



## LOKAL İLERİ EVRE SERVİKS KANSERİ TANISI İLE RADYOKEMOTERAPİ UYGULANAN OLGULARDA ERKEN SONUÇLAR

### RADIOCHEMOTHERAPY FOR PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER: EARLY RESULTS

Zeynep ÖZSARAN<sup>1</sup> Deniz YALMAN<sup>1</sup> Vuslat YÜRÜT<sup>2</sup> Arif ARAŞ<sup>1</sup> Aydın ÖZSARAN<sup>3</sup>  
Merih HANHAN<sup>4</sup> Ayfer HAYDAROĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

<sup>2</sup>Manisa Devlet Hastanesi, Manisa

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

<sup>4</sup>SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İzmir

Anahtar Sözcükler: lokal ileri evre serviks karsinomu, radyokemoterapi

Key Words: locally advanced cervical cancer, radiochemotherapy

#### ÖZET

*Radyoterapi, lokal ileri evre serviks kanserlerinde standart tedavi yöntemidir. Ancak son yıllarda yapılan prospektif randomize çalışmaların sonuçları radyoterapi ile eşzamanlı kemoterapi uygulamasının yalnız radyoterapiye oranla lokal kontrol ve sağkalım avantajı sağladığını göstermiştir. Bu amaçla Ekim 1999-Aralık 2000 tarihleri arasında serviks kanseri tanısıyla kliniğimizde radyokemoterapi uygulanan 39 olgu erken dönem tedavi yanıtı, lokal kontrol ve yan etkiler açısından değerlendirilmiştir.*

*Evre IB-IVA serviks kanseri tanıtı 39 olguya pelvik radyoterapiyle eş zamanlı, haftalık 40 mg/m<sup>2</sup> cisplatin uygulanmıştır. Cisplatin uygulaması medyan 5 hafta yapılmış, 32 olguya eksternal ve intrakaviter radyoterapi uygulanırken 7 olguda tümör yanıtının intrakaviter tedavi için uygun olmaması nedeniyle yalnız eksternal radyoterapi uygulanmıştır. Eksternal radyoterapi günlük 1.8 Gy'lik fraksiyonlarla yalnız eksternal radyoterapi uygulanan olgularda toplam 64.8 Gy, eksternal radyoterapi ve brakiterapi uygulanan olgularda ise 50.4 Gy'de orta hat koruması yapılarak toplam 54-59.4 Gy dozlarında uygulanmıştır. Brakiterapi uygulamaları Rotterdam aplikatör seti ile A noktasına toplam 8.5-18 Gy olacak şekilde mikroSelectron-HDR IR-192 cihazı ile gerçekleştirilmiştir.*

*Medyan yaşı 55 olan olguların evrelere göre dağılımı FIGO evreleme sistemine göre %5.1 evre IB, %28.2 evre IIA, %43.6 evre IIB, %7.7 evre IIA, %12.8 evre IIIB ve %2.6 evre IVA oranında şeklindedir. Histopatolojik değerlendirmede 33 olguda (%84.6) epidermoid karsinom, 1 olguda (%2.6) adenokarsinom, 2 olguda (%5.1) indiferan tümör, 1 olguda (%2.6) malign epitelial tümör saptanmış, 2 olguda (%5.1) ise biopsi sonucu yalnız malign tanısı konulabilmiş, histopatolojik tip belirlenmemiştir. Medyan 20 ay takip edilen olguların 4'ünde (%10.3) lokal yineleme, 3 olguda (%7.7) biri kemik, ikisi akciğere olmak üzere uzak metastaz gelişmiştir. Klinik yanıt değerlendirmesinde 30 olguda (%76.9) tam, 8 olguda (%20.5) kısmi yanıt, 1 olguda (%2.6) stabil yanıt saptanmıştır. Radyokemoterapi sırası ve sonrasında kemoterapiye bağlı toksisite oranı %46.2, radyoterapiye bağlı erken toksisite oranı %66.7, geç toksisite oranı %71.8 olup olgular*

Yazışma adresi: Zeynep Özşaran, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

Makalenin geliş tarihi: 20. 05. 2002; kabul tarihi: 04. 09. 2002

ileri evre serviks kanserlerinde eşzamanlı radyokemoterapi uygulamaları yüksek yanıt oranları ve kabul edilebilir toksisitesi nedeniyle uygun olgularda tercih edilen tedavi yöntemidir.

