

Lokal İleri Evre Serviks Kanserinde Tek Başına Radyoterapi İle Haftalık Sisplatin İle Eşzemenli Radyoterapi Uygulamasının Karşılaştırması

Berrin YALÇIN, Didem KARAÇETİN, Begüm ÖKTEN, Oktay İNCEKARA

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, FIGO evre IIB-IVA tanısı almış serviks kanserli hastalarda tek başına radyoterapi ve haftalık sisplatin ile birlikte uygulanan eşzamanlı kemoradyoterapinin etkinlikleri karşılaştırıldı.

Metod: Çalışma Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne Ocak 2003–Aralık 2006 tarihleri arasında başvuran, tamları patolojik olarak doğrulanmış, standart tedavi protokollerine uygun özellikler taşıyan 40 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Bu hastaların 20'sine konvansiyonel pelvik radyoterapi (50-60 Gy toplam doz, 1,8-2 Gy x 5 gün/hafta), eş zamanlı haftalık sisplatin 40 mg/m² (5 hafta boyunca) ve takiben intrakaviter brakiterapi (2000-2750 cGy A noktasına) uygulandı. Diğer 20 hastaya tek başına konvansiyonel 50-60 Gy pelvik radyoterapi ve takiben intrakaviter brakiterapi (2000-2750 cGy A noktasına) uygulandı. Radyoterapi Co-60 teleterapi ünitesinde gerçekleştirildi.

Sonuç: Belirtilen tedavi protokolleri sonrasında ortalama hastaliksiz sağkalım süresi kombine tedavi grubunda 48 ay (%71.85), tek başına radyoterapi grubunda ise 41 ay (%65.78) olarak bulundu. Ortalama genel sağkalım süresi, kombine tedavi grubunda 51,4 ay (78.25), tek başına radyoterapi grubunda ise 45,5 (%69.31) aydı.

Tümör evresi, tümör çapı ve pelvik nodal tutulumuna göre tek başına radyoterapi ya da eşzamanlı kemoradyoterapi uygulanmasına karar verilen iki grup arasında hastaliksiz sağkalım süresi ve genel sağkalım süresi yönünden anlamlı farklılık saptanmadı.

Tartışma: Lokal ileri evre serviks kanserlerinde eşzamanlı kemoradyoterapi uygulaması yüksek yanıt oranı ve kabul edilebilir toksisitesi nedeniyle uygun olgularda tercih edilmektedir. Bu çalışmada ise her iki tedavi yaklaşımı arasında anlamlı farklılık bulunmaması olasılıkla analiz edilen hasta sayısının azlığından kaynaklanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Uterin servikal tümörler, Sisplatin, Radyoterapi

SUMMARY

Comparison Between Radiotherapy Alone and Weekly Cisplatin and Concurrent Radiotherapy Application in Locally Advanced Cervix Cancer

Abstract: In this study, the management of patients with FIGO stage IIB-IVA cervical cancers using radiotherapy alone, and concurrent chemoradiotherapy and weekly cisplatin therapy were evaluated regarding their treatment efficacy. The study was conducted on 40 patients with FIGO stage IIB-IVA cervix cancer, administered to Şişli Etfal Research and Education Hospital, Department of Radiation Oncology between January 2003 and December 2006. All patients had pathological proof of their diseases. Twenty of these patients had conventional pelvic radiotherapy (50-60 Gy total, 1.8-2 Gy x 5 days/week), concurrent cisplatin treatment (40 mg/m²/week) during 5 weeks, followed by intracavitary brachytherapy (2000-2750 cGy to point A). Remaining 20 patients had conventional radiotherapy alone (50-60 Gy) followed by intracavitary brachytherapy (2000-2750 cGy to point A). The average disease free survival time was 48 months (71.85%) after combined therapy, and 41 months (65.78%) after radiotherapy alone. The average overall survival time was 51.4 months (78.25%) in combined therapy, and 45.5 months (69.31%) in radiotherapy alone. There was no significant difference between two treatment options regarding disease free survival period and overall survival time. Concurrent chemoradiotherapy is preferred in selected patients due to the high response rate and acceptable toxicity. However, we have not and difference between concurrent radiotherapy or radiotherapy alone regarding survival times, possibly due to statistical inadequacy of the number of our patients.

