

La edad de la menarquía como factor de riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas

A. Senra Varela*,
J. Cameselle Teijeiro*,
P. García-Blanco Saceda**,
R. Palmeiro Troitíño**

SUMMARY

It is an study of age at menarche as a risk factor of premenopausal breast cancer in 159 patients and in 122 normal controls. Retrospectively 76 breast cancer patients and 38 normal controls from Madrid and prospectively 83 breast cancer patients and 84 normal controls from Vigo have been studied. In the group from Vigo the body surface area (S) and body mass index (BMI) were also studied.

The mean age at menarche is 13.2 (SD, 1.49) in cancer patients and 12.8 (SD, 1.59) in normal controls from Madrid and 13.7 (SD, 2.08) in cancer patients and 12.9 (SD, 1.95) in normal controls from Vigo. In the overall group, the mean of the 159 breast cancer patients is 13.49 (SD, 1.79) and in the 122 normal controls is 12.9 (SD, 1.81). The difference between the means is statistically significant in the group from Vigo and in the overall group ($p < 0.05$).

In the group from Vigo, the mean of the body surface area is 1.68 (SD, 0.11) in cancer patients and 1.62 (SD, 0.14) in normal controls; the difference between the two means is statistically significant ($p < 0.01$). The mean of BMI is 26.9 (SD, 4.48) in cancer patients and 25.6 (SD, 4.62) in normal controls, being not statistically significant the difference between the two means.

The age at menarche is not an independent risk factor of premenopausal breast cancer, both are dependent from nutritional factors.

Palabras clave

Edad menarquía, Factor de riesgo, Cáncer de mama.

Key words

Age menarche, Risk factor, Breast cancer.

* Facultad de Medicina. Cádiz.

** Centro de Estudios
Universitarios. Madrid.

INTRODUCCION

Staszewski et al. (1971) fueron de los primeros autores en establecer que la menarquía precoz es un factor de riesgo del cáncer de mama,¹ y esta observación fue confirmada por otros autores (Henderson et al., 1974; Tulinius et al., 1978; Lubin et al., 1982; Helmrich et al., 1983; etc.)^{2, 3, 4, 5} en distintas partes del mundo.

Hoel et al. (1983) señalan que las diferencias en la edad de la menarquía explican parcialmente las diferencias en las tasas de cáncer de mama entre mujeres japonesas y norteamericanas premenopáusicas.⁶ Marshall (1977) señala que está reconocido que la edad de la menarquía se ha hecho progresivamente más precoz durante los cien últimos años en todo el mundo,⁷ y este hecho es coherente con el gran aumento de la mortalidad por cáncer de mama en casi

todos los países y de un modo singular en los países desarrollados.⁸

Levin et al. (1977) demostraron que el acortamiento del intervalo menarquía-menopausia disminuye el riesgo de cáncer de mama, y éste sería el resultado de una menarquía tardía y una menopausia precoz.⁹ Pero no hay que olvidar que el cáncer de mama premenopáusico también aumentó, y especialmente en España. Senra et al. (1987) han demostrado que las tasas edad específicas de mortalidad por cáncer de mama han aumentado un 160% en el grupo de edad de 30 a 34 años, incremento no observado en ningún otro país.¹⁰ En Estados Unidos la proporción de nuevos casos de cáncer de mama que son menores de 45 años es el 8%, y en España, según los datos del registro de cáncer de Navarra, es del 12%.^{9, 11} Por esta sola razón es necesario estudiar en profundidad todos los posibles factores de riesgo de cáncer de mama premenopáusico en nuestro país, entre ellos la menarquía como un factor independiente de la menopausia.

De Waard et al. (1977) han demostrado la importante relación entre talla y peso sobre el riesgo de cáncer de mama. Así, una mujer con un peso mayor de 70 kg dobla el riesgo de una mujer con un peso inferior a 60 kg. Sin embargo, este mayor riesgo estaría limitado exclusivamente a las mujeres postmenopáusicas.¹² Sherman et al. (1981) observaron que las jóvenes que tienen la menarquía más precoz tienden a pesar más, y este incremento de peso persiste desde los 18 años hasta la menopausia.¹³ Este estudio relaciona la obesidad de la edad adulta con la menarquía precoz.

Hemos planteado el presente estudio de relación entre edad de la menarquía en mujeres normales y enfermas premenopáusicas con cáncer de mama para determinar si hay un riesgo relacionado con la edad de la menarquía.