## SUMMARY

Radiotherapy is the standart treatment of locally advanced cervical cancer. Recent results of the prospective randomized trials showed an overall survival and local control advantage for cisplatin based therapy given concurrently with radiation therapy. Thirty-nine patients who received concurrent chemoradiation between October 1999 and December 2000 were evaluated for treatment response, local control and toxicity.

Thirty-nine patients with stage IB-IVA cervical carcinoma received weekly cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> concurrent with radiotherapy. Median cisplatin administration was 5 weeks. Thirty-two patients received both external and intracavitary radiotherapy and seven patients received only external radiotherapy because of insufficient tumor response for intracavitary application. Total external radiotherapy dose was 64.8 Gy with 1.8 Gy daily fractions in patients who received only external radiotherapy. Midline shielding was performed at 50.4 Gy in patients who were going to receive brachytherapy and the total external radiotherapy dose was 54-59.4 Gy. Brachytherapy was performed with Rotterdam applicator via microSelectron HDR machine. A total dose of 8.5-18 Gy was applied to pointA.

Median age was 55. Distribution by stages according to FIGO staging system were as follows: stage IB 5.1%, IA 28.2%, IIB 43.6%, IIA 7.7%, IIB 12.8% and IVA 2.6%. Histologically 33 (84.6%) were epidermoid carcinoma, 1 was adenocarcinoma, 2 were undifferentiated carcinoma, 1 was malignant epithelial tumor. In two patients histological subtype could not be specified. The median duration of follow-up was 20 months. Four patients (10.3%) had local recurrence and three developed distant metastases being two lung and one bone metastases. Thirty patients (76.9%) had complete response, 8 had (20.5%) partial response and one had (2.6%) stable disease. During or after radiochemotherapy 46.2% of the patients developed toxicity due to chemotherapy, Early and late radiation morbidity rates were 66.7% and 71.8% respectively. No grade IH-IV toxicity was observed.

Concurrent chemoradiation for locally advanced cervical cancer is the treatment of choice in suitable patients providing high response rates with acceptable toxicity.

## GİRİŞ

Serviks kanserleri dünyada kadınlarda görülen kanserler arasında 2. sırayı almakta ve tanı anında %25'ini lokal ileri evre (FIGO evre IIB - IVA) olgular oluşturmaktadır (1). Lokal ileri evre serviks kanserlerinde olgularda standart tedavi radyoterapidir. Ancak tümör boyutlarının büyüklüğü ve normal dokularda ortaya çıkabilecek toksisiteler nedeniyle radyoterapi ile yüksek dozlara çıkılamaması tedavi başarısını düşürmektedir. Tedavi etkinliğini arttırmak amacıyla değişik radyoterapi fraksiyon şemaları, hipertermi, ağır partikül tedavileri ve kemoterapi uygulamaları denenmiştir (1-10).

