

국소적으로 진행된 자궁경부암에서 방사선과 Cisplatin의 동시병합요법의 치료결과

인제대학교 의과대학부속 백병원 치료방사선과학교실, 산부인과학교실*

강승희 · 서현숙 · 양광모 · 이용수* · 박성관*

=Abstract=

Therapeutic Results of Concurrent Chemoradiation in Locally Advanced Uterine Cervical Cancer

Seung Hee Kang, M.D., Hyun Suk Suh, M.D., Kwang Mo Yang, M.D.

Eung Soo Lee, M.D.* and Sung Kwon Park, M.D.*

Departments of Radiation Oncology and Gynecologic Oncology
Inje University Paik Hospital, Seoul, Korea*

Purpose: Despite a development of therapeutic machines and advance in modern radiation therapy techniques, locally advanced cervical carcinoma has shown high rate of local failure and poor survival rate. Combination of chemotherapy and radiotherapy demonstrated benefit in improving local control and possibly the overall survival. Our study was performed to evaluate effect of concurrent chemoradiation on locally advanced uterine cervical cancer.

Methods and Materials: Twenty six patients with locally advanced stage(FIGO stage IIB with ≥ 5 cm in diameter, III, IVA) were treated with combination of radiation therapy and concurrent cisplatin between May of 1988 and September of 1993 at our hospital. Radiation therapy consisted of external irradiation and 1-2 sessions of intracavitary irradiation. Cisplatin was administered in bolus injection of $25\text{mg}/\text{m}^2$ at weekly intervals during the course of external radiation therapy.

Results: Of the 26 patients, twenty-five patients were evaluable for estimation of response. Median follow-up period was 25 months with ranges from 3 to 73 months. Stage IIB, III, and IVA were 16, 5, 4 patients, respectively. Twenty patients were squamous cell carcinoma. Response was noted in all 25 patients: complete response(CR) in 17 /25(68%), partial response(PR) in 8/25(32%). Of the 24 patients except one who died of sepsis at 3 months follow-up, seventeen patients(70.8%) maintained local control in the pelvis: 16/17(94.1%) in CR, 1/17(14.3%) in PR. Fourteen of the 17 patients with CR are alive disease free on the completion of follow-up. Median survival is 28 months for CR and 15 months for PR. Analysis of 5-year survival by stage shows 11/16(59.8%) in IIB, 3/5(60.0%) in III, and 1/4(25.0%) in IVA. Overall 5-year survival rate was 55.2%. Ten patients recurred: 4 at locoregional, 3 in distant metastasis and 3 with locoregional and dis-

tant site. Toxicity by addition of cisplatin was not excessive.

Conclusion: Although the result of this study was obtained from small number of patients, it is rather encouraging in view of markedly improved response rate compared with the results of historical group.

Key Words: Cervical carcinoma, Concurrent chemotherapy, Cisplatin, Radiation therapy

서 론

자궁경부암은 조기진단 및 효과적인 치료방법의 발달로 예방 및 완치가 가능한 종양으로 생각되고 있다. 그러나 종괴 크기가 크고 국소적으로 진행된 자궁경부암의 경우 방사선치료후 골반내 실패율이 약 50-70%에 달하고 원격전이율이 높아져 생존율도 동일 병기에 비하여 감소하는 것으로 알려져 있다¹⁻⁵⁾. 골반내 종양제어율을 향상시키기 위해 방사선조사량만을 증가시키는 것은 방사선내용선량이 낮은 소장, 방광 및 직장에 대한 조사량을 증가시켜 만성부작용을 발생시킬 수 있기 때문에 적당하지 않다. 따라서 국소적으로 진행된 자궁경부암에서 방사선의 효과를 증가시키기 위한 방법으로 방사선민감제로 알려진 misonidazole⁶⁾, 고압산소⁷⁾, Hydroxyurea⁸⁾의 사용과 저산소세포에 효과적인 것으로 알려진 고LET 방사선⁹⁾에 대한 연구가 시도되었으나 효과는 미미한 것으로 보고되고 있다.

