



FACULTADE DE ENFERMARÍA

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Relación entre la edad de la telarquia y de la menarquia con el riesgo de cáncer de mama.**

**MODALIDAD:** Revisión sistemática tipo PRISMA.

**AUTOR/A:** Alba González Justo.

**TUTOR/A:** M<sup>a</sup> Jesús Núñez Iglesias.

**CONVOCATORIA:** junio 2022.



FACULTAD DE ENFERMERÍA

**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**

**Grado en Enfermería**

El Trabajo de Fin de Grado titulado: "Relación entre la edad de la telarquia y de la menarquia con el riesgo de cáncer de mama", fue realizado por la abajo firmante.

Santiago de Compostela,

La alumna, Alba González Justo

Fdo.:

Vº Bº

La tutora, Mª Jesús Núñez Iglesias

Fdo.:

## ÍNDICE

I.	Introducción	1
II.	Justificación	3
III.	Objetivos	3
	Objetivo general	3
	Objetivos específicos	3
IV.	Método	4
	Tipo de estudio	4
	Diseño	4
	Medidas de resultado	5
V.	Resultados	6
	Resultados por base de datos	6
	Resultados por objetivos específicos	7
	Para objetivo específico 1	7
	Para objetivo específico 2	11
VI.	Discusión	14
VII.	Conclusiones	18
VIII.	Bibliografía	19

## ABREVIATURAS

<b>CM</b>	Cáncer de mama
<b>% DBV</b>	Porcentaje de volumen mamario denso
<b>CMTN</b>	CM triple negativo
<b>DE</b>	Media
<b>EDC</b>	Sustancias químicas disruptoras endocrinas
<b>HR</b>	Hazar ratio
<b>IC</b>	Intervalos de confianza
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PP</b>	Pubertad precoz
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>TN</b>	Triple negativo

**TÍTULO:** Relación entre la edad de la telarquia y de la menarquía con el riesgo de cáncer de mama.

**RESUMEN:**

**INTRODUCCIÓN:** El CM es la segunda causa de muerte por cáncer y el tipo de cáncer más común entre las mujeres a nivel mundial. La edad temprana de la menarquía es un factor de riesgo establecido para CM. No obstante, no está claro en relación con los CM más agresivos. Recientemente, se ha postulado la hipótesis de que una edad más temprana en la telarquia y un tiempo más prolongado entre la telarquia y la menarquía (tempo puberal) están asociados con un mayor riesgo de CM. De ahí el interés que este sea el tema de estudio de este trabajo fin de grado.

**OBJETIVOS:** Conocer la relación entre edad de la telarquia y de la menarquía y CM agresivo.

**MÉTODOS:** Revisión sistemática con protocolo de revisión siguiendo el algoritmo PRISMA (10) y valoración de la bibliografía según Criterios Cochrane.

**RESULTADOS:** Se encontraron 64 artículos, de los que, tras eliminar duplicados y aplicar criterios Cochrane, se incluyeron 20. La telarquia más temprana y el período de tiempo más prolongado entre la telarquia y la menarquía se asociaron de forma independiente con un aumento de hasta un 30% en el riesgo de CM. Un mayor riesgo de CM se asoció con una telarquia más temprana. La asociación entre la telarquia temprana y el riesgo de CM fue evidente para los CM invasivos.

**CONCLUSIONES:** 1) Existe mayor riesgo de CM asociado a una telarquia más temprana.

2) La telarquia más temprana y el período de tiempo más prolongado entre la telarquia y la menarquía se asociaron de forma independiente con un aumento de hasta un 30% en el riesgo de CM.

3) La asociación entre la telarquia temprana y el riesgo de CM fue evidente para los CM invasivos.

4) Los factores que pueden explicar dicho riesgo son genéticos, hormonales, ambientales y asociados a trastornos y hábitos durante la gestación.

5) Los trastornos y hábitos durante la gestación que pueden ser la causa de la asociación entre la edad de la telarquia y de la menarquía y el CM son la obesidad, el sobrepeso o la inactividad.

6) La mayor parte de los factores pueden ser causa de la asociación entre la edad de la telarquia y de la menarquía y el CM son modificables y, por tanto, podría realizarse la prevención del CM.

**PALABRAS CLAVE:** cáncer de mama invasivo, telarquia, menarquía, intervalo telarquia menarquía.

**TITLE:** Relationship between the age of thelarche and menarche with the risk of breast cancer.

**ABSTRACT:**

**INTRODUCTION:** BC is the second leading cause of cancer death and the most common type of cancer among women worldwide. Early age at menarche is an established risk factor for BC. However, it is not clear in relation to the most aggressive CMs. Recently, it has been hypothesized that a younger age at thelarche and a longer time between thelarche and menarche (pubertal tempo) are associated with an increased risk of BC. Hence the interest that this is the subject of study of this final degree study.

**OBJECTIVES:** To know the relationship between age of thelarche and menarche and aggressive BC.

**METHODS:** Systematic review with review protocol following the PRISMA algorithm (10) and assessment of the literature according to Cochrane Criteria.

**RESULTS:** 64 records were found, of which 20 were included after eliminating duplicates and applying Cochrane criteria. Earlier thelarche and longer period of time between thelarche and menarche were independently associated with an increase of up to 30% in the risk of BC. An increased risk of BC was associated with earlier thelarche. The association between early thelarche and BC risk was evident for invasive BC.

**CONCLUSIONS:** 1) There is a higher risk of CM associated with an earlier telarchy.

2) The earliest telarchy and the longest period of time between the telarchy and the menarche were independently associated with an increase of up to 30% in the risk of CM.

3) The association between early telarchy and CM risk was evident for invasive CM.

4) The factors that may explain this risk are genetic, hormonal, environmental and associated with disorders and habits during pregnancy.

5) Disorders and habits during pregnancy that may be the cause of the association between the age of the telarchy and menarche and the CM are obesity, overweight or inactivity.

