

## Keberhasilan Kemoterapi Neoajuan Cisplatin-Vincristine-Bleomycin dan Paclitaxel-Carboplatin Ditinjau dari Penilaian Operabilitas Kanker Serviks IIB

Cucuk Santoso, Brahmama Askandar

Divisi Ginekologi Onkologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

RSUD Dr Soetomo, Surabaya

### ABSTRAK

*Kanker serviks merupakan masalah kesehatan masyarakat terutama di negara-negara berkembang. Terapi utama kanker serviks meliputi operasi dan radiasi. Karena adanya keterbatasan fasilitas radioterapi, maka terapi kanker serviks IIB ditetapkan meliputi pemberian kemoterapi neoajuan platinum-based dilanjutkan histerektomi radikal. Kemoterapi neoajuan platinum-based yang digunakan di ruang kandungan RSUD Dr. Soetomo adalah cisplatin-vincristine-bleomycin (PVB) dan paclitaxel-cisplatin. Tujuan penelitian ini untuk membandingkan perbedaan pra-bedah evaluasi operabilitas setelah pemberian kemoterapi cisplatin neoadjuvant vincristine-bleomycin (PVB) dan paclitaxel-carboplatin pada pasien dengan kanker cervical IIB. Penelitian ini merupakan penelitian observasional retrospektif analitik dengan jumlah sampel (417 pts) dari tahun tahun 2006 sampai 2009 direkrut berdasarkan kriteria inklusif. Data dikumpulkan dari catatan medis dari klinik rawat jalan oncologic. Keberhasilan evaluasi pengoperasian pra-operasi dianalisis dengan uji chi square. Didapatkan otal berhasil pra-bedah evaluasi operabilitas adalah hitungan untuk 17,3%. Persentase PVB berhasil adalah 14,6% dan kelompok paclitaxel-carboplatin adalah 22,4%. Hasil statistik adalah  $p > 0,05$ . Kesimpulan: Ditinjau dari penilaian operabilitas kanker serviks IIB, tingkat keberhasilan kemoterapi neoajuan cisplatin-vincristine-bleomycin setara dengan paclitaxel-carboplatin. (MOG 2012;20:40-50)*

**Kata kunci:** kanker serviks, kemoterapi neoajuan, cisplatin, vincristine, blemoycin, paclitaxel, carboplatin, operabilitas

### ABSTRACT

*Cervical cancer is a public health problem, especially in developing countries. Primary therapy of cervical cancer include surgery and radiation. Due to the limitations of radiotherapy facilities, the IIB cervical cancer was treated with platinum-based chemotherapy followed neoajuan radical hysterectomy. Platinum-based chemotherapy neoajuvants used in the Dr Soetomo hospitals were cisplatin-vincristine-bleomycin (PVB) and the paclitaxel-cisplatin. The objective of this study was to compare the difference of pre-operatively evaluation of operability after administration of neoadjuvant chemotherapy cisplatin-vincristine-bleomycin (PVB) and paclitaxel-carboplatin in patient with cervical cancer IIB. Design and Method: retrospective analytic observational study with total samples (417 pts) from the year of 2006 until 2009 recruited based on inclusive criterions. Datas were collected from medical record of oncologic outpatient clinic. The succeed of the pre-operative operability evaluation is analyzed by chi square test. It was found that the total of succeed of pre-operatively evaluation of operability was count for 17.3%. The percentage of PVB succeed was 14.6% and the paclitaxel-carboplatin group was 22.4%. The statistic result was  $p > 0,05$ . Conclusion: Viewed from the assessment of operability IIB cervical cancer, the success rate of chemotherapy neoajuan cisplatin-vincristine-bleomycin is equal to that of paclitaxel-carboplatin. (MOG 2012;20:40-50)*

**Keywords:** cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, cisplatin, vincristine, blemoycin, paclitaxel, carboplatin, operability

**Correspondence:** Cucuk Santoso, Divisi Ginekologi Onkologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD Dr Soetomo, Surabaya, dr.cucuk@yahoo.com

### PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan masalah kesehatan masyarakat terutama di negara-negara berkembang dengan penduduk yang memiliki status sosial ekonomi yang rendah. Diperkirakan terdapat 468.000 kasus baru kanker serviks setiap tahunnya di seluruh dunia dengan angka kematian mencapai 233.000 pada tahun 2000.<sup>1</sup> Di Indonesia, sampai saat ini kanker serviks masih merupakan masalah kesehatan perempuan dengan angka

kejadian dan angka kematian yang tinggi dimana setiap hari ditemukan 41 kasus baru dan 20 kasus kematian.<sup>2</sup>

Kanker serviks merupakan kanker peringkat kedua setelah kanker payudara yang berkisar 10% dari seluruh kanker pada wanita. Kanker serviks merupakan penyebab utama kematian akibat kanker di usia reproduktif pada wanita di negara berkembang.<sup>3</sup> Angka kematian dan insidens kanker serviks di negara maju telah jauh menurun karena adanya skrining/ pemeriksaan rutin Papanicolaou (*pap smear*). Sedangkan angka

morbiditas dan mortalitas akibat kanker serviks tidak pernah menurun di negara berkembang karena skrining yang buruk.<sup>4</sup>

Terapi utama kanker serviks meliputi operasi dan radiasi karena kanker serviks merupakan kanker ginekologik yang kurang sensitif terhadap kemoterapi.<sup>5</sup> Pada kanker serviks stadium IIB-IVA, FIGO merekomendasikan terapi baku yaitu radiasi eksterna dan brachytherapy, konkomitan dengan kemoterapi yang dikenal dengan sebutan kemoradiasi.<sup>6</sup>

Di RSUD Dr. Soetomo, terapi kanker serviks mengikuti rekomendasi yang dikeluarkan oleh Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique (FIGO). Tetapi khusus pada kanker serviks IIB Divisi Ginekologi Onkologi RSUD Dr. Soetomo menetapkan kebijakan terapi yang berbeda dari rekomendasi FIGO. Divisi Ginekologi Onkologi menetapkan terapi kanker serviks IIB meliputi pemberian kemoterapi neoajuan *platinum-based* dilanjutkan histerektomi radikal. Kebijakan terapi menggunakan kemoterapi neoajuan pada kanker serviks IIB disebabkan adanya keterbatasan fasilitas radioterapi yang dimiliki oleh RSUD Dr. Soetomo sehingga pelayanan pengobatan kanker serviks yang membutuhkan radiasi menjadi kurang optimal yaitu jadwal antrian yang lama ( $\pm 6$  bulan) terutama pada penderita ASKESKIN/ JPS yang notabene jumlahnya lebih banyak daripada penderita umum (swadaya).

