

## Efek Kemoterapi Bleomisin, Vincristin, Mitomisin dan Karboplatin terhadap Massa Tumor dan Infiltrasi Parametrium pada Pasien Kanker Serviks: Studi Kasus di RSUP Sanglah Denpasar

Rini Noviyani<sup>1</sup>, I Nyoman G. Budiana<sup>2</sup>, I Ketut Tunas<sup>3</sup>, Ayu Indrayathi<sup>4</sup>,  
Rasmaya Niruri<sup>1</sup>, Ketut Suwiyoga<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan, Universitas Udayana, Bali, Indonesia, <sup>2</sup>Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia, <sup>3</sup>Program Studi Kesehatan Masyarakat, Fakultas Ilmu Kesehatan, Sains, dan Teknologi, Universitas Dhyana Pura, Bali, Indonesia, <sup>4</sup>Program Studi Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia

### Abstrak

Penggunaan regimen BOM-cisplatin untuk kemoterapi pasien kanker serviks masih belum memberikan hasil efektivitas yang memuaskan, sehingga dilakukan penggantian agen cisplatin dengan karboplatin. Kemoterapi BOM-karboplatin merupakan salah satu regimen terapi kanker serviks di RSUP Sanglah Denpasar. Informasi tentang efektivitas penggunaan BOM-karboplatin untuk kemoterapi kanker serviks masih sangat minim, maka dari itu penelitian ini dilakukan dengan melihat massa tumor dan infiltrasi parametrium. Penelitian ini merupakan penelitian studi kasus terhadap 9 pasien kanker serviks sel skuamosa stadium IIB–IIIB sebelum dan sesudah kemoterapi BOM-karboplatin di RSUP Sanglah dari bulan Februari hingga Agustus 2015 yang memenuhi kriteria. Pemeriksaan Massa Tumor dan Infiltrasi Parametrium (%CFS) dilakukan sebelum kemoterapi seri I dan sesudah kemoterapi seri III. Pengambilan sampel menggunakan *consecutive sampling*. Data penelitian dianalisis menggunakan uji normalitas yaitu uji *Shapiro-Wilk* dan selanjutnya dianalisis menggunakan uji t berpasangan dengan taraf kepercayaan 95%, sedangkan data berdistribusi tidak normal ditransformasi ke bentuk fungsi logaritma lalu dianalisis dengan uji *Wilcoxon*. Berdasarkan analisis statistik diketahui bahwa terdapat penurunan bermakna pada massa tumor dan infiltrasi parametrium kiri sesudah 3 seri kemoterapi dengan nilai  $p < 0,05$  yaitu masing-masing  $p = 0,001$  dan  $p = 0,025$ , tetapi tidak terdapat penurunan bermakna pada infiltrasi parametrium kanan dengan nilai  $p > 0,05$  yaitu  $p > 0,083$ .

**Kata kunci:** BOM-cisplatin, *cancer free space*, kanker serviks, RSUP Sanglah

## Effect of Chemotherapy Bleomycin, Vincristin, Mitomycin and Carboplatin by Tumor Mass and Infiltration Parametrial for Cervical Cancer Patients: Case Study in Sanglah General Hospital, Denpasar

### Abstract

BOM-cisplatin regimen for chemotherapy for cervical cancer patients has not resulted high efficacy, hence a replacement of cisplatin with carboplatin is proposed. BOM-carboplatin chemotherapy is at present a treatment for cervical cancer patients in Sanglah Hospital in Denpasar. Information about the efficacy of using the BOM-carboplatin for cervical cancer chemotherapy is not provided, therefore this research performed by observing tumor mass and parametrial infiltration. This research was carried out using case study method on 9 patients with squamous cell cervical cancer stage IIB–IIIB before and after BOM-carboplatin chemotherapy at Sanglah Hospital from February until August 2015. Examination of tumor mass and parametrial infiltration (%CFS) conducted prior to chemotherapy series I and after chemotherapy series III. Sampling was done consecutively. The research data were analyzed using the normal distribution Shapiro-Wilk test continued by paired t-test with 95% confidence level, while data that is classified otherwise is transformed to logarithmic function and were analyzed using the Wilcoxon test. Based on statistical analysis, there is significant reduction in tumor mass and left parametrial infiltration after the third chemotherapy with ( $p < 0.05$ ) which are  $p = 0.001$  and  $p = 0.025$ , but there is no significant reduction of right parametrial infiltration with  $p > 0.05$  that is  $p > 0,083$ .

