

# Fase Menstrual na data da Cirurgia para Câncer de Mama. Resultados Tardios e Taxas de Sobrevida Assintomática

Timing of Surgery during Menstrual Cycle, Late Results and Disease-Free Survival Rates in 130 Patients with Breast Carcinoma

Antonio Franco Montoro, Flávio Franco Montoro, José Solis Rivera.

## RESUMO

**Objetivo:** verificar se existem diferenças nas taxas de sobrevida para as portadoras de carcinoma de mama, em função da fase do ciclo menstrual vivida pela paciente na data da cirurgia.

**Pacientes e Métodos:** pesquisa retrospectiva de 451 mulheres com câncer de mama, em pré-menopausa, das quais foram selecionados 130 casos com idade entre 26 e 52 anos e acompanhados em seguimento mínimo de 60 meses. Foram operadas 68 na fase folicular e 62 na fase lútea. Foram também analisados os dados referentes ao estágio clínico das neoplasias, ao eventual comprometimento axilar e às determinações quantitativas dos receptores hormonais de estrógenos e de progesterona.

**Resultados:** o seguimento das 130 pacientes demonstrou que 64,6% tiveram sobrevida assintomática após cinco anos e 43% superaram os dez anos. Dividindo os casos em dois subgrupos, segundo o dia da cirurgia executada, as taxas de sobrevida foram diferentes, caindo para 58,8% aos cinco e 36,7% aos dez anos, quando operadas na fase folicular e subindo para 70,9% e 50%, aos 5 e 10 anos respectivamente, durante a fase lútea.

**Conclusões:** neste estudo, as pacientes operadas durante a fase lútea mostraram taxas mais altas de sobrevida do que aquelas operadas na fase folicular. Todavia, os índices foram inferiores aos proporcionados pelos fatores prognósticos clássicos de estado axilar e diâmetro tumoral.

**PALAVRAS-CHAVE:** Mama: câncer. Ciclo menstrual. Receptor para estrógenos.

## Introdução

Uma eventual diferença quanto ao prognóstico da portadora de carcinoma de mama, em função do período menstrual vivido pela paciente no dia do tratamento cirúrgico, vem sendo investigada por diferentes autores, a partir de um estudo publicado em 1989, por Hrushesky et al.<sup>3</sup>, que demonstrava que pacientes operadas nos dias perimenstruais exibiam taxas inferiores de sobrevida, quando comparadas com as mastecto-

mizadas no período ovulatório. Em trabalhos subseqüentes, que abordavam as cirurgias realizadas nas fases folicular e lútea do ciclo menstrual, surgiram conclusões contraditórias<sup>2,4,11,12</sup> quanto ao valor prognóstico de um possível fator de risco independente, embora predominem os indícios de que as mastectomias praticadas durante a fase lútea permitem um otimismo maior em relação ao controle da moléstia<sup>1,8,10,13</sup>.

O objetivo deste estudo é investigar entre nossas pacientes quanto a data da cirurgia afetou suas taxas de sobrevida assintomática, bem como oferecer novos subsídios para estimativas comparativas com outros parâmetros prognósticos, já consagrados.

Clinica de Mastologia no Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP.

Correspondência:

Antonio Franco Montoro  
Praça Amadeu Amaral, 47  
01327-010 - São Paulo - SP

## Pacientes e Métodos

Realizamos uma pesquisa retrospectiva abrangendo 451 pacientes no menacme, portadoras de câncer de mama, pessoalmente tratadas por um dos autores (AFM), entre 1975 e 1993. Após a eliminação dos casos de tumores da linha sarcomatosa, das pacientes tratadas com procedimentos paliativos, das hysterectomizadas, das mulheres sob regime de pílula anticoncepcional e daquelas nas quais não foi confiável a fixação da data da última menstruação, anterior ao dia da mastectomia, restaram 130 casos. Estas pacientes tinham idade entre 26 e 52 anos e com média de 40 anos de idade, que foram acompanhadas por período que oscilou entre o mínimo de cinco e o máximo de 18 anos, com média de 99,5 meses, para a avaliação da taxa de sobrevida total das pacientes submetidas a tratamento cirúrgico com finalidade curativa.