6) Most of the factors can be the cause of the association between the age of the telarchy and the menarche and the CM are modifiable and, therefore, the prevention of the CM could be performed.

**KEY WORDS:** invasive breast cancer, thelarche, menarche, thelarche-menarche interval.

**TÍTULO:** Relación entre a idade da telarquia e da menarquia co risco de cáncer de mama.

**RESUMO:**

**INTRODUCCIÓN:** o CM é a segunda causa de morte por cáncer e o tipo de cáncer máis común entre as mulleres a nivel mundial. A idade temperá da menarquia é un factor de risco establecido para CM. Non obstante, non está clara a relación cos CM máis agresivos. Recentemente, postulouse a hipótese de que unha idade máis temperá na telarquia e un período de tempo máis prolongado entre a telarquia e a menarquia (tempo puberal) asociábanse cun maior risco de CM. De aí o interese de que sexa o tema de estudo deste traballo fin de grado.

**OBXECTIVOS:** coñecer a relación entre a idade da telarquia e da menarquia e o CM agresivo.

**MÉTODOS:** revisión sistemática con protocolo de revisión seguindo o algoritmo PRISMA (10) e valoración da bibliografía segundo Criterios Cochrane.

**RESULTADOS:** Atopáronse 64 artigos, dos que, tras eliminar duplicados e aplicar os criterios Cochrane, inclúense 20. A telarquia máis temperá e o período de tempo máis prolongado entre a telarquia e a menarquia asociouse de forma independente cun aumento de ata un 30% no risco de CM. Un maior risco de CM asociouse cunha telarquia máis temperá. A asociación entre a telarquia temperá e o risco de CM foi máis evidente para os CM invasivos.

**CONCLUSIÓN:** 1) Existe maior riesgo de CM asociado a unha telarquia máis temprana.

2) A telarquia máis temprana e o período de tempo máis prolongado entre a telarquia e a menarquia se asociaron de forma independente cun aumento de ata un 30% no risco de CM.

3) A asociación entre a telarquia temprana e o riesgo de CM foi evidente para os CM invasivos.

4) Os factores que poden explicar dicho risco son xenéticos, hormonais, ambientais e asociados a trastornos e hábitos durante a xestación.

5) Os trastornos e hábitos durante a xestación que poden ser a causa da asociación entre a idade da telarquia e da menarquia e o CM son a obesidade, o sobrepeso ou a inactividade.

6) A maior parte dos factores poden ser causa da asociación entre a idade da telarquía e da menarquía e o CM son modificables e, por tanto, podería realizarse a prevención do CM.

**PALABRAS CLAVE:** cáncer de mama invasivo, telarquia, menarquia intervalo telarquia-menarquia.

## I.- INTRODUCCIÓN

Bajo el término “cáncer” se incluyen más de 100 enfermedades. Entre ellas se incluye el cáncer de mama (CM) que es uno de los cánceres diagnosticados con más frecuencia, registrándose cerca de dos millones de casos cada año (GLOBOCAN, 2021). Además, constituye la principal causa de muerte en la mujer a nivel mundial (Siegel et al., 2021).

La incidencia se ha incrementado a nivel mundial, reflejando tanto el envejecimiento poblacional como el incremento de factores de riesgo; en algunos casos condicionados por circunstancias socio económicas (Sung et a., 2020). La incidencia de CM en ambos sexos es mayor en el suroeste de Europa [(en particular Grecia (donde la incidencia es mayor en hombres), en España e Italia], en el oeste de Europa (Bélgica y Países Bajos) y Norte América (Sung et a., 2020).

El CM, puede originarse en diferentes áreas anatómicas de la mama: los ductos, los lóbulos o en algunos casos, los tejidos entre ellos. Por otra parte, existen 5 subtipos principales intrínsecos o subtipos moleculares, en función de la expresión génica. Entre los diferentes tipos moleculares se encuentra el CM triple negativo (CMTN), que presenta mayor mortalidad y resistencia al tratamiento (American Cancer Society 2019) (Tabla 1).

Tabla 1. Subtipos según las características moleculares (A) y de estructura (B).

Subtipo (A) Molecular	Características	
	Expresión génica	Crecimiento/Pronóstico
Luminal A*	ER+,PR+,HER2-, ↓proteína Ki-67	Lento/Bueno
Luminal B ♦	ER+,PR+, HER2-, ↑proteína Ki-67	Ligeramente más rápido/Peor pronóstico que *
TN	ER-,PR-, HER2+	Mucho más rápido/Peor pronóstico que * ♦
Normal-like	ER+,PR+,HER2-, ↓proteína Ki-67	Ligeramente más rápido/Peor pronóstico que *
(B) Estructura	Subtipo	
DCIS	Tubular Medular Mucinoso Papilar Cribriforme	
IDC		
ILCIS		
Inflamatorio		
Enfermedad de Paget del pezón		
Filoide		

Abreviaturas: DCIS, Carcinoma ductal invasivo *in situ*; IDC, Carcinoma ductal invasivo; ILC, Carcinoma Invasivo Lobular; TN, Triple Negativo. Elaboración propia. Fuente: American Cancer Society 2019.

Los subtipos luminales responden al tratamiento hormonal, en tanto que el TN requiere terapias dirigidas a la proteína HER2, como Enhertu (nombre genérico: fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki), Herceptin (nombre genérico: trastuzumab), Perjeta (nombre genérico: pertuzumab), Tykerb (nombre genérico: lapatinib), Nerlynx (nombre genérico: neratinib) y Kadcyla (nombre genérico: T-DM1 o ado-trastuzumab emtansina). Aun así, se utilizan otros medicamentos para tratar con éxito el CMTN (alrededor del 10-20% de los CM TN) (Ma et al., 2017).