Teorik olarak kemoterapi ve radyoterapinin birlikte kullanımı sinerjistik etki oluşturmakta, tümör hücrelerinin radyasyona duyarlılığını arttırmakta, radyoterapi lokal hasta için etkili iken, kemoterapi sistemik hastalığı etkilemektedir. Eşzamanlı kemoterapi uygulaması ile radyoterapinin hücrelerde oluşturduğu subletal hasarın tamiri baskılanmakta, tümör hücreleri hücre siklusunun radyoduyarlı fazında kalmaktadır (1,4,5,8,11,12,13). Bu bilgiler ışığında lokal ileri evre serviks kanserlerinde hidroksiüre, mitomisin C, 5-Flourourasil (5 FU) ve cisplatin gibi sitotoksik ajanlarla radyoterapinin eşzamanlı kullanıldığı randomize çalış-

malar başlatılmış ve haftalık cisplatin uygulaması kabul edilebilir toksisitesi ve etkinlik oranları ile uygun bir tedavi seçimi olarak ortaya konmuştur (3,5,8,11,12).

Çalışmamızda lokal ileri serviks kanseri tanısı ile 40 mg/m<sup>2</sup> dozunda haftalık cisplatin ile eşzamanlı radyoterapi uygulanan olgular erken yanıt oranları, lokal kontrol ve yan etkiler açısından değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1999-Aralık 2000 tarihleri arasında FIGO evrelendirme sistemine göre evre IB-IVA serviks kanseri tanısı 39 olguya eşzamanlı radyokemoterapi uygulanmıştır. Evre IB olan 2 olgu medikal inoperabl olmaları nedeniyle radyoterapi için merkezimize yönlendirilmiştir.

Tedavi öncesi tüm olguların fizik ve jinekolojik muayeneleri yapılarak, akciğer grafisi, intravenöz pyelografi, abdominopelvik tomografi sonuçları ile klinik evreleri belirlenmiştir. Tedavi öncesi her olguda Karnofsky performans skorları, hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri değerlendirilmiştir.

Eksternal radyoterapi üst sınırı 5. lomber vertebra'nın üzerinden geçecek şekilde ön-arka karşılıklı paralel veya dördü pelvik (pelvik kutu tekniği) sahalarından 6 MV foton ile uygulanmıştır. Alt 1/3 vajen tutulumu olan olgularda inguinal lenf bezleri sahaya dahil edilmiştir. Günlük 1.8 Gy'lik fraksiyonlarla 50.4 Gy sonrası orta hat koruması yapılmış, parametrial tutulumu olmayan olgularda eksternal radyoterapi 54 gy'de, tutulumu olan olgularda 59.4 gy'de sonlandırılmıştır. İntrakaviter brakiterapi Rotterdam aplikatör seti ile uygulanmış, microSelectron-HDR Ir-192 cihazı ile A noktasına (servikal osun 2 cm superioru, 2 cm laterali), birer haftalık aralarla 9 olguda 2x8.5 Gy, 22 olguda 3x6 Gy, 1 olguda 1.8.5 Gy verilmiştir. Yedi olguda tümör yanıtının 50.4 Gy'de yeterli olmaması nedeniyle tedaviye eksternal radyoterapi ile devam edilip küçülen sahalarından 64.8 Gy'e çıkmıştır.

Tüm olgulara 40 mg/m<sup>2</sup> dozunda haftalık cisplatin uygulanmış, en geç 2 saat içerisinde radyoterapiye alınmışlardır. Median cisplatin uygulaması beşdir. Tüm olguların haftalık lökosit, nötrofil, trombosit, üre ve kreatinin değerleri kontrol edilmiş, lökosit 2500/mm<sup>3</sup> altında, kreatinin 1.1 mg/dl'nin üzerinde ise kemoterapiye ara verilmiş, hidrasyon sonrası tekrarlanan tetkiklerde patoloji saptanmadığında uygulama yeniden planlanmış, değerleri düzelmeyen olguların kemoterapileri sonlandırılmıştır. Çalışma grubuna en az 3 kez cisplatin uygulaması yapılmış olan olgular dahil edilmiştir.