Pada tahun 2006, jenis rejimen kemoterapi neoajuan *platinum-based* yang digunakan di ruang kandungan RSUD Dr. Soetomo adalah cisplatin-vincristine-bleomycin (PVB) dan paclitaxel-cisplatin dimana kedua rejimen tersebut masuk dalam tanggungan Jaring Pengaman Sosial (JPS)/Asuransi Kesehatan Masyarakat Miskin (ASKESKIN)/Asuransi Kesehatan (ASKES). Tetapi sejak tahun 2007, dengan masuknya kemoterapi carboplatin dalam tanggungan JPS/ASKESKIN/ASKES, pertanggungannya ini hanya berlaku di RSUD Dr. Soetomo, maka rejimen paclitaxel-cisplatin diganti dengan paclitaxel-carboplatin. Carboplatin dikenal sebagai analog cisplatin yang memiliki efek samping lebih ringan walaupun harga carboplatin jauh lebih mahal daripada cisplatin. Harga rejimen PVB berkisar Rp 1-2 juta rupiah per kali pemberian (1 seri) sedangkan paclitaxel-carboplatin berkisar Rp 6-7 juta rupiah per kali pemberian.

Di ruang kandungan RSUD Dr. Soetomo Surabaya belum ada ketentuan dalam hal pemilihan kedua rejimen tersebut pada pengobatan kanker serviks IIB. Sampai saat ini tidak ada rejimen baku kemoterapi neoajuan pada pengobatan kanker serviks stadium lanjut, setiap pusat pengobatan kanker di dunia memakai rejimen baku masing-masing. Pemberian kemoterapi neoajuan

sendiri pada kanker serviks stadium lanjut masih menjadi perdebatan hingga kini dan belum dimasukkan dalam rekomendasi terapi oleh berbagai organisasi onkologi internasional. Tidak didapatkan data yang cukup, yang berasal dari RCT fase III, untuk dapat menyatakan kemoterapi neoajuan dapat memiliki peranan sebagai terapi baku pada kanker serviks.<sup>7</sup> Harus diingat bahwa pada penderita kanker serviks yang tidak memberikan respon terhadap kemoterapi neoajuan memiliki arti bahwa terapi baku telah ditunda dan sel tumor yang seharusnya langsung dipaparkan terhadap kemoradiasi harus terpapar terlebih dulu oleh kemoterapi. Kemoterapi dapat menimbulkan resistensi silang terhadap terapi kemoradiasi berikutnya dan menimbulkan klon sel kanker yang bersifat radioresisten.<sup>8</sup>

Di ruang kandungan RSUD Dr. Soetomo, terdapat kebijakan terapi yaitu penderita kanker serviks IIB yang mendapatkan kemoterapi neoajuan akan dilakukan pemeriksaan klinis untuk menilai apakah kondisi awal *inoperable* (sebelum mendapatkan kemoterapi neoajuan) menjadi *operable* (pasca pemberian kemoterapi neoajuan). Penilaian operabilitas secara klinis pra-operasi ini dilakukan karena hanya penderita dengan penilaian operable saja yang akan dilakukan operasi radikal. Sedangkan penderita yang hasil penilaian klinis pra-operasinya tetap *inoperable* tidak akan menjalani terapi lanjutan berupa operasi radikal.

Kebijakan tersebut tidak disebabkan oleh kendala keterampilan operator (tim ginekologi onkologi) tetapi disebabkan oleh terbatasnya sarana/ prasarana kamar operasi, biaya yang harus ditanggung pemerintah, dan fasilitas radioterapi. Hal-hal tersebut di atas membuat peneliti tertarik untuk meneliti dan menganalisis penilaian operabilitas pra-operasi khusus pada kanker serviks IIB pasca pemberian kemoterapi neoajuan yaitu cisplatin-vincristine-bleomycin dan paclitaxel-carboplatin mengingat kekhususan pemberian terapi ini bagi penderita kanker serviks IIB di RSUD Dr. Soetomo Surabaya sekaligus ingin membandingkan keberhasilan kedua rejimen tersebut.

Penelitian ini menilai keberhasilan operabilitas (pra-operatif) pasca pemberian rejimen kemoterapi neoajuan paclitaxel carboplatin dan cisplatin-vincristine-bleomycin (PVB) pada penderita kanker serviks IIB dan mencari perbedaan penilaian keberhasilan operabilitas (pra-operatif) pada penderita kanker serviks IIB yang mendapat rejimen kemoterapi neoajuan paclitaxel carboplatin dan cisplatin-vincristine-bleomycin (PVB) dengan tujuan untuk mengetahui dan membandingkan angka penilaian keberhasilan operabilitas (pra-operatif) pada penderita kanker serviks IIB yang mendapatkan kemoterapi

neoadjuvan paclitaxel-carboplatin dan yang mendapatkan kemoterapi cisplatin-vincristine-bleomycin (PVB).

## BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain cross sectional menggunakan data sekunder dari rekam medik untuk penetapan kasus yang bertujuan untuk membandingkan keberhasilan operabilitas pasca pemberian kemoterapi neoadjuvan pada penderita kanker serviks IIB yang mendapat rejimen kemoterapi paclitaxel-carboplatin dengan rejimen kemoterapi cisplatin-vincristine-bleomycin (PVB).

Penelitian dilakukan antara bulan Mei – Juni 2010 di Poli Onkologi Kandungan 10E dan Ruang Kandungan RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan populasi penderita kanker serviks IIB di RSUD Dr. Soetomo yang mendapatkan kemoterapi neoadjuvan paclitaxel-carboplatin atau cisplatin-vincristine-bleomycin. Sampel menggunakan total sampling. Keberhasilan kemoterapi neoadjuvan diukur dengan menghitung persentase hasil yang operable kemudian dilakukan perbandingan penilaian keberhasilan operabilitas antara rejimen. Selain membandingkan keberhasilan operabilitas antar rejimen, dilakukan penghitungan angka risiko (*prevalence ratio*) untuk mengetahui keberhasilan operabilitas. Rekam medik penderita yang memenuhi kriteria inklusi dicatat nomor register, nama, umur, evaluasi stadium kanker serviks IIB oleh tim ginekologi onkologi sebelum kemoterapi, laboratorium, tinggi badan, berat badan, jenis rejimen kemoterapi, jenis histopatologi biopsi, dan evaluasi operabilitas pasca kemoterapi neoadjuvan. Rekam medik penderita dikelompokkan berdasarkan rejimen kemoterapi neoadjuvan yang didapatnya. Seluruh data yang dicatat dikelompokkan, diolah, dan dianalisis secara statistik. Kelayakan etik didapatkan dari Komisi Etik untuk penelitian ilmu dasar/ klinik di RSUD Dr. Soetomo, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Peranan kemoterapi neoadjuvan pada pengobatan kanker serviks telah menjadi topik yang tetap hangat diperdebatkan hingga saat ini dan telah diteliti sejak 20 tahun yang lalu. Berbagai penelitian melaporkan adanya peningkatan overall survival pada penderita kanker serviks stadium lanjut yang mendapatkan kemoterapi neoadjuvan diikuti operasi radikal dibandingkan dengan pemberian radiasi saja. Tetapi hal tersebut belum dapat menempatkan kemoterapi neoadjuvan diikuti operasi

radikal sebagai terapi baku yang direkomendasikan untuk pengobatan kanker serviks stadium lanjut.<sup>9</sup>

