

# Profil Efek Toksisitas Hematologi *Concurrent Chemoradiation Therapy* (CCRT) dengan Kombinasi Cisplatin dan 5-Fluorouracil pada Pasien Kanker Serviks Stadium IIB – IVA

Farid Nurdiansyah<sup>1</sup>, Heru Pradjatmo<sup>2</sup>, Rukmono Siswihanto<sup>3</sup>

<sup>1</sup>PPDS 1 Obstetri dan Ginekologi FKMK UGM

<sup>2,3</sup>Departemen Obstetri dan Ginekologi FKMK UGM

Korespondensi: farid.nurdiansyah90@gmail.com

Submisi: 11 Desember 2025; Revisi: 05 Januari 2026; Penerimaan: 05 Januari 2026

## ABSTRACT

**Background:** Concurrent chemoradiation therapy (CCRT) is the standard treatment for stage IIB–IVA cervical cancer. It involves administering either cisplatin alone or a combination of drugs, such as cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU), simultaneously with radiation therapy. Monitoring for hematologic toxicity is essential during chemotherapy. Such toxicity can affect treatment continuity and delay subsequent chemotherapy cycles.

**Objective:** To determine the hematological toxicity profile of CCRT with a combination of cisplatin and 5-FU in stage IIB – IVA cervical cancer patients.

**Methods:** This study used a descriptive observational study with subjects being patients first diagnosed with cervical cancer between January 2018 and March 2021. Thirty-one patients received chemotherapy with 5-Fluorouracil 500 mg followed by cisplatin 70 mg, combined with External Beam Radiation Therapy (EBRT). Chemotherapy was administered weekly, with a maximum of six cycles during CCRT. Patients received radiation therapy in the form of EBRT for five days each week, followed by brachytherapy.

**Results:** From the univariate analysis, it was found that of the 31 patients, most were aged  $\geq 50$  years with parity  $\geq 3$ , histopathological results of SCC were moderately - poorly differentiated and stage II B - III A. Almost the majority of patients experienced grade 1 hematological toxicity (anemia 51.6%, leukopenia 22.6%, thrombocytopenia 12%). Meanwhile, those who experienced neutropenic toxicity were mostly grade 2 (9.7%).

**Conclusion:** CCRT with a regimen of cisplatin plus 5-fluorouracil has a risk of hematological toxic effects in the form of anemia, leukopenia, thrombocytopenia, and neutropenia with varying degrees of toxicity.

**Keywords:** CCRT, cisplatin, 5 – fluorouracil (5-FU)

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Terapi kemoradiasi bersamaan (CCRT) merupakan pengobatan standar untuk kanker serviks stadium IIB–IVA, terapi kemoradiasi konkuren (CCRT) biasanya menggunakan cisplatin saja atau kombinasi cisplatin dan 5-fluorourasil (5-FU) yang diberikan bersamaan dengan radioterapi. Selama kemoterapi, penting untuk memantau dampak toksisitas hematologi. Efek toksisitas hematologi yang disebabkan oleh kemoterapi dapat memengaruhi kelancaran terapi dan bahkan dapat menyebabkan siklus kemoterapi berikutnya tertunda.

**Tujuan:** untuk menentukan gambaran toksisitas hematologi yang disebabkan oleh CCRT dengan kombinasi cisplatin dan 5-FU pada pasien dengan kanker serviks stadium IIB–IVA.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan studi observasi deskriptif dengan subjek penelitian adalah pasien yang didiagnosis kanker serviks pertama kali pada periode Januari tahun 2018 sampai dengan Maret 2021. Sejumlah 31 pasien mendapatkan kemoterapi 5-Fluorouracil 500 mg dilanjutkan cisplatin 70 mg yang diberikan bersamaan dengan *External Beam Radiation Therapy* (EBRT). Kemoterapi diberikan setiap minggu, maksimal 6 kali siklus selama CCRT. Pasien mendapat terapi radiasi berupa EBRT selama 5 hari setiap minggu kemudian dilanjutkan dengan brakiterapi.