Si bien el tratamiento del CM ha experimentado un notable avance, la prevención sigue siendo una línea prioritaria de actuación. En este sentido, el conocimiento de los factores de riesgo es de gran interés, en particular aquellos vinculados a la historia reproductiva de la mujer. Hasta ahora ha sido muy estudiada la relación del CM con la lactancia (disminuye el riesgo) y la menopausia o la terapia hormonal (aumenta el riesgo). El desarrollo de los senos y los cambios hormonales en la pubertad pueden afectar al riesgo de CM, pero los análisis epidemiológicos se han centrado principalmente en la edad de la menarquia y no en otras etapas de la pubertad (Goldberg et al., 2020).

Se ha observado una disminución reciente en el inicio de la edad de la pubertad, especialmente entre las niñas, primero en los EE. UU. a mediados de la década de 1990 y posteriormente en Europa (Mouritsen et al., 2010).

La pubertad precoz, específicamente la telarquia temprana (la aparición de "brotes" mamarios), en niñas de múltiples orígenes étnicos, es un problema de salud importante en los Estados Unidos y otros países (Fenton et al., 2012).

La edad temprana de la menarquia, nuliparidad, la edad tardía al primer embarazo completo, y nunca haber amamantado son factores de riesgo del CM (Ma et al., 2017). Sin embargo, entre todos los subtipos de CM, sigue sin estar claro la relación entre edad de la telarquia y de la menarquia y los tipos de CM más agresivos. De ahí el objetivo de esta revisión sistemática.

## II.- JUSTIFICACIÓN

Este trabajo se justifica atendiendo a los siguientes aspectos:

1. Según el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN, 2022), el CM es la segunda causa de muerte por cáncer y el tipo de cáncer más común entre las mujeres a nivel mundial, con una incidencia de 47,8 por 100.000 habitantes, y una mortalidad de 13,6 por 100.000 habitantes.
2. El CMTN ha sido asociado a una histología más agresiva, peor pronóstico y sin respuesta a la terapia hormonal (*American Cancer Society*, 2019).
3. Se postula que los factores biológicos y económicos influyen significativamente en los resultados del CMTN (Nwagu et al.2021).
4. La edad temprana de la menarquia es un factor de riesgo establecido para CM. No obstante, no está claro en relación con los CM más agresivos.
5. Si bien la edad de la menarquia se ha mantenido bastante estable durante el último medio siglo, la edad del desarrollo mamario (telarquia) ha seguido disminuyendo (Goldberg et al., 2020).
6. Recientemente, se ha postulado la hipótesis de que una edad más temprana en la telarquia y un tiempo más prolongado entre la telarquia y la menarquia (tiempo puberal) están asociados con un mayor riesgo de CM (Goldberg et al., 2020).
7. Conocer los factores de riesgo es la base de la prevención (Biro et al., 2013b; Martinson et al., 2013).
8. El papel de una enfermera en la prevención del CM es crucial. Es importante que tenga el conocimiento y esté actualizada sobre factores de riesgo (Silva et al., 2017).

## III. OBJETIVOS

### III.2. General

Conocer la relación entre edad de la telarquia y de la menarquia y el CM agresivo.

### III.2. Específicos

- 1) Conocer el riesgo de CM agresivo en función de la relación entre la edad de la telarquia y de a telarquia.
- 2) Conocer los factores causales.

## IV. MÉTODO

### IV.1. Tipo de Estudio

Revisión sistemática con protocolo de revisión siguiendo el algoritmo PRISMA (Page et al., 2020) y valoración de la bibliografía según Criterios Cochrane (Higgins y Green, 2011).

### IV.2. Diseño

**A) Sistemática PRISMA:** Atendiendo a sistemática PRISMA (Page et al., 2020) se realizó la identificación, cribado y selección de la bibliografía (algoritmo PRISMA).

**B) Estrategia de búsqueda:**

a. **Bases de datos/motores de búsqueda y organismos/sociedades científicas:** Las bases de datos/motores de búsqueda y organismos/asociaciones donde se ha realizado la búsqueda bibliográfica son:

- Bases de datos/motores de búsqueda: Pubmed, CINAHL, SciELO y Cochrane.
- Páginas web de organizaciones de salud: OMS.
- Base de datos de *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).
- Organizaciones y sociedades científicas de enfermería de referencia en el tema de estudio: *International Society of Nurses in Cancer Care* (ISNCC), *Oncology Nursing Society* (ONS), *International Society of Nurses in Cancer Care* (ISNCC) *American Society of Clinical Oncology* (ASCO).
- Artículos obtenidos a partir de la lectura de la bibliografía de artículos previamente encontrados.

b. **Palabras clave y términos MeSH (*Medical Subject Headings*):** Se emplearon “telarche” OR “menarche” AND “breast cancer” and “Risk”.

c. **Tipo de artículo:** De revisión y meta-análisis, de cohortes.

d. **Filtros:** Atendiendo a la base de datos/motor de búsqueda, existen filtros predeterminados, criterios generales o específicos de búsqueda o bien búsqueda sin filtros. De darse este último caso, se incorporaron como palabras clave a la búsqueda o bien se realizó la extracción manual.

**C) Criterios de selección Cochrane** (Higgins y Green, 2011): Dichos criterios son: Examen de los títulos (criterio 1) y de los resúmenes (criterio 2) y, a continuación, examen estructurado del artículo completo: antecedentes (criterio 3); objetivos (criterio 4); métodos

(criterio 5) [tipos de estudios, tipos de participantes, tipos de intervenciones, tipos de medidas de desenlace, extracción y análisis de los datos]; resultados (criterio 6) [descripción de los estudios, efecto de las intervenciones]; discusión (criterio 7); conclusiones de los autores (criterio 8) [implicaciones para la práctica, implicaciones para la investigación].

### **IV.3. Medidas de resultado**

- Edad media de la telarquia.
- Edad media de la menarquia.
- Riesgo de CM agresivo.
- Factores implicados.

## V- RESULTADOS

### V.1- Resultados según algoritmo PRISMA

Se encontraron 64 artículos de ellos fueron excluidos 12 por estar duplicados y tras la lectura de título. Por tanto, se analizaron a texto completo 52. 22 fueron eliminados tras la lectura del resumen. Se analizaron a texto completo 30 y de ellos no cumplían los criterios Cochrane 10 artículos. El número de artículos incluidos fue de 20.