MATERIAL Y METODOS

Se han estudiado 281 mujeres de dos procedencias:

- a) Retrospectivamente, 76 enfermas con cáncer de mama premenopáusico tomadas al azar entre las enfermas con cáncer de mama vistas por nosotros entre 1976 y 1980 en el INO de Madrid y 38 mujeres normales del mismo grupo de edad para ser utilizadas como controles normales.

- b) Prospectivamente, 83 enfermas con cáncer de mama vistas en distintos centros sanitarios de Vigo y entrevistadas personalmente para este estudio y 84 mujeres normales de las mismas edades para ser empleadas como controles.

Se emplearon como criterios de inclusión: ser enfermas con cáncer de mama confirmado histológicamente, haber sido éste diagnosticado en la premenopausia, tener las reglas normales en el momento del diagnóstico y no estar recibiendo tratamiento quimioterápico en el último año. Se excluyeron las mujeres que ya presentaban algún trastorno manifiesto de la menstruación, las que han recibido un tratamiento medicamentoso o dietético en los últimos 6 meses y los casos en los cuales el estudio histológico ofrecía alguna duda.

En todas las mujeres estudiadas se trató de averiguar, del modo más preciso posible, la edad de la menarquía —con todas las imprecisiones de una indagación retrospectiva—, tomando la edad de la menarquía sólo en años enteros, sin fracciones decimales.

Se midieron la talla con las mujeres descalzas y el peso (en cm y kg), a partir de los cuales se calculó el índice de masa corporal (índice de Quetelet), según la fórmula: peso en kg/talla en metros elevada al cuadrado y la superficie corporal según la fórmula de Du Bois.¹⁴

Se calcularon las medias y DS de la edad de la menarquía en las enfermas y en los controles normales en ambos grupos, y sólo en el grupo de Vigo (estudio prospectivo) la media del índice de peso corporal y de la superficie corporal, y se compararon las medias de ambos grupos con sus controles y la media de la edad de la menarquía del pool de ambos grupos, empleando en todos los casos los tests t de Student y la U de Mann-Withney.¹⁵

RESULTADOS

Edad de la menarquía

La media de la edad de la menarquía en las 76 enfermas del grupo del INO es de 13,25 años (DS, 1,49), y en el grupo control de 38 mujeres normales es de 12,89 años (DS, 1,51). La media de edad de la menarquía del grupo de 83 enfermas de Vigo es de 13,71 años (DS, 2,08) y la media de edad del grupo de 84 mujeres normales es de 12,94 (DS, 1,95). Si se calcula la media excluyendo las 10 enfermas y los 5 contro-

les con una edad de la menarquía mayor de 16 años, ésta es de 12,87 (DS, 1,52) en las enfermas y 12,50 (DS, 1,54) en los controles. La edad de la menarquía es más tardía en las enfermas que en los controles normales en ambos grupos estudiados, siendo estadísticamente significativa la diferencia sólo en el grupo total de enfermas de Vigo ($p < 0,05$), pero no en los casos en que se excluye la menarquía tardía.

Cuando se calcula la media global de las 159 enfermas con cáncer de mama, ésta es de 13,49 años (DS, 1,79), y en los 122 controles normales es de 12,92 años (DS, 1,81). Es decir, en el conjunto de las 159 enfermas de cáncer de mama es más tardía la edad de la menarquía que en los controles normales, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

Indices ponderales

Sólo se han estudiado en el grupo de enfermas de Vigo, y la media de la superficie corporal es de 1,68 metros cuadrados (DS, 0,11) en las enfermas de cáncer de mama y de 1,62 metros cuadrados (DS, 0,14) en los controles normales. La media del índice de masa corporal es de 26,96 en las enfermas (DS, 4,48) y de 25,6 (DS, 4,62) en los controles normales. La superficie corporal es más grande en las enfermas que en los controles normales, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$); asimismo es mayor el índice de masa corporal en las enfermas que en los controles, pero la diferencia no es estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Estos resultados se refieren únicamente al cáncer de mama premenopáusico. En el cáncer de mama postmenopáusico las cosas suceden de otro modo diferente y no vamos a discutirlos en este trabajo. Nuestros resultados ponen seriamente en duda que la menarquía precoz sea un factor independiente de riesgo de cáncer de mama premenopáusico; incluso en una interpretación simple pero objetiva pudiera parecer que el mayor riesgo se debe a una menarquía tardía, dado que la menarquía es significativamente más tardía en las enfermas con cáncer de mama premenopáusico. Kvale et al. (1988) han observado un tenue descenso en el riesgo de cáncer de mama con la ele-

