

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE COM CMF MODIFICADO NO CÂNCER OPERÁVEL DA MAMA

Resultados de 4 anos de seguimento

JOSÉ CARLOS DO VALLE¹, LUIZ EDUARDO ATALÉCIO², MAGDA CORTÊS REZENDE²,
LUIZ ANTONIO SILVEIRA³, JOÃO LUIZ CAMPOS SOARES⁴.

Hospital de Oncologia do INAMPS – Rio de Janeiro, RJ.

RESUMO

Oitenta e seis pacientes com câncer de mama e linfonodos axilares positivos foram submetidos à mastectomia radical modificada seguida de quimioterapia com ciclofosfamida e fluorouracil na dose de 600mg/m² e methotrexate 40mg/m², endovenosos, repetidos a cada 21 dias (CMFmod), durante seis meses (oito ciclos). O tratamento adjuvante era iniciado no prazo máximo de 30 dias da cirurgia. O resultado do CMFmod foi comparado com grupo-controle histórico da própria instituição, constituída por 186 doentes tratadas pela mastectomia radical à Halsted e radioterapia.

Decorridos 48 meses de seguimento, 72 (85%) estavam vivas e 42 (49%) livres de doença no grupo do CMFmod e no grupo-controle 132 (71%) estavam vivas com 94 (51%) sem evidência de doença ($p = 0,70$ e $p < 0,25$, NS). Há uma tendência para o CMFmod beneficiar as mulheres da pré-menopausa com 1 a 3 N+: sobrevida global (SV) 26/26 (100%) e intervalo livre de doença (ILD) = 21/26 (81%) quando comparado com o controle – SV: 36/44 (83%) e ILD – 30/44 (68%) ($p < 0,15$ e $p < 0,80$, NS). Contudo, é necessária observação mais prolongada para possível ratificação dos resultados benéficos obtidos por Bonadonna com o CMF clássico com seis meses.

UNITERMOS: Câncer da mama, quimioterapia, sobrevida

INTRODUÇÃO

Os primeiros estudos controlados com quimioterapia adjuvante no câncer da mama datam de 1958, quando o grupo cooperativo americano NSABP, liderado por Bernard Fisher, comparou thiotepa com placebo e não encontrou benefício significativo, mas demonstrou retardo na recorrência e sobrevida prolongada na pré-menopausa nas pacientes com mais de quatro linfonodos positivos na axila¹. Nissen-Meyer, à frente do grupo cooperativo escandinavo, comparou a ciclofosfamida com grupo-controle e encontrou, no grupo tratado em 9 anos, 5% de redução nas recidivas, porém sem modificação na sobrevida; e, aos 12 anos, significativa diminuição nas recidivas e aumento da sobrevida ($p < 0,01$)². Entretanto, Finney, na Inglaterra, em 1967, inicia o mesmo experimento que Nissen-Meyer, não conseguindo os mesmos resultados, ocorrendo aumento das recidivas no grupo tratado pela ciclofosfamida³.

Estudo que grangeou notoriedade foi, sem dúvida, o ensaio de Toronto publicado por Meakin *et al*, em 1980, quando aqueles autores compararam a ooforectomia actínica com ooforecto-

mia actínica mais prednisona na dose de 7,5mg diários por cinco anos e grupo-controle sem tratamento. A dose da radioterapia foi de 2000 rad em cinco dias. O objetivo deste "trial" foi de verificar o efeito da irradiação nos ovários e prednisona na recidiva e sobrevida após cirurgia e radioterapia no câncer da mama estágio I-III. Somente as pacientes com idade acima de 45 anos receberam prednisona, pois os autores temiam pelos efeitos colaterais que possivelmente aquele hormônio poderia trazer às pacientes mais jovens. Cerca de 700 pacientes entraram nesse estudo e os resultados, ao final de 10 anos, não demonstraram qualquer benefício para as mulheres na pós-menopausa, quer as que receberam irradiação ovariana exclusiva ou associada à prednisona. Nas mulheres da pré-menopausa com menos de 45 anos (nenhuma recebeu prednisona), as recidivas foram postergadas e a sobrevida aumentada naquelas que receberam a radioterapia nos ovários, embora este benefício não apresentasse significado estatístico quando comparado ao grupo-controle. Todavia, nas mulheres da pré-menopausa com mais de 45 anos, a ooforectomia actínica retardou, de modo eficaz, as recidivas e melhorou a sobrevida, após 10 anos de seguimento ($p = 0,02$)⁴.

¹ Ex-Diretor. Professor de Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da SESMI. ² Seção de Oncologia Clínica. ³ Seção de Mastologia. ⁴ Chefe da Seção de Mastologia. Endereço para correspondência: ¹ Hospital de Oncologia, Rua Equador, 831 – Rio de Janeiro, R.J. 20220.

Na atualidade, dois estudos mostraram-se de relevância para apoiar, de modo positivo, o conceito da quimioterapia adjuvante no câncer operável da mama: o trabalho de Fisher com a mostarda fenilalanina e o CMF de Bonadonna. O primeiro estudo foi iniciado em 1972, randomizando L-PAM com placebo nas doentes com linfonodos positivos. Vários resultados desse estudo já foram publicados e após sete anos os achados de 48 meses de seguimento foram repetidos, ou seja, retardo das recidivas nas pacientes com menos de 50 anos e com 1 a 3 linfonodos positivos. Entretanto, este benefício não redundou em aumento da sobrevida^{5, 6}.

Bonadonna e Valagussa publicaram, também, vários resultados com o CMF^{7, 8}. Após a demonstração inicial de redução nas recidivas do grupo tratado, principalmente nas mulheres da pré-menopausa, analisaram o emprego de 12 versus seis ciclos do CMF^{9, 10}.

Esses ensaios utilizaram a ciclofosfamida na dose de 100mg/m² por via oral durante 14 dias e o methotrexate e fluorouracil por via endovenosa nos dias 1 e 8, respectivamente 40mg e 600mg/m². A sobrevida livre de doença foi semelhante com seis e 12 ciclos. Quando analisada em sete anos (CMF 12: 46% e CMF 6: 59%; p=0,14). Em nove anos, a diferença na sobrevida de toda a série mostra somente uma tendência em favor do grupo tratado pelo CMF quando comparado ao controle (59% v 48%, p = 0,14), sendo significativo o benefício na pré-menopausa (66% v 43%, p=0,02).