Em nove casos ocorreu gravidez associada ao câncer de mama e em 4 pacientes houve bilateralidade, nenhuma de forma simultânea. Das 130 pacientes, 68 (52,3%) foram operadas na fase folicular, entre os dias 2 e 14 do ciclo menstrual, e 62 (47,7%), entre os dias 15 e 28 na fase lútea.

Nesse mesmo grupo, foram pesquisados outros dados referentes ao estágio clínico (EC) das neoplasias, ao eventual comprometimento axilar e às determinações quantitativas dos receptores hormonais de estrógenos (ER) e de progesterona (PgR), parâmetros já consagrados como fatores de risco e índices prognósticos de sobrevida à moléstia.

Quanto ao estágio clínico pré-operatório, 28 neoplasias (21,6%) foram classificadas no EC I, 55 (42,3%) no EC II, 16 (12,3%) no EC III e 31 (23,8%) na categoria EC X, de tumor já biopsiado em outro serviço e com diâmetro indeterminado. A amplitude do tratamento cirúrgico foi radical em 91 (70,0%) casos e conservativa em 39 (30,0%) pacientes. Foram realizadas 99 mastectomias numa só sessão operatória e 31 outras em duas etapas (biópsia + cirurgia definitiva). Em 130 exames histológicos de dissecação axilar, o número médio de linfonodos por axila chegou a 23,7. Foram rotuladas como negativas 70 (53,9%) e como positivas 60 (46,1%) linfadenectomias axilares. Em termos de receptores hormonais, cujo critério de positividade foi estimado como sendo de  $\geq 20$  fm/mg de proteína, tanto para o ER ou para o PgR, entre 80 pacientes avaliadas, 53 (66,3%) foram consideradas positivas e 27 (33,7%) como negativas.

## Resultados

Nossas pacientes, após seguimento que superou a média de oito anos de duração, exibiram

sobrevida assintomática de 64,6% em cinco anos (84/130) e de 43% aos dez anos (56/130). Separando esse grupo de mulheres em dois subgrupos, de acordo com a data da cirurgia e em função do ciclo menstrual, as taxas de sobrevida foram diferentes, caindo para 58,8% aos cinco e para 36,7% aos dez anos nas pacientes operadas durante a fase folicular e subindo para 70,9% e 50%, respectivamente aos cinco e dez anos, naquelas que receberam o tratamento cirúrgico na fase lútea do ciclo menstrual (Figura 1).

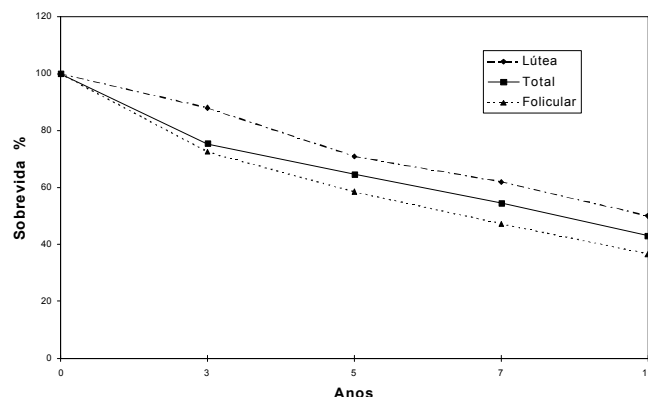


Figura 1 - Sobrevida assintomática total e por fases do ciclo menstrual

Procedemos também a levantamentos comparativos da sobrevida dessas pacientes, em função do estágio clínico pré-operatório. Nesta condições, em 28 mulheres classificadas como EC I, a sobrevida assintomática atingiu 96,4% em cinco e 67,8% aos dez anos de seguimento, sem diferenças estatisticamente significativas entre as cirurgias praticadas em qualquer das fases do ciclo menstrual. No EC II, os índices obviamente baixaram para 74,5% aos cinco e 40,0% aos dez anos, apresentando taxas de sobrevida ligeiramente superiores para as pacientes operadas na fase lútea, que cresceram sobremaneira no EC III (Tabela 1).