vación de la edad de la menarquía, analizando conjuntamente pre y postmenopáusicas, pero es importante su observación de que las mujeres con la menarquía a los 17 años tienen mayor riesgo de cáncer de mama que los casos con menarquía a los 16 años, y también en nuestro grupo de enfermas de Vigo se ha observado una incidencia doble de menarquías tardías > 17 años que en los controles del mismo grupo.¹⁶ Cuando se excluyen los casos de menarquía tardía para evaluar la media de la edad de la menarquía, ésta sigue aún siendo más alta que en sus controles, pero ya sin una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

La edad de la menarquía varía de unas mujeres a otras por factores ambientales y constitucionales. Nosotros hemos demostrado que en las mujeres que son obesas en la infancia y lo siguen siendo en la edad adulta, la edad de la menarquía es más tardía.¹⁷ Kato et al. (1988), estudiando una población normal, demostraron que las mujeres con menarquía precoz tienen mayores talla, peso e índice de masa corporal, hay más residentes en áreas urbanas y consumen más pan, carne, leche, pescados, mariscos y frutas.¹⁸ Hill et al. (1980) señalan que los factores nutricionales controlan parcialmente la edad de la menarquía y sugieren que los niveles de DHEA (dehidroepiandrosterona) relacionados con la dieta pueden ser los disparadores para el comienzo de la pubertad.¹⁹

Los factores constitucionales no se pueden modificar a lo largo de la vida, y nuestras enfermas con cáncer de mama premenopáusico tienen una mayor superficie corporal que los controles normales. Pero los factores alimenticios que pueden comenzar a actuar después de la edad de la menarquía ya no pueden actuar sobre la misma si la rica alimentación mencionada se inició después. De hecho, la población española experimentó un brusco cambio en el tipo de alimentación en las décadas de los sesenta y los setenta, cuando ya las enfermas incluidas en este estudio habían superado la edad de la menarquía. Sin embargo, aun habiendo comenzado esta mejor alimentación después de la menarquía puede ejercer su efecto cancerígeno sobre la mama. Según Micozzt (1985), los estudios de epidemiología humana y la experimentación animal sugieren que la excesiva ingesta de macronutrientes (calorías totales, proteínas, grasas) y la deficiente ingesta de micronutrientes (betacaroteno, selenio) pueden estar asociados con un aumento de la incidencia del cáncer de mama femenino y con un peor pronóstico del mismo.²⁰

Ambos, la edad de la menarquía y el riesgo de cáncer de mama, varían en función del tipo de alimentación en un determinado terreno constitucional, sin que ello excluya que una menarquía precoz pueda favorecer el cáncer de mama premenopáusicos. Pero los resultados del presente estudio sugieren que la menarquía precoz no es un factor imprescindible y necesario en la génesis del cáncer de mama premenopáusicos.

En un interesante estudio Le Marchand et al. (1988) observaron que una obesidad en la adolescencia implica un menor riesgo de cáncer de mama premenopáusicos, y este riesgo es aún menor en las mujeres que son obesas en la infancia y siguen siendo obesas en la edad adulta. El peso y el aumento de peso en la edad adulta están positivamente asociados con el riesgo de cáncer de mama en la mujer postmenopáusicas.²¹ Nosotros, en un estudio previo sobre la relación entre obesidad y edad de la menarquía, hemos encontrado que en las mujeres con obesidad infantil y adulta continuada la edad de la menarquía es más tardía, lo cual es coherente con la menor incidencia de cáncer de mama en este grupo de mujeres, pero eran todas mujeres con una obesidad patológica, vistas en una clínica de obesidad, y existen mujeres con un sobrepeso adquirido en la edad adulta, posiblemente relacionado con la dieta, que tienen una edad de la menarquía cada vez más precoz.¹⁷

Los factores constitucionales y el estado de nutrición son más importantes que la edad de la menarquía como factores de riesgo del cáncer de mama premenopáusicos, aunque pueden influir sobre ésta, modificándola secundariamente.

RESUMEN

Es un estudio de la edad de la menarquía como factor de riesgo de cáncer de mama premenopáusicos en 159 enfermas con cáncer y 122 controles normales. Se han estudiado, retrospectivamente, 76 enfermas y 38 controles procedentes de Madrid y, prospectivamente, 83 enfermas y 84 controles procedentes de Vigo. En este último grupo se estudió la superficie corporal (S) y el índice de masa corporal (IMC).