Na literatura tem ocorrido grande controvérsia com relação à utilidade da quimioterapia adjuvante no câncer operável da mama. As opiniões oscilam desde a inocuidade do tratamento¹¹⁻¹⁵ à validade seletiva ou na pré ou pós-menopausa^{12, 16-19}, bem como favorecimento indistinto para um ou outro subgrupo de doentes^{11, 20-25}.

PACIENTES E MÉTODOS

Em dezembro de 1981, iniciou-se, no Hospital de Oncologia do INAMPS, estudo adjuvante no câncer da mama tratado com mastectomia à Patey e quimioterapia pelo CMF modificado. Essa modalidade de aplicação das drogas difere daquela preconizada por Bonadonna, por ser administrada em um só dia nas seguintes doses: ciclofosfamida 600mg/m², methotrexate 40mg/m² e fluorouracil 600mg/m², todas quatro no dia 1 repetidas a cada 21 dias. As drogas eram iniciadas no prazo máximo de 30 dias do pós-operatório, durante seis meses (oito ciclos). Não se

adotou ajuste de dose. No caso do hemograma denotar leucopenia inferior a 3500, a aplicação era adiada por sete dias.

A avaliação clínica inicial consistiu em exame físico, hemograma com contagem de plaquetas, dosagens de bilirrubinas, transaminases, fosfatase alcalina, uréia, creatinina e ácido úrico. O hemograma completo com contagem de plaquetas era efetuado antes de cada ciclo e os demais exames quando indicados. Radiografias do tórax eram realizadas trimestralmente e cintilografia óssea e mamografia, anualmente. Somente as áreas com hipercaptação óssea eram radiografadas. Ultrasonografia, TC, laparoscopia, mielograma e biópsia óssea eram realizados apenas quando indicados. O estadiamento clínico foi definido de acordo com o Sistema TNM da UICC²⁶.

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

A idade média do grupo foi de 53 anos (30 a 75 anos). Oitenta e seis pacientes consideradas avaliáveis foram analisadas em quatro anos de seguimento. Nenhuma foi perdida no acompanhamento nesse período. Quarenta e duas estavam na pré-menopausa e 44 na pós-menopausa. Quanto ao número de linfonodos metastáticos da axila, 44 apresentavam de um a três linfonodos e 42 mais de três comprometidos. Em 55 casos, o tumor foi classificado como T2, e 31 como T3. Quanto à histologia, em 81 casos tratava-se de carcinoma ductal infiltrante e em cinco, carcinoma lobular.

Os resultados obtidos com as doentes tratadas pelo CMFmod foram comparados com os de 186 pacientes alocadas como grupo-controle histórico, da mesma instituição, tratadas com mastectomia radical e radioterapia. Esse grupo era constituído por T2 e T3 com axila positiva com cinco anos de seguimento.

Todos os resultados foram analisados utilizando-se tabelas de sobrevida de Kaplan-Meier e as diferenças estatísticas só foram consideradas significativas quando p < 0,05 (método de Mantel-Haenzel)^{27, 28}.

RESULTADOS

Das 86 pacientes avaliáveis em 48 meses, 72 (85%) estavam vivas e 42 (49%) estavam livres de doença; no grupo-controle, 132 (71%) esta-

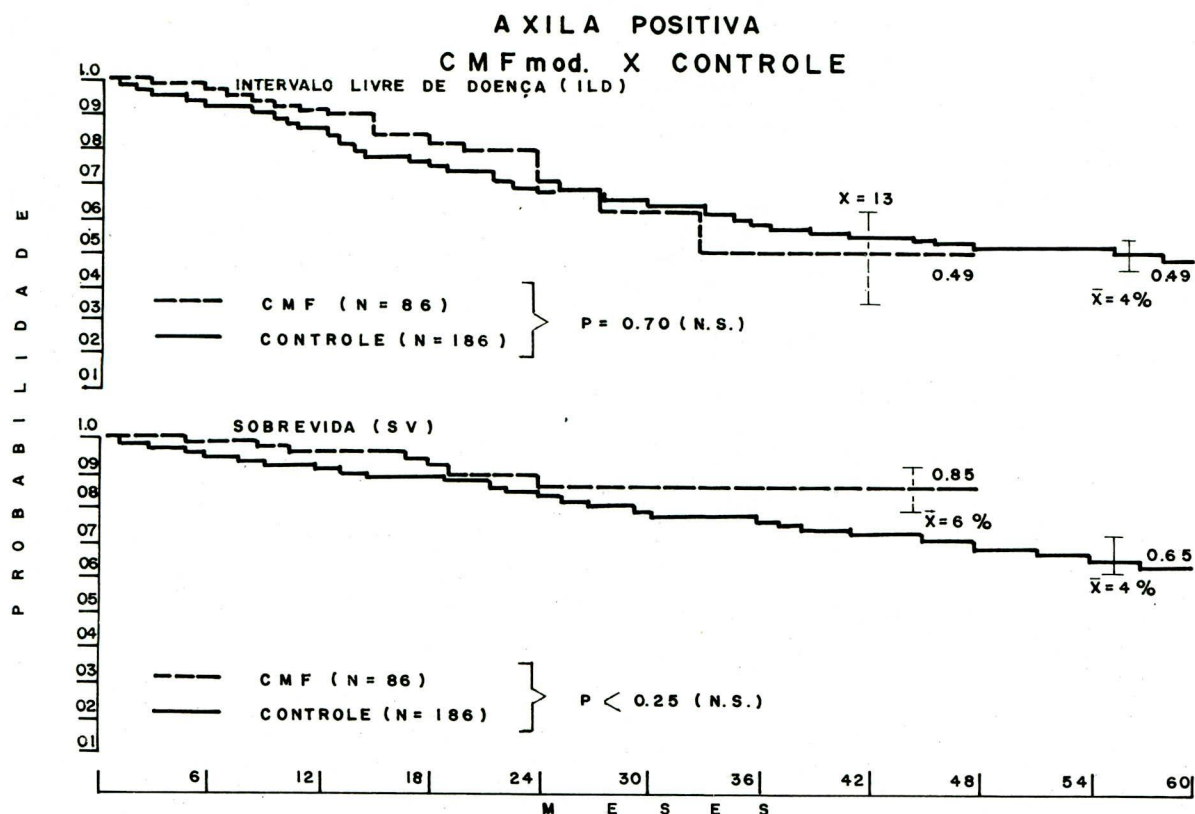


FIGURA 1 – Intervalo livre de doença (ILD) e sobrevida (SV) de todas as pacientes tratadas pelo CMFmod comparadas com os controles.

