

Tratamento do Câncer Avançado do Ovário. Resultados com o AVC (Adriamicina, VM-26 (Teniposide) e Ciclofosfamida).

JOSÉ CARLOS DO VALLE

Diretor do Hospital de Oncologia do INAMPS (RJ), Professor Titular de Clínica Médica e Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da SESNI, Livre-Docente da UNI-RIO.

ERNANI FRANCISCO DE SENA SAMPAIO

Assistente da Seção de Oncologia Clínica do Hospital de Oncologia do INAMPS, Assistente da Disciplina de Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da SESNI. —

FIRMINO DE AZEVEDO GOMES FILHO

Da Seção de Oncologia Clínica do Hospital de Oncologia do INAMPS.

IVAN BASTOS SORIANO

Estatístico do Hospital de Oncologia do INAMPS.

EURÍDICE MARIA DE ALMEIDA FIGUEIREDO

Responsável pela Seção de Ginecologia do Hospital de Oncologia do INAMPS.

CELSO WERNECK RIBEIRO

Chefe do Serviço de Clínicas Médico-Cirúrgicas do Hospital de Oncologia do INAMPS.

RESUMO

Vinte e quatro pacientes com câncer avançado de ovário predominantemente de linhagem epitelial (estádios III e IV) foram tratados com uma nova associação de quimioterápicos — VM-26 (Teniposide), adriamicina e ciclofosfamida (AVC). Três ciclos de AVC empregados como quimioterapia de indução (pré-operatória), seguida de histerectomia radical com omentectomia e remoção de todas as metástases celômicas possíveis. Seis ciclos de AVC foram administrados como quimioterapia adjuvante, seguidos de laparoscopia e cirurgia "second-look" na presença de doença residual. 70% das doentes obtiveram respostas objetivas, sendo 10% respostas completas e 60% respostas parciais. Duas doentes que obtiveram respostas completas comprovadas pela operação de "second-look" estão assintomáticas em um período de observação de 26 meses (curadas?). A média de duração das respostas foi de 8,5 meses e a sobrevida 13 meses. As doentes com doença estável (25%) sobreviveram em média 7,6 meses e aquelas com doença em progressão (10%) morreram em 4,5 meses em média. O protocolo AVC — cirurgia — AVC demonstrou-se eficaz para o controle e sobrevida no câncer avançado do ovário e a toxicidade dos medicamentos associados foi considerada aceitável.

Até recentemente o tratamento do câncer avançado do ovário era feito de maneira paliativa pela cirurgia, na qual em grande número de casos não se conseguia realizar sequer a remoção do tumor primário, considerando-se o caso inoperável. Muitas dessas doentes eram enviadas a radioterapia para tratar o abdome e a pelve não se conseguindo reduzir o volume do tumor, em geral $> 10^{12}$ células; e a doente falecia a curto prazo.

A estratégia mudou consideravelmente nos últimos anos. Com o melhor conhecimento do comportamento biológico dos tumores epiteliais do ovário, que se constituem maioria ($> 85\%$) com disseminação preferencialmente celômica; dos conceitos de citorredução cirúrgica e sua importância para a efetividade posterior da radioterapia e quimioterapia e, sobretudo,

com a descoberta e síntese de drogas mais ativas, o prognóstico mudou sensivelmente. Na atualidade, o tratamento agressivo e conjugado entre a cirurgia e quimioterapia ou radioterapia, vem propiciando controle efetivo da doença e, mesmo em estágio III, possibilidade de cura. A incidência do câncer do ovário vem aumentando progressivamente. Nos Estados Unidos 17.000 novos casos foram diagnosticados em 1980 e 11.200 mulheres morreram de câncer do ovário, sendo a 1.^a causa de morte do câncer ginecológico.¹ No Brasil dispomos de levantamentos realizados em 1968² e em 1980³ pela Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Em 1967 a incidência do câncer do ovário no Brasil foi estimada em 1,6% de todas as neoplasias malignas da mulher e em 1980, 1,8%. Entre os tumores malignos ginecológicos a incidência neste último levantamento foi de 5,8%.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram estudadas vinte e quatro pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma do ovário todas com tumor avançado (estádio III e IV — FIGO). Vinte foram consideradas elegíveis para avaliação e 4 foram excluídas do protocolo. Os diagnósticos histopatológicos foram firmados como 9/20 (45%) de adenocarcinoma bem diferenciado, 9/20 (45%) de cistoadenocarcinoma seroso, 1/20 (5%) de cistoadenocarcinoma mucinoso e 1/20 (5%) de tumor da teca granulosa (único de linhagem não epitelial) (Tabela 1). Das 4 pacientes excluídas da avaliação final 2 eram carcinomas endometrióides, 1 adenocarcinoma mesonefróide e 1 cistoadenocarcinoma mucinoso. Os motivos da exclusão foram que 1 caso, a doente, estágio IV, com metástase hepática e pulmonar, morreu 27