## SONUÇLAR

Medyan yaşı 55 olan olguların 29'u (%74.4) postmenopozal, 7'si (%17.9) premenopozal, 3'ü (%7.7) perimenopozaldır. Medyan gebelik sayısı 5 (2-10), medyan gebelik yaşı 19 (14-29) olarak saptanmıştır. FIGO evrelendirme sistemine göre, 2 olgu (%5.1) IB, 11 olgu (%28.2) IIA, 17 olgu (%43.6) IIB, 3 olgu (%7.7) IIA, 5 olgu (%12.8) IIB ve 1 olgu (%2.6) IVA olarak bulunmuştur. Histopatolojik değerlendirilmede 33 olguda (%84.6) epidermoid karsinom, 1 olguda (%2.6) adenokarsinom, 2 olguda (%5.1) indiferan tümör, 1 olguda (%2.6) malign epitelial tümör saptanmış, 2 olguda (%5.1) ise biopsi sonucu yalnız malign tanısı konulabilmiş, histopatolojik tip belirlenememiştir. Karnofsky performans durumu 2 olguda (%5.1) 80, 9 olguda (%23.1) 90, 22 olguda (%56.4) 100 olarak değerlendirilmiş, 6 olguda derecelendirilmemiştir. Genel hasta özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Radyoterapi 28 olguda (%71.8) pelvik kutu tekniği ile, 8 olguda (%20.5) ön-arka pelvik sahadan, 3 olguda (%7.7) bilateral inguinal lenf bezleri dahil olacak şekilde ön-arka pelvik sahadan planlanmıştır. Kemoterapi 6 olguda (%15.4) 3 kez, 7 olguda (%17.9) 4 kez, 21 olguda (%53.8) 5 kez, 5 olguda (%12.9) 6 kez uygulanmıştır. Tedavi özellikleri Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri.

	Sayı	%
Yaş (medyan)^	55	
Menopoz		
Premenopozal	7	17.9
Perimenopozal	3	7.7
Postmenopozal	29	74.4
Histopatoloji		
Epidermoid karsinom	33	84.6
Adenokarsinom	1	2.6
İndiferan tümör	2	5.1
Malign epitelial tümör	1	2.6
Histolojik tipi bilinmeyen	2	5.1
Evre		
IB	2	5.1
IIA	11	28.2
IIB	17	43.6
IIIA	3	7.7
IIB	5	12.8
IVA	1	2.6

Tablo 2. Tedavi ile ilgili özellikler

	Sayı	%
Radyoterapi		
Eksternal RT	11	28.2
Eksternal+İntrakaviter RT	28	71.8
Radyoterapi sahası		
Ön-arka pelvik saha	8	20.5
Pelvik 4 saha	28	71.8
Ön-arka bilateral inguinal lenf bezleri dahil	3	7.7
Kemoterapi kür sayısı		
3 kür	6	15.4
4 kür	7	17.9
5 kür	21	53.8
6 kür	5	12.9

Tüm olgular tedavi sonrasında her 3 ayda bir tekrarlanan jinekolojik bakıları ile tedaviye alınan yanıt açısından değerlendirilmiş, 30 olguda (%76.9) tam yanıt, 8 olguda (%20.5) kısmi yanıt elde edilmiş, 1 olguda (%2.6) tedaviye yanıt alınamamıştır (Tablo III).

Tablo 3. Tedaviye yanıt değerlendirilmesi

	Sayı	%
Stabil hastalık	1	2.6
Kısmi yanıt	8	20.5
Tam yanıt	30	76.9

Medyan 20 aylık (aralık: 5-31 ay) takip sonrası 4 olguda (%10.3) lokal yineleme, 3 olguda (%7.7) ikisi akciğer, biri kemik olmak üzere uzak metastaz saptanmıştır. Lokal yineleme görülen 4 olgunun 1'i evre IIA, 2'si evre IIB ve 1'i evre IIA'dır. Bu olguların 3'ünde tedavi sonrası kısmi yanıt elde edilirken 1'inde tam yanıt gözlenmiştir. Uzak metastaz saptanan 3 olgunun biri evre IIB, diğer ikisi evre IIA'dır. Otuzbeş olgunun halen sağ ve takipli olduğu çalışmamızda toplam 4 olgu biri akciğer metastazı, ikisi lokal

yineleme, bir olgu ise intrakranial kanama nedeni ile kaybedilmiştir.