Setelah menjalani terapi primer kanker serviks baik operasi maupun radiasi ternyata 40% penderita masih memiliki residual tumor, metastasis jauh, dan atau relaps. Inilah salah satu hal yang mendorong para ahli untuk mencari modalitas terapi lain yaitu pemberian kemoterapi pada kanker serviks dan karena kanker serviks kurang sensitif terhadap kemoterapi maka mereka para ahli berusaha menemukan rejimen yang efektif. Hingga saat ini pemberian kemoterapi neoadjuvan pada kanker serviks sebagian besar dimaksudkan untuk melakukan uji coba rejimen baru dalam rangka mencari jenis rejimen kemoterapi yang efektif pada kanker serviks (Vallejo dkk, 2003<sup>5</sup>).

Tabel 1. Distribusi frekuensi penderita berdasarkan tahun terdiagnosis kanker serviks IIB yang mendapatkan kemoterapi neoadjuvan di Ruang Kandungan RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2006 - 2009.

Tahun	Rejimen Kemoterapi		Total
	PVB	Paclitaxel Carboplatin	
2006	122 93.8%	8 6.2%	130 100.0%
2007	66 72.5%	25 27.5%	91 100.0%
2008	50 42.7%	67 57.3%	117 100.0%
2009	36 45.6%	43 54.4%	79 100.0%
Total	274 65.7%	143 34.3%	417 100.0%

Pemberian kemoterapi neoadjuvan pada kanker serviks IIB bukannya suatu terapi tanpa resiko mengingat pemberian kemoterapi neoadjuvan sendiri pada kanker serviks stadium lanjut masih menjadi perdebatan hingga kini dan belum dimasukkan dalam rekomendasi terapi oleh berbagai organisasi onkologi internasional. Hal ini disebabkan oleh karena terdapat inkonsistensi keberhasilan kemoterapi neoadjuvan dan pemberian kemoterapi neoadjuvan memiliki arti bahwa terapi baku ditunda dan sel tumor yang seharusnya langsung dipaparkan terhadap radiasi harus secepat terlebih dulu oleh kemoterapi.<sup>8</sup> Pada tabel 1 tergambar jumlah kasus kanker serviks IIB di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dari tahun 2006 s/d 2009. Rejimen kemoterapi neoadjuvan yang digunakan di ruang kandungan RSUD Dr. Soetomo untuk pengobatan kanker serviks IIB adalah PVB dan paclitaxel-cisplatin. Tetapi terdapat peningkatan

an penggunaan kemoterapi paclitaxel-carboplatin sejak tahun 2007 dimana saat itu carboplatin, telah diketahui memiliki efek samping lebih ringan daripada cisplatin, telah menjadi tanggungan JPS sehingga paclitaxel-carboplatin menggantikan paclitaxel-cisplatin.

Telah diketahui bahwa Cisplatin dan carboplatin memiliki efektifitas terapi yang sama baiknya. Penderita kanker serviks di Poli Onkologi 10E RSUD Dr. Soetomo sebagian besar merupakan penderita dengan status sosial ekonomi yang rendah sehingga tidak mampu untuk memperoleh layanan pengobatan kanker yang ideal seperti rekomendasi internasional. Hingga saat ini belum ada ketentuan khusus pemilihan penggunaan kedua rejimen PVB dan paclitaxel-carboplatin tersebut di ruang kandungan Dari segi harga, rejimen PVB lebih murah daripada paclitaxel-carboplatin yaitu berkisar Rp 1-2 juta rupiah perkali pemberian, sedangkan paclitaxel-carboplatin berkisar Rp 6-7 juta rupiah perkali pemberian (1 seri).

Pada karakteristik subyek penelitian, dari hasil uji statistic chi square tidak didapatkan perbedaan bermakna dalam hal distribusi umur ( $p=0,722$ ) dan jenis histopatologi biopsi ( $p=0,659$ ) antara penderita yang mendapatkan rejimen PVB dan paclitaxel-carboplatin. Ukuran tumor pada kedua kelompok kemoterapi dari hasil uji statistic chi square didapatkan nilai  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ) yang berarti terdapat perbedaan bermakna distribusi ukuran tumor pada kedua kelompok kemoterapi.

Dari 417 sampel yang memenuhi kriteria inklusi didapatkan 38 penderita (9,11%) merupakan penderita datang tanpa dirujuk, sedangkan 379 penderita (90,89%) merupakan penderita rujukan dari pusat layanan kesehatan lain. Hal ini menunjukkan bahwa program skrining kanker serviks belum berjalan dengan baik (tabel 2).

Tabel 2. Distribusi frekuensi cara datang penderita kanker serviks IIB menurut jenis rejimen kemoterapi di poli ginekologi onkologi 10E RSUD Dr. Soetomo pada tahun 2006-2009.

Rejimen	Cara datang penderita		Total
	Rujukan	Datang sendiri	
PVB	247 90,15%	27 9,85%	274 100%
Paclitaxel carboplatin	132 92,3%	11 7,7%	143 100%
Total	379 90,89%	38 9,11%	417 100%

Umur penderita kanker serviks IIB yang berobat ke RSUD Dr. Soetomo berada pada dekade 3, 4, dan 5 tahun. Hal ini sesuai dengan studi epidemiologi yang

menyatakan kanker serviks merupakan kanker usia reproduktif. Tingginya jumlah kanker serviks pada dekade ke-4 dan 5 pada sampel penelitian ini makin memperkuat asumsi belum adanya kesadaran masyarakat untuk melakukan skrining kanker serviks. Menurut sarjana Rasjidi wanita di kelas sosioekonomi yang rendah memiliki resiko lima kali lebih besar terkena kanker serviks daripada wanita dengan status sosioekonomi yang tinggi.<sup>10</sup>

Tabel 3. Distribusi frekuensi tempat pemeriksaan patologi spesimen biopsi penderita kanker serviks IIB pada tahun 2006-2009.