Tabela 1
Tratamento do Câncer do Ovário — Estádio III-IV
AVC (Adriamicina VM-26 Ciclofosfamida) 20 casos

Histopatológico	N.º
Adenocarcinoma bem diferenciado	09
Cistoadenocarcinoma papilífero (seroso)	09
Cistoadenocarcinoma mucinoso	01
Tumor da teca granulosa	01

dias após o tratamento, com toxicidade gastrointestinal — vômitos freqüentes e diarreia profusa que contribuiu para o óbito. Outra paciente excluída por óbito precoce 10 dias após a quimioterapia, estágio IV, com toxicidade gastrointestinal e medular (leucócitos < 2000). Esta doente foi incorretamente avaliada como PS 3 e, na realidade, seria ineligível para o protocolo por se tratar de PS 4. A terceira paciente abandonou o tratamento após o 1.º ciclo vindo a falecer 3 meses após, e, a 4.^a recusou tratamento após o 1.º ciclo, falecendo em 4 meses.

Quatorze pacientes eram do estágio III e 6 do estágio IV. Foram classificadas segundo a capacidade funcional (PS) proposta pelo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)⁴ do seguinte modo: PS 0 (ativo, ambulatorial e assintomático) 0; PS 1 (ambulatorial, sintomático) 3 (15%); PS 2 (retido no leito < 50% do dia) 13 (65%); PS 3 (retido no leito > 50% do dia) 4 (20%), PS 4 (100% retido no leito) 0. As pacientes PS 4 não foram incluídas devido a sua condição de doentes terminais. Nenhuma era inteiramente assintomática (PS 0). O uso prévio de outros quimioterápicos não as tornava ineligíveis; contudo não foram incluídas as submetidas a irradiação abdominal prévia. A idade limite para o ingresso no protocolo foi de 75 anos. Requisitos iniciais foram leucócitos > 4000/mm³, plaquetas > 150000 mm³, creatinina séri-

ca < 2,0 mg/ml, ECG não demonstrando arritmia grave, ausência de insuficiência coronariana sintomática ou infarto do miocárdio há menos de 6 meses. Todas apresentavam doença clínica mensurável.

O intervalo do diagnóstico à entrada neste estudo variou de 1 a 141 meses (média 17). Doença extra-abdominal estava presente em 6 doentes (30%). A resposta completa foi definida na ausência de qualquer sinal de doença clínica e confirmada no "second-look". Isto nos parece o mais apropriado, pois em condições nas quais se acreditava que a doente havia atingido a remissão completa, a laparotomia demonstrava doença residual. A resposta parcial foi anotada quando da redução > 50% da soma de dois diâmetros perpendiculares do tumor palpável, ausência do aparecimento de novas lesões e a não-deterioração da capacidade funcional. Quando a única manifestação mensurável da doença era ascite e/ou derrame pleural, uma melhoria estimada em cerca de 80% foi o critério adotado para designar resposta parcial. A doença foi considerada estável quando a diminuição do tumor era < 50% e na ausência de novas lesões. Considerou-se a doença em progressão quando havia aumento do volume do tumor, aparecimento de novas lesões ou queda do estado geral. A terapêutica foi mantida até evidência de progressão da doença.

As pacientes admitidas no Protocolo foram submetidas

inicialmente a laparoscopia para diagnóstico. Fragmentos do tumor eram retirados com o líquido ascítico e enviados ao laboratório de anatomopatologia e citopatologia. Após a confirmação do diagnóstico iniciávamos a administração dos quimioterápicos. VM-26 (Teniposide) 67 mg/m² em 25 ml de soro fisiológico IV durante 30 minutos no 1.º dia, adriamicina 30 mg/m² injetada lentamente no tubo de infusão do soro glicosado a 5% no 2.º dia, ciclofosfamida 400 mg/m² injetada lentamente no tubo de soro glicosado a 5% nos 3.º, 4.º e 5.º dias. Após intervalo de 21 dias recomeçava-se o ciclo por 3 vezes. A este protocolo denominamos AVC (Tabela 2).