Key Words: Uterine cervical neoplasms, Cisplatin, Radiotherapy

GİRİŞ

Çalışmada birincil amaç, lokal ileri serviks kanserinde tek başına radyoterapi ile sisplatinle eş zamanlı kemoradyoterapi uygulamasının karşılaştırılmasında hastaliksiz sağkalım süresi ve genel sağkalım süresini karşılaştırmaktır. İkincil amaç, her iki koldaki tedavi grubunda tedavi ile ilişkili toksisitenin belgelenmesiydi.

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul

Kliniğimizde Ocak 2003 ve Aralık 2006 tarihleri arasında FIGO evrelendirme sistemine göre evre IIB-IVA serviks kanseri tanısı almış hastaya, eşzamanlı haftalık sisplatin bazı kemoterapinin radyoterapiye eklenmesinin katkısını araştıran bir çalışma yürüttük. Protokole uygun olarak tedaviye alınan 40'nın 20'sine tek başına radyoterapi, 20'sine haftalık sisplatin uygulaması ile eşzamanlı radyoterapi alan hastaların sonuçları Ekim 2008 tarihinde değerlendirmeye alındı.

Hasta özellikleri

Uygunluk kriterleri arasında hastaların 18 yaş ve üzerinde ve Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırılmasına göre histolojik olarak doğrulanmış FIGO evre IIB-IVA serviks kanseri tanısı almış olmaları yer alıyordu. Tedavi öncesi tüm hastaların fizik ve jinekolojik muayeneleri yapılarak, akciğer grafisi, abdominopelvik tomografi sonuçları ve klinik evreleri belirlendi. Diğer uygunluk kriterleri, performans durumu radyoterapiyi tolere edebilecek ECOG O-2 düzeyinde olan hastalar olması idi, hematolojik değerlerinin normal olması (hemoglobün düzeyinin 10gr/dL, mutlak nötrofil sayısı 1500/mL ve trombosit sayısının 100.000/mL), böbrek fonksiyonunun normal olması (serum kreatinin düzeyi 1.5 mg/dL) ve karaciğer fonksiyonlarının normal olması (bilirubin laboratuvar normalinin üst limitinin 1.5 katında az, AST laboratuvar normalinin üst limitinin 2.5 katı az) idi. Malign olmayan sistemik hastalık ya da akut enfeksiyon nedeniyle tıbbi durumu kötü olan hastalar çalışmaya uygun kabul edilmedi.

Çalışma Tasarımı

Çalışmaya alınmaya uygun olan hastalar ya tek başına radyoterapi ya da sisplatin ile eşzamanlı radyoterapi almak üzere randomize edildi. Eksternal radyoterapi günlük 1.8-2 Gy'lik fraksiyonlarda pelvise 50-50.4Gy olarak verildi, parametrijal tutulumu olanlarda orta hat koruması ile toplam 60Gyradyoterapi uygulandı. Tüm hastaların tedavisinde ön-arka iki alan ya da iki lateral alan (box tekniği) eklenmesi ile eksternal radyoterapisi yapıldı. İntrakaviter brakiterapi uygulaması için 4 hastada A noktasına 6 Gy olacak şekilde birer hafta ara ile 5 fraksiyonda 2750 cGy, 27 hastaya da 3 fraksiyonda 2000 cGy verildi. 9 hasta intrakaviter brakiterapi uygulaması için uygun görüldü.

Sisplatinle eşzamanlı radyoterapi tedavisi grubuna randomize edilen hastalar 40 mgr/m₂ haftalık sisplatin uygulanmış. Median sisplatin uygulaması beş haftadır. Tüm hastaların haftalık lökosit, nötrofil, trombosit üre ve kreatinin değerleri kontrol edilmiş, lökosit 2500/mm altında, kreatinin 1.2 mg/dl'nin üzerinde ise kemoterapiye ara verilmiş, hidrasyon sonrası tekrarlayan tetkiklerde patoloji saptanmadığında uygulama yeniden planlanmış, değerleri düzelmeyen hastaların kemoterapileri sonlandırılmıştır.