근래에는 항암화학요법을 병합하는 다양한 방법(효능, 용량 및 시행방법)들이 연구되고 있다¹⁰⁻²¹⁾. Gynecology Oncology Group은 진행된 자궁경부암 혹은 재발된 자궁경부암에서 Cisplatin을 사용한 무작위 전향적 임상분석을 시행하여 23-40%의 치료 반응율을 얻었고 이러한 방사선-항암화학 병용요법의 효과를 증명하였다.^{15-17,19)}

본 연구의 목적은 국소적으로 진행된 자궁경부암에서 방사선치료와 함께 방사선민감제로서 저용량의 Cisplatin을 동시병행하는 방법의 효과와 부작용에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1988년 5월부터 1993년 9월까지 본원에서 자궁

경부암으로 진단받은 환자로서 FIGO병기 IIB이고 종괴 크기가 5cm이상, III, IVA이고 방사선치료와 함께 항암화학요법을 동시병행한 26명중 추적관찰이 불가능하였던 1명의 환자를 제외한 25명을 대상으로 전향적 임상분석을 시행하였다.

모든 환자는 자궁경부의 조직생검을 통해 조직학적으로 자궁경부암을 확진받았고 병기결정을 위해 일반검사(말초혈액검사, 간기능검사, 소변검사), 이학적검사 및 골반내진, 흉부 X-선검사, 방광경검사, 직장경검사, 골반컴퓨터단층촬영을 시행하였다. 모든 환자에서 종괴의 크기측정이 가능하였다. 본 치료전에 방사선치료나 항암화학요법을 시행받았던 기왕력을 가진 환자는 한명도 없었으며 모든 환자의 간 및 신장기능은 정상범위였다.

2. 방사선치료

4 MeV, LINAC을 사용하여 매일 180cGy씩 주 5회 분할조사하였고 외부방사선조사량은 병기에 따라 5000-6000cGy를 조사하였다. 치료초기에 소장조영술을 시행하여 골반내에 소장이 많이 포함된 경우에는 일부차폐와 더불어 방사선치료시 방광을 채움으로써 소장이 방사선조사야에 포함되는 것을 최대한 방지하여 부작용을 감소시켰고 4140cGy에서 골반 중앙에 위치한 방광 및 직장을 차폐하였다.

외부방사선치료후 1-2주 이내에 1-2회(1-2주 간격)의 강내방사선치료를 Fletcher-Delclos-Suit applicator를 사용하여 Cesium-137로 치료하였다. A점을 기준으로 총 3000-5000cGy를 조사하였다(Table 1).

3. 항암화학요법

Cisplatin 25mg/m²을 방사선치료시작 1일째 부터 1주 간격으로 외부방사선치료가 끝날 때까지 정맥내에 일시주사하였다(Table 1). Cisplatin을 주

Table 1. Treatment Protocol

Eligibility of patients
FIGO Stage IIB with bulky tumor III, IVA
Normal BM, hepatic, renal function
No previous radiotherapy or chemotherapy
Radiation Therapy
ERT to whole pelvis
5000-6000cGy / 28-34 fractions according to stage
midline shielding at 4140cGy
ICRT
3000-5000cGy to point A
1-2 sessions with 1-2 week interval
Chemotherapy
Cisplatin 25mg/m ² I.V. bolus on day 1, weekly
concurrent with radiation therapy

BM : Bone marrow

ERT : External radiotherapy

ICRT : Intracavitary radiotherapy

입하기전에 항상 말초혈액검사, 간 및 신장기능검사를 시행하여 백혈구수치가 2000/mm³이하이거나 혈소판 수치가 75000/mm³이하인 경우 수치가 정상범위로 회복될 때까지 약물투여를 중단하였다. Cisplatin의 총투여횟수 범위는 3-7회(중양값 5회)였고 약물치료 전과정을 모두 마친 환자는 25명중 24명으로 90.9%였다.