As doses dos quimioterápicos eram ajustadas de acordo com a toxicidade: leucócitos < 4000 - 3000 > mm³ e plaquetas < 150000 - 100000 > mm³ redução de 25% das doses iniciais; leucócitos < 3000 - 2000 > e plaquetas < 100000 - 75000 > diminuição de 50% das doses iniciais; leucócitos < 2000 ou plaquetas < 75000, suspensão temporária do tratamento até à recuperação da medula óssea. Toxicidade gastrointestinal caracterizada por vômitos ou diarreia 4 vezes ao dia, redução de 25% das doses. Vômitos e/ou diarreia requerendo hidratação venosa, redução de 50% das doses. Na ocorrência de insuficiência cardíaca ou renal, icterícia ou cistite hemorrágica, foi prevista exclusão do protocolo. Após os 3 ciclos as pacientes eram submetidas a laparotomia visando a histerectomia total com omentectomia e remoção máxima possível de metástases intracavitárias. O objetivo era remover toda a doença macroscópica ou deixar doença mínima residual com nódulos de ≤ a 2 cm de diâmetro. Esse critério satisfaz ao conceito recente de que é possível a "cura" do câncer avançado

Tabela 2
Câncer do Ovário
Estádio III e IV (Tumores Epiteliais)
Protocolo AVC

Drogas/Doses	Dias
VM-26 67 mg/m ²	1
Adriamicina 30 mg/m ²	2
Ciclofosfamida 400 mg/m ²	3, 4 e 5
Repetir os ciclos de 21/21 dias	

do ovário com a quimioterapia adjuvante, desde que a cirurgia consiga a remoção do maior volume de massa possível.^{5,6,7}

Após a cirurgia radical as doentes prosseguiram com a quimioterapia pelo AVC por 6 ciclos adjuvantes. Nova laparoscopia era então realizada. Na evidência de doença ainda em atividade, prosseguia-se com o AVC mais 6 ciclos e na negatividade da laparoscopia, nova laparotomia era indicada. Confirmada pela laparotomia a resposta completa, mantinha-se o controle clínico exclusivo mensal. Todavia, em presença de laparotomia positiva, (doença residual), prosseguimos o tratamento por mais 6 ciclos ou até a dose cumulativa máxima da adriamicina de 550 mg/m². Nova laparotomia deveria ser proposta; entretanto, no presente estudo não chegamos a realizar o "third-look"

por falta de indicação (Tabela 3).

Sete doentes (35%) realizaram AVC indutivo com cirurgia radical e AVC adjuvante, 6 (30%) receberam AVC pós-cirurgia com doença residual ≤ 2 cm de diâmetro, 3 (15%) operados fora do hospital, foram encaminhadas como inoperáveis e tratados exclusivamente pelo AVC e 4 (20%) que não se submeteram a qualquer modalidade de cirurgia foram tratados unicamente com o AVC.

RESULTADOS

Os resultados com o presente protocolo denominado por nós de AVC são alentadores (Tabela 4). A média de respostas objetivas alcançadas foi de 70%. Das 20 pacientes avaliadas com doença avançada, 2 conseguiram remissão completa confirmada na laparotomia de "second-look"

Tabela 3
Conduta Terapêutica do Câncer do Ovário
Estádios III e IV (Epiteliais)

1.ª Etapa

Laparoscopia P/Diagnóstico → AVC x 3 → Cirurgia Radical → AVC x 6 → Laparoscopia P/Avaliação

2.ª Etapa

Laparoscopia P/Avaliação → (-) → Second Look → (-) Seguimento Clínico Exclusivo
 → (+) → AVC → (+) Prosseguir AVC

AVC = Adriamicina, VM - 26, Ciclofosfamida

Tabela 4
Tratamento do Câncer do Ovário
– Estádio III-IV AVC (Adriamicina
Ciclofosfamida VM-26) 20 casos

Tipo de Resposta	N.º	%
RC	2	10,0
RP	12	60,0
DE	5	25,0
DP	1	5,0
TOTAL	20	100,0

Obs.: RC + RP + DE = 95%
 RC + RP = 70%

(10%), mantendo-se em RC durante 26 meses, que é o período dessa observação e provavelmente curadas. Doze conseguiram resposta parcial > 50% (60%). A média de duração da remissão do momento desta publicação foi de 8,5 meses (3 - 15 +). Das doze pacientes, cinco tiveram progressão da doença em um período de 8 a 15 meses (média 10 +), e 7 mantêm-se em remissão parcial de 3 a 14 meses (média 7 +); e cinco mantiveram-se com doença estacionária (25%) com duração de 8 a 14 meses (média 7,6 +). Duas pacientes com doença em progressão faleceram em 4 e 5 meses respectivamente.

A figura 1 demonstra a curva de sobrevida de todo o grupo segundo estimativas pelo método de Kaplan e Meier.⁸ A média de sobrevida de 78% do grupo é de 13 meses. A figura 2 mostra a curva de sobrevida dos doentes segundo o tipo de resposta.