Rejimen	Tempat pemeriksaan hasil patologi biopsi serviks		Total
	RSUD Dr. Soetomo	Pusat layanan kesehatan luar	
PVB	17 6,2%	257 93,8%	274 100%
Paclitaxel carboplatin	1 0,7%	142 99,3%	143 100%
Total	18 4,3%	399 95,7%	417 100%

Tabel 4. Deskripsi penderita kanker serviks IIB yang telah dinyatakan operable kemudian melanjutkan terapi dengan operasi radikal di RSUD Dr. Soetomo pada tahun 2006-2009

Evaluasi pra-operatif dinyatakan operable	Penderita menjalani operasi radikal		Total
	Ya	Tidak	
PVB	35 87,5%	5 12,5%	40 100%
Paclitaxel carboplatin	22 68,75%	10 31,25%	32 100%
Total	57 79,16%	15 20,84%	72 100%

Penelitian ini menggunakan histopatologi biopsi untuk menentukan tipe histopatologi kanker serviks yang mempengaruhi keberhasilan operabilitas. Hasil pemeriksaan histopatologi biopsi tidak saja diperoleh dari RSUD Dr. Soetomo, tetapi juga dari berbagai pusat layanan kesehatan lain. Di Poli Ginekologi Onkologi 10E RSUD Dr. Soetomo tidak dilakukan pemeriksaan biopsi ulangan pada penderita kanker serviks IIB yang datang dengan membawa hasil pemeriksaan patologi yang telah menyatakan sebagai kanker serviks. Hal ini disebabkan oleh karena besarnya dana yang harus dibayarkan pemerintah untuk pemeriksaan tersebut.

Pada penderita kanker serviks IIB pasca pemberian kemoterapi neoajuvan, bila evaluasi klinisnya (pra-operatif) dinyatakan inoperable tidak akan dipersiapkan

untuk operasi radikal (tabel 4) sebab akan dibutuhkan terapi ajuvan pasca operasi. Keputusan operable atau tidak operable dinyatakan pra-operatif, bukan durante operasi. Hal ini tidak berkaitan dengan kapabilitas operator, tetapi lebih disebabkan oleh keterbatasan fasilitas radioterapi, peralatan operasi, dan jumlah kamar operasi di RSUD Dr. Soetomo.

Bila di RSUD Dr. Soetomo operasi radikal dilakukan pada penderita yang secara klinis inoperable maka dibutuhkan terapi ajuvan radiasi pasca operasi sedangkan telah diketahui terdapat keterbatasan fasilitas radioterapi. Selain itu, jumlah kamar operasi dan peralatan operasi kurang memadai padahal jumlah penderita kanker serviks IIB banyak. Sedangkan bila evaluasi pra-operatifnya operable maka dilakukan operasi radikal dengan harapan tidak terdapat sisa tumor saat operasi radikal sehingga tidak membutuhkan terapi ajuvan pasca operasi. Hal tersebut di atas menjadi dasar pemikiran kenapa hanya penderita yang evaluasi pra-operatifnya operable saja yang dilakukan operasi. Pada penelitian ini tidak semua penderita yang evaluasi pra-operatifnya operable melanjutkan terapi dengan operasi radikal. Dari 72 penderita yang masuk kategori penilaian operable (pra-operatif), hanya 57 penderita (79,16%) yang melanjutkan terapi dengan operasi radikal (tabel 3).

Pada penelitian ini, secara umum tidak terdapat perbedaan pada penilaian keberhasilan operabilitas (pra-operatif) pada penderita kanker serviks IIB yang mendapat kemoterapi PVB dan paclitaxel-carboplatin (tabel 4). Penderita kanker serviks IIB yang mendapat kemoterapi neoajuan memiliki nilai rata-rata penilaian keberhasilan operabilitas (pra-operatif) hanya sebesar 72/417 (17,3%). Rendahnya angka keberhasilan kemoterapi neoajuan di RSUD Dr. Soetomo pada penelitian ini sesuai dengan teori bahwa kanker serviks kurang sensitif terhadap kemoterapi.<sup>5</sup> Sarjana Taneja menyatakan bahwa respon yang rendah terhadap kemoterapi neoajuan pada kanker serviks disebabkan oleh rendahnya respon kemoterapi pada kanker serviks stadium lanjut.<sup>11</sup>

Tabel 5. Penilaian operabilitas (pra-operatif) pada penderita kanker serviks IIB berdasarkan jenis rejimen kemoterapi di RSUD Dr. Soetomo tahun 2006 – 2009

Rejimen kemoterapi neoajuan	Penilaian operabilitas (pra-operatif)		Total	Nilai <i>p</i>
	<i>Inoperable</i>	<i>Operable</i>		
PVB	234 85,4%	40 14,6%	274 100,0%	<i>p</i> = 0,063 (uji <i>chi square</i> )
Paclitaxel-carboplatin	111 77,6%	32 22,4%	143 100,0%	
Total	345	72	417	

	82,7%	17,3%	100,0%
Hal ini berbeda dengan berbagai penelitian kemoetrapi neoajuan yang telah dilakukan di luar negeri karena pada pusat pengobatan kanker di luar negeri bila terdapat respon sel kanker yang buruk terhadap kemoterapi neoajuan maka tindakan operasi tetap dilakukan untuk mencegah resistensi silang antara kemoterapi dan terapi selanjutnya yaitu radiasi. <sup>9</sup> Kebijakan yang ditetapkan Divisi Ginekologi Onkologi RSUD Dr. Seotomo adalah hanya penderita yang evaluasi klinis (pra-operatif) dinyatakan operable saja yang dioperasi. Penderita yang evaluasi klinisnya (pra-operatif) dinyatakan inoperable tidak akan dilakukan operasi radikal. Pada tumor yang inoperable dan dilakukan operasi akan ada sisa tumor yang tentunya akan membutuhkan terapi ajuvan pasca operasi yaitu radiasi.			

Perbedaan kebijakan terapi di ruang kandungan RSUD Dr. Soetomo tersebut tidak berkaitan dengan kemampuan operator/ tim ginekologi onkologi, tetapi disebabkan oleh terbatasnya fasilitas radioterapi dan besarnya biaya yang harus dikeluarkan oleh pemerintah karena hampir seluruh penderita yang berobat di poli ginekologi onkologi 10E dan ruang kandungan merupakan penderita ASKESKIN/ ASKES.