Hastalar radyoterapi sırasında toksisite açısından haftada bir

kez değerlendirildi. Hemogram ve kan biyokimyası haftalık olarak yapıldı.

Radyoterapi sırasında, yan etkiler RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) toksisite kriterlerine göre değerlendirildi.

Tedavi tamamlandıktan sonra tüm hastalar 1 ay sonra tedavi komplikasyonu ve tedavi cevabı için jinekolojik muayeneleri, akciğer grafileri ve abdominopelvik tomografi'leri istenerek değerlendirildi. İlk yılda her iki ayda bir, daha sonra altı ayda bir değerlendirimşlerdir. Hastalar radyoterapi'ye bağlı oluşan komplikasyonların şiddetine göre (genellikle grad 2-3 toksisiteler için) tedaviye ara verildi

İstatistikler Analizler

Başlıca hedefler, hastalıksız sağkalım süresi ve genel sağkalım süresini değerlendirmektir. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Survi analizleri için Kaplan Meier Survi analizi; karşılaştırmalarında ise Log Rank testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Olguların yaşları 29 ile 83 yaş arasında değişmekte olup ortalama yaş 49,50'dür. Tümör boyutları 2,5 cm ile 8 cm arasında değişmekte olup ortalama 4,82 cm olarak saptandı. Olguların hastalıksız sağkalım süreleri 6 ay ile 61 ay arasında değişmekte olup ortalama 27,92 aydır. Toplam sağkalım süresi 3 ay ile 61 aya arasında değişmekte olup ortalama 30,57'dir. Genel sağkalım süre ise 6 ay ile 5 yıl arasında değişmekte olup ortalama 2,71 yıldır.

RT alan grubun yaş ortalaması 52,20; CCRT alan grubun yaş ortalaması ise 46,80'dir.

Performans skorlarının gruplara göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p<0,05). Performans skorunun 1 olan olguların RT alan gruptaki oran-

ları CCRT grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır.

RT ve CCRT gruplarının histolojilere göre dağılımları arasında farklılık yoktur.

Tümör boyutları RT ve CCRT gruplarına göre farklılık yoktur. (Tablo-1)

Tablo 1: Hasta özellikleri

Grup			
RT		CCRT	
Ort		Ort	
Yaş		52,20	46,80
n (%)		n (%)	
Yaş	< 44 yaş	8 (%40,0)	11 (%55,0)
	45 - 69 yaş	10 (%50,0)	9 (%45,0)
	> 70 yaş	2 (%10,0)	0 (%0,0)
Performans durumu	0	10 (%50,0)	18 (%90,0)
	1	9 (%45,0)	2 (%10,0)
	2	1 (%5,0)	0 (%0,0)
Histoloji	Skvamöz hücreli	19 (%95,0)	18 (%90,0)
	Adenoskuamöz	1 (%5,0)	0 (%0,0)
	Adenokarsinom	0 (%0,0)	2 (%10,0)
Tümör boy	> 4 cm	16 (%80,0)	15 (%75,0)
	< 4 cm	4 (%20,0)	5 (%25,0)

RT ve CCRT gruplarının evrelere göre dağılımları arasında farklılık yoktur.

Parametrial tutulum oranları RT ve CCRT gruplarına göre farklılık yoktur.