A figura 3 exemplifica o caso de cistoadenocarcinoma considerado inoperável devido ao precário estado geral (PS 3), emagrecimento > 10kg e ascite. Não respondeu a dois ciclos de melfalan 6 mg/m² durante cinco dias com 30 dias de intervalo e nem tampouco ao tratamento com vincristina, 5-fluourouracil, methotrexate e ciclofosfamida associados. Após 2 ciclos desse novo esquema foi tentado pela primeira vez o AVC. Duas sema-

CÂNCER DO OVÁRIO
 ESTADIO III-IV - PROTOCOLO AVC (ADRIAMICINA+VM-26+CICLOFOSFAMIDA)
 CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA EM 20 DOENTES (KAPLAN-MEIER)

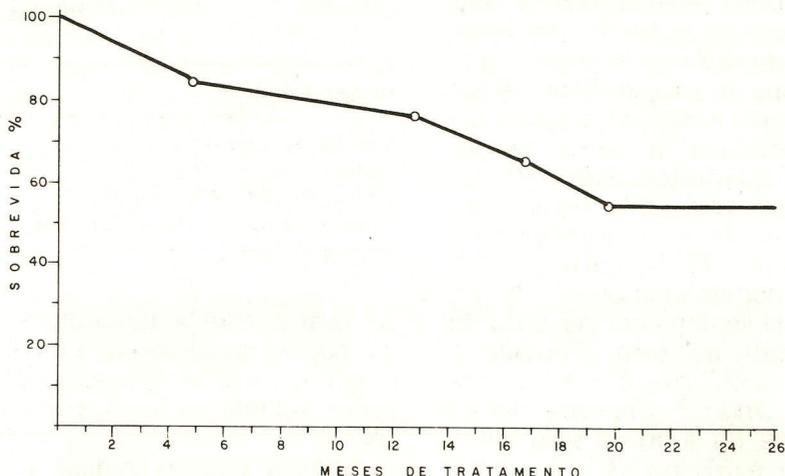


Figura 1

CÂNCER DO OVÁRIO
 ESTADIO III-IV - PROTOCOLO AVC (ADRIAMICINA+VM-26+CICLOFOSFAMIDA)
 CURVAS DE RESPOSTA AO TRATAMENTO (KAPLAN-MEIER)
 N=20

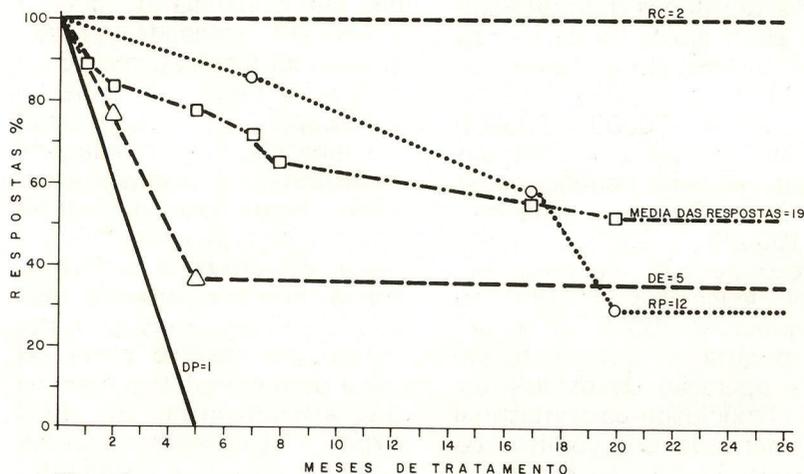


Figura 2

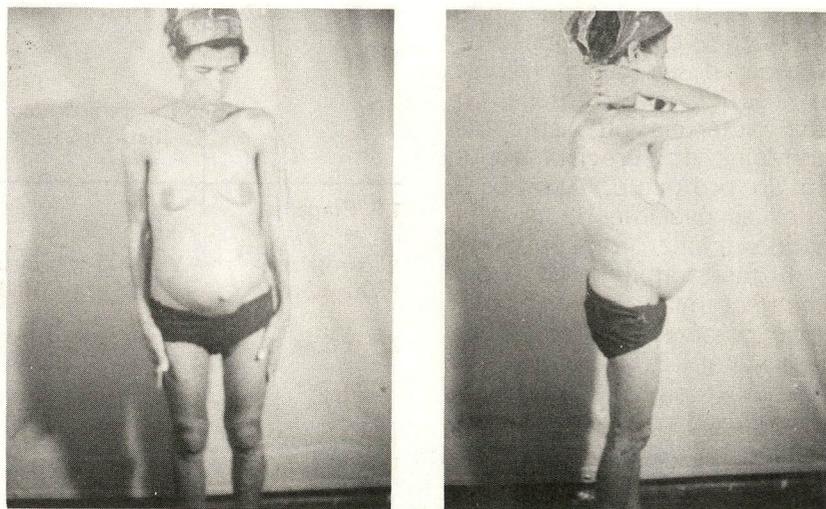


Figura 3 – Mostra emagrecimento acentuado e ascite por cistoadenocarcinoma do ovário estágio III. Não houve resposta a 2 modalidades de quimioterapia.

nas após o 1.º ciclo, houve redução considerável da ascite. Ao término do 3.º ciclo, havia resposta objetiva com ganho de 2 kg, sem ascite (PS 2), quando a paciente foi encaminhada à cirurgia. Realizada panhisterectomia com omentectomia (figura 4).