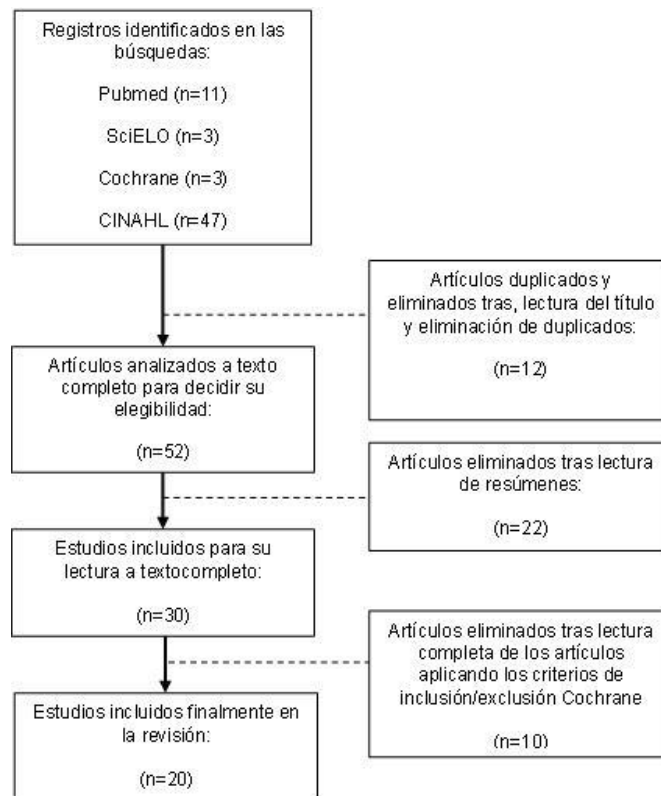


Figura 1. Resultados de la búsqueda según el algoritmo PRISMA.

## V.2- Resultados por objetivos específicos

Se indican a continuación.

### V.2.1.-Para el objetivo específico 1: 1) Conocer el riesgo de CM agresivo en función de la relación entre la edad de la telarquia y de a telarquia.

En relación con este objetivo los artículos encontrados fueron Mourisen et al., 2010; Stenger, 2013; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2013; Anderson et al., 2014; Bodicoat et al., 2014; Ambrosone et al., 2015; Denholm et al., 2016; Ma et al., 2017; Eckert-Lind et al., 2020; Golberg et al., 2020;2021;2022).

De forma global el número de mujeres estudiadas en el total de los estudios fue de 631.754 mujeres.

A continuación se indican aquellos estudios que recogen el riesgo mediante el Hazar Ratio (HR) o el Odds Ratio (OR) o el Riesgo Relativo (RR).

- **Sister study Cohort:** Muestra de 50.884 mujeres (Goldber et al., 2020).
  - Seguimiento medio de 9,3 años, 3.295 de 49.686 mujeres elegibles fueron diagnosticadas con CM invasivo o DCIS (78 % y 22 % de los casos, respectivamente).
  - La menarquia más temprana también se asoció con un mayor riesgo de CM (HR = 1,10, IC del 95 % 1,01–1,20 para < 12 años en comparación con 12–13 años; HR = 0,96, IC del 95 % 0,94–0,98 para un retraso de 1 año en edad de la menarquia).
  - Entre las mujeres con mayor riesgo familiar de CM ( $\geq$  mediana), la telarquia temprana (< 10 años) se asoció con un mayor riesgo de CM, mientras que no hubo una disminución significativa en el riesgo asociado con la telarquia tardía.
  - La asociación entre la telarquia temprana y el riesgo de CM fue evidente para los CM invasivos (HR 1,32, IC del 95 % 1,08–1,60).

- La edad media de la telarquia en la muestra fue de 12,2 años (mediana 12, rango 4-20 años).
- La edad en la telarquia se correlacionó positivamente con la edad en la menarquia (Spearman  $r = 0.6$ ) y la edad en que alcanzó la talla adulta ( $r = 0.3$ ), y negativamente con el tiempo desde la telarquia hasta la menarquia ( $r = -0.4$ ).
- Durante un seguimiento medio de 9,3 años, 3.295 fueron diagnosticadas con CM invasivo o DCIS (78 % y 22 % de los casos, respectivamente).
- La telarquia antes de los 10 años de edad se asoció con un 23 % más de riesgo de CM en comparación con la telarquia a los 12–13 años (IC del 95 %: 1,03–1,46).
- El retraso de 1 año en la edad de la telarquia se asoció con una disminución del 3 % en el riesgo de CM (HR = 0,97, IC del 95 % 0,95–0,99).
- La asociación entre la telarquia temprana y el riesgo de CM solo fue evidente para la enfermedad invasiva (HR 1,32, IC 95 % 1,08–1,60) y posmenopáusica (HR = 1,32, IC 95 % 1,09–1,60).

*Sister study Cohort* (Goldberg et al., 2021)

- Muestra: mujeres sin CM de 35 a 74 años de edad que tenían una hermana diagnosticada con CM se inscribieron en el Estudio de Hermanas de 2003 a 2009 (N = 50.884).
- En el momento de la inscripción, los participantes informaron sobre las exposiciones tempranas y la edad de la telarquia, que se clasificaron como temprana ( $\leq 10$  años), promedio (11-13 años) y tardía ( $\geq 14$  años). Para cada exposición se estimó el OR y los intervalos de confianza (IC) del 95 % para la telarquia temprana y tardía mediante regresión logística polinómica, ajustada por cohorte de nacimiento, raza/etnicidad y nivel de ingresos familiares en la infancia.
- Las asociaciones entre las exposiciones prenatales y posnatales y la edad en la telarquia sugieren que el entorno de la vida temprana influye en el desarrollo de las mamas y, por lo tanto, también puede afectar el riesgo de CM al alterar el momento del desarrollo puberal de las mamas.

