

Paclitaxel-carboplatin 복합항암화학요법에 반응한 재발성 자궁경부암 1례

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

이택상 · 정현훈 · 김성일 · 김문홍 · 노주원 · 김재원 ·
박노현 · 송용상 · 강순범 · 이효표

=Abstract=

A Case of Recurrent Cervical Cancer Responded to Paclitaxel and Carboplatin Combination.

Taek-Sang Lee, M.D., Hyun-Hoon Chung, M.D., Seong-il Kim, M.D.
Jae-Weon Kim, M.D., Noh-Hyun Park, M.D., Yong-Sang Song, M.D.
Soon-Beom Kang, M.D., Hyo-Pyo Lee, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea

We report the case of a patient with a recurrent squamous cell carcinoma of the cervix, FIGO stage IIa, that metastasized to both lung fields 5 years after primary radical hysterectomy and adjuvant pelvic irradiation. The tumor was resistant to UFT-cisplatin regimen. We used a combination of paclitaxel (175mg/m² intravenous infusion over 3 hours) and carboplatin with a target area under the curve of 4.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ and repeated every 3 weeks. The patient well tolerated the chemotherapy with minor neurologic side effect and myelosuppression controlled by granulocyte colony-stimulating factor. The disease went into remission. Thus, the combination of paclitaxel and carboplatin may be a good combination in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix.

Key words: recurrent cervical cancer, paclitaxel-carboplatin

책임저자 : 송용상

서 론

자궁경부암은 우리나라 여성암중 가장 흔한 암의 하나이다. 초기 자궁경부암의 대부분은 수술과 방사선치료에 의하여 효과적으로 치료되고 있으며, 항암화학요법은 병기가 진행되거나 재발된 자궁경부암의 고식적인 치료에 사용되어 왔다. 그러나, 대

부분의 재발성 자궁경부암은 이전에 항암화학요법이나 방사선 치료를 받은 경우로, 재발 후 치료에 대하여 그 반응정도는 매우 낮은 것으로 되어있다. 이렇듯 암의 재발부위는 더욱 저항성을 나타내며 환자들 역시 반복되는 골수독성제제의 투여로 인하여 내성이 저하된다. 자궁경부암에 사용되는 항암화학제제 중 cisplatin과 ifosfamide는 그 활성도가 가장 안정되어 있다고 알려져 있지만, 단일제제로 사

용될 경우 그 반응기간은 4개월 내지 6개월로 짧다.¹ 따라서, 효과적인 전신치료가 이루어지지 않을 경우 재발성 혹은 진행된 자궁경부암의 예후는 매우 불량한 상태이다. 이러한 상황에서 저자들은 수술과 골반 방사선치료 후 오랜 시간이 지난 뒤에 양측 폐전이가 발견된 재발성 자궁경부암 1례를 보고하고자 한다. 환자는 재발 후 시행한 항암화학 요법에 기존에 많이 시도되던 UFT-cisplatin에 반응하지 않았지만 이어 시도된 paclitaxel과 carboplatin 복합요법에 반응을 보여 완전 관해에 도달했던 경우로, 이 증례는 향후 전이된 재발성 자궁경부암의 전신 화학요법의 시행에 좋은 지침이 될 수 있으리라 사료된다.

증 례

나이 : 54세

Para : 5-0-0-5

Menopause : 50세

54세 여자가 1년 6개월동안 지속되는 간헐적인 질출혈을 주소로 1995년 4월 인근 산부인과를 방문하였다. 이어 시행한 자궁경부 세포진검사와 자궁경부 조직생검에서 자궁경부 침윤성 편평세포암으로 진단되어 서울대학교병원 산부인과로 전원되었