Tabela 1 - Sobrevida assintomática de 130 pacientes classificadas por estágio clínico (EC), operadas em cada fase do ciclo menstrual.

EC	Fase Menstrual	n	5 anos	10 anos
I	Folicular	10	10 (100,0%)	7 (70,0%)
	Lútea	18	17 (94,4%)	12 (66,6%)
	Total	28	27 (96,4%)	19 (67,8%)
II	Folicular	28	20 (71,4%)	10 (35,7%)
	Lútea	27	21 (77,7%)	12 (44,4%)
	Total	55	41 (74,5%)	22 (40,0%)
III	Folicular	11	1 (9,1%)	0
	Lútea	5	3 (60,0%)	1 (20,0%)
	Total	16	4 (25,0%)	1 (6,2%)

Com referência ao comprometimento axilar, as 70 pacientes catalogadas como axila negativa apresentaram os índices de sobrevida de 94,2% aos cinco e de 60,0% aos dez anos. Neste parâmetro, pode ser observada leve vantagem não-significativa da cirurgia praticada na fase lútea do ciclo menstrual, mas que se tornou muito expressiva entre as mulheres operadas já com axila comprometida (Tabela 2).

**Tabela 2** - Sobrevida assintomática de 130 pacientes operadas em cada fase do ciclo menstrual, em função do comprometimento axilar.

Axila	Fase Menstrual	n	5 anos	10 anos
Negativa	Folicular	36	33 (91,4%)	21 (58,3%)
	Lútea	34	33 (97,0%)	21 (61,7%)
	Total	70	66 (94,2%)	42 (60,0%)
Positiva	Folicular	32	14 (43,7%)	9 (28,1%)
	Lútea	28	17 (60,7%)	10 (35,7%)
	Total	60	31 (51,0%)	19 (31,6%)

Entre as 80 pacientes avaliadas sob o prisma do conteúdo de receptores hormonais (RH), as taxas de sobrevida do grupo positivo atingiram 67,9% e 39,6% respectivamente, para cinco e dez anos de seguimento, sem demonstrar diferenças estatisticamente significativas entre as operadas seja na fase lútea ou na fase folicular. Todavia, as pacientes de condição negativa, cujas cirurgias foram praticadas na fase folicular, exibiram índices de sobrevida muito inferiores (Tabela 3).

**Tabela 3** - Sobrevida assintomática de 80 pacientes operadas em cada fase do ciclo menstrual, em função dos receptores hormonais.

Condição	Fase Menstrual	n	5 anos	10 anos
HR +	Folicular	24	15 (62,5%)	9 (37,5%)
	Lútea	29	21 (72,4%)	12 (41,3%)
	Total	53	36 (67,9%)	21 (39,6%)
HR -	Folicular	20	8 (40,0%)	3 (15,0%)
	Lútea	7	6 (85,7%)	5 (71,4%)
	Total	27	14 (51,8%)	8 (29,6%)

## Discussão

A evolução da moléstia é extremamente variável nas portadoras de câncer de mama, mesmo entre as pacientes que exibem condições muito semelhantes quanto ao diâmetro do tumor primário, ao grau de comprometimento axilar e à condição dos receptores hormonais. Em busca de explicações para tais diferenças, fatores endócrinos foram detectados em experiências realizadas em camundongas por Ratajczak et al.<sup>7</sup>, que observaram,

comparativamente à data da implantação da neoplasia, ser a disseminação metastática muito mais freqüente quando a ressecção do tumor maligno ocorria em fases análogas ao período perimenstrual da mulher. Tais conclusões foram extrapoladas para a condição humana e confirmadas na revisão de prontuários de 44 pacientes com registros da data da última menstruação (DUM).