**Keywords:** BOM-cisplatin, cancer free space, cervix cancer, Sanglah hospital

**Korespondensi:** Rini Noviyani, M.Si., Apt., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan, Universitas Udayana, Bali 80234, Indonesia, *email:* rini.noviyani@gmail.com

Naskah diterima: 8 April 2016, Diterima untuk diterbitkan: 27 September 2016, Diterbitkan: 1 September 2017

## Pendahuluan

Kanker serviks memiliki dampak besar pada kehidupan wanita di seluruh dunia, dengan sejumlah kasus di negara berkembang pada tahun 2006 yang tercatat, sebanyak 288.000 dari total 510.000 wanita yang didiagnosis menderita kanker serviks telah mengalami kematian.<sup>1,2</sup> Berdasarkan studi pendahuluan yang telah dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah, terdapat 585 pasien kanker sepanjang tahun 2011 dan sekitar 23% di antaranya merupakan pasien kanker serviks, serta tercatat ada 611 pasien kanker yang berobat di RSUP Sanglah sepanjang tahun 2012, dengan sekitar 29% di antaranya merupakan pasien kanker serviks.<sup>3</sup> Salah satu metode penanganan kanker yaitu kemoterapi yang telah terbukti dapat meningkatkan kesembuhan maupun meningkatkan kualitas dan ketahanan hidup para penderita kanker.<sup>4</sup> Kemoterapi ini diharapkan dapat memberikan efektivitas khususnya pada pasien kanker, yaitu dengan cara menghambat, menghancurkan bahkan mematikan pertumbuhan sel kanker yang tumbuh dan berkembang abnormal, sehingga pengobatan dapat berjalan optimal.<sup>5</sup> Penilaian efektivitas terapi dapat dilakukan dengan menggunakan parameter yaitu massa tumor dan infiltrasi parametrium sebagai penanda klinis untuk menentukan stadium khususnya pada pasien kanker serviks.<sup>6</sup>

Pengecilan massa tumor dapat digunakan sebagai ukuran efektivitas pengobatan karena dengan adanya pemberian kemoterapi dapat menyebabkan terjadinya penyusutan massa tumor hingga ukuran sel menjadi normal. Massa tumor memiliki peran penting untuk mengetahui prognosis suatu kanker serviks. Penilaian massa tumor juga dapat digunakan sebagai penilaian jangka pendek efektivitas dari obat yang digunakan dikarenakan pemberian kemoterapi dapat menyebabkan regresi tumor. Regresi merupakan proses pengecilan atau penyusutan massa tumor

sehingga ukuran sel bisa kembali menjadi normal, oleh karena itu regresi massa tumor dapat digunakan sebagai ukuran efektivitas pengobatan. Dari penelitian sebelumnya, diketahui efek terapi dari pemberian regimen BOMP ditunjukkan dari penurunan besar tumor pada pasien kanker serviks.<sup>7</sup> Selain massa tumor, parameter lain untuk menilai respon terapi yaitu infiltrasi parametrium yang dapat dideteksi mulai pada stadium IIB tetapi kanker belum mencapai dinding pelvis,<sup>8</sup> diharapkan pada pasien dapat terjadi penurunan infiltrasi ke parametrium sehingga kemoterapi dapat berjalan dengan efektif.

Penggunaan regimen BOM-cisplatin untuk kemoterapi pasien kanker serviks masih belum memberikan hasil efektivitas yang memuaskan, oleh karena itu dilakukan penggantian agen cisplatin dengan agen karboplatin. Regimen kemoterapi BOM-karboplatin merupakan salah satu regimen dalam prosedur tetap di RSUP Sanglah Denpasar yang berdasarkan pengalaman klinis para dokter, pemberian kemoterapi BOM-karboplatin diberikan hingga tiga seri dengan jarak pemberian kemoterapi tiap serinya adalah tiga minggu.<sup>9</sup> Oleh karena itu, penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui data efektivitas penggunaan terapi BOM-karboplatin pada pasien di RSUP Sanglah Denpasar dengan melihat perbedaan massa tumor dan infiltrasi parametrium pada pasien kanker serviks tipe sel skuamosa yang diberikan kemoterapi bleomisin, vincristin, mitomisin, dan karboplatin di RSUP Sanglah Denpasar, Bali.