4. 치료반응판정 및 추적조사

치료종료후 환자는 3개월에 골반내진, 혈액검사, 골반전산화단층촬영을 시행하여 치료에 대한 반응정도를 판정하였다. 완전관해는 임상적으로 관찰가능한 모든 종양이 소실된 경우, 부분관해는 종괴의 두 수직직경을 곱한 값이 50%이상 감소한 경우, 안정상태(stable disease)는 50%이하의 감소를 보인 경우로 정의하였다.

추적조사시에는 첫 6개월간은 1개월 간격으로, 6개월에서 4년간은 2-4개월 간격으로, 그후 1년간은 6개월 간격으로, 그리고 5년이후에는 1년마다 시행하였다. 추적조사시 골반내진, 자궁경부 및 질의 세포진 검사, 혈액검사 및 방사선학적 검사를 시행하였다. 또

Table 2. Evaluation of Patients

Follow-up Examination
Every one to three months after completion of treatment
Clinical examination
Biochemical profiles
Radiologic tests
Definition of Response
CR:complete disappearance of tumor
PR:regression of ≥50% of tumor volume
SD:regression of <50% of tumor volume
Survival Duration
From the start of radiotherapy
Survival Rate
Using the Kaplan-Meier method
CR:complete response
PR:partial response
SD:stable disease
Tumor volume:product of two perpendicular largest diameters of the tumor

한 환자의 증상과 이학적 소견상 필요한 경우 복부 및 골반 초음파나 전산화단층촬영을 시행하였다(Table 2).

총 추적검사기간은 3-73개월(중양값 25개월)이었다.

5. 통 계

생존기간은 치료시작일로부터 환자가 사망한 날 혹은 마지막 추적관찰일까지로 계산하였다. 생존율은 Kaplan-Meier방법으로 통계처리하였다.

결 과

1. 환자 및 종양의 특성

환자의 연령분포는 26-68세(중양값 53세)였고 병기별 분포는 FIGO병기 IIB가 16명 (64%)로 가장 많았다. 병리조직학적 분포는 편평상피세포암이 20명 (80%)으로 우세하였다. 전산화단층촬영에서 골반내 림프절전을 보인 경우가 12명이었고 이중 한명에서 대동맥주위 림프절전이 함께 있었다(Table 3). 총 외부방사선치료조사량의 범위는 4500-6480cGy(중양값 5040cGy)였고 총 강내치료조사량은 1840-

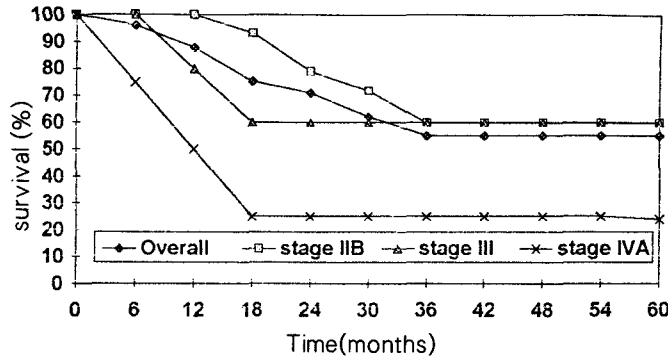


Fig. 1. 5-year survival rates by stage.

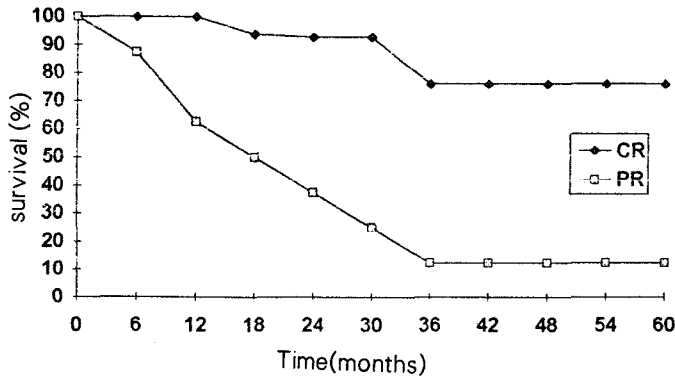


Fig. 2. 5-year survival rates by responsiveness

Table 3. Characteristics of Patients (May 1988-Sept. 1993)