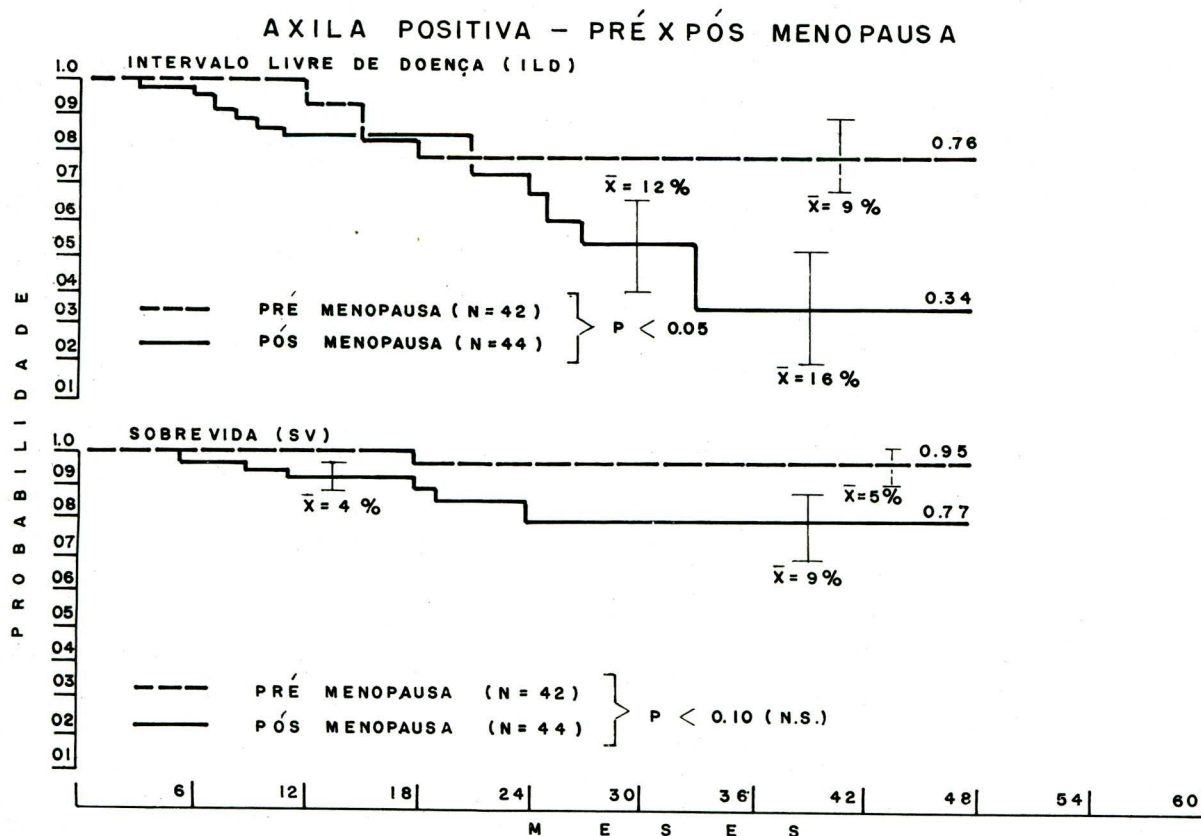


FIGURA 2 – ILD e SV das pacientes tratadas pelo CMFmod. Comparação da pré com a pós-menopausa.

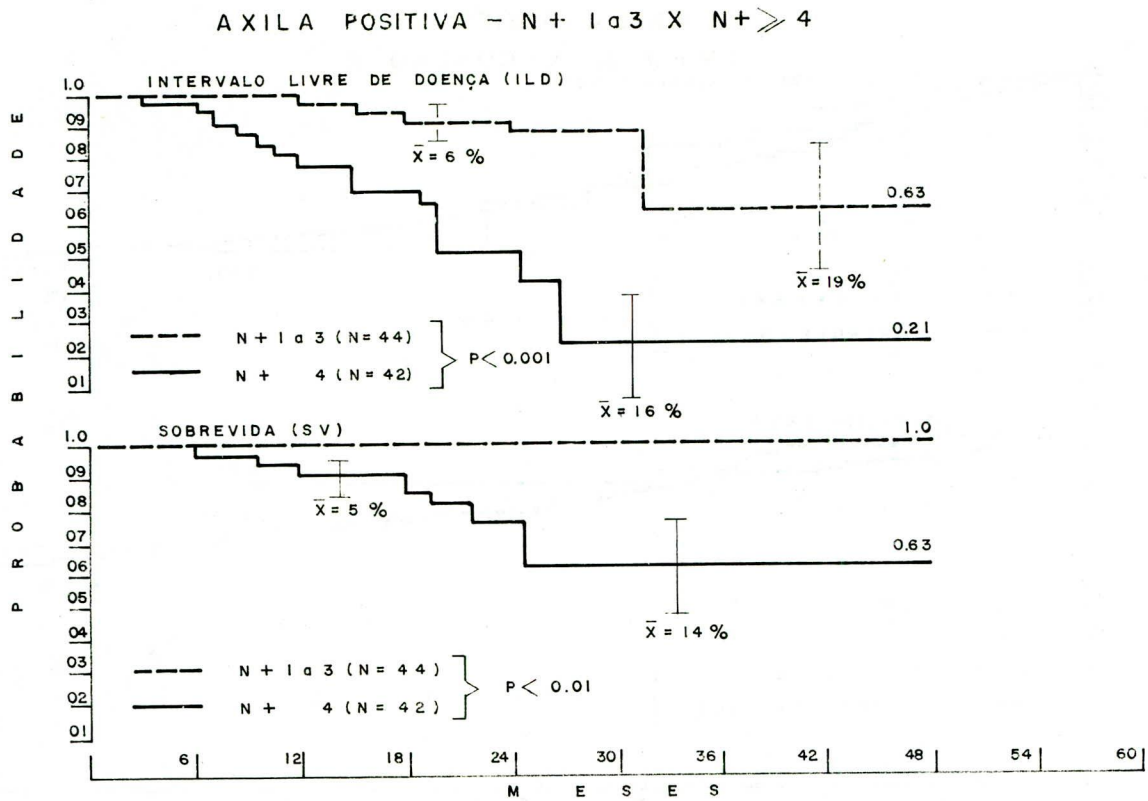


FIGURA 3 – ILD e SV das pacientes tratadas pelo CMFmod com um a três N+ e com quatro ou mais N+.