## Metode

Rancangan penelitian studi kasus diterapkan dalam penelitian ini. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diamati dari kemoterapi seri I hingga kemoterapi seri III dari total VI seri kemoterapi yang diberikan kepada pasien. Adapun kriteria inklusi yaitu

pasien baru dengan kanker serviks tipe sel skuamosa stadium IIB–IIIB, pasien yang bersedia mengikuti penelitian dengan mengisi *informed consent* dan diambil datanya berupa kondisi klinis (tekanan darah, respiratori, nadi, dan suhu tubuh) serta hasil pemeriksaan laboratorium (massa tumor dan infiltrasi parametrium) memenuhi persyaratan untuk mendapatkan pengobatan, pasien yang dapat melakukan seluruh rangkaian kemoterapi seri I–III. Kriteria eksklusi penelitian yaitu pasien yang tidak dapat diikuti perkembangannya karena hal tertentu seperti meninggal dan tidak dapat dihubungi atau *lost to-follow-up*. Metode *consecutive sampling* digunakan dalam memilih pasien kanker serviks sel skuamosa stadium IIB–IIIB yang berobat ke poliklinik kebidanan RSUP Sanglah Denpasar dari bulan Februari hingga Agustus 2015 setelah mendapatkan *ethical clearance* No: 112/UN.14.2/Litbang/2015 dan No: 154/UN.14.2/Litbang/2015 yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar sehingga penelitian dapat dilakukan.

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu lembar pengumpul data nilai massa tumor dan infiltrasi parametrium, sedangkan bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu data massa tumor yang diperoleh dari pengukuran massa tumor sebelum kemoterapi seri I dan setelah kemoterapi seri III dengan menggunakan alat USG 2D LOGIQ V5, beserta data infiltrasi parametrium yang diperoleh dari pemeriksaan dengan metode colok dubur/*rectal toucher* yang dilakukan oleh dokter spesialis kandungan di Poliklinik Kebidanan RSUP Sanglah Denpasar.

Setelah seluruh data terkumpul kemudian dilakukan analisis statistik dengan SPSS 17 *for Windows*, dengan terlebih dahulu dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* untuk mengetahui distribusi data tersebut. Data yang memiliki distribusi normal dianalisis menggunakan uji t berpasangan

dengan taraf kepercayaan 95%, sedangkan data berdistribusi tidak normal ditransformasi menggunakan fungsi log.<sup>10</sup> Data massa tumor dan infiltrasi parametrium dianggap memiliki perbedaan bermakna apabila nilai  $p < 0.05$ .

## Hasil

### Karakteristik pasien

Selama waktu penelitian dari bulan Februari hingga Agustus 2015, jumlah sampel yang diperoleh adalah 11 pasien, namun dalam proses kemoterapi terdapat 2 pasien *lost to-follow-up* sehingga hanya 9 pasien yang memenuhi syarat untuk menjadi subjek penelitian ini. Karakteristik umum dari 9 pasien penelitian ditunjukkan pada Tabel 1.

### Perbedaan massa tumor pada pasien kanker serviks yang diberikan kemoterapi BOM-karboplatin

Dalam penelitian ini terdapat sebanyak 9 pasien kanker serviks di RSUP Sanglah yang memenuhi kriteria inklusi. Analisis statistik *paired t-test* digunakan untuk menganalisis perbedaan massa tumor sebelum dan sesudah kemoterapi sebanyak 3 seri. Dari 9 pasien tersebut diperoleh hasil seperti yang ditunjukkan pada Tabel 2.

### Perbedaan infiltrasi parametrium sebelum dan sesudah kemoterapi

Hasil diperoleh dari perbedaan efektivitas pemberian regimen BOM-karboplatin sebelum kemoterapi I dan sesudah kemoterapi III dengan uji *Wilcoxon* karena data yang diperoleh tidak terdistribusi secara normal. Dari Tabel 3 dan 4, diperoleh hasil bahwa tidak ada perbedaan infiltrasi parametrium kanan sebelum dan sesudah kemoterapi bila dilihat dari nilai  $p > 0,05$ . Sedangkan pada parametrium kiri didapat nilai  $p < 0,05$ , hal ini menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna sebelum dan sesudah kemoterapi BOM-karboplatin.

