

Tratamento Quimioterápico Adjuvante no Câncer Operável da Mama

LUIZ EDUARDO ATALECIO ARAÚJO^{1,3}, JOÃO LUIZ CAMPOS SOARES², JOSÉ SIGILIANO GOMES FILHO², LUIZ ANTONIO LOPES SILVEIRA², MARCOS WAJNBERG², VANNA CARNEIRO OLIVEIRA²

Hospital de Oncologia do INAMPS – Rio de Janeiro, RJ

Resumo

Em 1981 foi padronizada no Hospital de Oncologia – INAMPS/RIO (H.O.), a conduta terapêutica para o câncer operável da mama. Apresentamos os resultados preliminares obtidos com o tratamento proposto, que consistiu da cirurgia isolada ou associada à quimioterapia adjuvante (Qt adj), em 333 pacientes. A conduta cirúrgica consistiu de mastectomia clássica à Halsted (H) ou modificada tipo Patey (P) e quadrantectomia com esvaziamento axilar (SE). A radioterapia adjuvante ou pós-mastectomia não foi utilizada no presente estudo.

A Qt adj consistiu de administração cíclica de ciclofosfamida, methotrexate e fluorouracil (CMF) endovenosos, repetidos a cada 21/21 dias, por oito ciclos (CMF). Avaliamos e comparamos o intervalo livre de doença (ILD) e a sobrevida (SV) de 139 pacientes que tinham axila histologicamente comprometida (N+), com 53 pacientes do grupo controle (N+C) e 141 pacientes cuja axila não apresentava comprometimento metastático ao exame histológico (N-).

Examinamos também a incidência de recidivas e metástases bem como a toxicidade decorrente do tratamento com um período médio de follow-up em torno de 20 meses.

Unitermos: câncer da mama; quimioterapia adjuvante

Introdução

As últimas décadas viram considerável evolução no tratamento do câncer da mama, baseada nos novos conhecimentos biológicos desta neoplasia bastante heterogênea e que constitui o mais freqüente tumor do sexo feminino no ocidente^{1,2}. Embora motivo de controvérsia, o tratamento ideal já apresentava vários pontos estabelecidos e aceitos. A conduta cirúrgica clássica ou mastectomia radical à Halsted (H) sofreu intensa revisão crítica, nos últimos 20 anos, dando origem a cirurgias mais econômicas baseadas nas características sistêmicas da doença, quando do diagnóstico, o que tornaria inútil tal radicalidade e mutilação^{2, 3, 4, 5, 6, 7}. O controle dessas pacientes, em várias instituições, mostrou que a cirurgia isolada, ao longo de 10 anos, consegue sobrevida sem evidência de doença em torno de 50% dos casos⁸. Numa análise mais detalhada destes pacientes observamos que 76% dos N-, 35% dos N+ (com um a três linfonodos) e 14% dos N+ (com quatro ou mais linfonodos) permanecem sem evi-

dência de doença após 10 anos de controle⁵. A radioterapia adjuvante não conseguiu melhorar os índices de resposta^{9, 10, 11, 12}.

Estudos posteriores foram feitos para determinar os fatores prognósticos mais importantes que pudessem influenciar na SV das pacientes. As primeiras conclusões mostraram que o comprometimento axilar é o fator prognóstico mais importante, que se agrava com o aumento do volume tumoral, enquanto que a menopausa e a localização do tumor na mama não influenciam o ILD e a SV^{8, 13, 14, 15, 16}.

Desde a década de 50, experiências com modelo animal têm mostrado que é possível aumentar a SV e diminuir a recidiva local pós-cirúrgica, injetando-se drogas eficazes⁸. O tratamento adjuvante começou no final da década de 50 com o grupo escandinavo liderado por Nissen-Meyer¹⁷ e o National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP)⁵. Estimulados pelos resultados preliminares, dois importantes programas foram iniciados: um do NSABP, sob a direção de Bernard Fisher e outro em Milão, no Istituto Nazionale Tumori (INT)

¹ Seção de Oncologia Clínica, ² Seção de Mastologia. Trabalho apresentado no 5º Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Endereço para correspondência: ³ Rua Paula Freitas 21/1201. Rio de Janeiro, RJ. CEP 22040.

através de Gianni Bonadonna que utilizava, pela primeira vez, combinação de drogas^{1, 2, 8}.

Passada mais de uma década de pesquisa, vários grupos e instituições, tanto americanas como européias, mostram uma tendência cada vez mais acentuada em confirmar as impressões iniciais de Fisher e Bonadonna, o que nos leva a duas conclusões:

1) A cirurgia com ou sem a radioterapia somente consegue curar pequena parcela de pacientes. A conduta cirúrgica radical tipo H não deve ser indicada, uma vez que o câncer da mama é uma doença sistêmica^{1, 2, 4, 8, 18, 19}. Cirurgias mais econômicas, tais como P e a SE com ou sem radioterapia, constituem hoje novas opções para o câncer operável^{20, 21, 22, 23, 24, 25}.

2) Logo após a cirurgia devem ser identificados os grupos de alto risco, pelo exame anatomopatológico da peça operatória, a fim de que se possa começar o tratamento adjuvante nas pacientes que tiverem N+, quer na pré ou na pós-menopausa^{2, 8, 16, 19}.

Pacientes e métodos

Com base nos resultados da literatura, foi padronizado e desenvolvido no H.O., entre dezembro de 1981 e dezembro de 1986, um programa para tratamento do câncer da mama operável.

Seleção de pacientes

Todas as pacientes do sexo feminino submetidas à mastectomia à Halsted, mastectomia à Patey ou segmentectomia com esvaziamento axilar para câncer da mama potencialmente curável e que apresentavam linfonodos axilares histologicamente comprometidos foram consideradas elegíveis para o programa, após satisfazerem os requisitos iniciais: tumor confinado à mama ou mama e axila definidos pelo estadiamento clínico do Sistema Internacional de Estadiamento da UICC-TNM²⁶ como: T1A, T2A, T3A, T1B, T2B, T3B, T4, N0, N1A, N1B; estudo radiológico e/ou cintigráfico do esqueleto negativos; radiografia dos campos pleuro-pulmonares negativa; medula óssea normal (definida por leucometria global $\geq 3.500/\text{mm}^3$ e plaquetometria $\geq 100.000/\text{mm}^3$); bioquímica hepática (fosfatase alcalina, transaminases) e bioquímica renal (uréia e creatinina) normais, além da acessibilidade geográfica para tratamento e controle.

Não foram consideradas elegíveis pacientes com: N2 — N3, idade superior a 75 anos, grávidas ou em período de lactação, submetidas a tratamento prévio de tumor, ou neoplasia maligna anterior, ou concomitante (exceto carcinoma basocelular cutâneo tratado de forma radical), câncer bilateral da mama, neoplasia mamária com tipo histológico não carcinoma e doença sistêmica grave.