Pelvik nodal tutulum oranı CCRT olgularında RT grubundan daha yüksek bulunmasına rağmen gruplar arasında farklılık görülmemektedir. Servikal stromal invazyon ve lenfovasküler invazyon görülme oranları gruplara göre farklılık görülmemektedir. (Tablo-2)

Tablo 2: Hasta özellikleri

Grup			
RT		CCRT	
n (%)		n (%)	
Evre	II B	15 (%75,0)	16 (%80,0)
	III A	1 (%5,0)	1 (%5,0)
	III B	3 (%15,0)	2 (%10,0)
	IV A	1 (%5,0)	1 (%5,0)
Parametrial tutulum		4 (%20,0)	3(%15,0)
Pelvik nodal tutulum		9 (%45,0)	11 (%55,0)
Servikal stromal invazyon		18 (%90,0)	19 (%95,0)
Lenfovasküler invazyon		5 (%25,0)	6 (%30,0)

Tablo 3: Geç yan etkilerin gruplara göre değerlendirilmesi

Grup		
RT		CCRT
n (%)		n (%)
Radyasyon proktiti	1 (%5,0)	1 (%5,0)
Radyasyon sistiti	0 (%0,0)	2 (%10,0)
Alt bacak ödemi	1 (%5,0)	3 (%15,0)
Üretral stenoz	1 (%5,0)	2 (%10,0)
Servikal darlık	2 (%10,0)	2 (%10,0)
Fistül	4 (%20,0)	3 (%15,0)

Radyasyon proktiti görülme oranları gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$); Radyasyon sistiti görülme oranları da gruplara göre istatistikî olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Alt bacak ödemi, üretral stenoz, servikal darlık ve fistül görülme oranları RT ve CCRT gruplarına göre istatistikî olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). (Tablo-3)

Nüks olan radyoterapi grubundaki 4 hastadan, 1 hastaya lokal nüks nedeni ile cerrahi uygulanmış, 1 hastaya ikinci seri radyoterapi yapılmış, kalan 2 hastaya da kurtarma kemoterapisi yapılırken, sisplatin ile eşzamanlı radyoterapi alan hastaların 3 tanesine kurtarma kemoterapisi yapılmıştır.

Her iki kolda da kemik metastazı görülen 1'er hastaya paly-

atif radyoterapi yapılırken, solid organ metastazları için kurtarma kemoterapisi uygulanmıştır (Metastazlar en sık kemik, akciğer ve beyinde görülmüştür).

Progrese olan radyoterapi grubundan 1 hastaya, sisplatinle eşzamanlı radyoterapi alan gruptan da 2 hastaya ikinci bir cerrahi uygulanmıştır. (Tablo-4)

Tablo 4: Grupların nüks, metastaz ve progresyona göre değerlendirilmesi

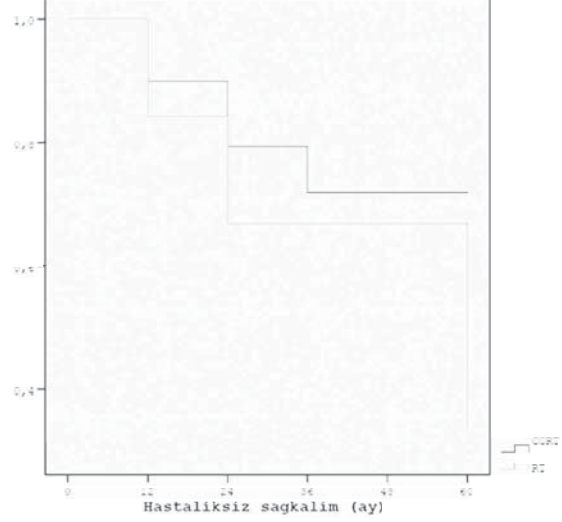
Grup		†p	
RT		CCRT	
n (%)		n (%)	
Nüks	4 (%20,0)	3 (%15,0)	1,000
Metastaz	3 (%15,0)	2 (%10,0)	0,695
Progresyon	7 (%35,0)	5 (%25,0)	0,490

RT grubunda %20; CCRT grubunda ise %15 oranında nüks görülmekte olup grupların nüks görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0,05).

