

ARTIKEL PENELITIAN

Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kesintasan Pasien Kanker Serviks yang Ditatalaksana dengan Histerektomi Radikal dan Limfadenektomi

Sigit Purbadi,* R.M. Ali Fadhly

Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-
Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

*Corresponding author: sigitpurbadi@gmail.com

Disetujui 4 April 2019

DOI: 10.23886/ejki.7.10763.

Abstrak

Kanker serviks adalah penyakit keganasan ke-4 tersering di dunia dan kedua di Indonesia. Kesintasan pasien kanker serviks merupakan ukuran kualitas layanan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan kesintasan pasien kanker serviks yang ditatalaksana dengan histerektomi radikal dan limfadenektomi. Penelitian dengan desain kohort retrospektif ini dilakukan di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo pada bulan Agustus 2015 - Agustus 2016. Subjek adalah pasien kanker serviks stadium awal yang dilakukan histerektomi radikal dan limfadenektomi pada bulan Januari 2011-Desember 2013. Variabel yang diteliti adalah stadium, histopatologi, ukuran tumor, diferensiasi tumor, invasi stroma, limfovaskular dan parametrium, kelenjar limfe pelvis, batas sayatan dan hubungannya dengan kesintasan. Data diolah dengan SPSS versi 20 dan dianalisis dengan uji chi square, uji regresi cox metode stepwise, dan Kaplan Meier. Diperoleh 123 subjek kanker serviks namun data yang dapat dianalisis adalah 50 pasien. Proporsi kesintasan subjek dengan keganasan serviks dalam 7 tahun 2 bulan masa observasi maksimum 75%; tahun pertama 90% dan tahun ketiga 88%. Stadium, ukuran dan diferensiasi tumor, histopatologi, kelenjar limfe pelvis, batas sayatan, invasi limfovaskular dan parametrium tidak berhubungan dengan kesintasan namun invasi stroma dan terapi radiasi berhubungan dengan kesintasan. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kesintasan adalah invasi stroma <2/3 bagian yang merepresentasikan ukuran tumor dan terapi radiasi yang diperlukan pada pasien risiko tinggi pasca bedah (memberikan kesintasan lebih baik). Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui faktor prognostik lain pada pasien kanker serviks stadium awal seperti ekspresi faktor stem cells (SOX4, NANOG dan OCT4).

Kata kunci: kanker serviks, kesintasan, histerektomi radikal, limfadenektomi.

Factors Associated with Survival Rate of Cervical Cancer Patients Treated by Radical Hysterectomy and Lymphadenectomy

Abstract

Cervical cancer is the 4th most common cancer in the world and ranked 2nd in Indonesia. The survival rate of cervical cancer patients is the parameter of quality of care. This study was intended to determine factors associated with survival rate of cervical cancer patients treated by radical hysterectomy and lymphadenectomy. This retrospective cohort study was conducted in Cipto Mangunkusumo Hospital on August 2015 – August 2016. Subjects were early stage cervical cancer patients who underwent radical hysterectomy and lymphadenectomy on January 2011 – December 2013. Analyzed variables were cancer stages, histopathology, tumour size, tumor differentiation, stromal invasion, lymphovascular and parametrium, pelvic lymph nodes, surgical margin, and its association with survival rate. Data were analyzed with SPSS version 20 by using chi-square test, stepwise cox-regression test, and Kaplan-Meier test. Of all 123 subjects with cervical cancer, only 50 subjects were eligible to be analyzed further. The survival rate of cervical cancer patients within 7 years and 2 months with maximum observation were 75%; 1-year survival rate was 90% and 3-year survival rate 88%. Stages, size, and tumour differentiation, histopathology, pelvic lymph nodes, surgical margin, lymphovascular invasion and parametrium were not associated with survival rate. However, stromal invasion and radiotherapy were associated with survival rate. In conclusion, factors associated with survival rate are stromal invasion with less than two-third area which represents the tumour size and radiotherapy which is needed for high-risk patients post-surgery (better survival rate). Further studies are needed to determine other prognostic factors in early stages cervical cancer patients such as the expression of stem cell factors (SOX4, NANOG, and OCT 4).