**Hasil:** Dari analisis univariat didapatkan bahwa dari 31 pasien didapatkan sebagian besar berusia  $\geq 50$  tahun dengan paritas  $\geq 3$ , hasil histopatologi SCC derajat differensiasi sedang – buruk dan stadium II B - III A. Hampir mayoritas pasien mengalami toksisitas hematologi derajat 1 (anemia 51,6%, leukopenia 22,6%, trombositopenia 12%). Sedangkan yang mengalami toksisitas neutropenia sebagian besar derajat 2 (9,7%).

**Kesimpulan:** CCRT dengan regimen cisplatin ditambah 5-fluorouracil memiliki risiko efek toksisitas hematologi berupa anemia, leukopenia, trombositopenia, dan neutropenia dengan derajat toksisitas masing – masing berbeda.

**Kata kunci:** CCRT, cisplatin, 5 – fluorouracil (5-FU)

## PENDAHULUAN

Berdasarkan data GLOBOCAN 2018, kanker serviks merupakan jenis kanker yang sering terdiagnosis dan penyebab kematian urutan keempat pada wanita. Sekitar 570.000 kasus baru dan 311.000 kematian akibat penyakit ini diperkirakan terjadi setiap tahun di seluruh dunia pada tahun 2018, dengan lebih dari 85% kasus terjadi di negara-negara berkembang.<sup>1</sup>

Di kawasan Afrika timur, barat, tengah, dan selatan, kanker serviks merupakan penyebab utama kematian akibat kanker pada perempuan. Angka kejadian tertinggi diperkirakan terjadi di Eswatini, Afrika Selatan, di mana sekitar 6,5% perempuan diprediksi akan mengalami kanker serviks sebelum usia 75 tahun. Lebih dari sepertiga kasus kanker serviks di dunia terjadi di China dan India, masing-masing dengan sekitar 106.000 kasus dan 97.000 kasus di India, serta 48.000 kematian dan 60.000 kematian di masing-masing negara.<sup>2</sup>

Di Indonesia, kanker serviks menduduki urutan kedua penyebab kanker pada wanita usia 15 – 44 tahun dan penyebab kematian kanker pada wanita<sup>3</sup>. Sekitar 32.468 kasus baru terdiagnosis setiap tahunnya.<sup>4</sup>

*Concurrent Chemoradiation Therapy* (CCRT) merupakan terapi standar untuk pasien dengan kanker serviks stadium lanjut lokal (*locally advanced cervical cancer*) yaitu stadium IIB – IVA. CCRT merupakan jenis terapi dimana kemoterapi diberikan bersamaan dengan terapi radiasi. Kemoterapi berfungsi sebagai *radiosensitizer* yang meningkatkan aktivitas radiasi dan sebagai sitotoksin langsung ke sel tumor lokal dan metastasis jauh subklinis di luar area radiasi. CCRT akan meningkatkan hasil kelangsungan hidup dibandingkan dengan terapi radiasi saja dengan tingkat kelangsungan hidup secara keseluruhan mulai dari 60% hingga 65%<sup>5,6</sup>.

Beberapa penelitian telah membandingkan efikasi CCRT dengan 2 agen kemoterapi dan CCRT dengan agen tunggal platinum. Penelitian metanalisis sistemik review oleh Ma dkk menyebutkan bahwa konkuren radioterapi dengan kemoterapi ganda berbasis platinum meningkatkan *overall survival* secara signifikan. Hal ini sesuai dengan penelitian Nedovic dkk dan Kim dkk. Sedangkan penelitian kohort retrospektif oleh Kong dkk menyebutkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik *overall*

*survival* antara kelompok yang diberikan kombinasi kemoterapi dan kelompok yang diberikan cisplatin saja<sup>7,8,9,10</sup>.

