; phenols; TOC[d]; chlorides; fluorides; COD[e]
18	3389	1987	2.f	Madrid	Arganda del Rey	TSP[c]; TOC[d]	total nitrogen; phosphorus; chromium; copper; nickel; zinc; TOC[d]; chlorides; cyanides; fluorides; COD[e]
18	4195	1975	2.f	Madrid	Arganda del Rey	Carbon monoxide; carbon dioxide; NMVOC[g]; nitrogen oxides; chromium; mercury; tetrachloroethylene; chlorine; TSP[c]; TOC[d]	Total nitrogen; chromium; mercury; halogenated organic compounds; chlorides; phosphorus; TOC[d]; COD[e]
18	6717	1987	5.f	Madrid	Arganda del Rey	Methane; carbon monoxide; carbon dioxide; nitrous oxide; nitrogen oxides; sulfur oxides; TSP[c]	Phosphorus; TOC[d]
19	1651	1980	4.b	Madrid	Mejorada del Campo	Ammonia	Total nitrogen; TOC[d]; chlorides; COD[e]; halogenated organic compounds
19	3507	1996	2.f	Madrid	Mejorada del Campo		Total nitrogen; copper; zinc; halogenated organic compounds; phenols; TOC[d]; chlorides; fluorides; COD[e]
19	5967	1979	2.f	Madrid	Mejorada del Campo	Ammonia; copper; nickel; lead; TOC[d]; chlorine; TSP[c]; manganese	Total nitrogen; phosphorus; copper; halogenated organic compounds; ethylbenzene; TOC[d]; xylenes; chlorides; COD[e]
20	1662	1984	3.c	Madrid	Arganda del Rey	Carbon monoxide; carbon dioxide; nitrogen oxides; sulfur oxides; PM_{10}[h]; chromium; copper; mercury; nickel; lead; dioxins + furans; TSP[c]; manganese; vanadium	
48	5437	1987	2.f	Madrid	Pinto	Carbon monoxide; nitrogen oxides; sulfur oxides; TOC[d]; TSP[c]	Total nitrogen; phosphorus; copper; zinc; halogenated organic compounds; chlorides
48	7736	1963	2.c.iii	Madrid	Getafe	Carbon monoxide; carbon dioxide; nitrogen oxides; mercury; lead; zinc	Total nitrogen; zinc; TOC[d]; chlorides
52	6553	1985	8.a	Madrid	Collado Villalba	Methane; carbon monoxide; carbon dioxide; nitrous oxide; ammonia; NMVOC[g]; nitrogen oxides; sulfur oxides; arsenic; cadmium; mercury; nickel; PM_{10}[h]; chromium; dioxins + furans	Total nitrogen; phosphorus; TOC[d]; chlorides; COD[e]
52	6558	1960	2.c.i	Madrid	Collado Villalba	Carbon dioxide; ammonia; nitrogen oxides; TSP[c]; carbon monoxide; sulfur oxides; PM_{10}[h]; TOC[d]	Total nitrogen; zinc; TOC[d]; fluorides; COD[e]; phosphorus; halogenated organic compounds; chlorides; cyanides
52	6729	1987	5.f	Madrid	Collado Villalba	Methane; carbon monoxide; carbon dioxide; nitrous oxide; nitrogen oxides; sulfur oxides; TSP[c]	Phosphorus; TOC[d]

[a] Year of commencement of operations.
[b] 2.c.i, 2.e: production and processing of metals; 2.c.iii: galvanization; 2.f: surface treatment of metals and plastic; 3.c: cement and lime; 4.b: inorganic chemical industry; 5.a: hazardous waste; 5.e: disposal or recycling of animal waste; 5.f: urban waste-treatment treatment plants; 8.a: food and beverage sector; 9.c: surface treatment using organic solvents.
[c] Total suspended particulate matter.
[d] Total organic carbon.
[e] Chemical oxygen demand.
[f] Polycyclic aromatic hydrocarbons.
[g] Non-methane volatile organic compounds.
[h] Particulate matter with a diameter between 2.5 and 10 μm.

Figure S1: association between MD and residential proximity to an increasing number of industrial sources, for all industries jointly, and for the sensitivity analysis with only women residing in their current residence for ≥2 years. Note that vertical axes are not in the same scale in the four graphics.

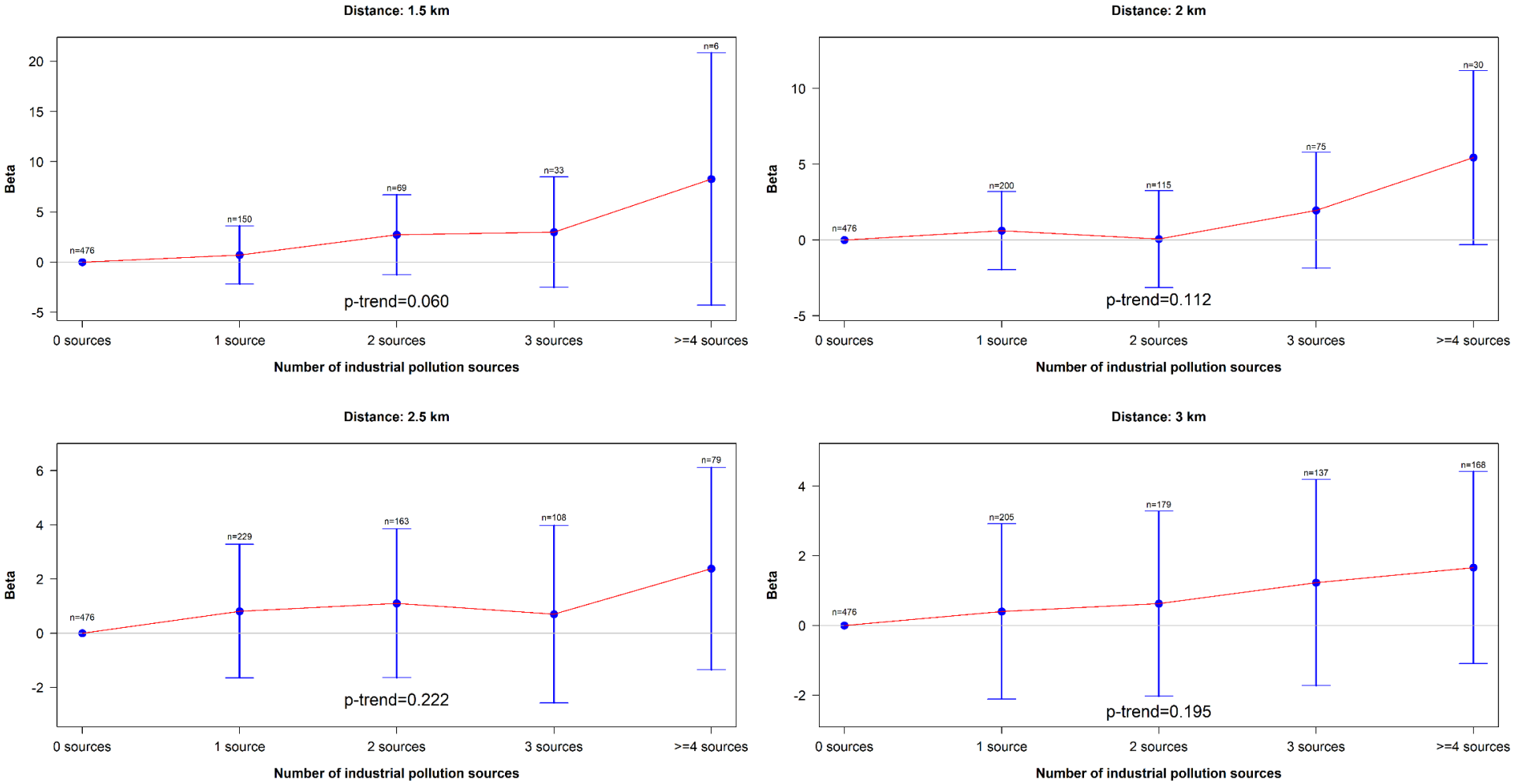
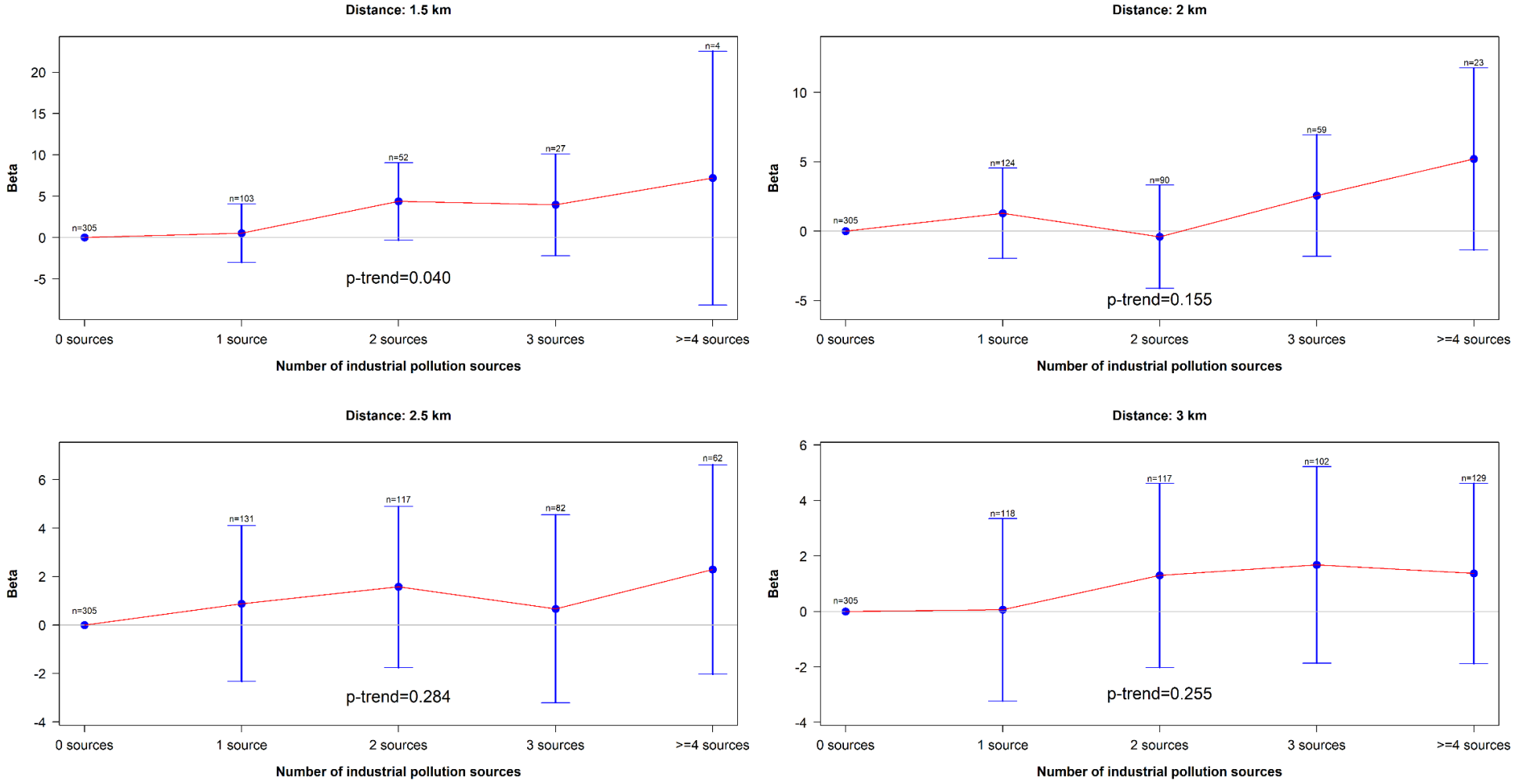


Figure S2: association between MD and residential proximity to an increasing number of industrial sources, for all industries jointly, and for the sensitivity analysis with only women residing in their current residence for ≥10 years. Note that vertical axes are not in the same scale in the four graphics.



5.4. ARTÍCULO 4: DENSIDAD MAMOGRÁFICA Y EXPOSICIÓN A TRÁFICO

(Jimenez T, et al. Residential exposure to traffic pollution and mammographic density in premenopausal women. Sci Total Environ 2023, 876:162768).

Resumen

Antecedentes: La densidad mamográfica (DM) es el biomarcador más importante de cáncer de mama. La contaminación ambiental es un carcinógeno y su relación con la DM no está clara. Este estudio pretende explorar la asociación entre la exposición a la contaminación del tráfico y la DM en mujeres premenopáusicas.

Metodología: En este estudio transversal español participaron 769 mujeres que acudieron a revisiones ginecológicas en Madrid. La intensidad media diaria (IMD), extraída de 1944 puntos de medición de carreteras proporcionados por el Ayuntamiento de Madrid, se ponderó por las distancias (d) entre los puntos de las carreteras y las direcciones de las mujeres para desarrollar un Índice Ponderado de Exposición al Tráfico (IPET). Se emplearon tres métodos: método 1 ($(\frac{1}{d})IMD$), método 2 ($(\frac{1}{\sqrt{d}})IMD$) y método 3 ($(e^{(\frac{1}{\sqrt{d}})})IMD$). Se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple, considerando tanto el porcentaje de DM transformado en logaritmo como la DM no transformada, para estimar las diferencias de DM por cuartiles del IPET, mediante dos estrategias: "expuestos (*buffers* de exposición entre 50 y 200 m) *vs*. no expuestos (>200 m)"; y "grado de exposición al tráfico".

Resultados: Los resultados no mostraron asociación entre la DM y la contaminación por tráfico según *buffers* de exposición al IPET (primera estrategia) para los tres métodos. Las mayores reducciones de la DM, aunque no estadísticamente significativas, se detectaron en el cuartil de mayor exposición al tráfico. Por ejemplo, el método 3 reveló una sugerente tendencia inversa ($e^{\beta}_{Q_1}$ = 1,23, $e^{\beta}_{Q_2}$ = 0,96, $e^{\beta}_{Q_3}$ = 0,85, $e^{\beta}_{Q_4}$ = 0,85, *p*-tendencia = 0,099) en el caso del *buffer* de 75 m. Se observaron tendencias similares no estadísticamente significativas con los métodos 1 y 2. Cuando examinamos el efecto de la exposición al tráfico considerando los 1944 puntos de medición de carreteras en cada participante (segunda estrategia), los resultados no mostraron asociación con ninguno de los tres métodos. Se observó una DM ligeramente menor, aunque no significativa, sólo en el cuartil con mayor exposición al tráfico: $e^{\beta}_{Q_4}$ = 0,98 (método 1), y $e^{\beta}_{Q_4}$ = 0,95 (métodos 2 y 3).

Conclusiones: Nuestros resultados no mostraron ninguna asociación entre la exposición a la contaminación del tráfico y la DM en mujeres premenopáusicas. Se necesitan más investigaciones para validar estos hallazgos.

Science of the Total Environment 928 (2024) 172463

Contents lists available at ScienceDirect

Science of the Total Environment

journal homepage: www.elsevier.com/locate/scitotenv

Residential exposure to traffic pollution and mammographic density in premenopausal women

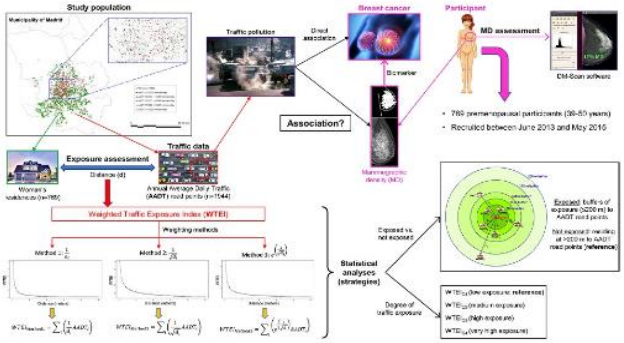
Tamara Jiménez [a,b], Alejandro Domínguez-Castillo [c], Nerea Fernández de Larrea-Baz [c,d], Pilar Lucas [c], María Ángeles Sierra [c,d], Dolores Salas-Trejo [d,e,f], Rafael Llobet [g], Inmaculada Martínez [e,f], Marina Nieves Pino [h], Mercedes Martínez-Cortés [h], Beatriz Pérez-Gómez [c,d], Marina Pollán [c,d], Virginia Lope [c,d,*,1], Javier García-Pérez [c,d,1]

[a] Department of Preventive Medicine, Public Health and Microbiology, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, Spain
[b] HM CINAC (Centro Integral de Neurociencias AC), Hospital Universitario Puerta del Sur, Fundación HM Hospitales, Móstoles, Spain
[c] Cancer and Environmental Epidemiology Unit, Department of Epidemiology of Chronic Diseases, National Center for Epidemiology, Carlos III Institute of Health (Instituto de Salud Carlos III), Madrid, Spain
[d] Consortium for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health (CIBER en Epidemiología y Salud Pública – CIBERESP), Spain
[e] Valencian Breast Cancer Screening Program, General Directorate of Public Health, Valencia, Spain
[f] Center for Public Health Research CSISP, FISABIO, Valencia, Spain
[g] Institute of Computer Technology, Universitat Politècnica de València, Valencia, Spain
[h] Servicio de Prevención y Promoción de la Salud, Madrid Salud, Ayuntamiento de Madrid, Madrid, Spain

HIGHLIGHTS

- First paper about mammographic density (MD) and traffic pollution exposure in Spain
- Two strategies were used to create a Weighted Traffic Exposure Index nWTEI).
- No association between MD and traffic pollution according to buffers of exposure
- Non-statistically significant decreased MD found in the highest quartiles of WTEI.

GRAPHICAL ABSTRACT



Abbreviations: WHO, World Health Organization; MD, Mammographic density; BMI, Body mass index; TRAP, Traffic-related air pollution; AADT, Annual Average Daily Traffic; WTEI, Weighted Traffic Exposure Index; IQRs, Interquartile ranges; 95%CIs, 95 % confidence intervals; NO_2, nitrogen dioxide; NO_x, nitrogen oxides.

* Corresponding author at: Cancer and Environmental Epidemiology Unit, Department of Epidemiology of Chronic Diseases, National Center for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Avda. Monforte de Lemos, 5, 28029 Madrid, Spain.

E-mail addresses: a.dominguez@isciii.es (A. Domínguez-Castillo), nfernandez@isciii.es (N. Fernández de Larrea-Baz), pmlucas@isciii.es (P. Lucas), masierra@isciii.es (M.Á. Sierra), salas_dol@gva.es (D. Salas-Trejo), rllobet@dsic.upv.es (R. Llobet), martinez_inm@gva.es (I. Martínez), pinoemn@madrid.es (M.N. Pino), martinezcme@madrid.es (M. Martínez-Cortés), bperez@isciii.es (B. Pérez-Gómez), mpollan@isciii.es (M. Pollán), vicarvajal@isciii.es (V. Lope), jgarcia@isciii.es (J. García-Pérez).

[1] Joint senior authors.

https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.172463
Received 2 February 2024; Received in revised form 11 April 2024; Accepted 11 April 2024
Available online 12 April 2024
0048-9697/© 2024 Elsevier B.V. All rights reserved.

ARTICLE INFO

Editor: Lidia Minguez Alarcon

Keywords:
Traffic exposure
Air pollution
Breast density
Premenopausal
Breast cancer
DDM Madrid

ABSTRACT

Background: Mammographic density (MD) is the most important breast cancer biomarker. Ambient pollution is a carcinogen, and its relationship with MD is unclear. This study aims to explore the association between exposure to traffic pollution and MD in premenopausal women.

Methodology: This Spanish cross-sectional study involved 769 women attending gynecological examinations in Madrid. Annual Average Daily Traffic (AADT), extracted from 1944 measurement road points provided by the City Council of Madrid, was weighted by distances (d) between road points and women's addresses to develop a Weighted Traffic Exposure Index (WTEI). Three methods were employed: method-1 ($\left(\frac{1}{d}\right)AADT$), method-2 ($\left(\frac{1}{\sqrt{d}}\right)AADT$), and method-3 ($\left(e^{\left(\frac{1}{\sqrt{d}}\right)}\right)AADT$). Multiple linear regression models, considering both log-transformed percentage of MD and untransformed MD, were used to estimate MD differences by WTEI quartiles, through two strategies: "exposed (exposure buffers between 50 and 200 m) *vs*. not exposed (>200 m)"; and "degree of traffic exposure".

Results: Results showed no association between MD and traffic pollution according to buffers of exposure to the WTEI (first strategy) for the three methods. The highest reductions in MD, although not statistically significant, were detected in the quartile with the highest traffic exposure. For instance, method-3 revealed a suggestive inverse trend ($e^{\beta}_{Q1} = 1.23$, $e^{\beta}_{Q2} = 0.96$, $e^{\beta}_{Q3} = 0.85$, $e^{\beta}_{Q4} = 0.85$, p-trend = 0.099) in the case of 75 m buffer. Similar non-statistically significant trends were observed with Methods-1 and -2. When we examined the effect of traffic exposure considering all the 1944 measurement road points in every participant (second strategy), results showed no association for any of the three methods. A slightly decreased MD, although not significant, was observed only in the quartile with the highest traffic exposure: $e^{\beta}_{Q4} = 0.98$ (method-1), and $e^{\beta}_{Q4} = 0.95$ (methods-2 and -3).

Conclusions: Our results showed no association between exposure to traffic pollution and MD in premenopausal women. Further research is needed to validate these findings.

1. Introduction

Breast cancer is the first cause of cancer death and incidence in women worldwide (Bray et al., 2024). In Spain, a total of 35,001 women were diagnosed in 2023 (Sociedad Española de Oncología Médica, 2023), being the first cause of cancer among women. This highlights that it is a priority public health problem, even more when considering that the World Health Organization (WHO) estimates that both incidence and mortality will continue their upward trend in the coming decades, both nationally and globally (International Agency for Research on Cancer, 2024).

In terms of environmental exposures, in 2013 the International Agency on Research Cancer classified outdoor air pollution as a Group 1-carcinogen (carcinogenic to humans) (Loomis et al., 2013). This source of pollution has been identified as one of the leading causes of death worldwide (GBD 2017 Risk Factor Collaborators, 2018) and it is considered a real public health concern (Shmuel et al., 2017), with many urban areas exceeding the WHO air quality guidelines (Turner et al., 2020). Air pollution is defined as a complex mixture consisting of numerous suspected and known carcinogens and endocrine disrupting chemicals (Lisco et al., 2022; WHO/UNEP, 2013). Air pollution levels are higher in urban areas, where most people live (Turner et al., 2020). One of the biggest causes of air pollution is traffic and several studies suggest that increased traffic emissions, particularly in urban areas, are associated with increased risk of gynecological cancers (Liao et al., 2023) and higher rates of breast cancer (Andersen et al., 2017; Benedetti et al., 2017; Binachon et al., 2014; Mordukhovich et al., 2016). Particularly, exposure to traffic air pollution at specific times in the life course has been associated with a modest increase in breast cancer risk (Nie et al., 2007; Shmuel et al., 2017), although other studies have not found this association (Hart et al., 2016; Raaschou-Nielsen et al., 2011).

Mammographic density (MD) is the most important predictive biomarker for breast cancer (Boyd et al., 2011, 2007), and it is defined as the amount of fibroglandular tissue in the breast (seen as white color on a mammogram) relative to fatty tissue (seen as dark) (Yaffe, 2008). It has been described that the risk of breast cancer is 4 to 5 times higher in women with an MD > 75 % compared to women with a lower MD (Bond-Smith and Stone, 2019; Boyd et al., 2007; McCormack, 2006). MD has the potential to change over women's lifetime (Lester et al., 2022); indeed, MD progressively decreases with age, with the transition to menopause, with an increasing number of children or with a higher body mass index (BMI) (Assi et al., 2012; Huo et al., 2014). On the contrary, hormone replacement therapy seems to increase breast density (Assi et al., 2012; Huo et al., 2014), creating opportunities for primary prevention of breast cancer. However, these characteristics explain only 20–30 % of the variation in MD (Boyd et al., 2005).

Higher MD has also been associated with air pollution (Eslami et al., 2022; Kotake et al., 2022; White et al., 2019; Yaghjyan et al., 2017), and some authors have suggested a possible etiological role of traffic-related air pollution (TRAP) on this association (Yaghjyan et al., 2017). Although the mechanism could be increased is still unknown (White et al., 2019), pathways related to xenoestrogens and carcinogens present in TRAP have been proposed (Hystad et al., 2015). However, the epidemiological evidence supporting the relationship between exposure to traffic pollution and MD is still scarce.

The aim of this study was to evaluate the association between residential exposure to traffic pollution and MD in premenopausal women in Spain.

2. Material and methods

2.1. Study population

In 2013, the cross-sectional DDM-Madrid study recruited 1466 Spanish premenopausal women aged 39 to 50, who were invited to participate in the study when they attended to their gynecological check-ups at the *Madrid Salud* Medical Diagnostic Center between June 2013 and May 2015. These women lived in the province of Madrid and its surroundings. Further details regarding the study design have been previously published (Jiménez et al., 2023, 2021; Lope et al., 2020). Women answered a questionnaire on sociodemographic information, lifestyle habits, and personal and family medical history, administered face-to-face by trained interviewers. Participants also completed a 117-item food frequency questionnaire that included eating habits during the previous 12 months and that was validated in the Spanish population (Vioque et al., 2013). The women's place of residence was collected and geocoded into ED50 / UTM zone 30 N coordinates. The participation rate was 88 %. We excluded women with missing information on the

address variable ($n = 24$), and we restricted the analysis to the 896 participants living in the municipality of Madrid, since it is the only municipality in the province of Madrid with available traffic data. Therefore, this paper is a sub-study from the original DDM-Madrid study. Fig. 1 represents a flow chart displaying the selection process of participants. After excluding women with analogical, instead of digital, images ($n = 18$), women who did not have their MD measured ($n = 11$), and those without information on at least one of the covariates ($n = 98$), the final sample was based on 769 participants, whose geographic distribution is shown in Fig. 2.

The DDM-Madrid study was approved by the Ethics and Animal Welfare Committee of the Carlos III Institute of Health and was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent prior to the inclusion in this study.

2.2. Traffic data

Traffic data for the period 2012–2013 have been obtained from the Madrid City Council open data portal (Ayuntamiento de Madrid, 2023). The register of this portal includes public information on the Annual Average Daily Traffic (AADT) measured at a total of 1944 road points, defined as the total number of vehicles passing through the different road points with vehicular traffic in one year divided by 365 days. These road points were geocoded into ED50 / UTM zone 30 N coordinates. Fig. 2 shows the location of the 1944 AADT measurement road points.

2.3. Mammographic density assessment

Mammograms were collected and anonymized. The craniocaudal projection of the left breast mammogram was used by a radiologist to calculate the percentage of MD using the DM-Scan software, a free semi-automated tool capable of identifying pixels corresponding to fatty tissue and pixels corresponding to dense tissue to measure MD percentage. This tool has shown high validity and reproducibility, proving to be more reliable and reproducible than visual inspection (Llobet et al., 2014; Pollán et al., 2013b).

2.4. Exposure assessment and statistical analyses (strategies)

Two strategies were implemented to assess the residential exposure to traffic pollution. For each of them, we developed a Weighted Traffic Exposure Index (WTEI), calculated as the sum of the AADT measurement road points around the participant's residence weighted by the Euclidean distance (d) between the residence and each AADT measurement road point (in meters), using three different weighting methods: a) Method 1: $\left(\frac{1}{d}\right)AADT$; b) Method 2: $\left(\frac{1}{\sqrt{d}}\right)AADT$; and c) Method 3: $\left(e^{\left(\frac{1}{\sqrt{d}}\right)}\right)AADT$.

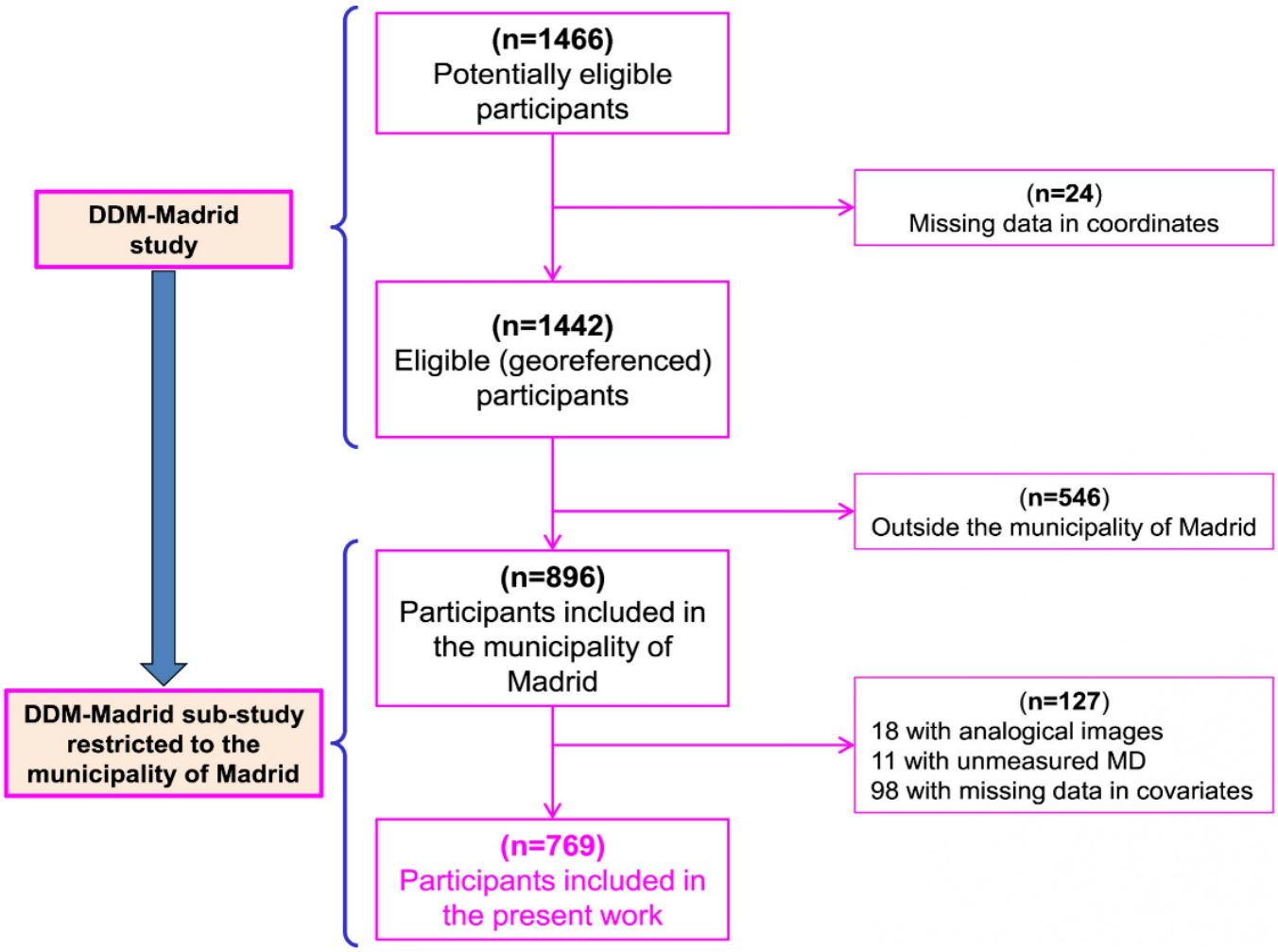


Fig. 1. Flow chart displaying the selection process of participants.

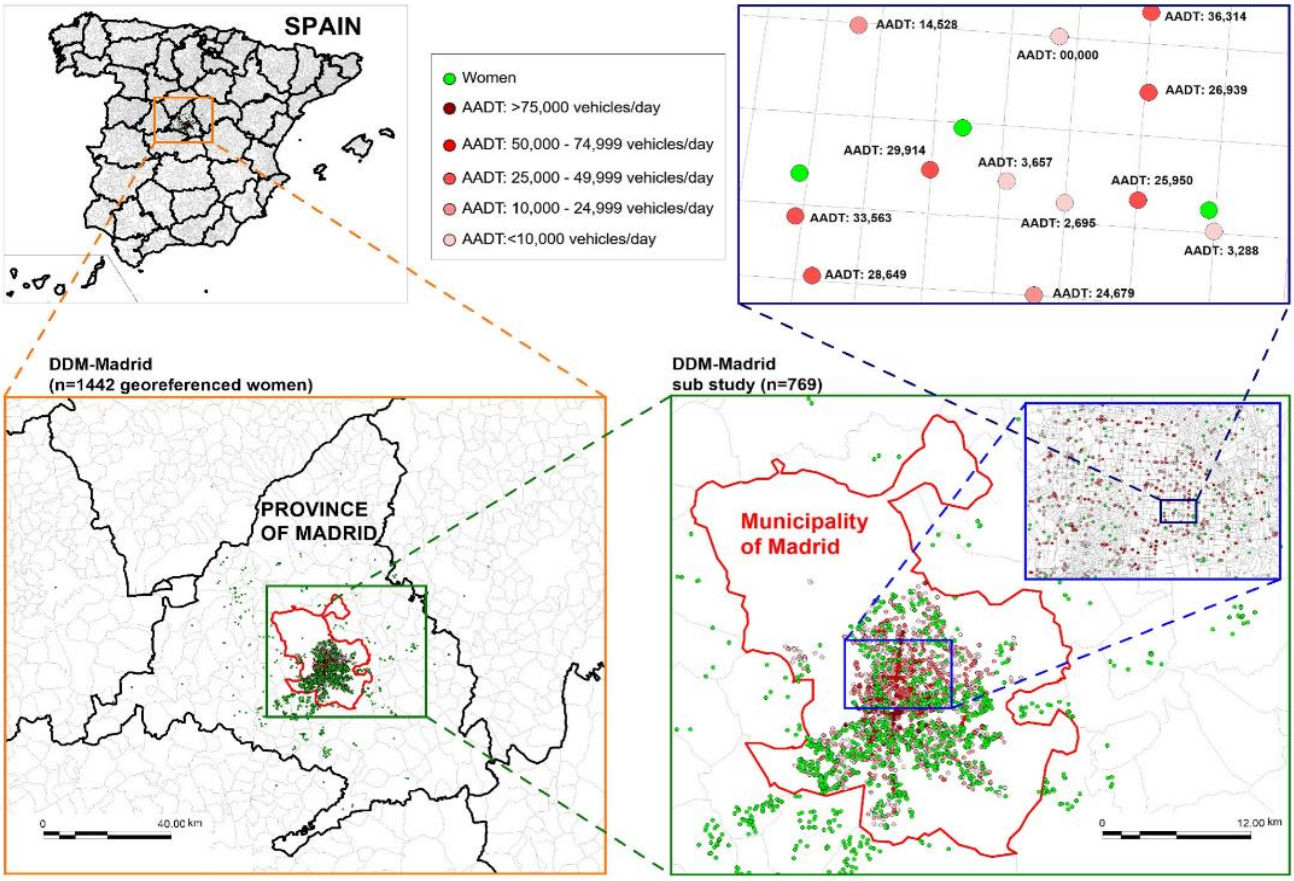
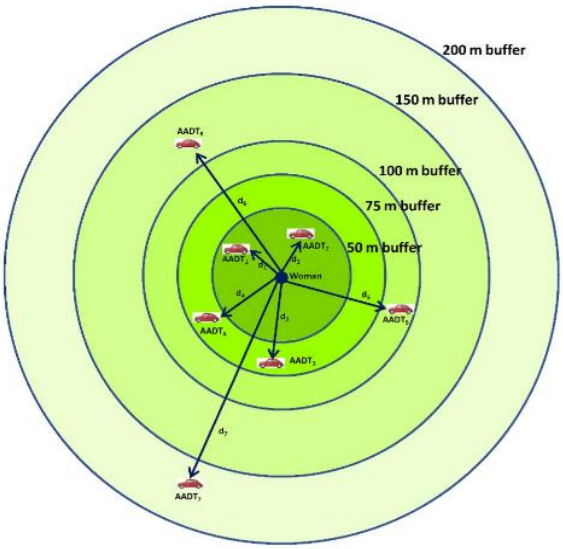


Fig. 2. Geographic distribution of participants' homes and Annual Average Daily Traffic (AADT) measurement road points.

1) First strategy ("exposed *vs.* not exposed"): assuming that there are participants exposed to traffic pollution and others not exposed, and in line with previous studies (DuPre et al., 2017; Puett et al., 2014), women with no measurement road points within a 200 m buffer around their residences were considered as "not exposed" to traffic pollution. For the remining women ("exposed"), we defined the WTEI for different buffers of proximity (exposure) to traffic pollution (50, 75, 100, 150, and 200 m) around their residences (according to the three above mentioned methods) as follows:

a) $WTEI_{Method1} = \sum_i \left(\frac{1}{d_i} AADT_i\right)$; b) $WTEI_{Method2} = \sum_i \left(\frac{1}{\sqrt{d_i}} AADT_i\right)$;



$$WTEI_{Method1} = \sum_i \left(\frac{1}{d_i} AADT_i\right) = \frac{1}{d_1} AADT_1 + \frac{1}{d_2} AADT_2 \text{ (for a 50 m buffer)}$$

$$WTEI_{Method1} = \sum_i \left(\frac{1}{d_i} AADT_i\right) = \frac{1}{d_1} AADT_1 + \frac{1}{d_2} AADT_2 + \frac{1}{d_3} AADT_3 + \frac{1}{d_4} AADT_4 + \frac{1}{d_5} AADT_5 \text{ (for a 100 m buffer)}$$

$$WTEI_{Method1} = \sum_i \left(\frac{1}{d_i} AADT_i\right) = \frac{1}{d_1} AADT_1 + \frac{1}{d_2} AADT_2 + \frac{1}{d_3} AADT_3 + \frac{1}{d_4} AADT_4 + \frac{1}{d_5} AADT_5 + \frac{1}{d_6} AADT_6 + \frac{1}{d_7} AADT_7 \text{ (for a 200 m buffer)}$$

Fig. 3. Example of definition of the Weighted Traffic Exposure Index (WTEI) for a specific participant in different exposure buffers.

and, c) $WTEI_{Method3} = \sum_i \left(e^{\left(\frac{1}{\sqrt{d_i}}\right)} AADT_i \right)$, $i = 1, \ldots,$ *no.of road points in each buffer*.

Thus, 5 independent comparisons were made for each method: a) "≤50 m *vs.* >200 m"; b) "≤75 m *vs.* >200 m"; c) "≤100 m *vs.* >200 m"; d) "≤150 m *vs.* >200 m"; and e) "≤200 m *vs.* >200 m".

Fig. 3 shows an example of the definition of the method 1 WTEI for a specific woman in different exposure buffers.

2) Second strategy ("degree of traffic exposure"): assuming that all the participants are exposed to some degree of traffic pollution, AADT from all the measurement road points were taken into account to calculate the WTEI for each participant, as follows:

a) $WTEI_{Method1} = \sum_i \left(\frac{1}{d_i} AADT_i \right)$; b) $WTEI_{Method2} = \sum_i \left(\frac{1}{\sqrt{d_i}} AADT_i \right)$;

and, c) $WTEI_{Method3} = \sum_i \left(e^{\left(\frac{1}{\sqrt{d_i}}\right)} AADT_i \right)$, $i = 1, \ldots, 1944$ *road points*

Descriptive characteristics of women included in the study were analyzed and presented as absolute values and their corresponding percentages. The percentage of MD was calculated according to these characteristics, and we presented medians (and interquartile ranges (IQRs)) and means (and their corresponding 95 % confidence intervals (95%CIs) and standard deviations).

The association between MD and exposure to traffic pollution (using the WTEI) was assessed using multiple linear regression models. For this purpose, we used two approaches considering:

a) Transformed MD measures: the response variable, the percentage of MD, was log-transformed to achieve the statistical assumptions for linear regression (Blair et al., 2022). Then, the estimated β coefficients and standard errors were exponentiated to calculate the ratio of geometric means, i.e., the relative change of the adjusted geometric mean of MD (e^{β}), comparing women among the different exposure categories (García-Pérez et al., 2017).
b) Untransformed MD measures: we used the untransformed percentage of MD as the response variable, estimating bootstrapped robust standard errors to calculate 95%CIs (DuPre et al., 2017; Gonçalves and White, 2005).

For all the models, the WTEI was created according to the aforementioned methods and strategies:

1) First strategy: women not exposed (living at >200 m from any road point) were considered as the reference group, and for each buffer of proximity, the WTEI was categorized into quartiles (one independent model for each buffer and method) based on its distribution in the exposed women within each buffer.
2) Second strategy: the WTEI was categorized into quartiles based on its distribution among all the participants (Q1 – low exposure, Q2 – medium exposure, Q3 – high exposure, and Q4 – very high exposure), and Q1 was considered as the reference group (one independent model for each method).

Regarding the choice of the method for weighting the AADT by the distance between the participants' homes and the AADT measurement points, 'Method 1' reflects the simplest form, that is, weighting by the inverse of the distance. However, with this method there is a large discrepancy in the values of the WTEI when applied to AADT measurement road points very close to the women's homes (principally, for distances <5 m). Fig. 4A shows the shape of the $\left(\frac{1}{d}\right)AADT$ function, for the example of one road point with AADT = 1. The value of the WTEI for a participant living at a distance of 1 m from this AADT measurement road point is 1, whereas the value for another participant living at a distance of 2 m from this AADT point is half this value, i.e., 0.5. This can be extrapolated to several AADT measurement road points at the same distances (1 and 2 m) and to any AADT values, i.e., the WTEI assigned to a woman with traffic points at 2 m is 50 % lower than the WTEI assigned to a woman with traffic points at 1 m, and this is too large a reduction for such a small distance difference (between 1 and 2 m). To solve this inconvenience, we proposed two additional methods, whose functions are shown in Fig. 4B ('Method 2') and Fig. 4C ('Method 3'). In 'Method 2', the shape of the function $\left(\frac{1}{\sqrt{d}}\right)AADT$ provides a difference (in %) between $WTEI_{(1\ m)}$ and $WTEI_{(2\ m)}$ of 29 %, whereas in the 'Method 3', the shape of the function $e^{\left(\frac{1}{\sqrt{d}}\right)}AADT$ gives an even smaller reduction (25 %).

