

ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ ĐỘC TÍNH TRÊN HỆ TẠO HUYẾT CỦA PHÁC ĐỔ XẠ TRỊ ÁP SÁT SUẤT LIỀU CAO KẾT HỢP XẠ NGOÀI VÀ CISPLATIN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG GIAI ĐOẠN IIB-III B

NGUYỄN TIẾN QUANG, NGUYỄN BÁ ĐỨC, PHÙNG THỊ HUỖN

TÓM TẮT

Cơ sở: xạ trị áp sát suất liều cao kết hợp xạ ngoài và Cisplatin là một chiến lược đã được chấp nhận trong điều trị ung thư cổ tử cung (UTCTC) giai đoạn IIB-IIIb.

Mục tiêu: nghiên cứu tiến hành đánh giá một số độc tính trên hệ tạo huyết của phác đồ xạ trị áp sát suất liều cao kết hợp xạ ngoài và Cisplatin cho các bệnh nhân ung thư cổ tử cung (UTCTC) giai đoạn IIB-IIIb.

Bệnh nhân và phương pháp: nghiên cứu dựa trên các bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIb được điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 9/2008 đến tháng 9/2011 tại Bệnh viện K.

Kết quả: Trong tổng số 93 BN được thu thập vào nghiên cứu, tỉ lệ hạ bạch cầu độ 1 là 30,1%, độ 2 là 17,2%, độ 3 là 1,1%. Tỉ lệ hạ bạch cầu hạt độ 1 là 22,6%, độ 2 là 3,2% và độ 3 là 1,1%. Không có hạ bạch cầu và bạch cầu hạt độ 4. Hạ tiểu cầu 19,4% chỉ có ở độ 1. Giảm hemoglobin 87,1%, hạ độ 1 là 67,7%, độ 2 là 18,3%. Hạ bạch cầu, bạch cầu hạt, tiểu cầu, hemoglobin có xu hướng ngày càng tăng dần.

Kết luận: Độc tính trên hệ tạo huyết chấp nhận được khi áp dụng phác đồ xạ trị áp sát suất liều cao kết hợp xạ ngoài và Cisplatin trong điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIb.

Từ khóa: Cisplatin, ung thư cổ tử cung.

SUMMARY

Evaluate some hematologic toxicities of high dose rate brachytherapy combined external radiation concurrent with weekly cisplatin radiation for patients with cervical cancer stage IIB-III B.

Background: high dose rate brachytherapy (HDR) combined external radiation concurrent with weekly cisplatin is an accepted strategy in the treatment of cervical cancer stage IIB-III B.

Objectives: To evaluate some hematologic toxicities of HDR combined external radiation concurrent with weekly cisplatin radiation for patients with cervical cancer stage IIB-III B.

Patients and methods: all eligible cervical cancer patients stage IIB-III B were treated at the K hospital from 9/ 2008 to 9/2011.

Results: In total 93 patients were enrolled in the study, leucopenia was 30.1%, 17.2%, 1.1% corresponding with grade 1. 2. 3. Neutropenia was 22.6%, 3.2% and 1.1% corresponding with grade 1. 2. 3. No patient had grade 4 neutropenia. 19.4% patients had thrombocytopenia, all thrombocytopenia patients were at grade 1. Low hemoglobin rate was 87.1% in which, grade 1 rate was 67.7% and grade 2 rate was 18.3%. Leucopenia, neutropenia, low hemoglobin, thrombocytopenia tended to increase gradually with treatment time.

Conclusion: Hematologic toxicities were acceptable in the treatment of cervical cancer stage IIB-III B with HDR combined external radiation concurrent with weekly cisplatin.

Keywords: cisplatin, cervical cancer.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung (CTC) là loại ung thư phổ biến đứng hàng thứ 2 ở nữ giới sau ung thư vú. Hàng năm, toàn thế giới có khoảng 510.000 trường hợp mới mắc và có khoảng 288.000 trường hợp tử vong vì căn bệnh này, trong đó 80% xảy ra ở các nước đang phát triển[8].