Keywords: cervical cancer, survival rate, radical hysterectomy, lymphadenectomy.

Pendahuluan

Kanker serviks merupakan keganasan ke-4 tersering di dunia dan kedua terbesar setelah kanker Payudara. Pada tahun 2012, WHO memkirakan terdapat 528.000 kasus baru kanker serviks di seluruh dunia dan di Asia Tenggara 175.000 kasus.¹¹ Di Indonesia pada tahun 2013 terdapat 838 kasus kanker serviks dan pada tahun 2014 meningkat menjadi 1.632 kasus.² Di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM tercatat 574 kasus (73,5%) dari 781 kasus keganasan organ reproduksi perempuan.³

Kanker serviks dibagi empat stadium.⁴ Berdasarkan prognosis dan terapi, kanker serviks dibagi dua, yaitu stadium awal (IA-IIA) dan stadium lanjut (IIB-IVB). Pada tahun 2014 di RSCM terdapat 633 kasus kanker serviks stadium IB-IIA sebanyak 93 kasus.²

Tata laksana kanker serviks stadium awal berupa pembedahan atau radioterapi. Terapi pembedahan meliputi histerektomi radikal dan limfadenektomi.⁵ Histerektomi radikal adalah tindakan pengangkatan uterus, serviks, sepertiga atas vagina, sebagian dan atau seluruh parametrium, ligamentum uterosakral dan vesikouterina. Kelenjar limfe iliaka komunis, iliaka interna dan eksterna, obturator, hipogastrika dan prasakral juga diangkat.⁶ Limfadenektomi bertujuan untuk mendiagnosis dan mengangkat kelenjar limfe yang mengandung tumor. Limfadenektomi mencakup pengangkatan jaringan limfe sepanjang iliaka eksterna dan interna, obturator, serta regio iliaka.⁷

Pada pasien kanker serviks stadium awal yang berusia muda, umumnya dilakukan histerektomi radikal karena ovarium dan vagina ingin dipertahankan. Histerektomi radikal dan limfadenektomi lebih disukai dibandingkan radioterapi karena pada radioterapi dapat terjadi kerusakan permanen jaringan normal di lokasi neoplasma.⁵

Angka kesintasan 5 tahun pasien kanker serviks menurun 25%-60% apabila terdapat metastasis ke kelenjar limfe.^{13,14} Pengangkatan kelenjar limfe dalam jumlah banyak memberikan dampak positif terhadap kesintasan kanker serviks.¹⁵ Oleh karena itu, limfadenektomi pelvis merupakan faktor penting pada pembedahan kanker serviks stadium awal. Berdasarkan hal tersebut perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan kesintasan pasien kanker serviks yang ditatalaksana dengan histerektomi radikal dan limfadenektomi.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif dan dilakukan di RSCM pada bulan Agustus 2015 – Agustus 2016. Subjek adalah semua pasien kanker serviks stadium awal yang ditatalaksana dengan histerektomi radikal dan limfadenektomi pada bulan Januari 2011 – Desember 2013. Subjek yang memiliki data rekam medis lengkap dan setuju mengikuti penelitian menandatangani *informed consent* sedangkan subjek yang tidak memiliki data histopatologi dan kanker serviks bukan kanker primer tidak diikutkan dalam penelitian. Besar sampel dihitung dengan rumus berikut:

$$n = \frac{2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \times \delta^2}{(U_1 - U_2)}$$

$$n = \frac{2(1,96 + 1,28)^2 \times 1,1^2}{1,135}$$

$$n = 2(10,49) \times 1,21 / 1,135 = 22,37 + 10\% \text{antisipasi drop out} = 25 \text{ orang.}$$

Nilai $Z_{1-\alpha/2}$ adalah 1,96 karena alfa yang ditentukan 0,05. Nilai $Z_{1-\beta}$ 1,28 dan kesalahan yang diharapkan maksimum 0,10. Standar deviasi dari kepustakaan 1,1 hari. Perbedaan *outcome* kelompok terpajan dan tidak terpajan dari kepustakaan adalah 1,135 hari.