Kemoterapiye bağlı toksisite 21 olguda gözlenmiş, 9 olguda gelişen bulantı kusma semptomatik tedavi ile kontrol altına alınırken 7 olguda görülen hematolojik ve 11 olguda görülen nefrolojik toksisite için tedaviye ara verilmiş, nefrolojik toksisite gelişenler hidrate edilmiştir. Radyoterapiye bağlı erken dönem yan etkiler 26 olguda gelişirken bunların tamamını derece I-II sistit ve diare oluşturmuştur. Tedaviye ara vermeyi gerektirecek toksisite ile karşılaşmamıştır. Geç radyoterapi komplikasyonları tedavi sonrası en erken 6. ayda değerlendirildiğinde 5 olguda (%12.8) vajinal stenoz, 3 olguda (%7.7) idrar inkontinansı, 1 olguda (%2.6) proktit ve 3 olguda (%7.7) vajinal stenozla birlikte proktit ile karşılaşmıştır. Tedaviye bağlı yan etkiler tablo 4-5'te gösterilmiştir. Olguların hiçbirinde derece III-IV toksisiteye rastlanmamıştır.

Tablo 4. Kemoterapi toksisitesi

	Sayı	%
Bulantı kusma	9	23.1
Hematolojik toksisite	9	23.1
Nefrolojik toksisite	11	28.2

Tablo 5. Radyoterapi toksisitesi

	Sayı	%
Erken yan etkiler (derece I-II)		
Diare	5	12.9
Sistit+diare	21	53.9
Geç yan etkiler (derece I-II)		
Vajinal stenoz	5	12.8
idrar inkontinansı	3	7.7
Proktit	1	2.6
Vajinal stenoz+proktit	3	7.7

## TARTIŞMA

Lokal ileri evre serviks kanserlerinde standart tedavi olan radyoterapi ile lokal kontrol oranları %35-90 arasında değişmekte yinelemelerin 2/3'ü radyoterapi sahasının içinde gelişmektedir (1,5,8). Radyoterapinin etkisini arttırmak amacıyla başlatılan eşzamanlı radyokemoterapinin uygulandığı 5 randomize çalışmanın erken sonuçları 1999 yılında yayınlanmış ve serviks kanserlerinde radyokemoterapi uygulamasının, özellikle de cisplatinin sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (3,5,8,11,12). Eş zamanlı radyokemoterapi uygulamalarının teorik olarak avantajları; her iki tedavi modelinin (radyoterapi-kemoterapi) uygulamasının geciktirmemesi, toplam tedavi süresinin kısalması ve tümör hücre repopülasyonunun azalmasıdır. Kemoterapi uygulaması ile radyasyonun indüklediği DNA hasarının tamiri önlenir, hücre siklusundaki tümör hücreleri rad-