Manteve-se o AVC adjuvante durante 12 meses, tendo havido ganho de 15 kg. Recusou o "second-look". A figura 5 mostra a foto da doente 26 meses após totalmente assintomática, tendo ganho 30 kg e provavelmente curada.

TOXICIDADE

O tratamento foi bem tolerado. Embora as náuseas, vômitos e alopecia estivessem presentes em virtualmente todas as pacientes, a toxicidade dose-limitante foi a mielossupressão. A agranulocitopenia foi encontrada a cada determinação pré-quimioterápica, mas não chegou a ser proibitiva ao prosseguimento do tratamento. A trombocitopenia não teve significado clínico. A mielossupressão foi progressivamente cumulativa pelo fato de que ao realizar a quimioterapia adjuvante havia necessidade de se reajustar as doses 25 – 50% menores. Em nenhum caso ocorreu cardiotoxicidade causada pela adriamicina e tampouco foi atingida a dose cumulativa de 550 m/m². Episódios de infecção associado a granulocitopenia foram ocasionais e perfeitamente controlados com antibióticos. Não houve episódios de hemorragia relacionada a trombocitopenia nem ascite hemorrágica por ciclofosfamida. Uma síndrome fugaz semelhante ao resfriado foi vista em dois casos quando da administração do VM-26, sem contudo necessitar de tratamento.

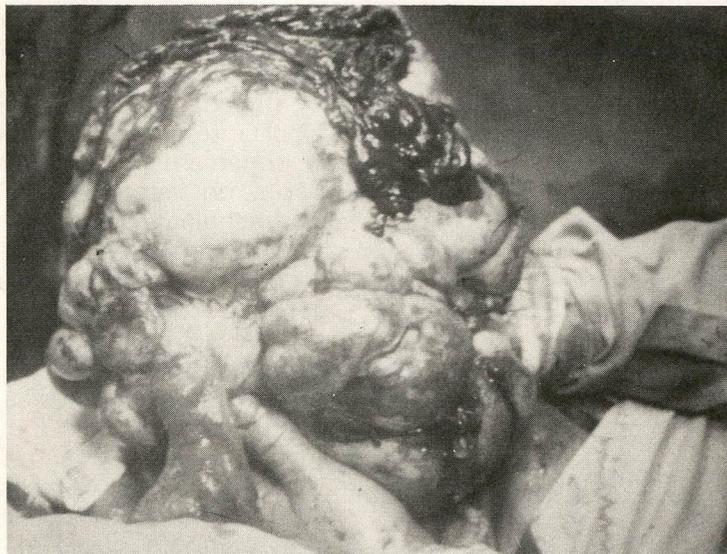


Figura 4 — Aspecto da cirurgia com volumosa massa constituída por tumor bilateral do ovário aderido a alças intestinais e com comprometimento do útero e epíplao. Havia disseminação metastática em toda cavidade abdominal.



Figura 5 — A paciente em controle 26 meses após o início do tratamento com AVC e cirurgia. Houve ganho de 30 kg.

COMENTÁRIOS

A média de respostas objetivas do presente estudo — 70% — é expressiva e demonstra que a associação VM-26, adriamicina e ciclofosfamida é muito eficaz e bem tolerada para o tratamento indutor e adjuvante do câncer avançado do ovário. O emprego das drogas como quimioterapia de indução tem a finalidade de se testar a sua eficácia *in vivo*. Em presença de resposta objetiva pré-operatória, temos a certeza de que a quimioterapia adjuvante será ativa. O presente estudo parece confirmar esta hipótese. O trata-

mento multidisciplinar do câncer de ovário pela conjunção quimioterapia — cirurgia radical — quimioterapia adjuvante — "second-look", demonstra a posição agressiva que tem que ser adotada para o controle e mesmo a cura dos casos outrora considerados inoperáveis. O confronto do presente programa com outras condutas menos radicais⁹ pode ser demonstrado pela figura 6. Quando se empregam modalidades de tratamento que vão desde a simples cirurgia, associada a radioterapia exclusiva, cirurgia

associada a mono-quimioterapia ou associada a duas drogas os resultados são inferiores aos conseguidos no presente relato. Resultados considerados bons foram publicados por Smith e Rutledge¹⁰ empregando o "melfalan" isolado. A figura 7 representa a projeção da sobrevida do grupo de 20 pacientes tratados pelo AVC confrontada com as doentes com respostas objetivas conseguidas por aqueles autores. Nota-se que mesmo incluindo as pacientes com doença estável, portanto não considerados como res-

postas objetivas (30%), as curvas se sobrepõem, o que demonstra a superioridade associada ao AVC.