Cara Kerja

Setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, dilakukan seleksi sesuai kriteria penerimaan dan penolakan terhadap pasien kanker serviks stadium awal yang ditatalaksana histerektomi radikal dan limfadenektomi. Data subjek diperoleh dengan menelusuri rekam medis untuk mengetahui nama, usia, alamat, nomor telepon, stadium kanker, dan jumlah kelenjar limfe yang diangkat. Apabila data rekam medis kurang, penelusuran dilakukan melalui telepon dan jika gagal atau tidak diperoleh data yang akurat, maka pasien digolongkan *loss to follow-up*. Subjek yang bersedia ikut dalam penelitian diminta untuk menandatangani lembar persetujuan. Setelah data terkumpul, data diolah dan analisis.

Data diolah dengan SPSS versi 20. Dilakukan analisis Kaplan-Meier untuk menghubungkan data kesintasan dan jumlah kelenjar limfe yang diangkat. Dilakukan analisis univariat untuk mengetahui karakteristik variabel. Uji *chi square* dilakukan untuk mengetahui hubungan variabel dengan kesintasan sedangkan analisis multivariat

digunakan untuk mengetahui *extent* hubungan variabel dengan kesintasan.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan Komite Etik FKUI berupa Surat Keterangan Lolos Kaji etik nomor 1018/UN2.F1/ETIK/2015. Seluruh rekam medis yang dipakai dirahasiakan identitasnya.

Hasil

Berdasarkan penelusuran data rekam medis didapatkan 123 subjek, namun 71 data dieksklusi karena tidak lengkap. Dilakukan *follow-up* kesintasan pada 52 subjek yang memiliki data

lengkap dengan menghubungi pasien satu per satu via telepon. Hasil *follow up*, diperoleh 42 subjek hidup, 8 subjek meninggal, dan 2 subjek *lost to follow up* (nomor telepon tidak dapat dihubungi) sehingga data yang dapat dianalisis adalah 50 subjek dengan masa pengamatan maksimum 86 bulan (7 tahun 2 bulan).

Tabel 1 menunjukkan, proporsi usia pasien di atas dan di bawah 50 tahun tersebar merata (50%). Sebagian besar subjek menikah satu kali dan multipara. Uji *chi square* menunjukkan bahwa usia, jumlah pernikahan, dan paritas tidak berhubungan dengan kesintasan ($p>0,05$).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Berdasarkan Status Hidup atau Meninggal

Karakteristik Subjek	Status Subjek			p
	Meninggal (n=8)	Hidup (n=42)	Jumlah (n=50)	
Usia				
<50 tahun	6 (75%)	19 (45,2%)	25 (50%)	0,123
≥50 tahun	2 (25%)	23 (54,8%)	25 (50%)	
Jumlah Pernikahan				
Sekali	6 (75%)	31 (73,8%)	37 (74%)	0,810
Dua Kali	2 (25%)	9 (21,4%)	11 (22%)	
Tiga Kali atau Lebih	0 (0%)	2 (4,8%)	2 (4%)	
Paritas				
Nullipara	1 (12,5%)	2 (4,8%)	3 (6%)	0,686
Primipara	1 (12,5%)	7 (16,7%)	8 (16%)	
Multipara	6 (75%)	33 (78,6%)	39 (78%)	

Secara prospektif proporsi kesintasan dengan keganasan serviks pada 86 bulan masa observasi

maksimum 75%; tahun pertama 90% dan tahun ketiga 88% (Tabel 2).

Tabel 2. Proporsi Kesintasan Subjek Berdasarkan Lama Observasi

Lama Observasi (bulan)	Kesintasan (%)
0	90
12	90
24	88
36	88
48	84
60	75
72	75
84	75

Tidak terdapat perbedaan bermakna (uji *chi square*, $p>0,05$) antara status subjek (meninggal atau hidup) dengan karakteristik keganasan. Meskipun demikian didapatkan nilai $p<0,2$ pada

variabel invasi stroma, stadium tumor, dan kelenjar limfe pelvis sehingga dilanjutkan dengan analisis multivariat (Tabel 3.).