yasyona duyarlı fazda toplanır, hücre siklusundaki çoğalmayan hücrelerde redistrübüsyon olur, radyasyona dirençli hipoksik hücrelerin sayısı azalır (1,4,9,13,14). Radyokemoterapi çalışmalarında en sık cisplatin, 5-FU, mitomisin C ve hidroksiüre kullanılmış ve cisplatin serviks kanseri için en etkili ajan olarak bulunmuştur. Rose ve arkadaşlarının (Gynecologic Oncology Group) lokal ileri serviks kanserli olgularda cisplatin temelli kemoteropatik ajanların kullanıldığı randomize çalışmasında, evre IIB-IVA 526 olgu 3 farklı tedavi koluna randomize edilmiştir. Birinci gruba haftalık cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup>) 6 kez; ikinci gruba cisplatin (50 mg/m<sup>2</sup>) 1. ve 29. günlerde ve 5-FU (4 gr/m<sup>2</sup>) 96 saatlik infüzyon 1. ve 29. günlerde ve oral hidroksiüre (2 gr/m<sup>2</sup>) 2 haftada bir; 3. gruba ise oral hidroksiüre (3 gr/m<sup>2</sup>) 2 haftada bir kez uygulanmıştır. Medyan takip süresinin 35 ay olduğu çalışmamızda cisplatin içeren her iki grupta hidroksiüre uygulanan gruba göre progresyonsuz ve genel sağkalım oranları yüksek bulunmuştur (p<0.001) (5). Morris ve arkadaşlarının faz 3 çalışmasında evre IIB-IVA serviks kanserli olgulardabir gruba yalnız eksternal ve intrakaviter radyoterapi, diğer gruba ise cisplatin ve 5-FU ile eşzamanlı radyoterapi uygulanmış, çalışma sonucunda radyokemoterapi uygulanan koldaki olgularda hastaliksız ve genel sağkalım oranlarının anlamlı olarak yükseldiği görülmüştür (12). Wong ve arkadaşlarının çalışmasında evre IIB-III serviks kanserli olgular yalnız radyoterapi, haftalık veya iki haftalık cisplatin ile eşzamanlı radyokemoterapi olacak şekilde 3 kola randomize edilmiştir. Cisplatin dozu bu çalışmada düşük tutulmuştur (25 mg/m<sup>2</sup>). Radyoterapi sonrası takiplerinde yalnız radyoterapi uygulanan grupta tedaviye yanıt oranları daha düşük bulunmuş, 42-72 ay arası takip edilen olgularda lokal kontrol ve sağkalım açısından fark saptanmamıştır (9).

Pearcey ve arkadaşlarının yalnız radikal radyoterapi ile eşzamanlı cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup>) ve radyoterapi uygulamasını karşılaştırdıkları evre IB-IVA 253 olgulu faz III çalışmada diğer 5 randomize çalışmanın sonuçlarından farklı olarak 82 aylık medyan takip sonucunda progresyonsuz sağkalımda, 3-5 yıllık sağkalım oranları arasında fark gözlenmemiştir (15). Ancak bu çalışmanın 2000 yılında bildirilen ilk sonuçları Lehman ve Thomas'ın makalesinde hasta seçim kriterleri, radyoterapi dozları, hemoglobin değerleri ve istatistiksel analizdeki hatalar yüzünden eleştirilmektedir (1).

Green ve arkadaşlarının metaanalizinde 1981 ve 2000 yılları arasında serviks kanserlerinde kemoradyoterapi ile ilgili 19 randomize çalışma (toplam 4580 olgu) ele alınmış ve kemoradyoterapinin genel ve hastaliksız sağkalımı uzattığı, hem lokal kontrolü, hem de uzak metastazları olumlu yönde etkilediği sonucuna varılmıştır (16). Medyan takip süresinin 20 ay olduğu çalışmamızda olgularımızın %97.4'ünde objektif yanıt elde edilmiştir.

Cisplatin düşük kemik iliği toksisitesi nedeniyle radyoterapi ile eşzamanlı kullanımda tercih edilen sistemik ajandır. Eşzamanlı radyokemoterapi çalışmalarında yan etkilerin başında hematolojik toksisite gelmektedir. "Gynecologic Oncology Group" çalışmasında olduğu gibi 2-3 ilaç kombinasyonu uygulamalarında derece 3-4 toksisite oranları yükselmektedir (5). Souhami ve arkadaşlarının çalışmasında serviks kanseri tanılı 50 olguya radyoterapi ile eş zamanlı cisplatin uygulaması yapılmış, yüksek cevap oranları yanısıra şiddetli geç gastrointestinal sistem toksisitesi ile karşılaşmış ancak belirlenen bu geç yan etki yüksek brakiterapi dozlarına bağlanmıştır (17). Sundferve arkadaşlarının neoadjuvan radyokemoterapi (5 FU-cisplatin) uyguladıkları 43 olgulu randomize çalışmada 8 olguda derece 3-4 mukozal toksisite gelişmiş, 1 olgu bu nedenle kemoterapiyi reddetmiştir. Yalnız radyoterapi gören grupta 1 olgu ince barsak obstrüksiyonu, radyokemoterapi gören 1 olgu ise rektum perforasyonu nedeniyle öpere edilmişler, biri yalnız radyoterapi, ikisi