La media de la edad de la menarquía es 13,2 (DS, 1,49) en las enfermas y 12,89 (DS, 1,59) en los controles del grupo de Madrid y 13,7 (DS, 2,08) en las enfermas y 12,9 (DS, 1,95) en los controles normales de Vigo. La media de edad global de las 159 enfermas es

13,49 (DS, 1,79) y en los 122 controles es 12,92 (DS, 1,81). La diferencia es estadísticamente significativa en el grupo de Vigo y en el total de ambos grupos ($p < 0,05$).

La media de la superficie corporal es 1,68 (DS, 0,11) en las enfermas y 1,62 (DS, 0,14) en los controles, y la media del IMC es 26,96 (DS, 4,48) en las enfermas y 25,6 (DS, 4,62) en los controles normales. Sólo la diferencia en la S es estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

La edad de la menarquía no es un factor independiente de riesgo de cáncer de mama premenopáusicos; ambos dependen de factores nutricionales.

REFERENCIAS

1. Staszewski J. Age at menarche and breast cancer. *JNCI* 1971; 47: 935-940.
2. Henderson BE. An epidemiologic study of breast cancer. *JNCI* 1974; 53: 609-617.
3. Tulinius H, Day NE, Johannesson G et al. Reproductive factors and risk for breast cancer. *Int J Cancer* 1978; 21: 724-730.
4. Lubin JH, Burns PE, Blot WJ et al. Risk factors for breast cancer in women in Northern Alberta, Canada, as related to age at diagnosis. *JNCI* 1982; 68: 211-217.
5. Helmrich LA, Shapiro S, Rosemberg L et al. Risk factors for breast cancer. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 35-45.
6. Hoel DG, Wakabayasi T, Pike MC. Secular trends in the distribution of the breast cancer risk factors —menarche, first birth, menopause, and weight— in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Am J Epidemiol* 1983; 118: 78-89.
7. Marshall WA. Human growth and its disorders. London. Academic Press, 1977.
8. OMS World Health Statistics Annual. OMS. Ginebra, 1987.
9. Levin ML, Thomas DB. The epidemiology of breast cancer. En Montague, ACW et. *Breast Cancer*. Nueva York. Alan R Liss Inc 1977; 9-35.
10. Senra A, Palmeiro R, Herrero JI, Millan J. Evolution de la mortalité par cancer du sein en Espagne. *Bull Cancer* 1987; 74: 427-431.
11. Abad Vicente J, Arrazola Aranzadi A, Ascunce Elizaga N. Cáncer en Navarra (1973-1982). Gobierno de Navarra. Pamplona, 1987.
12. De Waard F, Cornelis JP, Aoki K et al. Breast cancer incidence according to weight and height in two cities of the Netherlands and in Aichi Prefecture, Japan. *Cancer* 1977; 40: 1269-1276.
13. Sherman B, Wallace R, Bean J et al. *Clin Endocrinology Metabolism* 1980; 52: 488-496.
14. Du Bois, Du Bois. Body surface area. *Arch Int Med* 1916; 17: 8-63.
15. Matthews DE, Farewell V. Using and understanding medical statistics. Karger. Basilea, 1985.
16. Kvale G, Hiuch I. Menstrual factors and breast cancer risk. *Cancer* 1988; 62: 1625-1631.
17. Senra Varela A, Fernández Hinojosa E, Herrero Segó;

LA EDAD DE LA MENARQUIA COMO FACTOR DE RIESGO
DE CANCER DE MAMA EN MUJERES PREMENOPAUSICAS

- via JI, Palmeiro Troitiño R. Estudio de la edad de la menarquia en mujeres obesas y sus implicaciones como factores de riesgo de cáncer de mama. Acta Ginecológica (en prensa) 1990.
18. Kato I, Tominaga S, Suzuki T. Factors related to late menopause and early menarche as risk factors for breast cancer. JPN J Cancer Res. GANN 1988; 79: 165-172.
 19. Hill P, Wynder EL, Garbanczewski L et al. Diet and menarche in different ethnic groups. Eur J Cancer 1980; 16: 519-525.
 20. Micozzt MS. Nutrition, body size, and breast cancer. Am J Phys Anthropol 1985; Supp 6: 175-206.
 21. Le Marchand L, Kolonel LN, Earle ME, Mi MP. Body size at different periods of life and breast cancer risk. Am J Epidemiol 1988; 128: 137-152.