다. 골반 진찰에서 육안적으로 경계가 뚜렷이 구별되는 종양 조직은 발견되지 않았지만 질후원개 (posterior fornix)까지의 침범이 의심되었으며, 입원하여 시행한 경정맥요조영술과 S자 결장 내시경, 그리고 흉부방사선 사진은 정상이었다. 환자는 자궁경부암 임상병기 IIa 진단하에 근치적 자궁적출술을 시행 받았으며, 병리조직검사상 종양은 자궁경부 전층과 양측 자궁방을 침범한 것으로 나타났다. 수술 후 환자는 골반 전체에 5000cGy, 그리고 자궁방에 1000cGy의 방사선보조요법을 시행받았다. 이후 환자는 외래에서 종양 표지자와 흉부 방사선 사진 등으로 정기적인 추적관찰을 시행하였으나 특별한 재발의 증거 없이 지내다가 약 4년 후인 1999년 11월 외래에서 시행한 흉부방사선검사서 양측 폐야에 다발성 결절이 우연히 발견되었다(Fig 1a). 당시 환자에게 호흡기 계통의 증상은 없었다. 전산화단층촬영(Fig 2a)후 시행한 경피세침흡인생검 결과 원발성 자궁경부 편평상피세포암으로부터 전이된 병변임이 판명되었고 당시 검사한 TA-4수치 역시 증가되어 있었다(Fig 3). 이후 환자는 cisplatin($60\text{mg}/\text{m}^2$)과 UFT($400\text{mg}/\text{m}^2$) 복합화학요법을 3주간격으로 시행하였으며 이에 대한 반응정도를 종양표지자와 흉부방사선검사로 추적하였다. 그러나, 총 3회의 시행 과정 중 환자의 종양표지자는 지속적으로 상승하였고 흉부방사선검사에서도 전이성 결절의 크기가 감소하지 않았다 (Fig 1b, 3). 약

Fig 1. a. Multiple mass in both upper lung zone and left lower lobe, compatible with metastasis. b. Follow up chest x-ray after 4 cycles of UFT/cisplatin shows nearly no change of metastatic lesion c. Follow up Chest PA after 5 cycles of paclitaxel and carboplatin, shows nearly disappeared mass in both lung

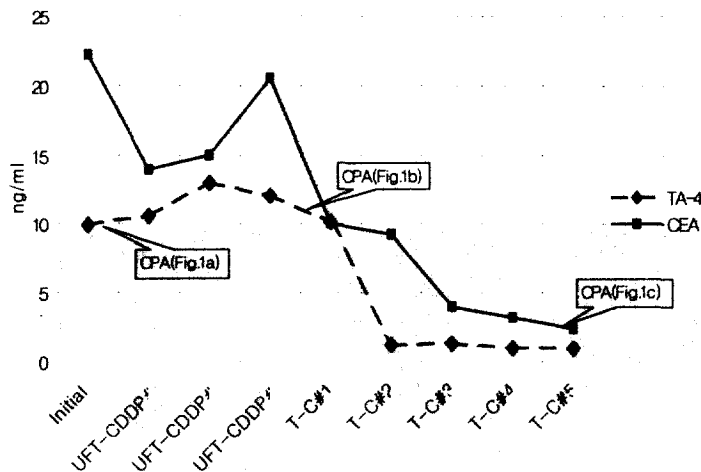
Fig 2. a. Chest CT of lung window setting at cardinal level shows 3.5cm sized mass (arrow) in right upper lobe. b. Follow up CT scan after 5 cycles of paclitaxel and carboplatin, there is no residual mass in right upper lobe and only cystic change (arrow) of scan area is seen.

Fig 3. Tumor marker level checked after completion of each cycle.

Tumor marker	Reference level (ng/ml)	Initial	UFT-CDDP #1	UFT-CDDP #2	UFT-CDDP #3	T-C #1	T-C #2	T-C #3	T-C #4	T-C #5
TA-4	0~2	9.9	10.6	12.9	12.0	10.2	1.2	1.3	<1.0	<1.0
CEA	0~5	22.2	14.0	15.0	20.5	10.1	9.3	4.0	3.2	2.5

CDDP: Cisplatin, T-C: Taxol-Carboplatin

Initial: the level checked when the recurrence was detected.



제에 저항성을 보이는 것으로 판단되어 bleomycin, ifosfamide, cisplatin 병용요법을 시도하기로 하였으나, 치료전 시행한 환자의 폐기능검사에서 폐확산능 (DLCo)이 기준치의 68%로 저하되어있어 시행하지 못하고 대신 paclitaxel과 carboplatin 복합요법이 경험적으로 시도되었다. paclitaxel 175mg/m²를 3시간

에 걸쳐 정주하고 이어 carboplatin을 Calvert 공식에 의한 AUC 4.5µg·h/ml에 해당하는 용량으로 paclitaxel 투여후 1시간에 걸쳐 정주하는 방법을 사용하였다. 첫 항암화학요법후 환자는 신경 독성으로 생각되는 Grade 3의 사지의 저림을 동반한 감각 이상을 호소하였다. 이 부작용에 대한 증상개선의