All models were adjusted for potential and known confounders associated with MD (Huo et al., 2014): age (continuous); educational level (primary school or less, secondary school, university); BMI (continuous); parity (nulliparous, 1, 2, >2 children); previous breast biopsies (yes, no); family history of breast cancer (none, first degree, second degree); oral contraceptives consumption (never, past use, current use); tobacco consumption (never, former smoker, current smoker); alcohol consumption (never, <10 g/d, ≥10 g/d); energy intake (tertiles: <1657.6, 1657.6–2172.5, >2172.5 kcal/d); residing near industries pertaining to the industrial sectors associated with higher MD in a previous study by our group using the same population sample (Jiménez et al., 2022) (if the woman lived near industries belonging to "organic chemical industry" (at ≤1.5 km), "surface treatment of metals and plastic" (at ≤2.5 km), "pharmaceutical industry" (at ≤3 km), or "urban waste-water treatment plants" (at ≤3 km), she was classified as "yes"; otherwise, she was classified as "no").

3. Results

3.1. Characteristics of the study population

The mean age of the participants was 44 ± 2.8 years. Descriptive characteristics of participating women are shown in Table 1. Most of them were younger than 45 years old (52.1 %), had secondary or university education (96.6 %), had a normal BMI (68.1 %), had one or more children (70.7 %), had no family history of breast cancer (76.6 %) or previous biopsies (90.5 %), had used or were using oral contraceptives (58.4 %), were former or current smokers (61.4 %), and with a moderate (<10 g/day) alcohol consumption (67.0 %). The mean MD was higher in younger women (under 45 years old) (36.80 %), with higher level of education (36.09 %), in nulliparous (37.68 %), in those with previous biopsies (40.41 %), in women who had never used oral contraceptives (37.22 %), and in those who had never consumed tobacco (37.22 %).

3.2. Mammographic density and traffic pollution according to buffers of exposure ("exposed vs. not exposed" strategy)

In general, results showed no association between transformed MD measures and traffic pollution according to buffers of exposure to the WTEI for the three methods used (Table 2).

For all the methods, the highest decreases in MD, which were not statistically significant in the majority of the cases, were detected in the quartile with the highest exposure to traffic, with the exception of the 200 m buffer (method 3). For the first method, the 50 m buffer showed a non-statistically significant increased MD in women exposed to Q3 (e^{β}_{Q3} = 1.24, 95%CI = (0.92–1.67)), whereas the remaining quartiles showed decreases in MD. In fact, the highest decrease in MD occurred in the highest quartile of WTEI (e^{β}_{Q4} = 0.80, 95%CI = (0.60–1.08)). The following exposure buffers showed an increase in MD in the lower quartiles (Q1 for 75 and 100 m; Q1 and Q2 for 150 m; and Q2 for 200 m) and a decrease in MD in the higher quartiles (Q2, Q3, and Q4 for 75 and 100 m; Q3 and Q4 for 150 and 200 m). For the second method, the 50 m buffer detected an increased MD in Q1 and Q3, and a decreased MD in Q2 and Q4. The remaining exposure buffers showed an increased MD in

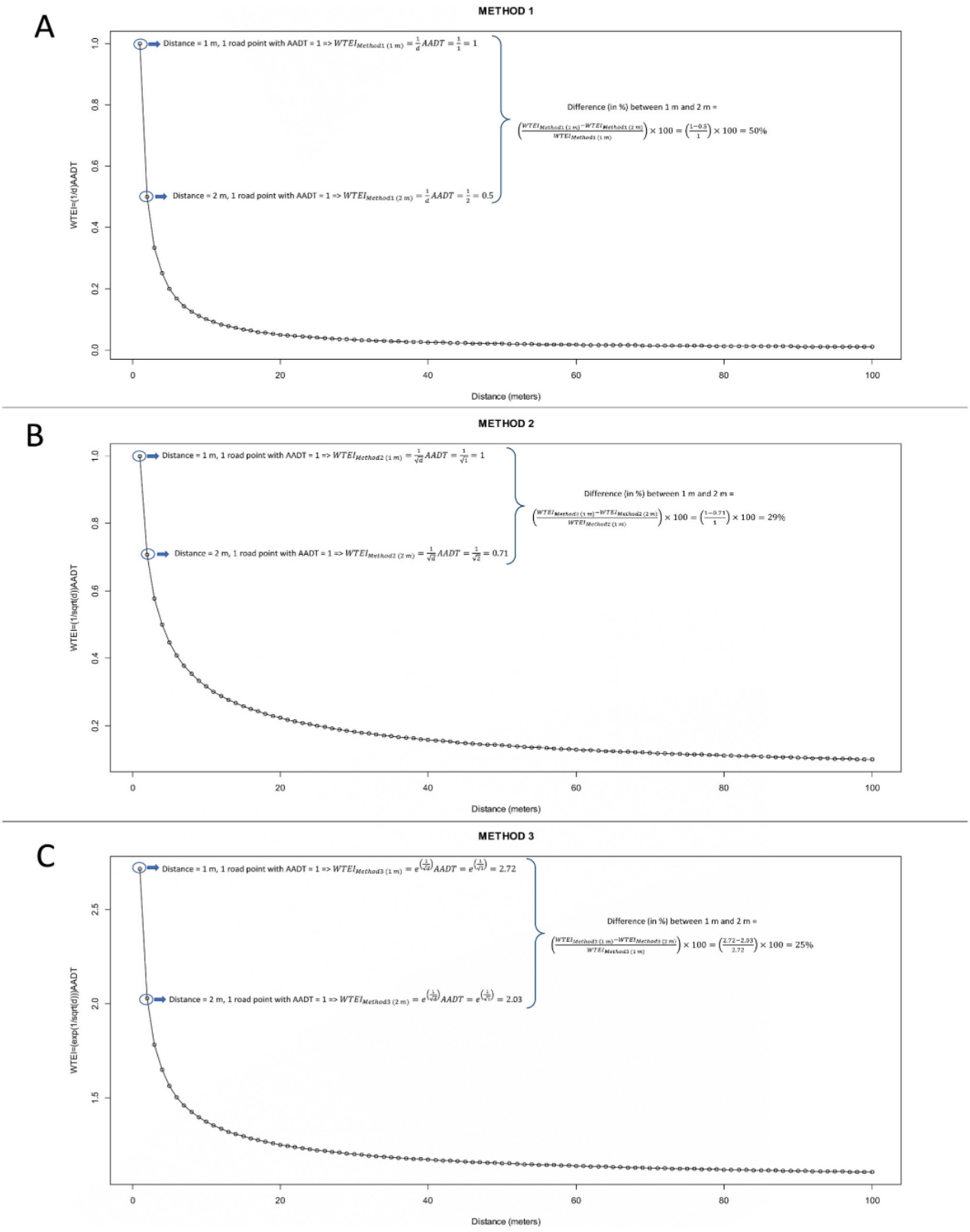


Fig. 4. Shape of the functions $\left(\frac{1}{d}\right)AADT$ (A), $\left(\frac{1}{\sqrt{d}}\right)AADT$ (B), and $e^{\left(\frac{1}{\sqrt{d}}\right)}AADT$ (C), for the example of 1 road point with AADT = 1. d: distance; AADT: Annual Average Daily Traffic.

Table 1
Descriptive characteristics of the participants and mammographic density percentage according to women's characteristics.

Characteristic	n (%)	Mammographic density (%)		
		Median (IQR[a])	Mean (95%CI)	SD[b]
Total	769 (100.0)	32.72 (25.02)	35.00 (33.77; 36.23)	17.41
Age (years)				
<45	401 (52.1)	35.15 (26.06)	36.80 (35.07;38.52)	17.63
≥45	368 (47.9)	30.88 (24.24)	33.05 (31.31; 34.78)	16.97
Education				
Primary school or less	26 (3.4)	30.59 (34.68)	30.84 (23.65; 38.03)	18.71
Secondary school	250 (32.5)	31.80 (24.14)	33.29 (31.28; 35.29)	16.19
University grade	493 (64.1)	33.53 (24.77)	36.09 (34.52; 37.67)	17.86
Body mass index (kg/m^2)				
<18.5	15 (2.0)	42.43 (17.53)	38.43 (32.04; 44.81)	12.62
18.5–24.9	524 (68.1)	38.18 (24.30)	39.33 (37.89; 40.76)	16.77
25–29.9	161 (20.9)	25.48 (18.82)	27.03 (24.77; 29.30)	14.67
>30	69 (9.0)	19.89 (18.56)	20.03 (16.73; 23.34)	14.01
Parity				
Nulliparous	225 (29.3)	35.79 (27.73)	37.68 (35.27; 40.09)	18.45
1	171 (22.2)	30.43 (23.75)	34.44 (31.75; 37.14)	18.01
2	335 (43.6)	32.45 (23.50)	33.77 (32.01;35.53)	16.41
>2	38 (4.9)	30.17 (17.42)	32.57 (27.60; 37.55)	15.64
Previous biopsies				
Yes	73 (9.5)	41.00 (22.98)	40.41 (36.53; 44.29)	16.92
No	696 (90.5)	32.02 (24.59)	34.44 (33.15; 35.73)	17.37
Family history of breast cancer				
None	589 (76.6)	33.09 (25.75)	35.21 (33.82; 36.61)	17.27
First degree	52 (6.8)	32.57 (17.05)	33.42 (28.88; 37.97)	16.71
Second degree	128 (16.6)	32.20 (24.37)	34.70 (31.51; 37.88)	18.38
Oral contraceptives consumption				
Never	320 (41.6)	35.37 (26.78)	37.22 (35.21; 39.23)	18.37
Past use	423 (55.0)	32.08 (24.04)	33.49 (31.92; 35.06)	16.46
Current use	26 (3.4)	29.23 (17.29)	32.34 (25.45; 39.22)	17.91
Tobacco consumption				
Never	297 (38.6)	34.40 (26.20)	37.22 (35.10; 39.34)	18.62
Former smoker	262 (34.1)	32.68 (23.25)	33.36 (31.41; 35.31)	16.09
Current smoker	210 (27.3)	31.36 (25.49)	33.92 (31.62; 36.21)	16.97
Alcohol consumption (g/day)				
Never	134 (17.4)	32.08 (24.66)	34.48 (31.54; 37.42)	17.35
<10	515 (67.0)	32.56 (25.55)	35.18 (33.66; 36.71)	17.65
≥10	120 (15.6)	33.43 (23.92)	34.82 (31.86; 37.78)	16.54
Energy intake consumption (kcal/day)[c]				
<1657.6	256 (33.3)	31.16 (25.37)	34.20 (32.04; 36.37)	17.65
1657.6–2172.5	258 (33.6)	34.55 (22.47)	35.87 (33.85; 37.88)	16.53
>2172.5	255 (33.1)	32.38 (27.54)	34.93 (32.72; 37.15)	18.05
To live near industries associated with higher MD[d]				
Yes	204 (26.5)	33.65 (25.53)	36.35 (34.02; 38.67)	16.95
No	565 (73.5)	32.56 (25.06)	34.52 (33.07; 35.97)	17.56

[a] Interquartile range.
[b] Standard deviation.
[c] Variable in tertiles.
[d] Mammographic density.

the lowest quartiles and a decreased MD in the highest quartiles, highlighting the statistically significant decreased MD in the 75 m buffer corresponding to Q4: $e^{\beta}_{Q4} = 0.76$; 95%CI = (0.61–0.96). For the third method, the results showed a suggestive inverse trend in the 75 m buffer ($e^{\beta}_{Q1} = 1.23$, $e^{\beta}_{Q2} = 0.96$, $e^{\beta}_{Q3} = 0.85$, $e^{\beta}_{Q4} = 0.85$, p-trend = 0.099).

In relation to the association between untransformed MD measures and traffic pollution according to buffers of exposure to the WTEI for the three methods used (Table 3), results were similar to those of Table 2. It should be noted that the 75 m buffer showed the largest differences between the values of Q1 and Q4, where the values were decreasing from positive betas to negative betas, showing a non-statistically significant inverse trend for the three methods used: method 1 ($\beta_{Q1} = 5.39$,

Table 2
Association between transformed mammographic density measures and traffic pollution according to buffers of exposure to the Weighted Traffic Exposure Index (WTEI) and methods used ("exposed *vs.* not exposed" strategy).

		Method 1: (1/d)AADT[a]			Method 2: (1/√d)AADT[a]			Method 3: ($e^{(1/\sqrt{d})}$)AADT[a]		
Buffer	Exposure category (WTEI quartile)	n	e^{β} (95%CI)[b]	*p*-trend	n	e^{β} (95%CI)[b]	*p*-trend	n	e^{β} (95%CI)[b]	*p*-trend
	Reference (not exposed: >200 m)[c]	307	0	–	307	0	–	307	0	–
50 m	Q1	18	0.96 (0.73–1.27)		18	1.03 (0.77–1.36)		20	0.99 (0.75–1.29)	
	Q2	19	0.99 (0.76–1.30)		19	0.97 (0.74–1.28)		16	1.03 (0.77–1.39)	
	Q3	16	1.24 (0.92–1.67)		16	1.13 (0.84–1.53)		17	1.02 (0.76–1.37)	
	Q4	16	0.80 (0.60–1.08)	0.698	16	0.83 (0.62–1.12)	0.613	16	0.91 (0.67–1.22)	0.723
75 m	Q1	33	1.17 (0.93–1.46)		33	1.15 (0.92–1.43)		32	1.23 (0.99–1.55)	
	Q2	30	0.93 (0.74–1.17)		33	0.96 (0.77–1.19)		33	0.96 (0.77–1.19)	
	Q3	30	0.94 (0.75–1.18)		27	1.02 (0.80–1.29)		27	0.85 (0.66–1.08)	
	Q4	29	0.84 (0.66–1.06)	0.158	29	0.76 (0.61–0.96)	0.112	30	0.85 (0.68–1.07)	0.099
100 m	Q1	47	1.04 (0.86–1.25)		47	1.07 (0.89–1.29)		46	1.16 (0.96–1.39)	
	Q2	54	0.99 (0.83–1.18)		53	1.01 (0.85–1.20)		53	0.90 (0.75–1.07)	
	Q3	46	0.94 (0.78–1.14)		44	0.88 (0.72–1.06)		46	0.99 (0.82–1.20)	
	Q4	46	0.89 (0.74–1.07)	0.231	49	0.91 (0.76–1.09)	0.174	48	0.85 (0.71–1.02)	0.120
150 m	Q1	82	1.04 (0.90–1.20)		81	1.02 (0.89–1.18)		83	1.09 (0.95–1.26)	
	Q2	88	1.07 (0.93–1.23)		88	1.04 (0.91–1.20)		82	0.95 (0.82–1.10)	
	Q3	82	0.99 (0.85–1.14)		80	1.05 (0.90–1.21)		84	1.09 (0.95–1.26)	
	Q4	81	0.90 (0.78–1.05)	0.358	84	0.89 (0.77–1.03)	0.430	84	0.87 (0.76–1.01)	0.320
200 m	Q1	110	1.00 (0.88–1.13)		109	1.06 (0.93–1.20)		109	1.04 (0.91–1.18)	
	Q2	123	1.09 (0.96–1.23)		123	1.00 (0.89–1.14)		121	0.97 (0.86–1.10)	
	Q3	118	0.97 (0.86–1.10)		116	0.99 (0.87–1.12)		117	0.99 (0.87–1.12)	
	Q4	111	0.95 (0.84–1.08)	0.603	114	0.97 (0.86–1.11)	0.594	115	1.02 (0.90–1.16)	0.981

[a] d: distance; AADT: Annual Average Daily Traffic.
[b] e^{β} were estimated using multiple linear regression models (an independent model for each buffer and method), adjusted for age, education, body mass index, parity, previous breast biopsies, family history of breast cancer, oral contraceptives use, tobacco consumption, alcohol consumption, energy intake, and residing near industries associated with higher mammographic density.
[c] The reference group (women not exposed (>200 m) to AADT measurement road points) is the same for all the buffers.

Table 3
Association between untransformed mammographic density measures and traffic pollution according to buffers of exposure to the Weighted Traffic Exposure Index (WTEI) and methods used ("exposed *vs.* not exposed" strategy).

		Method 1: (1/d)AADT[a]				Method 2: (1/√d)AADT[a]				Method 3: ($e^{(1/\sqrt{d})}$)AADT[a]			
Buffer	Exposure category (WTEI quartile)	n	β[b]	95%CI[c]	*p*-trend	n	β[b]	95%CI[c]	*p*-trend	n	β[b]	95%CI[c]	*p*-trend
	Reference (not exposed: >200 m)[d]	307	0	–		307	0	–		307	0	–	
50 m	Q1	18	−1.17	(−8.70; 6.36)		18	1.10	(−6.11; 8.32)		20	−0.36	(−6.84; 6.12)	
	Q2	19	−1.02	(−8.29; 6.25)		19	−2.03	(−9.51; 5.45)		16	−0.29	(−8.19; 7.61)	
	Q3	16	6.61	(−2.62; 15.84)		16	3.23	(−5.88; 12.34)		17	2.11	(−5.98; 10.20)	
	Q4	16	−4.54	(−11.96; 2.88)	0.908	16	−2.59	(−10.54; 5.36)	0.834	16	−1.99	(−9.72; 5.73)	0.913
75 m	Q1	33	5.39	(−0.28; 11.07)		33	4.55	(−1.00; 10.09)		32	5.13	(−0.26; 10.52)	
	Q2	30	−0.51	(−6.04; 5.02)		33	−0.03	(−5.96; 5.90)		33	0.27	(−6.40; 6.94)	
	Q3	30	−2.50	(−7.97; 2.98)		27	−0.62	(−7.01; 5.78)		27	−2.74	(−8.65; 3.18)	
	Q4	29	−3.64	(−8.83; 1.54)	0.223	29	−5.19	(−9.73; −0.65)	0.205	30	−3.91	(−8.69; 0.87)	0.201
100 m	Q1	47	0.62	(−4.42; 5.66)		47	0.92	(−3.82; 5.66)		46	3.03	(−1.47; 7.52)	
	Q2	54	0.83	(−4.14; 5.81)		53	1.98	(−3.01; 6.98)		53	−1.30	(−6.67; 4.07)	
	Q3	46	−1.16	(−6.18; 3.85)		44	−3.91	(−8.74; 0.92)		46	−0.29	(−5.51; 4.93)	
	Q4	46	−2.51	(−6.81; 1.78)	0.394	49	−1.54	(−5.86; 2.79)	0.332	48	−3.25	(−7.52; 1.02)	0.219
150 m	Q1	82	0.24	(−3.52; 4.00)		81	0.14	(−3.60; 3.89)		83	1.94	(−1.68; 5.55)	
	Q2	88	2.78	(−1.31; 6.86)		88	2.24	(−1.40; 5.88)		82	−0.43	(−4.16; 3.31)	
	Q3	82	−0.37	(−4.07; 3.34)		80	0.83	(−2.81; 4.47)		84	2.07	(−1.99; 6.13)	
	Q4	81	−2.82	(−6.92; 1.29)	0.365	84	−3.20	(−6.62; 0.22)	0.376	84	−3.54	(−6.80; −0.27)	0.285
200 m	Q1	110	−1.05	(−4.56; 2.46)		109	0.91	(−2.22; 4.05)		109	0.52	(−3.00; 4.05)	
	Q2	123	3.22	(−0.19; 6.63)		123	0.79	(−2.61; 4.18)		121	−0.34	(−3.62; 2.94)	
	Q3	118	−1.16	(−4.28; 1.96)		116	−0.48	(−4.10; 3.15)		117	0.33	(−3.00; 3.66)	
	Q4	111	−1.51	(−4.82; 1.80)	0.564	114	−1.42	(−4.71; 1.87)	0.411	115	−0.63	(−3.75; 2.50)	0.775

[a] d: distance; AADT: Annual Average Daily Traffic.
[b] β coefficients estimated using multiple linear regression models (an independent model for each buffer and method), adjusted for age, education, body mass index, parity, previous breast biopsies, family history of breast cancer, oral contraceptives use, tobacco consumption, alcohol consumption, energy intake, and residing near industries associated with higher mammographic density.
[c] 95 % confidence intervals were calculated using bootstrapped robust standard errors.
[d] The reference group (women not exposed (>200 m) to AADT measurement road points) is the same for all the buffers.

Table 4
Association between transformed mammographic density measures and traffic pollution exposure considering all the measurement road points to calculate the Weighted Traffic Exposure Index (WTEI), according to the methods used ("degree of traffic exposure" strategy).

	Method 1: (1/d)AADT[a]			Method 2: $(1/\sqrt{d})$AADT[a]			Method 3: $(e^{(1/\sqrt{d})})$AADT[a]		
Exposure category (WTEI quartile)	n	e^{β} (95%CI)[b]	*p*-trend	n	e^{β} (95%CI)[b]	*p*-trend	n	e^{β} (95%CI)[b]	*p*-trend
Reference: Q1 (low exposure)	195	0		195	0		195	0	
Q2 (medium exposure)	197	1.07 (0.95–1.21)		197	1.00 (0.89–1.13)		197	1.00 (0.89–1.13)	
Q3 (high exposure)	186	1.00 (0.89–1.13)		186	1.03 (0.91–1.16)		186	1.03 (0.91–1.16)	
Q4 (very high exposure)	191	0.98 (0.87–1.10)	0.524	191	0.95 (0.84–1.07)	0.461	191	0.95 (0.84–1.07)	0.461

[a] d: distance; AADT: Annual Average Daily Traffic.
[b] e^{β} were estimated using multiple linear regression models (an independent model for each method), adjusted for age, education, body mass index, parity, previous breast biopsies, family history of breast cancer, oral contraceptives use, tobacco consumption, alcohol consumption, energy intake, and residing near industries associated with higher mammographic density.

Table 5
Association between untransformed mammographic density measures and traffic pollution exposure considering all the measurement road points to calculate the Weighted Traffic Exposure Index (WTEI), according to the methods used ("degree of traffic exposure" strategy).

	Method 1: (1/d)AADT[a]				Method 2: $(1/\sqrt{d})$AADT[a]				Method 3: $(e^{(1/\sqrt{d})})$AADT[a]			
Exposure category (WTEI quartile)	n	β[b]	95%CI[c]	*p*-trend	n	β[b]	95%CI[c]	*p*-trend	n	β[b]	95%CI[c]	*p*-trend
Reference: Q1 (low exposure)	195	0	–		195	0	–		195	0	–	
Q2 (medium exposure)	197	3.25	(0.07; 6.42)		197	1.83	(−1.41; 5.07)		197	1.83	(−1.28; 4.94)	
Q3 (high exposure)	186	0.80	(−2.11; 3.70)		186	0.94	(−2.15; 4.03)		186	0.94	(−2.38; 4.26)	
Q4 (very high exposure)	191	−0.18	(−2.98; 2.63)	0.582	191	−0.80	(−4.16; 2.56)	0.560	191	−0.80	(−4.00; 2.39)	0.524

[a] d: distance; AADT: Annual Average Daily Traffic.
[b] β coefficients estimated using multiple linear regression models (an independent model for each method), adjusted for age, education, body mass index, parity, previous breast biopsies, family history of breast cancer, oral contraceptives use, tobacco consumption, alcohol consumption, energy intake, and residing near industries associated with higher mammographic density.
[c] 95 % confidence intervals were calculated using bootstrapped robust standard errors.

$\beta_{Q2} = -0.51$, $\beta_{Q3} = -2.50$, $\beta_{Q4} = -3.64$, *p*-trend = 0.223), method 2 ($\beta_{Q1} = 4.55$, $\beta_{Q2} = -0.03$, $\beta_{Q3} = -0.62$, $\beta_{Q4} = -5.19$, *p*-trend = 0.205), and method 3 ($\beta_{Q1} = 5.13$, $\beta_{Q2} = 0.27$, $\beta_{Q3} = -2.74$, $\beta_{Q4} = -3.91$, *p*-trend = 0.201).

3.3. Mammographic density and traffic pollution considering all the measurement road points ("degree of traffic exposure" strategy)

When we examined the effect of traffic exposure considering the AADT for all the 1944 measurement road points in every participant, both in the transformed (Table 4) and untransformed (Table 5) MD measures, the results showed no association for any of the three methods used. A slightly decreased MD, although not statistically significant, was observed only in the quartile with the highest traffic exposure for the three methods: $e^{\beta}_{Q4} = 0.98$ for the method 1, $e^{\beta}_{Q4} = 0.95$ for the methods 2 and 3, in the case of transformed MD (Table 4); and β_{Q4} (very high exposure) = −0.18 for the method 1, β_{Q4} (very high exposure) = −0.80 for the methods 2 and 3, in the case of untransformed MD (Table 5).

4. Discussion

In this cross-sectional study, we have evaluated the association between MD and residential exposure to traffic pollution, applying two strategies to develop an index that captures the exposure to daily traffic taking into account both the intensity of road traffic and the distance from the residence. In general, the results suggest no association between residential exposure to traffic pollution and MD in premenopausal women.

In the first strategy used in the analyses ("exposed *vs.* not exposed"), the results showed some discrepancies in certain exposure buffers, in the sense that the direction of the association changed between consecutive quartiles, lacking a dose-response trend, for the three weighting methods. In any case, the results in all the methods showed the highest decreases in MD, although not statistically significant in the majority of the cases, in the quartiles of higher traffic exposure for all the buffers, for both transformed and untransformed MD measures. In fact, a suggestive inverse trend for transformed MD measures was observed in the 75 m buffer for the third method. For the same exposure buffer, the estimates for untransformed percent MD, showed an increase in MD in the Q1, with a minimal change in Q2, and a decrease in MD in Q3 and Q4, compared to women living >200 m away from any AADT measurement road point. The choice of this reference category is consistent with that used by DuPre et al. (2017) in their study about distance to roadways and MD in women living in the US. However, the major difference between the two studies, in relation to the choice of the reference group, lies in the fact that DuPre et al. used as reference group women living ≥200 m from any type of road considered as A1-A2-A3 (A1: primary highways with limited access; A2: primary roads without limited access; A3: secondary and connecting roads), whereas we used women living >200 m from traffic points measured throughout roads with vehicular traffic similar to those of the study by DuPre et al. In that study, the authors used distances between 50 and 200 m as the exposure zone to traffic pollution, as we did in the present paper. The only difference is that DuPre et al. used distance to segments (roadways), whereas we used distance to road points measured throughout these segments (roadways). These distances have also been used by other authors in studies of proximity to traffic pollution and breast cancer incidence (Hart et al., 2016; Raaschou-Nielsen et al., 2011).

In the second strategy ("degree of traffic exposure"), the results showed a non-statistically significant inverse trend in the association between MD and traffic exposure, for all three methods, for both transformed and untransformed MD measures. It should be noted that the results shown in Table 4 for the methods 2 and 3 are identical: this is due to the fact that the participants corresponding to each WTEI exposure quartile are the same in both methods.

Regarding MD and traffic pollution, the first study addressing this issue was the Danish Diet, Cancer and Health cohort study (Huynh et al., 2015). This was a prospective cohort of women above age 50 (stratified by menopausal status), using a Danish AirGIS modeling system to assess TRAP by modeled levels of nitrogen dioxide (NO_2) and nitrogen oxides

(NO_x). The authors found weak and inverse associations between MD and NO_x exposure, whereas no association was found between MD and NO_2 exposure in premenopausal women. In our study, we have also found no association between MD in premenopausal women and traffic exposure modeled by the WTEI. Distance to roads was not associated with MD in premenopausal participants in the American Nurses' Health Studies cohort (DuPre et al., 2017). In this study, the authors used the residential proximity to three types of roadways, according to the traffic intensity, and two exposure buffers: <50 m, and 50–199 m. In addition, the exposure variable was included as a continuous variable in the multivariable linear regression models. In our study, we used five exposure buffers in the first strategy, ranging from 50 to 200 m, and these exposure variables were categorized into quartiles, with the aim of refining the exposure assessment.

TRAP is composed of several substances, including NO_2 and polycyclic aromatic hydrocarbons, which enter the body mainly by inhalation, and then pass into the bloodstream. Some of these substances are carcinogens, whereas others can promote oxidative stress, inflammation (Loomis et al., 2013) or act as endocrine disruptors (Sahay et al., 2019; Sapunar Zenteno et al., 2021; White et al., 2018; Wu et al., 2012), which can alter mammary gland development and increase MD (Gore et al., 2015; Gray et al., 2017; Hystad et al., 2015; Siddique et al., 2016; Sprague et al., 2013). Furthermore, it has been demonstrated that metallic air pollutants present in traffic-polluted environments can accumulate in breast tissue, some of which are known or suspected carcinogens (International Agency for Research on Cancer, 2012; Rodgers et al., 2018) and have xenoestrogenic properties that may modulate breast cancer (Choe et al., 2003; Kresovich et al., 2019). On the other hand, some exogenous substances can act as xenobiotic chemicals that have the property of interfering with adipose tissue and are capable of promoting lipid accumulation and adipogenesis (García-Mayor et al., 2012), altering endocrine functions. Thus, lipophilic compounds, due to their obesogenic property (Darbre, 2017), could contribute to modifying breast tissue composition, increasing adipose tissue and proportionally decreasing, consequently, the fibroglandular component. This hypothesis would be consistent with our findings of a decrease in MD, although not statistically significant among women more exposed to TRAP, and would suggest that the risk of breast cancer described by previous studies in association with traffic pollution (Praud et al., 2023) may not be mediated by increases in MD.

Regarding the limitations of our study, it should be noted that since this is a cross-sectional study, changes in MD over time could not be monitored. Moreover, all participants were recruited from a single center, limiting the generalizability of the findings, although their residences were distributed all over the city of Madrid, gathering variation in exposure levels. On the other hand, some covariates were self-reported and, therefore, subject to a possible recall bias. Another relevant aspect to mention is the small sample size in the smallest exposure buffers in the "exposed *vs*. not exposed strategy", which could limit the power to detect small effects. Regarding the exposure measure, we did not take into account the speed of the vehicles in each AADT measurement road point due to lack of data. This is a limitation since the amount of gaseous pollution emitted by the vehicles depends on whether vehicles are traveling at higher or lower speeds (Ren et al., 2023). Finally, although mammograms of both breasts and projections were available in the study, the craniocaudal image of the left breast was selected for the analyses. This fact should not imply a bias, since previous studies have shown a high correlation between MD measurements in both breasts (Balleyguier et al., 2019; Ciatto et al., 2005; Maskarinec et al., 2006), and in both projections (Pollán et al., 2013a).

Nevertheless, it should be highlighted that this is the first study analyzing the association between MD and TRAP in Spain. For this purpose, we have applied two methodological strategies to refine the exposure assessment to traffic pollution, developing a traffic exposure index using three different methods. On the other hand, mammograms were analyzed using a validated (Llobet et al., 2014) semi-automated tool that is widely used in the clinical practice, and were obtained as part of routine clinical practice, avoiding additional radiological tests. Data on traffic pollution (including a total of 1944 measurement point roads) were obtained from the official register of the City of Madrid, which is the entity responsible for air quality issues according to the Law 34/2007 on Air Quality and Atmospheric Protection in Spain (Ministerio de Medioambiente, 2007).

5. Conclusions

Although, in general, our findings do not support an association between exposure to traffic pollution and MD in premenopausal women, non-statistically significant decreases in MD were observed in zones with high traffic exposure, in line with the few previous studies on MD and traffic pollution existing in the literature. Further, future research is needed to confirm or refute these findings.

CRediT authorship contribution statement

Tamara Jiménez: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Formal analysis, Data curation. **Alejandro Domínguez-Castillo:** Writing – review & editing. **Nerea Fernández de Larrea-Baz:** Writing – review & editing, Investigation. **Pilar Lucas:** Writing – review & editing. **María Ángeles Sierra:** Writing – review & editing. **Dolores Salas-Trejo:** Writing – review & editing. **Rafael Llobet:** Writing – review & editing. **Inmaculada Martínez:** Writing – review & editing. **Marina Nieves Pino:** Writing – review & editing. **Mercedes Martínez-Cortés:** Writing – review & editing. **Beatriz Pérez-Gómez:** Writing – review & editing. **Marina Pollán:** Writing – review & editing, Investigation, Funding acquisition. **Virginia Lope:** Writing – review & editing, Visualization, Validation, Supervision, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Javier García-Pérez:** Writing – review & editing, Visualization, Validation, Supervision, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data availability

The data that has been used is confidential.

Acknowledgments

We would like to thank the participants in the DDM-Madrid study for their contribution to breast cancer research. This work was supported by the Carlos III Institute of Health (AESI PI15CIII/00029, AESI PI15CIII/00013, and EPY-505/19-PFIS). The article presents independent research. The views expressed are those of the authors and not necessarily those of the Carlos III Institute of Health.

References

Andersen, Z.J., Stafoggia, M., Weinmayr, G., Pedersen, M., Galassi, C., Jørgensen, J.T., Oudin, A., Forsberg, B., Olsson, D., Oftedal, B., Marit Aasvang, G., Aamodt, G., Pyko, A., Pershagen, G., Korek, M., De Faire, U., Pedersen, N.L., Östenson, C.-G., Fratiglioni, L., Eriksen, K.T., Tjønneland, A., Peeters, P.H., Bueno-de-Mesquita, B., Plusquin, M., Key, T.J., Jaensch, A., Nagel, G., Lang, A., Wang, M., Tsai, M. Y., Fournier, A., Boutron-Ruault, M.-C., Baglietto, L., Grioni, S., Marcon, A., Krogh, V., Ricceri, F., Sacerdote, C., Migliore, E., Tamayo-Uria, I., Amiano, P., Dorronsoro, M., Vermeulen, R., Sokhi, R., Keuken, M., de Hoogh, K., Beelen, R., Vineis, P., Cesaroni, G., Brunekreef, B., Hoek, G., Raaschou-Nielsen, O., 2017. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of postmenopausal breast Cancer in