Programa

A estratificação foi feita de acordo com a menopausa (pré ou pós) e comprometimento da axila (um a três ou quatro ou mais linfonodos). Não houve randomização sendo que o nosso N + C foi constituído de pacientes operadas fora do H.O. e encaminhadas a nós já decorridas quatro semanas da cirurgia. O grupo N — foi submetido a cirurgia isolada e o grupo N+ a cirurgia e a Qt adjuvante, que consistiu no CMF por oito ciclos. Não foi feito nenhum tratamento adicional, além do planejado, até que a recidiva e, ou metástase fossem documentadas. Não fizemos radioterapia pós-operatória.

Entre 12/81 e 12/86 foram admitidos no estudo um total de 359 pacientes e considerados avaliáveis 333 (92,7%). A idade média do grupo N — foi de 55 (30-75), do grupo N+ 49 anos (28-75) e do grupo N+C de 61 anos (28-75). No grupo N+ tivemos três recusas e duas violações do programa; no grupo N+C três violações e no grupo N — duas violações. Em N+, das 21 pacientes não avaliáveis, 16 não completaram o tratamento quimioterápico.

A Tabela 1 mostra a distribuição dos três grupos em 333 casos avaliáveis segundo os parâmetros de estratificação.

Tratamento

As modalidades de cirurgia empregadas no tratamento dos três grupos estão indicadas na Tabela 2. Após a cirurgia o grupo N+ foi submetido à quimioterapia adjuvante com o esquema CMF (ciclofosfamida 600mg/m², methotrexate 40mg/m², fluorouracil 600mg/m²), endovenoso no dia 1 e repetido a cada 21/21 dias, até totalizarem oito ciclos. A administração das drogas foi realizada através de bomba de infusão (Perfusor IV), precedida por metoclopramida e/ou dexametasona endovenosos. O tratamento começou nos primeiros 28 dias após a cirurgia, não sendo prevista redução de dose em face da idade. No caso de toxicidade hematológica (leucócitos abaixo de 3.600/mm³ e/ou plaquetas abaixo de 100.000/mm³), o próximo ciclo era adiado por sete a 10 dias para normalização do hemograma, evitando-se reduções de dose²⁸.

Seguimento

As pacientes, após o término do tratamento, eram mantidas em controle ambulatorial, com exame físico, dosagens de transaminases, fosfatase alcalina, LDH e radiografia do tórax a cada 4/4 meses. Cintilografia óssea e mamografia são feitas anualmente, sendo que as áreas com hipercaptação cintigráfica, radiografadas. Ultra-sonografias, tomografias computadorizadas, laparoscopia, mielogramas e biópsias ósseas foram realizadas apenas quando indicadas.

Tabela 1 — Parâmetros de estratificação de 333 casos.

Parâmetros	Nº de ocorrências/total de casos por grupo (%)		
	N+	N+C	N—
Linfonodos			
N = 0	—	—	12/141 (8,4%)
N+ 1 a 3	13/61 (21,2%)	6/19 (31,5%)	—
N ≥ 4	36/78 (46,0%)	11/34 (32,3%)	—
Menopausa			
pré	20/73 (27,5%)	1/12 (8,3%)	3/49 (6,0%)
pós	29/66 (44,0%)	16/41 (39,0%)	9/92 (9,6%)
Histologia			
ductal	130/139 (93,5%)	53/53 (100%)	118/141 (23,6%)
lobular	7/139 (5,0%)	—	7/141 (4,9%)
medular	—	—	6/141 (4,2%)
mucinoso	—	—	4/141 (2,8%)
outros	2/139 (1,4%)	—	4/141 (2,8%)
Estádio			
T1	1/139 (0,7%)	—	8/141 (5,6%)
T2	91/139 (65,4%)	32/53 (60,3%)	99/141 (70,2%)
T3	29/139 (20,8%)	16/53 (30,0%)	21/141 (14,8%)
T4	10/139 (7,1%)	5/53 (9,4%)	8/141 (5,6%)
Tx	8/139 (5,7%)	—	—

Tabela 2 — Cirurgias realizadas nos 333 casos.

Tipo	Nº de cirurgias/total de casos por grupo (%)		
	N+	N+C	N—
econômica	18/139 (13,0%)	13/53 (24,5%)	41/141 (29%)
Patey	64/139 (46,0%)	22/53 (41,4%)	57/141 (40%)
Halsted	56/139 (40,0%)	18/53 (34,0%)	43/141 (30%)

Análise estatística

O período de tempo após mastectomia, em que cada paciente permaneceu livre de doença (ILD), foi o parâmetro primário avaliado, bem como o período de sobrevivência após a cirurgia (SV). Tanto o ILD como a SV foram computados em unidades de meses e os dados lançados em tabelas de vida, construídas pelo método atuarial ou do produto limite de Kaplan e Meyer, destinado às estimativas não paramétricas de observações incompletas, progressivamente censuradas²⁸. As tabelas de vida, obtidas de acordo com os diferentes parâmetros de avaliação e relação, foram comparadas utilizando o teste de Mantel e Haenszel do qui-quadrado (χ^2)²⁹. A estatística deste teste reflete a soma das diferenças entre o número de recidivas ou de óbitos acu-

mulados mês a mês no período total do seguimento. As mesmas tabelas de contingência foram usadas na avaliação de diferenças entre as recidivas globais dos grupos N+, N—, N+C. Deste modo o valor $p < 0,05$ indica, em todos os casos, diferença estatística significativa. Todavia, nem este teste ou qualquer outro pode distinguir quando a terapêutica cura a paciente ou meramente prolonga o ILD. São necessários cinco, 10 ou mais anos de seguimento, por paciente, para fazer tal distinção.

Resultados

Após um período médio de observação de 20 meses (tempo mínimo de sete e máximo de 57 meses) apresentamos os resultados preliminares observados no H.O. (Tabela 3). Neste período, tanto o ILD quanto a SV no grupo N— mostraram-se superiores, quando comparados com o grupo N+C, respectivamente 79% versus 38% ($P < 0,001$) e 94% versus 55% ($P < 0,001$) (Figura 1). Quando comparamos o grupo N+ com o N+C observamos que a Qt adj melhorou o ILD (50% versus 38% respectivamente, com $P < 0,01$ e mostra uma tendência para a melhora da SV, embora esta não seja estatisticamente significativa (58% versus 55% com $P = 0,07$) (Figura 2).