Inúmeros esquemas de associações de drogas têm sido noticiados com bons ou mesmo excelentes resultados. A tabela 5 representa as associações comumente utilizadas. Com a síntese do cisplatino novas combinações foram experimentadas e os resultados melhorados. O cisplatino é, na atualidade, uma das mais importantes e efetivas drogas no tratamento do câncer do ovário, ao lado dos alquilantes (melfalan, ciclofosfamida, clorambucil) e adriamicina. A hexametilmelamina tem se demonstrado efetiva mas sua toxicidade tem limitado o seu emprego. Essa droga permanece em investigação e ainda não foi liberada nos Estados Unidos pelo Food and Drug Administration. A tabela 6 mostra as associações contendo cisplatino que têm sido experimentadas com respostas objetivas oscilando entre 50 e 90%. Entretanto, não temos notícia de nenhuma publicação que avaliasse a eficácia do VM-26 em associação com outras drogas no tratamento do câncer do ovário. Em publicação anterior, um dos autores, estudando o VM-26 em estudo fase II pôde verificar sua eficácia em tumor maligno do ovário, atribuindo os resultados possivelmente, a sua seletividade pelas células mesenquimais.^{2,3} Provavelmente o tropismo pelo o peritônio facilitaria a sua ação como veneno do fuso celular e da fase G2 nas metástases celômicas. A intenção de se utilizar no AVC as drogas de modo seqüencial, empregando em primeiro lugar um veneno mitótico a parada celular na fase M e G2 (já demonstrado).^{2,4} A adriamicina no 2.º dia encontraria a população de células malignas proliferativas na fase S, quando então

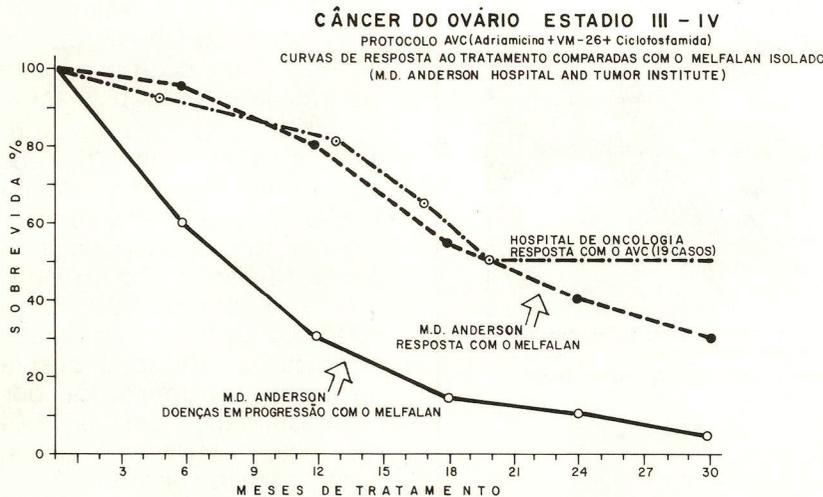


Figura 6

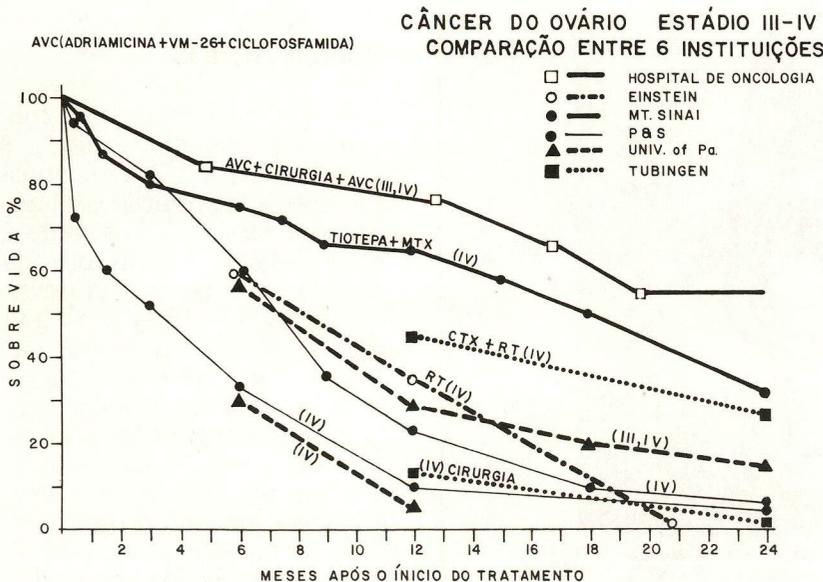


Figura 7

Tabela 5
Combinações Atualmente em Uso no
Tratamento do Câncer Avançado do Ovário