radyokemoterapi grubunda olmak üzere toplam 3 olguda tedaviye bağlı ölümlerle karşılaşmıştır (6). Keys ve arkadaşlarının evre İD2 serviks kanserli olguları, yalnız radyoterapi ve radyoterapi ile birlikte cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup>) olarak randomize ettikleri çalışmada 183 olgu değerlendirilmeye alınmış, hematolojik toksisite birinci kolda 3, ikinci kolda 39 olguda; gastrointestinal toksisite birinci kolda 26, ikinci kolda 9 olguda gözlenmiştir. Derece 1-2 genitoüriner ve nörolojik yan etkiler kombine tedavi grubunda daha yüksek bulunmuş, geç yan etkiler için iki grup arasında fark saptanmamıştır (8). Otuzdokuz olgunun değerlendirildiği çalışmamızda en sık gastrointestinal yan etkilerle karşılaşmış olguların hiçbirinde erken ya da geç derece 3-4 toksisite görülmemiştir.

Sonuç olarak günümüzde ileri evre serviks kanserlerinde eşzamanlı radyokemoterapi uygulamaları yüksek yanıt oranları ve kabul edilebilir toksisitesi nedeniyle uygun olgularda tercih edilen tedavi yöntemidir.

#### KAYNAKLAR

1. Lehman M, Thomas G. Is concurrent chemotherapy and radiotherapy the new standart of çare for locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001, 11:87-99.
2. Tattersall M H N, Lorvidhaya V, Vootiprux V et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1995, 13: 444-451.
3. Peters WA, Liu PY, Barret RJ et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *Journal of Clinical Oncology* 2000, 18:1606-1613.
4. Rose PG. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation. *Semin Oncol* 1994, 21: 47-53.
5. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *The New England Journal of Medicine* 1999, 340:1144-1153.
6. Sundfer K, Trope CG, Hogberg T et al. Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. A randomized multicenter study of sequential cisplatin and 5-Fluorouracil and radiotherapy in advanced cervical carcinoma stage 3B and 4A. *Cancer* 1996, 77:2371-2378.
7. Shueng P-W, Hsu W-L, Jen Y-M et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy should not be a standart approach for locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998, 40:889-895.
8. Keys HM, Bundy BN, Frederick BS et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 1999, 340:1154-1161.
9. Wong LC, Ngan HYS, Cheung ANY et al. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1999, 17:2055-2060.
10. Robert KB, Urdaneta N, Vera R et al. Interim results of a randomized trial of mitomycin C as an adjunct to radical radiotherapy in the treatment of locally advanced squamous -celi carcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 2000, 90:206-223.
11. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L on behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000, 355; 949-955.
12. Morris M, Eifel PJ, J Lu et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *New England Journal of Medicine* 1999, 340:1137-1143.
13. Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes. A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999, 17:1339-1339.
14. Rockwell S. Concurrent chemoradiation in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990, 38: 446-451.
15. Pearsey R, Brundage M, Drovín P et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous celi cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20(4): 966-972.
16. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358 (9284): 781 -786.

17. Souhami L, Seymour R, Roman TN et al. Weekly cisplatin plus external beam raditherapy and high dose rate brachytherapy in patients locally advanced carcinoma of the cervix. *Int Radiat Biol Phys* 1993; 27:871-878.