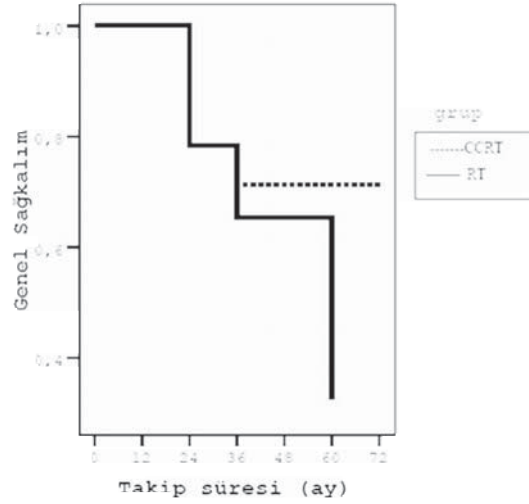
RT grubunda %15; CCRT grubunda ise %10 oranında metastaz görülmekte olup grupların metastaz görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0,05).

Nüks ve metastaz görülen olguları progresyonlu olarak kabul ederek yapılan değerlendirmede; RT grubunda %35; CCRT grubunda ise %25 oranında progresyon görülmekte olup grupların progresyon görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0,05).

CCRT tedavisi olanlarda 2 yıllık hastaliksiz sağkalım oranı %71,84 ± %10,99; bu grupta 15 hastanın (%75,0) yaşadığı, 5 hastanın progrese olduğu, ortalama sağkalım süresinin ise 48,83 ay olduğu anlaşıldı. RT olanlarda ise 2 yıllık hastaliksiz sağkalım oranı %66,78 ± %11,14; bu grupta 13 hastanın (%65,0) yaşadığı, 7 progrese olduğu gözlemlendiği, ortalama sağkalım süresinin ise 41,26 ay olduğu anlaşıldı. Tedavi şekillerine hastaliksiz sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılık görülmemektedir (Log rank: 0,517; p: 0,472; p>0,05). (şekil 1-2)



Şekil 1: Hastaliksiz Sağkalım



Şekil 2: Genel Sağkalım

TARTIŞMA

Serviks kanseri, dünya genelinde kadınlarda görülen ikinci en sık kanserdir ve gelişmekte olan ülkelerin büyük bir kısmında kansere bağlı kadın ölümlerinin en başta gelen nedenidir. 2000 'li yıllara kadar 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 (1-3). Radyoterapinin etkisini arttırmak amacıyla başlatılan eş zamanlı kemoradyoterapinin uygulandığı beş randomize çalışmanın sonuçları yayınlanmış ve serviks kanserlerinde kemoradyoterapinin uygulamasının, özellikle sisplatinin sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (4-7). Eş zamanlı kemoradyoterapi uygulamalarının teorik olarak avantajları; radyoduyarlılığın artırılması ve tümör hücre repopülasyonunun azalmasıdır. Kemoterapi uygulaması ile radyasyonun indüklediği DNA hasarının tamiri önlenir, hücre döngüsündeki tümör hücreleri radyasyona duyarlı fazda toplanır, hücre döngüsündeki çoğalmayan hücrelerde yeniden dağılım meydana gelir, radyasyona dirençli hipoksik hücrelerin sayısı azalır (8-11).

Kemoradyoterapi çalışmalarında en sık sisplatin, 5-FU, mitomisin C ve hidroksiüre kullanılmış ve sisplatin serviks kanseri için en etkili ajan olarak bulunmuştur (7,12).

Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun (GOG 85) yapmış olduğu çalışmada lokal ileri evre IIB-IVA 368 serviks kanserli hasta 1986-1990 yılları arasında değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna eksternal pelvik radyoterapi ile 2 haftada bir 80mg/kg hidroksiüre uygulanmış, diğer gruba ise eksternal pelvik radyoterapi ile sisplatin 50mg/m², radyoterapinin 1. ve 29. gününde ve 5-Fluorourasil 1000 mg/m²/ 24 saat'lik infüzyonla radyoterapinin 2.-5 günleri ile 29.-33. günlerinde uygulanmıştır. Sisplatin ile 5-Fluorourasil alan kolda 5 yıllık yaşam oranı %62, hidroksiüre ile radyoterapi uygulanan kolda %50 olarak bulunmuştur. Toksisitenin oranlarına bakıldığında akut gastrointestinal toksisitenin sisplatin/5-Fluorourasil uygulanan kolda daha yüksek olarak bulunmuştur (13).

Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun lokal ileri serviks kanserli olgularda sisplatin temelli kemoterapötik ajanların kullanıldığı randomize çalışmasında, evre IIB-IVA arası 526 olgu 3 farklı kola randomize edilmiştir. Birinci gruba haftalık sisplatin (40 mg/m² - 6 kez); ikinci gruba sisplatin (50 mg/m²) 1. ve 29. günlerde ve 5-FU (4 gr/m²) 96 saatlik infüzyon, 1. ve 29. günlerde, oral hidroksiüre (2 gr/m²) 2 haftada bir;

üçüncü gruba ise oral hidroksiüre (3 gr/m²) 2 haftada bir uygulanmıştır. Ortalama takip süresinin 35 ay olduğu çalışmada sisplatin içeren her iki grupta hidroksiüre uygulanan gruba göre progresyonsuz ve genel sağkalım oranları yüksek bulunmuştur (GOG 120) (p<0.01) (8).

Radyoterapi Onkoloji Grubunun (RTOG 90-01) faz III

çalışmasında evre IB-IVA serviks kanserli olgularda bir gruba yalnız eksternal ve intrakaviter radyoterapi, diğer gruba ise sisplatin ve 5-FU ile eşzamanlı radyoterapi uygulanmış, çalışma sonucunda kemoradyoterapi uygulanan koldaki olgularda hastaliksız ve genel sağkalım oranlarının anlamlı olarak yükseldiği görülmüştür (8).

Wong ve ark. 3 kola randomize edilmiş bir çalışma yapmış, bu çalışmada evre IIB-III serviks kanserli hastalar haftalık sisplatin ile eşzamanlı kemoradyoterapi veya sadece radyoterapi almışlardır. Sisplatin dozu 25 mg/m² olarak belirlenmiştir. Takiplerde sisplatin uygulanan gruplarda tedaviye yanıt oranları yalnız radyoterapi uygulananlara oranla daha yüksek bulunmuşken 42. ve 72. aylar arası takip edilen olgularda lokal kontrol ve sağkalım açısından bir fark bulunmamıştır (11).

Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun (GOG 123) 1992-1997 yılları arasında yapmış olduğu 369 hastayı kapsayan bir faz III randomize çalışmada tek başına radyoterapi ve sonrasında histerektomi veya radyoterapi ile eşzamanlı sisplatin uygulaması sonrasında histerektomi yapılmış. Haftalık olarak 40mg/m² sisplatin uygulanmış. 36 aylık takip süresi sonunda eşzamanlı haftalık sisplatin alan hastalarda tek başına radyoterapi alan gruba oranla pelvik kontrolün, hastaliksız geçen sürenin ve genel yaşam süresinin artmış olduğu belirlenmiştir. 3 yıllık yaşam oranları ise kemoradyoterapi alanlarda %83, tek başına radyoterapi alanlarda %74 olarak belirlenmiştir.

1991-1996 yılları arasında yapılmış olan İntergrup protokol 107 (GOG 109/RTOG 91-12/SWOG 8797) çalışmasında evre IA2, IB, veya IIA serviks kanserli 243 hasta çalışmaya dahil edilmiş bir gruba histerektomi ile pelvik lenfadenektomi sonrasında radyoterapi yapılırken diğer gruba histerektomi ve pelvik lenfadenektomi sonrasında radyoterapi ile eş zamanlı sisplatin (70mg/m²) ve 5-FU (1000 mg/m²/gün) (1, 22, 43, 64. günlerde) verilmiş. 42 aylık takip süresi sonunda kombine tedavi alan gruptaki genel yaşam süreleri ve hastaliksız geçen sürenin tek başına radyoterapi alan gruba oranla arttığı gözlenmiştir. Hesaplanmış 4 yıllık genel yaşam oranları kemoradyoterapi grubunda %81, radyoterapi grubunda %71 olarak belirlenmiştir (14).