Combinação	Doses	Esquema	Resposta %	Referência
Actinomicina D 5-Fluorouracil Ciclofosfamida	0,5 mg/IV x 5 dias 8 mg/kg IV x 5 dias 7 mg/kg IV x 5 dias	Cada 4 sem.	45,53	11,12
Ciclofosfamida Hexametilmelamine	250 mg/kg v.o. IV x 5 dias 4 mg/kg v.o. IV x 14 dias	Cada 4 sem.	53	13
Ciclofosfamida 5-Fluorouracil Hexametilmelamine Metotrexate	150 mg/m ² v.o. IV x 14 dias 600 mg/m ² IV dias 1,8 150 mg/m ² v.o. IV x 14 dias 40 mg/m IV no 1 e 8 dias	Cada 4 sem.	75	14
Ciclofosfamida Adriamicina	500 mg/m ² IV 40 mg/m ² IV	Cada 3-4 sem.	36	15

Tabela 6
Combinações Contendo Cisplatinum Para
o Câncer Avançado de Ovário

	Dose e Esquema	Média de Respostas Iniciais (%)	Referência
Cis-Platinum Adriamicina	50 mg/m ² IV x 21 dias 50 mg/m ² IV x 21 dias	66	16
Cis-Platinum Clorambucil	20 mg/m ² IV x 21 dias 0.15 mg/kg por dia v.o., dias 2-8 x 21 dias	60	17
Cis-Platinum Hexametilmelamine Adriamicina	50 mg/m ² IV dia 1, x 21 dias 200 mg/m ² v.o., dias 8-21, x 21 dias 30 mg/m ² IV dias 1, x 21 dias	50	18
Cis-Platinum Hexametilmelamine Adriamicina Ciclofosfamida	50 mg/m ² IV, dias 1, x 28 dias 150 mg/m ² v.o., dias 8-21, x 28 dias 25 mg/m ² IV, dia 1, x 28 dias 600 mg/m ² IV dia 1, x 28 dias	90	19
Cis-Platinum Adriamicina Ciclofosfamida	50 mg/m ² IV x 28 dias 30 mg/m ² IV x 28 dias 300 mg/m ² IV x 28 dias	50	20
Cis-Platinum Adriamicina Ciclofosfamida	50 mg/m ² IV 50 mg/m ² IV x 21 dias 750 mg/m IV x 21 dias	61	21
Cis-Platinum Hexametilmelamine Ciclofosfamida 5-Fluorouracil	30 mg/m ² IV dias no 1 e 8 dias 150 mg/m ² v.o. dias 2-7, 9-16, x 28 dias 150 mg/m ² v.o. dias 2-7, 9-16 x 28 dias 600 mg/m ² IV, dias no 1 e 8, x 28 dias	83	22

seria mais efetiva. A ciclofosfamida, droga cicloinespecífica, agiria, por fim, nas células em qualquer fase do ciclo, mas, principalmente, naquelas paradas em G1 após a ação tóxica da adriamicina em S.

Ao findar o presente artigo estamos experimentando nova associação de drogas no câncer avançado do ovário empregando o cisplatino, adriamicina e ciclofosfamida, de modo igualmente seqüencial, e mesma metodologia: quimioterapia de indução — cirurgia o mais radical possível e quimioterapia adjuvante.

SUMMARY

Twenty four patients with advanced carcinoma of the ovary, predominantly of the epithelial type (stage III and IV) were treated with a new association of chemotherapeutic agents — VM 26 (TENIPOSIDE), ADRIAMYCIN and CYCLOPHOSPHAMIDE — (AVC). Three courses of AVC were given as preoperative chemotherapy followed by radical hysterectomy with omentectomy and removal of all possible celomic metastasis. Six courses of AVC were administered as adjuvant chemotherapy followed by laparoscopy and second-look for eventual search of remaining residual disease. Seventy per cent of all patients showed objective response. Of those, 10% gave complete response, although 60% gave only partial response. Two patients with complete response confirmed at a second-look operation remained asymptomatic for a 26 months follow-up period. The average maintenance of therapeutic response was 8.5 months with a survival of 13 months. All patients with controlled disease (25%) have survival for 7.6 months (average) where as those with rapidly progressive disease (10%) were dead at the end of 4.5 months (average). The AVC — Surgery — AVC protocol has proven useful in control and survival of