목적으로 opioid계 진통제의 하나인 tramadol과 함께 항암화학제에 의해 야기되는 세포독성으로부터 정상세포를 보호할 목적으로 Ethylol[®]을 항암제와 함께 병용하였고, 이후 환자는 비교적 상기 증상을 잘 견뎌내었다. 첫 번째 항암화학요법 시행 후 흉부방사선사진에서 4.5cm로 측정되었던 이전의 가장 큰 결절이 3cm으로 줄었으며, 종양표지자인 TA-4의 경우 정상화되었다. 2000년 4월까지 환자는 위에서 언급된 경미한 신경학적 부작용과, G-CSF에 의해 잘 조절된 경한 백혈구감소를 보인 이외에 특별한 부작용 없이 총 5회의 paclitaxel-carboplatin 복합요법을 시행 받았다. 마지막으로 시행한 흉부방사선사진(Fig 1c)과 전산화단층촬영(Fig 2b)에서 보듯이 이전에 보였던 전이성 종괴는 거의 소멸된 상태로 부분적인 불규칙 음영만을 보였으며 종양표지자 또한 정상범위내로 유지되었다. 환자는 임상적으로 완전 관해에 도달하였고 이후 추적 관찰 중이다.

고 찰

자궁경부암은 대부분 전암성 단계에서 진단되고, 수술에 의해 완치되는 경우가 많지만, 후진국이나 사회경제수준이 낮은 국가에서는 아직까지 주된 사망요인의 하나로 남아있다.² 자궁경부암은 오랜 기간 동안 항암화학요법에는 반응을 잘 하지 않는 종양으로 인식되어 왔다. 따라서, 최근까지의 자궁경부암에서의 항암화학요법은 수술 혹은 방사선치료 이후에도 계속 진행되는 경우 혹은 재발한 환자에게 고식적으로 이용되어온 것이 대부분이었다. 그러나, 1980년대에 접어들어 항암화학요법을 자궁경부암에 적용함에 있어 여러 가지 다양한 객관적 자료들을 토대로 새로운 관점들이 제시 되었는데, 첫째로 cisplatin을 대표로하는 여러 약제들이 단일 약제로서 어느 정도의 뚜렷한 반응정도를 보였고, 둘째로 세포독성제제를 포함한 복합항암화학요법이 반응정도를 어느 정도 증가시켰으며,^{3,4} 셋째로 선행 화학요법(neoadjuvant)의 시행이나 방사선-화학 동시병행요법(concurrent chemoradiation)의 치료 형태가 시도되고 있고, 넷째로 기존 약제들로 시행하던 복합요법에서 나아가 여러 가지 신약들의 과감한 시도가 활발히 행해지고 있다.

Cisplatin은 자궁경부암에 있어 단일 제제로서는 가장 많이 사용되고 평가되어 왔으며, 그 투여량과 방법에 대하여 많은 연구가 Gynecologic Oncology Group(GOG)에서 시행되어 왔다.³⁻⁸ Bonomi 등은 782명의 재발성 자궁경부암 환자를 대상으로 시행한 연구에서 cisplatin에 대한 전체 반응률을 23%로 보고하고 있으며, 용량을 100mg/m² 으로 증량하였을 경우 50mg/m² 투여시에 비하여 더 높은 반응률을 보였다(31%:21%)고 하였다.⁹ 그러나 용량을 늘릴수록 그로 인한 독성 또한 증가하여 궁극적으로 두 군간에 생존률의 차이는 없는 것으로 나타났다. 다른 약제들에 대한 연구도 시행되었으나 cisplatin의 효과보다는 낮은 반응률을 나타냈다. 따라서, cisplatin은 자궁경부암의 치료에 있어서 단일 약제로서는 현재까지 가장 효과적인 것으로 추천되고 있다.¹⁰ 1970년대 이후 여러 복합항암화학요법들의 효용성에 대한 검증이 비대조군 시험에 의하여 시도되었다. 이 결과 5-FU/cisplatin 복합제제¹¹, ifosfamide/cisplatin/bleomycin 제제¹²⁻¹⁵ 등이 높은 반응률을 나타내었음이 보고되었고 관심을 집중시켰다. 비록 이러한 효과는 평균 4-8개월의 단기간의 관찰결과이며, 골반외부 방사선조사 범위 밖에서 재발한 경우에 국한되어 있는 것이 대부분이어서 결과적으로 무작위 임상 연구에서 cisplatin 단독요법에 비해 궁극적으로 생존률의 증가를 가져왔다는 보고는 아직 없는 상태이긴 하지만, 상기 연구 결과들을 토대로 위 약제들은 실제 임상에서 재발성 자궁경부암 환자에게 아직까지 많이 시도되고 있다.