No. of evaluable patients:	25 pts
Age:	26-68 yrs (median 53)
Stage: IIB	16 pts
III	5 pts
IVA	4 pts
Histology: squamous	20 pts
adeno	5 pts
Pelvic lymph node (+):	12 pts
(paraaortic node (+)):	1 pt

5000cGy(중양값 2500cGy)였다.

2. 중양 관해를 및 생존율

25명의 환자중 완전관해가 17명(68%), 부분관해가 8명(32%)이었다. 2명의 환자가 구제수술(Salvage surgery)을 시행받았고 그중 1명은 방사선치

료 종료후 2개월에 지속적인 질환으로 수술과 항암화학요법을 받았으나 1년 6개월후에 폐, 간, 복부로 원격전이되어 사망하였다. 다른 1명은 치료 1년후에 국소재발하여 수술, 항암화학요법 및 1회의 강내방사선 치료를 받았으나 마지막 추적관찰시 질병상태로 생존해 있었다. 관찰종료시 25명중 15명이 생존해 있었으며 이중 14명이 무병상태였고 이들 모두 완전관해를 보였던 환자였다. 병기별 생존분포를 보면 FIGO 병기 IIB, III, IVA에서 각각 11/16, 3/5, 1/4 이었다. 사망자는 10명으로 이중 9명은 일차적인 질병으로, 1명은 치료후 3개월에 폐혈증으로 사망하였다. 치료 반응에 따른 생존기간은 완전관해군이 12-73개월(중양값 28개월), 부분관해군이 3-36개월(중양값 15개월)이었다. 5년 전체생존율은 55.2%(15/25)였고 병기별로는 IIB, III, IVA가 각각 59.8%(11/16), 60.0%(3/5), 25.0%(1/4)였으며(Fig. 1). 치료반응에 따라서는 완전관해군과 부분관해군이 각각

76.2%(14/17), 12.5%(7/8)이었다(Fig. 2).

3. 치료실패양상

치료종료후 3개월에 패혈증으로 사망한 1명의 환자를 제외한 24명을 대상으로 재발양상을 분석한 결과 국소재발이 4명, 원격전이가 3명, 국소재발과 원격전이가 함께 있었던 경우가 3명이었다. 관찰종료시 국소 제어율은 70.8%였고 병기별로는 IIB, III, IVA가 각각 75%(12/16), 80%(4/5), 33.3%(1/3)였으며 치료반응에따라서는 완전관해군이 94.1% (16/17), 부분관해군이 14.3%(1/7) 였다.

4. 부작용

Cisplatinum 추가에 의한 독성은 오심 4명, 식욕 부진 4명, 복부통증, 설사 등의 장염증상이 5명에서 나타났고 혈액학적 부작용으로 Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group(RTOG/ECOG)등급 1-2의 백혈구감소증이 13명, 등급 3의 감소는 1명에서 관찰되었으며 백혈구감소로 인해 치료가 중단된 경우는 없었다. 등급 3이었던 환자는 치료종료후 3개월째에 패혈증으로 사망하였다. 그외 신독성의 증상을 나타낸 경우는 없어 Cisplatinum 추가로 인한 독성은 경미한 것으로 나타났다(Table 4).