15 European cohorts within the ESCAPE project. Environ. Health Perspect. 125, 107005 https://doi.org/10.1289/EHP1742.
Assi, V., Warwick, J., Cuzick, J., Duffy, S.W., 2012. Clinical and epidemiological issues in mammographic density. Nat. Rev. Clin. Oncol. 9, 33–40. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.173.
Ayuntamiento de Madrid, 2023. SICA. URL. https://datos.madrid.es/portal/site/egob/menuitem.c05c1f754a33a9fbe4b2e4b284f1a5a0/?vgnextoid=4a2e4207bb864410VgnVCM1000000b205a0aRCRD&vgnextchannel=374512b9ace9f310VgnVCM100000171f5a0aRCRD. (Accessed 10 January 2024).
Balleyguier, C., Arfi-Rouche, J., Boyer, B., Gauthier, E., Helin, V., Loshkajian, A., Ragusa, S., Delaloge, S., 2019. A new automated method to evaluate 2D mammographic breast density according to BI-RADS® atlas fifth edition recommendations. Eur. Radiol. 29, 3830–3838. https://doi.org/10.1007/s00330-019-06016-y.
Benedetti, M., Zona, A., Beccaloni, E., Carere, M., Comba, P., 2017. Incidence of breast, prostate, testicular, and thyroid Cancer in Italian contaminated sites with presence of substances with endocrine disrupting properties. Int. J. Environ. Res. Public Health 14, 355. https://doi.org/10.3390/ijerph14040355.
Binachon, B., Dossus, L., Danjou, A.M.N., Clavel-Chapelon, F., Fervers, B., 2014. Life in urban areas and breast cancer risk in the French E3N cohort. Eur. J. Epidemiol. 29, 743–751. https://doi.org/10.1007/s10654-014-9942-z.
Blair, L.K., Warner, E.T., James, P., Hart, J.E., VoPham, T., Barnard, M.E., Newton, J.D., Murthy, D.J., Laden, F., Tamimi, R.M., DuPre, N.C., 2022. Exposure to natural vegetation in relation to mammographic density in a Massachusetts-based clinical cohort. Environ. Epidemiol. Phila. Pa 6, e216. https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000216.
Bond-Smith, D., Stone, J., 2019. Methodological challenges and updated findings from a Meta-analysis of the association between mammographic density and breast Cancer. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 28, 22–31. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-1175.
Boyd, N.F., Rommens, J.M., Vogt, K., Lee, V., Hopper, J.L., Yaffe, M.J., Paterson, A.D., 2005. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. Lancet Oncol. 6, 798–808. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70390-9.
Boyd, N.F., Sun, L., Stone, J., Fishell, E., Jong, R.A., Chiarelli, A., 2007. Mammographic density and the risk and detection of breast Cancer. N. Engl. J. Med. 356227–236, 10.
Boyd, N.F., Martin, L.J., Yaffe, M.J., Minkin, S., 2011. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. Breast Cancer Res. 13, 223. https://doi.org/10.1186/bcr2942.
Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., Jemal, A., 2024. Global cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. Cancer J. Clin, CA. https://doi.org/10.3322/caac.21834.
Choe, S.-Y., Kim, S.-J., Kim, H.-G., Lee, J.H., Choi, Y., Lee, H., Kim, Y., 2003. Evaluation of estrogenicity of major heavy metals. Sci. Total Environ. 312, 15–21. https://doi.org/10.1016/S0048-9697(03)00190-6.
Ciatto, S., Houssami, N., Apruzzese, A., Bassetti, E., Brancato, B., Carozzi, F., Catarzi, S., Lamberini, M.P., Marcelli, G., Pellizzoni, R., Pesce, B., Risso, G., Russo, F., Scorsolini, A., 2005. Categorizing breast mammographic density: intra- and interobserver reproducibility of BI-RADS density categories. Breast 14, 269–275. https://doi.org/10.1016/j.breast.2004.12.004.
Darbre, P.D., 2017. Endocrine disruptors and obesity. Curr. Obes. Rep. 6, 18–27. https://doi.org/10.1007/s13679-017-0240-4.
DuPre, N.C., Hart, J.E., Bertrand, K.A., Kraft, P., Laden, F., Tamimi, R.M., 2017. Residential particulate matter and distance to roadways in relation to mammographic density: results from the Nurses' health studies. Breast Cancer Res. BCR 19, 124. https://doi.org/10.1186/s13058-017-0915-5.
Eslami, B., Alipour, S., Omranipour, R., Naddafi, K., Naghizadeh, M.M., Shamsipour, M., Aryan, A., Abedi, M., Bayani, L., Hassanvand, M.S., 2022. Air pollution exposure and mammographic breast density in Tehran, Iran: a cross sectional study. Environ. Health Prev. Med. 27, 28. https://doi.org/10.1265/ehpm.22-00027.
García-Mayor, R.V., Larrañaga Vidal, A., Docet Caamaño, M.F., Lafuente Giménez, A., 2012. Disruptores endocrinos y obesidad: obesógenos. Endocrinol. Nutr. 59, 261–267. https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.11.008.
García Pérez, J., Pollán, M., Pérez Gómez, B., González Sánchez, M., Cortés Barragán, R. A., Maqueda Blasco, J., González-Galarzo, M.C., Alba, M.Á., Van Der Haar, R., Casas, S., Vicente, C., Medina, P., Ederra, M., Santamariña, C., Moreno, M.P., Casanova, F., Pedraz-Pingarrón, C., Moreo, P., Ascunce, N., García, M., Salas-Trejo, D., Sánchez-Contador, C., Llobet, R., Lope, V., 2017. Occupation and mammographic density: a population based study (DDM Occup). Environ. Res. 159, 355–361. https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.028.
GBD 2017 Risk Factor Collaborators, 2018. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 392.
Gonçalves, S., White, H., 2005. Bootstrap standard error estimates for linear regression. J. Am. Stat. Assoc. 100, 970–979. https://doi.org/10.1198/016214504000002087.
Gore, A.C., Chappell, V.A., Fenton, S.E., Flaws, J.A., Nadal, A., Prins, G.S., Toppari, J., Zoeller, R.T., 2015. Executive summary to EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine disrupting chemicals. Endocr. Rev. 36, 593–602. https://doi.org/10.1210/er.2015-1093.
Gray, J.M., Rasanayagam, S., Engel, C., Rizzo, J., 2017. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. Environ. Health 16, 94. https://doi.org/10.1186/s12940-017-0287-4.
Hart, J.E., Bertrand, K.A., DuPre, N., James, P., Vieira, V.M., Tamimi, R.M., Laden, F., 2016. Long-term particulate matter exposures during adulthood and risk of breast Cancer incidence in the Nurses' health study II prospective cohort. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 25, 1274–1276. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0246.
Huo, C.W., Chew, G.L., Britt, K.L., Ingman, W.V., Henderson, M.A., Hopper, J.L., Thompson, E.W., 2014. Mammographic density—a review on the current understanding of its association with breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 144, 479–502. https://doi.org/10.1007/s10549-014-2901-2.
Huynh, S., von Euler-Chelpin, M., Raaschou-Nielsen, O., Hertel, O., Tjønneland, A., Lynge, E., Vejborg, I., Andersen, Z.J., 2015. Long-term exposure to air pollution and mammographic density in the Danish diet. Cancer and Health cohort. Environ. Health 14, 31. https://doi.org/10.1186/s12940-015-0017-8.
Hystad, P., Villeneuve, P.J., Goldberg, M.S., Crouse, D.L., Johnson, K., 2015. Exposure to traffic-related air pollution and the risk of developing breast cancer among women in eight Canadian provinces: a case–control study. Environ. Int. 74, 240–248. https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.09.004.
International Agency for Research on Cancer, 2012. Arsenic, Metals, Fibres and Dusts, 100c ed.
International Agency for Research on Cancer, 2024. Cancer Tomorrow. URL. https://gco.iarc.fr/tomorrow/en. (Accessed 22 January 2024).
Jiménez, T., García-Pérez, J., van der Haar, R., Alba, M.Á., Lucas, P., Sierra, M.Á., de Larrea-Baz, N.F., Salas-Trejo, D., Llobet, R., Martínez, I., Pino, M.N., Alguacil, J., González-Galarzo, M.C., Martínez-Cortés, M., Pérez-Gómez, B., Pollán, M., Lope, V., 2021. Occupation, occupational exposures and mammographic density in Spanish women. Environ. Res. 195, 110816 https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110816.
Jiménez, T., Pollán, M., Domínguez-Castillo, A., Lucas, P., Sierra, M.Á., Fernández de Larrea-Baz, N., González-Sánchez, M., Salas-Trejo, D., Llobet, R., Martínez, I., Pino, M.N., Martínez Cortés, M., Pérez Gómez, B., Lope, V., García-Pérez, J., 2022. Residential proximity to industrial pollution and mammographic density. Sci. Total Environ. 829, 154578 https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154578.
Jiménez, T., Pollán, M., Domínguez-Castillo, A., Lucas, P., Sierra, M.Á., Castelló, A., Fernández de Larrea-Baz, N., Lora-Pablos, D., Salas-Trejo, D., Llobet, R., Martínez, I., Pino, M.N., Martínez Cortés, M., Pérez-Gómez, B., Lope, V., García-Pérez, J., 2023. Mammographic density in the environs of multiple industrial sources. Sci. Total Environ. 876, 162768 https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.162768.
Kotake, R., Yamauchi, H., Kimura, T., Tsunoda, H., Lee, M., 2022. An association between mammographic breast density and fine particulate matter among postmenopausal women. Environ. Sci. Pollut. Res. 30, 25953–25958. https://doi.org/10.1007/s11356-022-23529-0.
Kresovich, J.K., Erdal, S., Chen, H.Y., Gann, P.H., Argos, M., Rauscher, G.H., 2019. Metallic air pollutants and breast cancer heterogeneity. Environ. Res. 177, 108639 https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108639.
Lester, S.P., Kaur, A.S., Vegunta, S., 2022. Association between lifestyle changes, mammographic breast density, and breast Cancer. Oncologist 27, 548–554. https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac084.
Liao, H., Murithi, R.G., Lu, C., Yang, W., Liu, Z., Cao, L., 2023. Long-term exposure to traffic-related air pollution and temperature increases gynecological cancers. Build. Environ. 230, 109989 https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2023.109989.
Lisco, G., Giagulli, V.A., Iovino, M., Guastamacchia, E., Pergola, G.D., Triggiani, V., 2022. Endocrine-disrupting chemicals: introduction to the theme. Endocr. Metab. Immune Disord. - Drug Targets 22, 677–685. https://doi.org/10.2174/1871530321666210413124425.
Llobet, R., Pollán, M., Antón, J., Miranda-García, J., Casals, M., Martínez, I., Ruiz-Perales, F., Pérez Gómez, B., Salas Trejo, D., Pérez Cortés, J. C., 2014. Semi automated and fully automated mammographic density measurement and breast cancer risk prediction. Comput. Methods Programs Biomed. 116, 105–115. https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.01.021.
Loomis, D., Grosse, Y., Lauby-Secretan, B., Ghissassi, F.E., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Baan, R., Mattock, H., Straif, K., 2013. The carcinogenicity of outdoor air pollution. Lancet Oncol. 14, 1262–1263. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70487-X.
Lope, V., del Pozo, M. del P., Criado-Navarro, I., Pérez-Gómez, B., Pastor-Barriuso, R., Ruiz, E., Castelló, A., Lucas, P., Sierra, Á., Salas-Trejo, D., Llobet, R., Martínez, I., Romieu, I., Chajès, V., Priego Capote, F., Pollán, M., 2020. Serum phospholipid fatty acids and mammographic density in premenopausal women. J. Nutr. 150, 2419–2428. https://doi.org/10.1093/jn/nxaa168.
Maskarinec, G., Pagano, I., Lurie, G., Kolonel, L.N., 2006. A longitudinal investigation of mammographic density: the multiethnic cohort. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 15, 732–739. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0798.
McCormack, V.A., 2006. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast Cancer risk: a Meta analysis. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 15, 1159–1169. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0034.
Ministerio de Medioambiente, 2007. Ley 34/2007, de 15 de noviembre, de calidad del aire y protección de la atmósfera. URL. https://www.boe.es/buscar/pdf/2007/BOE-A-2007-19744-consolidado.pdf. (Accessed 29 January 2024).
Mordukhovich, I., Beyea, J., Herring, A.H., Hatch, M., Stellman, S.D., Teitelbaum, S.L., Richardson, D.B., Millikan, R.C., Engel, L.S., Shantakumar, S., Steck, S.E., Neugut, A. I., Rossner, P., Santella, R.M., Gammon, M.D., 2016. Vehicular Traffic–Related Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Exposure and Breast Cancer Incidence: The Long Island Breast Cancer Study Project (LIBCSP). Environ. Health Perspect. 124, 30–38. https://doi.org/10.1289/ehp.1307736.
Nie, J., Beyea, J., Bonner, M.R., Han, D., Vena, J.E., Rogerson, P., Vito, D., Muti, P., Trevisan, M., Edge, S.B., Freudenheim, J.L., 2007. Exposure to traffic emissions throughout life and risk of breast cancer: the Western New York exposures and breast Cancer (WEB) study. Cancer Causes Control 18, 947–955. https://doi.org/10.1007/s10552-007-9036-2.
Pollán, M., Ascunce, N., Ederra, M., Murillo, A., Erdozáin, N., Alés-Martínez, J., Pastor-Barriuso, R., 2013a. 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 15, R9. https://doi.org/10.1186/bcr3380.
Pollán, M., Llobet, R., Miranda-García, J., Antón, J., Casals, M., Martínez, I., Palop, C., Ruiz Perales, F., Sánchez Contador, C., Vidal, C., Pérez Gómez, B., Salas Trejo, D., 2013b. Validation of DM-scan, a computer-assisted tool to assess mammographic density in full-field digital mammograms. SpringerPlus 2, 242. https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-242.
Praud, D., Deygas, F., Amadou, A., Bouilly, M., Turati, F., Bravi, F., Xu, T., Grassot, L., Coudon, T., Fervers, B., 2023. Traffic related air pollution and breast Cancer risk: a systematic review and Meta-analysis of observational studies. Cancers 15, 927. https://doi.org/10.3390/cancers15030927.
Puett, R.C., Hart, J.E., Yanosky, J.D., Spiegelman, D., Wang, M., Fisher, J.A., Hong, B., Laden, F., 2014. Particulate matter air pollution exposure, distance to road, and incident lung cancer in the nurses' health study cohort. Environ. Health Perspect. 122, 926–932. https://doi.org/10.1289/ehp.1307490.
Raaschou-Nielsen, O., Andersen, Z.J., Hvidberg, M., Jensen, S.S., Ketzel, M., Sørensen, M., Hansen, J., Loft, S., Overvad, K., Tjønneland, A., 2011. Air pollution from traffic and cancer incidence: a Danish cohort study. Environ. Health 10, 67. https://doi.org/10.1186/1476-069X-10-67.
Ren, L., Guo, X., Wu, J., Singh, A.K., 2023. Data mining and spatio-temporal characteristics of urban road traffic emissions: a case study in Shijiazhuang, China. PLOS ONE 18, e0295664. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295664.
Rodgers, K.M., Udesky, J.O., Rudel, R.A., Brody, J.G., 2018. Environmental chemicals and breast cancer: an updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. Environ. Res. 160, 152–182. https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.045.
Sahay, D., Terry, M.B., Miller, R., 2019. Is breast cancer a result of epigenetic responses to traffic-related air pollution? A review of the latest evidence. Epigenomics 11, 701–714. https://doi.org/10.2217/epi-2018-0158.
Sapunar Zenteno, J., Ferrer Rosende, P., Chahuán Manzur, B., Vega, I.S., 2021. Breast cancer incidence and the air pollution level in the communes of Chile: an ecological study. ecancermedicalscience 15. https://doi.org/10.3332/ecancer.2021.1191.
Shmuel, S., White, A.J., Sandler, D.P., 2017. Residential exposure to vehicular traffic-related air pollution during childhood and breast cancer risk. Environ. Res. 159, 257–263. https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.015.
Siddique, S., Kubwabo, C., Harris, S.A., 2016. A review of the role of emerging environmental contaminants in the development of breast cancer in women. Emerg. Contam. 2, 204–219. https://doi.org/10.1016/j.emcon.2016.12.003.
Sociedad Española de Oncología Médica, 2023. Las cifras del cáncer en España, 2023. URL. https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf. (Accessed 18 January 2023).
Sprague, B.L., Trentham Dietz, A., Hedman, C.J., Wang, J., Hemming, J.D., Hampton, J. M., Buist, D.S., Aiello Bowles, E.J., Sisney, G.S., Burnside, E.S., 2013. Circulating serum xenoestrogens and mammographic breast density. Breast Cancer Res. 15, R45. https://doi.org/10.1186/bcr3432.
Turner, M.C., Andersen, Z.J., Baccarelli, A., Diver, W.R., Gapstur, S.M., Pope, C.A., Prada, D., Samet, J., Thurston, G., Cohen, A., 2020. Outdoor air pollution and cancer: an overview of the current evidence and public health recommendations. CA Cancer J. Clin. 70, 460–479. https://doi.org/10.3322/caac.21632.
Vioque, J., Navarrete-Muñoz, E.-M., Gimenez-Monzó, D., García-de-la-Hera, M., Granado, F., Young, I.S., Ramón, R., Ballester, F., Murcia, M., Rebagliato, M., Iñiguez, C., INMA Valencia Cohort Study, 2013. Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire among pregnant women in a Mediterranean area. Nutr. J. 12, 26. https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-26.
White, A.J., Bradshaw, P.T., Hamra, G.B., 2018. Air pollution and breast Cancer: a review. Curr. Epidemiol. Rep. 5, 92–100. https://doi.org/10.1007/s40471-018-0143-2.
White, A.J., Weinberg, C.R., O'Meara, E.S., Sandler, D.P., Sprague, B.L., 2019. Airborne metals and polycyclic aromatic hydrocarbons in relation to mammographic breast density. Breast Cancer Res. 21, 24. https://doi.org/10.1186/s13058-019-1110-7.
WHO/UNEP, 2013. State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012. In: Bergman, Åke, Heindel, Jerrold J., Jobling, Susan, Kidd, Karen A., Thomas Zoeller, R. (Eds.). United National Environment Programme : World Health Organization, Geneva, Switzerland.
Wu, S., Deng, F., Wei, H., Huang, J., Wang, H., Shima, M., Wang, X., Qin, Y., Zheng, C., Hao, Y., Guo, X., 2012. Chemical constituents of ambient particulate air pollution and biomarkers of inflammation, coagulation and homocysteine in healthy adults: a prospective panel study. Part. Fibre Toxicol. 9, 49. https://doi.org/10.1186/1743-8977-9-49.
Yaffe, M.J., 2008. Mammographic density. Measurement of mammographic density. Breast Cancer Res. 10, 209. https://doi.org/10.1186/bcr2102.
Yaghjyan, L., Arao, R., Brokamp, C., O'Meara, E.S., Sprague, B.L., Ghita, G., Ryan, P., 2017. Association between air pollution and mammographic breast density in the breast Cancer Surveilance consortium. Breast Cancer Res. 19, 36. https://doi.org/10.1186/s13058-017-0828-3.

5.5. ARTÍCULO 5: DENSIDAD MAMOGRÁFICA Y EXPOSICIÓN A CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS

(Jimenez T, et al. Mammographic density and exposure to air pollutants in premenopausal women: a cross-sectional study. Environ Health Prev Med 2024, 29:65).

Resumen

Antecedentes: La densidad mamográfica (DM) es un factor de riesgo bien establecido de cáncer de mama. La contaminación atmosférica es un importante problema de salud pública y un carcinógeno reconocido. Nuestro objetivo es investigar la asociación entre la DM y la exposición a contaminantes atmosféricos específicos (SO_2, CO, NO, NO_2, NO_x, $PM_{2,5}$, PM_{10} y O_3) en mujeres premenopáusicas.

Metodología: Este estudio transversal, realizado en España, incluyó a 769 participantes que acudieron a sus revisiones ginecológicas. Las concentraciones horarias de los contaminantes se extrajeron del sistema de Vigilancia de la Calidad del Aire de la ciudad de Madrid durante un periodo de 3 años. La exposición individual a largo plazo a los contaminantes se evaluó geocodificando las direcciones residenciales y las estaciones de monitorización, y aplicando *kriging* ordinario a las concentraciones medias anuales de 3 años de cada contaminante para interpolar la superficie de Madrid. Esta variable de exposición se clasificó en cuartiles. En un primer análisis, utilizamos modelos de regresión lineal múltiple con el porcentaje de la DM transformado logarítmicamente como variable continua. En un segundo análisis, utilizamos la DM como variable dicotómica ("alta" densidad (DM>50%) frente a "baja" densidad (DM≤50%)) y aplicamos modelos de regresión logística múltiple para estimar las *odds ratios* (ORs). También analizamos la correlación entre los contaminantes y realizamos un análisis de componentes principales (ACP) para reducir la dimensionalidad de este conjunto de ocho contaminantes correlacionados en un conjunto más pequeño de variables no correlacionadas (componentes principales (CPs)). Por último, se aplicaron los análisis iniciales a las CPs para detectar patrones subyacentes de fuentes de emisión.

Resultados: El primer análisis no detectó ninguna asociación entre la DM y la exposición a ninguno de los contaminantes. El segundo análisis mostró riesgos mayores no estadísticamente significativos (OR_{Q4}; IC95%) de DM elevada en mujeres con mayor exposición a SO_2 (1,50; 0,90-2,48) y $PM_{2,5}$ (1,27; 0,77-2,10). Por el contrario, se observaron ORs<1 no significativos en todos los cuartiles de exposición al NO (OR_{Q2}=0,72, OR_{Q3}=0,68, OR_{Q4}=0,78) y a las PM_{10} (OR_{Q2}=0,69, OR_{Q3}=0,82, OR_{Q4}=0,72). EL ACP identificó dos CPs (CP1: "contaminación por tráfico" y CP2: "contaminación

natural"), y no se detectó ninguna asociación entre la DM y la proximidad a estas dos CPs.

Conclusiones: En general, nuestros resultados muestran una falta de asociación entre la exposición residencial a contaminantes atmosféricos específicos y la DM en mujeres premenopáusicas. Se necesitan futuras investigaciones para confirmar o refutar estos hallazgos.

Environmental Health and Preventive Medicine

Environmental Health and Preventive Medicine (2024) 29:65
https://doi.org/10.1265/ehpm.24-00209

RESEARCH ARTICLE

Mammographic density and exposure to air pollutants in premenopausal women: a cross-sectional study

Tamara Jiménez[1,2], Alejandro Domínguez-Castillo[3,4], Nerea Fernández de Larrea-Baz[3,4], Pilar Lucas[3,4], María Ángeles Sierra[3,4], Sergio Maeso[3], Rafael Llobet[5], Marina Nieves Pino[6], Mercedes Martínez-Cortés[7], Beatriz Pérez-Gómez[3,4], Marina Pollán[3,4], Virginia Lope[3,4]* and Javier García-Pérez[3,4]

*Correspondence: vicarvajal@isciii.es
[1]Department of Preventive Medicine, Public Health and Microbiology, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), C/Arzobispo Morcillo, 4, 28029, Madrid, Spain. [2]HM CINAC (Centro Integral de Neurociencias AC), Hospital Universitario Puerta del Sur, Fundación HM Hospitales, Av. Carlos V, 70, 28938 Móstoles, Spain. [3]Cancer and Environmental Epidemiology Unit, Department of Epidemiology of Chronic Diseases, National Center for Epidemiology, Carlos III Institute of Health (Instituto de Salud Carlos III), Avda. Monforte de Lemos, 5, 28029 Madrid, Spain. [4]Consortium for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health (CIBER en Epidemiología y Salud Pública – CIBERESP), Avda. Monforte de Lemos, 3-5, 28029 Madrid, Spain. [5]Institute of Computer Technology, Universitat Politècnica de València, Valencia, Spain. [6]Servicio de Prevención y Promoción de la Salud, Madrid Salud, Madrid City Council, 62 Mediterraneo Avenue, Floor 6, Madrid, Spain. [7]Madrid Salud, Madrid City Council, 62 Mediterraneo Avenue, Floor 6, Madrid, Spain.

Abstract

Background: Mammographic density (MD) is a well-established risk factor for breast cancer. Air pollution is a major public health concern and a recognized carcinogen. We aim to investigate the association between MD and exposure to specific air pollutants (SO_2, CO, NO, NO_2, NO_x, $PM_{2.5}$, PM_{10}, and O_3) in premenopausal females.

Methods: This cross-sectional study, carried out in Spain, included 769 participants who attended their gynecological examinations. Hourly concentrations of the pollutants were extracted from the Air Quality Monitoring System of Madrid City over a 3-year period. Individual long-term exposure to pollutants was assessed by geocoding residential addresses and monitoring stations, and applying ordinary kriging to the 3-year annual mean concentrations of each pollutant to interpolate the surface of Madrid. This exposure variable was categorized into quartiles. In a first analysis, we used multiple linear regression models with the log-transformed percent MD as a continuous variable. In a second analysis, we used MD as a dichotomous variable ("high" density (MD > 50%) *vs.* "low" density (MD ≤ 50%)) and applied multiple logistic regression models to estimate odds ratios (ORs). We also analyzed the correlation among the pollutants, and performed a principal component analysis (PCA) to reduce the dimensionality of this set of eight correlated pollutants into a smaller set of uncorrelated variables (principal components (PCs)). Finally, the initial analyses were applied to the PCs to detect underlying patterns of emission sources.

Results: The first analysis detected no association between MD and exposure to any of the pollutants. The second analysis showed non-statistically significant increased risks (OR_{Q4}; IC95%) of high MD were detected in women with higher exposure to SO_2 (1.50; 0.90–2.48), and $PM_{2.5}$ (1.27; 0.77–2.10). In contrast, non-significant ORs < 1 were found in all exposure quartiles for NO ($OR_{Q2} = 0.72$, $OR_{Q3} = 0.68$, $OR_{Q4} = 0.78$), and PM_{10} ($OR_{Q2} = 0.69$, $OR_{Q3} = 0.82$, $OR_{Q4} = 0.72$). PCA identified two PCs (PC1: "traffic pollution" and PC2: "natural pollution"), and no association was detected between MD and proximity to these two PCs.

Conclusions: In general, our results show a lack of association between residential exposure to specific air pollutants and MD in premenopausal females. Future research is needed to confirm or refute these findings.

Keywords: Breast density, Air pollution, Kriging, Correlation, Principal component analysis, Breast cancer, DDM-Madrid, Long-term exposure

1. Background

Breast cancer is the leading cause of female cancer worldwide [1] and represents a major health problem, as its incidence is expected to rise in the next decade in our country [2]. Regarding environmental exposures, ambient air pollution was classified as carcinogenic to humans [3] because it contains various carcinogens and endocrine-disrupting chemicals (EDCs). In urban zones, traffic-related air pollution (TRAP) is a significant contributor, which includes substances such as nitrogen oxides (NO_x) and particulate matter (PM) [4].

Some authors have attempted to establish a link between ambient pollutants in urban areas and increased female gynecological cancers [5], and more specifically with breast cancer risk, although with inconclusive findings [6–8]. Nevertheless, some studies have found that women living in environments with high levels of air pollution have an

© The Author(s) 2024. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

increased risk of developing breast cancer. This increased risk has been associated with exposure to specific pollutants, such as nitrogen dioxide (NO_2) [9, 10], PM [11], and sulfur dioxide (SO_2) [12]. In the case of SO_2, it has been proposed that its ability to absorb ultraviolet light could interfere with vitamin D synthesis in the skin, leading to vitamin D deficiency and, consequently, an increased risk of breast cancer [13]. In addition, exposure to air pollutants has been shown to be associated with an increased frequency of genetic damage, including changes in DNA methylation patterns and telomere shortening [14–17]. These alterations may influence the expression of genes related to DNA repair, cell cycle control, inflammation and the response to oxidative stress [18]. In particular, exposure to PM, which is composed of a variety of substances with endocrine and carcinogenic properties [19], has been linked to accelerated biological age, as measured by DNA methylation [20].

Mammographic density (MD), the proportion of radiologically dense fibro-glandular tissue in the breast [21], is a well-established risk factor for breast cancer. An important characteristic of this biomarker is its dynamic and modifiable nature, which can be altered by various factors, including parity, body mass index (BMI), age, and menopausal transition [22]. The importance of this biomarker for breast cancer risk is such that it has been established that the risk of breast cancer can be up to 6 times higher in women with MD above 75% compared to those with lower densities (MD < 5%) [21, 23]. Regarding MD and air pollution exposure, the available literature focusing on specific pollutants (PM, NO_x, or ozone (O_3)) is scarce, and shows inconsistent findings [24–30]. Investigating the possible effect of certain air pollutants on MD may help to clarify the causal mechanism of the associations detected with breast cancer found in previous studies. It is also the risk factor with the highest attributable fraction [31], and its inclusion in the breast cancer risk prediction models improves the estimate [32]. Therefore, we aimed to assess whether there is a relationship between MD and exposure to eight air pollutants (SO_2, carbon monoxide (CO), nitrogen monoxide (NO), NO_2, NO_x, PM < 2.5 µm ($PM_{2.5}$), PM < 10 µm (PM_{10}), and O_3) in premenopausal Spanish women.

2. Methods

2.1. Study population

DDM-Madrid is a Spanish cross-sectional study carried out from 2013 to 2015 [33]. A total of 1466 premenopausal women (39–50 years) were recruited from the Madrid Medical Diagnostic Center during their routine gynecological examinations. Participants were contacted by phone, and 88% of them agreed to participate in the study providing their written informed consents. Trained personnel administered an epidemiological questionnaire on the same day as participants' medical examinations. The comprehensive data collection covered sociodemographic information, medical history, lifestyle, and residential history. Geographical data were obtained by geocoding each participant's address into EPSG:23030 coordinates. We excluded 24 participants with missing data on the address variable, and restricted the analysis to the 896 women residing in the municipality of Madrid. Madrid is the second most populated city in the EU (3.3 million inhabitants), and it experiences intense road traffic, with high NO_2 levels exceeding EU limit values [34]. After excluding 11 women whose MD could not be measured, 18 participants with analogical images, and 98 participants with missing data in covariates, the final sample comprised 769 women, whose geographic distribution is depicted in Fig. 1.

2.2. Mammographic density assessment

The 2D digital mammograms of both breasts were collected in craniocaudal and mediolateral oblique views. An experienced radiologist assessed the % of MD from the craniocaudal view of the left breast using DM-Scan, a semi-automated computer tool with high validity and reproducibility [35]. Additionally, we employed the American College of Radiology's Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) classification [36], to categorize breast density based on the amount of fibroglandular tissue present. The classification includes: category 1) almost entirely fat (<25% of fibroglandular tissue); category 2) scattered density (25–50%); category 3) heterogeneously dense (51–75%); and category 4) extremely dense (>75%). Finally, we categorized MD into two groups: "low" breast density (categories 1+2) *vs.* "high" breast density (categories 3+4).

2.3. Air pollution exposure assessment

2.3.1. Air quality data gathering

The Madrid City Council has an Air Quality Monitoring System that comprises 24 automatic remote monitoring stations (12 urban background, 9 traffic, and 3 suburban stations) located throughout all districts. The urban background stations are representative of the exposure of the urban population in general. The traffic stations are located in areas where the pollution level is mainly influenced by emissions from a nearby street or road. The suburban stations are located on the outskirts of the city, where the highest ozone levels are found. Information on the monitoring stations is publicly available on the Madrid City Council's Open Data website [37]. For the present paper, we selected the following eight pollutants, according to similar previous studies [25, 26]: SO_2 (measured by ultraviolet fluorescence at 10 monitoring stations), CO (measured by infrared absorption at 9 stations), NO, NO_2, and NO_x (measured by chemiluminescence at 24 stations), $PM_{2.5}$ (measured by microbalance at 6 stations), PM_{10} (measured by microbalance at 12 stations); and O_3 (measured by ultraviolet absorption at 14 stations). Hourly data (concentrations) of these pollutants were collected over a 3-year period (2013–2015), and annual averages were cal-

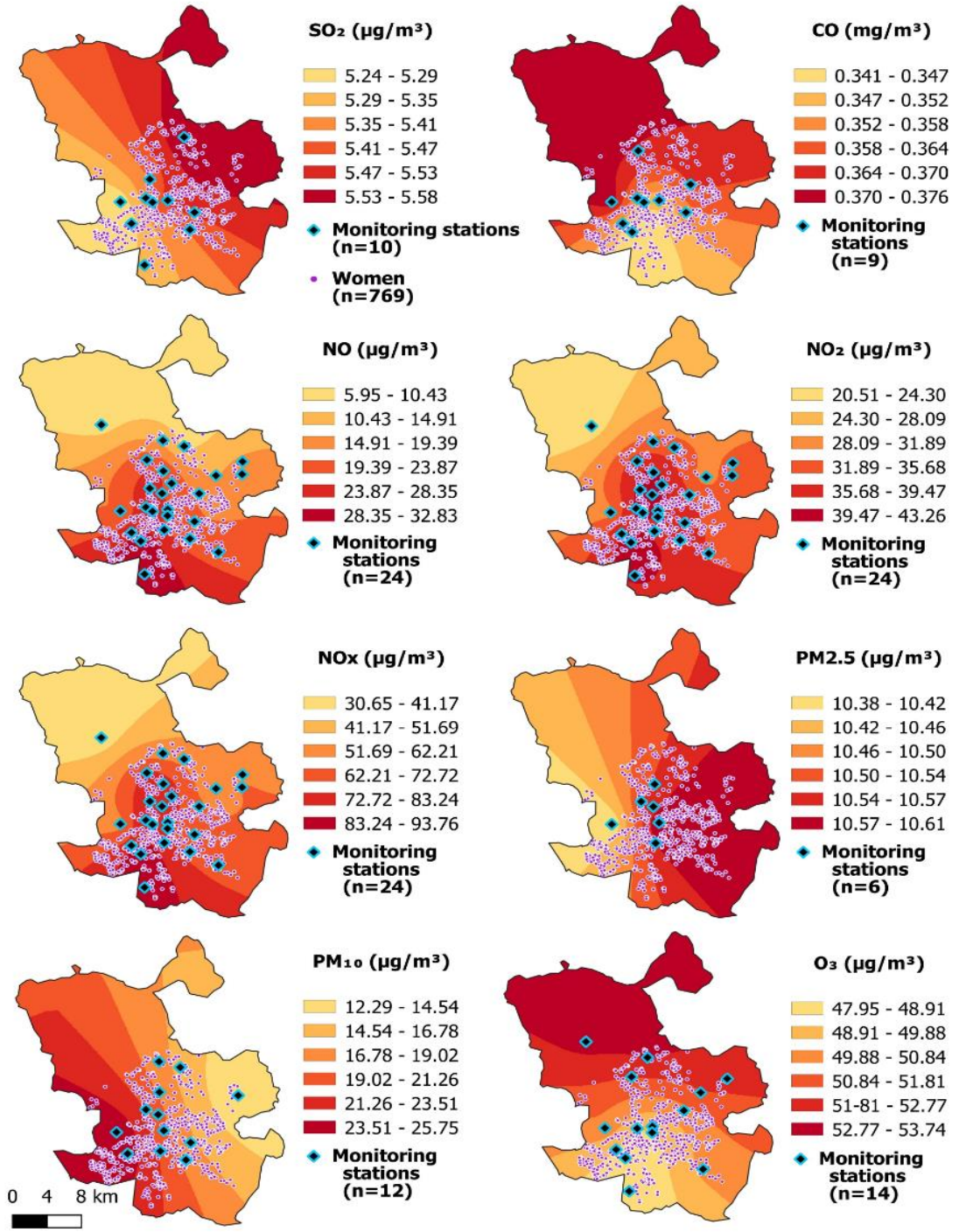


Fig. 1 Concentrations of pollutants interpolated by kriging, and locations of women's addresses and monitoring stations.

culated. It should be noted that data not validated by the City Council were discarded for the calculation of annual averages, as well as those hourly data for which no information was available.

2.3.2 Individual long-term exposure assessment

In order to ascertain the long-term residential exposure of each woman to the aforementioned pollutants, the monitoring stations were geocoded into EPSG:23030 coordinates, and ordinary kriging was applied to the 3-year annual mean concentrations of each pollutant to interpolate the surface of the municipality of Madrid. Then, each woman was assigned the interpolated concentration for each pollutant corresponding to her residence to estimate

the 3-year annual mean of exposure. Finally, this exposure variable for each pollutant was categorized into quartiles based on its distribution in the study population.

Kriging is a geostatistical method of spatial interpolation of data used to estimate the value of a variable over a continuous spatial field. Ordinary kriging is one of the most widely used kriging methods and uses weighted averages of neighboring points to determine non-measured values or interpolation points. It is considered to be the best linear unbiased estimator [38–40]. Figure 1 shows the interpolated values (contour maps) for each air pollutant in the municipality of Madrid using ordinary kriging, as well as the monitoring stations.

Because air pollutants are often correlated, a correlation analysis was performed using Pearson's correlation coefficients. The Pearson's correlation coefficient, which varies between −1 and +1, is a statistical tool commonly used in linear regression that measures the degree of linear association between two variables, and has been used to measure the strength of the relationships among the eight pollutants analyzed in our study. Subsequently, we performed a principal component analysis (PCA), a technique of multivariate data analysis, to reduce the dimensionality of this set of eight correlated exposure variables (interpolated values for each pollutant using ordinary kriging) into a smaller set of new uncorrelated or independent variables called principal components (PCs), with a minimal loss of information [41]. These PCs are linear combinations of the original variables (air pollutants) that allow the visualization of correlations and patterns among the pollutants, thus identifying potential emission sources. PCs with eigenvalues >1 were considered in our analyses (Kaiser or latent root criterion).

2.4. Statistical analyses

We examined descriptive characteristics of the females by calculating absolute figures and percentages. Percent MD was calculated according to these characteristics, and we presented means along with their corresponding standard deviations and 95% confidence intervals (95%CIs). We used two-sided χ^2 test to compare descriptive characteristics between participants with "low" and "high" breast density.

Two analyses were performed to evaluate the association between MD and residential exposure to the selected air pollutants:

1) Analysis 1 (MD as a continuous variable). The percentage of MD was log-transformed to achieve the statistical assumptions for linear regression (linearity, homoscedasticity, independence of errors, and normally distributed residuals) [42, 43]. Subsequently, the estimated β coefficients and standard errors were then exponentiated to calculate the relative change in the adjusted geometric mean of the percent MD (e^{β}), comparing participants among the different exposure categories [44]. Multiple linear regression models were used to estimate e^{β} and its 95%CI for each quartile of exposure (considering Q1 as the reference), for each pollutant (8 independent models in total). Finally, regression diagnostics were checked for all the models by means of graphical analysis of residuals (standardized residuals *vs.* fitted values; means and standard deviations of the standardized residuals by deciles of fitted values; and normal Q-Q plots).
2) Analysis 2 (MD as a dichotomous variable: "high" breast density/"low" breast density). Multiple logistic regression models were used to estimate odds ratios (ORs) and 95%CIs, which represent the risk of having a higher MD in each quartile of exposure compared to Q1 as the reference quartile, for each pollutant (8 independent models, in total). The dependent variable was categorized as "low" MD = 0 and "high" MD = 1. The main assumptions used in logistic regression are: the conditional distribution of the outcome variable follows a binomial distribution, linearity in the logit (linear relationship between the natural logarithm of the odds and the continuous independent variables included in the model), independence between observations, and the binomial rather than the normal distribution describes the distribution of the errors. Logistic regression is a powerful tool, especially in epidemiologic studies, that allows multiple covariates to be analyzed simultaneously, thus reducing the effect of confounding factors [45]. Finally, the significance of each model used in the analysis was tested by means of the likelihood ratio test, calculating the difference in residuals (deviance) between the model with predictors and the model without predictors (null model).

Finally, the association between MD and residential exposure to PCs (or combined air pollutants) was assessed by applying the methodology used in the two previous analyses (for specific pollutants) to the PCs with eigenvalues >1 obtained from the PCA.

All statistical models were adjusted for recognized and potential confounding factors related to MD [22]: age and BMI (as continuous); and education, alcohol and tobacco consumption, previous breast biopsies, parity, family history of breast cancer, energy intake, and oral contraceptives use (as categorical).

For power calculations, assuming that 50% of women are exposed to high levels of air pollution, and with a sample size of 385 women for each pair of extreme quartiles between which pollution exposure is to be compared, we expected to detect a level of difference in the log-transformed percent MD in each exposure quartile of 0.09, 0.11, and 0.14 with a power of 40, 60%, and 80%, respectively. On the other hand, with a sample size of 300 participants with "low" MD and 100 with "high" MD for each pair of extreme quartiles between which pollution exposure is to be compared, we expected to detect ORs of having "high" breast density in each exposure quartile of 1.49 (or, inversely, 0.67), 1.68 (or, inversely, 0.59), and 1.94 (or, inversely, 0.52) with a power of 40, 60, and 80%, respectively.

Analyses were performed using R 4.3.0 and Stata/IC 16.1 (StataCorp LLC) software, and QGIS 3.28.16.

3. Results

3.1. Main characteristics of the study population (Table 1)

The majority of participants were younger than 45 years (52.1%), had a healthy weight (68.1%), had a university grade (64.1%), consumed <10 g/day of alcohol (67.0%), and had no previous biopsies (90.5%). MD (mean ± SD) was higher in women younger than 45 years old (36.8 ± 17.6), with a normal BMI (39.3 ± 16.8), having a university education (36.1 ± 17.9), never smokers (37.2 ± 18.6), and nulliparous (37.7 ± 18.5). Finally, the group with "low" density had a statistically significant higher number of women with obesity or overweight (BMI ≥ 25) and no previous biopsies (p-values < 0.001 and 0.034, respectively). Conversely, the number of nulliparous participants and the number of women who had never used oral contraceptives was higher in the group with "high" density (p-values = 0.005 and 0.006, respectively).

3.2. Results of the analysis 1 (MD as a continuous variable) (Table 2)

No association was detected between MD and exposure to any of the pollutants, where the results were very close to the unity for all exposure quartiles. In the case of NO, NO_x, and PM_{10}, the results showed non-statistically significant decreased MD in all exposure quartiles, with no dose-response trends (p-trends = 0.646, 0.798, and 0.470, respectively).

3.3. Results of the analysis 2 (MD as a dichotomous variable: "high" density/"low" density) (Table 3)

Our results showed no association between risk of higher MD and exposure to any of the pollutants. However, non-statistically significant ORs > 1 were found in women exposed to all exposure quartiles for SO_2, especially in the highest exposure quartile ($OR_{Q2} = 1.32$, $OR_{Q3} = 1.10$, $OR_{Q4} = 1.50$), and CO ($OR_{Q2} = 1.14$, $OR_{Q3} = 1.04$, $OR_{Q4} = 1.05$). On the other hand, O_3 and $PM_{2.5}$ showed ORs > 1 in the highest exposure quartile ($OR_{Q4} = 1.10$ and 1.27, respectively), and ORs ≤ 1 in the remaining exposure quartiles. Finally, non-statistically significant ORs < 1 were detected in all exposure quartiles for NO, NO_2, NO_x, and PM_{10}.

3.4. Results of the correlation and principal component analyses

Correlation analysis (Fig. 2) showed positive Pearson's correlation coefficients >0.80 between SO_2 and $PM_{2.5}$ (0.84), CO and O_3 (0.94), NO and NO_x (0.95), and NO_2 and NO_x (0.89). On the contrary, negative Pearson's correlation coefficients lower than −0.80 were detected between SO_2 and PM_{10} (−0.95), NO and O_3 (−0.85), and $PM_{2.5}$ and PM_{10} (−0.89).

Table 1 Descriptive characteristics of the participants.

Characteristics	All participants			Participants with "low" breast density			Participants with "high" breast density			p-value[b]
	n (%)	Mammographic density (%)		n (%)	Mammographic density (%)		n (%)	Mammographic density (%)		
		Mean (95%CI)	SD[a]		Mean (95%CI)	SD[a]		Mean (95%CI)	SD[a]	
Total	769 (100.0)	35.0 (33.8; 36.2)	17.4	597 (100.0)	27.9 (26.9; 28.9)	11.9	172 (100.0)	59.6 (58.3; 61.0)	8.8	
Age										0.061
<45	401 (52.1)	36.8 (35.1; 38.5)	17.6	300 (50.3)	28.9 (27.6; 30.2)	11.6	101 (58.7)	60.3 (58.4; 62.2)	9.8	
≥45	368 (47.9)	33.0 (31.3; 34.8)	17.0	297 (49.7)	26.9 (25.5; 28.3)	12.2	71 (41.3)	58.8 (57.1; 60.4)	7.3	
Body mass index (kg/m²)										<0.001
<18.5	15 (2.0)	38.4 (32.0; 44.8)	12.6	12 (2.0)	34.3 (28.4; 40.1)	10.3	3 (1.7)	55.1 (51.0; 59.2)	3.6	
18.5–24.9	524 (68.1)	39.3 (37.9; 40.8)	16.8	377 (63.1)	31.1 (30.0; 32.2)	10.9	147 (85.5)	60.4 (59.0; 61.9)	9.0	
25–29.9	161 (20.9)	27.0 (24.8; 29.3)	14.7	143 (24.0)	23.4 (21.6; 25.2)	11.0	18 (10.5)	55.5 (52.4; 58.7)	6.8	
≥30	69 (9.0)	20.0 (16.7; 23.3)	14.0	65 (10.9)	18.0 (15.2; 20.9)	11.8	4 (2.3)	52.3 (50.4; 54.3)	2.0	
Education										0.441
Primary school or less	26 (3.4)	30.8 (23.7; 38.0)	18.7	20 (3.3)	23.7 (17.2; 30.2)	14.9	6 (3.5)	54.7 (51.2; 58.3)	4.4	
Secondary school	250 (32.5)	33.3 (31.3; 35.3)	16.2	201 (33.7)	27.4 (25.8; 29.0)	11.6	49 (28.5)	57.4 (55.3; 59.5)	7.6	
University grade	493 (64.1)	36.1 (34.5; 37.7)	17.9	376 (63.0)	28.4 (27.2; 29.6)	11.9	117 (68.0)	60.8 (59.2; 62.5)	9.2	

Table 1 (Continued.)

Characteristics	All participants			Participants with "low" breast density			Participants with "high" breast density			*p*-value[b]
	n (%)	Mammographic density (%)		n (%)	Mammographic density (%)		n (%)	Mammographic density (%)		
		Mean (95%CI)	SD[a]		Mean (95%CI)	SD[a]		Mean (95%CI)	SD[a]	
Alcohol consumption (g/day)										0.647
Never	134 (17.4)	34.5 (31.5; 37.4)	17.4	104 (17.4)	27.4 (25.1; 29.7)	11.9	30 (17.4)	59.1 (56.1; 62.1)	8.3	
<10	515 (67.0)	35.2 (33.7; 36.7)	17.7	396 (66.3)	27.8 (26.6; 29.0)	11.9	119 (69.2)	59.8 (58.1; 61.5)	9.2	
≥10	120 (15.6)	34.8 (31.9; 37.8)	16.5	97 (16.3)	29.0 (26.6; 31.4)	12.1	23 (13.4)	59.5 (56.4; 62.5)	7.5	
Tobacco consumption										0.098
Never	297 (38.6)	37.2 (35.1; 39.3)	18.6	220 (36.9)	28.3 (26.8; 29.9)	11.4	77 (44.8)	62.6 (60.3; 64.8)	10.0	
Former smoker	262 (34.1)	33.4 (31.4; 35.3)	16.1	214 (35.8)	28.1 (26.4; 29.8)	12.4	48 (27.9)	56.8 (54.8; 58.9)	7.4	
Current smoker	210 (27.3)	33.9 (31.6; 36.2)	17.0	163 (27.3)	27.1 (25.2; 28.9)	12.2	47 (27.3)	57.7 (55.9; 59.6)	6.5	
Previous breast biopsies										0.034
Yes	73 (9.5)	40.4 (36.5; 44.3)	16.9	49 (8.2)	31.1 (27.9; 34.4)	11.7	24 (14.0)	59.4 (56.4; 62.3)	7.3	
No	696 (90.5)	34.4 (33.1; 35.7)	17.4	548 (91.8)	27.6 (26.6; 28.6)	11.9	148 (86.0)	59.7 (58.2; 61.1)	9.1	
Parity										0.005
Nulliparous	225 (29.3)	37.7 (35.3; 40.1)	18.5	157 (26.3)	28.1 (26.2; 30.0)	12.3	68 (39.5)	59.8 (57.8; 61.8)	8.5	
1	171 (22.2)	34.4 (31.7; 37.1)	18.0	134 (22.5)	27.1 (25.1; 29.0)	11.4	37 (21.5)	61.1 (57.7; 64.6)	10.8	
2	335 (43.6)	33.8 (32.0; 35.5)	16.4	273 (45.7)	28.2 (26.7; 29.6)	12.1	62 (36.1)	58.4 (56.5; 60.4)	8.0	
>2	38 (4.9)	32.6 (27.6; 37.5)	15.6	33 (5.5)	28.3 (24.4; 32.3)	11.6	5 (2.9)	60.7 (54.6; 66.8)	7.0	
Family history of breast cancer										0.451
None	589 (76.6)	35.2 (33.8; 36.6)	17.3	455 (76.2)	28.1 (27.0; 29.2)	12.0	134 (77.9)	59.3 (57.9; 60.8)	8.6	
Second degree only	128 (16.6)	34.7 (31.5; 37.9)	18.4	98 (16.4)	26.8 (24.4; 29.1)	12.0	30 (17.4)	60.6 (57.1; 64.1)	9.7	
First degree	52 (6.8)	33.4 (28.9; 38.0)	16.7	44 (7.4)	28.3 (24.8; 31.8)	11.8	8 (4.7)	61.6 (54.7; 68.5)	10.0	
Energy intake (kcal/day)[c]										0.333
>2172.5	255 (33.1)	34.9 (32.7; 37.1)	18.1	192 (32.2)	26.8 (25.1; 28.5)	12.1	63 (36.6)	59.6 (57.7; 61.6)	7.9	
1657.6–2172.5	258 (33.6)	35.9 (33.8; 37.9)	16.5	208 (34.8)	30.0 (28.4; 31.6)	11.6	50 (29.1)	60.3 (57.3; 63.3)	10.7	
<1657.6	256 (33.3)	34.2 (32.0; 36.4)	17.7	197 (33.0)	26.8 (25.1; 28.4)	12.0	59 (34.3)	59.1 (57.0; 61.1)	8.1	
Oral contraceptives consumption										0.006
Current use	26 (3.4)	32.3 (25.5; 39.2)	17.9	23 (3.8)	27.4 (23.1; 31.7)	10.5	3 (1.7)	70.0 (47.5; 92.4)	19.8	
Past use	423 (55.0)	33.5 (31.9; 35.1)	16.5	343 (57.5)	27.7 (26.5; 29.0)	12.2	80 (46.5)	58.1 (56.5; 59.7)	7.2	
Never	320 (41.6)	37.2 (35.2; 39.2)	18.4	231 (38.7)	28.2 (26.7; 29.7)	11.8	89 (51.8)	60.7 (58.7; 62.6)	9.4	

[a] Standard deviation.