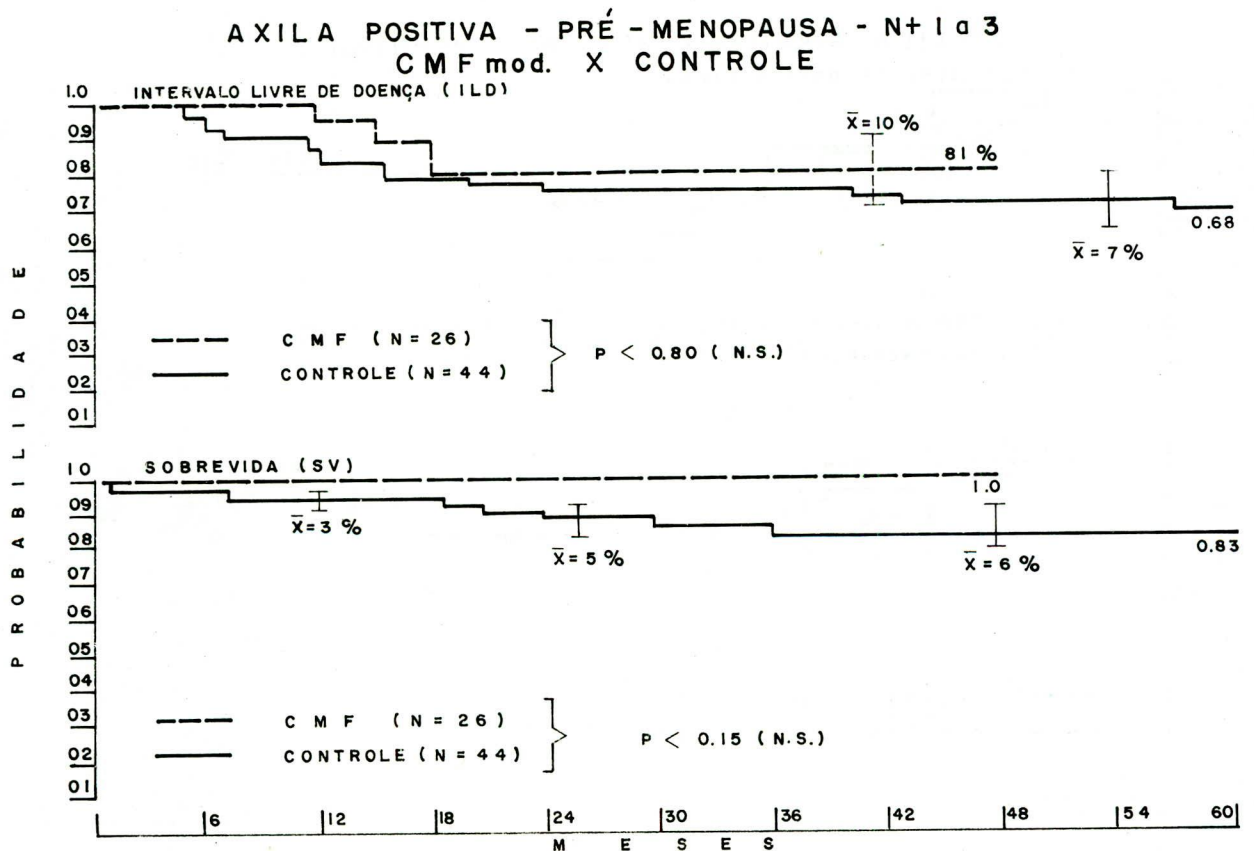


FIGURA 4 – ILD e SV das doentes na pré-menopausa com 1 a 3 N+ tratadas pelo CMFmod e controles.

vam vivas com 94 (51%) sem evidência de doença ($p=0,70$ e $p=0,25$, NS). A figura 1 é a projeção das curvas de ILD e SV dos dois grupos e não apresentam diferenças estatísticas significantes. Quanto à menopausa, 32/42 (76%) na pré e 15/44 (34%) na pós-menopausa encontravam-se livres de doença ($p < 0,05$). Todavia, não registramos diferença significativa quanto à sobrevida, 40 (95%) v 34 (77%) ($p < 0,10$, NS; figura 2). Nas pacientes com 1 a 3 N+, 27/44 (63%) estavam sem evidência de doença nos quatro anos, ao contrário de 8/42 (21%) com mais de 4 N+ ($p < 0,001$). A sobrevida foi melhor quando a axila apresentava menos de 3 N+ com 44/44 (100%) vivas contra 26/42 (63%) com mais de 3 N+ ($p < 0,01$; figura 3).

Não demonstramos aumento do ILD ou sobrevida livre de doença (SLD) no subgrupo da pré-menopausa com um a três linfonodos comprometidos tratados com o CMFmod (CMFmod - ILD: 21/26 (81%) versus controle (CTL) - ILD: 30/44 (68%) ($p < 0,80$, NS). Nota-se, entretanto, que há uma tendência à melhoria dos

resultados no grupo do CMFmod. Esta mesma tendência pode ser observada quanto à SV, CMFmod 26/26 (100%) versus CTL: 36/44 (83%) ($p < 0,15$, NS; figura 4). Ainda na pré-menopausa, as doentes com mais de três linfonodos positivos tratadas pelo CMFmod, quando comparadas com os controles, também não experimentaram benefício no ILD - CMFmod ILD: 10/16 (61%) v CTL ILD: 18/41 (45%) ($p < 0,70$, NS), bem como na sobrevida, CMFmod SV: 13/16 (83%) v CTL SV: 30/41 (75%) ($p < 0,70$, NS, figura 5).

Na pós-menopausa, os resultados não foram diferentes, não registramos melhora quer no ILD ou SV nas doentes com um a três ou com quatro ou mais linfonodos comprometidos - um a três = CMFmod ILD: 10/18 (58%) v CTL: 47/60 (78%) e CMFmod SV: 18/18 (100%) v CTL: 48/60 (81%) ($p < 0,25$; figura 6); mais de quatro = CMFmod ILD: 6/26 (24%) v CTL: 12/43 (30%) ($p < 0,20$, NS) e CMFmod SV: 14/26 (54%) v CTL: 21/43 (49%) ($p < 0,60$, NS; figura 7), (Tabela 1).