Como o número de linfonodos axilares comprometidos tem-se mostrado importante índice prognóstico,

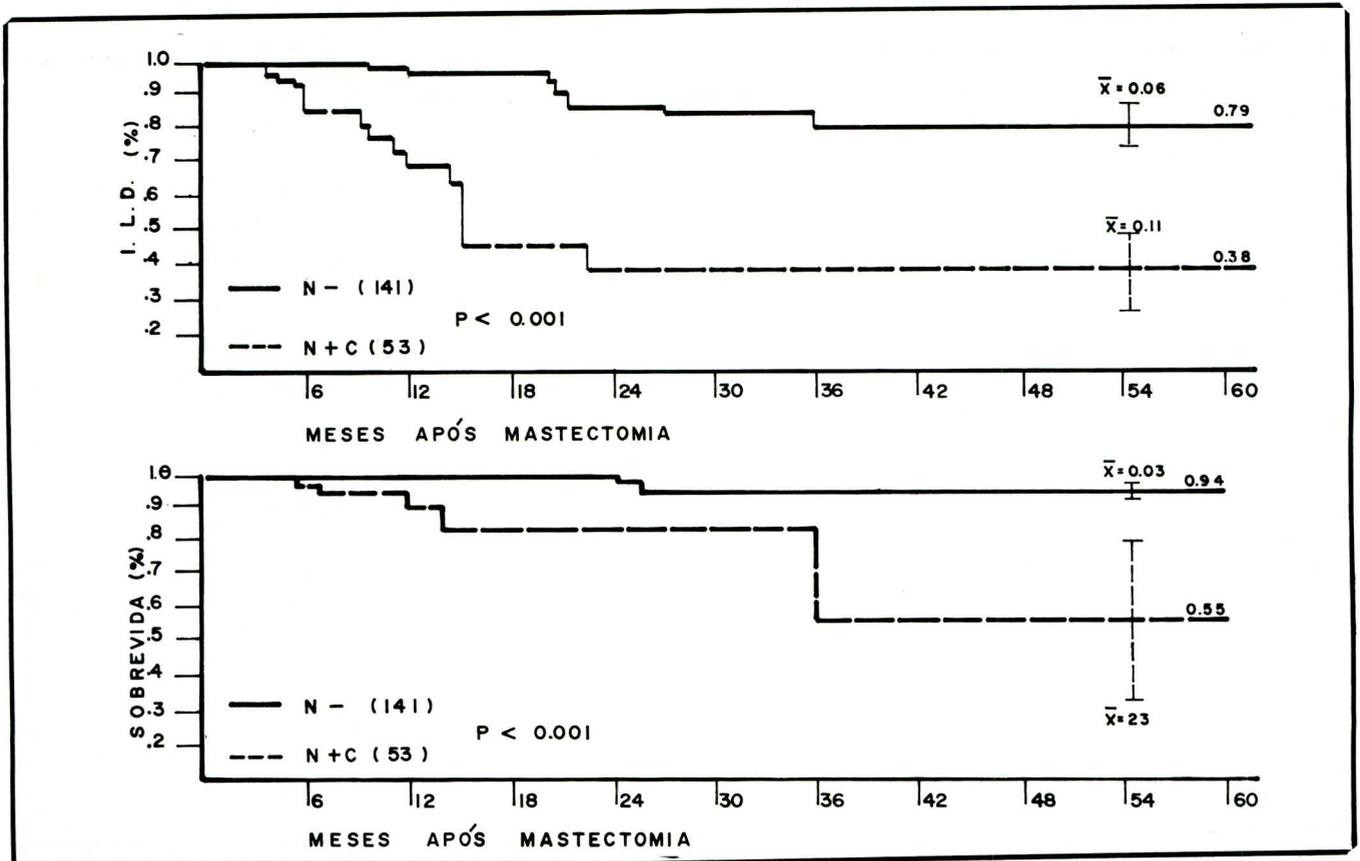


Fig. 1

Fig. 2

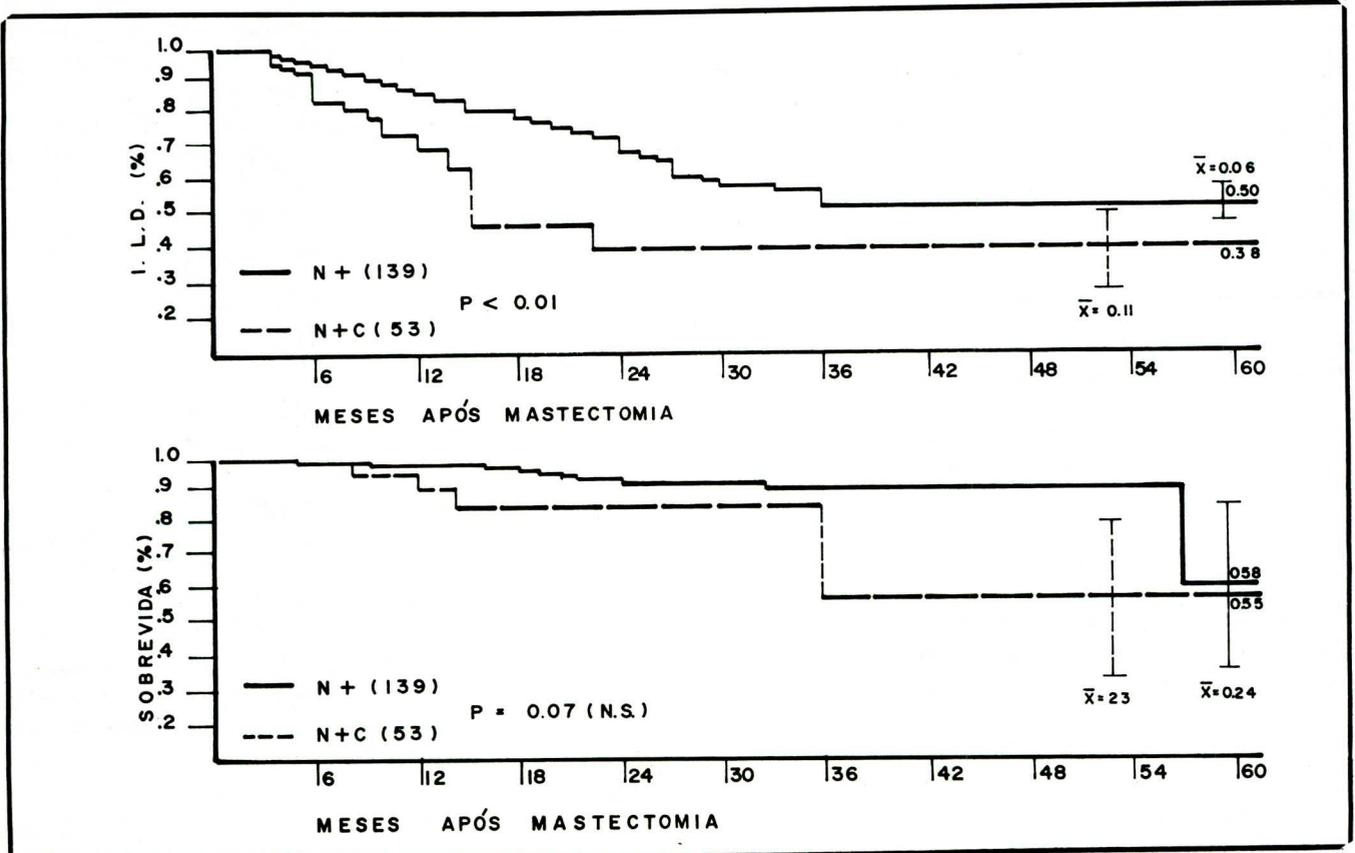


Tabela 3 — Características dos pacientes distribuídos nos grupos N+, N+C, N-, levando em consideração aqueles vivos sem evidência de doença (ILD) e a sobrevida (SV).