Langkah yang ditempuh oleh tim ginekologi onkologi tersebut di atas sesuai dengan pendapat sarjana Movva. Menurut sarjana Movva, bila kanker serviks tersebut dapat dioperasi radikal pasca kemoterapi neoajuan dan pemeriksaan spesimen hasil operasi menunjukkan surgical margin negatif maka tidak diperlukan terapi ajuvan radiasi sehingga kemoterapi neoajuan tersebut dapat digunakan di pusat pengobatan kanker yang kondisi fasilitas radioterapinya terbatas.<sup>13</sup> Keuntungan yang diperoleh dari pemberian kemoterapi neoajuan pada tumor solid adalah bila respon terapi yang diperoleh adalah respon komplet secara klinis maupun patologi.<sup>9</sup>

Pada penelitian ini, penderita yang dinyatakan operable adalah kondisi dimana pada pemeriksaan dalam didapatkan kondisi klinis parametriumnya bebas tumor sehingga diharapkan durante operasi tidak didapatkan lagi sisa sel ganas. Dan bila dilihat dari kondisi klinis parametrium bebas tumor maka penelitian ini dapat dianalogikan, walaupun tidak tepat, dengan kondisi respon komplet klinis pada penelitian di luar negeri karena pada respon komplet klinis tidak didapatkan lagi sisa tumor secara klinis yang berarti pada daerah parametrium pun secara klinis sudah tidak didapatkan sisa tumor lagi. Bila analogi tersebut yang digunakan maka terdapat persamaan rendahnya keberhasilan kemoterapi neoajuan pada penelitian ini dengan penelitian dari pusat pengobatan kanker di luar negeri.

Rendahnya respon komplet klinis pasca kemoterapi neoajuvan dapat dibuktikan dengan berbagai rejimen kemoterapi neoajuvan sebagai berikut: Pada penelitian yang dilakukan di Instituto Nacional de Cancerologia, Mexico City, Meksiko pada tahun 2000 dengan memberikan kemoterapi neoajuvan paclitaxel-carboplatin pada 43 orang penderita kanker serviks IB2-IIB (IB2=7/43, IIA=8/43, IIB=21/43, dan IIIB=7/43), pada stadium IIB didapatkan respon komplet klinis sebesar 3/21 (14%).<sup>9</sup> Penelitian yang dilakukan di Dayanand Medical College, Punjab, India, yaitu pada pemberian kemoterapi neoajuvan PVB pada kanker serviks IIB didapatkan hasil respon komplet klinis 0/7 (0%).<sup>11</sup> Pada penelitian pemberian kemoterapi neoajuvan cisplatin-ifosfamid pada penderita kanker serviks IB-IIB yang dilakukan oleh Divisione di Ginecologia Oncologica di Milan, Itali, tahun 1994 dimana respon komplet klinis pada stadium IIB saja sebesar 2/25 kasus (8%).<sup>14</sup> Pada penelitian menggunakan rejimen kemoterapi neoajuvan paclitaxel-cisplatin yang dilakukan di Saint Vincent's Hospital di Seoul, Korea Selatan didapatkan respon komplet klinis pada kanker serviks IIB sebesar 0/6 (0%).<sup>12</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Grupo Oncologico Cooperativo del Sur (GOCS) yang melibatkan berbagai institusi di Argentina menggunakan rejimen docetaxel (analog dari paclitaxel) pada 38 penderita kanker serviks IIB-IVA (IIB=21, IIIB=13, IVA=1) didapatkan hasil pada stadium IIB respon komplet klinis sebesar 1/21 (4,8%).<sup>15</sup> Sarjana Duenas-Gonzalez menyatakan bahwa klaim keberhasilan pada berbagai penelitian kemoterapi neoajuvan pada kanker serviks stadium lanjut tidak saja mencakup respon komplet tetapi juga respon parsial. Bila respon klinis tersebut mencakup respon komplet klinis dan respon parsial klinis maka angka keberhasilan operabilitas pasca kemoterapi neoajuvan menjadi tinggi.<sup>9</sup>

Peranan respon parsial dalam meningkatkan keberhasilan terapi dapat dibuktikan sebagai berikut: Pada penelitian yang dilakukan di Dayanand Medical College, Punjab, India, didapatkan hasil pada stadium IIB (n=7) respon klinis total sebesar 5/7 (71,4%) yang terdiri dari respon komplet sebesar 0/7 (0%) dan respon parsial 5/7 (71,4%).<sup>11</sup> Pada penelitian yang dilakukan di Instituto Nacional de Cancerologia, Mexico City, Meksiko, didapatkan hasil pada stadium IIB (n=21) respon klinis total sebesar 20/21 (95,2%) yang terdiri dari respon komplet 3/21 (14%) dan respon parsial 17/21 (81%).<sup>9</sup> Pada penelitian yang dilakukan di Catholic University of the Sacred Heart, Roma, Italia, didapatkan hasil pada stadium IIB (n=18) respon klinis total sebesar 16/18 (88,9%) yang terdiri dari respon komplet 2/18 (11,1%) dan respon parsial 14/18 (77,8%).<sup>16</sup> Pada penelitian yang dilakukan di Saint Vincent's Hospital, Seoul, Korea Selatan, didapatkan

hasil pada stadium IIB (n=6) respon klinis total sebesar 5/6 (83,3%) yang terdiri dari respon komplet 0/6 (0%) dan respon parsial 5/6 (83,3%). Tampak sekali keberhasilan didominasi oleh respon parsial.<sup>12</sup> Pada penelitian yang dilakukan di Divisione di Ginecologia Oncologica, Milan, Italia, didapatkan hasil pada stadium IIB (n=25) respon klinis total sebesar 17/25 (68%) yang terdiri dari respon komplet 2/25 (8%) dan respon parsial 15/25 (60%).<sup>14</sup>

Sarjana Taneja menyatakan bahwa klaim keberhasilan operabilitas yang tinggi merupakan keberhasilan yang melibatkan berbagai stadium kanker serviks secara keseluruhan dan terbanyak merupakan sumbangan keberhasilan stadium dini yang merupakan kondisi operable (target terapi hanya kemudahan teknis operabilitas saja dengan cara pengurangan volume tumor). Sedangkan stadium IIB merupakan kondisi inoperable sehingga target terapi jauh lebih sulit untuk dicapai yaitu pada pengurangan ukuran tumor dan membunuh sel metastasis pada daerah diluar serviks uteri yang akan dipersulit lagi dengan adanya keterlibatan kelenjar limfe pelvis dan atau paraaorta.<sup>11</sup> Pernyataan sarjana Taneja dapat dibuktikan sebagai berikut: Pada penelitian yang dilakukan di Hanyang University School of Medicine, Seoul, Korea Selatan, didapatkan respon komplet sebesar 40/80 (50%). Penelitian ini melibatkan 80 subyek penelitian yang terdiri dari 50 penderita stadium IB-IIA dan 30 penderita stadium IIB. Pada stadium IB-IIA tersebut didapatkan respon komplet sebesar 25/80 (31,25%) sedangkan stadium IIB hanya 15/80 (18,75%). Terlihat bahwa sumbangan keberhasilan operabilitas terletak pada kanker serviks yang notabene dalam kondisi operable (IB-IIA).<sup>17</sup>