Tabel 3. Hubungan Status Subjek dengan Karakteristik Keganasan

Karakteristik Keganasan	Status Subjek			p
	Meninggal (n=8)	Hidup (n=42)	Jumlah (n=50)	
Stadium Tumor				
IB1	1 (12,5%)	21 (50%)	22 (44%)	0,142
IB2	4 (50%)	11 (26,2%)	15 (30%)	
IIA	3 (37,5%)	10 (23,8%)	13 (26%)	
Ukuran Tumor				
2-4 cm	0 (0%)	5 (11,9%)	5 (10%)	0,304
>4 cm	8 (100%)	37 (88,1%)	45 (90%)	
Histopatologi				
KSS	5 (62,5%)	27 (64,3%)	32 (64%)	0,932
Adenokarsinoma	2 (25%)	11 (26,2%)	13 (26%)	
Adenoskuamosa	1 (12,5%)	3 (7,1%)	4 (8%)	
Lain	0 (0%)	1 (2,4%)	1 (2%)	
Diferensiasi Tumor				
Baik	1 (12,5%)	12 (28,6%)	13 (26%)	0,245
Sedang	5 (62,5%)	27 (64,3%)	32 (64%)	
Buruk	2 (25%)	3 (7,1%)	5 (10%)	
Invasi Stroma				
<2/3 Bagian	3 (37,5%)	28 (66,7%)	31 (62%)	0,119
≥2/3 Bagian	5 (62,5%)	14 (33,3%)	19 (38%)	
Invasi Limfovaskuler				
Negatif	4 (50%)	30 (71,4%)	34 (68%)	0,234
Positif	4 (50%)	12 (28,6%)	16 (32%)	
Kelenjar limfe Pelvis				
Negatif	5 (62,5%)	36 (85,7%)	41 (82%)	0,117
Positif	3 (37,5%)	6 (14,3%)	9 (18%)	
Batas Sayatan				
Negatif	6 (75%)	38 (90,5%)	44 (88%)	0,217
Positif	2 (25%)	4 (9,5%)	6 (12%)	
Invasi Parametrium				
Negatif	7 (87,5%)	38 (90,5%)	45 (90%)	0,797
Positif	1 (12,5%)	4 (9,5%)	5 (10%)	

Tabel 4 menunjukkan bahwa pada uji *chi square* didapatkan $p > 0,05$ yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna pada status subjek dengan jumlah kelenjar limfe yang diangkat dan faktor

radiasi. Meskipun demikian karena kedua faktor tersebut merupakan variabel bebas dan merupakan hipotesis penelitian ini, maka kedua faktor tersebut tetap digunakan pada analisis multivariat.

Tabel 4. Karakteristik Subjek Berdasarkan Kelenjar Limfe yang Diangkat dan Radiasi

Karakteristik Subjek	Status Subjek			p
	Meninggal (n=8)	Hidup (n=42)	Jumlah (n=50)	
Jumlah Kelenjar Limfe yang diangkat	17 (11-28)	17 (5-42)	17 (5-42)	0,928
<20	7 (87,5%)	27 (64,3%)	34 (68%)	0,197
≥20	1 (12,5%)	15 (35,7%)	16 (32%)	
Radiasi				
Ada	2 (25%)	16 (38,1%)	18 (36%)	0,479
Tidak	6 (75%)	26 (61,9%)	32 (64%)	

Tabel 5 menunjukkan hasil analisis multivariat yang menilai hubungan jumlah kelenjar limfe yang diangkat, radiasi, invasi stroma, stadium tumor, dan kelenjar limfe pelvis dengan kesintasan. Hasil