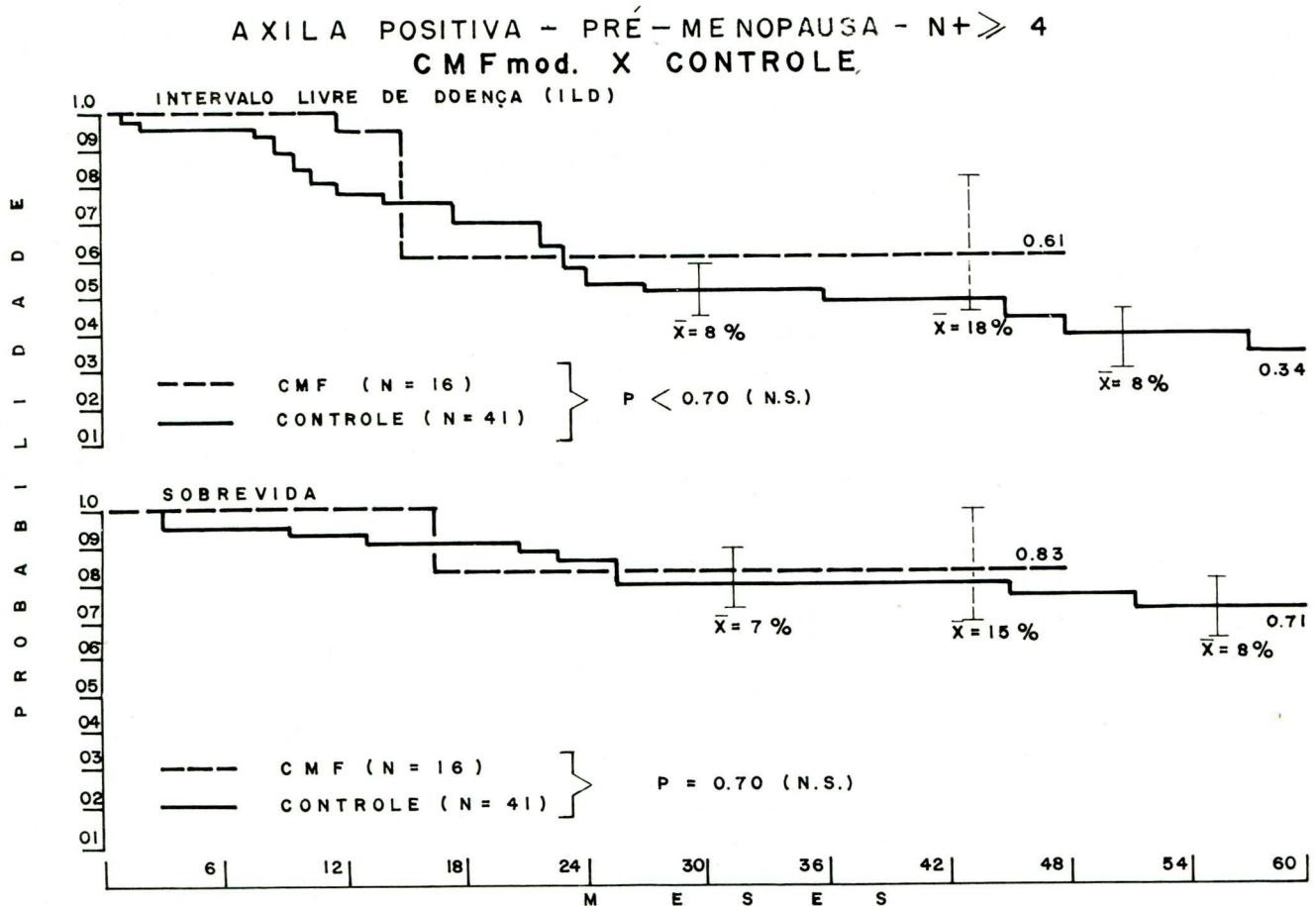


FIGURA 5 - ILD e SV das doentes na pré-menopausa com quatro ou mais N+ tratadas pelo CMFmod e controlés.

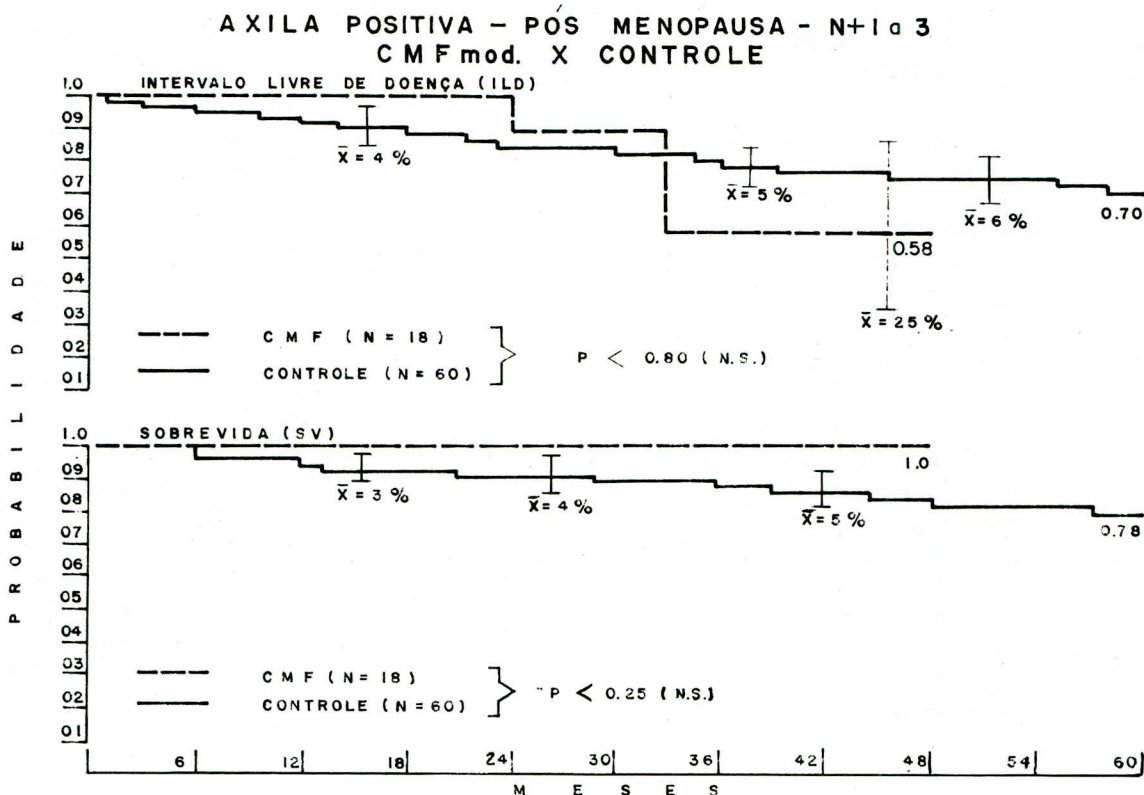


FIGURA 6 – ILD e SV das pacientes na pré-menopausa com um a três N+ tratadas pelo CMFmod e controles.