Pada penelitian yang dilakukan di Saint Vincent's Hospital, Seoul, Korea Selatan, yang melibatkan 43 subyek penelitian kanker serviks stadium IB2-IIB yang terdiri dari 37 penderita stadium IB2-IIA dan 6 penderita stadium IIB didapatkan respon komplet total sebesar 17/43 (39,5%). Pada stadium IB-IIA didapatkan respon komplet sebesar 17/43 (39,5%) sedangkan stadium IIB 0/43 (0%). Terlihat bahwa respon komplet yang tinggi merupakan sumbangan dari stadium IB2-IIA.<sup>12</sup>

Dari paparan di atas data disimpulkan bahwa berbagai klaim keberhasilan kemoterapi neoajuvan yang tinggi pada kanker serviks melibatkan tidak saja stadium lanjut tetapi juga stadium dini. Penggabungan respon klinis komplet dan parsial menyebabkan tingginya keberhasilan pengobatan. Bila menilik berbagai penelitian di luar negeri yang telah disebutkan di atas dan penelitian ini maka dapat dibuat kesimpulan yang sama yaitu pemberian kemoterapi neoajuvan pada kanker serviks

stadium lanjut, khususnya pada kanker serviks IIB, didapatkan angka keberhasilan terapi yang rendah. Pemberian kemoterapi neoajuvan dengan hasil respon komplet klinis yang rendah patut menjadi pertimbangan apakah pemberian kemoterapi neoajuvan lebih besar manfaatnya daripada kerugiannya pada penderita kanker serviks IIB mengingat sel-sel tumor yang telah terkena paparan kemoterapi neoajuvan akan resistensi silang terhadap radiasi.

Pada penelitian ini, kanker serviks IIB dengan ukuran tumor 4 cm tidak terdapat perbedaan penilaian keberhasilan operabilitas (pra-operatif) antara kemo-terapi neoajuvan PVB dan paclitaxel-carboplatin. Sedangkan pada ukuran tumor > 4 cm (tabel 5) tampak paclitaxel-carboplatin lebih tinggi penilaian operabilitas yang operable daripada PVB ( $p = 0,025$ ). Terdapat beberapa hal yang perlu digaris-bawahi dalam penelitian ini, yaitu: Pengukuran volume tumor tidak dilakukan dengan akurat, misalnya menggunakan MRI/ CT scan, sehingga terdapat bias dan subyektifitas pengukuran pada tiap individu tim ginekologi onkologi. Bentuk tumor serviks bervariasi sehingga diameter tunggal tidak dapat menentukan secara akurat ukuran tumor. Pengukuran secara klinis (palpasi) sulit untuk menentukan ukuran tumor intraservikalis dan diluar serviks.

Pengukuran besar/ volume tumor di poli ginekologi onkologi RSUD Dr. Soetomo dilakukan secara klinis,

bukan dilakukan dengan cara pemeriksaan radiologis (MRI atau CT Scan). Pengukuran tersebut hanya menyatakan ukuran tumor =4 cm atau >4 cm di serviks saja. Pengukuran tumor secara klinis tidak dapat memberikan informasi ukuran tumor yang akurat karena terdapat bias dan dipengaruhi oleh subyektifitas pemeriksa, bentuk tumor merupakan bentuk yang ireguler sehingga pengukuran secara garis lurus tidak dapat memberikan gambaran ukuran/ volume tumor secara tepat dan pemeriksaan klinis tidak dapat menilai ukuran tumor intraservikalis.

Selain itu pemeriksaan dalam vagina tidak dapat mengetahui adanya penyebaran tumor ke korpus uteri. Hal ini sangat penting karena penyebaran tumor ke korpus uteri berkaitan dengan prognosis pengobatan yang buruk serta survival penderita yang buruk karena adanya penyebaran tumor ke korpus uteri meningkatkan kemungkinan penyebaran tumor ke kelenjar limfe hingga tiga kali lipat baik itu kelenjar limfe pelvis maupun para-aorta.<sup>18</sup>

Saat ini pemeriksaan MRI digunakan sebagai alat untuk menentukan ukuran tumor secara akurat dan ukuran tumor yang didapat dari hasil pengukuran menggunakan MRI dapat digunakan sebagai salah satu faktor prediksi rekurensi dan survival penderita. Hal ini disebabkan MRI dapat mengevaluasi dengan akurat ukuran tumor sekaligus penyebaran tumor pada kanker serviks dimana tidak dapat diukur dengan tepat secara klinis.<sup>18</sup>

Tabel 6. Penilaian operabilitas (pra-operatif) pada penderita kanker serviks IIB dengan stratifikasi ukuran tumor berdasarkan jenis rejimen kemoterapi neoajuvan

Ukuran tumor	Rejimen kemoterapi	Penilaian operabilitas praoperatif		Total	Nilai <i>p</i>
		Inoperable	Operable		
≤ 4 cm	PVB	132	26	158	<i>p</i> =0,560 (uji <i>chi-square</i> )
		83,5%	16,5%	100%	
	Paclitaxel carboplatin	88	22	110	
		80%	20%	100%	
Total	220	48	268		
		82,1%	17,9%	100%	
> 4 cm	PVB	102	14	116	<i>p</i> =0,025 (uji <i>chi-square</i> )
		87,9%	12,1%	100%	
	Paclitaxel carboplatin	23	10	33	
		69,7%	30,3%	100%	
Total	125	24	149		
		83.9%	16.1%	100.0%	

Table 7. Penilaian operabilitas (pra-operatif) dengan stratifikasi umur penderita kanker serviks IIB berdasarkan jenis rejimen kemoterapi neoajuvan

Umur	Rejimen kemoterapi	Penilaian operabilitas (pra-operatif)		Total	Nilai <i>p</i>
		Inoperabel	Operabel		
20 - 29	PVB	3 100%		3 100%	
	Total	3 100%		3 100%	
30 - 39	PVB	41 85,4%	7 14,6%	48 100%	<i>p</i> =0,320 (uji Fisher's exact)
	Paclitaxel-carboplatin	16 72,7%	6 27,3%	22 100%	
	Total	57 81,4%	13 18,6%	70 100%	
40 - 49	PVB	104 84,6%	19 15,4%	123 100%	<i>p</i> =0,590 (uji chi-square)
	Paclitaxel-carboplatin	53 80,3%	13 19,7%	66 100%	
	Total	157 83,1%	32 16,9%	189 100%	
50 - 59	PVB	70 83,3%	14 16,7%	84 100%	<i>p</i> =0,263 (uji chi-square)
	Paclitaxel-carboplatin	33 73,3%	12 26,7%	45 100%	
	Total	103 79,8%	26 20,2%	129 100%	
> 59	PVB	16 100%	0 0,0%	16 100%	<i>p</i> =0,385 (uji Fisher's exact)
	Paclitaxel-carboplatin	9 90,0%	1 10,0%	10 100%	
	Total	25 96,2%	1 3,8%	26 100%	