Hoá chất Cisplatin đã được chứng minh làm tăng hiệu quả của tia xạ[7]. Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên pha III đã chứng minh sự tăng có ý nghĩa thống kê tỉ lệ kiểm soát tại chỗ và tỉ lệ sống thêm của hoá

chất Cisplatin kết hợp với xạ ngoài và xạ áp sát suất liều cao so với nhóm bệnh nhân được điều trị bằng xạ trị áp sát suất liều thấp trong điều trị ung thư CTC giai đoạn IIB-III[2], [3], [5], [6].

Tại Bệnh viện K, xạ trị áp sát liều cao bắt đầu được áp dụng trong điều trị ung thư CTC từ tháng 9/2008, bước đầu đem lại kết quả điều trị khả quan, thời gian điều trị ngắn, tỷ lệ biến chứng mức độ nặng thấp. Các tác dụng không mong muốn đặc biệt trên hệ huyết học khi áp dụng phác đồ phối hợp này trên các bệnh nhân ung thư cổ tử cung còn rất ít các tác giả đề cập.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá một số độc tính trên hệ tạo huyết của phác đồ xạ trị áp sát suất liều cao kết hợp xạ ngoài và Cisplatin trong điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIb.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Nghiên cứu dựa trên các bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIb được điều trị bằng xạ trị áp sát suất liều cao kết hợp xạ ngoài và Cisplatin tại Bệnh viện K từ tháng 9/2008 đến tháng 9/2011.

- Chẩn đoán mô bệnh học: Ung thư biểu mô vẩy của cổ tử cung.

- Giai đoạn: IIB - IIIB (FIGO-UICC 1997)

- Tuổi: 20-70 tuổi

- Thể trạng chung còn tốt: Chỉ số toàn trạng từ 0-2 theo thang điểm ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), hoặc chỉ số Karnofsky >60%.

- Chức năng tuỷ xương còn tốt: Các dòng tế bào máu ngoại vi trong giới hạn bình thường (bạch cầu hạt >2000/ml, tiểu cầu >100.000/ml, Hb >9g/dl).

- Chức năng gan thận còn tốt: Bilirubine toàn phần < giới hạn trên bình thường. SGOT, SGPT < 2,5 lần giới hạn trên bình thường. Creatinine < 1,5 lần giới hạn trên bình thường.

- Bệnh nhân không mắc các bệnh cấp và mãn tính trầm trọng có nguy cơ tử vong trong thời gian gần, không mắc bệnh ung thư nào khác ngoài bệnh ung thư CTC.

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Loại những BN không đủ các điều kiện trên.

2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang kết quả can thiệp lâm sàng không đối chứng.

KẾT QUẢ

1. Độc tính chung trên hệ tạo huyết

Bảng 1. Sự thay đổi độc tính chung trên hệ tạo huyết

	HGB		Bạch cầu		Bạch cầu hạt		Tiểu cầu		Creatinin		GOT/GPT	
	SL	%	SL	%	SL	%	SL	%	SL	%	SL	%
Độ 0	12	12,9	48	51,6	68	73,1	75	80,6	92	98,9	88	94,6
Độ 1	63	67,7	28	30,1	21	22,6	18	19,4	1	1,1	4	4,3
Độ 2	17	18,3	16	17,2	3	3,2	0	0,0	0	0,0	1	1,1
Độ 3	0	0,0	1	1,1	1	1,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Độ 4	1	1,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tổng	93	100,0	93	100,0	93	100,0	93	100,0	93	100,0	93	100,0

Nhận xét: Tỷ lệ hạ bạch cầu độ 1 là 30,1%, độ 2 là 17,2%, độ 3 là 1,1%. Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt độ 1 là 22,6%, độ 2 là 3,2% và độ 3 là 1,1%. Không có hạ bạch cầu và bạch cầu hạt độ 4. Hạ tiểu cầu 19,4% chỉ có ở độ 1. Giảm hemoglobin 87,1%, hạ độ 1 là 67,7%, độ 2 là 18,3%. Tăng men gan độ 1 là 4,3%, độ 2 là 1,1%, không có tăng men gan độ 3 và 4. Tăng creatinin là 1,1% chỉ có ở độ 1.