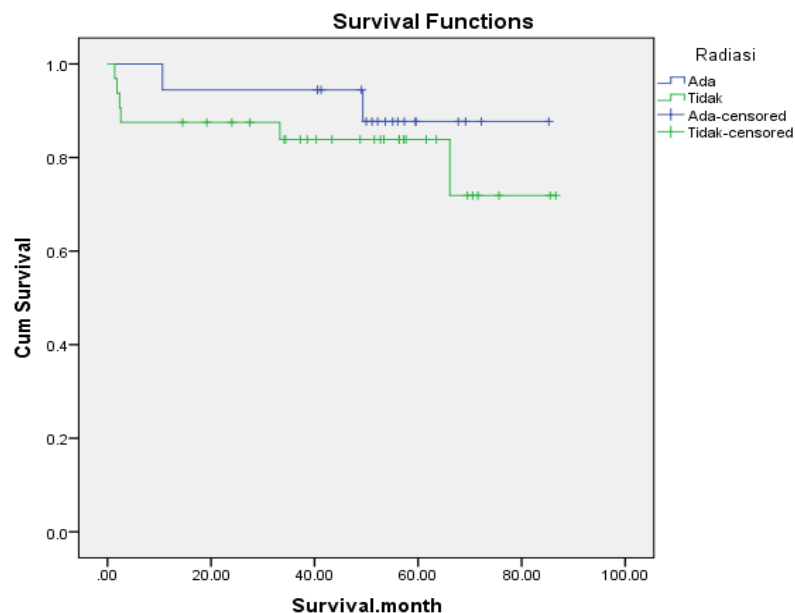
akhir uji regresi Cox metode *stepwise* menunjukkan bahwa faktor yang berhubungan dengan kesintasan adalah terapi radiasi dan invasi stroma sedangkan jumlah kelenjar limfe, stadium tumor dan kelenjar limfe pelvis tidak berhubungan.

Tabel 5. Hubungan Karakteristik Keganasan dengan Kesintasan Berdasarkan Uji Regresi Cox

Karakteristik	Hazard Ratio (CI 95%)	Adjusted Hazard Ratio (CI 95%)
Jumlah Kelenjar Limfe yang Diangkat		
< 20	1	
≥ 20	0,3 (0,1-2,1)	
Radiasi		
Ada	1	1
Tidak	1,9 (0,4-9,6)	8,0 (1,1-61,3)
Invasi Stroma		
<2/3 Bagian	1	1
≥2/3 Bagian	2,7 (0,6-11,4)	6,6 (1,3-33,2)
Stadium Tumor		
IB1	1	1
IB2	6,9 (0,7-62,6)	7,9 (0,8-75,8)
IIA	5,2 (0,5-50,6)	8,1 (0,7-92,8)
Kelenjar Limfe Pelvis		
Negatif	1	
Positif	3,6 (0,8-15,7)	

Gambar 1 menunjukkan diagram Kaplan Meier menjelaskan subjek dengan terapi radiasi memberikan prospektif kesintasan yang lebih

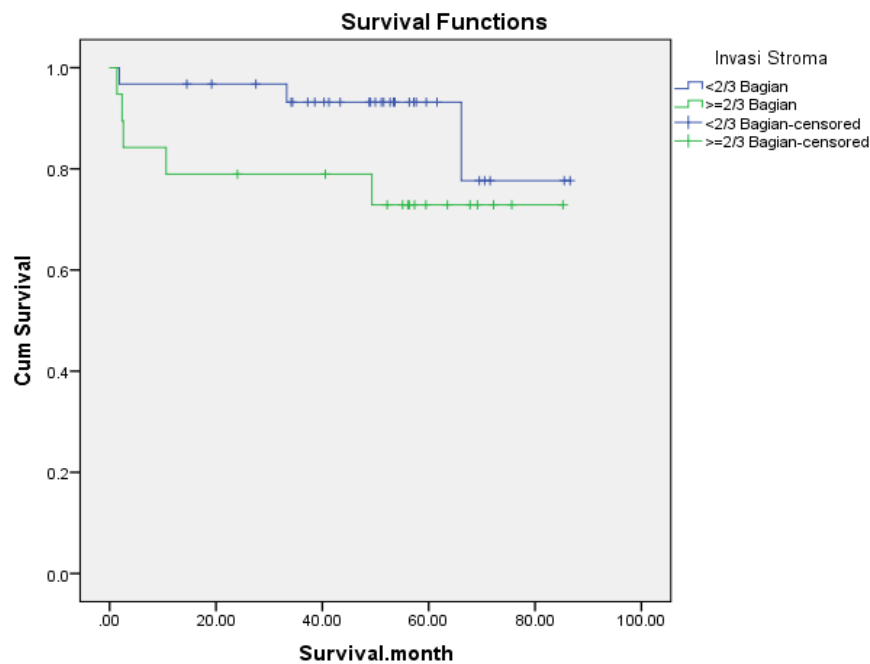
baik secara bermakna selama 7 tahun 2 bulan pengamatan (Uji Regresi Cox, $p=0,044$).