고 찰

진행된 자궁경부암의 경우 기존의 방사선치료만으로는 효과적으로 종양을 제거할 수 없으며 방사선치료량을 증가시키는 단순한 방법은 만성부작용만을 증가시킬뿐 별다른 효과를 나타내지 못한다. 치료결과를 향상시키기 위하여 조직내 방사선치료²²⁾, 방사선치료전 함암화학요법²³⁾, 고암산소병합요법⁷⁾ 등이 시도되었으나 그 효과는 미미한 것으로 나타났다. 근래에는 방사선에 대한 종양의 반응도를 향상시키기 위해 방사선민감제로 알려진 5-FU, Mitomycin, Cisplatinum을 방사선과 동시병행하는 방법이 연구되고 있다^{19, 24-30)}. 이 약제들을 단독 혹은 병합하여 사용하여 국소적으로 진행된 자궁경부암에서 60-95%의 완전관해를 얻었고 전이성 자궁경부암에서 약 40%의 반응을 관찰하였다¹²⁾.

Table 4. Acute Toxicity of Treatment

Toxicity	No. of patients
Leukopenia	14/25
3000-4000/mm ³	8/25
2000-3000/mm ³	5/25
1000-2000/mm ³	1/25
Thrombocytopenia	2/25
10-15 10 ⁴ /mm ³	2/25
5-10 10 ⁴ /mm ³	-
<5 10 ⁴ /mm ³	-
Nausea	4/25
Poor appetite	4/25
Enteritis	5/25
Cystitis	1/25
Nephrotoxicity	-

Cisplatinum(cis-diamminedichloroplatinum II)은 platinum합성체로서 저산소세포에 대한 방사선의 반응을 증가시키는 것으로 알려져 있고 1969년에 처음으로 실험종양에서 항암효과가 입증되었다. Cisplatinum의 작용기전에 대해서는 아직까지 명확히 규명되어 있지는 않으나 다양한 가설들이 제시되고 있다³¹⁾. 즉, 저산소세포의 방사선민감도를 증가시키고 방사선치료에 의한 준치사손상을 억제하며 세포주기중 G1기에서 S기로의 이동을 방해하는 것으로 생각되고 있다. Cisplatinum은 방사선치료와 병행하여 사용할 경우 방사선치료효과를 증가시킬 뿐만 아니라 원격전이의 가능성을 감소시켜 생존율 향상에 기여할 수 있다. Cisplatinum은 정상조직 예를 들어 피부, 골수, 장관계 및 방광의 점막에 비교적 경미한 영향만을 미치며 방사선 추가시에도 독성의 증가는 없는 것으로 보고되고 있다¹⁹⁾. 최근 Cisplatinum의 사용형태 및 적정량을 결정하기 위한 다양한 연구들이 시행되고 있다.^{11-13, 15, 17, 19-21, 25-29)}.

Choo등¹⁹⁾은 병기 II, III의 자궁경부암에서 방사선치료와 함께 Cisplatinum 25mg/m²을 강내방사선치료가 끝날 때까지 매주 반복투여하는 동시병행요법을 시행하여 55%의 완전관해율을 얻었고 Cisplatinum추가로 인한 독성의 증가는 없었다고 보고하였다. 본 연구는 이 연구결과를 바탕으로 국소실패가 중요한 문제가 되고 있는 병기 IIB로 종괴크기가 큰 경우와 병기 III, IVA에서 방사선-Cisplatinum 동시병행요법을 시

행하여 완전관해 17/25(68%), 부분관해 8/25(32%)로 Choo등과 유사한 결과를 얻었다. 이는 방사선 치료 단독으로 시행했을 때의 관해율 약 50%와 비교했을 때 매우 높은 결과였다^{1, 4, 10-13, 16, 20, 21}. Heaton등²¹)은 29명의 자궁경부암 환자(병기 II, III, IV)를 대상으로 방사선-항암화학 동시병행요법을 시행하여 66%의 완전관해와 34%의 부분관해를 얻었고 완전관해군에서 5년 전체생존율과 무병생존율이 각각 65%와 47%인데 반해 부분관해군에서는 모든 환자가 일차적인 질병으로 사망하였음을 관찰하였다. 본 연구에서는 완전관해군의 중앙생존기간이 28개월(12-73개월)로 부분관해군의 15개월(3-36개월)보다 약 2배정도 높게 나타났고 완전관해를 보였던 17명중 14명(82.4%)이 추적관찰 종료시까지 무병상태로 생존해 있었으며 5년 생존율이 완전관해군과 부분관해군에서 각각 76.2%, 12.5%로 나타나 완전관해가 생존율 향상에 긍정적인 영향을 미침을 확인할 수 있었다. 국소제어율은 70.8%(17/24)로 방사선 단독치료시의 제어율 30-50%²⁻⁵)보다 더 높았고 또한 본 연구와 동일한 방법으로 치료하였던 Wong등²⁸)의 5년 국소제어율 45.5%보다 높은 결과였다.