[b] Two-sided $\chi 2$ test was used to compare descriptive characteristics between participants with "low" and "high" breast density.

[c] Variable in tertiles.

Table 2 Association between log-transformed percentage of mammographic density and residential exposure to specific air pollutants.

Pollutant exposure quartile	n	e^{β} (95%CI)[a]	*p*-trend
SO_2 (µg/m³)			
Q1 (reference)	194	1	
Q2	189	1.00 (0.89–1.13)	
Q3	190	0.96 (0.85–1.08)	
Q4	196	1.05 (0.93–1.18)	0.571
CO (mg/m³)			
Q1 (reference)	189	1	
Q2	192	0.98 (0.87–1.10)	
Q3	192	1.01 (0.89–1.14)	
Q4	196	1.01 (0.89–1.14)	0.775
NO (µg/m³)			
Q1 (reference)	198	1	
Q2	185	0.90 (0.80–1.02)	
Q3	197	0.93 (0.82–1.04)	
Q4	189	0.96 (0.86–1.09)	0.646
NO_2 (µg/m³)			
Q1 (reference)	197	1	
Q2	193	0.97 (0.86–1.09)	
Q3	190	1.03 (0.91–1.16)	
Q4	189	0.96 (0.85–1.08)	0.761
NO_x (µg/m³)			
Q1 (reference)	195	1	
Q2	189	0.93 (0.83–1.05)	
Q3	196	0.96 (0.85–1.07)	
Q4	189	0.98 (0.87–1.10)	0.798
$PM_{2.5}$ (µg/m³)			
Q1 (reference)	197	1	
Q2	188	0.99 (0.88–1.11)	
Q3	188	0.98 (0.87–1.10)	
Q4	196	1.02 (0.91–1.15)	0.803
PM_{10} (µg/m³)			
Q1 (reference)	192	1	
Q2	195	0.97 (0.86–1.09)	
Q3	189	0.94 (0.83–1.06)	
Q4	193	0.96 (0.85–1.08)	0.470
O_3 (µg/m³)			
Q1 (reference)	188	1	
Q2	198	1.04 (0.92–1.17)	
Q3	185	1.00 (0.88–1.13)	
Q4	198	1.01 (0.90–1.14)	1.00

[a] e^{β} estimated using multiple linear regression models, adjusted for age, body mass index, education, alcohol consumption, tobacco consumption, previous breast biopsies, parity, family history of breast cancer, energy intake, and oral contraceptives consumption (an independent model for each pollutant).

Table 3 ORs of having "high" breast density and residential exposure to specific air pollutants.

Pollutant exposure quartile	"Low" breast density (n)	"High" breast density (n)	OR (95%CI)[a]	*p*-trend
SO_2 (µg/m³)				
Q1 (reference)	155	39	1	
Q2	147	42	1.32 (0.78–2.25)	
Q3	153	37	1.10 (0.64–1.89)	
Q4	142	54	1.50 (0.90–2.48)	0.197
CO (mg/m³)				
Q1 (reference)	150	39	1	
Q2	149	43	1.14 (0.67–1.92)	
Q3	147	45	1.04 (0.62–1.76)	
Q4	151	45	1.05 (0.62–1.77)	0.951
NO (µg/m³)				
Q1 (reference)	145	53	1	
Q2	148	37	0.72 (0.43–1.20)	
Q3	155	42	0.68 (0.41–1.13)	
Q4	149	40	0.78 (0.47–1.30)	0.296
NO_2 (µg/m³)				
Q1 (reference)	150	47	1	
Q2	149	44	0.87 (0.52–1.44)	
Q3	145	45	0.98 (0.59–1.62)	
Q4	153	36	0.71 (0.42–1.21)	0.298
NO_x (µg/m³)				
Q1 (reference)	146	49	1	
Q2	149	40	0.77 (0.46–1.29)	
Q3	154	42	0.72 (0.43–1.20)	
Q4	148	41	0.83 (0.50–1.39)	0.432
$PM_{2.5}$ (µg/m³)				
Q1 (reference)	153	44	1	
Q2	146	42	1.00 (0.60–1.67)	
Q3	152	36	0.86 (0.51–1.46)	
Q4	146	50	1.27 (0.77–2.10)	0.455
PM_{10} (µg/m³)				
Q1 (reference)	142	50	1	
Q2	157	38	0.69 (0.41–1.15)	
Q3	146	43	0.82 (0.49–1.36)	
Q4	152	41	0.72 (0.43–1.19)	0.303
O_3 (µg/m³)				
Q1 (reference)	147	41	1	
Q2	155	43	0.88 (0.52–1.48)	
Q3	146	39	0.80 (0.47–1.36)	
Q4	149	49	1.10 (0.66–1.83)	0.774

[a] ORs estimated using multiple logistic regression models, adjusted for age, body mass index, education, alcohol consumption, tobacco consumption, previous breast biopsies, parity, family history of breast cancer, energy intake, and oral contraceptives consumption (an independent model for each pollutant).

The PCA identified two PCs with eigenvalues >1 (Table 4), accounting for 92.19% of the total variance (69.35% corresponding to PC1 and 22.84% corresponding to PC2). The PCA loadings, which indicate the relative weight of each pollutant within the corresponding PC, are presented in Table 5: the first PC (PC1) shows positive loadings for NO, NO_2, NO_x, and PM_{10}, and negative loadings for the remaining pollutants. This PC would be associated with pollutants related to traffic pollution, inasmuch as it would represent the origin of nitrogen oxides and their subsequent photochemical reaction to produce ozone from road traffic [39]. The second PC (PC2) shows positive loadings for PM_{10}, CO, and O_3, and negative loadings for the remaining pollutants. In particular, this PC discriminates between PM_{10} (loading = 0.3874) and $PM_{2.5}$ (loading = −0.6135); this fact could suggest the influence of other sources of PM other than photochemical reactions, such as episodes of Saharan dust intrusions and/or soil abrasion [39, 46, 47]. On the other hand, one of the main sources of CO is from wildfires [48, 49] and, in this regard, during the period 2013–2015 there were 986 wildfires in the Madrid region, affecting an area of 2285 ha [50].

Finally, O_3 is a pollutant that is not directly released by primary sources, but is formed through complex reactions in the atmosphere driven by the energy transferred to NO_2 molecules when they absorb light from solar radiation [49]. Therefore, PC2 would be associated with "natural pollution", i.e., pollution of natural origin that is not due to anthropogenic sources resulting from human activities.

Table 6 shows the association between the log-transformed percentage of MD and proximity to PC1 ("traffic pollution") and PC2 ("natural pollution"). No association was detected with the two PCs, where the results were very close to the unity in all exposure quartiles of PC1. In the case of PC2, the results showed non-statistically significant decreased MD in exposure quartiles Q2 and Q3 ($e^{\beta} = 0.89$ in both cases).

Finally, our results showed no association between risk of having "high" MD and exposure to any of the PCs (Table 7). Non-statistically significant ORs < 1 were detected in all exposure quartiles for PC1, and in Q2 and Q3 for PC2.

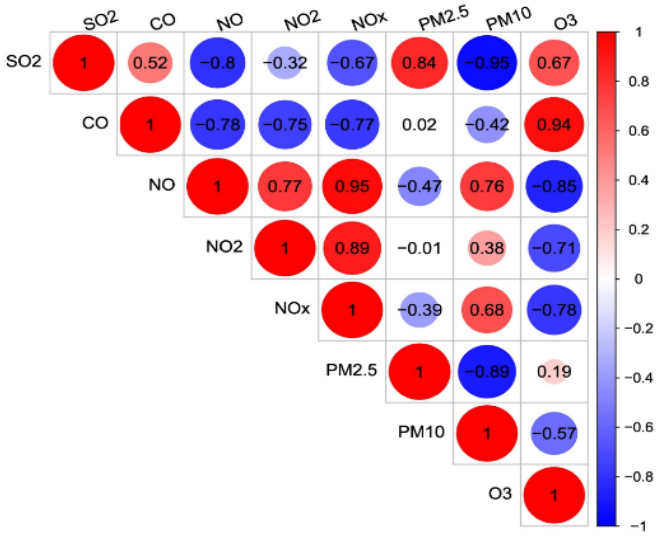


Fig. 2 Correlation matrix among air pollutants.

Table 4 Eigenvalues, explained variance, and cumulative percentage of the principal components (PCs).

PC number	Eigenvalue	Explained variance (%)	Cumulative percentage
1	5.548	69.35	69.35
2	1.827	22.84	92.19
3	0.462	5.77	97.96
4	0.083	1.04	99.00
5	0.054	0.68	99.68
6	0.013	0.17	99.85
7	0.010	0.12	99.97
8	0.002	0.03	100.00

4. Discussion

This study examines the association between MD and exposure to eight specific ambient pollutants in premenopausal women residing in the municipality of Madrid. MD, one of the most important biomarkers of breast cancer risk, is characterized by its modifiable nature, which makes it susceptible to the influence of different exposures. This vulnerability led us to examine the possible effect of exposure to air pollutants. In general, our results revealed no association between residential exposure to air pollutants and MD in premenopausal participants. However, we detected non-statistically significant increased risks of having high MD in women exposed to the highest concentrations of SO_2, $PM_{2.5}$, and O_3, and conversely, non-statistically significant decreased risks of having high MD in women exposed to NO, NO_2, NO_x, and PM_{10}. On the other hand, PCA did not detect an association between MD and residential exposure to "traffic" and "natural" pollution.

Breast tissue changes may be influenced by several factors. Research has linked ambient pollution to an increased risk of breast tumors in urban environments [8]. On the other hand, some studies have also shown that females residing in urban zones have higher MD compared to those in rural zones [51, 52]. Furthermore, MD has been associated with ambient pollution [29, 30]. TRAP present in urban areas includes substances such as EDCs and carcinogens, which have the potential to influence the endocrine system and potentially may impact mammary gland development, ultimately leading to possible modifications in MD [53]. Lastly, it is important to mention that MD, by its dynamic nature, is influenced by relatively recent environmental exposures, meaning that MD at the time of assessment is likely to reflect exposure to pollutants during that specific time period. Therefore, it is critical to select air pollutant exposure data from the period closest to the time of data collection.

Table 5 PCA loadings.

Pollutant	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7	PC8
SO_2	−0.3642	−0.3492	0.2650	−0.1618	−0.0666	0.5133	−0.5131	0.3433
CO	−0.3438	0.3542	0.4333	0.1913	0.6757	0.1368	0.0616	−0.2301
NO	0.4139	−0.0489	0.0988	0.6592	0.1977	−0.2016	−0.3771	0.4000
NO_2	0.3177	−0.3901	0.5571	−0.4090	0.2235	−0.2556	0.3220	0.2243
NO_x	0.3973	−0.1377	0.4041	0.2533	−0.3324	0.4058	0.0109	−0.5661
$PM_{2.5}$	−0.2311	−0.6135	−0.1453	0.0756	0.2125	−0.4044	−0.2860	−0.5030
PM_{10}	0.3550	0.3874	0.0421	−0.5038	0.1056	−0.1364	−0.6272	−0.2125
O_3	−0.3737	0.2295	0.4856	0.1082	−0.5322	−0.5148	−0.1079	0.0183

Table 6 Association between log-transformed percentage of mammographic density and residential exposure to principal components (PCs).

PC exposure quartile	n	e^{β} (95%CI)[a]	*p*-trend
PC1: "traffic pollution"			
Q1 (reference)	198	1	
Q2	187	0.94 (0.83–1.06)	
Q3	193	0.97 (0.86–1.09)	
Q4	191	1.01 (0.89–1.13)	0.828
PC2: "natural pollution"			
Q1 (reference)	189	1	
Q2	190	0.89 (0.79–1.00)	
Q3	194	0.89 (0.79–1.00)	
Q4	196	0.99 (0.88–1.11)	0.850

[a] e^{β} estimated using multiple linear regression models, adjusted for age, body mass index, education, alcohol consumption, tobacco consumption, previous breast biopsies, parity, family history of breast cancer, energy intake, and oral contraceptives consumption (an independent model for each PC).

Table 7 ORs of having "high" breast density and residential exposure to principal components (PCs).

PC exposure quartile	"Low" breast density (n)	"High" breast density (n)	OR (95%CI)[a]	*p*-trend
PC1: "traffic pollution"				
Q1 (reference)	149	49	1	
Q2	147	40	0.85 (0.51–1.42)	
Q3	152	41	0.81 (0.49–1.35)	
Q4	149	42	0.88 (0.53–1.46)	0.589
PC2: "natural pollution"				
Q1 (reference)	148	41	1	
Q2	149	41	0.91 (0.54–1.53)	
Q3	151	43	0.98 (0.58–1.63)	
Q4	149	47	1.03 (0.62–1.73)	0.835

[a] ORs estimated using multiple logistic regression models, adjusted for age, body mass index, education, alcohol consumption, tobacco consumption, previous breast biopsies, parity, family history of breast cancer, energy intake, and oral contraceptives consumption (an independent model for each PC).

Although air quality data gathering was collected ten years ago, air pollution in urban areas is an ongoing problem. With respect to the temporal evolution in the air pollutant levels in Madrid city during the period 2013–2023, some pollutants have shown decreasing average changes in their annual average levels, such as $PM_{2.5}$ (−6.1% between 2013 and 2023), and NO_2 (−21.5%) [37], probably due to the traffic restrictions imposed in Madrid in recent years and the mobility restrictions during the COVID-19 pandemic [54, 55]. However, other pollutants have shown increased average changes in their annual levels over the same period, such as CO (1.3%), PM_{10} (8.8%), and O_3 (12.4%) [37].

This is the first study conducted in Spain that analyzes the potential association between MD and residential exposure to concentrations of specific air pollutants. Our findings in premenopausal women support those obtained in the work by Eslami et al. [25], carried out in Iranian women, the only cross-sectional epidemiological study published to date on MD and exposure to concentrations of specific air pollutants, such as ours. In that study, conducted in women attending two hospitals in Tehran for screening mammography, the total number of eligible participants was 791, although only 396 were premenopausal. In contrast, our study had a significantly higher number of premenopausal women (n = 769). In terms of air quality data gathering, the Iranian study included 17 monitoring stations and six ambient air pollutants, whereas our study included more monitoring stations (n = 24) and air pollutants (n = 8). However, it is important to note that not all air pollutants were measured at each monitoring station, which is a limitation of our study. Both studies used a 3-year annual mean of exposure for each pollutant to assess individual long-term exposure. With respect to the statistical analyses, the Iranian study used multiple logistic regression models to evaluate the potential relationship between MD and exposure to the selected pollutants. The dependent variable MD was categorized into "high" density *vs.* "low" density (based on the BI-RADS classification), and the exposure variable for each pollutant was considered as continuous. In our study, we have attempted to replicate the methodology used by Eslami et al. with the same MD classification ("high" DM *vs.* "low" DM). However, we have refined the exposure measurement by categorizing the exposure variable for each pollutant into quartiles (analysis 2). In addition, it is important to note that we performed an additional analysis (analysis 1) using multiple linear regression models, which were not included in the work by Eslami et al., considering the log-transformed MD as a continuous variable. This analysis offers a more detailed explanation of the association between MD and exposure to ambient pollution. Finally, the previous two analyses were applied to the PCs (linear combinations of the original pollutants), with the purpose of detecting underlying patterns of common emission sources. The subsequent subsections provide a comparison of the findings from both studies and other studies.

4.1. Nitrogen oxides (NO_x, NO_2, and NO)

NO_x, stemming from combustion processes in urban areas, comprises NO and NO_2 (among others), primarily emitted by motorized traffic, making it a reliable marker for vehicle emissions. Specifically, NO_2 is considered a dependable indicator of traffic, since over 75% of atmospheric NO_2 in urban areas is attributed to road traffic [37]. Furthermore, research confirms that the highest levels of NO_x are detected in the vicinity of highways, which are characterized by higher traffic flows [56]. Only two studies have analyzed the relationship between MD and exposure to nitrogen oxides in premenopausal participants. Eslami et al. [25] found a non-statistically significant increased risk of high MD for each unit increase in NO_2 (ppb) (OR = 1.035). In our study, we categorized NO_2 exposure (in $\mu g/m^3$) into quartiles, and we observed non-statistically significant ORs < 1 in all exposure quartiles. On the other

hand, Huynh et al. [26] analyzed 839 premenopausal women included in the Danish Diet, Cancer and Health cohort (1993–2001) who attended mammographic screening in Copenhagen and, in consonance with our study, found a non-statistically significant inverse association between having mixed/dense MD and exposure to NO_x (OR = 0.92, per 20 μg/m^3) and NO_2 (OR = 0.77, per 10 μg/m^3). The findings regarding the lack of association between long-term exposure to NO_x/NO_2 and MD in premenopausal women are consistent with those observed in some studies on breast cancer, where the authors have found no association between exposure to NO_2 and breast cancer risk in premenopausal women [57], although inconsistent with others that have reported such an association [7, 58].

4.2. Ozone (O_3)

In urban environments with elevated NO levels, O_3 is rapidly consumed by the oxidation of NO to NO_2. As a result, O_3 levels tend to be lower in urban traffic zones than in less polluted environments. The latter receive, during the transport of air masses, the O_3 generated in polluted urban and industrial areas, which is not consumed, due to the lack of local NO [59]. Thus, O_3 can be considered as an indicator of air quality that has been hardly evaluated. Eslami et al. [25] did not find any significant relationship between O_3 exposure and high MD (OR = 0.993), in line with that observed in our study. On the other hand, a study conducted in the US between 2001 and 2009 within a large population-based prospective cohort (the Breast Cancer Surveillance Consortium), showed statistically significant increased risks of having a mammogram classified as BI-RADS III (heterogeneously dense breasts) or IV (extremely dense breasts) in premenopausal women exposed to O_3 for all exposure quartiles, except for women classified as BI-RADS IV in the highest quartile, where no association was found [30]. Finally, regarding breast cancer risk, although a previous study found no association with O_3 exposure in premenopausal women [60]. It has been proposed that ozone might exhibit anticancer properties by promoting the generation of reactive oxygen species and relieving hypoxia [61].

4.3. Sulfur dioxide (SO_2)

SO_2 is used to assess ambient air quality, and its primary source is the combustion of fossil fuels in the industrial sector. Eslami et al. [25] found no statistically significant association between SO_2 exposure and MD in premenopausal participants (OR = 0.683). However, our study suggests an increase in MD in premenopausal females exposed to higher levels of SO_2. Regarding breast cancer, an Iranian study found no association between a higher incidence of breast tumors in premenopausal females and long-term exposure to SO_2 [62].

4.4. Particulate matter (PM_{10} and $PM_{2.5}$)

PM is comprised of a wide variety of compounds. PM_{10} and $PM_{2.5}$ have a greater capability to enter the body through the respiratory tract [63]. With regard to MD, Eslami et al. [25] detected a 23% non-statistically significant increased risk of high MD in premenopausal females exposed to $PM_{2.5}$, a result similar to that observed in our study (27%). They also detected a non-significant decrease in MD with PM_{10} exposure, again in line with our findings. On the other hand, Yaghjyan et al. [30] detected that premenopausal women exposed to the highest exposure quartiles of $PM_{2.5}$ had higher odds of their mammograms being classified as BI-RADS III, although not consistently as BI-RADS IV. Finally, a nested case-control study carried out within two cohorts showed no association between residential exposure to PM (including $PM_{2.5}$ and PM_{10}) and MD [24]. In relation to breast tumors in premenopausal females and PM exposure, the findings are inconclusive [6, 60].

4.5. Limitations and strengths

A limitation of our work is the no monitoring of changes in MD over time, due to the cross-sectional nature of the study. Moreover, the lack of residential data during vulnerable stages of the female participants regarding breast tissue changes, such as menarche or pregnancy, which hinders our ability to identify potential associations during these stages. Additionally, participants were recruited from a single center in the municipality of Madrid, which may limit the external validity of our findings. This also implied that the variation in exposure levels of some pollutants was small, limiting the ability to detect possible associations. In this regard, it should also be noted that the statistical power of the study was rather limited, probably due to the small sample size, so that an association between exposure to air pollutants and MD in premenopausal women cannot be ruled out. However, previous studies on exposure to pollutants such as CO, SO_2, PM_{10}, NO_2, or NO_x also point to a null association with MD in premenopausal women [24–26]. On the other hand, exposure assessment error is a challenge in spatial and spatiotemporal modeling. Given the impossibility of collecting individual exposure data, we have used interpolated data on exposure to individual pollutants; these data may be subject to both classical error (in which the measured value is an error-prone version of the true exposure, since random noise is added to a correctly measured exposure) and Berkson error (in which the measured value is a smoothed version of the true exposure, since part of the true exposure variability is not captured by the measurement process). A combination of these two errors could explain the lack of statistical associations [64, 65]. Additionally, although the models were adjusted for potential confounders that could modify MD, other environmental exposures may have affected the detection of potential associations between MD and air pollution exposures in their residential areas. Despite adjustment for a wide variety of potential risk factors, residual unmeasured confounders related to air pollution or MD may have affected our results (or may have interfered with the lack of

significant associations). Lastly, some air pollutants, such as $PM_{2.5}$ and CO, were measured only at a limited number of monitoring stations; therefore, the interpolation of their values by kriging may not be very accurate.

On the contrary, the main strength of our work lies in its novelty, since it is the first work conducted in Spain on residential exposure to concentrations of specific ambient pollutants and MD. On the other hand, the air pollution data were obtained from monitoring stations of the official register of Madrid city. Furthermore, a professional radiologist expert in the interpretation of mammograms, who demonstrated high internal consistency, assessed mammographic density on a continuous scale using DM-Scan, a validated computer-assisted method [66]. Finally, two methodological approaches were used in the analyses, considering MD as both a continuous and a dichotomous variable, and classifying the exposure variable for each air pollutant into quartiles to refine the measurement of exposure to air pollution. In addition, the potential correlations among pollutants were considered, and PCA was applied to detect underlying patterns of emission sources.

5. Conclusions

In general, our results show a lack of association between exposure to specific air pollutants and MD in premenopausal females in the municipality of Madrid. Further research is necessary to refute/confirm these findings, since MD is a modifiable biomarker for breast tumors, and knowing the relationship between them and the environmental factors that could modify it is fundamental to design prevention strategies.

Abbreviations

EDCs: Endocrine-disrupting chemicals; TRAP: Traffic-related air pollution; NO_x: Nitrogen oxides; PM: Particulate matter; NO_2: Nitrogen dioxide; SO_2: Sulfur dioxide; MD: Mammographic density; BMI: Body mass index; O_3: Ozone; CO: carbon monoxide; NO: Nitric oxide/nitrogen monoxide; $PM_{2.5}$: Particulate matter <2.5 µm; PM_{10}: Particulate matter <10 µm; BI-RADS: Breast Imaging-Reporting and Data System; PCA: Principal component analysis; PCs: Principal components; 95%CIs: 95% confidence intervals; ORs: Odds ratios; ISCIII: Carlos III Institute of Health.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The DDM-Madrid project adhered to the guidelines set forth in the Declaration of Helsinki and received formal approval from the Ethics and Animal Welfare Committee of the Carlos III Institute of Health (No PI: CEI PI 02_2012-v2). All women provided written informed consent prior to the inclusion in this study.

Consent for publication

The data that support the findings are not publicly available due to ethical consideration (privacy of research participants).

Availability of data and material

Not applicable.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Funding

This work was supported by the *Instituto de Salud Carlos III* (ISCIII)/Carlos III Institute of Health (EPY-505/19-PFIS, AESI PI15CIII/00013, and AESI PI15CIII/00029), and the *Sociedad Española de Epidemiología (SEE)*/ Spanish Society of Epidemiology (*"Lola Cuevas"* Award 2024).

Author's contributions

JG-P and VL conceived, designed, and supervised the study. JG-P and TJ conducted the statistical analyses. TJ wrote the original draft. All authors read, revised, and approved the final manuscript.

Acknowledgments

The work presents independent research, and the views expressed are those of the authors and not necessarily those of the ISCIII.

Received: 10 July 2024, Accepted: 2 October 2024
Published online: 22 November 2024

References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024. https://doi.org/10.3322/caac.21834.
2. Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/trends?multiple_populations=0&mode=cancer&multiple_cancers=1&types=0&sexes=2&cancers=20&populations=724 (accessed September 20, 2024).
3. Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, Ghissassi FE, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. The carcinogenicity of outdoor air pollution. Lancet Oncol. 2013;14:1262–3. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70487-X.
4. Health Effects Institute. Systematic Review and Meta-analysis of Selected Health Effects of Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution 2023. https://www.healtheffects.org/system/files/hei-special-report-23_6.pdf (accessed September 20, 2024).
5. Liao H, Murithi RG, Lu C, Yang W, Liu Z, Cao L. Long-term exposure to traffic-related air pollution and temperature increases gynecological cancers. Build Environ. 2023;230:109989. https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2023.109989.
6. Andersen ZJ, Ravnskjær L, Andersen KK, Loft S, Brandt J, Becker T, et al. Long-term Exposure to Fine Particulate Matter and Breast Cancer Incidence in the Danish Nurse Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2017;26:428–30. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0578.
7. Gabet S, Lemarchand C, Guénel P, Slama R. Breast Cancer Risk in Association with Atmospheric Pollution Exposure: A Meta-Analysis of Effect Estimates Followed by a Health Impact Assessment. Environ Health Perspect. 2021;129:057012. https://doi.org/10.1289/EHP8419.
8. Stults WP, Wei Y. Ambient air emissions of polycyclic aromatic hydrocarbons and female breast cancer incidence in US. Med Oncol. 2018;35:88. https://doi.org/10.1007/s12032-018-1150-3.
9. Crouse DL, Goldberg MS, Ross NA, Chen H, Labrèche F. Postmenopausal Breast Cancer Is Associated with Exposure to Traffic-Related Air Pollution in Montreal, Canada: A Case–Control Study. Environ Health Perspect. 2010;118:1578–83. https://doi.org/10.1289/ehp.1002221.
10. Lemarchand C, Gabet S, Cénée S, Tvardik N, Slama R, Guénel P. Breast cancer risk in relation to ambient concentrations of nitrogen dioxide and particulate matter: results of a population-based case-control study corrected for potential selection bias (the CECILE study). Environ Int. 2021;155:106604. https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106604.
11. Cheng I, Tseng C, Wu J, Yang J, Conroy SM, Shariff-Marco S, et al. Association between ambient air pollution and breast cancer risk: The multiethnic cohort study. Int J Cancer. 2020;146:699–711. https://doi.org/10.1002/ijc.32308.
12. Wei Y, Davis J, Bina WF. Ambient air pollution is associated with the increased incidence of breast cancer in US. Int J Environ Health Res. 2012;

22:12–21. https://doi.org/10.1080/09603123.2011.588321.
13. Gorham ED, Garland CF, Garland FC. Acid haze air pollution and breast and colon cancer mortality in 20 Canadian cities. Can J Public Health Rev Can Sante Publique. 1989;80:96–100.
14. Baccarelli A, Wright RO, Bollati V, Tarantini L, Litonjua AA, Suh HH, et al. Rapid DNA Methylation Changes after Exposure to Traffic Particles. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179:572–8. https://doi.org/10.1164/rccm.200807-1097OC.
15. Madrigano J, Baccarelli A, Mittleman MA, Wright RO, Sparrow D, Vokonas PS, et al. Prolonged Exposure to Particulate Pollution, Genes Associated with Glutathione Pathways, and DNA Methylation in a Cohort of Older Men. Environ Health Perspect. 2011;119:977–82. https://doi.org/10.1289/ehp.1002773.
16. McCracken J, Baccarelli A, Hoxha M, Dioni L, Melly S, Coull B, et al. Annual Ambient Black Carbon Associated with Shorter Telomeres in Elderly Men: Veterans Affairs Normative Aging Study. Environ Health Perspect. 2010;118:1564–70. https://doi.org/10.1289/ehp.0901831.
17. Salam MT, Byun HM, Lurmann F, Breton CV, Wang X, Eckel SP, et al. Genetic and epigenetic variations in inducible nitric oxide synthase promoter, particulate pollution, and exhaled nitric oxide levels in children. J Allergy Clin Immunol. 2012;129:232–9.e7. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.037.
18. Vattanasit U, Navasumrit P, Khadka MB, Kanitwithayanun J, Promvijit J, Autrup H, et al. Oxidative DNA damage and inflammatory responses in cultured human cells and in humans exposed to traffic-related particles. Int J Hyg Environ Health. 2014;217:23–33. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.03.002.
19. Yaghjyan L, Arao R, Brokamp C, O'Meara ES, Sprague BL, Ghita G, et al. Association between air pollution and mammographic breast density in the Breast Cancer Surveilance Consortium. Breast Cancer Res. 2017;19:36. https://doi.org/10.1186/s13058-017-0828-3.
20. White AJ, Keller JP, Zhao S, Carroll R, Kaufman JD, Sandler DP. Air Pollution, Clustering of Particulate Matter Components, and Breast Cancer in the Sister Study: A U.S.-Wide Cohort. Environ Health Perspect. 2019;127:107002. https://doi.org/10.1289/EHP5131.
21. 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;356:227–36. https://doi.org/10.1056/NEJMoa062790.
22. Huo CW, Chew GL, Britt KL, Ingman WV, Henderson MA, Hopper JL, et al. Mammographic density—a review on the current understanding of its association with breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2014;144:479–502. https://doi.org/10.1007/s10549-014-2901-2.
23. Bond-Smith D, Stone J. Methodological Challenges and Updated Findings from a Meta-analysis of the Association between Mammographic Density and Breast Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019;28:22–31. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-1175.
24. DuPre NC, Hart JE, Bertrand KA, Kraft P, Laden F, Tamimi RM. Residential particulate matter and distance to roadways in relation to mammographic density: results from the Nurses' Health Studies. Breast Cancer Res BCR. 2017;19:124. https://doi.org/10.1186/s13058-017-0915-5.
25. Eslami B, Alipour S, Omranipour R, Naddafi K, Naghizadeh MM, Shamsipour M, et al. Air pollution exposure and mammographic breast density in Tehran, Iran: a cross-sectional study. Environ Health Prev Med. 2022;27:28. https://doi.org/10.1265/ehpm.22-00027.
26. Huynh S, von Euler-Chelpin M, Raaschou-Nielsen O, Hertel O, Tjønneland A, Lynge E, et al. Long-term exposure to air pollution and mammographic density in the Danish Diet, Cancer and Health cohort. Environ Health Glob Access Sci Source. 2015;14:31. https://doi.org/10.1186/s12940-015-0017-8.
27. Jiménez T, Pollán M, Domínguez-Castillo A, Lucas P, Sierra MÁ, Fernández de Larrea-Baz N, et al. Residential proximity to industrial pollution and mammographic density. Sci Total Environ. 2022;829:154578. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154578.
28. Kotake R, Yamauchi H, Kimura T, Tsunoda H, Lee M. An association between mammographic breast density and fine particulate matter among postmenopausal women. Environ Sci Pollut Res Int. 2022;30:25953–8. https://doi.org/10.1007/s11356-022-23529-0.
29. White AJ, Weinberg CR, O'Meara ES, Sandler DP, Sprague BL. Airborne metals and polycyclic aromatic hydrocarbons in relation to mammographic breast density. Breast Cancer Res. 2019;21:24. https://doi.org/10.1186/s13058-019-1110-7.
30. Yaghjyan L, Arao R, Brokamp C, O'Meara ES, Sprague BL, Ghita G, et al. Association between air pollution and mammographic breast density in the Breast Cancer Surveilance Consortium. Breast Cancer Res. 2017;19:36. https://doi.org/10.1186/s13058-017-0828-3.
31. Assi V, Warwick J, Cuzick J, Duffy SW. Clinical and epidemiological issues in mammographic density. Nat Rev Clin Oncol. 2012;9:33–40. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.173.
32. Vilmun BM, Vejborg I, Lynge E, Lillholm M, Nielsen M, Nielsen MB, et al. Impact of adding breast density to breast cancer risk models: A systematic review. Eur J Radiol. 2020;127:109019. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109019.
33. Lope V, Toribio MJ, Pérez-Gómez B, Castelló A, Mena-Bravo A, Sierra MÁ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and mammographic density in premenopausal Spanish women. J Steroid Biochem Mol Biol. 2019;189:101–7. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.03.004.
34. European Environmental Agency. Europe's urban air quality. Re-assessing implementation challenges in cities. EEA Report No 24/2018. 2019. https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/158854fd-714c-11e9-9f05-01aa75ed71a1/language-en# (accessed September 20, 2024).
35. Pollán M, Llobet R, Miranda-García J, Antón J, Casals M, Martínez I, et al. Validation of DM-Scan, a computer-assisted tool to assess mammographic density in full-field digital mammograms. SpringerPlus. 2013;2:242. https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-242.
36. D'Orsi C, Sickles E, Mendelson E. ACR BI-RADS® atlas, breast imaging reporting and data system. American College of Radiology; 2003.
37. Madrid City Council. Air Quality Annual Report 2023. General Directorate of Sustainability and Environmental Control. 2023. https://airedemadrid.madrid.es/UnidadesDescentralizadas/Sostenibilidad/CalidadAire/Publicaciones/Memorias_anuales/Ficheros/MEMORIA_2023_01.pdf (accessed September 6, 2024).
38. Kumar A, Mishra RK, Sarma K. Mapping spatial distribution of traffic induced criteria pollutants and associated health risks using kriging interpolation tool in Delhi. J Transp Health. 2020;18:100879. https://doi.org/10.1016/j.jth.2020.100879.
39. Núñez-Alonso D, Pérez-Arribas LV, Manzoor S, Cáceres JO. Statistical Tools for Air Pollution Assessment: Multivariate and Spatial Analysis Studies in the Madrid Region. J Anal Methods Chem. 2019;2019:9753927. https://doi.org/10.1155/2019/9753927.
40. Wackernagel H. Ordinary Kriging. Multivar. Geostat., Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1995, p. 74–81. https://doi.org/10.1007/978-3-662-03098-1_11.
41. Hair JF Jr, Black WC, Babin BJ, Anderson RE. Multivariate data analysis. 8th ed. Andover, Hampshire (UK): Cengage Learning EMEA; 2019.
42. Blair LK, Warner ET, James P, Hart JE, VoPham T, Barnard ME, et al. Exposure to natural vegetation in relation to mammographic density in a Massachusetts-based clinical cohort. Environ Epidemiol Phila Pa. 2022;6:e216. https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000216.
43. Jiménez T, Domínguez-Castillo A, Fernández de Larrea-Baz N, Lucas P, Sierra MÁ, Salas-Trejo D, et al. Residential exposure to traffic pollution and mammographic density in premenopausal women. Sci Total Environ. 2024;928:172463. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.172463.
44. García-Pérez J, Pollán M, Pérez-Gómez B, González-Sánchez M, Cortés Barragán RA, Maqueda Blasco J, et al. Occupation and mammographic density: A population-based study (DDM-Occup). Environ Res. 2017;159:355–61. https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.028.
45. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied Logistic Regression. 3rd edition. New Jersey: Wiley; 2013.
46. Reyes M, Díaz J, Tobias A, Montero JC, Linares C. Impact of Saharan dust particles on hospital admissions in Madrid (Spain). Int J Environ Health Res. 2014;24:63–72. https://doi.org/10.1080/09603123.2013.782604.
47. Díaz J, Linares C, Carmona R, Russo A, Ortiz C, Salvador P, et al. Saharan dust intrusions in Spain: Health impacts and associated synoptic conditions. Environ Res. 2017;156:455–67. https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.03.047.
48. Byrne B, Liu J, Bowman KW, Pascolini-Campbell M, Chatterjee A, Pandey

S, et al. Carbon emissions from the 2023 Canadian wildfires. Nature. 2024. https://doi.org/10.1038/s41586-024-07878-z.
49. World Health Organization. WHO global air quality guidelines. Particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide 2021. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345329/9789240034228-eng.pdf?sequence=1 (accessed September 20, 2024).
50. Institute of Statistics of the Community of Madrid. Wildfires. 2013–2023 2024. https://www.madrid.org/iestadis/fijas/estructu/sociales/descarga/incendios.xlsx (accessed September 17, 2024).
51. Emaus MJ, Bakker MF, Beelen RMJ, Veldhuis WB, Peeters PHM, van Gils CH. Degree of urbanization and mammographic density in Dutch breast cancer screening participants: results from the EPIC-NL cohort. Breast Cancer Res Treat. 2014;148:655–63. https://doi.org/10.1007/s10549-014-3205-2.
52. Perry N, Moss S, Dixon S, Milner S, Mokbel K, Lemech C, et al. Mammographic Breast Density and Urbanization: Interactions with BMI, Environmental, Lifestyle, and Other Patient Factors. Diagn Basel Switz. 2020;10:418. https://doi.org/10.3390/diagnostics10060418.
53. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. Environ Health. 2017;16:94. https://doi.org/10.1186/s12940-017-0287-4.
54. Galán-Madruga D. Urban air quality changes resulting from the lockdown period due to the COVID-19 pandemic. Int J Environ Sci Technol IJEST. 2023;20:7083–98. https://doi.org/10.1007/s13762-022-04464-6.
55. Izquierdo R, García Dos Santos S, Borge R, Paz D, Sarigiannis D, Gotti A, et al. Health impact assessment by the implementation of Madrid City air-quality plan in 2020. Environ Res. 2020;183:109021. https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.109021.
56. Spanish Ministry for Ecological Transition and the Demographic Challenge. Óxidos de Nitrógeno (nitrogen oxides) 2024. https://www.miteco.gob.es/en/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/calidad-del-aire/salud/oxidos-nitrogeno.html (accessed September 20, 2024).
57. Amadou A, Praud D, Coudon T, Deygas F, Grassot L, Dubuis M, et al. Long-term exposure to nitrogen dioxide air pollution and breast cancer risk: A nested case-control within the French E3N cohort study. Environ Pollut. 2023;317:120719. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120719.
58. Hystad P, Villeneuve PJ, Goldberg MS, Crouse DL, Johnson K. Exposure to traffic-related air pollution and the risk of developing breast cancer among women in eight Canadian provinces: A case–control study. Environ Int. 2015;74:240–8. https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.09.004.
59. Spanish Ministry for Ecological Transition and the Demographic Challenge. Ozono (ozone) 2024. https://www.miteco.gob.es/en/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/calidad-del-aire/salud/ozono.html (accessed September 20, 2024).
60. White AJ, Gregoire AM, Niehoff NM, Bertrand KA, Palmer JR, Coogan PF, et al. Air pollution and breast cancer risk in the Black Women's Health Study. Environ Res. 2021;194:110651. https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110651.
61. Li Y, Pu R. Ozone Therapy for Breast Cancer: An Integrative Literature Review. Integr Cancer Ther. 2024;23:15347354241226668. https://doi.org/10.1177/15347354241226667.
62. Khorrami Z, Pourkhosravani M, Karamoozian A, Jafari-Khounigh A, Akbari ME, Rezapour M, et al. Ambient air pollutants and breast cancer stage in Tehran, Iran. Sci Rep. 2024;14:3873. https://doi.org/10.1038/s41598-024-53038-8.
63. Spanish Ministry for Ecological Transition and the Demographic Challenge. Partículas en suspensión (particulate matter) 2024. https://www.miteco.gob.es/en/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/emisiones/prob-amb/particulas.html (accessed September 20, 2024).
64. Keller JP, Chang HH, Strickland MJ, Szpiro AA. Measurement Error Correction for Predicted Spatiotemporal Air Pollution Exposures. Epidemiology. 2017;28:338–45. https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000623.
65. Szpiro AA, Paciorek CJ. Measurement error in two-stage analyses, with application to air pollution epidemiology. Environmetrics. 2013;24:501–17. https://doi.org/10.1002/env.2233.
66. Pollán M, Llobet R, Miranda-García J, Antón J, Casals M, Martínez I, et al. Validation of DM-Scan, a computer-assisted tool to assess mammographic density in full-field digital mammograms. SpringerPlus. 2013;2:242. https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-242.