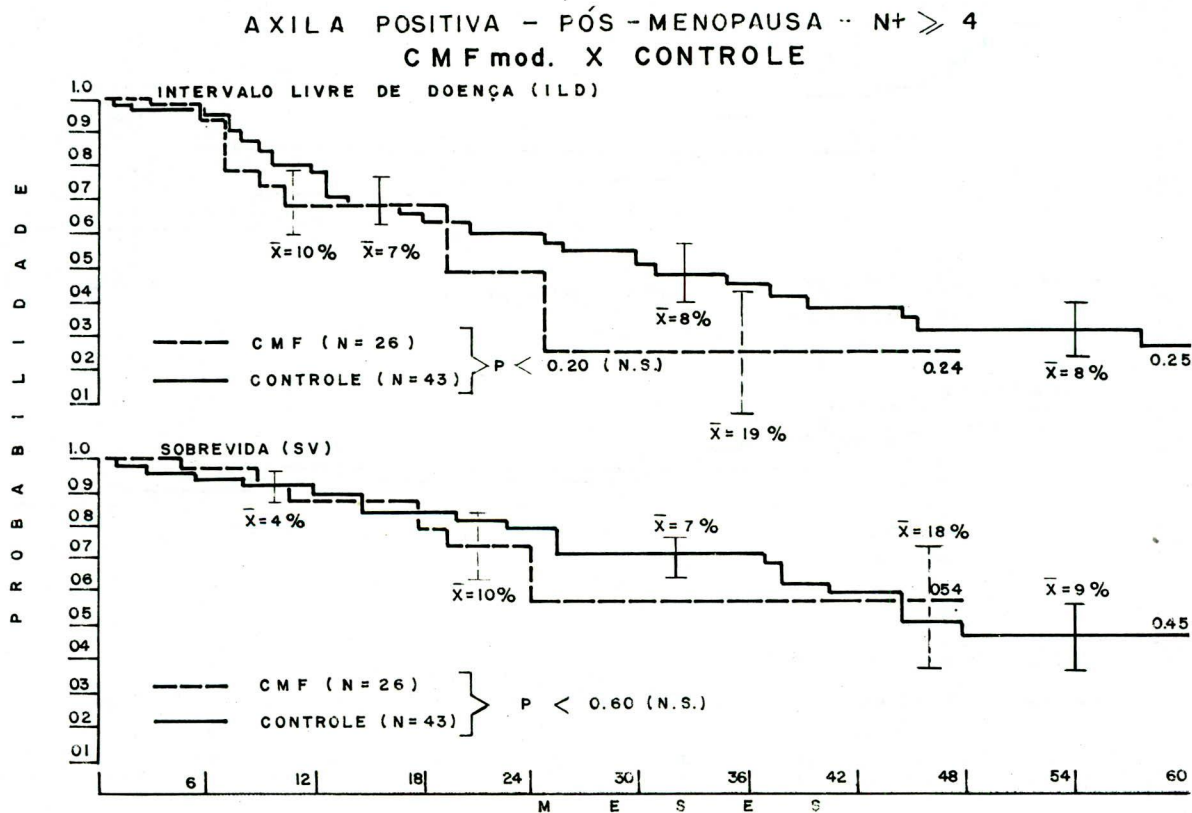


FIGURA 7 – ILD e SV das pacientes na pós-menopausa com quatro ou mais N+ tratadas pelo CMFmod e controle.

TABELA 1 – Resultados comparativos em 4 anos (CMFmod v controles)

Linfonodos	Controles			CMFmod		
	No	%	%	No	%	%
Todas pacientes	186	51	71	86	49	85
Pré-menopausa						
1 – 3	44	68	83	26	81	100
+ 3	41	45	75	16	61	83
Pós-menopausa						
1 – 3	60	78	81	18	58	100
+ 3	43	30	49	26	24	54

ILD – Intervalo livre de doença; SV – sobrevida

O tratamento foi bem tolerado com toxicidade de pequena e em apenas um caso foi significativa quando a paciente apresentou icterícia com elevação de TGO, TGP e fosfatase alcalina, alterações sugestivas de icterícia colestática, mas que cedeu com a interrupção da quimioterapia. Somente uma doente experimentou alopecia total temporária, e 46, transitória. Amenorréia definitiva foi observada em sete, e temporária em 12 vezes. Cistite induzida pela ciclofosfamida foi verificada em uma única vez. Dos 682 ciclos

TABELA 2 – Toxicidade do CMFmod em 86 pacientes

Tipo	Ocorrência em 86 casos ou 682 ciclos	%
Alopecia		
Parcial	46/86	54
Total	1/86	1,2
Amenorréia		
Temporária	13/86	15
Definitiva	8/86	9
Hepática	1/86	1,2
Vesical (cistite)	1/86	1,2
Hematológica		
Leucopenia (3500/mm ³)	95/682	15
Neutropenia (1500/mm ³)	184/682	27
Plaquetopenia (100000/mm ³)	34/682	5
Gastrointestinal		
Anorexia	362/682	53
Náusea	325/682	48
Vômito	146/682	21

administrados, 184 produziram neutropenia inferior a 1500/mm³ (27%) e 34 induziram à plaquetopenia abaixo de 100000/mm³ (5%). A toxicidade gastrointestinal foi moderada, com anorexia (53%), náusea (48%) e vômito (21%) (tabela 2).

DISCUSSÃO

A procura de alternativas que aumentem o ILD e a SV no câncer operável da mama tem sido objeto de constante investigação. Das modalidades mais pesquisadas, tem sido a quimioterapia adjuvante a mais estudada, por influenciar nas células malignas remanescentes pós-mastectomia. O conhecimento de que a cirurgia isolada não consegue erradicar completamente a doença e que a radioterapia não influencia na sobrevida, levou à procura de novas alternativas para a esterilização das micrometástases. Por outro lado, as tentativas iniciais de erradicar as micrometástases com monoquimioterapia foram desapontadoras, emergindo, deste modo, o conceito de associação de drogas como o mais efetivo. Conforme foi demonstrado inicialmente, muitos ensaios neste sentido foram tentados, com resultados conflitantes. Nos últimos anos, entretanto, Bonadonna, utilizando a associação de ciclofosfamida, metotrexate e fluorouracil, logrou êxito significa-

tivo no aumento do ILD e SV, sobretudo nas pacientes na pré-menopausa e com menos de 10 linfonodos positivos na axila^{7,11}.