Efek toksisitas kombinasi kemoterapi pada CCRT cenderung memberikan efek toksik yang lebih daripada agen tunggal kemoterapi, seperti muntah derajat 3 atau 4, toksisitas hematologi akut derajat 3 atau 4, dan toksisitas sistem urinaria<sup>7,10</sup>.

Toksitas hematologi yang disebabkan oleh kemoterapi akan berdampak pada penundaan siklus kemoterapi berikutnya dan pasien memerlukan perbaikan kondisi umum untuk memenuhi syarat mendapatkan kemoterapi di siklus berikutnya. Di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta terdapat 2 regimen CCRT pada pasien kanker serviks stadium IIB – IVA yaitu CCRT dengan regimen kemoterapi cisplatin dan CCRT dengan kombinasi regimen kemoterapi cisplatin ditambah 5-fluorouracil (5-FU).

## METODE

Penelitian ini menggunakan metode studi observasi deskriptif dengan subjek penelitian adalah pasien yang didiagnosis kanker serviks pertama kali pada periode Januari tahun 2018 sampai dengan Maret 2021 kemudian diikuti selama mendapatkan terapi CCRT di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Penelitian ini dimulai setelah mendapatkan ijin dari Komite Etik kemudian subjek penelitian diambil dengan menggunakan data sekunder dari Instalasi Rekam Medik RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Kriteria inklusi yaitu penderita kanker serviks stadium IIB – IVA dengan hasil jenis histopatologi terlampir dan merupakan kasus baru sejak masa awal studi, penderita kanker serviks stadium IIB – IVA yang mendapatkan terapi CCRT dengan kombinasi cisplatin dan 5-fluorouracil di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta serta data rekam medik lengkap. Kriteria eksklusi yaitu penderita kanker serviks stadium IIB – IVA yang sudah mendapat terapi sebelum masa awal studi, penderita kanker serviks yang mendapatkan *neoadjuvant* dan menjalani operasi, serta apabila terdapat penundaan pemberian radiasi selama CCRT, maka dikategorikan sebagai *drop out*.

Pasien yang sudah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi mendapatkan kemoterapi yang diberikan bersamaan dengan *External Beam Radiation Therapy* (EBRT), pasien mendapatkan kemoterapi 5-Fluorouracil 500 mg dilanjutkan cisplatin 70 mg. Sebelum dimulai kemoterapi, pasien diberikan hidrasi NaCl 0,9% 500 ml, injeksi deksametason 10 mg/iv, dan injeksi ondansetron

8 mg/iv. Setelah kemoterapi, pasien diberikan hidrasi NaCl 0,9% 500 ml dan injeksi ondansentron 8 mg/iv. Kemoterapi diberikan setiap minggu, maksimal 6 kali siklus selama CCRT.

Pasien mendapat terapi radiasi berupa EBRT selama 5 hari setiap minggu kemudian dilanjutkan dengan brakiterapi. Dosis EBRT setiap radiasi adalah 2 Gy dengan total siklus EBRT yaitu 25 kali. Sedangkan dosis brakiterapi adalah 7 Gy setiap radiasi dengan total siklus brakiterapi yaitu 4 kali.

Pencatatan hasil laboratorium dilakukan setiap sebelum dan sesudah kemoterapi. Analisis hasil laboratorium menggunakan data sebelum kemoterapi pertama dan siklus terakhir pasien mendapatkan kemoterapi, dengan catatan sebelum ganti kemoterapi atau mendapatkan transfusi darah. Parameter laboratorium yang dinilai adalah kadar hemoglobin, leukosit, trombosit, netrofil absolut, fungsi hati, dan fungsi ginjal. Efek toksisitas hematologi dievaluasi menggunakan panduan *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versi 5.0. Luaran toksisitas hematologi yang dinilai adalah anemia, leukopenia, trombositopenia, dan

neutropenia. Skala ukur luaran toksisitas hematologi yaitu minimal derajat 2 dari panduan CTCAE versi 5.0. Variabel luar yang dinilai adalah usia, paritas, indeks massa tubuh (IMT), histopatologi, derajat diferensiasi, dan stadium kanker.