2.1. Trình tự nghiên cứu

Đánh giá thể trạng bệnh nhân theo thang của ECOG

Phân loại giai đoạn ung thư cổ tử cung theo FIGO và TNM

Các bệnh nhân thoả mãn tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được đưa vào điều trị như sau:

* Truyền hóa chất Cisplatin:

+ Cisplatin được truyền hàng tuần, từ tuần 1 đến tuần 5 của tia xạ ngoài. Cisplatin không truyền trong ngày tia xạ áp sát.

+ Liều Cisplatin 40mg/m²/tuần.

* Xạ trị từ ngoài: xạ ngoài được tiến hành sau truyền Cisplatin 2-2,5 giờ.

+ Xạ trị từ ngoài sử dụng máy gia tốc điều trị hoặc máy Cobalt 60 tia tiểu khung, sử dụng kỹ thuật hai trường chiếu trước – sau hoặc kỹ thuật 4 trường chiếu hình hộp. Phân liều từ 1,8 Gy -2 Gy/ngày x 5 ngày/tuần, tổng liều điều trị tiểu khung 50Gy

* Xạ trị áp sát liều cao:

+ Nguồn phóng xạ trong xạ trị áp sát suất liều cao HDR là Ir-192

+ Mỗi đợt điều trị 8-30 phút, đặt 4-6 lần, mỗi tuần một lần, mỗi phân liều 7-8 Gy.

- Tiêu chuẩn đánh giá độc tính theo Tổ chức Y tế thế giới 2000:

Độc tính	Độ 0	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV
Bạch cầu (x 10 ³)	≥ 4	3-3,9	2-2,9	1-1,9	< 1
Bạch cầu hạt (x 10 ³)	≥ 2	1,5-1,9	1 - 1,4	0,5-0,9	< 0,5
Huyết sắc tố (g/L)	≥ 125	100-24,9	80-99,9	65-79,9	<65
Tiểu cầu (x 10 ³)	150-450	75-149	50-74,9	25-49,9	<25
Gan (SGOT và/hoặc SGPT)	≤ 40	40,1-100	100,1-200	200,1-100	≥800,1
Thận Creatinin (mmol/L)	≤ 120	120,1-180	180,1-360	360,1-720	≥720,1

Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

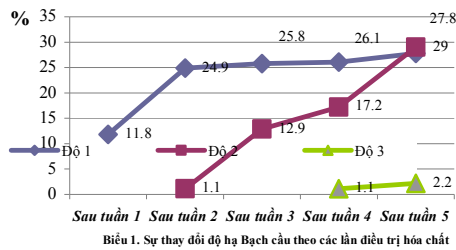
2.2. Phân tích, xử lý số liệu

Mã hóa và nhập dữ liệu bằng phần mềm Epidata 3.1

Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 16.

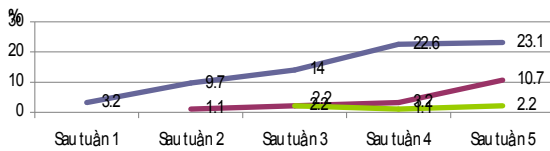
Sử dụng phương pháp thống kê y học thông thường trong xử lý và phân tích kết quả.

3. Độc tính hạ bạch cầu



Nhận xét: chủ yếu là hạ bạch cầu nhẹ (độ 1 và 2) và có xu hướng tăng dần về các đợt hóa chất cuối.

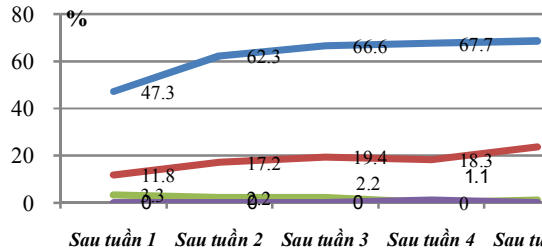
4. Độc tính hạ bạch cầu hạt



Biểu 2. Sự thay đổi độ hạ Bạch cầu hạt theo các lần điều trị hóa chất

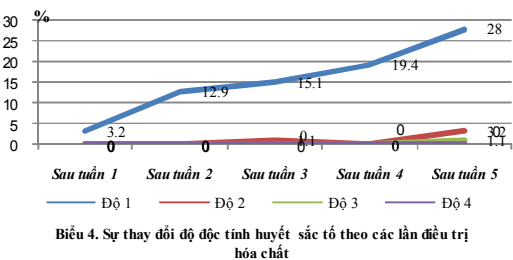
Xu hướng hạ bạch cầu hạt tăng dần về các đợt điều trị hoá chất cuối.