No presente estudo de 86 pacientes tratadas pelo CMF, porém administradas de modo diverso, somente no dia 1, não conseguimos, em 48 meses de seguimento, benefício estatístico significativo quando comparado com grupo-controle histórico. Todavia, há uma tendência a melhorar esses resultados nas doentes mais jovens, na pré-menopausa, com axila comprometida. Uma das possíveis explicações para não termos conseguido reproduzir os resultados de Bonadonna e Valagusa pode ser devido à redução das doses totais das drogas utilizadas no nosso programa modificado^{29, 30}. A tabela 3 registra este fato.

Em 1980, Bonadonna e cols. iniciaram estudo prospectivo randomizado em pacientes com câncer da mama linfonodo-negativos e RE-, utilizando o CMF de 21 em 21 dias durante 12 ciclos, à semelhança do CMFmod. Os resultados preliminares em 24 meses favorecem as doentes que receberam os 12 ciclos do CMFmod (CTR 44 pacientes com 50% sem evidência de doença versus 45 pacientes com 93% livres de doença^{31, 32}. É provável que seis ciclos de CMFmod sejam insuficientes (seis meses) e 12 (nove meses) o mais adequado.

TABELA 3 — CMF versus CMFmod (6 ciclos X 8 ciclos) 24 semanas

Droga	CMF Dose total (mg)	CMFmod Dose total (mg)	Redução (%)
CTX	8400	4800	43
MTX	480	320	34
5FU	7200	4800	34

À semelhança de outras publicações, é possível que a tendência notada em nosso estudo de aumento da sobrevida de todo o grupo (85 v 71%, $p < 0,25$), e na sobrevida dos subgrupos constituídos pelas pacientes na pré-menopausa com N+ 3 (100 v 83%, $p < 0,15$), bem como as da pós-menopausa com N+ 3 (100 v 81%, $p < 0,25$), possam ter significado estatístico. Por outro lado, não encontramos nenhum efeito do CMF na pré ou pós-menopausa com N+ 3. A extensão da doença para a axila foi o dado mais relevante para o prognóstico, ao contrário da menopausa.

Há necessidade de seguimento mais prolongado para que a impressão favorável do CMFmod

possa ser corroborada. É evidente que se assim for demonstrado, simplificará a terapêutica adjuvante do câncer da mama quanto ao número de aplicações e à redução da toxicidade. Entretanto, no presente, o CMF clássico é uma forma adequada de tratamento, e, provavelmente, o CMFmod.

O futuro da quimioterapia do câncer da mama, com o acervo de conhecimentos atuais, parece repousar no modelo de Goldie-Coldman³³ — ciclagem rápida de múltiplas associações de quimioterápicos e no emprego de bloqueadores dos canais de cálcio como o verapamil, para aumentar o tempo de exposição dos alvos intracelulares aos agentes antineoplásicos — como a adriamicina, a vincristina, a daunoblastina e 4 epirubicina^{34,35}. Outros caminhos que se visualizam são: o da seleção de outras subpopulações de alto risco, pela identificação de micrometástases ou células isoladas malignas na medula óssea com o emprego de anticorpos mono e policlonais^{36, 37} e a da modulação ou repressão dos protogêns nas células neoplásicas. Alguns experimentos neste sentido têm logrado êxito, como os de Guterman no M.D. Anderson com o tratamento da leucemia linfóide crônica³⁸. É de se esperar que o mesmo possa vir a ocorrer para o câncer da mama.

SUMMARY

Eighty-six patients with breast cancer and positive axillar lymphonodes were submitted to a modified radical mastectomy and adjuvant treatment with cyclophosphamide 600mg/m², 5-fluouracil 600mg/m² and methotrexate 40mg/m² by intravenous route, repeated each 21 days, during six months (eight cycles) (CMF-mod). The CMFmod was started immediately after surgery. The results were compared with 186 patients from the same institution (historical controls) treated by Halsted mastectomy and irradiation. At 48 months follow-up, 72 patients (85%) in the CMFmod treated group were alive with 42 (49%) free of disease. In the control group, 132 (71%) were alive with 94 (51%) free of disease ($p=0.70$ and $p < 0.25$, NS). There was a trend favoring the CMF treated premenopause woman with 1 to 3 N+: overall survival (SV): 26/26 (100%) and relapse free survival (RFS): 21/26 (81%) when compared to controls: SV: 36/44 (83%) and RFS: 30/44 (68%) ($p < 0.15$ and $p < 0.80$, NS). We conclude that it may be necessary a longer follow-up to confirm the results obtained by Bonadonna.