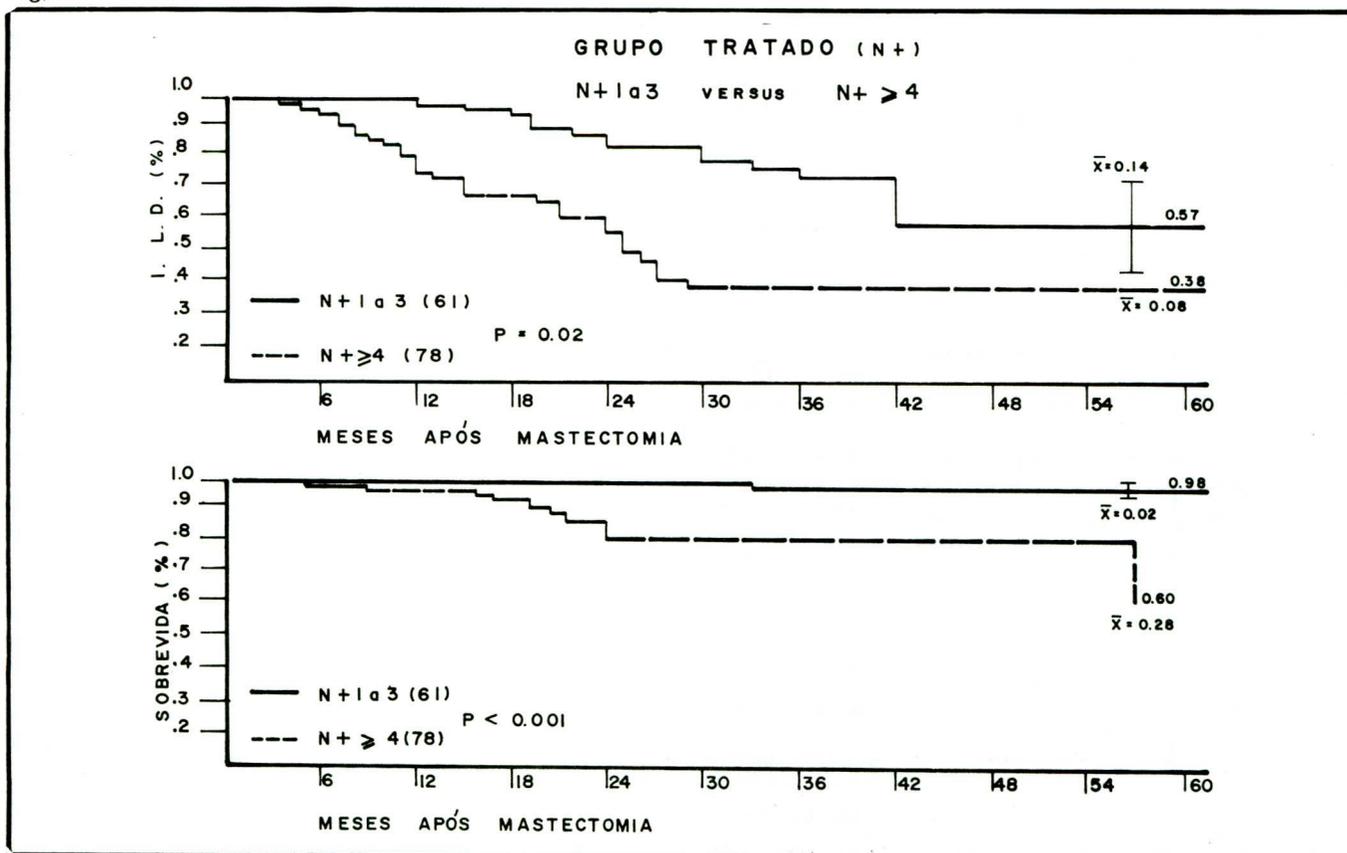
Características		Pacientes avaliados no H.O.					
		N+		N+C		N-	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Total dos casos	ILD	90/139	50	36/53	38	129/141	79
	SV	127/139	58	48/53	55	138/141	94
N+ 1 a 3	ILD	48/61	57	13/19	47		
	SV	60/61	98	18/19	91		
N+ ≥ 4	ILD	42/78	38	23/34	33		
	SV	67/78	60	28/34	47		
Pré	ILD	53/73	55	11/12	50	46/49	82
	SV	68/73	88	11/12	88	47/49	88
Pós	ILD	37/66	39	25/41	25	83/92	80
	SV	59/66	77	36/41	55	91/92	97
Tempo médio de follow-up (meses)			25		13,6		20,3

comparamos o ILD e a SV, de acordo com metástases em um a três e quatro ou mais linfonodos no grupo N+. Verificamos que quanto ao ILD a presença de metástases em até três linfonodos conferiu 57% de sobrevida livre de doença (48/61 doentes) e em quatro ou mais linfonodos invadidos propiciou 38% (42/78 doentes) com $P = 0,02$. Do mesmo modo registramos 98% de SV (60/61 pacientes) quando o comprometimento era de até três linfonodos, e 60% de sobrevida estimada (67/78 doentes) naqueles que apresentavam quatro ou mais linfonodos, $P < 0,01$ (Figura 3).

No que se refere à menopausa tivemos uma melhora do ILD no grupo pré-menopausa, quando comparada com a pós-menopausa (55% versus 39% respectivamente, $P < 0,05$, mas não houve diferença significativa quanto à SV (88% versus 77% respectivamente, $P = 0,7$) (Figura 4).

Após avaliarmos o grupo N+ quanto ao comprometimento dos linfonodos axilares e a menopausa comparamos estes itens com o grupo controle (N+C). Observamos uma clara melhora para o grupo tratado, tanto no que se refere ao ILD como a SV, para o comprometimento axilar, quer no subgrupo com um a três linfonodos (N+ 57% versus N+C 47% com $P < 0,01$ para o ILD e N+ 98% versus N+C 91% com $P = 0,05$ para a SV), quer no grupo com quatro ou mais linfonodos (N+ 38% versus N+C 33% com $P = 0,03$ para