Gambar 1. Diagram Kaplan Meier, Hubungan Faktor Radiasi dengan Kesintasan

Diagram Kaplan Meier menunjukkan invasi stroma yang minimal yaitu <2/3 bagian (Gambar 2) menunjukkan prospektif kesintasan yang lebih

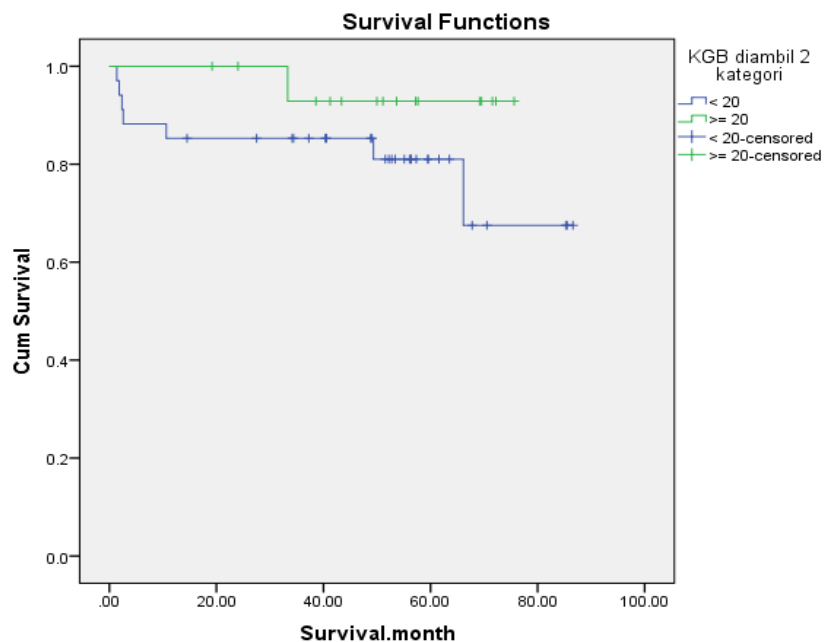
baik secara bermakna selama 7 tahun 2 bulan pengamatan (Uji Regresi Cox, $p=0,022$).



Gambar 2. Diagram Kaplan Meier, Hubungan Faktor Invasi Stroma dengan Kesintasan

Gambar 3 menunjukkan tidak terdapat hubungan antara jumlah kelenjar limfe yang

diangkat dengan kesintasan subjek selama 7 tahun 2 bulan pengamatan (Uji Regresi Cox, $p=0,482$).



Gambar 3. Diagram Kaplan Meier, Pengaruh Jumlah Kelenjar Limfe yang Diambil terhadap Kesintasan Subjek

Diskusi

Histerektomi radikal dan limfadenektomi merupakan terapi kanker serviks stadium awal terutama pada usia muda atau pasien yang

masih melakukan seksual aktif. Selain itu terapi pembedahan dilakukan pada pasien yang secara fisik mampu menerima prosedur bedah agresif yang dilakukan melalui penapisan kelaikan oleh

tim perioperatif. Terapi pembedahan juga bertujuan menghindari efek samping jangka panjang terapi radiasi, dan memiliki keuntungan lain pasien muda untuk tetap mempertahankan fungsi ovarium pada sintesis estradiol.