Kanada Ulusal Kanser Enstitüsünün (NCIC) 1991-1996 yılları arasında yapmış olduğu ve 253 evre IIB-IVA hastayı dahil ettiği faz III çalışmasında radikal radyoterapi ile eşzamanlı sisplatin (40mg/m²) ve tek başına radyoterapi

sonuçları karşılaştırılmıştır. Diğer 5 çalışmanın aksine 82 aylık ortalama takip süresinin sonunda progresyonsuz sağkalım ve 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları açısından belirgin bir fark gözlenmemiştir (6).

Son olarak 2008 yılında yayınlanan 18 randomize çalışmayı kapsayan meta-analiz sonucunda, serviks kanserinde kemoradyoterapi uygulanmasından sonra adjuvan kemoterapi uygulamasının toplam sağkalım süresine büyük bir katkı sağladığı gösterilmiştir. Aynı zamanda sisplatin bazlı kemoradyoterapi uygulamaları ile sisplatin bazlı olmayan kemoradyoterapi uygulamalarında lokal ve uzak yinelemeleri azalttığı, hastaliksız ve genel sağkalım sürelerini arttırdığı bulunmuştur (10,15).

Sisplatin düşük kemik iliği toksisitesi nedeniyle radyoterapiye eşzamanlı kullanımda tercih edilen sistemik ajandır. Eşzamanlı kemoradyoterapi çalışmalarında yan etkilerin başında hematolojik toksisite gelmektedir. Jinekolojik Onkoloji Grup (GOG) çalışmasında olduğu gibi, iki ya da daha fazla ilaç kombinasyonunun uygulamalarında toksisite oranı artmakta III. ve IV. derecelerden toksisite görülmektedir (7). Souhami ve arkadaşlarının çalışmasında serviks kanseri tanısı ile 50 olguya radyoterapi ile eşzamanlı sisplatin uygulaması yapılmış, yüksek cevap oranlarının yanı sıra şiddetli geç gastrointestinal sistem toksisitesi ile karşılaşılmış ancak belirlenen bu geç yan etki yüksek brakiterapi dozlarına bağlanmıştır (12). Sundfer ve arkadaşlarının neoadjuvan kemoradyoterapi (5-FU-sisplatin) uyguladıkları 43 olgulu randomize çalışmada 8 olguda III. ve IV. derecelerden mukozal toksisite gelişmiştir. Yalnız radyoterapi gören grupta 1 olguda ince barsak obstrüksiyonu, kemoradyoterapi gören 1 olguda ise rektum perforasyonu nedeniyle opere edilmişler, 1'i yalnız radyoterapi, 2'si kemoradyoterapi grubunda olmak üzere toplam 3 olguda tedaviye bağlı ölümler karşılaşılmıştır (14). Keys ve arkadaşlarının Evre IB2 serviks kanserli olgularda yalnız radyoterapi ve radyoterapi ile eşzamanlı sisplatin (40 mg/m²) olarak randomize ettikleri çalışmada 183 olgu değerlendirmeye alınmış, hematolojik toksisite birinci kolda 3, ikinci kolda 39; gastrointestinal toksisite birinci kolda 26, ikinci kolda 9 olguda gözlenmiştir. I. ve II. derece genitoüriner yan etkiler kombine tedavi grubunda daha yüksek bulunmuş, geç yan etkiler için iki grup arasında fark saptanmamıştır (3).

Bizim yapmış olduğumuz ve 40 olgunun dahil edildiği FIGO evre IIB-IVA lokal ileri evre serviks kanserli hastaların

40mg/m² dozunda haftalık sisplatin ile eşzamanlı radyoterapi uygulanan olguları erken yanıt oranları, lokal kontrol açısından değerlendirdiğimizde sonuçlarımızın NCIC çalışması ile benzer sonuçlar verdiği görülmüştür.