Fig. 3



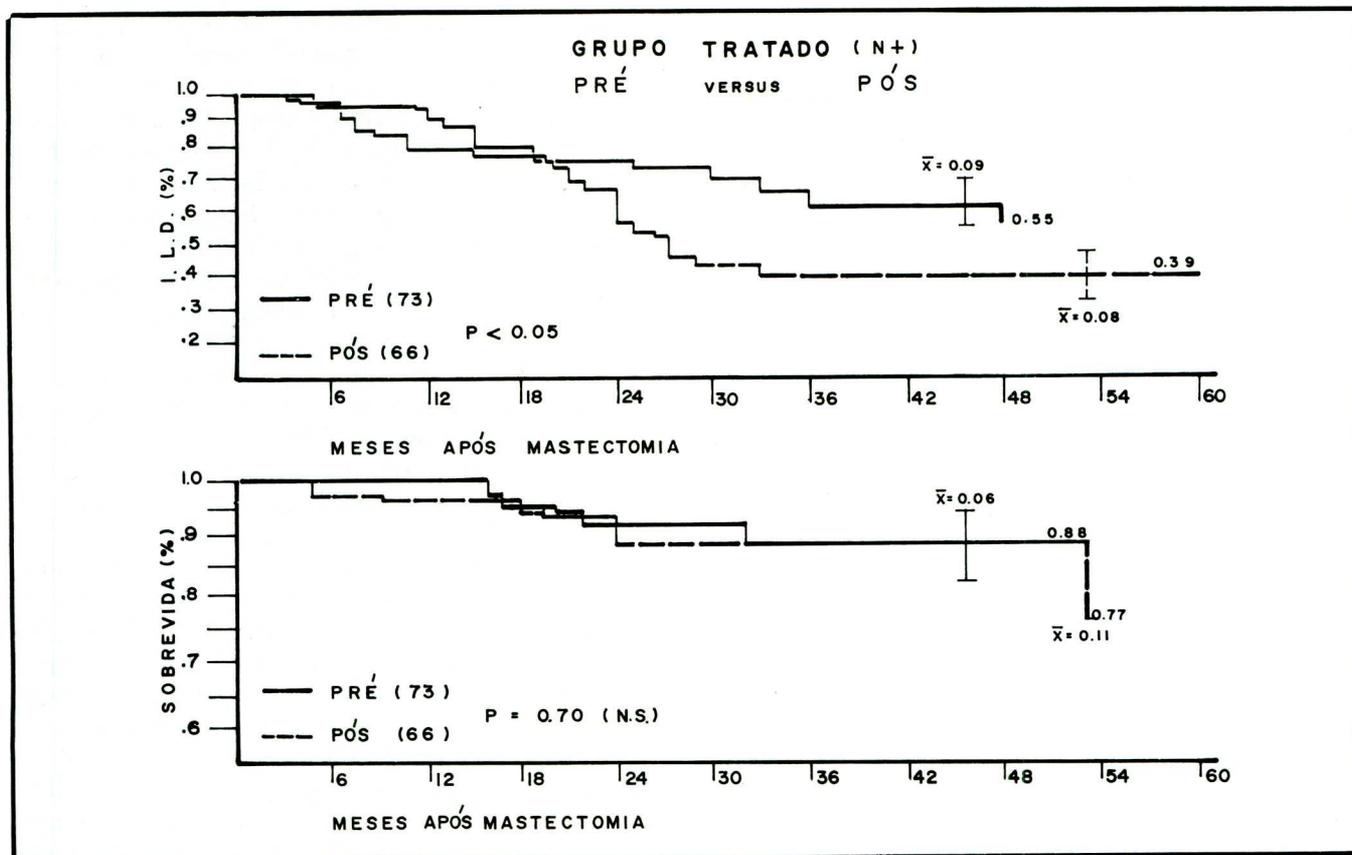
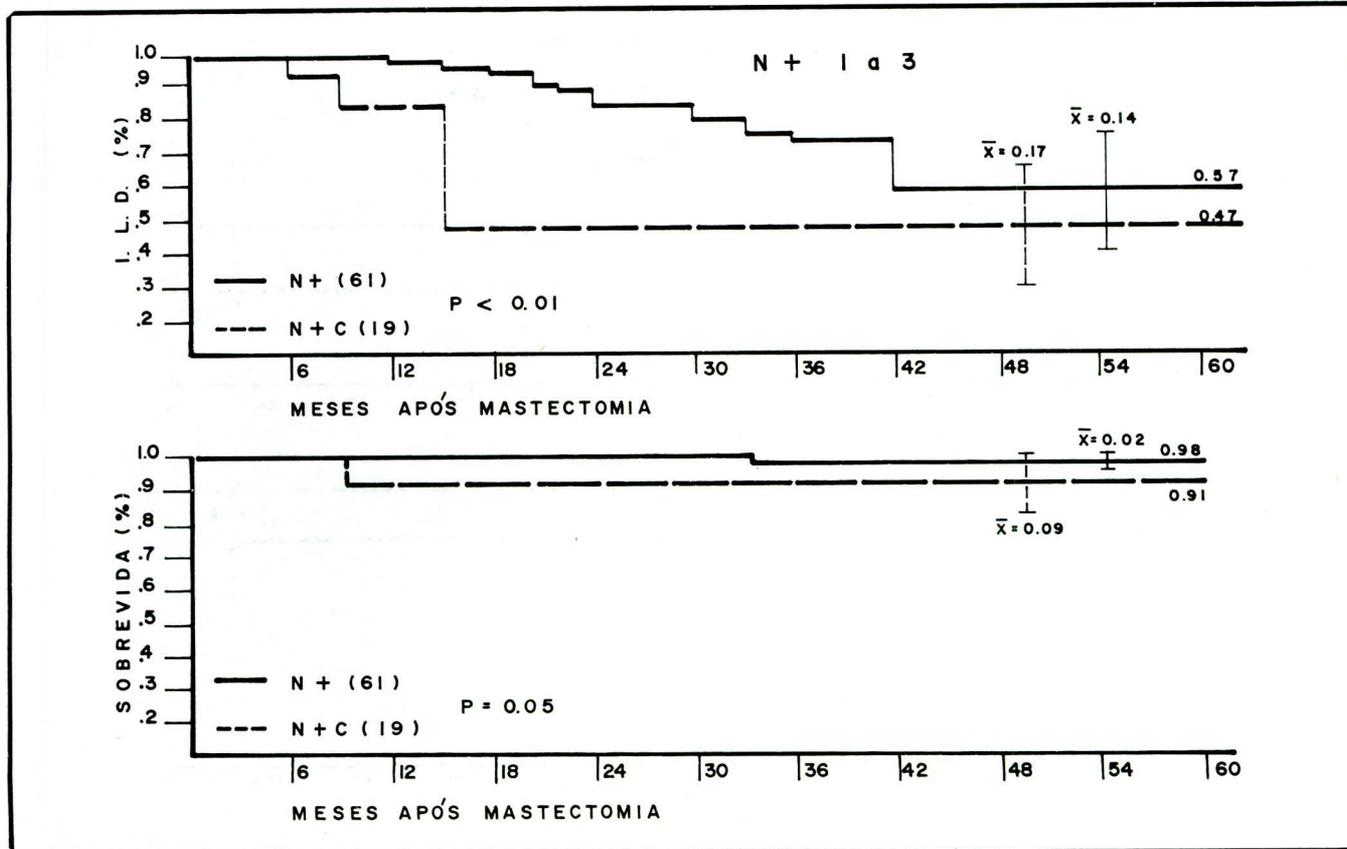