advanced carcinoma of the ovary. The toxicity has been considered (to be within) tolerable limits.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cancer Facts and Figures 1980. — American Cancer Society Publication, New York, 1980.
2. VALLE, J.C. — Aspectos clínicos do Câncer Gástrico Inicial. — Medicina de Hoje, 57:642-648, 1979.
3. BRUMINI, R. (Ed.) e cols. — Câncer no Brasil: dados histopatológicos = Cancer in Brazil: histopathology data 1976 — 1980. — Rio de Janeiro, Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Ministério da Saúde, 1982.
4. ZUBROD, G. et alii — Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylenethio-phosphoramide. — Journal of Chronic Diseases, 11:7-33, 1960.
5. DELCLOS, L. & QUINLAN, E.J. — Malignant tumor of the ovary managed with postoperative megavoltage irradiation. — Radiology, 93:659-663, 1969.
6. GRIFFITHS, C.T. — Surgical resection of bulk tumor in the primary treatment of ovarian carcinoma. — Symposium on Ovarian Cancer. Natl. Cancer Ins. Mongr., 42:101-104, 1975.
7. SMITH, J.P. & DAY, T.G. — Review of ovarian cancer at the University of Texas Center, M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute. — Am. J. Obstet. Gynecol., 135:984-993, 1979.
8. KAPLAN, E.L. & MEIER, P. — Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. — Journal of the American Statistical Association, 53:457-481, 1958.
9. Clinical Cancer Chemotherapy. — Edited by E.M. Greenspan. Raven Press, New York, 1975. Chapter 10, pgs. 207-220.
10. SMITH, J.P. & RUTLEDGE, F. — Chemotherapy in the treatment of cancer of the ovary. — American Journal of Obstetrics and Gynecology, 107:691-701, 1970.
11. SMITH, J.P.; RUTLEDGE, F.; WHARTON, J.T. — Chemotherapy of ovarian cancer. New approaches to treatment. Cancer 30:1565, 1972.
12. BARLOW, J.J. & PIVER, M.S. — Single agent vs. combination chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. — Obstet. Gynecol., 49:609, 1977.
13. MCGUIRE, W.P.; YOUNG, R.C. — Ovarian cancer, in Staquet MJ (ed): Randomized Trials in Cancer: A Critical Review by Sites. — New York, Raven Press, 1978, pp. 273-288.
14. YOUNG, R.C. et alii — Advanced ovarian adenocarcinoma: A prospective clinical trial of melphalan (L-PAM) vs. combination chemotherapy (Hexa-CAF). — N. Engl. J. Med., 299:1261, 1978.
15. EDMONSON, T.H.; Fleming, T.R.; Decker, D.G.; Malkasian, G.D. et al — Different chemotherapeutic sensitivities and host factors affecting prognosis in advanced ovarian carcinoma versus minimal residual disease. — Cancer Treat. Rep., 63:241, 1979.
16. BRUCKNER, H.W. et alii — Chemotherapy of gynecological tumors with platinum II. — J. Clin. Hematol. Oncol., 7:619, 1977.
17. WILTSHAW, E.: Discussion in Clinical trials of cis-platinum diammine dichloride, Krakoff, IH. — J. Clin. Hematol. Oncol., 7:617, 1977.
18. GREENWALD, E.; VOGL, S.E.; KAPLAN, B.H.; WOLLNER, D. — Hexamethylmelamine (H) and diamminedichloroplatinum (D) alone or with adriamycin (A) in patients with advanced ovarian cancer resistant to alkylating agents. — Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 19:327, 1978.
19. VOLG, S.E.; BERENZWEIG, M.; KAPLAN, B.H.; MOUKHTAR, M.; BULKIN, W. — The CHAD and HAD regimens in advanced ovarian cancer: Combination chemotherapy including cyclophosphamide, hexamethylmelamine, adriamycin and cis-dichlorodiammine platinum (III). — Cancer Treat. Rep., 63:311, 1979.
20. BRUCKNER, H.W. and alii — Combination chemotherapy for ovarian carcinoma with cyclophosphamide, adriamycin and cis-dichlorodiammineplatinum (III) after failure of initial chemotherapy. — Cancer Treat. Rep., 62:1021, 1978.
21. EHRlich, C.E.; EINHORN, L.H.; WILLIAMS, S.D.; MORGAN, J. — Chemotherapy for stage III-IV epithelial ovarian cancer with cis-dichlorodiammine-platinum (III), adriamycin and cyclophosphamide. A preliminary report. — Cancer Treat. Rep., 63:281, 1979.
22. YOUNG, R.C.; VON HOFF, D.D.; GORMLEY, P.; MAKUCH, R.; CASSIDY, J.; HOWSER, D.; BULL, J.M. — Cis-Diamminedichloroplatinum II for the treatment of advanced ovarian cancer. — Cancer Treat. Rep., 63:1539, 1979.
23. VALLE, J.C.; SARAIVA PONTES, A.A.; CARVALHO FILHO, R.; MATTOS, M.M.H. — Estudo clínico do VM-26 em associação de drogas no tratamento dos linfomas malignos, leucemias e tumores sólidos. — Rev. Bras. Cancer., 4:47-57, 1977.
24. STAHELIN, H. — VM-26, a new podophyllotoxin glucoside derivative with anti L 1210 activity. — Proc. Amer. Ass. Cancer. Res., 10:86, 1969.