- La telarquia temprana se asoció con exposiciones prenatales múltiples: trastorno hipertensivo gestacional (OR = 1,25, IC del 95% 1,09-1,43), uso de dietilestilbestrol (OR = 1,23, IC del 95% 1,04-1,45), tabaquismo durante el embarazo (OR = 1,20, IC del 95% IC 1,13-1,27), edad materna joven (OR 1,30, IC 95% 1,16-1,47 para < 20 vs. 25-29 años), y ser primogénito (OR = 1,25, IC 95% 1,17-1,33). El peso al nacer < 2500 g y el uso de fórmula de soya en la infancia se asociaron positivamente con la telarquia temprana y tardía.

***Breakthrough Generations Study*** (Bodicoat et al., 2014).

- Muestra de 104 931 mujeres (Reino Unido, 2003–2013).
  - La telarquia más temprana y el período de tiempo más prolongado entre la telarquia y la menarquia se asociaron de forma independiente con un aumento del 20% al 30% en el riesgo de CM.
  - Durante el seguimiento (media = 4,1 años), se produjeron 1094 CM (incluido el carcinoma ductal in situ).
  - Un mayor riesgo de CM se asoció con una telarquia más temprana. Las mujeres con una edad en la telarquia  $\leq 10$  años tenían aproximadamente un 20 % más de riesgo de CM que aquellas que refirieron una edad en la telarquia entre 11 y 12 años (HR = 1,23 (IC del 95 % = 1,02, 1,48)).
  - De manera similar, la telarquia a la edad de 13 años o más se asoció con un riesgo 20 % menor de CM (0,80 (0,69, 0,93)).
  - También se observó un menor riesgo de CM en mujeres cuya menarquia o períodos regulares comenzaron a los 15 años o más en comparación con las que tenían entre 13 y 14 años. Las mujeres que alcanzaron su estatura adulta a una edad más temprana tenían un mayor riesgo, pero alcanzarla a una edad mayor ( $\geq 17$  años) no fue protectora.
- ***Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (metanalysis)*** (Stenger, 2013)
    - El metanálisis incluyó datos individuales de 117 estudios epidemiológicos que involucraron a 118. 964 mujeres con CM invasivo y 306.091 mujeres sin

dicha enfermedad, de las cuales ninguna había usado terapia hormonal para la menopausia. Los estudios se realizaron en 35 países, principalmente en Europa o América del Norte. La mediana del año de nacimiento de las mujeres con CM fue 1939, y la mediana de edad al momento del diagnóstico de cáncer fue de 54 años.

- Entre los controles, la edad media de la menarquia fue de 13,1 años, con un 65 % con menarquia entre los 12 y los 14 años y un 16 % con menarquia a los 11 años o antes. El riesgo de CM aumentó en un 5 % por cada año antes de la menarquia (riesgo relativo [RR] = 1,050 [P < 0,0001] por cada año) cuando los resultados se estratificaron por estudio, edad, año de nacimiento, paridad y edad en el primer parto, talla, índice de masa corporal actual, tabaquismo y consumo de alcohol. El ajuste adicional por origen étnico, uso de anticonceptivos hormonales y antecedentes familiares de CM alteró la estimación del exceso de riesgo relativo en menos del 1%.
- En los análisis de subgrupos, el riesgo relativo por cada año más joven en la menarquia se redujo por el índice de masa corporal actual  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, aunque el efecto fue significativo solo para las mujeres posmenopáusicas (RR = 1,031, P = 0,006 para heterogeneidad con menor masa corporal). índice); por mayor edad alcanzada en mujeres posmenopáusicas (1,039 para edad  $\geq 65$  y 1,044 para edad 55-64, p = 0,04 para heterogeneidad entre grupos de edad); y por antecedentes familiares de CM (1,001, p = 0,01 para heterogeneidad sin antecedentes familiares). La heterogeneidad entre los grupos no fue significativa para ningún otro factor examinado (es decir, año de nacimiento, origen étnico, paridad, edad en el primer parto, altura, índice de masa corporal como adulto joven, uso de anticonceptivos orales, estado menopáusico y edad en la menopausia en mujeres posmenopáusicas).
- La información sobre las características del tumor estaba disponible en 85 estudios. La asociación con la edad de la menarquia fue significativamente más fuerte para los tumores lobulillares frente a los tumores ductales (RR = 1,073 frente a 1,035 por cada año más joven en la menarquia, P = 0,0001 para la heterogeneidad). No hubo diferencia significativa en el riesgo relativo según el estado del receptor de estrógeno.

- ***Estudio de Ambrosone et al., (2015)***

- Muestra de 4426 mujeres afroamericanas con CM 17474 controles.
- Las mujeres afroamericanas tienen una edad temprana en la telarquia y la menarquia, lo cuál podría ser la causa de sus altas tasas de CMTN.
- Sus resultados indican que el riesgo de CM se reduce al presentar la menarquia/telarquia en una edad más avanzada (mayor o igual a 15 años), tanto en mujeres nulíparas como en las mujeres que han tenido hijos/as.

### **V.2.1.-Para el objetivo específico 2: 2) Conocer los factores causales.**

A continuación, se indican los estudios encontrados en los que se identifican los factores que pueden determinar el riesgo de CM asociado a la relación entre la edad de telarquia y de la menarquia.

#### ***LEGACY Girls Study Cohort*** (Golberg et al., 2022)

- La telarquia, un factor de riesgo de CM, se asoció con tres factores de riesgo maternos potencialmente modificables (IMC antes del embarazo, aumento de peso durante la gestación e inactividad física) en una cohorte de niñas.
- Las niñas cuyas madres tenían un IMC antes del embarazo de  $\geq 25$  y aumentaron  $\geq 30$  libras tenían un 57 % más de probabilidades de experimentar telarquia antes que las niñas cuyas madres tenían un IMC antes del embarazo de  $< 25$  y aumentaron  $< 30$  libras [cociente de riesgo (HR) = 1,57, IC 95%: 1,16, 2,12]. Esta asociación no estuvo mediada por el IMC infantil y fue similar en niñas con y sin historia familiar de CM (Si historia familiar HR = 1.41, 95% IC: 0.87, 2.27; No historia familiar: HR = 1.62, 95% IC: 1.10, 2.40). Las hijas de mujeres que informaron que no realizaron actividad física durante el embarazo tenían más probabilidades de experimentar telarquia antes que las hijas de mujeres físicamente activas.