Fig. 4

Fig. 5



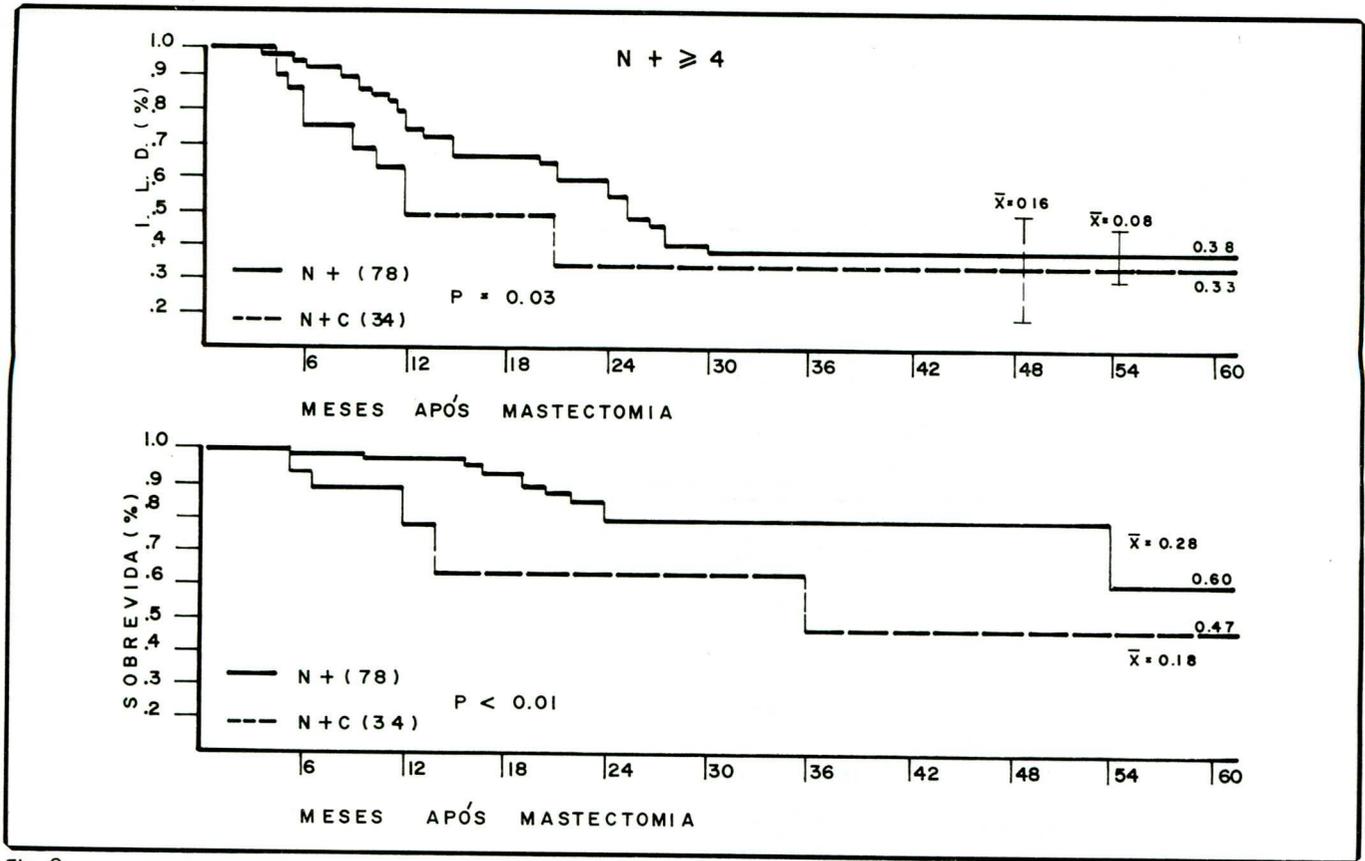


Fig. 6

o ILD e N+ 60% versus N+C 47% com $P < 0,01$ para a SV) (Figuras 5 e 6 respectivamente).

Também na menopausa os resultados mostraram uma melhora do grupo tratado sobre o grupo controle embora esta não tenha sido muito expressiva. Vimos que o Qt adj conseguiu melhorar o ILD tanto na pré (N+ 55% versus N+C 50%, $P < 0,01$) como na pós (N+ 39% versus N+C 25%, $P < 0,05$) sem, contudo, modificar a SV (pré: N+ 88% versus N+C 88%, $P = 0,80$; pós: N+ 77% versus N+C 55%, $P = 0,40$) (Figuras 7 e 8 respectivamente).

De todo o contingente dos 333 casos, tivemos 18 recidivas locais (5,4%), 47 (14%) de caráter sistêmico e 13 (4%) comprometendo tanto a região operada quanto outros órgãos. Em todos os grupos observamos um predomínio da disseminação sistêmica sobre o comprometimento local. Os ossos foram os locais mais comprometidos isoladamente e os grupos N+ e N+C tiveram mais metástases que o grupo N- sendo esta incidência estatisticamente significativa (Tabela 4).

Avaliando a toxicidade à quimioterapia encontramos, como efeito colateral predominante, o gastrintestinal, atingindo 82% (114/139 pacientes). De acordo com os critérios de classificação por graus, 42% (58/139 pacientes) apresentaram toxicidade grau 1 (anorexia nos primeiros três dias, náuseas não interferindo com as atividades diárias, e vômitos, menos de cinco episódios),

Tabela 4 — Metástases nos 333 casos.

	Nº de metástases/total de casos por grupos					
	N-	%	N+C	%	N+	%
Locorregional						
plastrão	2	1,42	1	1,8	3	2,0
linf. supra hom	1	0,7	2	3,7	9	6,42
Sistêmicas						
mama + linfon.	2	1,42	—	—	—	—
osso	1	0,7	8	15,0	11	8,0
pulmão	3	2,0	2	3,7	3	2,0
pleura	1	0,7	—	—	2	1,4
fígado	—	—	—	—	1	0,7
cérebro	—	—	—	—	1	0,7
múltiplos	—	—	—	—	12	8,6
locais + sistêm.	2	1,4	4	7,5	7	5,0
Total	12/141	9,2	17/53	32,0	49/139	35,2

(P < 0,001) (P < 0,01)