Fasilitas radiologi RSUD Dr. Soetomo yang kurang memadai dan status sosial ekonomi sebagian besar penderita yang rendah menjadi kendala utama bagi Tim Ginekologi Onkologi untuk melakukan pemeriksaan dan evaluasi yang optimal pada penatalaksanaan kanker serviks. Menyikapi keterbatasan fasilitas tersebut maka tidak ada pilihan lain bagi tim ginekologi onkologi selain melakukan pengukuran ukuran tumor menggunakan pemeriksaan klinis saja. Pemeriksaan MRI hingga saat ini tidak menjadi tanggungan JPS dan biaya pemeriksaannya berkisar Rp 1 juta rupiah. Pemeriksaan CT scan pun tidak memungkinkan oleh karena daftar antrian yang panjang dengan keterbatasan peralatan sehingga pemeriksaan CT scan akan memperpanjang jalan bagi pasien untuk memperoleh pengobatan. Jumlah penderita baru kanker serviks IIB saja di poli ginekologi onkologi 10E mencapai >70 orang/tahun dan bila digabungkan dengan stadium kanker serviks yang lain

maka jumlah tersebut akan makin besar. Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan penilaian keberhasilan operabilitas (pra-operatif) pada kelompok umur penderita kanker serviks IIB menurut jenis rejimen kemoterapi. Pada sampel penelitian ini hanya sedikit pasien yang memiliki umur > 59 tahun yaitu 26 penderita (6,2%) dan tidak ada satupun penderita yang memiliki penyakit metabolik (dilakukan eksklusi). Secara teori dinyatakan bahwa terdapat perubahan komposisi massa tubuh dan protein plasma yang pada gilirannya akan mempengaruhi distribusi obat kemoterapi. Penelitian ini sesuai dengan pernyataan Slattum dan Venitz bahwa perubahan kadar protein plasma terkait umur tidak serta merta menimbulkan efek klinis yang signifikan pada pengobatan. Penurunan kadar protein dalam tubuh penderita tua lebih sering disebabkan oleh penyakit penyerta misalnya penyakit ginjal, penyakit liver.<sup>19</sup>



Tabel 8. Penilaian operabilitas (pra-operatif) dengan stratifikasi tipe histopatologi kanker serviks IIB berdasarkan jenis rejimen kemoterapi neoajuvan

Tipe histopatologi	Rejimen kemoterapi	Penilaian operabilitas (pra-operatif)		Total	Nilai <i>p</i>
		Inoperabel	Operabel		
Adenocarcinoma	PVB	40 83,3%	8 16,7%	48 100%	<i>p</i> =1,000 (uji Fisher's exact)
	Paclitaxel-carboplatin	23 82,1%	5 17,9%	28 100%	
	Total	63 82,9%	13 17,1%	76 100%	
Adeno Squamous	PVB	16 53,3%	14 46,7%	30 100%	<i>p</i> =0,090 (uji Fisher's exact)
	Paclitaxel-carboplatin	10 83,3%	2 16,7%	12 100%	
	Total	26 61,9%	16 38,1%	42 100%	
Squamous	PVB	178 90,8%	18 9,2%	196 100%	<i>p</i> =0,001 (uji chi square)
	Paclitaxel-carboplatin	78 75,7%	25 24,3%	103 100%	
	Total	256 85,6%	43 14,4%	299 100%	

Pengaturan dosis kemoterapi di RSUD Dr. Soetomo tidak terkait pada umur penderita tetapi lebih pada penyakit penyerta yang menyertai terutama penyakit ginjal dan liver. Tidak terdapat perbedaan dosis antara penderita usia lanjut dan muda. Sarjana Dale menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan keberhasilan pengobatan kanker antara pasien tua dan muda bila diberikan dalam dosis yang sama.

Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan penilaian keberhasilan operabilitas (pra-operatif) antara tipe histopatologi adenocarcinoma dan adenosquamous, tetapi terdapat perbedaan yang bermakna pada tipe *squamous cell carcinoma* dimana paclitaxel-carboplatin memberikan keberhasilan yang lebih tinggi daripada PVB.

Terdapat beberapa hal yang perlu digaris-bawahi dalam penelitian ini, yaitu: Tidak terdapat kepastian kualitas pemeriksaan histopatologi biopsi pada penelitian ini. Pemeriksaan histopatologi pada penelitian ini dilakukan pada berbagai pusat layanan kesehatan (tabel 6), tidak diketahui status keterlibatan KGB pada ketiga tipe histopatologi tersebut, dan tipe histopatologi bukan faktor prognosis independen.

Menurut sarjana Sulaini, slide biopsi sebelumnya harus selalu dikaji ulang jika pasien diobati pada rumah sakit yang berbeda dari sebelumnya tempat

diagnosis biopsi dibuat. Melihat kembali slide yang berasal dari luar merupakan suatu second opinion dan ukuran kepastian kualitas. Melakukan kaji ulang terhadap biopsi yang pertama juga memberikan informasi tentang gambaran yang pasti dari neoplasma. Dengan melakukan kaji ulang slide biopsi sebelumnya akan mengingatkan dokter ahli patologi akan kemungkinan adanya kesalahan pemeriksaan sebelumnya.<sup>20</sup>

Tipe histopatologi *squamous cell carcinoma* merupakan tipe histopatologi yang terbanyak di antara tipe-tipe yang lain pada kanker serviks. Terapi kanker serviks hampir seluruhnya berangkat dari tipe *squamous cell carcinoma* dan sangat sedikit penelitian yang memilah-milah *outcome* berdasarkan tipe histopatologi kanker serviks. Belum ada penelitian prospektif yang membahas penatalaksanaan kanker serviks khusus tipe *non squamous* sehingga sampai saat ini belum ada yang dapat menjelaskan tatalaksana yang optimal pada kanker serviks tipe *non squamous*. Faktor prognostik terpenting pada survival penderita adalah stadium klinis dan keterlibatan KGB.<sup>21</sup> Metastasis ke kelenjar merupakan faktor prognostik independen terhadap semua keberhasilan terapi kanker.<sup>22</sup>