#### **Dietary Intervention Study in Children (DISC)** (Houghton et al., 2019):

- Fase 1: Periodo 1988 a 1997, Evaluación clínica anualmente entre las edades de 8 y 17 años para las etapas de Tanner de desarrollo de los senos (telarquia) y vello púbico (pubarquia), y el inicio de la menstruación (menarquia).

- Fase 2: Periodo entre 2006-2008, a 182 participantes de 25 a 29 años de edad se les midió el porcentaje de volumen mamario denso (% DBV) mediante imágenes de resonancia magnética. Se utilizaron modelos de regresión de efectos mixtos lineales multivariantes ajustados por factores reproductivos, demografía y tamaño corporal para evaluar las asociaciones de la edad y el ritmo de los eventos de la pubertad con el % DBV.
- La media (DE) y el rango del %DBV fueron  $27,6 \pm 0,2-8,61$ .
- La edad en la telarquia se asoció negativamente con el % DBV (p tendencia = 0,04), mientras que el tiempo puberal entre la telarquia y la menarquia se asoció positivamente con el % DBV (p tendencia = 0,007).
- El %DBV fue un 40 % más alto en mujeres cuyo tiempo de telarquia a menarquia fue de 2,9 años o más (media geométrica (IC del 95 % 21,8 %, 18,2-26,2 %) en comparación con mujeres cuyo tiempo de telarquia a menarquia fue menor de 1,6 años (media geométrica (IC del 95 % = 15,6 %, 13,9-17,5 %).
- Mayor número de meses entre la telarquia y la menarquia, se asocia con un mayor porcentaje de densidad mamaria en mujeres jóvenes.

### **Estudios de revisión:**

Los factores que pueden explicar mayor riesgo de CM en base a la edad de la menarquia y el tiempo transcurrido hasta la menarquia son (Fenton et al., 2006; Mouritsen et al., 2010; Bowers et al., 2017; Houghton et al., 2019):

- Genéticos (Mouritsen et al., 2010).
- Aumento de la prevalencia de la adiposidad (Mouritsen et al., 2010).
  - Factores ambientales (Fenton et al., 2006; Mouritsen et al., 2010; Lee et al., 2013; Eckert-Lind et al., 2020):
    - Presencia generalizada de sustancias químicas disruptoras endocrinas (EDC, por sus siglas en inglés) contribuye a la tendencia de un inicio puberal más temprano.
    - Hay muchos tipos de EDC. Una sustancia química puede tener más de un modo de acción y los efectos pueden depender de la dosis y la duración de la exposición, así como de la etapa de desarrollo del individuo expuesto.

- También puede haber una amplia gama de susceptibilidad genética a los EDC.
- Es importante destacar que las consecuencias de una exposición pueden no ser evidentes en el momento real de la exposición, pero pueden manifestarse más adelante en la vida.
- La mayoría de los EDC conocidos tienen acciones estrogénicas y/o antiandrogénicas y solo unos pocos tienen efectos androgénicos o antiestrogénicos. Por lo tanto, parece plausible que interfieran con el inicio normal de la pubertad. La edad de la menarquia solo ha disminuido en unos pocos meses, mientras que la edad de desarrollo mamario ha disminuido en 1 año; por lo tanto, el lapso de tiempo desde el inicio del desarrollo mamario hasta la menarquia ha aumentado. Esto puede indicar un efecto similar al de los estrógenos sin activación central concomitante del eje hipotálamo-pituitario.
- Factores hormonales endógenos:
  - Tiempo que las células mamarias están en un estado altamente proliferativo e indiferenciado que las hace más susceptibles a la carcinogénesis (Fenton et al., 2006)
  - El tiempo entre la telarquia y la menarquia se considera biológicamente relevante para el riesgo de CM, ya que la mayor parte del desarrollo ductal ocurre durante esta ventana temporal (Bodicoat et al., 2014). Las niñas que ingresan a la pubertad antes experimentan aumentos la actividad de IGF, o que se asocia a CM (Bowers et al., 2017)
  - Los niveles de estrógeno y progesterona aumentan después de la menarquia, lo que aumenta la proliferación de células mamarias. Los niveles más altos de estrógeno e IGF-1 se han asociado con un mayor riesgo de CM. La exposición temprana y potencialmente prolongada a niveles altos durante la pubertad también puede aumentar el riesgo de CM (Niurca et al., 2020).

## VI. DISCUSIÓN

Históricamente, la edad de la menarquia ha disminuido con el tiempo, pero se ha mantenido bastante estable durante el último medio siglo (Lee et al., 2013). Por el contrario, la edad de inicio del desarrollo mamario (telarquia), que ocurre en promedio 2 a 3 años antes de la menarquia (Biro et al., 2018), ha seguido disminuyendo rápidamente [Lee et al., 2013; Biro et al., 2013a; Aksglaede et al., 2009; Eckert-Lind et al., 2020).

El desarrollo del tejido mamario en las niñas se produce a una edad mucho más temprana y la incidencia de la pubertad precoz (PP) va en aumento.

A diferencia de la edad de la menarquia, pocos estudios han examinado otros marcadores puberales en relación con el riesgo de CM, en particular la edad de la telarquia.

Recientemente, ha surgido el interés por la edad de la telarquia y su relación con la edad de la menarquia y el riesgo de CM, en particular del CM invasivo.

En esta revisión sistemática hemos verificado que son escasos los estudios de revisión, metanálisis o de cohortes al respecto. Y son todavía más escasos los que reúnen los criterios de calidad Cochrane.