Deve-se reconhecer, entretanto, que a Senie et al.<sup>10</sup> cabem os méritos da adaptação à divisão do ciclo menstrual nas suas duas fases folicular e lútea, que orientaram as pesquisas subseqüentes, inclusive o presente estudo, e que ratificaram as conclusões pioneiras de Hrushesky et al.<sup>3</sup>.

O ciclo menstrual é caracterizado por apresentar dois períodos: um com elevado teor estrogênico e progesterona ausente precedendo a ovulação, ao qual se segue uma fase de oposição aos estrógenos ainda altos, já com taxas crescentes de progesterona. Na ausência de dados bioquímicos para determinação da fase endócrina vivida pela paciente na data da cirurgia, ou mesmo pela alternativa da avaliação da temperatura basal, o recurso em todas as pesquisas citadas tem sido a estimativa da DUM, cuja credibilidade pode sempre ser colocada em dúvida. Nosso estudo eliminou, além das histerectomizadas, todas as usuárias de pílulas anticoncepcionais, restringindo a pesquisa às 130 mulheres com ciclos regulares de até 28 dias, cujos registros da DUM mostraram ser confiáveis.

Levantamentos anteriores executados na Inglaterra, EUA, Canadá e Itália<sup>1,8,10,13</sup> demonstraram que os benefícios promovidos pelas cirurgias praticadas na fase lútea eram especialmente observados nos casos com axila comprometida. O mesmo fato ocorreu em nossa casuística.

Outra observação destacada pela equipe do Guy's Hospital de Londres<sup>1</sup> foi relacionada com o diâmetro tumoral das suas pacientes, que apresentaram maior benefício da cirurgia praticada na fase lútea quanto menor fora a dimensão da neoplasia. Em nossos casos, quando a avaliação foi realizada em função do estágio clínico pré-operatório, as vantagens nas taxas de sobrevida das pacientes operadas durante os períodos de síntese estrogênica sem oposição progestínica surgiram e cresceram a partir do EC II, embora o número reduzido de mulheres catalogadas no EC III tenha sido inadequado para conclusões estatisticamente definitivas.

Von Minckwitz et al.<sup>14</sup>, de Heidelberg, Alemanha, também compartilhando da impressão favorável promovida pelas cirurgias efetuadas na fase lútea, restringiram o benefício às pacientes com ER e PgR positivos e apenas quando o tratamento operatório foi executado em duas etapas. A condição de positividade dos receptores hormonais, em nosso estudo, não mostrou sofrer influência das datas de cirurgia, a exemplo do já

relatado por outros autores<sup>1,10</sup>. Todavia, na condição isolada de tumores RH negativos que é considerada, a exemplo da axila comprometida, como fator de pior prognóstico da moléstia, nós identificamos uma evolução mais desfavorável nas pacientes operadas durante a fase folicular do ciclo menstrual.

Se mudanças nas concentrações hormonais durante o ciclo menstrual podem determinar alterações na evolução de um câncer de mama ressecado, quais seriam os mecanismos deste efeito? Aspectos biológicos foram lembrados por Oliver e Ingram<sup>6</sup>, que pesquisaram a relação entre os fatores de crescimento e os hormônios sexuais nas operadas de carcinoma mamário em pré-menopausa e concluíram que apenas o receptor do fator de crescimento epidérmico (RFCE) exibia um nível diferente e elevado na fase folicular, avaliado por meio da data da última menstruação. A reduzida taxa do RFCE observada na fase lútea poderia ser encarada como um índice prognóstico independente para confirmar estudos anteriores realizados por Sainsbury et al.<sup>9</sup> e também demonstrados por Nicholson et al.<sup>5</sup>.

A interpretação mais freqüentemente sugerida para o pior prognóstico da moléstia nas pacientes operadas na fase folicular, em especial naquelas portadoras de axilas mais comprometidas, atribui o fato à ação estimulante dos estrógenos sem oposição da progesterona, nas células neoplásicas liberadas pelas manobras cirúrgicas da dissecação axilar.