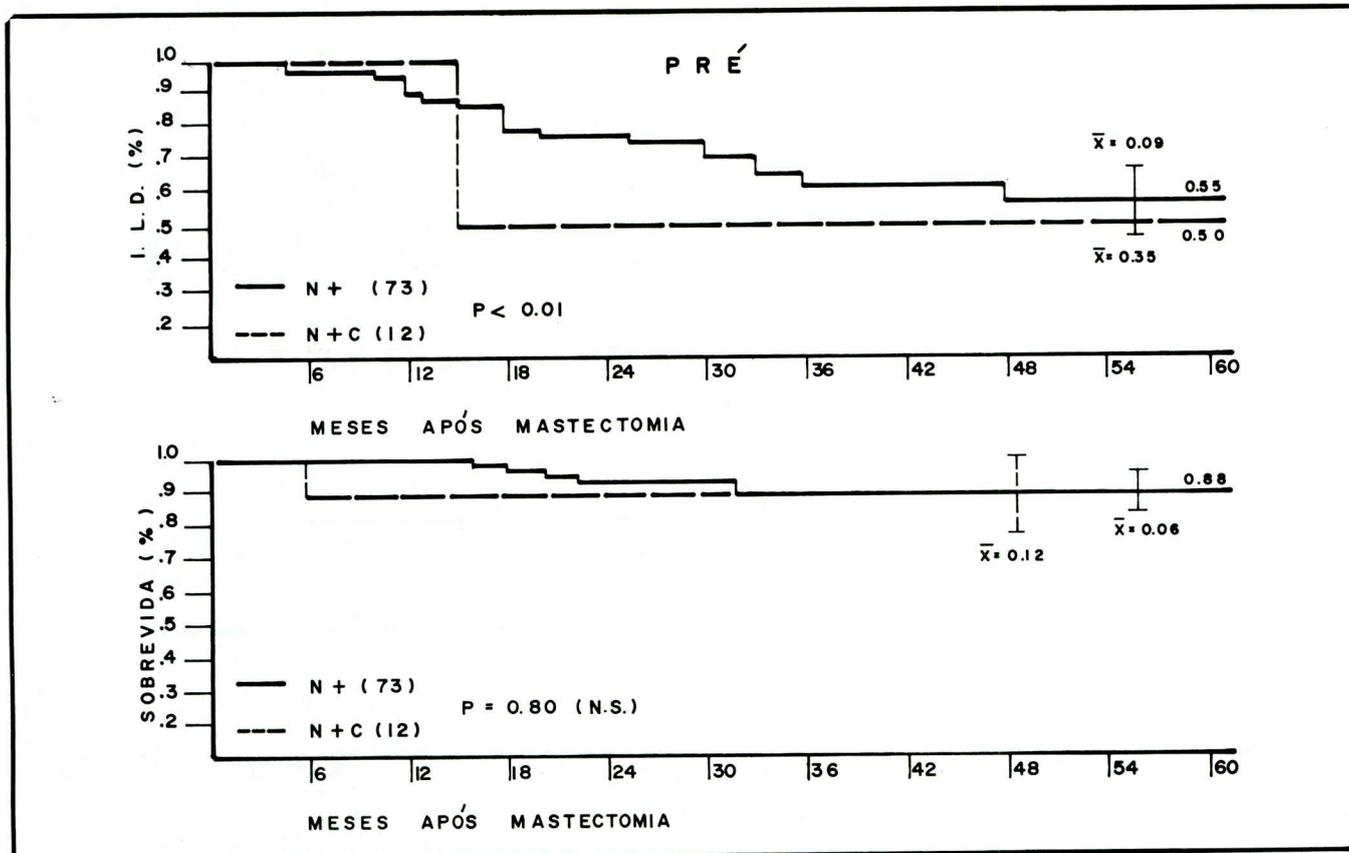
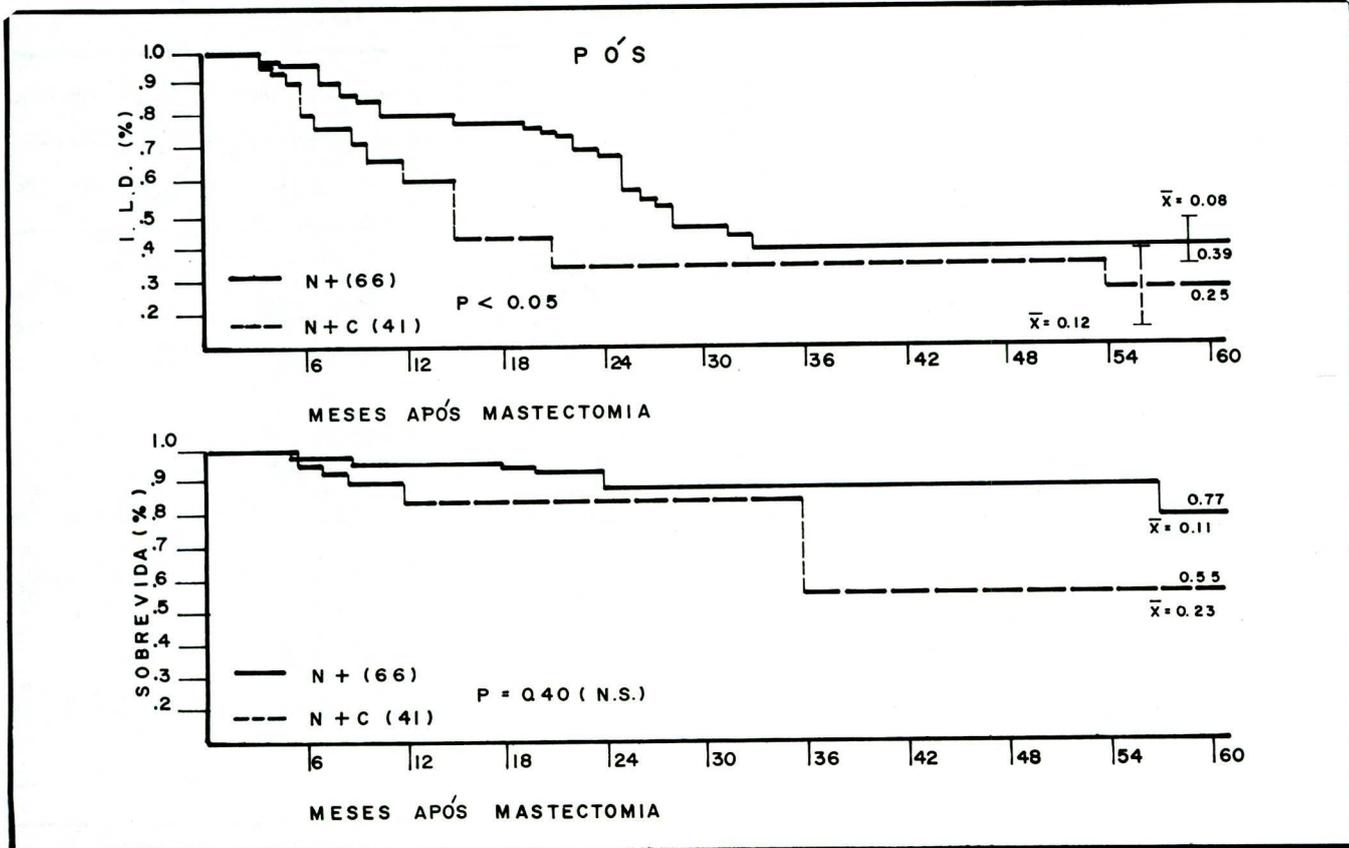


Fig.7

Fig.8



enquanto 40% (56/139 pacientes) apresentaram grau 2 (anorexia por mais de três dias, náuseas interferindo nas atividades diárias, e vômitos, entre cinco e 10 episódios). Estes sintomas foram controlados satisfatoriamente pelo uso de antieméticos (metocloropramida 0,5mg/kg endovenosa por ocasião da quimioterapia e 10 a 20mg via oral, a cada três horas, durante 24 horas). Não foram observadas estomatite e diarreia.

Leucopenia, com ou sem trombocitopenia, ocorreu em 58 de 139 pacientes (42%), distribuídos em grau 1 (3.599 a 3.000 leucócitos), grau 2 (2.999 a 2.000) e grau 3 (1.999 a 1.000). Cinquenta, de 139 pacientes (36%), apresentaram grau 2.

Queda dos cabelos foi observada em 62 das 139 pacientes (45%), com alopecia discreta, socialmente aceitável. Em apenas 12 pacientes, das 139 (8,6%), houve alopecia moderada "cabelo ralo" surgindo logo após os primeiros ciclos.

Irregularidade menstrual ocorreu em 29 pacientes (21%), sendo todas pertencentes à faixa etária mais avançada (acima de 44 anos). Cistite química pela ciclofosfamida não foi observada, mas ardência conjuntival, com hiperemia e lacrimejamento, foi vista em duas pacientes (1,4%) (Tabela 5).

Tabela 5 — Toxicidade à quimioterapia.