**Tabel 1 Data Karakteristik Pasien Kanker Serviks Sel Skuamosa**

Karakteristik Pasien		Jumlah (n=9)
Usia	36–45	6
	46–55	3
Status Perkawinan	Menikah	9
	Belum Menikah	0
Tingkat Pendidikan	SD	5
	SMA	4
Asal	Bali	7
	Luar Bali	2
Stadium Penyakit	IIB	3
	IIIB	6
Status Tanggungan	JKN Mandiri	6
	JKN PBI	3

Keterangan: SD: Sekolah Dasar; SMA: Sekolah Menengah Atas; JKN: Jaminan Kesehatan Nasional; JKN PBI: Jaminan Kesehatan Nasional Penerima Bantuan Iuran

## Pembahasan

Penelitian ini merupakan penelitian studi kasus yang pada mulanya didapatkan 11 pasien, namun terdapat dua pasien yang *lost to-follow-up*. Berdasarkan data karakteristik pasien kanker serviks sel skuamosa yang diberikan kemoterapi BOM-karboplatin, diperoleh bahwa stadium yang paling banyak adalah stadium IIIB. Jika dikaitkan dengan usia pasien tersebut terlihat kemungkinan adanya kegagalan upaya pencegahan dini dan pengobatan yang dilakukan pasien, sehingga kondisi pasien pada saat datang berobat sudah dalam kondisi stadium lanjut. Keterlambatan pengobatan dapat disebabkan saat pasien berada pada stadium awal tidak ada gejala klinis yang spesifik seperti nyeri, edema, perdarahan setelah bersenggama dan keputihan yang berbau. Ketika kanker serviks sudah memasuki stadium lanjut, gejala yang timbul seperti tumor yang telah menyebar

keluar dari serviks, nyeri yang menjalar ke pinggul dan kaki, dan beberapa penderita mengalami perdarahan pada rektum.<sup>11</sup>

Tumor adalah pertumbuhan jaringan tubuh ketika terjadi poliferasi yang tidak normal dari sel-sel yang berada di dalam jaringan.<sup>12</sup> Penilaian massa tumor dapat digunakan sebagai penilaian jangka pendek efektivitas obat yang digunakan, dikarenakan pemberian kemoterapi dapat menyebabkan regresi tumor. Regresi merupakan proses pengecilan atau penyusutan massa tumor sehingga ukuran sel bisa kembali menjadi normal, oleh karena itu regresi massa tumor dapat digunakan sebagai ukuran efektivitas pengobatan.<sup>4</sup> Mengecilnya massa tumor juga dapat memperbaiki gejala klinis pasien seperti berhentinya perdarahan, keputihan yang berbau, dan hilangnya nyeri yang menjalar ke pinggul dan kaki akibat penyebaran sampai rongga pelvis.<sup>11</sup>

Penilaian efektivitas dilakukan dengan cara mengukur massa tumor dan infiltrasi

**Tabel 2 Tabel Hasil Data Massa Tumor Sebelum dan Sesudah 3 Seri Kemoterapi**

Parameter	$X_1$	$SD_1$	$X_2$	$SD_2$	N	$\alpha$	Power	p
Massa tumor	16,7	4,74	21,69	4,03	9	0,05	0,6723	0,001

Keterangan:  $X_1$ : massa tumor setelah kemoterapi III;  $X_2$ : massa tumor sebelum kemoterapi I; n: jumlah sampel;  $SD_1$ : Standar Deviasi 1;  $SD_2$ : Standar Deviasi 2;  $\alpha$ : taraf kepercayaan; p: tingkat kemaknaan