5. Độc tính hạ huyết sắc tố



Hạ huyết sắc tố chủ yếu là độ 1 và 2, mức độ hạ có xu hướng tăng dần về các đợt hoá chất cuối.

6. Độc tính hạ tiểu cầu



Hạ huyết sắc tố chủ yếu là độ 1 và 2, mức độ hạ có xu hướng tăng dần về các đợt hoá chất cuối.

7. Độc tính trên gan

Bảng 2. Sự thay đổi độ độc tính trên gan theo các lần điều trị

GOT/GPT	Điều trị						
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Tổng	
Sau hóa chất tuần 1	SL	85	8	0	0	0	93
	%	91.4	8.6	0	0	0	100
Sau hóa chất tuần 2	SL	90	3	0	0	0	93
	%	96.8	3.2	0	0	0	100
Sau hóa chất tuần 3	SL	88	5	0	0	0	93
	%	94.6	5.4	0	0	0	100
Sau hóa chất tuần 4	SL	88	4	1	0	0	93
	%	94.6	4.3	1.1	0	0	100
Sau hóa chất tuần 5	SL	88	4	1	0	0	93
	%	94.6	4.3	1.1	0	0	100

Nhận xét: tăng men gan độ 1 là 4,3%, độ 2 là 1,1%, không có tăng men gan độ 3 và 4.

8. Độc tính trên thận (Creatinine)

Trong 93 bệnh nhân được điều trị chỉ có 1 trường hợp hạ tiểu cầu độ 1 chiếm 1,1%. không có BN nào hạ độ 2,3,4.

BÀN LUẬN

Trong rất nhiều nghiên cứu về hiệu quả phác đồ hoá chất khi điều trị một bệnh ung thư thì ngoài việc đánh giá về đáp ứng, thời gian sống thêm, khả năng cải thiện triệu chứng, người ta cũng đánh giá mức độ độc tính của hoá chất, khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân. Trong quá trình điều trị ung thư bằng hoá chất, ngoài tác dụng diệt tế bào ung thư, ngăn cản sự phát triển khối u thì hoá chất cũng có một số tác dụng phụ đặc biệt là tác dụng lên hệ tạo huyết và ảnh hưởng tới chức năng gan thận.

Hạ bạch cầu và bạch cầu hạt

Trong tổng số 93 BN được điều trị bằng xạ trị áp sát suất liều cao kết hợp với xạ ngoài và Cisplatin thì tỉ lệ BN không bị hạ bạch cầu là 51,6%, tỉ lệ hạ bạch cầu là 48,4%. Trong đó, tỉ lệ hạ bạch cầu độ 1 là 30,1%, độ 2 là 17,2%, độ 3 là 1,1%. Tác giả Serkies[9] khi nghiên cứu trên 112 cho thấy tỉ lệ hạ bạch cầu là 49% trong đó hạ độ trong đó hạ độ 1 và 2 là 44%, chỉ có 5% hạ độ 3-4. Như vậy, so với kết quả nghiên cứu của Serkies tỉ lệ hạ bạch cầu của chúng tôi cũng tương đương. Qua biểu đồ biểu diễn mức độ hạ bạch cầu qua các chu kỳ hóa chất (biểu 1) cho thấy xu hướng hạ bạch cầu tăng dần về những đợt cuối. Hạ bạch cầu hạt cũng là một trong những tác dụng không mong muốn khi điều trị hóa chất kết hợp với tia xạ, trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ bệnh nhân bị hạ bạch cầu hạt là 26,9% trong đó hạ bạch cầu hạt độ 1 là 22,6%, độ 2 là 3,2% và độ 3 là 1,1%. Không có hạ bạch cầu và bạch cầu hạt độ 4. Xu hướng hạ bạch cầu hạt tăng dần về các đợt cuối (biểu 2). Qua kết quả về mức độ hạ bạch cầu và bạch cầu hạt cho thấy chủ yếu là hạ độ nhẹ (độ 1 và 2), còn hạ mức độ nặng thấp không ảnh hưởng nhiều đến liệu trình điều trị mặc dù những bệnh nhân này vẫn phải dùng thêm các thuốc tăng bạch cầu.