Analisis data menggunakan *Statistical Product and Service Solutions (SPSS) 24 for Windows* untuk menyajikan data univariat.

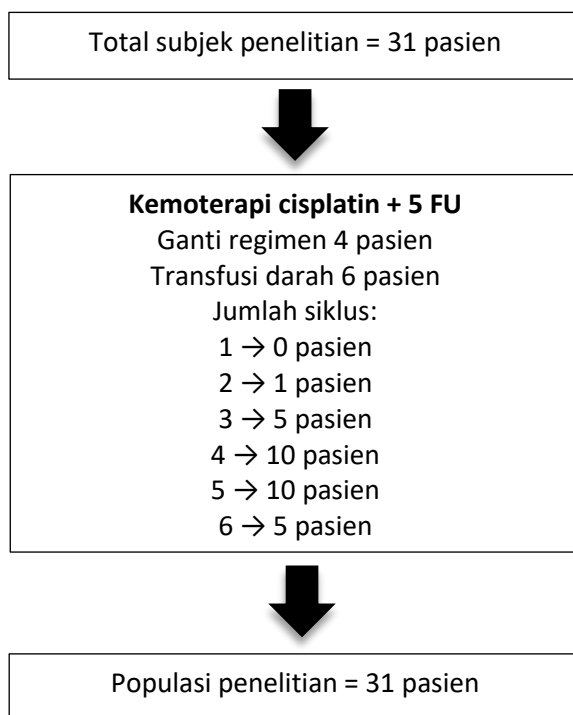
**HASIL DAN DISKUSI**

**a. Hasil**

Semua data yang didapatkan oleh peneliti dilakukan analisis dengan metode intention to treat analysis, yaitu semua subjek penelitian diikutsertakan dalam analisis. Subjek yang mengalami ganti regimen, transfusi darah, dan lost to follow up tetap dilakukan analisis.

Ganti regimen yang dilakukan pada pasien dikarenakan adanya peningkatan fungsi ginjal. Transfusi darah diberikan pada pasien jika selama CCRT didapatkan hemoglobin < 10 gr/dl.

**Gambar 1. Populasi Penelitian**



**Tabel 1. Karakteristik**

| Karakteristik | Frekuensi | Prosentase (%) |
|---------------|-----------|----------------|
| Usia          |           |                |

|                              |    |      |
|------------------------------|----|------|
| ≥ 50 tahun                   | 17 | 54,8 |
| < 50 tahun                   | 14 | 45,2 |
| <b>Paritas</b>               |    |      |
| ≥ 3                          | 16 | 51,6 |
| < 3                          | 15 | 48,4 |
| <b>IMT</b>                   |    |      |
| Kurang – normal              | 18 | 58   |
| Overweight – Obesitas        | 13 | 42   |
| <b>Histopatologi</b>         |    |      |
| Non SCC                      | 11 | 35,5 |
| SCC                          | 20 | 64,5 |
| <b>Derajat Differensiasi</b> |    |      |
| Sedang – buruk               | 18 | 58   |
| Baik                         | 13 | 42   |
| <b>Stadium</b>               |    |      |
| III B – IV A                 | 12 | 38,7 |
| II B – III A                 | 19 | 61,3 |

12 pasien (38,7%).

Sebagian besar pasien kanker serviks stadium IIB – IV A yang mendapatkan CCRT dengan kombinasi cisplatin dan 5-fluorouracil berusia ≥ 50 tahun (54,8%). Status paritas ≥ 3 sejumlah 16 pasien (51,6%).