Keterlibatan kelenjar limfe merupakan salah satu faktor yang memengaruhi kesintasan pasien kanker serviks. Angka kesintasan 5 tahun pasien kanker serviks menurun 25%-60% apabila terdapat metastasis ke kelenjar limfe.^{12,13} Berdasarkan status kelenjar limfe, angka 5 tahun *disease-free survival* berkisar 80,9%-83,3% pada kelenjar limfe positif dan 90,2%-97,8% pada pasien dengan kelenjar limfe negatif.¹⁴ Menurut Pieterse et al.¹⁵ pengangkatan kelenjar limfe dalam jumlah banyak memiliki dampak positif terhadap kesintasan pasien kanker serviks. Lai et al.¹⁶ melaporkan bahwa usia, stadium, ukuran tumor, histopatologi, kedalaman invasi serviks, metastasis kelenjar limfe, dan keterlibatan parametrium berhubungan dengan kesintasan.

Setelah histerektomi radikal dan limfadenektomi, dapat diketahui apakah terdapat sel kanker di kelenjar limfe, parametrium dan di batas sayatan vagina. Jika terdapat sel kanker di kelenjar limfe atau parametrium atau di batas sayatan vagina atau di ketiga lokasi tersebut maka dinyatakan sebagai risiko tinggi sehingga memerlukan terapi adjuvan berupa radiasi untuk meningkatkan *disease free survival* dan *overall survival*. Pasien dinyatakan memiliki risiko rendah jika tidak terdapat sel kanker di kelenjar limfe, parametrium atau di batas sayatan vagina sehingga tidak memerlukan radiasi.

Pada penelitian ini, usia, stadium tumor, ukuran tumor, histopatologi, diferensiasi tumor, invasi limfovaskuler, dan invasi parametrium tidak berhubungan dengan kesintasan pasien. Meskipun demikian, karena didapatkan nilai $p < 0,2$ pada variabel invasi stroma, stadium tumor, dan kelenjar limfe pelvis maka dilakukan analisis multivariat. Hasilnya menunjukkan terapi radiasi dan derajat invasi stroma berhubungan dengan kesintasan.

Dari diagram Kaplan meier, terdapat hubungan yang cukup kuat antara faktor terapi radiasi dan faktor invasi stroma terhadap kesintasan. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Rogers et al.¹⁷ yang menyatakan bahwa radiasi pasca-operasi menurunkan progresi kanker serviks secara bermakna dalam 5 tahun. Pada penelitian Lai C-H et al.¹⁶ diperoleh hasil bahwa pasien dengan invasi stroma berhubungan dengan kesintasan. Invasi

stroma $> 2/3$ memiliki kesintasan lebih rendah. Ketika tumor menginvasi stroma lebih dalam, sel tumor memasuki pembuluh kapiler dan saluran limfe/ *lymph vascular space invasion* (LVSI) sehingga sel tumor memiliki risiko bermetastasis lebih jauh. Dengan demikian, besar tumor, direpresentasikan dengan kedalaman invasi dan secara mikroskopis dinilai dengan LVSI sering dimasukkan sebagai faktor prognosis membutuhkan radiasi adjuvan.¹⁸

Untuk mengetahui faktor-faktor lain yang mungkin berpengaruh pada kesintasan pasien perlu dilakukan penelitian lebih lanjut. Beberapa faktor yang diduga berperan penting pada kesintasan pasien kanker serviks adalah ekspresi faktor-faktor *stem cells* (SOX4, NANOG dan OCT4).¹⁹ Perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara ekspresi faktor-faktor molekuler tersebut dengan kesintasan pasien. Penelitian dapat dilakukan dengan mengambil biopsi jaringan pasien kanker serviks kemudian dilakukan pewarnaan immunohistokimia untuk melihat ekspresi faktor-faktor yang terdapat di jaringan. Setelah itu ekspresi immunohistokimia dihubungkan dengan kesintasan pasien. Selain kesintasan, diperlukan penelitian untuk mengetahui kualitas hidup. Penelitian dapat menggunakan kuesioner *quality of life* yang dikembangkan oleh WHO (WHOQOL *questionnaire*).