이러한 상황 하에 재발성 자궁경부암 환자에 대하여 궁극적으로 생존률의 향상을 가져올 수 있는 새로운 약제가 요구되고 있고 이와 관련된 많은 연구가 행해지고 있다. 관심이 되는 여러 약제들 중 대표적인 것이 paclitaxel이라고 할 수 있는데 이 paclitaxel의 출현은 1990년대 부인종양학분야에서 가장 주목할만한 발전의 하나로 여겨지고 있다.

Paclitaxel은 태평양에서 생산된 목재의 한 종류인 yew(Taxus brevifolia)¹⁶로부터 추출된 taxane alkaloid로서 그 기전은 세포내 microtubule에 작용하여 tubular disaggregation을 방해하는 것으로 알려져 있다.^{17,18} 이미 다른 종양 특히 두경부암을 비롯하여 상피성 난소암, 자궁내막암, 유방암등에서 그 효과가 여러 임상시험을 통하여 입증된 바 있으며,^{19,20,21}

부인과 영역에서 상피성 난소암의 환자의 종양 감축술(debulking)후 보조항암요법 시행시 중요한 일차 약제의 하나로 사용되고 있다.

Paclitaxel을 자궁경부암 환자에 적용했던 연구 결과들이 1996년 이후 알려지고 있는데 일반적으로 이전에 항암화학요법이나 방사선치료를 받은 재발성 자궁경부암 환자들에게는 예상했던 대로 원격전이 발견된 환자들에 비하여 상대적으로 낮은 반응율을 보였지만 전체적으로는 양호한 결과를 보였다. 55명의 진행성 혹은 재발성 자궁경부 편평상피세포암환자를 대상으로 한 1996년의 GOG의 연구결과에 의하면 paclitaxel 170mg/m²를 3주마다 투여한 경우, 평균 반응기간이 3.4개월로 나타났고, 4%의 완전관해를 포함하여 17%의 반응율을 나타내었다.²² 1996년 M.D.Anderson 암센터에서 32명의 환자에게 시행된 phase II 임상연구는 G-CSF를 이용하여 골수억제에 의한 백혈구감소증을 보완하면서 paclitaxel 250mg/m²을 3시간에 걸쳐 투여하는 방법을 21일마다 시행하였을 때 1명의 완전관해와 7명의 부분관해를 포함하여 25%의 반응율을 보고하였다.²³ 최근 GOG는 재발성 혹은 진행성 자궁경부 편평상피세포암환자에서 paclitaxel과 cisplatin 복합화학요법의 효용성을 분석한 바 있다. 환자들 중 91%는 복합화학요법 이전에 방사선치료를 이미 받은 상태였다. 47명을 대상으로 한 이 연구에서 5명의 완전관해(12.2%)와 14명의 부분관해(34.1%)를 포함하여 전체적으로 46.3%의 환자가 치료에 반응하였다고 보고하였다.²⁴ 다른 연구에서도 paclitaxel과 cisplatin을 함께 사용한 경우 10%의 완전관해를 포함한 45%의 치료에의 반응이 보고된 바 있으며,²⁵ 상기 두 약제에 ifosfamide를 추가하였을 때 큰 독성 없이 높은 치료율을 보인 연구도 있다.⁵ 이와 함께 이러한 연구들은 앞서 언급하였듯이 재발부위가 이전에 방사선조사를 받지 않은 부분일 경우 같은 부위에 재발한 환자에 비하여 약 2배의 치료효과를 나타낸다는 것을 공통적으로 보여주고 있다. 이 증례에서의 폐전어도 방사선치료범위에서 벗어난 곳 중 가장 재발이 잘 되는 부분이었고 상기 연구들의 결과와 마찬가지로 임상적으로 양호한 반응을 나타내었다.