**Tabel 3 Hasil CFS Kanan Sebelum Kemoterapi I dengan Sesudah Kemoterapi III dengan Uji Wilcoxon**

	N	%CFS			P
		Median	Minimum	Maksimum	
Sebelum kemoterapi 1	9	50	0	50	0,083
Sesudah kemoterapi 3	9	50	0	50	

parametrium pasien. Massa tumor sebelum kemoterapi seri 1 memiliki distribusi normal setelah dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk*, sedangkan data sesudah kemoterapi ketiga setelah dilakukan uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk* tidak memiliki distribusi data yang normal, sehingga dilakukan transformasi dengan log 10 dan kemudian dilakukan uji normalitas kembali dengan *Shapiro-Wilk*. Setelah dilakukan analisis menggunakan uji t berpasangan, dapat dilihat terdapat perbedaan yang bermakna antara massa tumor sebelum kemoterapi pertama dan sesudah kemoterapi ketiga ( $p < 0,05$ ). Berdasarkan hasil uji statistik, diperoleh bahwa rerata massa tumor sebelum kemoterapi sebesar 21,69 cm<sup>2</sup>. Rerata massa tumor sesudah kemoterapi adalah 16,70 cm<sup>2</sup> yang menandakan terdapat penurunan massa tumor sesudah tiga seri kemoterapi BOM-karboplatin. Berdasarkan perhitungan *power size* dengan menggunakan STATA 12 diperoleh nilai 67,2%. Nilai tersebut kurang dari yang dipersyaratkan yaitu sebesar 80% sehingga dapat dikatakan bahwa kekuatan penelitian ini lemah. Hal ini terjadi karena kurangnya sampel yang diperoleh dalam penelitian ini sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak agar *power* penelitian dan nilai p lebih bermakna. Kekurangan sampel merupakan salah satu kelemahan penelitian ini.

Dari hasil analisis %CFS bagian kanan,

diperoleh nilai  $p > 0,05$  yang berarti hasil %CFS pada sembilan pasien berbeda tidak bermakna. Perhitungan *power size* untuk data infiltrasi parametrium tidak dapat dilakukan karena distribusi data yang tidak normal. Hal ini dapat terjadi karena sebaran nilai infiltrasi parametrium berada dalam rentang yang terlalu lebar, sehingga untuk mengatasi hal tersebut diperlukan penelitian lebih lanjut dengan data yang lebih banyak. Hasil yang tidak bermakna ini terjadi karena adanya resistensi terhadap kemoterapi pada sel-sel tumor atau kanker. Beberapa hasil penelitian menyatakan bahwa sel-sel kanker memiliki metabolisme yang unik dibandingkan dengan sel normal. Adanya perubahan metabolik tersebut menyebabkan ketahanan/resistensi terhadap berbagai jenis kemoterapi.<sup>13</sup> Dari pengalaman klinis para dokter, dilakukan pemberian hingga 6 seri kemoterapi supaya hasil yang didapat lebih maksimal. Apabila tidak terjadi peningkatan %CFS dari sebuah pemberian kemoterapi hingga seri ke-6 bagi pasien kanker serviks, maka akan dilakukan penggantian regimen kemoterapi oleh dokter spesialis kandungan yang merawat pasien tersebut.<sup>14</sup> Pengukuran Infiltrasi Parametrium dengan metode *Digital Rectal Examination* ini memiliki keterbatasan yaitu sensitivitas tergantung pada keahlian dokter pemeriksa atau masih konvensional.<sup>15</sup>

Pada hasil analisis statistik %CFS kiri, diperoleh nilai  $p < 0,05$ . Hal ini menandakan

**Tabel 4 Hasil CFS Kiri Sebelum Kemoterapi I dengan Sesudah Kemoterapi III dengan uji Wilcoxon**

	N	%CFS			P
		Median	Minimum	Maksimum	
Sebelum kemoterapi 1	9	25	0	25	0,025
Sesudah kemoterapi 3	9	25	0	50	

adanya pebedaaan yang bermakna infiltrasi parametrium sebelum dan sesudah kemoterapi. Mengecilnya massa tumor disebabkan oleh pengaruh kemoterapi (penggunaan obat-obat sitostatik) pada pasien kanker yang dilakukan dengan cara disuntikkan ke pembuluh darah sehingga obat dapat bekerja di semua area tubuh dan membunuh sel-sel di sebagian besar tubuh.<sup>16</sup> Adanya perbedaan infiltrasi tumor/kanker ke parametrium sebelum dan sesudah kemoterapi merupakan faktor penting dalam evaluasi pra-operasi pada kanker serviks yang secara signifikan dapat memengaruhi stadium penyakit dan pengobatan.<sup>17</sup>

Peningkatan maupun penurunan %CFS digunakan oleh klinisi di RSUP Sanglah untuk mengevaluasi suatu keberhasilan atau ketidakberhasilan dari sebuah kemoterapi. Peningkatan %CFS setelah adanya pemberian kemoterapi menunjukkan suatu keberhasilan terapi dan sebaliknya, kegagalan kemoterapi diindikasikan oleh terdapatnya penurunan atau tidak adanya perubahan %CFS setelah kemoterapi diberikan.