Uniterms: breast cancer, chemotherapy, survival

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fisher B, Slack N, Ketrych D et al: Ten-year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gyn Obstet*, 1975; 140: 528-534.
2. 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.
3. Finney R: Adjuvant chemotherapy in the radical treatment of carcinoma. *The Nud Med*, 1971; 111: 137-141.
4. Meakin JW, Allt WEC, Beale FA et al: Ovarian irradiation and prednisone following surgery for carcinoma of the breast. In: Salmon SE, Jones SE (eds): *Adjuvant Therapy of Cancer*. Amsterdam, North-Holland 1977; 9-95.
5. Fisher B, Glass A, Redmond C et al: L-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. 1977; (suppl), 2883-2903.
6. Fisher B et al: L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of premenopausal patients with primary breast cancer. *Cancer*. 1979; 44: 847-857.
7. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P et al: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med*, 1976; 294: 405-410.
8. Rossi A, Bonadonna G, Valagussa P, Veronesi U: Multimodal treatment in operable breast cancer: Five-year results of the CMF programme. *Br Med J*. 1981; 282 (6274): 1427-1431.
9. Tancini G, Bonadonna G, Valagussa P, Marchini S, Veronesi U: Adjuvant CMF in breast cancer: Comparative 5-year results of 12 versus 6 cycles. *J Clin Oncol*. 1983; 1 (1): 2-10.
10. Bonadonna G, Valagussa P, Rossi A et al: Multimodal therapy with CMF in resectable breast cancer with positive axillary nodes: the Milan Institute experience. *Rec Results Cancer Res*. 1982; 80: 149-156.
11. Bonadonna G, Rossi A, Tancini G et al: Adjuvant chemotherapy trials in resectable breast cancer with positive axillary nodes. The experience of the Milan Cancer Institute, in Jones SE, Salmon SE (eds): *Adjuvant Therapy of Cancer IV*. Orlando, Fla, Grune and Stratton, 1984; 195-207.
12. Fisher B, Redmond C, Fisher ER et al: A summary of findings from NSABP trials of adjuvant therapy, in Jones SE, Salmon SE (eds): *Adjuvant Therapy of Cancer IV*. Orlando, Fla, Grune and Stratton, 1984; 185-194.
13. Morrison JM, Howell A, Grieve RJ et al: Controlled trial of adjuvant chemotherapy for axillary node positive breast cancer: A controlled clinical trial, in Jones SE, Salmon SE (eds): *Adjuvant Therapy of Cancer IV*. Orlando, Fla, Grune and Stratton, 1984; 283-289.
14. Ahmann DS: Status of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Cancer*, 1984; 53: 724-728.
15. Misset JL, Delgado M, Plagne R et al: Five year results of the French adjuvant trial for breast comparing CMF to a combination of Adriamycin, Vincristine, Cyclophosphamide and 5-Fluorouracil, in Jones SE, Salmon SE (eds): *Adjuvant Therapy of Cancer IV*. Orlando, Fla, Grune and Stratton, 1984; 243-251.
16. Senn HJ, Jungi WF, Amgwerd R et al: Results of adjuvant LMF/BCG in N+ breast cancer, in Jones SE, Salmon SE (eds): *Adjuvant Therapy of Cancer IV*. Orlando, Fla, Grune and Stratton, 1984; 261-270.
17. Wheeler TK: Four drug combination chemotherapy following surgery for breast cancer, in Jones SE, Salmon (eds): *Adjuvant Therapy of Cancer II*. Orlando, Fla, Grune and Stratton 1979; 269-276.
18. Davis HL, Metter GE, Ramirez G et al: An Adjuvant trial of L-Phenylalanine mustard (L-PAM) vs cyclophosphamide (C) of methotrexate (M), 5-fluorouracil (F) and vincristine (V) -CMFV following mastectomy for operable breast cancer. *Proc AM Soc Clin Oncol*, 1981; 22: 246. (abstr).
19. Tormey DC, Weinberg VE, Holland JF et al: A randomized trial of five and drug chemotherapy and chemoimmunotherapy in woman with operable node positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 1983; 1: 138-145.
20. Rubens RD, Hayward JL, Knight RK et al: Controlled trial of adjuvant chemotherapy with melphalan for breast cancer. *Lancet*. 1983; 1: 839-843.
21. Smith DC, Crawford D, Dykes E et al: Adjuvant radiotherapy/chemotherapy in breast cancer, in Jones SE, Salmon SE (eds): *Adjuvant Therapy of Cancer IV*. Orlando, Fla, Grune and Stratton, 1984; 83-280.
22. Rivkin SE, Glucksberg H, Foulkes M: Adjuvant chemotherapy for operable breast cancer with positive axillary nodes, in Jones SE, Salmon SE (eds): *Adjuvant Therapy of Cancer IV*. Orlando, Fla, Grune and Stratton, 1984; 209-215.
23. Allen H, Brooks R, Jones SE et al: Adjuvant treatment for stage II (node positive) breast cancer with Adriamycin-cyclophosphamide (AC) + / - radiotherapy, in Salmon SE, Jones SE (eds): *Adjuvant Therapy trials of MD Anderson Hospital: Results of two studies*, in Jones SE, Salmon SE (eds): *Adjuvant Therapy of Cancer IV*. Orlando, Fla, Grune and Stratton, 1984; 453-462.
24. Buzdar AU, Smith TL, Blumeinschein GR et al: Breast cancer adjuvant therapy trials of M D Anderson Hospital: Adjuvant therapy of Cancer IV. Orlando, Fla, Grune and Stratton, 1984; 217-225.
25. Cohen E, Scanlon EF, Caprini JA et al: Follow-up adjuvant chemotherapy and chemoimmunotherapy for stage II and III carcinoma of the breast. *Cancer*, 1982; 49: 1754-1761.
26. International Union Against Cancer. Committee on TNM Classification. *TNM Classification of Malignant Tumors*. 2nd edition. Geneva, International Union Against Cancer, 1974.
27. Kaplan EL, Meier P: Non parametric estimation from incomplete observation. *Am Statist Assoc J*, 1958; 53: 457-481.
28. Mantel N: Evaluation of survival data and two new rank order statistic arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*, 1966; 50: 163-170.
29. Bonadonna G, Valagussa P: Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med*, 1981; 304 (1): 10-15.
30. Hryniuk W, Levine MN: Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *J Clin Oncol*, 1986; 4: 1162-1170.
31. Bonadonna G, Valagussa P et al: Current status of Milan adjuvant chemotherapy trials for node-negative breast cancer. *NCI Monogr*, 1986; 1: 45-49.
32. Bonadonna G et al: Adjuvant CMF in node negative breast cancer *Proc ASCO*, 1986; 5: 74.
33. Goldie JH, Coldman AJ, Gudaukas GA: Rationale for use of alternating non-cross-resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep*, 1982; 66: 439-449.
34. Tsurut, Nojiri M et al: Circumvention of vincristine and adrimycin resistance in vitro and in vivo by calcium influx blockers. *Cancer Res*, 1983; 43: 2905-2910.
35. Fetherston CA, Merry S, Kaye SB et al: Verapamil enhances the sensitivity to adriamycin and VP 16-213 of human lung cancer in vitro. *Br J Cancer (in press)*.
36. Neville AM, Foster C, Redding H, Coombes RC: Monoclonal antibodies as probes of human breast disorders. In: Alpert & Hiral (eds). *Oncodevelopmental virology and medicine*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1983; 417: 251-261.
37. Dearnely DR, Sloane JP, Ormerod MG et al: Increased detection of mammary carcinoma cells in marrow smears using antisera to epithelial membrane antigen. *Br J Cancer*, 1981; 44: 85.
38. Gutterman J, Murphy EC: Investigators explore role of oncogenes in normal growth and carcinogenesis. *Oncol*, 1985; 30, N° 1.