Hạ huyết sắc tố

Hạ huyết sắc tố cũng là một trong những tác dụng phụ hay gặp trong quá trình điều trị hoá chất, biểu hiện trên lâm sàng là hình ảnh da xanh, niêm mạc nhợt đối với các trường hợp thiếu máu mức độ nặng. Trong liệu

trình điều trị hoá chất kết hợp với tia xạ mỗi bệnh nhân thông thường phải trải qua 5 tuần điều trị hoá chất Cisplatin, mỗi đợt điều trị hoá chất bệnh nhân có thể không bị hạ huyết sắc tố hoặc bị giảm ở các mức độ khác nhau từ 1 đến 4. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu thông qua các chỉ số huyết sắc tố là 87,1% trong đó hạ độ 1 là 67,7%, hạ độ 2 là 18,3%, chỉ có 1 BN (1,1%) bị hạ mức độ 4. Tác giả Ikushima [4] nghiên cứu trên 21 bệnh nhân giai đoạn tương tự như trên cho thấy tỉ lệ BN hạ huyết sắc tố là 86%, hạ mức độ 4 là 4,8%. Những bệnh nhân thiếu máu ở mức độ 2 được cân nhắc truyền máu nhưng riêng các trường hợp thiếu máu nặng sẽ được truyền máu trong quá trình điều trị. Khi nghiên cứu mức độ hạ huyết sắc tố qua các chu kỳ hoá trị kết hợp với xạ trị chúng tôi thấy xu hướng hạ huyết sắc tố tăng dần về các chu kỳ cuối (biểu 3). Kết quả này có thể là do càng về các đợt cuối thì khả năng tích lũy liều càng lớn, bên cạnh đó có thể do bệnh nhân điều trị hoá chất và tia xạ trong một thời gian tương đối dài nên ảnh hưởng tới dinh dưỡng của bệnh nhân. Điều này giải thích tại sao các bệnh nhân càng về cuối các chu kỳ điều trị bệnh nhân càng có cảm giác mệt mỏi chán ăn. Những lý do trên có thể là những nguyên nhân dẫn đến tình trạng hạ huyết sắc tố trong quá trình điều trị bệnh nhân ung thư.

Hạ tiểu cầu

Hạ tiểu cầu cũng là một trong các hậu quả suy tuỷ xương trong quá trình điều trị hoá chất kết hợp với tia xạ, những trường hợp hạ tiểu cầu nặng có thể gây ra xuất huyết dưới da, xuất huyết đường tiêu hoá, nặng nhất là xuất huyết não có khả năng gây tử vong đối với bệnh nhân. Điều trị bệnh nhân trong trường hợp này là truyền khối tiểu cầu tách máy hoặc truyền máu tươi. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi về mức độ hạ tiểu cầu chúng tôi nhận thấy, trong 93 bệnh nhân được điều trị chỉ có 18 bệnh nhân (19,4%) bị hạ tiểu cầu và tất cả bệnh nhân này hạ ở mức độ 1, không có bệnh nhân nào hạ mức độ nặng phải xử trí cấp cứu.

Độc tính trên gan và thận

Độc tính trên gan và thận cũng là một trong các yếu tố ảnh hưởng đến liệu trình điều trị của bệnh nhân. Hoá chất Cisplatin được sử dụng trong nghiên cứu chuyển hoá chủ yếu ở gan và thải trừ qua thận do đó có khả năng gây độc cho các cơ quan này. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tăng enzym gan (GOT và /hoặc GPT) chỉ có 5 BN (5,4%) trong đó chủ yếu là hạ mức độ nhẹ (độ 1 và 2). Như vậy độc tính trên gan trong nghiên cứu của chúng tôi là chấp nhận được. Độc tính trên thận xuất hiện trong quá trình điều trị (được đánh giá thông qua chỉ số creatinin máu) trong nghiên cứu của chúng tôi rất hiếm gặp chỉ có 1 trường hợp hạ tiểu cầu độ 1 chiếm 1,1%, không có trường hợp nào hạ độ 2,3,4. Trong nghiên cứu của tác giả Abu-Rustum [1] nghiên cứu trên 65 Bn cho thấy cũng chỉ có một trường hợp tăng Creatinin máu. Trong các khuyến cáo về các phác đồ điều trị hoá chất có Cisplatin trong điều trị ung thư cho thấy độc tính trên thận của loại hoá chất này đặc biệt là đối với liều cao. Nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi, độc tính này ít gặp, có thể là do liều

40mg/m² Cisplatin thấp, điều trị trải đều ra các tuần khác nhau nên độc tính trên thận ít hơn.