## SUMMARY

*Purpose: to offer new data for the conflicting reports which present different prognosis for patients with breast carcinoma, according to the timing of surgery in relation to the menstrual cycle.*

*Patients and Methods: in a retrospective study on 451 premenopausal women with breast cancer, aged between 26 and 52 years, 130 cases were selected and followed for 60 months, at least. Sixty-eight were operated during the follicular phase and 62 in the luteal period, whose findings regarding clinical stages, axillary involvement and estrogen and progesterone hormonal receptor concentrations of the neoplasms were also analyzed.*

*Results: the follow-up of 130 patients showed that 64.4% had a disease-free survival after five years and 43% exceeded 10 years. Subdividing the cases into 2 subgroups, according to the timing of surgery, the survival rates were different, 58.8% at 5 and 36.7% at 10 years, when the operation occurred in the follicular phase, and 70.9% and 50%, at 5 and 10 years, respectively, during the luteal period.*

*Conclusions: in this study, the patients operated in the luteal phase reached higher survival rates than the women operated during the follicular period. However, these values were lower than those displayed by the classic prognostic factors of axillary involvement and tumor size.*

**KEY WORDS:** *Breast cancer. Menstrual cycle. Estrogen receptor.*

## Referências

1. Badwe RA, Gregory WM, Chaudary MA, Richards MA, Bentley AE, Rubens RD, et al. Timing of surgery during menstrual cycle and survival of premenopausal women with operable breast cancer. *Lancet* 1991;337:1261-4.
2. D'Eredita G, De Leo G, Punzo C, Neri V, Losacco T, Pitzalis V, et al. Timing of breast cancer surgery during menstrual cycle. A ten-year analysis of 133 premenopausal women. *Breast* 1995;4:25-8.
3. Hrushesky WJM, Bluming AZ, Gruber SA. Menstrual influence on surgical cure of breast cancer. *Lancet* 1989; 335:984.
4. Menstrual effect on surgical cure of breast cancer. *Lancet* 1989; 2:1343-4.
5. Nicholson S, Sainsbury JR, Halcrow P, Chambers P, Farndon JR, Harris AL. Expression of epidermal growth factor receptors associated with lack of response to endocrine therapy in recurrent breast cancer. *Lancet* 1989; 1:182-5.
6. Oliver DJ, Ingram DM. Timing of surgery during the menstrual cycle for breast cancer: possible role of growth factors. *Eur J Cancer* 1995; 31A:325-28.
7. Ratajczak HV, Sothorn RB, Hrushesky WJ. Estrous influence on surgical cure of a mouse breast cancer. *J Exp Med* 1988;168:73-83.
8. Saad Z, Bramwell V, Duff J, Girotti M, Jory T, Heathcote G, et al. Timing of surgery in relation to the menstrual cycle in premenopausal women with operable breast cancer. *Br J Surg* 1994;81:217-20.
9. Sainsbury JR, Fandon JR, Needham GK, Malcolm AJ, Harris AR. Epidermal growth factor receptor status as a predictor of early recurrence of and death from breast cancer. *Lancet* 1987; 1:1398-402.
10. Senie RT, Rosen PP, Rhodes P, Lesser ML. Timing of breast cancer excision during the menstrual cycle influences duration of disease-free survival. *Ann Intern Med* 1991;115:337-42.
11. Stonelake PS, Powel J, Dunn JA, Warwick J, Bramhall SR, Neoptolemos JP et al. Influence of timing of surgery during menstrual cycle on survival of premenopausal women with operable cancer. *Breast* 1995;4:19-24.
12. Timing of surgery in breast cancer. *Lancet* 1991; 337:1604.
13. Veronesi U, Luini, A, Mariani L, Del Vecchio M, Alvez D, Andreoli C, et al. Effect of menstrual phase on surgical treatment of breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 1545-7.
14. Von Minckwitz G, Kaufmann M, Dobberstein S, Grischke M, Diel EJ. Surgical procedure can explain varying influence of menstrual cycle on prognosis of premenopausal breast cancer patients. *Breast* 1995;4:29-32.