### Simpulan

Pada penelitian efek kemoterapi bleomisin, vincristin, mitomisin dan karboplatin terhadap massa tumor dan infiltrasi parametrium pada pasien kanker serviks ini diperoleh simpulan bahwa terdapat penurunan yang bermakna pada massa tumor dan infiltrasi parametrium kiri sebelum kemoterapi pertama dan sesudah kemoterapi ketiga dengan masing-masing nilai  $p=0,001$  dan  $p=0,025$ . Namun, tidak terdapat penurunan bermakna pada infiltrasi parametrium kanan sebelum kemoterapi pertama dan sesudah kemoterapi ketiga dengan nilai  $p>0,083$ .

### Pendanaan

Pendanaan penelitian ini bersumber dari Hibah Unggulan Program Studi Universitas

Udayana.

### Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*) dan atau publikasi artikel ini.

### Daftar Pustaka

1. Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP). Preventing cervical cancer worldwide. Washington: Population Reference Bureau; 2004.
2. Kim YM, Abigael A, Adrienne K, Fransisca ML, Djoko S, Megan W, et al. Influencing women's actions on cervical cancer screening and treatment in Karawang district, Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13:2913–21. doi: 10.7314/APJCP.2012.13.6.2913
3. Dewi IGAAN, Sawitri AAS, Adiputra N. Cigarette smoke exposure and personal hygiene as determinants for cervical pre-cancer lesion in Denpasar, 2012. *Public Health Prev Med Archive*. 2013; 1(1):84–90. doi: 10.24843/PHPMA.2017.v05.i02
4. Aziz F, Andrijono, Abdul BS. Buku acuan nasional onkologi ginekologi. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2006.
5. Skeel RT, Khleif SN. Handbook of cancer chemotherapy, edisi ke-8. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
6. FIGO Committee On Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105:103–4.
7. Noviyani R, Suwiyoga K, Budiana IN. Evaluation of blood urea nitrogen and serum creatinine in squamous cell cervical cancer patients stadium IIB–IIIB who receiving paclitaxel-carboplatin chemotherapy. *Indones J Clin Pharm*.

- 2014;3(2):55–60. doi: 10.15416/ijcp. 2014.3.2.55
8. Williams L, Wilkins. *Cancer principles and practice of oncology*, edisi ke-6. Philadelphia: A Wolters Kluwer Company; 2001.
  9. Komite Medik. *Protap kemoterapi kanker serviks*. Denpasar: Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah; 2004.
  10. Dahlan MS. *Besar sampel dan cara pengambilan sampel*. Jakarta: Salemba Medika; 2009.
  11. Himpunan Onkologi Ginekologi Indonesia (HOGI). *Pedoman pelayanan medik kanker ginekologi*, edisi ke-2. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2001.
  12. Irawan A. *Waspada kanker dan tumor*. Bandung: Carya Remaja; 2001.
  13. Rochet NM, Svetomir NM, Luis FP. The role of complete blood cell count in prognosis. *Oncology Hematology Review*. 2012;8(1):76–82. doi: 10.17925/OHR.2012.08.1.76
  14. Komite Medik. *Protap kemoterapi kanker serviks*. Denpasar: Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah; 2001.
  15. Furlan AB, Kato R, Vicentini F, Cury J, Antunes AA, Srougi M. Patient's reactions to digital rectal examination of the prostate. *Int Braz J Urol*. 2008;34(5): 572–5. doi: 10.1590/S1677-55382008000500005
  16. World Health Organization (WHO). *Comprehensive cervical cancer prevention and control: A healthier future for girls and women*. Switzerland: World Health Organization; 2013.
  17. Shweel MA, Abdel-Gawad EA, Abdel-Gawad EA, Abdelghany HS, Abdel-RahmanAM, IbrahimEM. Uterine cervical malignancy: Diagnostic accuracy of MRI with histopathologic correlation. *J Clin Imaging Sci*. 2012;2(42). doi: 10.4103/2156-7514.99175