Cisplatinum추가로 인한 주요 급성부작용은 오심, 설사, 골수억제등인 것으로 알려져 있다¹⁵). Twigg등³⁰)은 Cisplatinum과 방사선치료의 동시병합요법에서 적절한 Cisplatinum의 용량을 결정하기 위한 연구(10mg/m², 20mg/m²)를 시행하였는데 20mg/m²사용군에서 부작용은 경미하였고 79%의 유순도(compliance)을 보여주었음을 보고하였다. 또한 Potish등²⁶)도 Cisplatinum추가로 인한 독성의 증가는 미미한 것으로 보고하였다. 그러나 Bonomi등¹⁵)은 고용량의 Cisplatinum(100mg/m², 3주 간격)을 사용한 경우 50mg/m²(3주 간격)을 사용하였을 때보다 완전관해율이나 생존율의 향상없이 부작용(골수억제, 신독성 등)만 증가시킴을 관찰하였다. 본 연구에서는 저용량인 25mg/m²의 Cisplatinum을 사용하였기 때문에 등급 3(RTOG/EORTC)의 백혈구감소증을 보인 1명을 제외하고는 심한 부작용은 관찰되지 않았고 또한 적절한 대증치료로 부작용의 빈도 및 정도를 감소시킬 수 있었다. 따라서 저용량의 Cisplatinum을 방사선치료와 함께 매주 투여하는 이 치료방법이 대부분의 환자에서 별다른 부작용없이 시행될 수 있을 것으로 평가된다.

결 론

본 연구에서 방사선-Cisplatinum 동시병용요법이 국소제어율을 향상시킬 수 있으며 생존율의 증가에도 긍정적인 영향을 줄 수 있음을 관찰하였지만 이러한 치료방법의 정확한 효과를 규명하기 위해서는 많은 환자를 대상으로 오랜기간의 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Lowrey GC, Mendenhall WM, Million RR: Stage IB or IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix treated with irradiation. A multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24:205-210
2. Perez CA, Breau S, Madoc-Jones, et al.: Radiation therapy alone in treatment of carcinoma of the cervix. Analysis of tumor recurrence. *Cancer* 1983; 51:1393-1402
3. Piver MS, Chung WS: Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastasis in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1983; 46:507-510
4. Brady LW, Markoe AM, DeEulis T, et al.: Gynecology: Combined radiotherapy and chemotherapy in Gynecologic Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14(1):203-210
5. Oh DH, Ha SW, Lee MS: Analysis of pretreatment of prognostic factors in locally advanced carcinoma of uterine cervix. *J Korean Soc Ther Radiol* 1992; 10(1):69-76
6. Leibel S, Bauer M, Wasserman T, et al.: Radiotherapy with or without misonidazole in patients with stage IIIB or IVB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:541-549
7. Ward AJ, Dixon B, Stubbs BA: A clinical appraisal of hyperbaric oxygen in cervix cancer. *Brit J Radiol* 1978; 51:150-151
8. Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V, et al.: Hydroxyurea: A radiation potentiator in carcinoma of the uterine cervix—a randomized double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:803-808
9. Maor MH, Gillespie B, Peters LJ, et al.: Neutron therapy in cervical cancer: results of a phase III