Sebagian besar pasien IMT pada penelitian adalah kurang – normal. Hasil histopatologi patologi anatomi mendeskripsikan 64,5 % *squamous cell carcinoma* (SCC). Berdasarkan derajat diferensiasi, sebagian besar dengan hasil derajat sedang – berat dengan prosentase 58%. Jumlah pasien dengan stadium IIB – IIIA sebesar

Mayoritas pasien mengalami toksisitas anemia derajat 1 sebesar 51,6% dan hanya 3,2% derajat 3. Toksisitas leukopenia derajat 1 dan 2 sebesar 9,7% dan 6,5%. (tabel 2).

Toksisitas trombotopenia hanya terjadi sampai derajat 2 dengan sebagian besar mengalami trombotopenia derajat 1. Prosentase neutropenia derajat 3 dan 4 sebesar 9,7% (tabel 2).

**Tabel 2. Deskripsi Derajat Toksisitas Hematologi Di Kedua Kelompok**

| Derajat Toksisitas | Jumlah | Prosentase (%) |
|--------------------|--------|----------------|
| <b>Anemia</b>      |        |                |
| Derajat 1          | 16     | 51,6           |
| Derajat 2          | 10     | 32,2           |
| Derajat 3          | 1      | 3,2            |

#### Leukopenia

|                        |    |      |
|------------------------|----|------|
| Derajat 1              | 7  | 22,6 |
| Derajat 2              | 3  | 9,7  |
| Derajat 3              | 2  | 6,5  |
| <b>Trombositopenia</b> |    |      |
| Derajat 1              | 12 | 12   |
| Derajat 2              | 1  | 1    |
| <b>Neutropenia</b>     |    |      |
| Derajat 1              | 2  | 6,5  |
| Derajat 2              | 3  | 9,7  |
| Derajat 3              | 2  | 6,5  |
| Derajat 4              | 1  | 3,2  |

## b. DISKUSI

CCRT pada kanker serviks stadium IIB – IVA dapat menggunakan agen tunggal kemoterapi cisplatin atau kombinasi kemoterapi salah satunya dengan cisplatin dan 5 – fluorourasil<sup>6,11</sup>.

Di RSUP Dr. Sardjito sebagian pasien mendapatkan kombinasi cisplatin dan 5 – fluorouracil karena pertimbangan dari klinisi dengan menambahkan 5 – fluorouracil dapat menambah efek *radiosensitizer* yang meningkatkan aktivitas radiasi.

Dalam penelitian ini didapatkan bahwa sebagian besar penderita kanker serviks di atas 50 tahun (54,8%), mayoritas stadium IIB – IIIA (61,3%) dengan hasil histologi karsinoma sel skuamosa sebesar 64,5%, dan derajat diferensiasi sedang – buruk sebesar 58%. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa kejadian kanker serviks pada umur dengan median 54 tahun (rentang 31 – 75 tahun) dan 51 tahun (rentang 29 – 65 tahun) dengan 72,3 % stadium IIB – IIIA dan jenis histopatologi berupa karsinoma sel skuamosa sebesar 97%<sup>8</sup>. Penelitian Tekalegn dkk menyebutkan bahwa paritas  $\geq 3$  memiliki risiko terjadi kanker serviks sebanyak 2,4 kali<sup>12</sup>. Pada penelitian ini sebesar 49% penderita kanker serviks mempunyai paritas  $\geq 3$ .

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profile efek toksisitas hematologi CCRT kombinasi cisplatin dan 5 - fluorouracil pada pasien kanker serviks stadium IIB – IVA. Efek toksik akibat CCRT