Kelemahan penelitian ini adalah tidak dilakukan pengelompokan pasien pasca-operasi yang termasuk risiko tinggi atau rendah sehingga terapi adjuvan berupa radiasi dimasukkan ke dalam faktor perancu. Selain itu, penyebab kematian tidak dianalisis sedangkan penyebab kematian bergantung pada berbagai faktor baik aspek obstetrik-ginekologi maupun aspek medis lainnya. Hal tersebut dapat menjadi faktor perancu hasil penelitian sehingga memberikan hasil yang berbeda.

Kesimpulan

Faktor-faktor yang berhubungan dengan kesintasan adalah invasi stroma $< 2/3$ bagian yang merepresentasikan ukuran tumor dan terapi radiasi yang merupakan terapi adjuvan pada pasien risiko tinggi (memberikan kesintasan lebih baik). Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui faktor prognostik lain pada pasien kanker serviks stadium awal, baik dari aspek obstetrik-ginekologi maupun aspek medis lainnya seperti ekspresi faktor-faktor *stem cells* (SOX4, NANOG dan OCT4).

Daftar Pustaka

1. WHO. Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Diunduh dari http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. Inasgo. Cancer registration information system 2014. <http://www.inasgo.org/>
3. Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM. Data kanker serviks tahun 2013. Jakarta: Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM; 2013.
4. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaec Obstet*. 2009;105(2):103-4.
5. Tewari KS, Monk BJ. Invasive cervical cancer. Dalam: DiSaia PJ, Creasman WT, editor. *Clinical gynecologic oncology*. Edisi ke-8. Philadelphia: Elsevier; 2012.
6. Smith JR, Boyle DCM, Priore GD. Radical abdominal hysterectomy. Dalam: Smith JR, Priore GD, Curtin J, Monaghan JM, editor. *An atlas of gynecologic oncology*. Edisi ke-2. New York: Taylor & Francis; 2005.
7. Huang H, Liu J, Li Y. Metastasis to deep obturator and para-aortic lymph nodes in 649 patients with cervical carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(11).
8. Covens A, Rosen B, Murphy J. Changes in the demographics and perioperative care of stage IA(2)/IB(1) cervical cancer over the past 16 years. *Gynecol Oncol*. 2001;81(2):133-7.
9. Comerchi G, Bolger B, Flannelly G, Maini M, Lopes ADB, Monaghan JM. Prognostic factors in surgically treated stage IB–IIB carcinoma of the cervix with negative lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer*. 1998;8(1):23-6.
10. Quinn M, Benedet J, Odicino F. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaec Obstet*. 2006;95(1):S43-103.
11. Purbadi S, Anindya M. Kesintasan pasien kanker serviks yang ditatalaksana dengan histerektomi radikal beserta faktor-faktor yang mempengaruhinya di RSUPN Cipto Mangunkusumo tahun 2005-2010 [tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2013.
12. Lukaszuk K, Liss J, Gulczynski J. Predictive value of HPV DNA in lymph nodes in surgically treated cervical carcinoma patients—a prospective study. *Gynecol Oncol*. 2007;104(3):721-6.
13. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Further stratification of risk groups in patients with lymph node metastasis after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2010;117(1):53-8.
14. Suprasert P, Charoenkwan K, Khunamornpong S. Pelvic node removal and disease-free survival in cervical cancer radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;116(1):43-6.
15. Pieterse QD, Kenter GC, Gaarenstroom KN. The number of pelvic lymph nodes in the quality control and prognosis of radical hysterectomy for the treatment of cervical cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(2):16-21.
16. Lai C-H, Chang C-J, Huang H-J. Role of human papillomavirus genotype in prognosis of early-stage cervical cancer undergoing primary surgery. *J Clin Pathol*. 2007;25:3628-34.
17. Rogers L, Siu SS, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Adjuvant radiotherapy and chemoradiation after surgery for cervical cancer. *The Cochrane Collaboration*, 2011.
18. Cervical Cancer. Dalam: Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG, editor. *Williams gynecology*. Edisi ke-2. New York: Mc Graw Hill; 2012.
19. Ben-Porath I, Thomson MW, Carey VJ, Ge R, Bell GW, Regev A, et al. An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human tumors. *Nat Genet*. 2008;40(5):499-507.