Paclitaxel 투여후에 나타나는 독성에 관하여 각 연구들은 대체로 환자들에게 치명적인 부작용을 보

인 경우는 없었다고 언급하고 있다. 상기 연구들 중 가장 고농도인 250mg/m²를 투여한 1996년 M.D. Anderson 센터의 연구에서도 환자 32명중 이전에 방사선치료를 받은 환자가 92%에 달함에도 불구하고 G-CSF의 보조적인 사용만으로 대부분이 치료를 잘 견뎌내었음을 보여주고 있다.

본 증례의 경우도 상대적으로 높은 농도인 175mg/m²의 paclitaxel을 carboplatin과 복합투여하였으며, 환자는 이전에 방사선치료와 항암화학요법을 받았음에도 불구하고 5회의 항암 치료를 비교적 잘 견뎌냈다. 항암화학요법에 의한 독성판정은 GOG의 toxicity scoring system을 따랐는데 치료 종료 후 환자의 GOG performance status는 1급에 해당하였고, 항암화학요법 첫회 시행후 환자는 grade 3에 해당되는 사지저림과 이상 감각을 동반한 신경학적 독성을 호소하였는데, 이는 opioid계통의 진통제인 Tramadol의 투여로 일시 호전되었다. Tramadol은 opioid 수용체에는 직접, monoamine 수용체에는 간접적으로 작용하며 경구투여로 난치성 신경병리적 통증을 감소시킨다는 연구도 있다.²⁶ Grade 2의 백혈구감소증을 포함한 혈액학적 독성은 두 번째 시행 이후 나타났으며 G-CSF 투여에 의하여 잘 조절되었다.

본 증례에서와 같이 자궁경부암의 치료에서 carboplatin을 사용함은 cisplatin의 투여에서 기대할 수 있는 효과와 비견된다고 할 수 있는데, 혈액학적으로나 특히 소화기독성이나 신독성에 있어 보다 우월한 것으로 알려져 있다.^{27,28,29}

Paclitaxel은 난소암과 관련된 여러 연구에서 보였듯이 platinum 혹은 다른 alkylating 제제들과의 임상적으로 교차내성이 일어나지 않는다. 이러한 이유로 paclitaxel과 cisplatin 혹은 carboplatin의 복합화학요법은 많은 관심을 끌고 있다. 본 증례에서 관심을 가져야 할 점은 일정 수준의 반응을 기대하고 투여하였던 기존의 UFT-cisplatin제제에 저항성을 보인 재발성 자궁경부암 환자가 이차적으로 시도된 다른 복합항암화학요법에 완전관해를 보였다는 사실이라고 할 수 있다. 이 증례의 보고와 함께 현재 GOG에서 진행중인 paclitaxel 복합항암화학요법과 cisplatin 단독요법의 무작위 전향적 비교 연구의 결과가 주목되는 바이며, 이를 통하여 paclitaxel 복합요법에서 paclitaxel이 갖는 정확한 역할과 함께 장기 생존율의 향상을 가져올 수 있는지에 대한 평가가 이루어

저야 할 것으로 사료된다.