No obstante, los estudios incluidos ofrecen datos contrastados y bien definidos en base a las metodologías empleadas, el análisis de resultados, la discusión de los mismos y la aplicabilidad en la práctica (Criterios Cochrane 1-8).

Los estudios encontrados han analizado muestras que oscilaron entre 50.884 mujeres (Sister study Cohort-Goldber et al., 2020; 2021) y 104.931 mujeres (Breakthrough Generations Study-Bodicoat et al., 2014).

Cabe reseñar que, en las mujeres con mayor riesgo familiar de CM, la telarquia temprana (< 10 años) representaba un aumento del riesgo de CM. Riesgo que fue mayor para los CM invasivos (HR 1,32, IC del 95 % 1,08–1,60).

La telarquia antes de los 10 años de edad se asoció con un incremento del 20%-30% de riesgo de CM en comparación con la telarquia a los 12–13 años y con un 20% menor de riesgo en la telarquia por encima de los 13 años (Bodicoat et al., 2014; Goldber et al., 2020)

La relación entre la telarquia temprana y el riesgo de CM fue constatada para el CM invasivo (HR 1,32, IC 95 % 1,08–1,60). La edad de la menarquia aumentó el riesgo de CM en un 5 %/año

por cada año antes de la menarquia (riesgo relativo [RR] = 1,050 [P < 0,0001] por cada año). En particular para el CM lobulillares frente a los tumores ductales (Stenger, 2013) y los más agresivos (TN). Además, la edad en la telarquia se correlacionó positivamente con la edad en la menarquia.

La pubertad es un período de rápido desarrollo mamario y una ventana de susceptibilidad al riesgo de CM, ya que el tejido en desarrollo puede ser particularmente vulnerable a la carcinogénesis (Martinson et al., 2013). Los marcadores del desarrollo puberal, como la telarquia y la menarquia, están asociados con los cambios hormonales y el crecimiento mamario (Biro et al., 2013) y se utilizan para estimar la duración de este período vulnerable.

El momento de la telarquia puede ser más relevante desde el punto de vista biológico para el riesgo de CM que el momento de la menarquia, ya que la telarquia representa el inicio de la ventana vulnerable de desarrollo mamario rápido. La telarquia más temprana y el período de tiempo más prolongado entre la telarquia y la menarquia se asociaron de forma independiente con un aumento del 20% al 30% en el riesgo de CM, como ya se ha indicado. También la edad más temprana para alcanzar la estatura adulta se asoció con un mayor riesgo de CM (Bodicoat et al., 2014).

Se desconoce la causa de una disminución continua en la edad de desarrollo de las mamas en las niñas, pero es probable que los factores ambientales desempeñen un papel importante. Los estudios de laboratorio y epidemiológicos han identificado varios factores ambientales individuales que afectan el desarrollo de las mamas, pero se necesitan más avances. Las necesidades de investigación actuales incluyen una mayor atención y registro de exposiciones ambientales prenatales y neonatales, pruebas de productos químicos comercializados para detectar efectos en la glándula mamaria y comprensión de los mecanismos específicos de la glándula mamaria que son alterados por productos químicos. Se requiere tal investigación para detener la tendencia creciente hacia la pubertad a edades más tempranas (Fenton et al., 2012).

La telarquia marca el inicio del crecimiento mamario puberal después de un período de relativamente pocos cambios durante la infancia. Esta revisión sistemática proporciona evidencia de que la telarquia más temprana puede estar asociada con un mayor riesgo de CM.

Existen mecanismos hormonales por los cuales la telarquia temprana podría aumentar el riesgo de cáncer de mama (Fenton et al., 2006, Bodicoat et al., 2014, Bowers et al., 2017).

En la pubertad, los conductos mamarios comienzan a crecer y dividirse, y los extremos de los conductos forman yemas terminales. La mama se compone predominantemente de células indiferenciadas que proliferan hasta el primer embarazo a término y la lactancia, momento en el que una gran proporción de células mamarias se diferencian por completo. Por lo tanto, una telarquia más temprana podría sugerir un tiempo más largo durante el cual la mama comprende una gran cantidad de células indiferenciadas y, por lo tanto, tiene un mayor riesgo de desarrollar mutaciones dañinas, particularmente al aumentar el periodo de tiempo hasta la menarquia. Los niveles de estrógeno y progesterona aumentan después de la telarquia y al aumentar el periodo de tiempo entre esta y la menarquia, aumenta la proliferación de células mamarias.

Además, la exposición temprana y potencialmente prolongada a niveles altos durante la pubertad también puede aumentar el riesgo de CM (Niurca et al., 2020).

Los cambios en los factores ambientales, como la exposición a sustancias químicas disruptoras endocrinas, contribuyen a esta tendencia (Fenton et al., 2006; Mouritsen et al., 2010; Lee et al., 2013; Eckert-Lind et al., 2020). Así mismo el aumento de la densidad mamaria, que se asocia a una menarquia precoz, aumenta el riesgo de CM (Houghton et al., 2019).

Entre los estudios encontrados cabe destacar *el LEGACY Girls Study Cohort* (Golberg et al., 2022) que establece una asociación entre circunstancias, hábitos de vida durante el embarazo y edad precoz de la menarquia y riesgo de CM. Entre ellos se encuentran el sobrepeso o la obesidad y la inactividad. Estos aspectos son de especial interés ya que son factores modificables y el cambio de estos puede disminuir el riesgo de CM.

Como limitaciones de esta revisión debe de considerarse que, mientras que la menarquia es un evento único bien definido que las mujeres pueden recordar con una precisión razonable, en el caso del inicio del desarrollo de los senos es probable que el recuerdo sea menos preciso. Por lo tanto, el efecto probable de un recuerdo inexacto habría sido atenuar cualquier asociación verdadera.

Otra limitación de los presentes análisis es que el seguimiento promedio fue de 9,3 años.