6. DISCUSIÓN

6.1. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los artículos científicos que componen esta tesis tienen su origen en una base de datos que recoge información de más de 1400 mujeres premenopáusicas, cuyos exámenes ginecológicos, incluyendo mamografías digitales, se llevaron a cabo en el Centro Diagnóstico Médico del Ayuntamiento de Madrid. Para investigar los efectos de la ocupación y las emisiones ambientales en la DM, se utilizaron registros públicos detallados que proporcionan información tanto de las exposiciones laborales como residenciales de las participantes.

6.1.1. Densidad mamográfica y exposiciones laborales

En el ámbito laboral, los resultados de la tesis sugieren una menor DM, sin alcanzar la significación estadística, en mujeres empleadas en el sector agrícola, en trabajadoras de tecnologías de la información y comunicación (TIC) y en aquellas expuestas en su entorno laboral a plaguicidas, gasolina, compuestos sulfurados volátiles, polvo de madera, de animales y agentes microbiológicos (esporas de moho y bacterias de origen no humano). Por otro lado, se observó una mayor DM, también no significativa, en bibliotecarias.

La literatura científica sobre las exposiciones laborales y DM es muy limitada. No obstante, los hallazgos obtenidos en el sector agrícola coinciden con un estudio previo que reportó una menor DM en mujeres chinas dedicadas a este sector (231). Sin embargo, otro estudio que analizaba expresamente ocupaciones relacionadas con la DM no detectó tal asociación (230). Las trabajadoras agrícolas se encuentran expuestas a algunas de las sustancias con las que también se obtuvieron asociaciones inversas con la DM, como pesticidas, y en menor medida a gasolina, agentes microbiológicos, compuestos volátiles del azufre, polvo de animales o pesticidas (276). Algunos de estos compuestos, como la exposición a gasolina, también se asociaron con una menor DM en el estudio previo de Lope y col. (232).

Una revisión de la literatura publicada sobre la relación entre la exposición a pesticidas y el riesgo de cáncer de mama, incluyendo estudios epidemiológicos y de laboratorio, concluyó que el malatión, el clorpirifós, el terbufós y el forato pueden estar asociados con un mayor riesgo de este tumor en humanos. Además de actuar como inhibidores de la acetilcolinesterasa, la evidencia sugiere que el malatión y el clorpirifós tienen el potencial de causar alteración endocrina, inducir estrés oxidativo y alterar la expresión de proteínas del ciclo celular y moléculas de adhesión celular importantes para el desarrollo de la mama (297).

En relación con la DM y su posible asociación con exposición a pesticidas y compuestos organoclorados, Diorio y col. (298) detectaron que un aumento en los niveles plasmáticos de algunos congéneres de PCBs se asociaron con una menor DM en mujeres postmenopáusicas. Rusiecki y col. (187) también observaron menor DM en mujeres mayores con elevados niveles de diclorodifenildicloroetileno y de β-hexaclorociclohexano (subproducto del lindano, un pesticida organoclorado). Estos compuestos se caracterizan por su alta persistencia, lipofilicidad y capacidad de acumularse en el tejido adiposo (299). Se ha observado que varias clases de pesticidas promueven significativamente la adipogénesis y la acumulación de grasa de los adipocitos (300) . Este efecto podría explicar la relación inversa detectada en la presente tesis, ya que el aumento del tejido adiposo podría desplazar el tejido fibroglandular denso, disminuyendo de esta forma la DM global. La alteración hormonal podría ser otra explicación, ya que muchos de estos compuestos actúan como disruptores endocrinos (297), interfiriendo con los niveles de estrógenos y otras hormonas implicadas en la regulación del tejido mamario. Esto podría reducir el estímulo hormonal necesario para mantener el tejido fibroglandular, lo que a su vez disminuiría la DM.

Respecto a las trabajadoras de bibliotecas y del sector de las TIC, hasta ahora no se han vinculado sus ocupaciones ni exposiciones ambientales durante la jornada laboral con efectos sobre la DM, aunque sí se ha reportado previamente una asociación con el cáncer de mama (301–303). Pollán y col. atribuyeron la asociación observada a la posible exposición a campos electromagnéticos de frecuencias más elevadas de los sistemas de seguridad electrónicos, o al comportamiento sedentario de estos profesionales (301). Por otro lado, es importante destacar que algunas trabajadoras de bibliotecas pueden exponerse a productos químicos derivados de la manipulación de papel impreso, como el formaldehído. Este agente es utilizado en el acabado del papel y en la fabricación de papel autocopiativo (304) y, de hecho, se ha relacionado con una mayor DM en mujeres premenopáusicas (232). Dado que la matriz MatEmEsp describe las exposiciones a nivel colectivo, la validez de los resultados a nivel individual se podría ver afectada. De esta forma, no se han considerado otros factores que podrían ser relevantes para la DM, como las condiciones laborales (tipo de jornada, turnos, carga y exigencia del trabajo) o aspectos ergonómicos (esfuerzo físico, trabajo sedentario), dado que el estudio de dichos factores no eran objeto de la investigación.

Por otra parte, debido a que el trabajo a turnos nocturnos es un importante carcinógeno para el cáncer de mama (57,305), habría sido interesante poder evaluar el papel que ejerce sobre la DM, especialmente en el colectivo de enfermeras. Sin

embargo, debido al limitado número de mujeres que trabajaban en turno de noche en la muestra analizada en la presente tesis, no se pudo evaluar su efecto.

En resumen, aunque se han detectado ligeras asociaciones con determinadas ocupaciones y agentes ocupacionales, los resultados apuntan a una ausencia de asociación entre la DM y las ocupaciones y exposiciones estudiadas. La compleja interacción entre los diversos factores de riesgo ocupacionales y la DM justifica la necesidad de investigaciones adicionales, que permitan confirmar estos hallazgos y profundizar en el papel de las exposiciones laborales sobre la DM, prestando especial atención a los pesticidas.

6.1.2. Densidad mamográfica y proximidad a industrias y agrupaciones industriales

Los resultados obtenidos de la evaluación de la proximidad residencial a industrias y focos múltiples industriales se pueden resumir en los siguientes puntos:

1. En términos generales, no se encontró una asociación entre la DM y la proximidad a zonas industriales en su conjunto.
2. Se observó una asociación positiva entre tener un mayor porcentaje de DM y la proximidad residencial a industrias pertenecientes a sectores industriales específicos, como el tratamiento de aguas residuales urbanas (para todas las distancias analizadas, definidas como “cerca”), tratamiento de superficies metálicas y plásticas (para distancias de 1,5 y 2 km), las farmacéuticas (para distancias de 2, 2,5 y 3 km) y la industria química orgánica (para 1,5 km).
3. Se identificaron mayores porcentajes de DM en mujeres que vivían cerca de industrias emisoras de amoníaco (para una distancia de 1,5 km), diclorometano (para 2 km), etilbenceno (para 3 km) y fenoles (para 2,5 km).
4. Se detectó un aumento de la DM con la proximidad (especialmente para distancias de 1,5 y 2 km) a un número creciente de focos industriales. Además, se detectó un incremento en la DM, no estadísticamente significativo, en las mujeres que vivían a ≤3 km de 2 focos industriales pertenecientes al sector de tratamiento de aguas residuales urbanas.
5. Vivir cerca de ciertos *clusters* industriales de la provincia de Madrid podría asociarse con una mayor DM. El primer trabajo de este objetivo de la tesis (artículo 2) se centró en el estudio de la DM en el entorno de focos industriales “individuales”, realizando análisis específicos en el entorno de las industrias en función de su sector industrial, de los tipos de carcinógenos y disruptores

endocrinos liberados al medio ambiente, y según contaminantes específicos emitidos. Sin embargo, dado el modelo industrial en España, donde las industrias suelen concentrarse en polígonos industriales (agrupaciones de industrias de distintos sectores industriales y emitiendo distintos tipos de carcinógenos y sustancias tóxicas al medio ambiente), se consideró idóneo realizar adicionalmente un estudio de focos "múltiples" (artículo 3), con el objetivo de reflejar una aproximación a un posible análisis del efecto "dosis-respuesta", es decir, ver si la DM del conjunto de las mujeres aumenta (o disminuye) a medida que aumenta el número de instalaciones industriales ubicadas en las proximidades de sus domicilios. En cuanto a los resultados del análisis de detección de *clusters* industriales asociados con una mayor DM en mujeres próximas a sus entornos, cabe destacar que estos *clusters* englobaban instalaciones de diferentes sectores industriales, pero es relevante mencionar que 4 de los 6 *clusters* en los que se detectaron asociaciones significativas con la DM incluyeron industrias de tratamiento de superficies metálicas y plásticas, y que 2 *clusters* incluyeron plantas de tratamiento de aguas residuales urbanas.

En la literatura, la proximidad (exposición) a industrias se ha estudiado considerando la contaminación ambiental emitida al aire como fuente de exposición principal, ya que el primer contacto directo que tiene el ser humano con la contaminación es a través del aire, mediante las vías respiratorias y la piel. Los entornos urbanos se caracterizan por un alto grado de contaminación, en parte debido a la actividad industrial presente (306). Dicha actividad industrial supone un importante riesgo para la salud humana, ya que se ha observado que aumenta la mortalidad general, las enfermedades oncológicas, neurodegenerativas y cardiacas y reduce la esperanza de vida (244,307–312).

La relación entre la proximidad a instalaciones industriales y el riesgo de cáncer de mama ha sido evaluada en algunos estudios previos (236,313,314). Sin embargo, los estudios sobre DM y exposiciones ambientales son mucho más escasos, y se han centrado en la contaminación atmosférica general, sin considerar específicamente la contaminación industrial. Los resultados han sido inconsistentes: algunos estudios reportaron un aumento de la DM en mujeres que vivían en áreas urbanas (315) o en mujeres expuestas a contaminantes del aire ambiental, como $PM_{2,5}$ (266) o ciertos metales, como plomo y cobalto (189).

En cuanto al hallazgo sobre las plantas de tratamiento de aguas residuales urbanas, de acuerdo con la información del E-PRTR, las plantas incluidas en los análisis pertenecientes a este sector no declararon emitir contaminantes carcinógenos ni

disruptores endocrinos (281). Sin embargo, estudios previos han detectado la presencia de dichas sustancias en los efluentes o vertidos de este tipo de instalaciones (316–318). El estudio de García-Pérez y col. no detectó un exceso de riesgo de cáncer de mama en mujeres que residían cerca de estas instalaciones en España (236). Sin embargo, otro estudio demostró que los efluentes de una pequeña planta de tratamiento de aguas residuales industriales situada en el norte de Italia tenían actividad estrogénica en el agua del río (319). Otro estudio, llevado a cabo en Túnez, y centrado en las aguas residuales hospitalarias (como *proxy* de las aguas residuales urbanas), encontró que las muestras de estas aguas contenían disruptores endocrinos que inducían la proliferación de la línea celular de cáncer de mama humano MDA-231 (320). Se sabe que las plantas de tratamiento de aguas residuales liberan algunos carcinógenos al aire, como PM en suspensión total y contaminantes que se han relacionado con un mayor incremento de la DM, como NO_2 (267), o de cáncer de mama, como NO_2 y CO (263,321,322). Además, los efluentes de estas plantas contienen disruptores endocrinos, que pueden alterar el desarrollo de la glándula mamaria (323,324). Los resultados de la tesis en relación con la DM fueron muy consistentes, ya que todas las distancias exploradas en el análisis por sector industrial, así como el análisis del gradiente de riesgo, mostraron un aumento estadísticamente significativo de la DM. Asimismo, dicho resultado se detectó también en el análisis de fuentes múltiples industriales.

En relación a la mayor DM detectada en mujeres que viven cerca de las industrias pertenecientes al sector de “tratamiento de superficies metálicas y plásticas” (muchas de ellas pertenecientes al sector del automóvil), pese a que no se dispone de estudios previos que hayan investigado su relación con la DM, los aceites minerales y fluidos de mecanizado de metales (*metalworking fluids*, en inglés) utilizados en estas industrias han sido evaluados previamente en contextos laborales, vinculados a un mayor riesgo de cáncer de mama (325,326). Sin embargo, la exposición también puede darse al residir cerca de industrias que emiten estos compuestos, y que no se detectaron en el análisis de la exposición ocupacional (artículo 1) porque no se disponía de mujeres trabajadoras en la industria del metal.

Respecto a la industria farmacéutica, no se dispone de estudios epidemiológicos previos que hayan asociado residir cerca de estas industrias con la incidencia de cáncer de mama. Sin embargo, estudios previos concluyen que la producción farmacéutica es una fuente de emisión relevante de una amplia variedad de compuestos químicos desconocidos (327), y que la intensidad de las emisiones de la industria farmacéutica es aproximadamente un 55% mayor que la de la industria automovilística (328). De hecho, constituye precisamente el sector industrial con las mayores cantidades de

carcinógenos del grupo 2A y 2B de la IARC, y otros disolventes liberados al aire y al agua, como se muestra en la tabla suplementaria S3 del segundo artículo de la tesis.

En cuanto a la asociación detectada con la industria química, Garcia-Perez y col. ya observaron previamente una asociación con el cáncer de mama en mujeres que vivían cerca (≤2,5 km) de este tipo de instalaciones (236). Otro estudio también detectó un mayor riesgo de este tumor en mujeres estadounidenses postmenopáusicas que residían cerca de industrias químicas (329). Por otro lado, un estudio previo sobre la contaminación del suelo y aguas subterráneas en los alrededores de este tipo de industrias halló la presencia de metales, HAPs y COVs, sustancias que previamente habían sido vinculadas con el cáncer de mama (330). En cuanto a los metales, White y col. detectaron una mayor DM en mujeres que residían en áreas con altos niveles de arsénico, cobalto, plomo, manganeso y níquel, e hipotetizaron que el estrés oxidativo, la disrupción endocrina y la actividad estrogénica podrían ser los mecanismos biológicos responsables de esta asociación (189). En relación con los COVs, el diclorometano es una sustancia clasificada como agente mutagénico (Grupo 2A-IARC), disruptor endocrino y con capacidad de dañar el ADN (331), por lo que se ha asociado previamente con el riesgo de cáncer de mama (332,333). Dicha sustancia también puede modificar la glándula mamaria (334). De hecho, los resultados de la tesis apuntan a una vinculación entre vivir cerca de industrias emisoras de diclorometano y mayor DM (artículo 2). Finalmente, respecto a los HAPs, un estudio previo observó que las mujeres residentes en áreas de elevada exposición a estos compuestos presentaban mamas más densas, aunque esta asociación pareció estar confundida por la presencia de otros tóxicos en el aire (189). En otro estudio prospectivo que evaluaba el efecto de la exposición a HAPs durante el embarazo sobre la composición del tejido mamario en las hijas adolescentes y sus madres, se observó que la suma de concentraciones de ocho HAPs ambientales estaba asociada con una mayor DM, reflejada por el mayor contenido de agua y el índice óptico tanto en las hijas como en las madres, así como un posible mayor contenido de colágeno en las hijas (335). Finalmente, Gearhart-Serna y col. demostraron que una mezcla compleja de HAPs tenía el potencial de inducir un fenotipo proliferativo en células de cáncer de mama (336), por lo que aumentaría el tejido fibroglandular denso.

Otros sectores industriales asociados con la DM en la tesis fueron la minería y la cerámica, los cuales también han sido vinculados con un incremento en la mortalidad por cáncer de mama en mujeres residentes en la proximidad a estas industrias (245). Un estudio realizado en Estados Unidos evidenció que las mujeres que vivían en regiones mineras con altas tasas de cáncer de mama presentaban niveles urinarios de

arsénico superiores al promedio nacional, así como concentraciones elevadas de cadmio en mujeres de mayor edad con exposición prolongada (337). Hasta el momento, no existen estudios previos que hayan evaluado su asociación con la DM.

Con respecto al sector de “residuos peligrosos” (que incluye incineradoras y plantas para el tratamiento o recuperación de residuos peligrosos), un estudio de casos y controles anidados de cáncer de mama encontró un mayor riesgo de este tumor en mujeres que vivían cerca de industrias de este sector (338). También se observó una mayor tasa de hospitalización por cáncer de mama en áreas urbanas cercanas a lugares con residuos peligrosos que contenían COVs (339), aunque una revisión sistemática reportó evidencia limitada sobre esta asociación (340). Respecto a las incineradoras, estudios previos han identificado un exceso de riesgo en mujeres que vivían cerca de estas instalaciones, con distancias de hasta 3,5 km (341) e incluso a 10 km (314).

Aparte del diclorometano, comentado anteriormente, los resultados mostraron una mayor DM en mujeres que residían cerca de instalaciones industriales que liberaban amoniaco, etilbenceno y fenoles. En relación con el amoniaco, un estudio americano observó una mayor incidencia de cáncer de mama en mujeres expuestas a las emisiones de amoniaco industrial (342). La asociación detectada de este contaminante con la DM en los resultados de la tesis es difícil de explicar, aunque se ha demostrado que el reciclaje metabólico del amonio estimula el crecimiento y la proliferación de las células del cáncer de mama (343), contribuyendo por tanto a la proliferación del tejido denso. En cuanto a los fenoles, Parada y col. encontraron una asociación entre altos niveles de biomarcadores de fenol y un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres con un IMC más bajo (344). Otros estudios detectaron una mayor DM asociada con la exposición a fenoles, particularmente a bisfenol-A (188,345).

En el tercer artículo de la tesis, destinado a evaluar el efecto de la proximidad residencial a un número creciente de fuentes industriales sobre la DM, se han aplicado dos enfoques metodológicos para afinar la evaluación de la proximidad (exposición) a instalaciones múltiples industriales. El segundo enfoque permitió identificar *clusters* de instalaciones industriales cercanas espacialmente, lo cual es de gran utilidad para clasificar numerosas industrias en grupos excluyentes según su proximidad. Esta técnica permitió detectar seis *clusters* industriales asociados a una mayor DM en mujeres de sus entornos, proporcionando una base científica para el desarrollo de estudios más específicos por parte de las autoridades ambientales y sanitarias. Estos *clusters* están formados por instalaciones pertenecientes a diferentes sectores industriales: industria metalúrgica (producción y procesamiento de metales, galvanización, tratamiento de superficies metálicas y plásticas), cemento, industria

química inorgánica, gestión de residuos (residuos peligrosos, eliminación o reciclaje de desechos animales y plantas de tratamiento de aguas residuales), sector de alimentación/bebidas y tratamiento de superficies con disolventes orgánicos.

Diversos estudios han centrado su atención en la caracterización e identificación de fuentes múltiples de contaminación (346–349). Es importante considerar que la concentración de diversas industrias en un mismo área puede resultar en la liberación de altas concentraciones de contaminantes individuales, lo que genera mezclas complejas de sustancias liberadas al aire, agua y suelo (350–352). En este sentido, varios autores han evaluado los riesgos cancerígenos para la salud asociados a la exposición a sustancias tóxicas en residentes cercanos a *clusters* industriales, con resultados mixtos que muestran riesgos de cáncer tanto moderados como altos (353–356). Sin embargo, el efecto de la interacción sinérgica entre compuestos con la DM no ha sido previamente explorada. Paralelamente, algunos autores han desarrollado nuevos enfoques metodológicos para analizar perfiles de exposición a múltiples contaminantes y sus efectos sobre la salud (357–361). En relación con el cáncer, se han observado mayores riesgos de mortalidad en poblaciones cercanas a focos múltiples industriales (307,362–364).

Además de considerar la concentración de contaminantes industriales de forma independiente, es crucial reconocer que las exposiciones reales son inherentemente más complejas, ya que no sólo dependen de la proximidad a las fuentes contaminantes sino también de otros factores, como la dirección predominante de los vientos, la geografía/orografía local y la presencia de barreras naturales, los cuales pueden influir considerablemente en la dispersión de los contaminantes emitidos por las industrias. Por lo tanto, la relación entre la ubicación de las industrias y las áreas residenciales puede no ser exacta, sino más bien aproximada. Asimismo, cabe destacar que los hallazgos presentados en esta tesis aportan nueva evidencia científica, derivada, de una investigación exhaustiva sobre la DM y su relación con la proximidad a instalaciones industriales.

6.1.3. Densidad mamográfica y exposición a tráfico

Los resultados de la tesis no mostraron asociación entre la DM y la exposición residencial a la contaminación del tráfico en mujeres premenopáusicas. La principal contribución de la tesis en este aspecto reside en el desarrollo de un índice que captura la exposición al tráfico diario de las participantes teniendo en cuenta tanto la intensidad del tráfico rodado (medido a lo largo de diferentes puntos de medición en las

vías/carreteras) como la distancia ponderada de estos puntos a las residencias de las mujeres. Para evaluar la exposición residencial al tráfico y su relación con la DM se aplicaron dos estrategias de análisis. En la primera estrategia ("expuestas *vs*. no expuestas"), se compararon las mujeres expuestas al tráfico con aquellas que residían a más de 200 metros de cualquier punto de medición de vía/carretera, lo que se tomó como grupo de referencia. Aunque no se alcanzó la significación estadística, se observó una tendencia hacia menores porcentajes de DM en los cuartiles de mayor exposición al tráfico. Una tendencia inversa se apreció para las medidas log-transformadas del porcentaje de DM en el *buffer* de 75 m utilizando el tercer método, mientras que el análisis de las medidas no transformadas de la DM en el mismo *buffer* mostró una disminución de la DM en los cuartiles más altos de exposición, en comparación con las mujeres que residían a >200 m de cualquier punto de medición de la IMD.

La elección de la categoría de referencia en este estudio es consistente con la empleada por DuPre y col. en un estudio sobre la distancia a carreteras y la DM en una cohorte de enfermeras americanas (264), aunque con algunas diferencias: mientras que DuPre y col. utilizaron como referencia a mujeres que vivían a 200 m o más de carreteras clasificadas como "carreteras principales con acceso limitado", "carreteras principales sin acceso limitado" y "carreteras secundarias y de conexión", el artículo de la tesis tomó como referencia a mujeres que residían a más de 200 m de puntos de tráfico medidos a lo largo de cualquier tipo de vías o carreteras. Es decir, la zona de referencia del estudio de DuPre y col. estaría incluyendo a un subgrupo de mujeres que viven lejos de carreteras principales y secundarias pero que podrían tener cerca carreteras locales o vecinales con cierta exposición a la contaminación por tráfico; en cambio, en los análisis de la tesis la referencia fue una zona "más limpia", ya que incluyó a mujeres que no tenían cerca ningún tipo de vía o carretera (ya sea principal, secundaria, local o vecinal). Por otro lado, ambas investigaciones definieron distancias de 50 a 200 m como zona de exposición, pero DuPre y col. emplearon la distancia de las viviendas de las participantes a tramos (segmentos) de carreteras, mientras que en la tesis se utilizó la distancia de las viviendas a puntos medidos a lo largo de tramos de carreteras. Estas distancias también han sido utilizadas por otros autores en estudios de proximidad a la contaminación del tráfico y la incidencia de cáncer de mama (365,366).

En la segunda estrategia ("grado de exposición al tráfico"), se evaluó el nivel de exposición, asumiendo que todas las participantes estaban expuestas a diferentes grados de contaminación. Nuevamente, se observaron tendencias inversas, aunque no estadísticamente significativas, en la asociación entre la DM y la exposición al tráfico,

para los tres métodos, tanto para las medidas de DM transformadas como para las no transformadas.

El crecimiento poblacional en las grandes ciudades conlleva un aumento del tráfico, lo que contribuye al aumento de contaminantes en el aire. Algunas de estas sustancias son cancerígenas, otras pueden alterar la respuesta inmune o el estrés oxidativo, inducir la inflamación, provocar cambios epigenéticos, alterar la longitud de los telómeros o actuar como disruptores endocrinos (163,367). Un metaanálisis reciente sobre 21 estudios que evaluaban la asociación entre la contaminación del aire relacionada con el tráfico (utilizando diferentes indicadores de exposición, como densidad del tráfico o distancia a las carreteras) y el riesgo de cáncer de mama, detectó que el riesgo de este tumor se incrementaba un 1,5% por cada 10 g/m^3 de aumento en la exposición al NO_2. Sin embargo, no se detectó ninguna asociación con el NO_x (261). En relación con la DM, el primer estudio sobre la asociación entre este biomarcador y la contaminación por tráfico fue realizado por Huynh y col. en 2015, en una cohorte danesa de mujeres mayores de 50 años. Utilizaron el sistema AirGIS para modelar la exposición a NO_x y NO_2 y observaron una asociación inversa significativamente marginal entre la exposición a dichos contaminantes y la DM (definida como mamas mixtas/densas o grasas), y ninguna interacción entre la exposición y la menopausia, el tabaquismo o la obesidad (265). Por otro lado, la distancia a carreteras y la exposición a PM no se asoció con la DM en la cohorte de enfermeras estadounidenses, aunque una ligera asociación se observó con la exposición a $PM_{2,5}$ en mujeres postmenopáusicas del noroeste de Estados Unidos (264). Los autores de esta investigación analizaron la proximidad residencial a tres tipos de carreteras según la intensidad del tráfico y dos zonas de exposición (<50 m y 50–199 m), incluyendo la variable de exposición como variable continua en los modelos de regresión multivariable. Otros estudios que han evaluado el efecto sobre la DM de ciertos contaminantes del aire que pueden ser emitidos por el tráfico de vehículos han mostrado una asociación positiva con las partículas $PM_{2,5}$ (266,368) y con el NO_2 (267).

Explorar el impacto de los contaminantes atmosféricos sobre la salud humana presenta desafíos considerables dadas las variaciones en las concentraciones ambientales y los diferentes factores de confusión asociados, la heterogeneidad de los contaminantes y la interacción entre ellos, los diferentes diseños de estudios, y los distintos métodos de exposición y enfoques analíticos usados en los análisis (369). A pesar de estas limitaciones, los hallazgos de la tesis contribuyen al conocimiento existente aportando información útil mediante el empleo de nuevas aproximaciones metodológicas que incorporan una perspectiva integral sobre la interacción de los

contaminantes. No obstante, resulta fundamental que futuras investigaciones evalúen el efecto de la contaminación por tráfico para ayudarnos a profundizar en la comprensión de los mecanismos implicados.

6.1.4. Densidad mamográfica y exposición a contaminantes atmosféricos

Para estudiar la relación entre la exposición a contaminantes específicos del aire y la DM en mujeres premenopáusicas residentes en el municipio de Madrid se evaluaron ocho contaminantes atmosféricos (SO_2, CO, NO, NO_2, NO_x, $PM_{2,5}$, PM_{10} y O_3) recogidos en la red de estaciones de vigilancia de calidad del aire del Ayuntamiento de Madrid. En general, los resultados no mostraron una asociación estadísticamente significativa entre la exposición residencial a estos contaminantes y la DM en la muestra de mujeres analizada. Sin embargo, se observó un aumento no significativo en el riesgo de presentar una alta DM en mujeres con mayor exposición a SO_2, $PM_{2,5}$ y O_3, y un menor riesgo de tener alta DM en aquellas expuestas a niveles más altos de NO, NO_2, NO_x y PM_{10}.

El ACP identificó dos CPs de interés para el estudio, que representaban casi el 93% de la varianza total de los datos. La primera componente (CP1), que muestra cargas positivas para NO, NO_2, NO_x y PM_{10}, y cargas negativas para el resto de contaminantes, estaría asociada a la “contaminación por tráfico”, ya que representaría el origen de los óxidos de nitrógeno y su posterior reacción fotoquímica para producir O_3 a partir del tráfico rodado. La segunda componente (CP2) muestra cargas positivas para PM_{10}, CO y O_3, y cargas negativas para el resto de contaminantes. En particular, esta CP discrimina entre PM_{10} y $PM_{2,5}$, lo que podría sugerir la influencia de otras fuentes de PM distintas de las reacciones fotoquímicas, como episodios de intrusiones de polvo sahariano y/o abrasión del suelo. Por otro lado, una de las principales fuentes de CO procede de los incendios forestales y, en este sentido, durante el periodo 2013-2015 se produjeron 986 incendios forestales en la Comunidad de Madrid, afectando a una superficie de 2285 hectáreas. Por último, el O_3 es un contaminante que no es liberado directamente por fuentes primarias, sino que se forma a través de reacciones complejas en la atmósfera impulsadas por la energía transferida a las moléculas de NO_2 cuando absorben la luz de la radiación solar. Por lo tanto, la CP2 estaría asociada a la “contaminación natural”, es decir, la contaminación de origen natural que no se debe a fuentes antropogénicas derivadas de actividades humanas. En cuanto a la asociación entre estas dos CPs y la DM, los resultados de la tesis mostraron una nula asociación,

tanto en el análisis de la DM como variable continua como en la DM como variable categórica (tener “alta” DM *vs*. “baja” DM).

Por otro lado, la contaminación atmosférica se ha asociado con un mayor riesgo de tumores mamarios en entornos urbanos (370), así como con una mayor DM en mujeres que residen en estas zonas en comparación con aquellas que viven en áreas rurales (315). La DM es un factor de riesgo modificable que puede verse influenciada por exposiciones relativamente recientes. Por ello, resulta esencial utilizar datos de exposición a contaminantes del aire correspondientes al periodo más próximo al momento de la medición de la DM.

El trabajo de esta tesis en relación al quinto artículo, el primero en España sobre la relación entre la DM y la exposición a contaminantes atmosféricos, confirma los hallazgos previos del estudio iraní de Eslami y col. en mujeres premenopáusicas (267). A diferencia de dicho trabajo, la tesis incluyó más participantes (n=769 frente a 396), más estaciones de monitorización (24 frente a 17) y más contaminantes evaluados (8 frente a 6). Ambos usaron una media de 3 años de exposición, utilizaron la misma clasificación de DM (“alta” y “baja” DM, según BI-RADS), analizaron la asociación mediante modelos de regresión logística múltiple (considerando la exposición a contaminantes como una variable continua), y aplicaron el ACP con el propósito de detectar patrones subyacentes de fuentes de emisión comunes. Sin embargo, en la tesis se ha refinado la medida de exposición en los análisis, categorizando la variable de exposición a cada contaminante en cuartiles y realizando un análisis adicional con modelos de regresión lineal múltiple, incluyendo la transformación logarítmica de la DM como variable continua. Ello proporcionó una evaluación más detallada de su asociación con los contaminantes.

Los óxidos de nitrógeno (NO_x, NO_2 y NO) son los principales marcadores del proceso de combustión de vehículos en áreas urbanas (371). Según estimaciones del Ayuntamiento de Madrid (372), en el entorno urbano, más del 75% del NO_2 en aire ambiente se debe al tráfico rodado. Los valores límite que fija la legislación para la protección de la salud para el NO_2 es de 200 $\mu g/m^3$, con 18 superaciones como máximo al año (373). En cuanto a los efectos del NO_2 y el NO_x sobre el cáncer de mama, un metaanálisis que incluyó 5 estudios caso-control y 8 estudios de cohortes mostró un riesgo del 1,5% por cada incremento de 10 $\mu g/m^3$ de NO_2 (261). Un segundo metaanálisis también mostró una asociación positiva con el NO_2, con mayores efectos en mujeres premenopáusicas, y estimaron que el 3,15% de los casos incidentes de cáncer de mama eran atribuibles al NO_2 (204). Por otra parte, sólo dos estudios han analizado su asociación con la DM (265,267). Uno de ellos, que evaluó la exposición

prolongada a la contaminación del aire y la DM en una cohorte danesa de 839 mujeres, reportó resultados que se alinean con los hallazgos de la tesis, ya que también se identificó una asociación inversa marginalmente significativa con la exposición a NO_x y NO_2 (265). Por el contrario, el otro estudio observó que una mayor DM se asociaba con un aumento en la exposición a NO_2, pero únicamente en mujeres postmenopáusicas (267).

El O_3 es un indicador clave de la calidad de aire, que tiende a ser menor en las zonas de alto tráfico, debido a su consumo durante la reacción de oxidación del NO a NO_2 (374). Su valor límite fijado para la protección de la salud es de 120 µg/m^3, con 25 superaciones como máximo en un promedio de tres años (373). Con respecto al riesgo de cáncer de mama, una revisión reciente resaltó el uso del O_3 como tratamiento médico complementario para este tumor, ya que es un método eficaz para inhibir el crecimiento de las células tumorales. Sin embargo, en cuanto a la exposición ambiental al O_3, un análisis agrupado de seis cohortes europeas no detectó asociación con el riesgo de cáncer de mama (375). El mismo resultado se observó en una cohorte de mujeres de raza negra de Estados Unidos (376), y en la cohorte de Salud y Medio Ambiente de la población de Ontario (Canadá) (377). En relación a la DM, Eslami y col. (267) no encontraron ninguna relación significativa entre la exposición al O_3 y la DM, en línea con lo observado en la tesis. Por otra parte, un estudio realizado en Estados Unidos entre 2001 y 2009 dentro de una gran cohorte prospectiva de base poblacional (266) mostró que las mujeres con mamas extremadamente densas tenían menos probabilidades de haber estado expuestas a niveles más altos de O_3, y postularon que esto podría ser debido a una inhibición del crecimiento del tejido fibroglandular de la mama causado por el O_3 (266,267).

El SO_2 también se utiliza como un indicador de la calidad del aire, pero su origen principal es la combustión de combustibles fósiles en el sector industrial (378). El valor límite diario establecido para la protección de la salud es de 125 µg/m^3, con 3 superaciones como máximo al año (373). La exposición a este contaminante no se asoció ni con el cáncer de mama en un estudio previo iraní (379), ni con la DM en mujeres premenopáusicas en el estudio de Eslami y col. (267). Sin embargo, los resultados de la tesis sugieren un incremento del riesgo de tener alta DM en mujeres expuestas al cuartil de mayor exposición al SO_2.

El PM está formado por partículas de diversos tamaños, cuyo volumen está estrechamente relacionado con el tráfico vehicular. Las partículas $PM_{2,5}$ son de particular interés debido a su menor diámetro, lo que les permite penetrar en el organismo a través de las vías respiratorias (380). Su valor límite anual para la protección de la salud es de

25 µg/m^3, mientras que para las PM_{10} es de 40 µg/m^3 (373). En relación con el cáncer de mama, Guo y col., en un metaanálisis con 15 estudios, observaron que la exposición a $PM_{2,5}$ se asoció con un aumento de la mortalidad por este tumor. No se observó asociación de las $PM_{2,5}$ y PM_{10} con la incidencia. El análisis estratificado sugirió que las $PM_{2,5}$ se asociaban con un aumento de la mortalidad en el subgrupo de países desarrollados, y que las PM_{10} se asociaban con la incidencia en estudios publicados después de 2017 y en estudios europeos (258). Con respecto a la DM, Kotake y col. evaluaron la asociación entre la contaminación del aire y la DM en mujeres postmenopáusicas que se habían sometido a una mamografía de detección en un hospital de Tokio (Japón). Los autores identificaron un incremento del 3% en la probabilidad de tener mamas densas tras 1 y 3 años de exposición a $PM_{2,5}$. Este aumento se intensificó al 4% con 5 años de exposición y al 5% tras 7 años de exposición (368). Por otro lado, Eslami y col. (267) detectaron un aumento del riesgo no estadísticamente significativo del 23% de tener alta DM en mujeres premenopáusicas expuestas a $PM_{2,5}$, un resultado similar al observado en la tesis (27%). También detectaron una disminución no significativa de la DM con la exposición a PM_{10}, nuevamente en línea con los hallazgos de la tesis. Yaghjyan y col. (266) detectaron que las mujeres premenopáusicas expuestas a los cuartiles de exposición más altos de $PM_{2,5}$ tenían mayores probabilidades de que sus mamografías se clasificaran como BI-RADS III, aunque no como BI-RADS IV. Finalmente, un estudio de casos y controles anidado realizado dentro de dos cohortes no mostró asociación entre la exposición residencial a PM (incluyendo $PM_{2,5}$ y PM_{10}) y la DM (264).

Considerando la escasez de evidencia mostrada en la literatura sobre contaminación atmosférica y DM, se requieren futuras investigaciones que respalden o refuten los hallazgos presentados en la tesis y contribuyan a esclarecer la relación, aún poco comprendida, entre la contaminación ambiental y este importante biomarcador de riesgo de cáncer de mama.

6.2. DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA EMPLEADA

6.2.1. Fortalezas

1. La principal fortaleza de esta tesis doctoral radica en la novedad y originalidad de las hipótesis planteadas, ya que se trata de los primeros estudios que han evaluado el efecto de la contaminación ambiental sobre la DM en mujeres españolas. Además, se han utilizado diferentes aproximaciones metodológicas

para evaluar una misma hipótesis, permitiendo refinar la evaluación de la exposición y proporcionar resultados más precisos.

2. En segundo lugar, todos los artículos de la presente tesis se fundamentan en una muestra de casi 1500 mujeres premenopáusicas participantes en el estudio basal DDM-Madrid. Este grupo, a diferencia de las mujeres postmenopáusicas, presenta una mayor DM y ha sido menos investigado en la literatura científica. Asimismo, la tasa de participación fue elevada, ya que el 88,2% de las mujeres invitadas accedieron a participar en este estudio de investigación. Una de las razones que pudo motivar esta alta participación fue que el estudio se llevó a cabo en el marco de la práctica clínica habitual, evitando exámenes radiológicos adicionales a las participantes.
3. Las mamografías del estudio DDM-Madrid han sido realizadas en un único centro de diagnóstico médico, usando los mismos equipos y técnicas. Dichas mamografías han sido leídas mediante un programa semiautomático y validado denominado DM-Scan, que evalúa el porcentaje de DM en una escala continua y en formato DICOM. Además, todas las mamografías del estudio fueron interpretadas por una única radióloga experta, la cual mostró una alta consistencia interna en la medición.
4. En el análisis de los factores ocupacionales, se ha empleado la primera matriz de exposición laboral específicamente diseñada para la población activa española, denominada MatEmEsp (279). La documentación detallada de las fuentes y los procesos que sustentan las estimaciones de exposición hacen de esta matriz la mejor y más realista fuente de información disponible sobre la exposición a agentes ocupacionales entre los trabajadores españoles. Además, las matrices de empleo-exposición presentan la ventaja de incrementar la potencia estadística, al permitir agrupar a trabajadoras de distintas ocupaciones con estimaciones similares de exposición.
5. En el análisis de la proximidad residencial a industrias contaminantes y agrupaciones industriales, se ha empleado el inventario público de industrias de la UE, el registro E-PRTR (381). Este registro contiene información específica y detallada sobre el tipo de instalación industrial, su ubicación geográfica, año de inicio de funcionamiento y el tipo de contaminantes emitidos, tanto al aire como al agua. Además, el análisis se refinó para conocer la exposición a industrias según sectores industriales, grupos de carcinógenos y disruptores endocrinos, y contaminantes específicos, proporcionando una descripción exhaustiva de la posible relación entre la DM y la exposición a la contaminación industrial.

6. En el análisis de la exposición a la contaminación por tráfico, se aplicaron dos estrategias metodológicas para desarrollar un índice que permitiera capturar la exposición al tráfico diario teniendo en cuenta tanto la intensidad del tráfico rodado como la distancia a la residencia. La creación de este índice supuso un desafío en el cálculo de distancias muy cortas. Los datos sobre contaminación del tráfico (que incluyen un total de 1944 puntos de medición en las carreteras) se obtuvieron del registro oficial del Ayuntamiento de Madrid, entidad responsable de la calidad del aire según la Ley 34/2007 de Calidad del Aire y Protección de la Atmósfera en España (382).
7. En el análisis de la exposición residencial a contaminantes del aire, los datos de contaminación se obtuvieron de las estaciones de control del registro oficial de calidad del aire de la ciudad de Madrid. Dicho análisis incluyó dos enfoques metodológicos, considerando la DM como variable continua y dicotómica, y clasificando la variable de exposición a cada contaminante en cuartiles, con el fin de refinar lo mejor posible la medición de la exposición. Además, se consideraron posibles correlaciones entre contaminantes y se aplicó el ACP para detectar patrones subyacentes de fuentes de emisión.

8. Un aspecto que se ha abordado en los análisis ha sido el problema de comparaciones múltiples (cuando se encuentran asociaciones debidas al azar), proporcionando *p*-valores ajustados por el método de Benjamini y Hochberg (294).

6.2.2. Limitaciones

1. El diseño transversal de este estudio impide establecer relaciones causales entre la DM y la exposición a factores ocupacionales y ambientales, y evaluar posibles cambios a lo largo del tiempo. La DM se caracteriza por su naturaleza dinámica, ya que cambia a lo largo de la vida en función de los cambios en las exposiciones. Por lo tanto, una única medida en un momento determinado no permite reflejar esos posibles cambios.
2. El reclutamiento de las mujeres del estudio se realizó en un único centro de la ciudad de Madrid, lo que limita la capacidad de generalización de los resultados pudiendo incurrir en un sesgo de selección, ya que determinadas características de las trabajadoras (como la presencia de patologías mamarias previas, disponer de seguro privado o tener una elevada carga de trabajo que les impida acudir al centro) podrían haber influido en la tasa de participación.