dengan agen kemoterapi yang berbeda sudah dijabarkan oleh beberapa penelitian sebelumnya. Sebuah studi uji coba terkontrol secara acak menyebutkan bahwa insidensi toksisitas hematologi akut derajat 3 atau 4 adalah 43% pada kelompok I (5 - FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/hari ditambah cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>/hari selama 5 hari untuk 3 siklus) sedangkan pada kelompok II (cisplatin 30mg/m<sup>2</sup> selama 6 siklus) sebesar 26%.<sup>6</sup> Hasil tersebut selaras dengan penelitian kohort retrospektif Sonoda dkk yang menyebutkan bahwa prosentase kejadian anemia, neutropenia, dan trombositopenia lebih tinggi pada kelompok kombinasi cisplatin dan 5 - FU daripada kelompok cisplatin saja<sup>13</sup>. Sedikit berbeda dengan penelitian kohort Nedovic yang menyebutkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan toksisitas akut anemia dan leukopenia di kedua kelompok (kelompok pertama dimulai kemoterapi bersamaan pada hari kedua radioterapi dengan agen tunggal cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> diberikan 2 jam sebelum radioterapi, seminggu sekali untuk 6 siklus; kelompok kedua memulai kemoterapi secara bersamaan pada hari kedua radioterapi dengan cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, dilanjutkan dengan infus 96 jam 5-FU 4 gr / m<sup>2</sup> (1gr/m<sup>2</sup> per hari), kemoterapi diulang pada hari ke - 21 dan 42 radioterapi, sehingga total 3 seri kemoterapi). Tetapi terdapat perbedaan signifikan secara statistik untuk trombositopenia ( $p < 0,001$ )<sup>8</sup>.

Agen kemoterapi dalam terapi kanker yang menyebabkan efek toksik dapat dijelaskan secara teori. Cisplatin menginduksi terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat menimbulkan efek toksik berupa mielosupresi, toksisitas

gastrointestinal, nefrotoksik, neurotoksik, hepatotoksik, kardiotoxik, dan ototoksik. Penyebab nefrotoksik adalah akumulasi cisplatin pada sel epitelial tubular proksimal karena ginjal merupakan organ ekskresi utama cisplatin. Kematian sel ginjal yang diinduksi cisplatin melibatkan beberapa jalur termasuk stres oksidatif, aktivasi kaskade apoptosis intrinsik dan ekstrinsik, serta endonuclease<sup>14,15,16</sup>.

5-fluorourasil juga mempunyai efek toksik berupa mielosupresi dan hal tersebut mudah menyebabkan infeksi, demam neutropenia, dan sebagainya. Mekanisme mielosupresi ini dapat dijelaskan dari penelitian Ishibashi dkk terhadap tikus. Terapi 5-FU dapat meningkatkan aktivasi *Transient receptor potential melastatin 2* (TRPM 2) yang diinduksi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dan TRPM 2 yang terlibat dalam mielosupresi yang diinduksi 5-FU pada tikus. TRPM 2 adalah saluran Ca<sup>2+</sup> permeabel yang diaktifkan oleh stres oksidatif yang disebabkan oleh ROS seperti H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Aktivasi TRPM 2 oleh H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> menyebabkan kematian sel pada berbagai jenis sel. Diketahui bahwa sel – sel sumsum tulang mengekspresikan TRPM 2<sup>17</sup>. Adapun mekanisme toksisitas ginjal yang diinduksi 5-FU adalah induksi stres oksidatif, aktivasi jalur apoptosis melalui jalur *upregulation* p53, bax, caspase-3 dan *downregulation* Bcl-2<sup>18</sup>.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa terapi CCRT dengan regimen cisplatin ditambah 5-fluorouracil memiliki risiko efek toksisitas karena masing – masing agen kemoterapi memiliki efek mielosupresi dan nefrotoksik. Sehingga menimbulkan efek sinergi terhadap toksisitas sumsum tulang belakang dan ginjal.

## KESIMPULAN

CCRT dengan regimen cisplatin ditambah 5-fluorouracil memiliki risiko efek toksisitas hematologi berupa anemia, leukopenia, trombositopenia, dan neutropenia dengan derajat toksisitas masing – masing berbeda.