Pada kanker serviks dengan tipe histopatologi *squamous cell carcinoma*, cisplatin merupakan agen

kemoterapi yang paling aktif terhadap kanker serviks dengan tingkat respon mencapai 25%. Sedangkan vincristine memiliki tingkat respon hingga 17%, dan bleomycin memiliki tingkat respon 11%. Carboplatin memiliki aktivitas pada kanker serviks dengan tingkat respon mencapai 20%. Sedangkan Paclitaxel dikenal memiliki aktivitas moderat pada kanker serviks dengan tingkat respon mencapai 17%.<sup>23</sup> Keberhasilan kombinasi paclitaxel-carboplatin yang lebih tinggi pada *squamous cell carcinoma* disebabkan karena masing-masing agen tersebut memiliki aktivitas sitotoksik yang tinggi sebagai agen tunggal.<sup>9</sup> Tetapi masih diperlukan penelitian randomized control trial (RCT) lebih lanjut untuk membandingkan efektifitas paclitaxel-carboplatin dan PVB. Sarjana Markman menyatakan belum didapatkan cukup data dari RCT fase III untuk menentukan peranan kemoterapi neoadjuvan sebagai terapi baku pada kanker serviks dan juga menekankan pentingnya kehati-hatian dalam memberikan kombinasi agen kemoterapi pada kanker serviks mengingat potensi efek samping serius yang mungkin terjadi.<sup>7</sup>

## KESIMPULAN

Ditinjau dari penilaian operabilitas kanker serviks IIB, tingkat keberhasilan kemoterapi neoadjuvan cisplatin-vincristine-bleomycin setara dengan paclitaxel-carboplatin.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Tortolero-Luna G dan Franco EL. Epidemiology of cervical, vulvar, and vaginal cancers, dalam *Gynecologic Cancer Controversies in Management* (editor Gershenson DM, McGuire WP, Gore M, Quinn MA dan Thomas G). 2004; h: 3-30, Elsevier, USA.
2. Rasjidi I dan Sulistiyanto H. Kanker mulut rahim, dalam *Vaksin Human Papilloma Virus dan Eradikasi Kanker Mulut Rahim*. 2007; h: 1-15, Sagung Seto, Jakarta.
3. Rasjidi I. Karsinoma serviks uteri, dalam *Panduan Penatalaksanaan Kanker Ginekologi Berdasarkan Evidence Base*, edisi ke-1. 2007 a; hal: 6-34, EGC, Jakarta.
4. Goodrich K dan Diaz-Montes TP. Cervical Cancer, dalam *The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics* (editor Fortner KB, Szymanski LM, Fox HE, Wallach EE) edisi ke-3. 2007; hal: 480-498, Lippincott Williams & Wilkins, USA.
5. Bidus MA dan Elkas JC. Cervical and vaginal cancer, dalam *Berek's & Novak's Gynecology* (editor Berek JS) edisi ke-14. 2007; h: 1403-1456, Lippincott Williams & Wilkins, USA.
6. Benedet JL, Hacker NF dan Ngan HYS. Cancer of the cervix uteri, dalam *Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines Of Gynaecologic Cancers by FIGO Committee on Gynecologic Oncology and IGCS Guidelines*. 2003.
7. Markman M. Chemotherapy in the management of cervix cancer, dalam *What*. 2006.
8. González-Martín A, Lucía González-Cortijo L, Carballo N, Garcia JF, Lapuente F, Rojo A dan Chiva LM. The current role of neoadjuvant chemotherapy in the management of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 110. 2008; h: 36-40.
9. Duenas-Gonzalez A, López-Graniel C, González-Enciso A, Cetina L, Rivera L, Mariscal I, Montalvo G., Gómez E, de la Garza J, Chanona G, dan Mohar A. A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation. *Annals Oncol* 14. 2003; h: 1278-1284.
10. Rasjidi I. Kanker serviks, dalam *Deteksi Dini dan Pencegahan Kanker Pada Wanita*. 2009; h: 97-160, Sagung Seto, Jakarta.
11. Taneja A, Rajaram S, Agarwal S, Singh KC, Sahni S, dan Goel N. Quick cycle neoadjuvant chemotherapy in *squamous cell carcinoma* of cervix. *Indian J Pharmacol* 37. 2005; h: 320-324.
12. Park DC, Kim JH, Lew YO, Kim DH dan Namkoong SE. Phase II trial of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 92. 2004; h: 59-63.
13. Movva S, Rodriguez L, Arias-Pulido H dan Verschraegen C. Novel chemotherapy approaches for cervical cancer. 2009; *Cancer* 115, h: 3166-3180.
14. Bolis G, van Zanten-Przybysz I, Scarfone G, Zanaboni F, Scabarelli C, Tateo S, Calabrese M dan Parazzini F. Determinants of response to a cisplatin-based regimen as neoadjuvant chemotherapy in stage IB – IIB invasive cervical cancer. 1996; *Gynecol Oncol* 63, hal. 62-65.
15. Vallejo CT, Machiavelli MR, Perez JE, Romero AO, Bologna F, Vicente H., Lacava JA, Ortiz EH, Cubero A, Focaccia G, Suttora G, Scenna M, Boughen J dan Leone B. Docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced cervical carcinoma. 2003; *Am J Clin Oncol* 26, h: 477-482.
16. D'Agostino G, Distefano M, dan Greggi S. Neoadjuvant treatment of locally advanced carcinoma of the uterine cervix with epirubicin, paclitaxel, and cisplatin. 2002; *Cancer Chemother Pharmacol* 40, h: 256-260.

17. Hwang YY, Moon H, Cho SH, Kim KT, Moon YJ, Kim SR dan Kim DS. Ten-year survival of patients with locally advanced, stage Ib-IIb cervical cancer after neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2001; 82, h: 88-93
18. Kim H, Kim W, Lee M, Song E dan Loh JK. Tumor volume and uterine body invasion assessed by MRI for prediction of *outcome* in cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 37. 2007; hal. 858-866.
19. Slattum PW dan Venitz J. Clinical pharmacokinetics in the elderly, dalam *Handbook of Anticancer Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* (editor Figg W.D. dan McLeod H.L.) edisi ke-1. 2004; hal: 421-430, Humana Press, New Jersey.
20. Sulaini P. Biopsi, dalam *Onkologi Ginekologi* (editor Azis M.F, Andrijono, dan Saifuddin A.B.) Edisi ke-1. 2006; h: 239-252, Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta.
21. Gien LT, Beauchemin M, Thomas G. Adenocarcinoma: a unique cervical cancer. *Gynecol Oncol* 116. 2010; h: 140-146.
22. Andrijono. Kanker serviks uteri, dalam *Sinopsis Kanker Ginekologi*, Edisi ke-3. 2009a; h: 59-125, Pustaka Spirit, Jakarta
23. Hacker NF. Principles of Cancer Therapy, dalam *Essentials of Obstetrics and Gynecology* (editor Hacker NF dan Moore JG) edisi ke-2. 2001; h: 613-624, Saunders W.B. Company, USA.