Como fortalezas del estudio se incluyen los tamaños de la muestras analizadas en los estudios incluidos en la revisión, la naturaleza prospectiva de algunos de los estudios, la identificación del riesgo mediante RR, HR u OD en la metodología y que examinó varios factores de riesgo potenciales que justifican la relación entre edad de la telarquia y de la menarquia con el CM que pueden ser modificados.

## VII- CONCLUSIONES

- 1) Existe mayor riesgo de CM asociado a una telarquia más temprana.
- 2) La telarquia más temprana y el período de tiempo más prolongado entre la telarquia y la menarquia se asociaron de forma independiente con un aumento de hasta un 30% en el riesgo de CM.
- 3) La asociación entre la telarquia temprana y el riesgo de CM fue evidente para los CM invasivos.
- 4) Los factores que pueden explicar dicho riesgo son genéticos, hormonales, ambientales y asociados a trastornos y hábitos durante la gestación.
- 5) Los trastornos y hábitos durante la gestación que pueden ser la causa de la asociación entre la edad de la telarquia y de la menarquia y el CM son la obesidad, el sobrepeso o la inactividad.
- 6) La mayor parte de los factores pueden ser causa de la asociación entre la edad de la telarquia y de la menarquía y el CM son modificables y, por tanto, podría realizarse la prevención del CM.

## VIII- BIBLIOGRAFÍA

---

Ambrosone CB, Zirpoli G, Hong CC, Yao S, Troester MA, Bandera EV et al. Important role of menarche in development of estrogen receptor-negative breast cancer in African American women. June 2015. Journal of the National Cancer Institute. <https://academic.oup.com/jnci/article/107/9/djv172/898100?login=false>

American Cancer Society. Types of breast cancer.[Internet][actualización 11/09/2019][acceso14/12/2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer.html>.

Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Feb;144(1):1-10. 1007/s10549-014-2852-7. Review.

Biro FM, Deardorff J. Identifying opportunities for cancer prevention during preadolescence and adolescence: puberty as a window of susceptibility. *J Adolesc Health.* 2013b;52(5 Suppl):S15–20.

Bodicoat DH, Schoemaker MJ, Jones ME, McFadden E, Griffin J, Ashworth A, et al. Timing of pubertal stages and breast cancer risk: the Breakthrough Generations Study. *Breast Cancer Res.* 2014;16(1):R18.

Bowers LW, Rossi EL, O'Flanagan CH, deGraffenried LA, Hursting SD. The Role of the Insulin/IGF System in Cancer: Lessons Learned from Clinical Trials and the Energy Balance-Cancer Link. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015 May 15;6:77.

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* 13(11):1141-1151, 2012.

Denholm R, De Stavola B, Hipwell JH, Doran SJ, Busana MC, Eng A, Jeffreys M, Leach MO, Hawkes D, Dos Santos Silva I. Pre-natal exposures and breast tissue

composition: findings from a British pre-birth cohort of young women and a systematic review. *Breast Cancer Res.* 2016 Oct 12;18(1):102.

Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, Biro FM, Butler G, Bräuner EV, et al. Worldwide secular trends in age at pubertal onset assessed by breast development among girls: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020;174(4):e195881.

Fenton SE. Endocrine-disrupting compounds and mammary gland development: early exposure and later life consequences. *Endocrinology.* 2006;147(6 Suppl):S18–24.

GLOBOCAN 2020: New global cancer data. <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data> (Accessed on November 24, 2021).

Goldberg M, D'Aloisio AA, O'Brien KM, Zhao S, Sandler DP. Early-life exposures and age at thelarche in the Sister Study cohort. *Breast Cancer Res.* 2021 Dec 11;23(1):111

Houghton LC, Jung S, Troisi R, LeBlanc ES, Snetselaar LG, Hylton NM, Klifa C, Van Horn L, Paris K, Shepherd JA, Hoover RN, Dorgan JF. Pubertal timing and breast density in young women: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2019 Nov 14;21(1):122.

---

Ma H, Ursin G, Xu X, Lee E, Togawa K, Duan L, Lu Y, Malone KE, Marchbanks PA, McDonald JA, Simon MS, Folger SG, Sullivan-Halley J, Deapen DM, Press MF, Bernstein L. Reproductive factors and the risk of triple-negative breast cancer in white women and African-American women: a pooled analysis. *Breast Cancer Res.* 2017 Jan 13;19(1):6.

Martinson HA, Lyons TR, Giles ED, Borges VF, Schedin P. Developmental windows of breast cancer risk provide opportunities for targeted chemoprevention. *Exp Cell Res.* 2013;319:1671–8.

Mouritsen A, Aksglaede L, Sørensen K, Mogensen SS, Leffers H, Main KM, Frederiksen H, Andersson AM, Skakkebaek NE, Juul A. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int J Androl.* 2010 Apr;33(2):346-59.

- 
- Nwagu GC, Bhattarai S, Swahn M, Ahmed S, and Aneja R. Prevalence and Mortality of Triple-Negative Breast Cancer: Biologic and Sociocultural Factors. *JCO Global Oncology*. 2021; 1129-1140.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:7.
- Silva V, Costa SM, de Oliveira M, Batista EN. Prevention and Control of Cervical and Breast Cancers: Nursing Tasks and Knowledge about What is Recommended by Ministry of Health. *Quality in primary care*. 2016.24(4): 156-160.
- Stenger M. Effects of Menarche and Menopause on Breast Cancer Risk: Meta-analysis Findings. *ASCOpost*. [Internet] .[Publicado 13/04/2013] [Acceso 17/04/2022].
- Sung PhD., Jacques Ferlay, ME, Rebecca L., Siegel MPH et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2021 Febr; 71(3): 209-249. *ACS Journals*. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660> Goldberg M, D'Aloisio AA, O'Brien KM, Zhao S, Sandler DP. Pubertal timing and breast cancer risk in the Sister Study cohort. *Breast Cancer Res*. 2020 Oct 27;22(1):112-122.