- RTOG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:885–891
10. **Kumar L, Bhargava VL:** Chemotherapy in recurrent and advanced cervical cancer. *Gyn Oncol* 1991; 40:107–111
 11. **Buxton EJ, Meanwill CA, Hilton C, et al.:** Combination bleomycin, ifosfamide and cis-platinum chemotherapy in cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989; 82:359–361
 12. **Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, et al.:** Cis-dichlorodiammineplatinum(II) in the treatment of gynecologic malignancies. Phase II trials by the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1981; 48:899–903
 13. **Thigpen T, Shingleton H, Lagse L, et al.:** Cisplatin in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. A phase II study of Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1981; 48:899–903
 14. **Chan Wk, Aroney RS, Levi JA, et al.:** Four-drug combination chemotherapy for advanced cervical carcinoma. *Cancer* 1982; 49:2437–2440
 15. **Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, et al.:** Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecology Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985; 3:1079–1085
 16. **Alberts DS, Kronmal R, Baker L, et al.:** Phase II randomized trial of cisplatin chemotherapy regimen in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the cervix: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987; 5:1791–1795
 17. **Potter ME, Jobson VW, Homesley HD, et al.:** Factors affecting the response of recurrent squamous cell carcinoma of the cervix to cisplatin. *Cancer* 1989; 63:1283–1286
 18. **Piver MS, Barlow JS, Dunbar J:** Doxorubicin, cyclophosphamide and 5-fluoro-uracil in patients with carcinoma of the cervix or vagina. *Cancer Treat Rep* 1980; 64:549–551
 19. **Choo YC, Choy TK, Wong LC, et al.:** Potentiation of radiotherapy by cis-dichlorodiamine platinum(II) in advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1986; 23:94–100
 20. **Muss HB, Jobson VW, Homesley HD, et al.:** Neoadjuvant therapy for advanced squamous cell carcinoma of the cervix: Cisplatin followed by radiation therapy—A pilot study of the Gynecology Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1986; 26:35–40
 21. **Heaton D, Yordan E, Reddy S, et al.:** Treatment of 29 patients with bulky squamous cell carcinoma of the cervix with simultaneous cisplatin, 5-fluorouracil and split-course hyperfractionated radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1990; 38:323–327
 22. **Prempre T:** Parametrial implant in stage IIIb cancer of the cervix. *Cancer* 1983; 52:748
 23. **Friedlander ML, Atkinson K, Coppleson JVM, et al.:** The integration of chemotherapy into the management of locally advanced cervical cancer: A pilot study. *Gynecol Oncol* 1984; 19:1–7
 24. **Thomas G, Dembo A, Black B, et al.:** Concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after radical surgery. *Gynecol Oncol* 1987; 27:254–260
 25. **Thomas G, Dembo A, Fyles A, et al.:** Concurrent chemoradiation in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 38:446–451
 26. **Potish RA, Twiggs LB, Adcock LL, et al.:** Effect of cis-platinum on tolerance to radiation therapy in advanced cervical cancer. *Am J Clin Oncol* 1986; 9:387–391
 27. **Runowicz CD, Wadler S, Rodriguez RL, et al.:** Concomitant cisplatin and radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34:395–401
 28. **Wong LC, Choo YC, Choy D, et al.:** Long-term follow-up of potentiation of radiotherapy by cis-platinum in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 35:159–163
 29. **Piver MS, Lele SB, Malfetano JH:** Cis-diamminedichloroplatinum II based combination chemotherapy for the control of extensive paraaortic lymph node metastasis in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1987; 26:71–76
 30. **Twiggs LB, Potish RA, McIntyre S, et al.:** Concurrent weekly cis-platinum and radiotherapy in advanced cervical cancer: A preliminary dose escalating toxicity study. *Gynecol Oncol* 1986; 24:143–148
 31. **Double EB, Richmond RC:** A review of platinum complex biochemistry suggests a rationale for combined platinum-radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:1335–1339