3. Tampoco se ha podido evaluar si las asociaciones inversas encontradas en el estudio pudieran deberse al aumento en la proporción del tejido mamario graso respecto al denso, debido a que los archivos de las mamografías realizados en formato DICOM no contenían los metadatos que indican el tamaño del píxel de las mamografías, necesarios para hacer la conversión de píxel a cm^2.
4. Aunque se dispuso de mamografías de ambas mamas, sólo fue evaluada la DM de la mama izquierda en la vista cráneo-caudal. Sin embargo, este hecho no debería suponer un sesgo, ya que estudios previos han demostrado una alta correlación entre las mediciones de la DM en ambas mamas (116,383) y en las dos proyecciones o vistas posibles (cráneo-caudal y mediolateral oblicua) (158).
5. A excepción del IMC, las variables de ajuste empleadas en el estudio fueron autodeclaradas y recogidas de manera retrospectiva, por lo que podría existir un potencial sesgo de recuerdo. Sin embargo, las mujeres participantes desconocían el resultado de la mamografía en el momento de la realización de la entrevista para la recogida de datos, por lo que este posible sesgo de recuerdo tendría un carácter no diferencial, ya que es independiente de la DM de las participantes.
6. En los análisis de la proximidad residencial a contaminación industrial y contaminación por tráfico, la imposibilidad de recopilar datos de exposición individual hizo que los análisis se basaran en la distancia del domicilio a los focos contaminantes como *proxy* de la exposición real. Sin embargo, el relieve geográfico, el efecto pantalla de los edificios o los vientos dominantes podrían hacer que las exposiciones cambiasen, dando lugar a una clasificación errónea de la exposición. No obstante, las distancias seleccionadas en la tesis (entre 1 y 3 km) se basaron en estudios previos sobre el riesgo de cáncer de mama y proximidad a contaminantes industriales realizados con datos individuales (236,313) y en estudios de modelización de dispersión, donde las concentraciones máximas en el ambiente de contaminantes específicos liberados por industrias se encontraron entre 0 y 3 km de las fuentes de contaminación (384–387).
7. En cuanto al estudio de la asociación de la DM con las exposiciones laborales, los análisis de la tesis se han centrado en la última ocupación y en las exposiciones que tuvieron lugar el año previo. Se decidió hacerlo así porque la DM es un rasgo dinámico y ciertos factores ambientales pueden modularla (81). De todos modos, se realizó un análisis de sensibilidad incluyendo mujeres que trabajaron en la misma ocupación durante los últimos 5 años (93% de la muestra

total), y los resultados fueron muy similares. Otra limitación radica en que la matriz de la evaluación de la exposición mediante empleo-exposición implica un sesgo de clasificación, generalmente no diferencial, causado por la variabilidad de la exposición dentro y entre grupos ocupacionales. Esta clasificación errónea podría implicar una subestimación de los efectos encontrados.

8. A pesar de haber ajustado los modelos por los principales factores de riesgo descritos en la literatura, la presencia de otros posibles confusores no medidos, asociados con la DM (como el periodo del ciclo menstrual), con la contaminación ambiental (como el relieve geográfico, vientos dominantes, velocidad de los vehículos o exposiciones a contaminantes fuera de los entornos residenciales) o con la exposición laboral (turnos de trabajo, estrés laboral o ejercicio físico) pueden haber interferido con las asociaciones detectadas, pudiendo crear confusión residual.
9. Finalmente, otro aspecto relevante a mencionar es el reducido tamaño de la muestra en determinadas categorías de exposición, lo cual limitaría la capacidad de detectar asociaciones estadísticamente significativas. Asimismo, debemos ser cautelosos a la hora de interpretar los resultados derivados de estas asociaciones.

6.3. CONTRIBUCIÓN A LA SALUD PÚBLICA Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La DM constituye el principal biomarcador de riesgo de cáncer de mama. Una de las características más interesantes de dicho biomarcador es su carácter modificable, lo cual lo sitúa como diana para establecer estrategias de prevención de cáncer de mama, tumor más prevalente en mujeres a nivel mundial. Esta tesis doctoral se compone de 5 artículos científicos que proporcionan información útil y muy novedosa sobre el impacto de los factores ambientales y laborales en la DM, en una extensa muestra de mujeres premenopáusicas de la Comunidad de Madrid.

La identificación de nuevas exposiciones ocupacionales y ambientales capaces de modular la DM ofrece múltiples beneficios. En primer lugar, puede ayudarnos a comprender los mecanismos biológicos por los cuales ciertos agentes ejercen su papel cancerígeno en el desarrollo del cáncer de mama. En segundo lugar, dado su valor como marcador de efecto biológico temprano, permite detectar mujeres con mayor riesgo, y así establecer estrategias de prevención dirigidas a esta población, complementando las medidas ya existentes.

Discusión

Los resultados del primer artículo apuntan a una falta de asociación con las ocupaciones y exposiciones analizadas, aunque sería necesaria una exploración más profunda del papel que ejercen los pesticidas sobre la DM. El segundo y el tercer artículo sugieren que no existe una asociación entre residir en el entorno de instalaciones industriales y un aumento de la DM, aunque se detectaron asociaciones específicas con determinadas industrias y tipos concretos de agrupaciones industriales. Finalmente, la exposición a la contaminación por tráfico y a determinados contaminantes atmosféricos tampoco parecen asociarse con este biomarcador.

El estudio de la contaminación ambiental y su relación con la DM plantea una notable complejidad derivada de la interacción entre factores biológicos (efectos indirectos, susceptibilidad genética, modulación hormonal), metodológicos (medición de la DM y de la exposición ambiental, diseño del estudio, factores confusores) y ambientales (identificación de contaminantes relevantes, interacción entre ellos), los cuales deben abordarse cuidadosamente para obtener resultados más fiables y sólidos. En este contexto, deberían desarrollarse nuevas líneas de investigación que utilicen la DM como biosensor de los efectos ambientales sobre el tejido mamario. En España, disponemos de una alta tasa de participación en los programas de cribado de cáncer de mama, los cuales podrían servir como población diana para nuevos estudios. El uso de esta muestra poblacional permitiría aumentar el tamaño muestral sin necesidad de realizar mamografías adicionales, y desarrollar estudios multicéntricos, mejorando la validez externa de los resultados. Sin embargo, tiene el inconveniente de no incluir a mujeres jóvenes, que son precisamente las que tienden a presentar una mayor DM. Por otra parte, la principal limitación para establecer relaciones causales en la tesis es su naturaleza transversal. Por tanto, también sería útil realizar estudios longitudinales que nos ayuden a identificar los factores que contribuyen a modular la DM a lo largo del tiempo. Asimismo, sería interesante evaluar el efecto de las exposiciones ambientales sobre la DM en etapas vulnerables de la vida de la mujer, como la pubertad, el embarazo o la perimenopausia, periodos en los que el tejido mamario es particularmente sensible a factores externos. También son necesarios estudios que profundicen en el impacto de los contaminantes ambientales sobre los procesos biológicos implicados en la DM, como las vías hormonales, la inflamación crónica o el estrés oxidativo. Finalmente, investigaciones que incorporen tecnologías emergentes, como la inteligencia artificial, y que integren en sus análisis factores genéticos, hormonales y estilos de vida, podrían acelerar el conocimiento de la etiología de la DM y su compleja interacción con los factores ambientales. El objetivo último de estas iniciativas sería mitigar el impacto del cáncer de mama en nuestra sociedad.

En cuanto a la difusión de los resultados de la tesis, he sido primera autora de comunicaciones al congreso de la Sociedad Española de Epidemiología en los años 2022, 2023 y 2024 (ver Anexos 3, 4 y 5, respectivamente), y segunda autora de comunicaciones al congreso de la Sociedad Española de Epidemiología en los años 2023 y 2024 (ver Anexos 6 y 7, respectivamente). Además, una de las comunicaciones recibió el XIV Premio SEE-EASP “Emilio Perea” a las mejores comunicaciones seniors presentadas en el congreso de 2024 (ver Anexo 8).

Por último, cabe destacar que he sido galardonada con el premio para la investigación por personal investigador joven. Edición 2024: “Lola Cuevas”, concedido por la Sociedad Española de Epidemiología, para realizar el proyecto “Nuevos factores de riesgo asociado con la densidad mamográfica en zonas urbanas”, con una duración de 2 años (ver Anexo 9). En este proyecto pretendo continuar con la línea de investigación desarrollada en la tesis, investigando la influencia de diferentes factores de riesgo y determinantes sobre la DM en zonas urbanas: el grado de urbanización del lugar de residencia, la exposición al ruido ambiental y la proximidad a espacios verdes y parques urbanos.

7. CONCLUSIONES / CONCLUSIONS

Conclusión del objetivo general 1 / C*onclusion of the overall objective 1*

1. Las mujeres premenopáusicas trabajadoras del sector agrícola, así como las expuestas a pesticidas, gasolina, compuestos sulfurados volátiles, polvo de animales, polvo de madera, esporas de moho y bacterias de origen no humano mostraron una menor DM.

Premenopausal female agricultural workers, as well as those exposed to pesticides, gasoline, volatile sulfur compounds, animal dust, wood dust, mold spores, and bacteria of non-human origin showed lower MD.

Conclusiones del objetivo general 2 / C*onclusions of the overall objective 2*

2. Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la proximidad residencial a industrias de tratamiento de superficies metálicas y plásticas, de la industria química orgánica, de la industria farmacéutica y del tratamiento de aguas urbanas y una mayor DM en mujeres premenopáusicas.

Statistically significant associations were found between residential proximity to industries belonging to surface treatment of metals and plastic, the organic chemical industry, the pharmaceutical industry, and urban waste-water treatment and higher MD in premenopausal women.

3. Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la proximidad residencial a industrias que emiten amoniaco, diclorometano, etilbenceno y/o fenoles y mayor DM en mujeres premenopáusicas.

Statistically significant associations were found between residential proximity to industries releasing ammonia, dichloromethane, ethylbenzene and/or phenols and higher MD in premenopausal women.

4. Las mujeres premenopáusicas que viven en el entorno de un número creciente de instalaciones industriales presentaron mayor DM.

Premenopausal women living in the vicinity of an increasing number of industrial facilities had higher MD.

5. Se detectó una mayor DM en mujeres premenopáusicas que vivían en el entorno de ciertos *clusters* industriales de la provincia de Madrid.

Higher MD was detected in premenopausal women living in certain industrial clusters in the province of Madrid.

Conclusión del objetivo general 3 / C*onclusion of the overall objective 3*

6. No se encontró asociación entre la exposición residencial a contaminación por tráfico y DM en mujeres premenopáusicas.

No association was found between residential exposure to traffic pollution and MD in premenopausal women.

Conclusiones del objetivo general 4 / C*onclusions of the overall objective 4*

7. No se encontró asociación entre la exposición residencial a contaminantes atmosféricos y la DM en mujeres premenopáusicas.

No association was found between residential exposure to air pollutants and MD in premenopausal women.

8. Sin embargo, las mujeres expuestas a mayores valores de SO_2, $PM_{2,5}$ y O_3 presentaron un mayor riesgo, no estadísticamente significativo, de tener mamas densas. Por el contrario, las mujeres expuestas a mayores valores de NO, NO_2, NO_x y PM_{10} presentaron un menor riesgo, no estadísticamente significativo, de tener mamas densas.

However, women exposed to higher values of SO_2, $PM_{2.5}$, and O_3 presented a higher risk, not statistically significant, of having dense breasts. On the contrary, women exposed to higher values of NO, NO_2, NO_x, and PM_{10} presented a lower risk, not statistically significant, of having dense breasts.

9. Finalmente, no se encontró asociación entre la DM en mujeres premenopáusicas y la exposición residencial al grupo de contaminantes relacionados con la “contaminación por tráfico” y tampoco con el grupo de contaminantes relacionados con la “contaminación natural”.

Finally, no association was found between MD in premenopausal women and residential exposure to the group of pollutants related to “traffic pollution” and neither with the group of pollutants related to “natural pollution”.

8. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar N. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. En: Progress in Molecular Biology and Translational Science. Academic Press; 2017. p. 1-32.

2. Organización Panamericana de la Salud. Cáncer de mama [Internet]. 2024 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama

3. Sherratt MJ, McConnell JC, Streuli CH. Raised mammographic density: causative mechanisms and biological consequences. Breast Cancer Res. diciembre de 2016;18(1):45.

4. Veronesi U, Goldhirsch A, Veronesi P, Gentilini OD, Leonardi MC, editores. Breast Cancer. Innovations in Research and Management. Springer; 2017.

5. European Cancer Information System. Estimaciones de incidencia y mortalidad del cáncer [Internet]. 2022 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://ec.europa.eu/info/index_es

6. European Commission. ECIS - European Cancer Information System [Internet]. 2022 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/index.php

7. Servidor Interactivo de Información Epidemiológica (ARIADNA). Mortalidad Provincial. 2024 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://ariadna.isciii.es/MapaP/

8. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. Int J Biol Sci. 2017;13(11):1387-97.

9. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. The Lancet. 2018;391(10125):1023-75.

10. Cabanes A, Vidal E, Pérez-Gómez B, Aragonés N, López-Abente G, Pollán M. Age-specific breast, uterine and ovarian cancer mortality trends in Spain: Changes from 1980 to 2006. Cancer Epidemiol. octubre de 2009;33(3-4):169-75.

11. REDECAN. La prevalencia del cáncer en España a 31-12-2020 [Internet]. 2021 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://redecan.org/storage/documents/7e2ebf44-6440-4c69-b4e5-bff37d4f5420.pdf

12. AECC. El impacto económico y social del cáncer en España [Internet]. 2020 [citado 1 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.contraelcancer.es/sites/default/files/content-file/Informe-Los-costes-cancer.pdf

13. Lope V, Fermández de Larrea N, Ruiz E, Castelló A, Pérez-Gómez B, Pollán M. Epidemiología del cáncer de mama. En: Manual práctico de oncología - Cáncer de mama. Miguel Martín Jiménez. Amazing Books; 2021.

14. REDECAN. Estimaciones de la incidencia del Cáncer en España, 2023 [Internet]. 2023 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en:

https://redecan.org/storage/documents/02d62122-9adb-4d35-b6d0-551435dbe4ae.pdf

15. Zhu JW, Charkhchi P, Adekunte S, Akbari MR. What Is Known about Breast Cancer in Young Women? Cancers. 22 de marzo de 2023;15(6):1917.

16. Karihtala P, Jääskeläinen A, Roininen N, Jukkola A. Real-world, single-centre prospective data of age at breast cancer onset: focus on survival and reproductive history. BMJ Open. enero de 2021;11(1):e041706.

17. Sociedad Española de Oncología Médica. El cáncer de mama en España: situación actual [Internet]. 2024 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.geicam.org/sala-de-prensa/el-cancer-de-mama-en-espana

18. Freeman HP. Poverty, Culture, and Social Injustice: Determinants of Cancer Disparities. CA Cancer J Clin. 1 de marzo de 2004;54(2):72-7.

19. Lundqvist A, Andersson E, Ahlberg I, Nilbert M, Gerdtham U. Socioeconomic inequalities in breast cancer incidence and mortality in Europe—a systematic review and meta-analysis. Eur J Public Health. octubre de 2016;26(5):804-13.

20. 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. noviembre de 2012;13(11):1141-51.

21. Li H, Sun X, Miller E, Wang Q, Tao P, Liu L, et al. BMI, reproductive factors, and breast cancer molecular subtypes: A case-control study and meta-analysis. J Epidemiol. abril de 2017;27(4):143-51.

22. Qiu R, Zhong Y, Hu M, Wu B. Breastfeeding and Reduced Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Khalaf OI, editor. Comput Math Methods Med. 28 de enero de 2022;2022:1-9.

23. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. J Clin Oncol. 1 de mayo de 2016;34(13):1460-8.

24. 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. 20 de junio de 2017;317(23):2402.

25. 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. octubre de 2016;43(5):528-35.

26. 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. The Lancet. octubre de 2001;358(9291):1389-99.

27. Vasileiou G, Costa MJ, Long C, Wetzler IR, Hoyer J, Kraus C, et al. Breast MRI texture analysis for prediction of BRCA-associated genetic risk. BMC Med Imaging. diciembre de 2020;20(1):86.

28. Li X, Zhang H, Yang H, Song Y, Zhang F, Wang A. Modifiable Risk Factors for Breast Cancer: Insights From Systematic Reviews. Public Health Nurs. 2025;42(2):1060-1071.

29. Makarem N, Chandran U, Bandera EV, Parekh N. Dietary Fat in Breast Cancer Survival. Annu Rev Nutr. 17 de julio de 2013;33(1):319-48.

30. Weiderpass E, Meo M, Vainio H. Risk Factors for Breast Cancer, Including Occupational Exposures. Saf Health Work. marzo de 2011;2(1):1-8.

31. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Kuller LH, Ockene JK, Limacher MC, et al. Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Invasive Breast Cancer. 2006;295(6):629-42.

32. Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, et al. Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2015;175(11):1752-60.

33. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report. Diet, nutrition, physical activity ad breast cancer [Internet]. 2018 [citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2024/10/Breast-cancer-report.pdf

34. Lope V, Toribio MJ, Pérez-Gómez B, Castelló A, Mena-Bravo A, Sierra MÁ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and mammographic density in premenopausal Spanish women. J Steroid Biochem Mol Biol. mayo de 2019;189:101-7.

35. Castelló A, Boldo E, Pérez-Gómez B, Lope V, Altzibar JM, Martín V, et al. Adherence to the Western, Prudent and Mediterranean dietary patterns and breast cancer risk: MCC-Spain study. Maturitas. septiembre de 2017;103:8-15.

36. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case–control EpiGEICAM study. Br J Cancer. septiembre de 2014;111(7):1454-62.

37. Houghton SC, Eliassen H, Tamimi RM, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE. Central Adiposity and Subsequent Risk of Breast Cancer by Menopause Status. JNCI J Natl Cancer Inst. 1 de julio de 2021;113(7):900-8.

38. Kothari C, Diorio C, Durocher F. The Importance of Breast Adipose Tissue in Breast Cancer. Int J Mol Sci. 11 de agosto de 2020;21(16):5760.

39. van den Brandt P, Spiegelman D, Yaun S, Adami H, Beeson L, Folsom A, et al. Pooled Analysis of Prospective Cohort Studies on Height, Weight, and Breast Cancer Risk. Am J Epidemiol. 15 de septiembre de 2000;152(6):514-27.

40. Iyengar NM, Arthur R, Manson JE, Chlebowski RT, Kroenke CH, Peterson L, 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. 1 de febrero de 2019;5(2):155.

41. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. CA Cancer J Clin. septiembre de 2017;67(5):378-97.

42. Chan DSM, Abar L, Cariolou M, Nanu N, Greenwood DC, Bandera EV, et al. World Cancer Research Fund International: Continuous Update Project—systematic literature review and meta-analysis of observational cohort studies on physical activity, sedentary behavior, adiposity, and weight change and breast cancer risk. Cancer Causes Control. noviembre de 2019;30(11):1183-200.

43. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. Lancet Oncol. agosto de 2017;18(8):e457-71.

44. Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. Int J Cancer. mayo de 2015;136(9):2204-9.

45. Dossus L, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Gram IT, Vilier A, Fervers B, et al. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: Results from the EPIC cohort: Breast cancer and smoking in EPIC. Int J Cancer. 15 de abril de 2014;134(8):1871-88.

46. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ. Active Smoking and Breast Cancer Risk: Original Cohort Data and Meta-Analysis. JNCI J Natl Cancer Inst. 17 de abril de 2013;105(8):515-25.

47. Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick ML, et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. BMJ. 1 de marzo de 2011;1(342):d1016-d1016.

48. Suzuki R, Orsini N, Mignone L, Saji S, Wolk A. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status-A meta-analysis of epidemiological studies. Int J Cancer. 7 de diciembre de 2007;122(8):1832-41.

49. Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between Alcohol Consumption and Breast Cancer: A Look at the Evidence. Womens Health. enero de 2015;11(1):65-77.

50. Schutze M, Boeing H, Pischon T, Rehm J, Kehoe T, Gmel G, et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. BMJ. 7 de abril de 2011;7(342):d1584-d1584.

51. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive Factors and Breast Cancer Risk. Do They Differ According to Age at Diagnosis? Breast Cancer Res Treat. marzo de 2002;72(2):107-15.

52. Wu Y, Wang M, Sun W, Li S, Wang W, Zhang D. Age at last birth and risk of developing breast cancer: a meta-analysis. Eur J Cancer Prev. septiembre de 2020;29(5):424-32.

53. 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. The Lancet. 2002;360:187-95.

54. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100A. En 2012.

55. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. N Engl J Med. 7 de diciembre de 2017;377(23):2228-39.

56. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ. 28 de octubre de 2020;28(371):m3873.

57. International Agency for Research on Cancer. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC Monographs [Internet]. 2024 [citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf

58. Hiatt RA, Brody JG. Environmental Determinants of Breast Cancer. Annu Rev Public Health. abril de 2018;39(1):113-33.

59. Rodgers KM, Udesky JO, Rudel RA, Brody JG. Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. Environ Res. enero de 2018;160:152-82.

60. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. Environ Health. diciembre de 2017;16(1):94.

61. Jagai JS, Messer LC, Rappazzo KM, Gray CL, Grabich SC, Lobdell DT. County-level cumulative environmental quality associated with cancer incidence: Environment and Cancer Incidence. Cancer. 1 de agosto de 2017;123(15):2901-8.

62. Ward EM, Germolec D, Kogevinas M, McCormick D, Vermeulen R, Anisimov VN, et al. Carcinogenicity of night shift work. Lancet Oncol. agosto de 2019;20(8):1058-9.

63. Bissell MCS, Kerlikowske K, Sprague BL, Tice JA, Gard CC, Tossas KY, et al. Breast Cancer Population Attributable Risk Proportions Associated with Body Mass Index and Breast Density by Race/Ethnicity and Menopausal Status. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1 de octubre de 2020;29(10):2048-56.

64. Bond-Smith D, Stone J. Methodological Challenges and Updated Findings from a Meta-analysis of the Association between Mammographic Density and Breast Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. enero de 2019;28(1):22-31.

65. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. Lancet Oncol. octubre de 2005;6(10):798-808.

66. 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. JNCI J Natl Cancer Inst. 20 de diciembre de 1989;81(24):1879-86.

67. Pastor-Barriuso R, Ascunce N, Ederra M, Erdozáin N, Murillo A, Alés-Martínez JE, et al. Recalibration of the Gail model for predicting invasive breast cancer risk in Spanish women: a population-based cohort study. Breast Cancer Res Treat. febrero de 2013;138(1):249-59.

68. Spiegelman D, Colditz GA, Hunter D, Hertzmark E. Validation of the Gail et al. Model for Predicting Individual Breast Cancer Risk. JNCI J Natl Cancer Inst. 20 de abril de 1994;86(8):600-7.

69. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. Stat Med. 15 de abril de 2004;23(7):1111-30.

70. Sevdalis A, Deng X, Bandyopadhyay D, McGuire KP. The Value of Tyrer-Cuzick Versus Gail Risk Modeling in Predicting Benefit from Screening MRI in Breast Cancer. Eur J Breast Health. 30 de diciembre de 2022;18(1):79-84.

71. Fundación Instituto Roche. Predicción de riesgo de enfermedad en poblaciones en la era de la medicina personalizada de precisión [Internet]. 2022 [citado 1 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.institutoroche.es/static/archivos/Informes_anticipando_2022_Prediccion_riesgo_DEF.pdf

72. Boyd NF, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Chiarelli A. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. N Engl J Med. 2007;356:227-36.

73. Asociación Española Contra el Cáncer. Anatomía de la mama [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/que-es-cancer-mama

74. Centers for Disease Control and Prevention. Breast Cancer [Internet]. 2023 [citado 1 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.cdc.gov/breast-cancer/about/dense-breasts.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/dense-breasts.htm

75. Yaffe MJ. Mammographic density. Measurement of mammographic density. Breast Cancer Res. junio de 2008;10(3):209.

76. Boyd NF, Martin LJ, Bronskill M, Yaffe MJ, Duric N, Minkin S. Breast Tissue Composition and Susceptibility to Breast Cancer. JNCI J Natl Cancer Inst. 18 de agosto de 2010;102(16):1224-37.

77. Duffy SW, Tabar L, Olsen AH, Vitak B, Allgood PC, Chen THH, et al. Absolute Numbers of Lives Saved and Overdiagnosis in Breast Cancer Screeninq, from a Randomized Trial and from the Breast Screening Programme in England. J Med Screen. marzo de 2010;17(1):25-30.

78. Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Ann Intern Med. 16 de febrero de 2016;164(4):244.

79. Tabár L, Vitak B, Chen THH, Yen AMF, Cohen A, Tot T, et al. Swedish Two-County Trial: Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality during 3 Decades. Radiology. septiembre de 2011;260(3):658-63.

80. Pereira SMP, McCormack VA, Hipwell JH, Record C, Wilkinson LS, Moss SM, et al. Localized Fibroglandular Tissue as a Predictor of Future Tumor Location within the Breast. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1 de agosto de 2011;20(8):1718-25.

81. Nazari SS, Mukherjee P. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. Breast Cancer. mayo de 2018;25(3):259-67.

82. Lee CI, Chen LE, Elmore JG. Risk-based Breast Cancer Screening. Med Clin North Am. julio de 2017;101(4):725-41.

83. Lope V, Pérez-Gómez B, Moreno MP, Vidal C, Salas-Trejo D, Ascunce N, et al. Childhood factors associated with mammographic density in adult women. Breast Cancer Res Treat. diciembre de 2011;130(3):965-74.

84. Ghosh K, Brandt KR, Reynolds C, Scott CG, Pankratz VS, Riehle DL, et al. Tissue composition of mammographically dense and non-dense breast tissue. Breast Cancer Res Treat. enero de 2012;131(1):267-75.

85. Figueroa JD, Pfeiffer RM, Brinton LA, Palakal MM, Degnim AC, Radisky D, et al. Standardized measures of lobular involution and subsequent breast cancer risk among women with benign breast disease: a nested case–control study. Breast Cancer Res Treat. agosto de 2016;159(1):163-72.

86. McKian KP, Reynolds CA, Visscher DW, Nassar A, Radisky DC, Vierkant RA, et al. Novel Breast Tissue Feature Strongly Associated With Risk of Breast Cancer. J Clin Oncol. 10 de diciembre de 2009;27(35):5893-8.

87. Russo J, Hu YF, Yang X, Russo IH. Chapter 1: Developmental, Cellular, and Molecular Basis of Human Breast Cancer. JNCI Monogr. 1 de julio de 2000;2000(27):17-37.

88. Livasy C, Calhoun B. Patología de la mama. En: Reisner H, editor. Un estudio de caso moderno, 2e [Internet]. McGraw-Hill Education.; 2021 [citado 1 de marzo de 2025]. Disponible en: https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3096&sectionid=260741695

89. Ghosh K, Hartmann LC, Reynolds C, Visscher DW, Brandt KR, Vierkant RA, et al. Association Between Mammographic Density and Age-Related Lobular Involution of the Breast. J Clin Oncol. 1 de mayo de 2010;28(13):2207-12.

90. Ginsburg OM, Martin LJ, Boyd NF. Mammographic density, lobular involution, and risk of breast cancer. Br J Cancer. noviembre de 2008;99(9):1369-74.

91. Vachon CM, Brandt KR, Ghosh K, Scott CG, Maloney SD, Carston MJ, et al. Mammographic Breast Density as a General Marker of Breast Cancer Risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1 de enero de 2007;16(1):43-9.

92. Gierach GL, Patel DA, Pfeiffer RM, Figueroa JD, Linville L, Papathomas D, et al. Relationship of Terminal Duct Lobular Unit Involution of the Breast with Area and Volume Mammographic Densities. Cancer Prev Res (Phila Pa). 1 de febrero de 2016;9(2):149-58.

93. Maskarinec G, Ju D, Horio D, Loo LWM, Hernandez BY. Involution of breast tissue and mammographic density. Breast Cancer Res. diciembre de 2016;18(1):128.

94. Figueroa JD, Pfeiffer RM, Patel DA, Linville L, Brinton LA, Gierach GL, et al. Terminal Duct Lobular Unit Involution of the Normal Breast: Implications for Breast Cancer Etiology. J Natl Cancer Inst. octubre de 2014;106(10):dju286.

95. Brisson J, Diorio C, Masse B. Wolfe's Parenchymal Pattern and Percentage of the Breast with Mammographic Densities: Redundant or Complementary Classifications? Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2003;12(8):728-35.

96. Harvey JA, Bovbjerg VE. Quantitative Assessment of Mammographic Breast Density: Relationship with Breast Cancer Risk. Radiology. enero de 2004;230(1):29-41.

97. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast Density and Parenchymal Patterns as Markers of Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1 de junio de 2006;15(6):1159-69.

98. 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. The Breast. diciembre de 2022;66:62-8.

99. Mokhtary A, Karakatsanis A, Valachis A. Mammographic Density Changes over Time and Breast Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers. 25 de septiembre de 2021;13(19):4805.

100. Tran TXM, Kim S, Song H, Lee E, Park B. Association of Longitudinal Mammographic Breast Density Changes with Subsequent Breast Cancer Risk. Radiology. febrero de 2023;306(2):e220291.

101. Engmann NJ, Golmakani MK, Miglioretti DL, Sprague BL, Kerlikowske K, for the Breast Cancer Surveillance Consortium. Population-Attributable Risk Proportion of Clinical Risk Factors for Breast Cancer. JAMA Oncol. 1 de septiembre de 2017;3(9):1228.

102. Vilmun BM, Vejborg I, Lynge E, Lillholm M, Nielsen M, Nielsen MB, et al. Impact of adding breast density to breast cancer risk models: A systematic review. Eur J Radiol. junio de 2020;127:109019.

103. Archer M, Dasari P, Evdokiou A, Ingman WV. Biological Mechanisms and Therapeutic Opportunities in Mammographic Density and Breast Cancer Risk. Cancers. 27 de octubre de 2021;13(21):5391.

104. Huo CW, Chew G, Hill P, Huang D, Ingman W, Hodson L, et al. High mammographic density is associated with an increase in stromal collagen and immune cells within the mammary epithelium. Breast Cancer Res. 4 de junio de 2015;17(1):79.

105. Ironside AJ, Jones JL. Stromal characteristics may hold the key to mammographic density: the evidence to date. Oncotarget. 24 de mayo de 2016;7(21):31550-62.

106. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MRE, et al. Heritability of Mammographic Density, a Risk Factor for Breast Cancer. N Engl J Med. 19 de septiembre de 2002;347(12):886-94.

107. Nguyen TL, Li S, Dowty JG, Dite GS, Ye Z, Nguyen-Dumont T, et al. Familial Aspects of Mammographic Density Measures Associated with Breast Cancer Risk. Cancers. 14 de marzo de 2022;14(6):1483.

108. Ursin G, Lillie EO, Lee E, Cockburn M, Schork NJ, Cozen W, et al. The Relative Importance of Genetics and Environment on Mammographic Density. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1 de enero de 2009;18(1):102-12.

109. Holowko N, Eriksson M, Kuja-Halkola R, Azam S, He W, Hall P, et al. Heritability of Mammographic Breast Density, Density Change, Microcalcifications, and Masses. Cancer Res. 1 de abril de 2020;80(7):1590-600.

110. Chen H, Fan S, Stone J, Thompson DJ, Douglas J, Li S, et al. Genome-wide and transcriptome-wide association studies of mammographic density phenotypes reveal novel loci. Breast Cancer Res. diciembre de 2022;24(1):27.

111. Azam S, Sjölander A, Eriksson M, Gabrielson M, Czene K, Hall P. Determinants of Mammographic Density Change. JNCI Cancer Spectr. 1 de marzo de 2019;3(1):pkz004.

112. Burton A, Maskarinec G, Perez-Gomez B, Vachon C, Miao H, Lajous M, et al. Mammographic density and ageing: A collaborative pooled analysis of cross-sectional data from 22 countries worldwide. Anderson G, editor. PLOS Med. 30 de junio de 2017;14(6):e1002335.

113. Checka CM, Chun JE, Schnabel FR, Lee J, Toth H. The Relationship of Mammographic Density and Age: Implications for Breast Cancer Screening. Am J Roentgenol. marzo de 2012;198(3):W292-5.

114. Kelemen LE, Pankratz VS, Sellers TA, Brandt KR, Wang A, Janney C, et al. Age-specific Trends in Mammographic Density: The Minnesota Breast Cancer Family Study. Am J Epidemiol. 27 de febrero de 2008;167(9):1027-36.

115. Lokate M, Stellato RK, Veldhuis WB, Peeters PHM, van Gils CH. Age-related Changes in Mammographic Density and Breast Cancer Risk. Am J Epidemiol. 1 de julio de 2013;178(1):101-9.

116. Maskarinec G, Pagano I, Lurie G, Kolonel LN. A Longitudinal Investigation of Mammographic Density: The Multiethnic Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. abril de 2006;15(4):732-9.

117. McCormack VA, Perry NM, Vinnicombe SJ, dos Santos Silva I. Changes and tracking of mammographic density in relation to Pike's model of breast tissue aging: a UK longitudinal study. Int J Cancer. 15 de julio de 2010;127(2):452-61.

118. Tran TXM, Moon SG, Kim S, Park B. Association of the Interaction Between Mammographic Breast Density, Body Mass Index, and Menopausal Status With Breast Cancer Risk Among Korean Women. JAMA Netw Open. 23 de diciembre de 2021;4(12):e2139161.

119. Lester SP, Kaur AS, Vegunta S. Association Between Lifestyle Changes, Mammographic Breast Density, and Breast Cancer. The Oncologist. 5 de julio de 2022;27(7):548-54.

120. Ye DM, Yu T. The epidemiologic factors associated with breast density: A review. J Res Med Sci. enero de 2022;27(1):53.

121. Hjerkind KV, Ellingjord-Dale M, Johansson ALV, Aase HS, Hoff SR, Hofvind S, et al. Volumetric Mammographic Density, Age-Related Decline, and Breast Cancer Risk Factors in a National Breast Cancer Screening Program. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2023;27(9):1065-74.

122. Pollán, Pollán M, Lope V, Miranda-García J, García M, Casanova F, et al. Adult weight gain, fat distribution and mammographic density in Spanish pre- and post-

menopausal women (DDM-Spain). Breast Cancer Res Treat. julio de 2012;134(2):823-38.

123. Ghadge AG, Dasari P, Stone J, Thompson EW, Robker RL, Ingman WV. Pubertal mammary gland development is a key determinant of adult mammographic density. Semin Cell Dev Biol. junio de 2021;114:143-58.

124. Ward SV, Burton A, Tamimi RM, Pereira A, Garmendia ML, Pollan M, et al. The association of age at menarche and adult height with mammographic density in the International Consortium of Mammographic Density. Breast Cancer Res. diciembre de 2022;24(1):49.

125. Engmann NJ, Scott C, Jensen MR, Winham SJ, Ma L, Brandt KR, et al. Longitudinal Changes in Volumetric Breast Density in Healthy Women across the Menopausal Transition. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1 de agosto de 2019;28(8):1324-30.

126. Kim EY, Chang Y, Ahn J, Yun JS, Park YL, Park CH, et al. Menopausal Transition, Body Mass Index, and Prevalence of Mammographic Dense Breasts in Middle-Aged Women. J Clin Med. 30 de julio de 2020;9(8):2434.

127. Heller SL, Hudson S, Wilkinson LS. Breast density across a regional screening population: effects of age, ethnicity and deprivation. Br J Radiol. noviembre de 2015;88(1055):20150242.

128. Pike M, Krailo M, Henderson B, Casagrande J, Hoel D. «Hormonal» risk factors, «breast tissue age» and the age-incidence of breast cancer. Nature. 1983;303(5920):767-70.

129. Azam S, Jacobsen KK, Aro AR, Lynge E, Andersen ZJ. Hormone replacement therapy and mammographic density: a systematic literature review. Breast Cancer Res Treat. agosto de 2020;182(3):555-79.

130. Li J, Humphreys K, Eriksson L, Edgren G, Czene K, Hall P. Mammographic Density Reduction Is a Prognostic Marker of Response to Adjuvant Tamoxifen Therapy in Postmenopausal Patients With Breast Cancer. J Clin Oncol. 20 de junio de 2013;31(18):2249-56.

131. Cuzick J, Warwick J, Pinney E, Duffy SW, Cawthorn S, Howell A, et al. Tamoxifen-Induced Reduction in Mammographic Density and Breast Cancer Risk Reduction: A Nested Case-Control Study. JNCI J Natl Cancer Inst. 4 de mayo de 2011;103(9):744-52.

132. Assi V, Warwick J, Cuzick J, Duffy SW. Clinical and epidemiological issues in mammographic density. Nat Rev Clin Oncol. enero de 2012;9(1):33-40.

133. Kocer HB, Menekse E, Turan U, Namdaroglu O, Barca A, Araz L, et al. The Relationship between Mammographic Density and Factors Affecting Breast Cancer Risk. SiSli Etfal Hastan Tip Bul Med Bull Sisli Hosp. 2022;56(1):119-25.

134. Lope V, Pérez-Gómez B, Sánchez-Contador C, Santamariña MC, Moreo P, Vidal C, et al. Obstetric history and mammographic density: a population-based cross-sectional study in Spain (DDM-Spain). Breast Cancer Res Treat. abril de 2012;132(3):1137-46.

135. O'Driscoll J, Burton A, Maskarinec G, Perez-Gomez B, Vachon C, Miao H, et al. Reproductive factors and mammographic density within the International Consortium of Mammographic Density: A cross-sectional study. Breast Cancer Res. 30 de septiembre de 2024;26(1):139.

136. Sung H, Ren J, Li J, Pfeiffer RM, Wang Y, Guida JL, et al. Breast cancer risk factors and mammographic density among high-risk women in urban China. NPJ Breast Cancer. 6 de febrero de 2018;4(1):3.

137. Alexeeff SE, Odo NU, McBride R, McGuire V, Achacoso N, Rothstein JH, et al. Reproductive Factors and Mammographic Density: Associations Among 24,840 Women and Comparison of Studies Using Digitized Film-Screen Mammography and Full-Field Digital Mammography. Am J Epidemiol. 1 de junio de 2019;188(6):1144-54.

138. Ye DM, Bai X, Xu S, Qu N, Zhao N, Zheng Y, et al. Association between breastfeeding, mammographic density, and breast cancer risk: a review. Int Breastfeed J. 16 de septiembre de 2024;19(1):65.

139. García-Arenzana N, Navarrete-Muñoz EM, Lope V, Moreo P, Vidal C, Laso-Pablos S, et al. Calorie intake, olive oil consumption and mammographic density among Spanish women. Int J Cancer. 15 de abril de 2014;134(8):1916-25.

140. Lope V, del Pozo M del P, Criado-Navarro I, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Ruiz E, et al. Serum Phospholipid Fatty Acids and Mammographic Density in Premenopausal Women. J Nutr. 1 de septiembre de 2020;150(9):2419-28.

141. Castelló A, Ascunce N, Salas-Trejo D, Vidal C, Sanchez-Contador C, Santamariña C, et al. Association Between Western and Mediterranean Dietary Patterns and Mammographic Density. Obstet Gynecol. septiembre de 2016;128(3):574-81.

142. Jacobsen KK, Lynge E, Tjønneland A, Vejborg I, von Euler-Chelpin M, Andersen ZJ. Alcohol consumption and mammographic density in the Danish Diet, Cancer and Health cohort. Cancer Causes Control. diciembre de 2017;28(12):1429-39.

143. McBride RB, Fei K, Rothstein JH, Alexeeff SE, Song X, Sakoda LC, et al. Alcohol and Tobacco Use in Relation to Mammographic Density in 23,456 Women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1 de mayo de 2020;29(5):1039-48.

144. Castelló A, Prieto L, Ederra M, Salas-Trejo D, Vidal C, Sánchez-Contador C, et al. Association between the Adherence to the International Guidelines for Cancer Prevention and Mammographic Density. Ahmad A, editor. PLOS ONE. 24 de julio de 2015;10(7):e0132684.

145. Wolfe J. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. Am J Roentgenol. 1 de junio de 1976;126(6):1130-7.

146. Wolfe J. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. Cancer. mayo de 1976;37(5):2486-92.

147. Brentnall AR, Harkness EF, Astley SM, Donnelly LS, Stavrinos P, Sampson S, et al. Mammographic density adds accuracy to both the Tyrer-Cuzick and Gail breast cancer risk models in a prospective UK screening cohort. Breast Cancer Res. diciembre de 2015;17(1):147.

148. Pettersson A, Graff RE, Ursin G, dos Santos Silva I, McCormack V, Baglietto L, et al. Mammographic Density Phenotypes and Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis. J Natl Cancer Inst. mayo de 2014;106(5):dju078.

149. Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Almazán R, Ibáñez J, Ederra M. Cancer screening in Spain. Ann Oncol. mayo de 2010;21:iii43-51.

150. American College of Radiology. BI-RADS® Atlas, 4th ed.; American College of Radiology: Reston, VA, USA. 2003.

151. Posso M, Louro J, Sánchez M, Román M, Vidal C, Sala M, et al. Mammographic breast density: How it affects performance indicators in screening programmes? Eur J Radiol. enero de 2019;110:81-7.

152. He W, Juette A, Denton ERE, Oliver A, Martí R, Zwiggelaar R. A Review on Automatic Mammographic Density and Parenchymal Segmentation. Int J Breast Cancer. 2015;2015:1-31.

153. Bell RJ. Mammographic density and breast cancer screening. Climacteric. 2 de septiembre de 2020;23(5):460-5.

154. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, et al. Quantitative Classification of Mammographic Densities and Breast Cancer Risk: Results From the Canadian National Breast Screening Study. JNCI J Natl Cancer Inst. 3 de mayo de 1995;87(9):670-5.

155. Sala M, Salas D, Belvis F, Sánchez M, Ferrer J, Ibañez J, et al. Reduction in False-Positive Results after Introduction of Digital Mammography: Analysis from Four Population-based Breast Cancer Screening Programs in Spain. Radiology. febrero de 2011;258(2):388-95.