## REFERENSI

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca Cancer J Clin*. 2018;394–424.
2. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, Sanjosé S De, Saraiya M, Ferlay J, et al. Articles Estimates of Incidence and Mortality of Cervical Cancer in 2018 : a Worldwide Analysis. *Lancet*. 2019;(19):1–
3. Penelitian A. Hubungan Antara Ekspresi P53 Mutan Terhadap Operabilitas Kanker Serviks Stadium IIB Pasca Kemoterapi Neoajuvan. 2020;7(1).
4. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. Human Papillomavirus and Related Diseases Report. 2019;(June).
5. Falchetta F, Medeiros L, Edelweiss M, Pohlmann P, Stein A, Rosa D. Adjuvant Platinum-Based Chemotherapy for Early Stage Cervical Cancer ( Review ). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(11).
6. Bhatla N, Aoki D, Sharma D, Sankaranarayanan S. FIGO Cancer Report 2018. *Int J Gynecol Obs*. 2018;143.
7. Kim Y, Shin S, Nam J hyun, Kim Y tak, Kim Y man, Hoon J, et al. Prospective Randomized Comparison of Monthly Fluorouracil and Cisplatin versus Weekly Cisplatin Concurrent with Pelvic Radiotherapy and High-Dose Rate Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;108:195–200.
8. Nedovic J, Protrka Z, Ninkovic S, Mitrovic S, Vojinovic R, Glisic J, et al. Cisplatin monotherapy with concurrent radiotherapy versus combination of cis- platin and 5-fluorouracil chemotherapy with concurrent radiotherapy in patients with locoregionally advanced cervical carcinoma. *J BUON*. 2012;740–5.
9. Kong TW, Chang S joon, Paek J, Yoo S chul, Yoon J hyuck, Chang K hong. Comparison of concurrent chemoradiation therapy with weekly cisplatin versus monthly fluorouracil plus cisplatin in FIGO stage IIB-IVA cervical cancer. *J Gynecol Oncol*. 2012;23(4):235–41.
10. Ma S, Wang J, Han Y, Guo F, Chen C, Chen X, et al. Platinum Single-Agent vs. Platinum-Based Doublet Agent Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer : A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gynecol Oncol*. 2019;154(1):246–52.
11. Abu-Rustum N, Yashar C, Bean S, Bradley K, Chon H, Cohn D, et al. Cervical Cancer. *NCCN Clin Pract Guidel Oncol*. 2019;
12. Tekalegn Y, Sahiledengle B, Atlaw D, Woldeyyohannes D, Desta F, Bekele K, et al. High parity is associated with increased risk of cervical cancer : Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Res Sq*. 2021;1–14.
13. Sonoda K, Yahata H, Ichinoe A, Okugawa K, Ohga S, Asai K, et al. Retrospective Analysis of Concurrent Chemoradiation with Triweekly Cisplatin plus 5-Fluorouracil Versus Weekly Cisplatin in Cervical Cancer. *Anticancer Res*. 2015;3454:3447–54.
14. Bagri P, Kapoor A, Kalwar A, Singhal M, Singh D, Narayan S. Comparative analysis of cisplatin-induced nephrotoxicity in head and neck

- cancer and carcinoma cervix during concurrent chemoradiotherapy. *South Asian J Cancer*. 2014;3(4).
15. Petrovic M, Danijela T. Biochemical and Molecular Mechanisms of Action of Cisplatin in Cancer Cells. *Med Biol*. 2016;18(1):12–8.
  16. Aldossary SA. Review on Pharmacology of Cisplatin : Clinical Use , Toxicity and Mechanism of Resistance of Cisplatin. *Biomed Pharmacol J*. 2019;12(March):7–15.
  17. Ishibashi M, Ishii M, Yamamoto S, Mori Y. Possible involvement of TRPM2 activation in 5-fluorouracil-induced myelosuppression in mice. *Eur J Pharmacol*. 2020;(October):173671.
  18. Rashid S, Ali N, Nafees S, Hasan SK, Sultana S. Mitigation of 5-Fluorouracil induced renal toxicity by chrysin via targeting oxidative stress and apoptosis in wistar rats. *Food Chem Toxicol*. 2014;66:185–93.