Bizim çalışmamızda, sisplatin ile eşzamanlı radyoterapinin kombine olarak uygulandığı hasta grubunda, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım için tek başına radyoterapi uygulanmasının istatistiki olarak anlamlı olmadığına dair sonuçlar gösterilmiştir. Ortalama hastaliksız sağkalım sisplatin ile kombine tedavi grubunda 48 ay (%71.85), tek başına radyoterapi grubunda ise 41 ay (%65.78) olduğu görülmüştür. Ortalama genel sağkalım süresi sisplatin ile kombine tedavi grubunda 51.4 ay (%78.25), tek başına radyoterapi grubunda 45.5 ay (%69.31) olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda prognostik faktörlere göre değerlendirmelerimizi evre, tümör çapı ve pelvik nodal tutulum için yapmış bulunmaktayız. Sonuçlarımızda evre, tümör çapı ve pelvik nodal tutulum için CCRT kolunda hem hastaliksız sağkalım süreleri hem de genel sağkalım süreleri, RT koluna göre daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmayan sonuçlar elde edilmiştir.

Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde ise, en sık hematolojik yan etkiler görülürken geç yan etkiler açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Keys ve arkadaşlarının yapmış olduğu toksisite ile ilgili sonuçlara benzer sonuçlar elde edilmiştir.

CCRT kolunda RT koluna göre hastaliksız ve genel sağkalım süreleri ile nüks ve metastaz gelişimi arasındaki sürenin daha uzun olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmamasının en önemli nedeninin hasta sayısının az olmasından kaynaklandığını düşündük.

Sonuç olarak, günümüzde lokal ileri evre serviks kanserlerinde kemoradyoterapi uygulamalarının yüksek yanıt oranları sağladığı, tek başına radyoterapiye kıyasla genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım açısından daha üstün olduğu; kabul edilebilir toksisite nedeniyle uygun olgularda tercih edilen tedavi yöntemi olduğu kabul görmektedir

KAYNAKLAR

1. **Lehman M, Thomas G.** Is concurrent chemotherapy the new standart of care for advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 (2): 87-99.
 2. **Rose PG, Bundy BN, Watkins EB.** Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *New Engl J Med* 1999; 340 (4): 1144-53.
 3. **Keys HM, Bundy BN, Frederick BS.** Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *New Engl J Med* 1999; 340: 1154-64 .
 4. **Tezcan S, Kahraman K.** Erken Evre Serviks Kanserinde Tedavi (Derleme) Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics 2008; 1 (4): 66-74
 5. **Peters WA, Liu PY, Barret RJ.** Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk earlystage cancer of risk. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18 (5):1606-13 .
 6. **Pearsey R, Brundage M, Drovin P.** Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20 (4): 966-72.
 7. **Rose PG.** Localy advanced cervical carcinoma the role of chemoradiation. *Semin Oncol* 1994, 21: 47-53
 8. **Whitney CW, Sause W, Bundy BN.** 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 (5): 1334-5.
 9. **Rockwell S.** Concurrent chemoradiation in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 38 (4): 446-51.
 10. **Whitney CW, Sause W, Bundy BN.** Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxurea as an adjunct to radiation therapy in stage 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 (5):1339-48,
 11. **Wong LC, Ngan HYS, Cheung A.** Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17 (7): 2055-60.
 12. **Anderson MD, Wharton JT, Delclos L.** Pallative radiotherapy for ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13 (1): 17-21.
 13. **Sundfer K, Trope CG, Hogberg T.** Radiotherapy and neoadjuvan chemotherapy for cervical carcinoma. A randomized multicenter study of sequential cisplatin and 5-Flourouracil and radiotherapy in advanced cervical carcinoma stage 3B and 4A. *Cancer* 1996; 77 (1): 2371-8.
 14. **Robert KB, Urdaneta N, Vera R.** Interim results of a randomized trial of mitomycin-C as an adjunct to radical radiotherapy in the treatment of locally advanced squamoz cell carcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 2000; 90 (4): 206-23 .
 - 15 **Morris M, Eifel PJ, J Lu.** Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer.*New England Journal of Medicine* 1999; 340 (15): 1137-43.
-