156. Martínez Gómez I, Casals el Busto M, Antón Guirao J, Ruiz Perales F, Llobet Azpitarte R. Estimación semiautomática de la densidad mamaria con DM-Scan. Radiología. septiembre de 2014;56(5):429-34.

157. Llobet R, Pollán M, Antón J, Miranda-García J, Casals M, Martínez I, et al. Semi-automated and fully automated mammographic density measurement and breast cancer risk prediction. Comput Methods Programs Biomed. septiembre de 2014;116(2):105-15.

158. Pollán M, Llobet R, Miranda-García J, Antón J, Casals M, Martínez I, et al. Validation of DM-Scan, a computer-assisted tool to assess mammographic density in full-field digital mammograms. SpringerPlus. diciembre de 2013;2(1):242.

159. Xu H, Jia Y, Sun Z, Su J, Liu QS, Zhou Q, et al. Environmental pollution, a hidden culprit for health issues. Eco-Environ Health. marzo de 2022;1(1):31-45.

160. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, Diver WR, Gapstur SM, Pope CA, et al. Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations. CA Cancer J Clin. noviembre de 2020;70(6):460-79.

161. International Agency for Research on Cancer. Outdoor Air Pollution. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans [Internet]. Vol. 109. 2015. Disponible en: https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Outdoor-Air-Pollution-2015

162. Unger N, Bond TC, Wang JS, Koch DM, Menon S, Shindell DT, et al. Attribution of climate forcing to economic sectors. Proc Natl Acad Sci. 23 de febrero de 2010;107(8):3382-7.

163. Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, Ghissassi FE, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. The carcinogenicity of outdoor air pollution. Lancet Oncol. diciembre de 2013;14(13):1262-3.

164. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. Vol. 100C. 2012.

165. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Inorganic and Organic Lead Compounds. Vol. 87. 2006.

166. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Chemical Agents and Related Occupations. Vol. 100F. 2012.

167. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide (Part 1, Part 2, Part 3). Vol. 71. 1999.

168. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Trichloroethylene, Tetrachloroethylene, and Some Other Chlorinated Agents. Vol. 106. 2014.

169. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals. Vol. 63. 1995.

170. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride and Vinyl Bromide). Vol. 97. 2008.

171. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures. Vol. 92. 2010.

172. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Diesel and gasoline engine exhausts and some nitroarenes. Vol. 105. 2013.

173. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-water. Vol. 101. 2012.

174. IARC Monographs on the Evaluation of, Carcinogenic Risks to Humans. Household Use of Solid Fuels and High-temperature Frying. Vol. 95. 2010.

175. IARC Monographs on the Evaluation of. Personal Habits and Indoor Combustions. Vol. 100E. 2012.

176. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Biphenyls. Vol. 107. 2016.

177. Vilela CLS, Bassin JP, Peixoto RS. Water contamination by endocrine disruptors: Impacts, microbiological aspects and trends for environmental protection. Environ Pollut. abril de 2018;235:546-59.

178. Kavlock RJ, Daston GR, DeRosa C, Gray LE, Kaattari S, Lucier G, et al. Research Needs for the Risk Assessment of Health and Environmental Effects of Endocrine Disruptors: A Report of the U.S. EPA-sponsored Workshop. Environ Health Perspect. 1996;104(4):715-40.

179. Calaf G, Ponce-Cusi R, Aguayo F, Muñoz J, Bleak T. Endocrine disruptors from the environment affecting breast cancer (Review). Oncol Lett. 22 de abril de 2020;20(1):19-32.

180. Desnavailles P, Praud D, Le Provost B, Kobayashi H, Deygas F, Amadou A, et al. Trajectories of long-term exposure to PCB153 and Benzo[a]pyrene (BaP) air pollution and risk of breast cancer. Environ Health. 7 de septiembre de 2024;23(1):72.

181. Rocha PRS, Oliveira VD, Vasques CI, dos Reis PED, Amato AA. Exposure to endocrine disruptors and risk of breast cancer: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. mayo de 2021;161:103330.

182. Siddique S, Kubwabo C, Harris SA. A review of the role of emerging environmental contaminants in the development of breast cancer in women. Emerg Contam. diciembre de 2016;2(4):204-19.

183. Ugalde-Resano R, Gamboa-Loira B, Mérida-Ortega A, Rincón-Rubio A, Flores-Collado G, Piña-Pozas M, et al. Biological concentrations of DDT metabolites and breast cancer risk: an updated systematic review and meta-analysis. Rev Env Health. 9 de diciembre de 2024;40(1):225-236.

184. Clemons JH, Allan LM, Marvin CH, Wu Z, McCarry BE, Bryant DW, et al. Evidence of Estrogen- and TCDD-Like Activities in Crude and Fractionated Extracts of PM_{10} Air Particulate Material Using in Vitro Gene Expression Assays. Environ Sci Technol. 1 de junio de 1998;32(12):1853-60.

185. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocr Rev. 1 de junio de 2009;30(4):293-342.

186. Binder AM, Corvalan C, Pereira A, Calafat AM, Ye X, Shepherd J, et al. Prepubertal and Pubertal Endocrine-Disrupting Chemical Exposure and Breast Density among Chilean Adolescents. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018;27(12):1491-9.

187. Rusiecki JA, Denic-Roberts H, Byrne C, Cash J, Raines CF, Brinton LA, et al. Serum concentrations of DDE, PCBs, and other persistent organic pollutants and mammographic breast density in Triana, Alabama, a highly exposed population. Environ Res. marzo de 2020;182:109068.

188. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Hedman CJ, Wang J, Hemming JD, Hampton JM, et al. Circulating serum xenoestrogens and mammographic breast density. Breast Cancer Res. junio de 2013;15(3):R45.

189. White AJ, Weinberg CR, O'Meara ES, Sandler DP, Sprague BL. Airborne metals and polycyclic aromatic hydrocarbons in relation to mammographic breast density. Breast Cancer Res. diciembre de 2019;21(1):24.

190. Barker D. EDITORIAL: The developmental origins of adult disease. Eur J Epidemiol. 2003;18(8):733-6.

191. Wan MLY, Co VA, El-Nezami H. Endocrine disrupting chemicals and breast cancer: a systematic review of epidemiological studies. Crit Rev Food Sci Nutr. 29 de agosto de 2022;62(24):6549-76.

192. Di Nisio A, Foresta C. Water and soil pollution as determinant of water and food quality/contamination and its impact on male fertility. Reprod Biol Endocrinol. diciembre de 2019;17(1):4.

193. Olea N, Fernandez Cabrera MF. Xenoestrógenos y cáncer de mama. En: Díaz-Faes, J. y Ruibal, A. (eds.) Cáncer de mama: avances en diagnóstico, tratamiento e investigación. [Internet]. León: Fundación de Estudios Mastológicos; 2006. 319-332 p. Disponible en: https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/24901/Xenoestrogenos.pdf?sequence=1

194. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental Origins of Disease Paradigm: A Mechanistic and Evolutionary Perspective. Pediatr Res. septiembre de 2004;56(3):311-7.

195. Grün F, Blumberg B. Environmental Obesogens: Organotins and Endocrine Disruption via Nuclear Receptor Signaling. Endocrinology. 1 de junio de 2006;147(6):s50-5.

196. Heindel JJ, Levin E. Developmental origins and environmental influences—Introduction. Birt Defects Res A Clin Mol Teratol. julio de 2005;73(7):469-469.

197. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. Endocr Rev. 1 de diciembre de 2015;36(6):E1-150.

198. Heindel JJ, Howard S, Agay-Shay K, Arrebola JP, Audouze K, Babin PJ, et al. Obesity II: Establishing causal links between chemical exposures and obesity. Biochem Pharmacol. mayo de 2022;199:115015.

199. Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico. Reglamento REACH [Internet]. 2007 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/productos-quimicos/reglamento-reach/

200. Demeneix B, Slama R. Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection [Internet]. European Union; 2019 [citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/noticias/2019/Disruptores_endocrinos.pdf

201. Lecomte S, Habauzit D, Charlier T, Pakdel F. Emerging Estrogenic Pollutants in the Aquatic Environment and Breast Cancer. Genes. 15 de septiembre de 2017;8(9):229.

202. Bergman Å, Heindel JJ, Kasten T, Kidd KA, Jobling S, Neira M, et al. The Impact of Endocrine Disruption: A Consensus Statement on the State of the Science. Environ Health Perspect. abril de 2013;121(4):A104-6.

203. Andersen ZJ, Stafoggia M, Weinmayr G, Pedersen M, Galassi C, Jørgensen JT, et al. Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Incidence of

Postmenopausal Breast Cancer in 15 European Cohorts within the ESCAPE Project. Environ Health Perspect. 3 de octubre de 2017;125(10):107005.

204. Gabet S, Lemarchand C, Guénel P, Slama R. Breast Cancer Risk in Association with Atmospheric Pollution Exposure: A Meta-Analysis of Effect Estimates Followed by a Health Impact Assessment. Environ Health Perspect. mayo de 2021;129(5):057012.

205. Tippila J, Wah NLS, Akbar KA, Bhummaphan N, Wongsasuluk P, Kallawicha K. Ambient Air Pollution Exposure and Breast Cancer Risk Worldwide: A Systematic Review of Longitudinal Studies. Int J Environ Res Public Health. 23 de diciembre de 2024;21(12):1713.

206. White A. Growing Evidence for the Role of Air Pollution in Breast Cancer Development. 2025;43(3):244-7.

207. Zeinomar N, Oskar S, Kehm RD, Sahebzeda S, Terry MB. Environmental exposures and breast cancer risk in the context of underlying susceptibility: A systematic review of the epidemiological literature. Environ Res. agosto de 2020;187:109346.

208. Cheng I, Tseng C, Wu J, Yang J, Conroy SM, Shariff-Marco S, et al. Association between ambient air pollution and breast cancer risk: The multiethnic cohort study. Int J Cancer. febrero de 2020;146(3):699-711.

209. Le Provost B, Parent MÉ, Villeneuve PJ, Waddingham CM, Brook JR, Lavigne E, et al. Residential exposure to ambient fine particulate matter (PM2.5) and nitrogen dioxide (NO2) and incident breast cancer among young women in Ontario, Canada. Cancer Epidemiol. octubre de 2024;92:102606.

210. Poulsen AH, Hvidtfeldt UA, Sørensen M, Pedersen JE, Ketzel M, Brandt J, et al. Air pollution with NO2, PM2.5, and elemental carbon in relation to risk of breast cancer– a nationwide case-control study from Denmark. Environ Res. enero de 2023;216:114740.

211. Zhang Z, Yan W, Chen Q, Zhou N, Xu Y. The relationship between exposure to particulate matter and breast cancer incidence and mortality: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). diciembre de 2019;98(50):e18349.

212. Agencia Europea de Medio Ambiente. Fuentes de la contaminación del agua [Internet]. 2024 [citado 1 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.eea.europa.eu/es/help/preguntas-frecuentes/cuales-son-las-principales-fuentes#:~:text=Las%20principales%20fuentes%20de%20contaminaci%C3%B3n,(a%20trav%C3%A9s%20del%20aire

213. Clara M, Kreuzinger N, Strenn B, Gans O, Kroiss H. The solids retention time—a suitable design parameter to evaluate the capacity of wastewater treatment plants to remove micropollutants. Water Res. enero de 2005;39(1):97-106.

214. King OC, van de Merwe JP, McDonald JA, Leusch FD. Concentrations of levonorgestrel and ethinylestradiol in wastewater effluents: Is the progestin also cause for concern? Environ Toxicol Chem. junio de 2016;35(6):1378-85.

215. Chaparro Leal LT, Guney M, Zagury GJ. In vitro dermal bioaccessibility of selected metals in contaminated soil and mine tailings and human health risk characterization. Chemosphere. abril de 2018;197:42-9.

216. Khan A, Khan S, Khan MA, Qamar Z, Waqas M. The uptake and bioaccumulation of heavy metals by food plants, their effects on plants nutrients, and associated health risk: a review. Environ Sci Pollut Res. septiembre de 2015;22(18):13772-99.

217. Agència de Residus de Catalunya. Causas de la Contaminación del Suelo [Internet]. 2010 [citado 1 de marzo de 2025]. Disponible en: https://residus.gencat.cat/es/ambits_dactuacio/sols_contaminats/causes_i_efectes_de_la_contaminacio_del_sol/causes_de_la_contaminacio_del_sol/

218. Consejería de Transición Ecológica y Energía. Principales contaminantes del suelo [Internet]. 2024 [citado 1 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.gobiernodecanarias.org/medioambiente/materias/calidad-del-suelo/suelos-contaminados/principales_contaminantes/

219. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. La contaminación del suelo: una realidad oculta [Internet]. 2019 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.fao.org/3/i9183es/i9183es.pdf

220. Organización Mundial de la Salud. Salud de los trabajadores: proyecto de plan de acción mundial [Internet]. 2007 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB120/B120_28Rev1-sp.pdf

221. Loomis D, Guha N, Hall AL, Straif K. Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs. Occup Environ Med. agosto de 2018;75(8):593-603.

222. Purdue MP, Hutchings SJ, Rushton L, Silverman DT. The proportion of cancer attributable to occupational exposures. Ann Epidemiol. marzo de 2015;25(3):188-92.

223. Kogevinas M. El coste del cáncer laboral en España. Rev Esp Salud Pública. abril de 2012;86(2):125-6.

224. Kim J, Harper A, McCormarck V, Sung H, Houssami N, Morgan E, et al. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. Nat Med. 2025.

225. Engel C, Sharima Rasanayagam M, Gray JM, Rizzo J. Work and Female Breast Cancer: The State of the Evidence, 2002–2017. NEW Solut J Environ Occup Health Policy. mayo de 2018;28(1):55-78.

226. Fenga C. Occupational exposure and risk of breast cancer. Biomed Rep. marzo de 2016;4(3):282-92.

227. Teglia F, Collatuzzo G, Boffetta P. Occupational Cancers among Employed Women: A Narrative Review. Cancers. 20 de febrero de 2023;15(4):1334.

228. Goldberg MS, Labreche F. Occupational risk factors for female breast cancer: a review. Occup Environ Med. 1 de marzo de 1996;53(3):145-56.

229. Pollán M, Gustavsson P. High-risk occupations for breast cancer in the Swedish female working population. Am J Public Health. junio de 1999;89(6):875-81.

230. García-Pérez J, Pollán M, Pérez-Gómez B, González-Sánchez M, Cortés Barragán RA, Maqueda Blasco J, et al. Occupation and mammographic density: A population-based study (DDM-Occup). Environ Res. noviembre de 2017;159:355-61.

231. Li T, Li J, Dai M, Ren J, Zhang H, Mi Z, et al. Mammographic density and associated predictive factors for Chinese women. Breast J. mayo de 2018;24(3):444-5.

232. Lope V, García-Pérez J, Pérez-Gómez B, Pedraza-Flechas AM, Alguacil J, González-Galarzo MC, et al. Occupational exposures and mammographic density in Spanish women. Occup Environ Med. febrero de 2018;75(2):124-31.

233. El-Zaemey S, Fritschi L, Heyworth J, Boyle T, Saunders C, Wylie E, et al. No association between night shiftwork and mammographic density. Occup Environ Med. agosto de 2020;77(8):564-7.

234. Peplonska B, Bukowska A, Sobala W, Reszka E, Gromadzinska J, Wasowicz W, et al. Rotating Night Shift Work and Mammographic Density. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1 de julio de 2012;21(7):1028-37.

235. Pedraza-Flechas AM, Lope V, Sánchez-Contador C, Santamariña C, Pedraz-Pingarrón C, Moreo P, et al. High Mammographic Density in Long-Term Night-Shift Workers: DDM-Spain/Var-DDM. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. junio de 2017;26(6):905-13.

236. García-Pérez J, Lope V, Pérez-Gómez B, Molina AJ, Tardón A, Díaz Santos MA, et al. Risk of breast cancer and residential proximity to industrial installations: New findings from a multicase-control study (MCC-Spain). Environ Pollut. junio de 2018;237:559-68.

237. Ministerio de Industria, Comercio y Turismo. Estructura y Dinámica empresarial en España [Internet]. 2023 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://industria.gob.es/es-es/estadisticas/Estadisticas_Territoriales/Estructura-Dinamica-Empresarial-2022.pdf

238. Cambra K, Martinez-Rueda T, Alonso-Fustel E, Cirarda FB, Ibanez B, Esnaola S, et al. Mortality in small geographical areas and proximity to air polluting industries in the Basque Country (Spain). Occup Environ Med. 1 de febrero de 2011;68(2):140-7.

239. Madrigal JM, Pruitt CN, Fisher JA, Liao LM, Graubard BI, Gierach GL, et al. Carcinogenic industrial air pollution and postmenopausal breast cancer risk in the National Institutes of Health AARP Diet and Health Study. Environ Int. septiembre de 2024;191:108985.

240. Ish JL, Madrigal JM, Pearce JL, Keil AP, Fisher JA, Jones RR, et al. Industrial air emissions and breast cancer incidence in a United States-wide prospective cohort. Epidemiology. 24 de enero de 2025.

241. European Environment Agency. European Industrial Emissions Portal [Internet]. 2022 [citado 1 de marzo de 2025]. Disponible en: https://industry.eea.europa.eu/

242. García-Pérez J, Boldo E, Ramis R, Pollán M, Pérez-Gómez B, Aragonés N, et al. Description of industrial pollution in Spain. BMC Public Health. diciembre de 2007;7(1):40.

243. Sasia I, Bueno G, Etxano I. Amalur EIS: a system for calculating the environmental impacts of industrial sites from E-PRTR records. Environ Monit Assess. 11 de enero de 2025;197(2):163.

244. Fernández-Navarro P, García-Pérez J, Ramis R, Boldo E, López-Abente G. Industrial pollution and cancer in Spain: An important public health issue. Environ Res. noviembre de 2017;159:555-63.

245. García-Pérez J, Pérez-Abad N, Lope V, Castelló A, Pollán M, González-Sánchez M, et al. Breast and prostate cancer mortality and industrial pollution. Environ Pollut. julio de 2016;214:394-9.

246. Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico. Registro de Emisiones y Fuentes Contaminantes: PRTR [Internet]. [citado 15 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/sostenibilidad-industrial/registro-de-emisiones-y-fuentes-contaminantes-prtr.html

247. Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico. ¿Cómo funciona PRTR-España? [Internet]. 2024 [citado 1 de marzo de 2025]. Disponible en: https://prtr-es.es/conozca/Como-funciona-PRTREspana-1023062012.html

248. Organización Mundial de la Salud. Contaminación atmosférica [Internet]. 2023 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/air-pollution#tab=tab_1

249. World Health Organization. What are the WHO Air quality guidelines? [Internet]. 2021 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/what-are-the-who-air-quality-guidelines

250. NSW Health. Outdoor Air Pollution [Internet]. 2022 [citado 1 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.health.nsw.gov.au/environment/air/Pages/outdoor-air-pollution.aspx

251. Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente. Análisis de la calidad del aire en España [Internet]. 2015 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/libroaire2015_tcm30-187887.pdf

252. Dirección General de sostenibilidad y Control Ambiental. Calidad del aire. Madrid 2023 [Internet]. 2023 [citado 1 de marzo de 2025]. Disponible en: https://airedemadrid.madrid.es/UnidadesDescentralizadas/Sostenibilidad/CalidadAire/Publicaciones/Memorias_anuales/Ficheros/MEMORIA_2023_01.pdf

253. He H di, Gao HO. Particulate matter exposure at a densely populated urban traffic intersection and crosswalk. Environ Pollut. enero de 2021;268:115931.

254. Rojano R, Arregoces H, Restrepo G. Composición Elemental y Fuentes de Origen de Partículas Respirables (PM10) y Partículas Suspendidas Totales (PST) en el Área Urbana de la Ciudad de Riohacha, Colombia. Inf Tecnológica. 2014;25(6):3-12.

255. Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente. Elaboración de Recomendaciones asociadas a la Calidad del Aire. Respuesta y desarrollo de la Medida 4 Info presente en el Plan Nacional del Aire 2017-2019 (Plan Aire II)

[Internet]. 2019 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/PLAN_AIRE_Medida_4_19_12_27.pdf

256. Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico. Índice Nacional de Calidad del Aire en España [Internet]. 2022 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://funcionpublica.digital.gob.es/dam/es/portalsefp/gobernanza-publica/calidad/reconocimiento/premios/premiosXV/SE_Medio_Ambiente_Indice_Nacional_Calidad_Aire_Espania.pdf.pdf

257. Mills PK, Abbey D, Beeson WL, Petersen F. Ambient Air Pollution and Cancer in California Seventh-day Adventists. Arch Environ Health Int J. 1 de octubre de 1991;46(5):271-80.

258. Guo Q, Wang X, Gao Y, Zhou J, Huang C, Zhang Z, et al. Relationship between particulate matter exposure and female breast cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. Int Arch Occup Environ Health. febrero de 2021;94(2):191-201.

259. Wang R, Wang P, Zhou Y, Wang Y, Xu C, Wang Z, et al. Association between long-term ambient air pollution exposure and the incidence of breast cancer: A meta-analysis based on updated evidence. Ecotoxicol Environ Saf. enero de 2025;289:117472.

260. Gamboa-Loira B, López-Carrillo L, Mar-Sánchez Y, Stern D, Cebrián ME. Epidemiologic evidence of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Chemosphere. marzo de 2022;290:133237.

261. Praud D, Deygas F, Amadou A, Bouilly M, Turati F, Bravi F, et al. Traffic-Related Air Pollution and Breast Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Cancers. 1 de febrero de 2023;15(3):927.

262. Keramatinia A, Hassanipour S, Nazarzadeh M, Wurtz M, Monfared AB, Khayyamzadeh M, et al. Correlation Between Nitrogen Dioxide as an Air Pollution Indicator and Breast Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 5 de febrero de 2016;17(1):419-24.

263. Wei W, Wu BJ, Wu Y, Tong ZT, Zhong F, Hu CY. Association between long-term ambient air pollution exposure and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Environ Sci Pollut Res. noviembre de 2021;28(44):63278-96.

264. DuPre NC, Hart JE, Bertrand KA, Kraft P, Laden F, Tamimi RM. Residential particulate matter and distance to roadways in relation to mammographic density: results from the Nurses' Health Studies. Breast Cancer Res. diciembre de 2017;19(1):124.

265. Huynh S, von Euler-Chelpin M, Raaschou-Nielsen O, Hertel O, Tjønneland A, Lynge E, et al. Long-term exposure to air pollution and mammographic density in the Danish Diet, Cancer and Health cohort. Environ Health. diciembre de 2015;14(1):31.

266. Yaghjyan L, Arao R, Brokamp C, O'Meara ES, Sprague BL, Ghita G, et al. Association between air pollution and mammographic breast density in the Breast Cancer Surveilance Consortium. Breast Cancer Res. diciembre de 2017;19(1):36.

267. Eslami B, Alipour S, Omranipour R, Naddafi K, Naghizadeh MM, Shamsipour M, et al. Air pollution exposure and mammographic breast density in Tehran, Iran: a cross-sectional study. Environ Health Prev Med. 2022;27(0):28-28.

268. Ministerio de Hacienda. Sede Electrónica del Catastro [Internet]. 2025 [citado 2 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www1.sedecatastro.gob.es/Cartografia/mapa.aspx?buscar=S

269. Vioque J, Navarrete-Muñoz EM, Gimenez-Monzó D, García-de-la-Hera M, Granado F, Young IS, et al. Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire among pregnant women in a Mediterranean area. Nutr J. diciembre de 2013;12(1):26.

270. Beltsville Human Nutrition Research Center. Composition of Foods Raw, Processed, Prepared USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 21 [Internet]. 2008 [citado 1 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.ars.usda.gov/ARSUserFiles/80400535/DATA/sr21/sr21_doc.pdf

271. Centre d'Ensenyament de Nutrició Humana i Dietètica. Tablas de composición de alimentos por medidas caseras de consumo habitual en España. 1ª. McGraw-Hill; 2008. 297 p.

272. Griguol Chulich V, León-Camacho M, Vicario Romero I. Contenido En Acidos Grasos Trans de las Margarinas: Evolución en las Últimas Décadas y Tendencias Actuales. ALAN. 2005;55(4):367-74.

273. Vicario I, Griguol V, León-Camacho M. Multivariate Characterization of the Fatty Acid Profile of Spanish Cookies and Bakery Products. J Agric Food Chem. 2003;51(1):134-9.

274. Chasan-Taber L, Bianca Erickson J, Nasca PC, Chasan-Taber S, Freedson PS. Validity and reproducibility of a physical activity questionnaire in women: Med Sci Sports Exerc. junio de 2002;34(6):987-92.

275. Ainsworth B, Haskell W, Hermann S, Meckes N, Bassett D, Tudor-Locke C, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: A Second Update of Codes and MET Values. Yearb Sports Med. enero de 2012;2012:126-7.

276. MatEmEsp. MatEmEsp, matriz empleo-exposición española [Internet]. 2013 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://matemesp.upf.edu/

277. Kauppinen T, Toikkanen J, Pukkala E. From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: A new job-exposure matrix. Am J Ind Med. abril de 1998;33(4):409-17.

278. Fevotte. Matgéné: A Program to Develop Job-Exposure Matrices in the General Population in France. Ann Occup Hyg. 15 de septiembre de 2011;55(8):865-78.

279. García AM, González-Galarzo MC, Kauppinen T, Delclos GL, Benavides FG. A job-exposure matrix for research and surveillance of occupational health and safety in Spanish workers: MatEmESp: Spanish Job-Exposure Matrix (MatEmESp). Am J Ind Med. octubre de 2013;56(10):1226-38.

280. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Límites de Exposición Profesional para Agentes Químicos en España, 2012 [Internet]. 2012 [citado 12 de

marzo de 2025]. Disponible en: https://www.insst.es/documents/d/portal-insst/limites-de-exposicion-profesional-para-agentes-quimicos-2012

281. Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto demográfico. Registro Estatal de Emisiones y Fuentes Contaminantes [Internet]. 2022 [citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: https://prtr-es.es/conozca/antecedentes-1022062012.html#:~:text=En%20mayo%20de%202003%2C%20en,de%20ese%20tipo%20de%20registros

282. García-Pérez J, Fernández de Larrea-Baz N, Lope V, Domínguez-Castillo A, Espinosa A, Dierssen-Sotos T, et al. Risk of prostate cancer in the proximity of industrial installations: A multicase-control study in Spain (MCC-Spain). Sci Total Environ. octubre de 2024;946:174347.

283. García-Pérez J, Gómez-Barroso D, Tamayo-Uria I, Ramis R. Methodological approaches to the study of cancer risk in the vicinity of pollution sources: the experience of a population-based case–control study of childhood cancer. Int J Health Geogr. diciembre de 2019;18(1):12.

284. Ayuntamiento de Madrid. Tráfico. Intensidad media diaria anual por tramos [Internet]. 2023 [citado 1 de marzo de 2025]. Disponible en: https://datos.madrid.es/portal/site/egob/menuitem.c05c1f754a33a9fbe4b2e4b284f1a5a0/?vgnextoid=4a2e4207bb864410VgnVCM1000000b205a0aRCRD&vgnextchannel=374512b9ace9f310VgnVCM100000171f5a0aRCRD

285. Consejería de Transportes, Infraestructuras y Viviendas. Tráfico 2013 [Internet]. 2013 [citado 1 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/img/locomocion/dossier2013_1.pdf

286. Puett RC, Hart JE, Yanosky JD, Spiegelman D, Wang M, Fisher JA, et al. Particulate Matter Air Pollution Exposure, Distance to Road, and Incident Lung Cancer in the Nurses' Health Study Cohort. Environ Health Perspect. septiembre de 2014;122(9):926-32.

287. Comunidad de Madrid. Calidad del Aire [Internet]. 2024 [citado 1 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/servicios/urbanismo-medio-ambiente/calidad-aire

288. Consejería de Medio Ambiente, Agricultura e Interior. Red de Calidad del Aire de la Comunidad de Madrid [Internet]. 2024 [citado 2 de marzo de 2025]. Disponible en: https://gestiona.comunidad.madrid/azul_internet/html/web/3.htm?ESTADO_MENU=3

289. Ayuntamiento de Madrid. Calidad del aire. Estaciones de control [Internet]. 2024 [citado 1 de marzo de 2025]. Disponible en: https://datos.madrid.es/portal/site/egob/menuitem.c05c1f754a33a9fbe4b2e4b284f1a5a0/?vgnextoid=9e42c176313eb410VgnVCM1000000b205a0aRCRD&vgnextchannel=374512b9ace9f310VgnVCM100000171f5a0aRCRD&vgnextfmt=default

290. Kumar A, Mishra RK, Sarma K. Mapping spatial distribution of traffic induced criteria pollutants and associated health risks using kriging interpolation tool in Delhi. J Transp Health. septiembre de 2020;18:100879.

291. Núñez-Alonso D, Pérez-Arribas LV, Manzoor S, Cáceres JO. Statistical Tools for Air Pollution Assessment: Multivariate and Spatial Analysis Studies in the Madrid Region. J Anal Methods Chem. 10 de febrero de 2019;2019:1-9.

292. Wackernagel H. Ordinary Kriging. Mulivar. Springer, Berlin, Heidelberg. 1995;74-81.

293. Hair Jr., Hair J. F., Black W.C., Babin B.J., Anderson R. E. Multivariate Data Analysis. 8th ed. Cengage Learning EMEA; 2019. 813 p.

294. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. J R Stat Soc Ser B Methodol. enero de 1995;57(1):289-300.

295. WHO/UNEP. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012 [Internet]. 2013 [citado 17 de marzo de 2025]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/78102

296. Gonçalves S, White H. Bootstrap Standard Error Estimates for Linear Regression. J Am Stat Assoc. septiembre de 2005;100(471):970-9.

297. Yang KJ, Lee J, Park HL. Organophosphate Pesticide Exposure and Breast Cancer Risk: A Rapid Review of Human, Animal, and Cell-Based Studies. Int J Environ Res Public Health. 13 de julio de 2020;17(14):5030.

298. Diorio C, Dumas I, Sandanger TM, Ayotte P. Levels of Circulating Polychlorinated Biphenyls and Mammographic Breast Density. Anticancer Res. 2013;12:5483-9.

299. Sousa S, Maia ML, Delerue-Matos C, Calhau C, Domingues VF. The role of adipose tissue analysis on Environmental Pollutants Biomonitoring in women: The European scenario. Sci Total Environ. febrero de 2022;806:150922.

300. Jiang F, Peng Y, Sun Q. Pesticides exposure induced obesity and its associated diseases: recent progress and challenges. J Future Foods. junio de 2022;2(2):119-24.

301. Pollán M, Gustavsson P, Floderus B. Breast cancer, occupation, and exposure to electromagnetic fields among Swedish men. Am J Ind Med. marzo de 2001;39(3):276-85.

302. Teitelbaum SL, Britton JA, Gammon MD, Schoenberg JB, Brogan DJ, Coates RJ, et al. Occupation and breast cancer in women 20-44 years of age (United States). Cancer Causes Control CCC. septiembre de 2003;14(7):627-37.

303. Zheng T, Holford TR, Taylor Mayne S, Luo J, Hansen Owens P, Hoar Zahm S, et al. A case-control study of occupation and breast-cancer risk in Connecticut. J Cancer Epidemiol Prev. 2002;7(1):3-11.

304. Snedeker SM. Chemical Exposures in the Workplace: Effect on Breast Cancer Risk among Women. AAOHN J. junio de 2006;54(6):270-81.

305. Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi FE, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. Lancet Oncol. diciembre de 2007;8(12):1065-6.

306. Ministerio de Transportes, Movilidad y Agenda Urbana. Movilidad Urbana y Metropolitana: Un gran reto de las ciudades del siglo XXI [Internet]. 2020 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://otle.transportes.gob.es/recursos_otle/monografico_otle_2019_movilidad_urbana_y_metropolitana_1.pdf

307. Bauleo L, Bucci S, Antonucci C, Sozzi R, Davoli M, Forastiere F, et al. Long-term exposure to air pollutants from multiple sources and mortality in an industrial area: a cohort study. Occup Environ Med. enero de 2019;76(1):48-57.

308. Ortega-García JA, López-Hernández FA, Cárceles-Álvarez A, Fuster-Soler JL, Sotomayor DI, Ramis R. Childhood cancer in small geographical areas and proximity to air-polluting industries. Environ Res. julio de 2017;156:63-73.

309. Peters A, Nawrot TS, Baccarelli AA. Hallmarks of environmental insults. Cell. marzo de 2021;184(6):1455-68.

310. Rahman MM, Alam K, Velayutham E. Is industrial pollution detrimental to public health? Evidence from the world's most industrialised countries. BMC Public Health. diciembre de 2021;21(1):1175.

311. Rajagopalan S, Landrigan PJ. Pollution and the Heart. Longo DL, editor. N Engl J Med. 11 de noviembre de 2021;385(20):1881-92.

312. Siddique HMA, Kiani AK. Industrial pollution and human health: evidence from middle-income countries. Environ Sci Pollut Res. abril de 2020;27(11):12439-48.

313. Pan SY, Morrison H, Gibbons L, Zhou J, Wen SW, DesMeules M, et al. Breast Cancer Risk Associated With Residential Proximity to Industrial Plants in Canada. J Occup Environ Med. mayo de 2011;53(5):522-9.

314. VoPham T, Bertrand KA, Jones RR, Deziel NC, DuPré NC, James P, et al. Dioxin exposure and breast cancer risk in a prospective cohort study. Environ Res. julio de 2020;186:109516.

315. Emaus MJ, Bakker MF, Beelen RMJ, Veldhuis WB, Peeters PHM, van Gils CH. Degree of urbanization and mammographic density in Dutch breast cancer screening participants: results from the EPIC-NL cohort. Breast Cancer Res Treat. diciembre de 2014;148(3):655-63.

316. Schilirò T, Pignata C, Rovere R, Fea E, Gilli G. The endocrine disrupting activity of surface waters and of wastewater treatment plant effluents in relation to chlorination. Chemosphere. abril de 2009;75(3):335-40.

317. Torretta V. PAHs in wastewater: removal efficiency in a conventional wastewater treatment plant and comparison with model predictions. Environ Technol. abril de 2012;33(8):851-5.

318. Wang C, Wang Y, Kiefer F, Yediler A, Wang Z, Kettrup A. Ecotoxicological and chemical characterization of selected treatment process effluents of municipal sewage treatment plant. Ecotoxicol Environ Saf. octubre de 2003;56(2):211-7.

319. Schiliró T, Pignata C, Fea E, Gilli G. Toxicity and Estrogenic Activity of a Wastewater Treatment Plant in Northern Italy. Arch Environ Contam Toxicol. octubre de 2004;47(4):456-62.

320. Nasri E, Machreki M, Beltifa A, Aroui S, Ghorbel A, Saad A, et al. Cytotoxic effects of seven Tunisian hospital wastewaters on the proliferation of human breast cancer cell line MDA-231: correlation with their chemical characterization. Environ Sci Pollut Res. septiembre de 2017;24(25):20422-8.

321. Batyrova G, Umarova G, Kononets V, Salmagambetova G, Zinalieva A, Saparbayev S. Air pollution emissions are associated with incidence and prevalence of breast cancer in the Aktobe region of western Kazakhstan. Georgian Med News. 2021;12:135-40.

322. Cheng I, Yang J, Tseng C, Wu J, Conroy SM, Shariff-Marco S, et al. Outdoor ambient air pollution and breast cancer survival among California participants of the Multiethnic Cohort Study. Environ Int. marzo de 2022;161:107088.

323. Fenton SE. Endocrine-Disrupting Compounds and Mammary Gland Development: Early Exposure and Later Life Consequences. Endocrinology. junio de 2006;147(6):s18-24.

324. Mandrup KR, Johansson HKL, Boberg J, Pedersen AS, Mortensen MS, Jørgensen JS, et al. Mixtures of environmentally relevant endocrine disrupting chemicals affect mammary gland development in female and male rats. Reprod Toxicol. julio de 2015;54:47-57.

325. Brophy JT, Keith MM, Watterson A, Park R, Gilbertson M, Maticka-Tyndale E, et al. Breast cancer risk in relation to occupations with exposure to carcinogens and endocrine disruptors: a Canadian case–control study. Environ Health. diciembre de 2012;11(1):87.

326. Thompson D, Kriebel D, Quinn MM, Wegman DH, Eisen EA. Occupational exposure to metalworking fluids and risk of breast cancer among female autoworkers. Am J Ind Med. febrero de 2005;47(2):153-60.

327. Anliker S, Loos M, Comte R, Ruff M, Fenner K, Singer H. Assessing Emissions from Pharmaceutical Manufacturing Based on Temporal High-Resolution Mass Spectrometry Data. Environ Sci Technol. 7 de abril de 2020;54(7):4110-20.

328. Belkhir L, Elmeligi A. Carbon footprint of the global pharmaceutical industry and relative impact of its major players. J Clean Prod. marzo de 2019;214:185-94.

329. Lewis-Michl EL, Melius JM, Kallenbach LR, Ju CL, Talbot TO, Orr MF. Breast Cancer Risk and Residence near Industry or Traffic in Nassau and Suffolk Counties, Long Island, New York. Arch Environ Health Int J. agosto de 1996;51(4):255-65.

330. Liu G, Niu J, Zhang C, Guo G. Characterization and assessment of contaminated soil and groundwater at an organic chemical plant site in Chongqing, Southwest China. Environ Geochem Health. abril de 2016;38(2):607-18.

331. Schlosser PM, Bale AS, Gibbons CF, Wilkins A, Cooper GS. Human Health Effects of Dichloromethane: Key Findings and Scientific Issues. Environ Health Perspect. febrero de 2015;123(2):114-9.

332. Cooper GS, Scott CS, Bale AS. Insights from Epidemiology into Dichloromethane and Cancer Risk. Int J Environ Res Public Health. 18 de agosto de 2011;8(8):3380-98.

333. Niehoff NM, Gammon MD, Keil AP, Nichols HB, Engel LS, Sandler DP, et al. Airborne mammary carcinogens and breast cancer risk in the Sister Study. Environ Int. septiembre de 2019;130:104897.

334. Lehmann L, Wagner J. Gene Expression of 17b-Estradiol-metabolizing Isozymes: Comparison of Normal Human Mammary Gland to Normal Human Liver and to Cultured Human Breast Adenocarcinoma Cells. 2008;617:617-24.

335. Kehm RD, Walter EJ, Oskar S, White ML, Tehranifar P, Herbstman JB, et al. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons during pregnancy and breast tissue composition in adolescent daughters and their mothers: a prospective cohort study. Breast Cancer Res. diciembre de 2022;24(1):47.

336. Gearhart-Serna LM, Davis JB, Jolly MK, Jayasundara N, Sauer SJ, Di Giulio RT, et al. A polycyclic aromatic hydrocarbon-enriched environmental chemical mixture enhances AhR, antiapoptotic signaling and a proliferative phenotype in breast cancer cells. Carcinogenesis. 31 de diciembre de 2020;41(12):1648-59.

337. Von Behren J, Liu R, Sellen J, Duffy CN, Gajek R, Choe KY, et al. Heavy Metals in California Women Living in a Gold Mining-Impacted Community. Int J Environ Res Public Health. 26 de junio de 2019;16(13):2252.

338. O'Leary ES, Vena JE, Freudenheim JL, Brasure J. Pesticide exposure and risk of breast cancer: a nested case–control study of residentially stable women living on Long Island. Environ Res. febrero de 2004;94(2):134-44.

339. Lu X, Lessner L, Carpenter DO. Association between hospital discharge rate for female breast cancer and residence in a zip code containing hazardous waste sites. Environ Res. octubre de 2014;134:375-81.

340. Fazzo L, Minichilli F, Santoro M, Ceccarini A, Della Seta M, Bianchi F, et al. Hazardous waste and health impact: a systematic review of the scientific literature. Environ Health. diciembre de 2017;16(1):107.

341. Ranzi A, Fano V, Erspamer L, Lauriola P, Perucci CA, Forastiere F. Mortality and morbidity among people living close to incinerators: a cohort study based on dispersion modeling for exposure assessment. Environ Health. diciembre de 2011;10(1):22.

342. Mitra A, Faruque F. Breast Cancer Incidence and Exposure to Environmental Chemicals in 82 Counties in Mississippi. Southern Medical Journal. marzo de 2004;97(3):259-63.

343. Spinelli JB, Yoon H, Ringel AE, Jeanfavre S, Clish CB, Haigis MC. Metabolic recycling of ammonia via glutamate dehydrogenase supports breast cancer biomass. Science. 17 de noviembre de 2017;358(6365):941-6.

344. Parada H, Gammon MD, Ettore HL, Chen J, Calafat AM, Neugut AI, et al. Urinary concentrations of environmental phenols and their associations with breast cancer incidence and mortality following breast cancer. Environ Int. septiembre de 2019;130:104890.

345. Trentham-Dietz A, Sprague B, Wang J, Hampton J, Buist D, Aiello Bowles E, et al. Phenol Xenoestrogens and Mammographic Breast Density. 3.ª ed. Vol. 21. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 2012. 561-562 p.

346. Amiri S, Mazaheri M, Mohammad Vali Samani J. Introducing a general framework for pollution source identification in surface water resources (theory and application). J Environ Manage. octubre de 2019;248:109281.

347. Cocozza C, Alterio E, Bachmann O, Guillong M, Sitzia T, Cherubini P. Monitoring air pollution close to a cement plant and in a multi-source industrial area through tree-ring analysis. Environ Sci Pollut Res. octubre de 2021;28(38):54030-40.

348. Han Z, Wang S, Zhao J, Hu X, Fei Y, Xu M. Identification of nitrogen-sources in an aquifer beneath a municipal solid waste landfill in the vicinity of multiple pollutant sources. J Environ Manage. agosto de 2020;268:110661.