Sistemas/graus	Número de ocorrências	Total de casos (%)
Gastrointestinal	114/139	82
grau 1	58/139	42
grau 2	56/139	40
Hematológica	58/139	42
grau 1	50/139	36
grau 2	8/139	6
Folículo piloso	74/139	53,6
alopecia discreta	62/139	45
alopecia moderada	12/139	8,6
Atividade ovariana		
irreg. menstrual	29/139	21
ardência conjuntival	2/139	1,4

Conclusões

Fisher e Bonadonna consolidaram o conceito de quimioterapia adjuvante no câncer operável da mama com axila histologicamente comprometida. A escolha do esquema CMF, no presente relato, deve-se a sua eficácia já comprovada por outras instituições e toxicidade plenamente aceitável. No nosso estudo o tratamento foi feito em um único dia, de forma endovenosa e repetida a cada 21/21 dias por oito ciclos (seis meses), o que

simplificou o tratamento reduzindo os custos para a Instituição e para os doentes. O início do tratamento foi o mais precoce possível, não sendo feita nenhuma redução de dose.

O comprometimento nodal revelou melhor índice prognóstico, sobretudo no que se refere à sobrevida. Os doentes com axila negativa (N—) tiveram bom prognóstico e em 20 meses de follow-up a sobrevida foi de 94%. Já os casos com axila positiva (N+) têm pior prognóstico e, sobretudo, o comprometimento de mais três linfonodos. A quimioterapia adjuvante, com o CMF, mostrou-se eficaz no aumento do intervalo livre de doença, quando comparamos o grupo tratado com o grupo controle. Esta melhora foi observada tanto nas axilas pouco comprometidas (N+ 1 a 3) como nas axilas com quatro ou mais linfonodos e, tanto na pré como na pós-menopausa. O aumento do ILD não correspondeu, entretanto, à melhora na SV.

Pelas análises estatísticas empregadas o esquema de tratamento utilizado no Hospital de Oncologia mostrou ser eficaz, apesar da quantidade de droga administrada ser menor que o CMF clássico, da inclusão, no programa, de T4 e do pouco tempo de follow-up. Torna-se fundamental maior tempo de observação para uma conclusão definitiva. O presente trabalho corrobora outros semelhantes da literatura, no que concerne ao valor prognóstico e terapêutico do comprometimento axilar e da ausência de significado da pré e pós-menopausa, quanto à resposta à quimioterapia adjuvante. Este tratamento, com associação de drogas, se constitui na atualidade, em eficiente modalidade terapêutica no câncer da mama operável.

Summary

This is an evaluation of 333 patients submitted to adjuvant chemotherapy after different types of surgery, and in different stages of disease. Respective group results are evaluated. There was good tolerance to the treatment and general results are coincident with those of literature.

Uniterms: cancer of the breast; adjuvant chemotherapy

Referências Bibliográficas

1. Carbone PP — Adjuvant therapy of breast cancer 1971-1981. *Breast Cancer Res. and Treat.* 1982; 2: 75-84.
2. Hellman S et al — Cancer of Breast in: De Vita Vt, Hellman S, Rosenberg SA — *Cancer principles and Practice of Oncology* (Ed), Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1982; 27: 914-970.
3. Bluming A — Treatment of primary breast cancer without mastectomy. *Am. J. Med.* 1982; 72: 820-82.
4. Bonadonna G — Carcinoma della mammella In: *Manuale di Oncologia Medica* (Ed) Milano, Masson Italia Editori 1982; 32: 393-415.
5. Fisher B et al and participating NSABP investigators: Breast cancer studies of NSABP: an editorialized overview. In: Salmon SE, Jones SE. *Adjuvant Therapy of Cancer*. 3 (Ed) New York, Grune and Stratton Inc. 1981; 359-369.
6. Osborns MP et al — Breast conservation in the treatment of early breast cancer.

- Cancer 1984; 53: 349-355.
7. Wolmark N, Fisher B — Surgery in the primary treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res. and Treat.* 1981; 339-348.
 8. Bonadona G, Valagussa P — Adjuvant therapy of primary breast cancer. In: Carter SK, Glastein E, Livingston RB. *Principles of Cancer treatment* (eds) New York, Mc Graw-Hill. Inc. 1982; 315-326.
 9. Bedwinski J — Adjuvant irradiation for early breast cancer. *Cancer*, 1984; 53: 729-739.
 10. Harris JR, Beadle GF, Hellman S — Clinical studies on the use of radiation therapy as primary treatment of early breast cancer. *Cancer*, 1984; 53: 705-711.
 11. Levine JM et al. — The effect of postoperative and primary radiation therapy on delivered dose of adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate and 5-Fluorouracil (CMF) chemotherapy in breast cancer. *Cancer*, 1984; 53: 237-241.
 12. Muss H et al. — Long-term follow-up of L-PAM and CMF with and without radiation therapy (RT) as adjuvant treatment for stage II breast carcinoma. *ASCO Abstracts C457*, 1984.
 13. Fisher B, other NSABP investigators: Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with breast cancer. *Cancer* 1983; 52: 1.551-1.557.
 14. Fisher E et al, collaborating NSABP investigators. Pathologic findings from the NSABP for breast cancers: protoc n. 4. *Cancer* 1984; 53: 712-723.
 15. Morrow M et al — Does clearing of axillary lymph nodes contribute to accurate staging of breast carcinoma? *Cancer* 1984; 53: 1.329-1.332.
 16. Salvatori B et al — Prognostic factors in operable breast cancer. *Tumori* 1983; 69: 477-484.
 17. Nissen-Meyer R et al — Surgical adjuvant chemotherapy: results of one short course with cyclophosphamide after mastectomy for breast cancer. *Ann. Surg.* 1961; 154: 629-647.
 18. Montagne ED — Conservation surgery and radiation therapy in the treatment of operable breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 700-704.
 19. Senn HJ — Current status and indications for adjuvant therapy in breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1982; 8: 139-150.
 20. Cedermark B et al — Breast conserving treatment for breast cancer in Stockholm, Sweden, 1977 to 1981. *Cancer* 1984; 53: 1.253-1.255.
 21. Hartmann WH — Minimal breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 681-684.
 22. Kinne DW — Surgical management of clinically early breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 685-690.
 23. Lagios MD et al — Segmental mastectomy without radiotherapy. *Cancer* 1983; 52: 2.173-2.179.
 24. Lichter A et al — A randomized comparison of mastectomy (M) plus axillary dissection (AD) versus excision (E), AD, plus radiation (XRT) in the treatment of primary breast cancer. *ASCO Abstracts C 469*, 1984.
 25. Sarrazin D et al — Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less. *Cancer* 1984; 53: 1209-1213.
 26. International Union Against Cancer. Committee on TNM classification of Malignant Tumours. Second edition. Geneva, International Union Against Cancer, 1974.
 27. Hakes T and cols — Confirmation of dose-survival relationship in breast adjuvant chemotherapy. *ASCO Abstracts C 477*, 1984.
 28. Kaplan EL, Meyer P — Non parametric estimation from incomplete observation. *Am. Statist. Assoc. J.* 1958; 53: 457-481.
 29. Mantel M — Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother. Rep.* 1966; 50: 163-170.