- 참고문헌 -

1. Termrungruangert W, Kudelka AP, Piamsomboon S, Edwards CL, Verschragen CF, Loyer E, Kavanagh JJ: Remission of recurrent cervical cancer with paclitaxel and carboplatin: A case report and review of literature. *Eur. J Gynaecol. Oncol.* 17:493-6, 1996
2. Wingo PA, Tong T, Bolden S: Cancer Statistics 1995, CA cancer J Clin 45:8-30, 1995
3. Zanetta G, Torri W, Bocciolone L, Lucchini V, Mangioni C: Factors predicting response to chemotherapy and survival in patients with metastatic or recurrent squamous cell cervical carcinoma. a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 58:58-63, 1995
4. Vermorken JB: the role of chemotherapy in squamous cell carcinoma of the uterine cervix; a review. *Int J Gynecol Cancer* 3:129-142, 1993
5. Zanetta G, Fei F, Mangioni C: Chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin for the treatment of squamous cell cervical cancer: the experience of Monza. *Semin Oncol.* 27:(1 Suppl 1):23-7, 2000
6. Piccozi VJ, Sikic RJ, Carson RW: Bleomycin, mitomycin and cisplatin therapy for advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix: A phase II study of the Northern California Oncology Group. *Cancer Treat Rep.* 69:903-905, 1985
7. Rustin GJS, Newlands ES, Southcott BM: Cisplatin, vincristine, methotrexate, and bleomycin(POMB) as initial or palliative chemotherapy for carcinoma of the cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 94:1205-1211, 1987
8. Potter ME, Hatch KD, Potter MY: Factors affecting the response of recurrent squamous cell carcinoma of the cervix to cisplatin. *Cancer* 63:1283-1286, 1989
9. Bonomi P, Blessing JA, Stehman F, Disaia PJ, Walton L, Major FJ: "Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynaecologic Oncology Group study." *J Clin Oncol* 3:1079, 1985
10. Thigpen T, Shingleton H, Homesley U, Lagasse L, Blessing J: Cisplatin in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 48:899-903, 1981
11. Kaern J, Trope C, Kjorstad KE, Nordal R, Sundfor K, Vergote I, Vossli S, Abeler V, Sandvei R: A phase II study of 5-fluorouracil/cisplatin in recurrent cervical cancer. *Acta Oncol* 29:25-28, 1990
12. Chiara S, Consoli R, Falcone A, Bruzzone M, Foglia G, Ragni N, Conte PF: Cisplatin and Ifosfamide in patients with advanced and recurrent cervical cancer. *Tumori* 74:471-474, 1988
13. Cervellino JC, Araujo CE, Sanchez O, Miles H, Nishihama A: Cisplatin and ifosfamide in patients with advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta Oncol* 34:257-259, 1995
14. Ramm K, Vergote I, Kaern J, Trope CG: Bleomycin-ifosfamide-cisplatin(BIP) in pelvic recurrence of previously irradiated cervical carcinoma: A second look. *Gynecol Oncol* 46:203-207, 1992
15. Murad AM, Triginelli SA, Ribalta JCL: Phase II trial of bleomycin, ifosfamide, and carboplatin in metastatic cervical cancer. *J Clin Oncol* 12:55-59, 1994
16. Wani MC, Taylor HL, Wall MC, Coggon P, McPhail AT: plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of Taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 93:2325-2327, 1971
17. Schiff PB, Fan J, Horwitz SB: Promotion of microtubule assembly in vitro by paclitaxel, *Nature(London)* 277:665-667, 1979
18. Schiff PB, Fan J, Horwitz SB: Paclitaxel stabilize microtubules in mouse fibroblast cells. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* 77:1561-1565, 1980
19. Stathopoulos GP, Rigatos S, Papakostas P, Fountzilas G.: Effectiveness of paclitaxel and carboplatin combination in heavily pretreated patients with head and neck cancers. *Eur J Cancer* 33(11): 1780-3, 1997
20. Perez EA, Hartmann LC: Paclitaxel and carboplatin for advanced breast cancer *Semin Oncol* 23(5 Suppl 11):41-5 1996
21. Creaven P, Raghavan D, Pendyla L, Perez R, Loewen G, Meropol N, Levin E, Hicks W: Phase I study of paclitaxel and carboplatin: implications for trials in head and neck cancer *Semin Oncol* 22(5 Supple 12):13-6 1995
22. McGuire WP, Blessing JA, Moor D, Lentz SS, Photopulos G: Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 14(3):792-5 1996
23. Kudelka AP, Winn R, Edwards CL: An update of a phase II study of paclitaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix. *Anticancer drugs* 8:657-661, 1997
24. Rose PG, Blessing J, Gershenson DM, McGehee: Paclitaxel and cisplatin as first line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *J Clin Oncol* 17:2676-2680, 1999

25. Papadimitrou CA, Sarris K, Moulopoulos LA, Fountzilas G, Anagnostopoulos A, Voulgaris Z, Gika D, Giannakoulis N, Diakomanolis E, Dimopoulos MA: Phase II trial of paclitaxel and cisplatin in metastatic and recurrent carcinoma of the uterine cervix. *J clin Oncol* 17:761-766, 1999
26. Sindrup SH, Anderson G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TS: Tramadol relieves pain and allodynia. *Pain* 83:85-90, 1999
27. McGuire WP III, Arsenneau J, blessing JA, Disaia PJ, Hatch KD, Given FT: A randomized comparative trial of carboplatin and iproplatin in advanced squamous carcinoma of the uterine cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *J Clini Oncol* 7:1462, 1989
28. Weiss GR, Green S, Hannigan EV, Boutselis JG, Surwit EA, Wallace DL: A Phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*, 39:332, 1990
29. Muggia FM, Muderspach, L: Platinum compounds in cervical and endometrial cancers: focus on carboplatin: *semin Oncol* 35(supple 2):2, 1994