349. Riccardi C, Di Filippo P, Pomata D, Incoronato F, Di Basilio M, Papini MP, et al. Characterization and distribution of petroleum hydrocarbons and heavy metals in groundwater from three Italian tank farms. Sci Total Environ. abril de 2008;393(1):50-63.

350. Satpathy S, Naik S. Air Quality in and around the Industrial Corridor of Jharsuguda and Sambalpur District, Odisha, India and the Rate of Pulmonary Diseases. Int Res J Mod Eng Technol Sci. mayo de 2020;2(5):1083-92.

351. Yadav M, Singh NK, Sahu SP, Padhiyar H. Investigations on air quality of a critically polluted industrial city using multivariate statistical methods: Way forward for future sustainability. Chemosphere. marzo de 2022;291:133024.

352. Zhu M, Yuan Y, Yin H, Guo Z, Wei X, Qi X, et al. Environmental contamination and human exposure of polychlorinated biphenyls (PCBs) in China: A review. Sci Total Environ. enero de 2022;805:150270.

353. Ahamad A, Janardhana Raju N, Madhav S, Gossel W, Ram P, Wycisk P. Potentially toxic elements in soil and road dust around Sonbhadra industrial region, Uttar Pradesh, India: Source apportionment and health risk assessment. Environ Res. noviembre de 2021;202:111685.

354. Ahamad A, Raju NJ, Madhav S, Khan AH. Trace elements contamination in groundwater and associated human health risk in the industrial region of southern Sonbhadra, Uttar Pradesh, India. Environ Geochem Health. octubre de 2020;42(10):3373-91.

355. Chabukdhara M, Nema AK. Heavy metals assessment in urban soil around industrial clusters in Ghaziabad, India: Probabilistic health risk approach. Ecotoxicol Environ Saf. enero de 2013;87:57-64.

356. Vega E, López-Veneroni D, Ramírez O, Chow JC, Watson JG. Particle-bound PAHs and Chemical Composition, Sources and Health Risk of PM2.5 in a Highly Industrialized Area. Aerosol Air Qual Res. 2021;21(10):210047.

357. Huang G, Lee D, Scott EM. Multivariate space-time modelling of multiple air pollutants and their health effects accounting for exposure uncertainty. Stat Med. 30 de marzo de 2018;37(7):1134-48.

358. Oakes M, Baxter L, Long TC. Evaluating the application of multipollutant exposure metrics in air pollution health studies. Environ Int. agosto de 2014;69:90-9.

359. Taylor KW, Joubert BR, Braun JM, Dilworth C, Gennings C, Hauser R, et al. Statistical Approaches for Assessing Health Effects of Environmental Chemical

Mixtures in Epidemiology: Lessons from an Innovative Workshop. Environ Health Perspect. diciembre de 2016;124(12):A227-9.

360. Zanobetti A, Austin E, Coull BA, Schwartz J, Koutrakis P. Health effects of multi-pollutant profiles. Environ Int. octubre de 2014;71:13-9.

361. Zhu F, Ding R, Lei R, Cheng H, Liu J, Shen C, et al. The short-term effects of air pollution on respiratory diseases and lung cancer mortality in Hefei: A time-series analysis. Respir Med. enero de 2019;146:57-65.

362. Ancona C, Badaloni C, Mataloni F, Bolignano A, Bucci S, Cesaroni G, et al. Mortality and morbidity in a population exposed to multiple sources of air pollution: A retrospective cohort study using air dispersion models. Environ Res. febrero de 2015;137:467-74.

363. García-Pérez J, López-Cima MF, Pollán M, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Fernández-Navarro P, et al. Risk of dying of cancer in the vicinity of multiple pollutant sources associated with the metal industry. Environ Int. abril de 2012;40:116-27.

364. Ramis R, Diggle P, Cambra K, López-Abente G. Prostate cancer and industrial pollution. Environ Int. abril de 2011;37(3):577-85.

365. Hart JE, Bertrand KA, DuPre N, James P, Vieira VM, Tamimi RM, et al. Long-term Particulate Matter Exposures during Adulthood and Risk of Breast Cancer Incidence in the Nurses' Health Study II Prospective Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1 de agosto de 2016;25(8):1274-6.

366. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzel M, Sørensen M, et al. Air pollution from traffic and cancer incidence: a Danish cohort study. Environ Health. diciembre de 2011;10(1):67.

367. Darbre PD. Endocrine Disruptors and Obesity. Curr Obes Rep. marzo de 2017;6(1):18-27.

368. Kotake R, Yamauchi H, Kimura T, Tsunoda H, Lee M. An association between mammographic breast density and fine particulate matter among postmenopausal women. Environ Sci Pollut Res. 2023;30(10):25953-8.

369. Patton AP, Boogaard H, Vienneau D, Brook JR, Smargiassi A, Kutlar Joss M, et al. Assessment of long-term exposure to traffic-related air pollution: An exposure framework. J Expo Sci Environ Epidemiol. 16 de noviembre de 2024.

370. Stults WP, Wei Y. Ambient air emissions of polycyclic aromatic hydrocarbons and female breast cancer incidence in US. Med Oncol. junio de 2018;35(6):88.

371. Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico. Óxidos de Nitrógeno [Internet]. 2024 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/glosario-de-terminos/glosario-contaminantes/oxidos-nitrogeno.html

372. Madrid Salud. Dióxido de nitrógeno y salud [Internet]. 2024 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://madridsalud.es/dioxido-de-nitrogeno-y-salud/

373. Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente. Criterios de evaluación de calidad del aire. Análisis de la Calidad del Aire en España: Evolución 2001-2012. 2014;27-68.

374. Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico. Ozono [Internet]. 2024 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/glosario-de-terminos/glosario-contaminantes/ozono.html

375. Hvidtfeldt UA, Chen J, Rodopoulou S, Strak M, de Hoogh K, Andersen ZJ, et al. Breast Cancer Incidence in Relation to Long-Term Low-Level Exposure to Air Pollution in the ELAPSE Pooled Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 9 de enero de 2023;32(1):105-13.

376. White AJ, Gregoire AM, Niehoff NM, Bertrand KA, Palmer JR, Coogan PF, et al. Air pollution and breast cancer risk in the Black Women's Health Study. Environ Res. marzo de 2021;194:110651.

377. Bai L, Shin S, Burnett RT, Kwong JC, Hystad P, van Donkelaar A, et al. Exposure to ambient air pollution and the incidence of lung cancer and breast cancer in the Ontario Population Health and Environment Cohort. Int J Cancer. mayo de 2020;146(9):2450-9.

378. Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico. Dióxido de azufre [Internet]. 2024 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/glosario-de-terminos/glosario-contaminantes/dioxido-azufre.html

379. Khorrami Z, Pourkhosravani M, Karamoozian A, Jafari-Khounigh A, Akbari ME, Rezapour M, et al. Ambient air pollutants and breast cancer stage in Tehran, Iran. Sci Rep. 16 de febrero de 2024;14(1):3873.

380. Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico. Partículas en suspensión [Internet]. 2024 [citado 12 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/emisiones/prob-amb/particulas.html

381. Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico. PRTR-Europa: De EPER a E-PRTR [Internet]. 2024 [citado 2 de enero de 2025]. Disponible en: https://prtr-es.es/registros-de-emisiones-en-el-mundo/prtr-europa-de-eper-a,15480,10,2007.html

382. Ministerio de Medioambiente. Ley 34/2007, de 15 de noviembre, de calidad del aire y protección de la atmósfera. [Internet]. 2007 [citado 1 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.boe.es/buscar/pdf/2007/BOE-A-2007-19744-consolidado.pdf

383. Balleyguier C, Arfi-Rouche J, Boyer B, Gauthier E, Helin V, Loshkajian A, et al. A new automated method to evaluate 2D mammographic breast density according to BI-RADS® Atlas Fifth Edition recommendations. Eur Radiol. julio de 2019;29(7):3830-8.

384. Bertazzon S, Couloigner I, Mirzaei M. Spatial regression modelling of particulate pollution in Calgary, Canada. GeoJournal. 2022; 87(3):2141-2157.

385. Hodgson S, Nieuwenhuijsen MJ, Colvile R, Jarup L. Assessment of exposure to mercury from industrial emissions: comparing «distance as a proxy» and dispersion modelling approaches. Occup Environ Med. 27 de noviembre de 2006;64(6):380-8.

386. Tuygun GT, Altuğ H, Elbir T, Gaga EE. Modeling of air pollutant concentrations in an industrial region of Turkey. Environ Sci Pollut Res. marzo de 2017;24(9):8230-41.

387. Yarandi M, Mahdinia M, Barazandeh J, Soltanzadeh A. Evaluation of the toxic effects of ammonia dispersion: consequence analysis of ammonia leakage in an industrial slaughterhouse. Med Gas Res. 2021;11(1):24.

9. ANEXOS

Anexo 1. Categorías de actividades industriales incluidas en el ámbito PRTR-España (Anexo I RD 508/2007).

CATEGORÍAS DE ACTIVIDADES INDUSTRIALES INCLUIDAS EN EL ÁMBITO PRTR-España (Anexo I RD 508/2007)

ACTIVIDADES INCLUIDAS EN LA LEY IPPC		
1.-INSTALACIONES DE COMBUSTIÓN		
Categoría Ley IPPC	**Categoría Reglamento E-PRTR**	**DESCRIPCIÓN ACTIVIDADES**
1.1	**1.c)**	Instalaciones de combustión > 50 MW.
1.2	**1.a)**	Refinerías de petróleo y gas.
1.3	**1.d)**	Coquerías.
1.4	**1.b)**	Instalaciones de gasificación y licuefacción de carbón.
2.- PRODUCCIÓN Y TRANSFORMACIÓN DE METALES		
Categoría Ley IPPC	**Categoría Reglamento E-PRTR**	**DESCRIPCIÓN ACTIVIDADES**
2.1	**2.a)**	Instalaciones de calcinación o sinterización de minerales metálicos incluido el mineral sulfuroso.
2.2	**2.b)**	Producción de fundición o aceros brutos (capacidad > 2,5 t/h).
2.3	**2.c)**	**Instalaciones para la transformación de metales ferrosos siguiendo algunos de los procesos siguientes:**
a)	2.c.i)	Laminado en caliente (capacidad > 20 t acero bruto/h).
b)	2.c.ii)	Forjado con martillos (energía de impacto > 50 kJ por martillo y potencia térmica > 20 MW).
c)	2.c.iii)	Galvanización (capacidad > 2 t acero bruto/h).
2.4	**2.d)**	Fundiciones de metales ferrosos (capacidad producción > 20 t/día).
2.5	**2.e)**	**Instalaciones:**
a)	2.e.i)	Producción de metales en bruto no ferrosos.
b)	2.e.ii)	Fusión de metales no ferrosos (> 4 t/día plomo y cadmio ó > 20 t/día resto de metales).
2.6	**2.f)**	Tratamiento de superficie por procedimiento electrolítico o químico (vol. de cubetas o líneas completas > 30 m3).
3.- INDUSTRIAS MINERALES		
Categoría Ley IPPC	**Categoría Reglamento E-PRTR**	**DESCRIPCIÓN ACTIVIDADES**
3.1	**3.c)**	Instalaciones:
	3.c.i)	Fabricación de cemento o clinker en hornos rotatorios con una capacidad de producción superior a 500 t/día.
	3.c.ii)	Fabricación de cal en hornos rotatorios con una capacidad de producción superior a 50 t/día.
	3.c.iii)	Fabricación de cemento, clinker o cal en hornos de otro tipo con una capacidad de producción superior a 50 t/día.
3.2	**3.d)**	Instalaciones para la obtención de amianto y productos a base de amianto.
3.3	**3.e)**	Instalaciones para la fabricación de vidrio incluida la fibra de vidrio (capacidad de fusión > 20 t/día)
3.4	**3.f)**	Instalaciones para la fundición de materiales minerales,

		incluida la fabricación de fibras minerales (capacidad de fundición > a 20 t/día).
3.5	**3.g)**	Instalaciones para la fabricación de productos cerámicos mediante horneado (capacidad de producción >75 t/día y/o capacidad de horneado >4m^3 y >300 kg/m^3 densidad carga por horno).
4.-INDUSTRIA QUÍMICA		
Categoría Ley IPPC	**Categoría Reglamento E-PRTR**	**DESCRIPCIÓN ACTIVIDADES**
4.1	**4.a)**	**Instalaciones químicas para la fabricación a escala industrial mediante transformación química, de productos químicos orgánicos de base, en particular:**
a)	4.a.i)	Hidrocarburos simples.
b)	4.a.ii)	Hidrocarburos oxigenados.
c)	4.a.iii)	Hidrocarburos sulfurados.
d)	4.a.iv)	Hidrocarburos nitrogenados.
e)	4.a.v)	Hidrocarburos fosforados.
f)	4.a.vi)	Hidrocarburos halogenados.
g)	4.a.vii)	Compuestos orgánicos metálicos.
h)	4.a.viii)	Materias plásticas de base (polímeros, fibras sintéticas, fibras a base de celulosa).
i)	4.a.ix)	Cauchos sintéticos.
j)	4.a.x)	Colorantes y pigmentos.
k)	4.a.xi)	Tensioactivos y agentes de superficie.
4.2	**4.b)**	**Instalaciones químicas para la fabricación, a escala industrial mediante transformación química, de productos químicos inorgánicos de base como:**
a)	4.b.i)	Gases.
b)	4.b.ii)	Ácidos.
c)	4.b.iii)	Bases.
d)	4.b.iv)	Sales.
e)	4.b.v)	No metales, óxidos metálicos u otros comp. Inorgánicos.
4.3	**4.c)**	Fabricación de fertilizantes a base de fósforo, de nitrógeno o de potasio.
4.4	**4.d)**	Fabricación de productos de base fitofarmacéuticos y biocidas.
4.5	**4.e)**	Procedimiento químico o biológico para fabricación de medicamentos de base.
4.6	**4.f)**	Fabricación de explosivos.
5.-GESTIÓN DE RESIDUOS (Excluidas las actividades e instalaciones en las que, en su caso, resulte de aplicación lo establecido en el artículo 14 de la Ley 10/1998, de 21 de abril, de residuos).		
Categoría Ley IPPC	**Categoría Reglamento E-PRTR**	**DESCRIPCIÓN ACTIVIDADES**
5.1	**5.a)**	Valorización o eliminación de residuos peligrosos (capacidad >10 t/día).
5.2	**5.b)**	Incineración de los residuos municipales (capacidad >3 t/h).
5.3	**5.c)**	Eliminación de residuos no peligrosos (capacidad > 50 t/día).
5.4	**5.d)**	Vertederos (recepción >10 t/día o capacidad total >25.000 t,

		excluidos residuos inertes).
6.- INDUSTRIA DEL PAPEL Y CARTÓN		
Categoría Ley IPPC	**Categoría Reglamento E-PRTR**	**DESCRIPCIÓN ACTIVIDADES**
6.1	-	Instalaciones industriales destinadas a la fabricación de:
a)	**6.a)**	Pasta de papel.
b)	**6.b)**	Papel y cartón (capacidad >20 t/día).
6.2	4.a) viii	Producción y tratamiento de celulosa (capacidad >20 t/día).
7.- INDUSTRIA TEXTIL		
Categoría Ley IPPC	**Categoría Reglamento E-PRTR**	**DESCRIPCIÓN ACTIVIDADES**
7.1	**9.a)**	Instalaciones para el tratamiento previo o tinte de fibras o productos textiles (capacidad >10 t/día).
8.- INDUSTRIA DEL CUERO		
Categoría Ley IPPC	**Categoría Reglamento E-PRTR**	**DESCRIPCIÓN ACTIVIDADES**
8.1	**9.b)**	Instalaciones para el curtido de cueros (capacidad >12 t producto acabado/día).
9.- INDUSTRIA AGROALIMENTARIA Y GANADERA		
Categoría Ley IPPC	**Categoría Reglamento E-PRTR**	**DESCRIPCIÓN ACTIVIDADES**
9.1		**Instalaciones para:**
a)	**8.a)**	Mataderos (capacidad producción canales >50 t/día).
b)	**8.b)**	**Tratamiento y transformación destinados a la fabricación de productos alimenticios a partir de:**
b.1)	8.b.i)	Materia prima animal (que no sea la leche) (capacidad producción producto acabado >75 t/día).
b.2)	8.b.ii)	Materia prima vegetal (capacidad producción producto acabado >300 t/día).
c)	**8.c)**	Tratamiento y transformación de leche (leche recibida >200 t/día).
9.2	**5.e)**	Eliminación o aprovechamiento de canales o desechos animales (capacidad >10 t/día).
9.3	**7.a)**	**Instalaciones destinadas a la cría intensiva de aves de corral o de cerdos que dispongan de más de:**
a)	7.a.i)	Cría intensiva de aves de corral (>40.000 emplazamientos).
b)	7.a.ii)	Cría intensiva de cerdos (>2000 plazas para cerdos de más de 30 kg. y >2500 plazas para cerdos de más de 20 kg.)
c)	7.a.iii)	Cría intensiva de cerdas: - 750 plazas para cerdas reproductoras. - 530 plazas para cerdas en ciclo cerrado. - 530 cerdas en ciclo cerrado equivalen a las 750 reproductoras.
d)	7.a.ii) o 7.a.iii)	Explotaciones mixtas en las que coexistan animales de los apartados b) y c) de la categoría 9.3. El número de animales para determinar la inclusión de la instalación se

		determinará de acuerdo con las equivalencias en Unidad Ganadera Mayor (UGM) del Real Decreto 324/2000.
10.- CONSUMO DE DISOLVENTES ORGÁNICOS		
Categoría Ley IPPC	**Categoría Reglamento E-PRTR**	**DESCRIPCIÓN ACTIVIDADES**
10.1	**9.c)**	Tratamiento de superficies con disolventes orgánicos (capacidad de consumo > 200 t/año).
11.- INDUSTRIA DEL CARBONO		
Categoría Ley IPPC	**Categoría Reglamento E-PRTR**	**DESCRIPCIÓN ACTIVIDADES**
11.1	**9.d)**	Fabricación de carbono o grafito.

ACTIVIDADES NO INCLUIDAS EN LA LEY IPPC		
SECTOR ENERGIA		
Categoría Reglamento E-PRTR	**DESCRIPCIÓN ACTIVIDADES**	**UMBRALES (1)**
1 e)	Laminadores de carbón.	Con una capacidad de 1 tonelada por hora
1 f)	Instalaciones de fabricación de productos del carbón y combustibles sólidos no fumígenos.	*
INDUSTRIA MINERAL		
Categoría Reglamento E-PRTR	**DESCRIPCIÓN ACTIVIDADES**	**UMBRALES (1)**
3 a)	Explotaciones mineras subterráneas y operaciones conexas.	*
3 b)	Explotaciones a cielo abierto y canteras.	Cuando la superficie de la zona en la que efectivamente se practiquen operaciones extractivas equivalga a 25 hectáreas
INDUSTRIA QUÍMICA		
Categoría Reglamento E-PRTR	**DESCRIPCIÓN ACTIVIDADES**	**UMBRALES (1)**
4 f)	Instalaciones para la fabricación de productos pirotécnicos.	*
GESTIÓN DE RESIDUOS		
Categoría Reglamento E-PRTR	**DESCRIPCIÓN ACTIVIDADES**	**UMBRALES (1)**
5 f)	Instalaciones de tratamiento de aguas residuales urbanas.	Con una capacidad de 100.000 equivalentes-habitante.
5 g)	Instalaciones industriales independientes de tratamiento de aguas residuales derivadas de una o varias actividades del presente anexo.	Con una capacidad de 10 000 m3 por día.

FABRICACIÓN Y TRANSFORMACIÓN DE MADERA		
Categoría Reglamento E-PRTR	**DESCRIPCIÓN ACTIVIDADES**	**UMBRALES (1)**
6 b)	Plantas industriales para la fabricación de otros productos básicos de la madera.	Con una capacidad de producción de 20 toneladas por día.
6 c)	Plantas industriales para la conservación de madera y productos derivados con sustancias químicas.	Con una capacidad de producción de 50 m3 por día.
GANADERÍA Y ACUICULTURA INTENSIVA		
Categoría Reglamento E-PRTR	**DESCRIPCIÓN ACTIVIDADES**	**UMBRALES (1)**
7 b)	Acuicultura intensiva.	Con una capacidad de producción de 1 000 toneladas de peces y crustáceos por año
OTRAS ACTIVIDADES		
Categoría Reglamento E-PRTR	**DESCRIPCIÓN ACTIVIDADES**	**UMBRALES (1)**
9 e)	Instalaciones destinadas a la construcción, pintura o decapado de buques.	Con una capacidad para buques de 100 m de eslora.

(1).- Un asterisco (*) indica que no se aplica ningún umbral de capacidad (todos los complejos que realicen algunas de estas actividades industriales están sujetos a cumplir los requisitos de información, independientemente de su capacidad de producción o tamaño).

NOTA:

En este documento se describen las instalaciones o complejos y actividades industriales que deben de cumplir con los requerimientos de información ambiental establecidos en el Real Decreto 508/2007.

Las instalaciones o complejos se entenderán incluidas en el ámbito de el PRTR-España cuando realicen una o varias de las actividades incluidas en este documento, sea o no ésta su actividad principal, y siempre que se superen los umbrales descritos en cada categoría de actividad. En todo caso, si un mismo titular realiza diversas actividades de la misma categoría en la misma instalación o en el mismo lugar de emplazamiento, se sumarán las capacidades de dichas actividades.

Asimismo, se indican los códigos de las categorías de actividades industriales especificados en la Ley 16/2002, de 1 de julio, y en el Reglamento 166/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo. Estos códigos deben ser notificados como identificativos de la actividad industrial. En los casos en los que una misma actividad esté identificada por las dos codificaciones, ambas deberán ser notificadas. Por otro lado, se describen las actividades industriales que, no siendo actividades descritas en el anejo 1 de la Ley 16/2002, de 1 de julio, y por tanto no sujetas a Autorización Ambiental Integrada, sí deben cumplir los requisitos de información de este Real Decreto. En este caso, para la identificación de las actividades industriales sólo debe tenerse en cuenta la codificación dada por el Reglamento E-PRTR.

Anexo 2. Lista de sustancias contaminantes PRTR-España (Anexo II RD 508/2007).

LISTA DE SUSTANCIAS CONTAMINANTES PRTR- España (Anexo II RD 508/2007)

Nº	Contaminantes/sustancias respecto de los que, en todo caso, hay que suministrar información[1]	Valores umbrales de emisiones [2.a]		
		Emisiones a la atmósfera	Emisiones al agua	Emisiones al suelo
		kg/año	kg/año	kg/año
1	Metano (CH_4)	100.000	- [2.b]	-
2	Monóxido de carbono (CO)	500.000	-	-
3	Dióxido de carbono (CO_2)	100.000.000	-	-
4	Hidrofluorocarburos (HFC) [3]	100	-	-
5	Óxido nitroso (N_2O)	10.000	-	-
6	Amoniaco (NH_3)	10.000	-	-
7	Compuestos orgánicos volátiles distintos del metano (COVDM)	100.000	-	-
8	Óxidos de nitrógeno (NO_x/NO_2)	100.000	-	-
9	Perfluorocarburos (PFC)[4]	100	-	-
10	Hexafluoruro de azufre (SF_6)	50	-	-
11	Óxidos de azufre (SO_x/SO_2)	150.000	-	-
12	Nitrógeno total	-	50.000	50.000
13	Fósforo total	-	5.000	5.000
14	Hidroclorofluorocarburos (HCFC)[5]	1	-	-
15	Clorofluorocarburos (CFC) [6]	1	-	-
16	Halones [7]	1	-	-
17	Arsénico y compuestos (como As) [8]	20	5	5
18	Cadmio y compuestos (como Cd) [8]	10	5	5
19	Cromo y compuestos (como Cr) [8]	100	50	50
20	Cobre y compuestos (como Cu) [8]	100	50	50
21	Mercurio y compuestos (como Hg) [8]	10	1	1
22	Níquel y compuestos (como Ni) [8]	50	20	20
23	Plomo y compuestos (como Pb) [8]	200	20	20
24	Zinc y compuestos (como Zn) [8]	200	100	100
25	Alaclor	-	1	1
26	Aldrina	1	1	1
27	Atrazina	-	1	1
28	Clordano	1	1	1
29	Clordecona	1	1	1
30	Clorfenvinfós	-	1	1
31	Cloroalcanos, C_{10}-C_{13}	-	1	1
32	Clorpirifós	-	1	1
33	DDT	1	1	1
34	1,2-dicloroetano (DCE)	1.000	10	10
35	Diclorometano (DCM)	1.000	10	10
36	Dieldrina	1	1	1
37	Diurón	-	1	1

		Valores umbrales de emisiones [2.a]		
38	Endosulfán	-	1	1
39	Endrina	1	1	1
40	Compuestos orgánicos halogenados (como AOX) [9]	-	1.000	1.000
41	Heptacloro	1	1	1
42	Hexaclorobenceno (HCB)	10	1	1
43	Hexaclorobutadieno (HCBD)	-	1	1
44	1,2,3,4,5, 6 -hexaclorociclohexano (HCH)	10	1	1
45	Lindano	1	1	1
46	Mirex	1	1	1
47	PCDD + PCDF (dioxinas + furanos) (como TEQ) [10]	0,0001	0,0001	0,0001
48	Pentaclorobenceno	1	1	1
49	Pentaclorofenol (PCP)	10	1	1
50	Policlorobifenilos (PCB)	0,1	0,1	0,1
51	Simazina	-	1	1
52	Tetracloroetileno (PER)	2.000	10	-
53	Tetraclorometano (TCM)	100	1	-
54	Triclorobencenos (TCB)	10	1	-
55	1,1,1-tricloroetano (TCE)	100	-	-
56	1,1,2,2-tetracloroetano	50	-	-
57	Tricloroetileno	2.000	10	-
58	Triclorometano	500	10	-
59	Toxafeno	1	1	1
60	Cloruro de vinilo	1.000	10	10
61	Antraceno	50	1	1
62	Benceno	1.000	200 (como BTEX)[11]	200 (como BTEX)[11]
63	Bromodifeniléteres (PBDE) [12]	-	1	1
64	Nonifenol y Etoxilatos de nonilfenol (NP/NPE)	-	1	1
65	Etilbenceno	-	200 (como BTEX)[11]	200 (como BTEX)[11]
66	Óxido de etileno	1.000	10	10
67	Isoproturón	-	1	1
68	Naftaleno	100	10	10
69	Compuestos organoestánnicos (como Sn total)	-	50	50
70	Ftalato de bis (2-etilhexilo) (DEHP)	10	1	1
71	Fenoles (como C total) [13]	-	20	20
72	Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP)[14]	50	5	5
73	Tolueno	-	200 (como BTEX)[11]	200 (como BTEX)[11]
74	Tributilestaño y compuestos [15]	-	1	1

		Valores umbrales de emisiones [2.a]		
75	Trifenilestaño y compuestos [16]	-	1	1
76	Carbono orgánico total (COT) (como C total o DQO/3)	(18)	50.000	-
77	Trifluralina	-	1	1
78	Xilenos [17]	-	200 (como BTEX)[11]	200 (como BTEX)[11]
79	Cloruros (como Cl total)	-	2.000.000	2.000.000
80	Cloro y compuestos inorgánicos (como HCl)	10.000	-	-
81	Amianto	1	1	1
82	Cianuros (como CN total)	-	50	50
83	Fluoruros (como F total)	-	2.000	2.000
84	Flúor y compuestos inorgánicos (como HF)	5.000	-	-
85	Cianuro de hidrógeno (HCN)	200	-	-
86	Partículas (PM_{10})	50.000	-	-
87	Octilfenoles y octilfenoles etoxilatos	-	1	-
88	Fluoranteno	-	1	-
89	Isodrina	-	1	-
90	Hexabromobifenilo	0,1	0,1	0,1
91	Benzo(g,h,i)perileno	-	1	-
Otras sustancias emitidas al aire				
92	Partículas totales en suspensión (PST)[18]	(18)		
93	Talio	(18)		
94	Antimonio	(18)		
95	Cobalto	(18)		
96	Manganeso	(18)		
97	Vanadio	(18)		
Otras sustancias emitidas al agua y al suelo				
98	DQO		(18)	(18)
200	o,p'-DDT		(18), (19)	(18), (19)
201	p,p'-DDD		(18), (19)	(18), (19)
202	p,p'-DDE		(18), (19)	(18), (19)
203	p,p'-DD		(18), (19)	(18), (19)
204	Benzo(a)pireno		(18), (19)	(18), (19)
205	Benzo(b)fluoranteno		(18), (19)	(18), (19)
206	Benzo(k)fluoranteno		(18), (19)	(18), (19)
207	Indeno(1,2,3-cg)pireno		(18), (19)	(18), (19)
208	1,2,3-Triclorobenceno		(18), (19)	(18), (19)
209	1,2,4-Triclorobenceno		(18), (19)	(18), (19)
210	1,3,5-Triclorobenceno		(18), (19)	(18), (19)
211	p-xileno		(18), (19)	(18), (19)
212	o-xileno		(18), (19)	(18), (19)
213	m-xileno		(18), (19)	(18), (19)
214	Penta-BDE		(18), (19)	(18), (19)

		Valores umbrales de emisiones (2.a)		
215	Octa-BDE		(18), (19)	(18), (19)
216	Deca-BDE		(18), (19)	(18), (19)
TOTAL CONTAMINANTES/SUSTANCIAS CONSIDERADOS PARA CADA MEDIO		***68***	***89***	***79***
TOTAL SUSTANCIAS		**115**		

NOTAS

(1) A no ser que se indique otra cosa, los datos de emisiones deberán de indicarse como masa total de contaminante para el caso de contaminantes individuales o como masa total del grupo, cuando el contaminante esté constituido por un grupo de sustancias.

(2) a) Los umbrales de emisiones indicados en esta tabla, indican los valores umbrales por encima de los cuales los datos de emisiones notificados serán públicos.
b) Un guión (-) indica que el parámetro y medio en cuestión no entraña la obligación de notificar la información.

(3) Masa total de hidrofluorocarburos (HFC) expresada como las suma de HFC23, HFC32, HFC41, HFC4310mee, HFC125, HFC134, HFC134a, HFC152a, HFC143, HFC143a, HFC227ea, HFC236fa, HFC245ca, HFC365mfc.

(4) Masa total de Perfluorcarburos (PFC) expresados como la suma de CF_4, C_2F_6, C_3F_8, C_4F_{10}, c-C_4F_8, C_5F_{12}, C_6F_{14}.

(5) Hidroclorofluorocarburos, (HCFC): masa total de las sustancias, incluidos sus isómeros, enumeradas en el grupo VIII del anexo I del Reglamento (CE) nº 2037/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de junio de 2000, sobre las sustancias que agotan la capa de ozono (DO L 244 de 29.9.2000, p. 1). Reglamento modificado por el Reglamento (CE) nº 1804/2003 (DO L 265 de 16.10.2003, p. 1).

(6) Clorofluorocarburos (CFC): masa total de las sustancias incluidas en el Grupo I y II del anexo 1 del Reglamento 2000/2037 CE incluidos sus isómeros.

(7) Halones: masa total de las sustancias incluidas en el Grupo III y VI del anexo 1 del Reglamento 2000/2037 CE incluidos sus isómeros.

(8) Todos los metales se deberán notificar como masa total del elemento en todas las formas químicas que se presenten en la emisión.

(9) Compuestos orgánicos halogenados (AOX) adsorbibles en carbón activo expresado como cloruro.

(10) Expresado como I-TEQ.

(11) En caso de que se supere el umbral de BTEX (suma de benceno, tolueno, etilbenceno y xilenos) deberá notificarse cada uno de los contaminantes de forma individual.

(12) Masa total de los siguientes bromodifeniléteres (PBDE): penta-BDE, octa-BDE y deca-BDE.

(13) Masa total de fenoles y fenoles monosustituidos (sustituidos simples) expresados como carbono total.

(14) Para la información sobre emisiones a la atmósfera, los hidrocarburos aromáticos policíclicos

(HAP) incluyen el benzo(a)pireno (50-32-8), el benzo(b)fluoranteno (205-99-2), el benzo(k)fluoranteno (207-08-9) y el indeno(1,2,3-cd)pireno (193-39-5) (con arreglo al Protocolo relativo a los contaminantes orgánicos persistentes del Convenio sobre la contaminación atmosférica transfronteriza a gran distancia y al Reglamento (CE) nº 850/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004 relativo a los contaminantes orgánicos persistentes (DO L 229 de 29.6.2004, p. 5).

(15) Masa total de los compuestos de tributilestaño expresados como masa de tributilestaño.

(16) Masa total de lo compuestos de trifenilestaño expresado como masa de trifenilestaño.

(17) Masa total de xilenos (ortho-xileno, meta-xileno, para-xileno).

(18) Se notificarán las emisiones de estas sustancias, aunque no serán incluidos dichos datos en la información que el Ministerio de Medio Ambiente, en cumplimiento de los requisitos de información, deba remitir a organismos europeos o cualquiera otro de carácter internacional.

(19) Deberán notificarse los datos de emisiones de estas sustancias de forma individualizada y de forma global de acuerdo con el número correspondiente de la lista de sustancias. Así, deberá notificarse el DDT total, sustancia 33 y las sustancias 200 a 203, isómeros del DDT, deberán notificarse de forma individualizada. Del mismo modo las sustancias 204 al 207 respecto a los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), sustancia número 72; las sustancias 208 a 210 respecto a la sustancia número 54 triclorobencenos; las sustancias 211 a 213 respecto a la sustancia número 78 xilenos (ver nota 17) y las sustancias 214 a 216 respecto a la sustancia 63 bromodifenileteres (ver nota 12).

Anexo 3. Comunicación como primera autora al congreso de la Sociedad Española de Epidemiología, 2022.

CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN ORAL

El Comité Científico de la XL Reunión Anual de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) y XVII Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia (APE), celebrada en Donostia-San Sebastián los días 30 de agosto al 2 de septiembre de 2022, certifica que

TAMARA JIMÉNEZ CASTELLANOS

ha presentado la **comunicación oral** titulada

OCUPACIÓN, EXPOSICIONES LABORALES Y DENSIDAD MAMOGRÁFICA EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS

cuyos autores son

T. Jiménez, J. García-Pérez, P. Lucas, MA. Sierra, N. Fernández de Larrea-Baz, M. Martínez-Cortés, B. Pérez-Gómez, M. Pollán, V. Lope

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Donostia-San Sebastián, 1 de septiembre de 2022.

Pere Godoy García
Presidente del Comité Científico

SECRETARÍA TÉCNICA · www.geyseco.es · Tel. +34 932212242 · secretaria@reunionanualsee.org www.reunionanualsee.org

Anexo 4. Comunicación como primera autora al congreso de la Sociedad Española de Epidemiología, 2023.

XLI Reunión Anual de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE)

XVIII Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia (APE)

5-8 Setembro 2023 Porto. Portugal

Epidemiología para construir el futuro

Epidemiologia para construir o futuro

Porto.

CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN ORAL RÁPIDA

El Comité Científico de la **XLI Reunión Anual de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) y XVIII Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia (APE)**, celebrada en Porto los días 5 al 8 de septiembre de 2023, certifica que

TAMARA JIMÉNEZ CASTELLANOS

ha presentado la comunicación oral rápida titulada

PROXIMIDAD RESIDENCIAL A CONTAMINACIÓN INDUSTRIAL Y DENSIDAD MAMOGRÁFICA

cuyos autores son

T. Jiménez, M. Pollán, A. Domínguez-Castillo, P. Lucas, MA. Sierra, N. Fernández de Larrea-Baz, B. Pérez-Gómez, V. Lope, J. García-Pérez

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Porto a 8 de septiembre de 2023.

Henrique Barros
Presidente da Comissão Científica

SECRETARÍA TÉCNICA · www.geyseco.es · Tel. 34 932212242 · secretaria@reunionanualsee.org www.reunionanualsee.org

Anexo 5. Comunicación como primera autora al congreso de la Sociedad Española de Epidemiología, 2024.

XLII Reunión Anual de la Sociedad Española de **Epidemiología (SEE)**

XIX Congresso da Associação Portuguesa de **Epidemiologia (APE)**

10 - 13 septiembre 2024, Cádiz

Retos de la epidemiología ante los nuevos paradigmas en salud

Desafios da epidemiologia frente aos novos paradigmas de saúde

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE EPIDEMIOLOGÍA

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE EPIDEMIOLOGIA

UCA Universidad de Cádiz

CERTIFICADO DE PÓSTER ELECTRÓNICO

El Comité Científico de la **XLII Reunión Anual de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) y XIX Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia (APE)**, celebrada en Cádiz los días 10 al 13 de septiembre de 2024, certifica que

TAMARA JIMÉNEZ CASTELLANOS

ha presentado el póster electrónico titulado

EXPOSICIÓN RESIDENCIAL A LA CONTAMINACIÓN DEL TRÁFICO Y DENSIDAD MAMOGRÁFICA EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS

cuyos autores son

T. Jiménez, A. Dominguez-Castillo, N. Fernández de Larrea-Baz, P. Lucas, MA. Sierra, B. Pérez-Gómez, M. Pollán, V. Lope, J. García-Pérez

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Cádiz a 13 de septiembre de 2024.

María José Sánchez-Pérez
Presidenta del Comité Científico

SECRETARÍA TÉCNICA · www.geyseco.es · Tel. 34 932212242 · secretaria@reunionanualsee.org www.reunionanualsee.org

Anexo 6. Comunicación como segunda autora al congreso de la Sociedad Española de Epidemiología, 2023.

XLI Reunión Anual de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE)

XVIII Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia (APE)

5-8 Setembro 2023 Porto. Portugal

Epidemiología para construir el futuro

Epidemiologia para construir o futuro

Porto.

CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN ORAL

El Comité Científico de la **XLI Reunión Anual de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) y XVIII Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia (APE)**, celebrada en Porto los días 5 al 8 de septiembre de 2023, certifica que

JAVIER GARCÍA PÉREZ

ha presentado la comunicación oral titulada

EFECTO DE LA PROXIMIDAD A UN NÚMERO CRECIENTE DE INDUSTRIAS Y FOCOS MÚLTIPLES (CLUSTERS) INDUSTRIALES EN LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA

cuyos autores son

J. García-Pérez, T. Jiménez, M. Pollán, A. Domínguez-Castillo, MA. Sierra, A. Castelló, N. Fernández de Larrea-Baz, B. Pérez-Gómez, V. Lope

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Porto a 8 de septiembre de 2023.

Henrique Barros
Presidente da Comissão Científica

SECRETARÍA TÉCNICA · www.geyseco.es · Tel. 34 932212242 · secretaria@reunionanualsee.org www.reunionanualsee.org

Anexo 7. Comunicación como segunda autora al congreso de la Sociedad Española de Epidemiología, 2024.

XLII Reunión Anual de la Sociedad Española de **Epidemiología (SEE)**

XIX Congresso da Associação Portuguesa de **Epidemiologia (APE)**

10 - 13 septiembre 2024, Cádiz

Retos de la epidemiología ante los nuevos paradigmas en salud

Desafíos da epidemiología frente aos novos paradigmas de saúde

CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN ORAL

El Comité Científico de la **XLII Reunión Anual de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) y XIX Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia (APE)**, celebrada en Cádiz los días 10 al 13 de septiembre de 2024, certifica que

JAVIER GARCÍA PÉREZ

ha presentado la comunicación oral titulada

DENSIDAD MAMOGRÁFICA Y EXPOSICIÓN A CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS

cuyos autores son

J. García-Pérez, T. Jiménez, A. Domínguez-Castillo, N. Fernández de Larrea-Baz, S. Maeso, M. Fuentes-Pineda, B. Pérez-Gómez, M. Pollán, V. Lope

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Cádiz a 13 de septiembre de 2024.

María-José Sánchez-Pérez
Presidenta del Comité Científico

SECRETARÍA TÉCNICA · www.geyseco.es · Tel. 34 932212242 · secretaria@reunionanualsee.org www.reunionanualsee.org

Anexo 8. XIV Premio SEE-EASP “Emilio Perea” a las mejores comunicaciones senior presentadas en el congreso de la Sociedad Española de Epidemiología 2024.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE EPIDEMIOLOGÍA

Escuela Andaluza de Salud Pública
Consejería de Salud y Consumo

CERTIFICADO

XIV PREMIO SEE-EASP “EMILIO PEREA” A LAS MEJORES COMUNICACIONES SENIORS

La Sociedad Española de Epidemiología y la Escuela Andaluza de Salud Pública reconoce como una de las 4 mejores comunicaciones senior presentada en la XLII Reunión anual de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE), celebrada del 10 al 13 de septiembre de 2024, a la comunicación titulada:

DENSIDAD MAMOGRÁFICA Y EXPOSICIÓN A CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS

Primer autor:
JAVIER GARCÍA PÉREZ

M. Joao Forjaz
Presidenta

Isabel Portillo
Secretaria

Cádiz, 12 de septiembre de 2024

Anexo 9. Premio para la investigación por personal joven investigador “Lola Cuevas”, 2024.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE EPIDEMIOLOGÍA

CERTIFICADO

XX CONVOCATORIA SEE PREMIO PARA LA INVESTIGACIÓN POR PERSONAL INVESTIGADOR JOVEN. Edición 2024: "LOLA CUEVAS"

La XX Edición de la ayuda a la investigación por personal investigador joven (Edición 2024) dotada con 2.000€ y otorgada por la Sociedad Española de Epidemiología es concedida al proyecto:

NUEVOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA EN ZONAS URBANAS

Presentado por:

DOÑA TAMARA JIMÉNEZ CASTELLANOS

M. Joao Forjaz
Presidenta

Isabel Portillo
Secretaria

Cádiz, 12 de septiembre de 2024