Như vậy, qua phân tích các yếu tố độc tính của phác đồ xạ trị áp sát liều cao phối hợp với xạ ngoài và Cisplatin trong điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IIb-IIIb chúng tôi nhận thấy hạ bạch cầu, hạ bạch cầu hạt, hạ tiểu cầu, hạ hemoglobin vẫn là yếu tố đáng quan tâm, đặc biệt là xu hướng hạ về những chu kỳ hoá chất cuối. Từ đó chúng ta có thể chủ động điều trị phối hợp cho bệnh nhân để hạn chế các tác dụng phụ trên hệ tạo huyết của bệnh nhân.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 93 BN ung thư cổ tử cung giai đoạn IIb-IIIb được điều trị bằng xạ trị áp sát liều cao kết hợp xạ ngoài và Cisplatin: tỉ lệ hạ bạch cầu độ 1 là 30,1, độ 2 là 17,2%, độ 3 là 1,1%. Tỉ lệ hạ bạch cầu hạt độ 1 là 22,6%, độ 2 là 3,2% và độ 3 là 1,1%. Không có hạ bạch cầu và bạch cầu hạt độ 4. Hạ tiểu cầu 19,4% chỉ có ở độ 1. Giảm hemoglobin 87,1%, hạ độ 1 là 67,7%, độ 2 là 18,3%. Hạ bạch cầu, bạch cầu hạt, tiểu cầu, hemoglobin có xu hướng ngày càng tăng dần. Tăng men gan độ 1 là 4,3%, độ 2 là 1,1%, không có tăng men gan độ 3 và 4. Tăng creatinin là 1,1% chỉ có ở độ 1.

Độc tính trên hệ tạo huyết chấp nhận được khi áp dụng phác đồ xạ trị áp sát liều cao kết hợp xạ ngoài và Cisplatin trong điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IIb-IIIb.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abu-Rustum NR, Lee S, Correa A, et al (2001), "Compliance with and acute hematologic toxic effects of chemoradiation in indigent women with cervical cancer", *Gynecol Oncol*, 81(1): pp.88-91.
2. Bùi Diệu (2007), "Đánh giá kết quả điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IB-IIA có sử dụng xạ trị tiền phẫu bằng Caesium 137", Luận án tiến sĩ y học.
3. Haie-Meder, C., Fervers, B., Fondrinier, E., Haugh, M., Lhomme, C., Guastalla, J. P. (2005), "SOR guidelines for concomitant chemoradiotherapy for patients with uterine cervical cancers: evidence update bulletin 2004", *Ann Oncol* 16: 1100-1108.
4. Ikushima H, Osaki K, Furutani S, et al (2006), "Chemoradiation therapy for cervical cancer: toxicity of concurrent weekly cisplatin", *Radiat Med*, 24: pp.115-121.
5. Lorvidhaya V, Changwiwit, et al(2000), "High-dose-rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the cervix: an experience of 1992 patients", *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1185-1191.
6. Marcus E. Randall, Helen Michiel, Jan Ver Morken, and Fred Stehman (2009), " Uterine Cervix", *Principles and Practice of gynecologic Oncology*,22: 743-821.
7. Nguyễn Bá Đức, Bùi Diệu, Tô Anh Dũng et al (2004), "Kết quả bước đầu áp dụng điều trị hóa chất – tia xạ đồng thời ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIB", *Y Học TP.HCM*, Tập 8, phụ bản số 4: tr. 346-351.
8. Rose, P. G., Ali, S., Watkins, E., Thigpen, J. T., Deppe, G., Clarke-Pearson, D. L., Insalaco, S. (2007), "Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial Comparing Concurrent Single Agent Cisplatin, Cisplatin-Based Combination Chemotherapy, or Hydroxyurea During Pelvic Irradiation for Locally Advanced Cervical Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study", *JCO* 25: 2804-2810.