

Kesintasan Pasien Karsinoma Ovarium dan Faktor-faktor yang Mempengaruhinya di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta (Pemantauan 5 tahun)

O. KHONSA*
L. NURANNA*
B. SUTRISNA⁺

*Divisi Onkologi Ginekologi, Departemen/KSMF Obstetri dan Ginekologi

⁺Divisi Epidemiologi, Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

Latar belakang: Kanker ovarium merupakan kanker ketujuh ter sering ditemukan di seluruh dunia. Beberapa tulisan menekankan pentingnya faktor-faktor prognostik untuk perencanaan dan prediksi hasil pengobatan. Kesintasan kanker ovarium yang dilaporkan bervariasi berdasarkan stadium saat ditemukan. Di Indonesia, dalam hal ini di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, data-data seperti yang disebutkan di atas masih terbatas.

Tujuan: Mengetahui kesintasan 1 tahun hingga 5 tahun dari penderita karsinoma ovarium yang ditatalaksana di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dan hubungannya dengan faktor usia, derajat dan jenis histopatologi, jenis pembedahan, adanya asites, adanya residu tumor, dan pemberian kemoterapi adjuvan.

Tempat: Departemen/KSMF Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta.

Bahan dan cara kerja: Penelitian ini menggunakan pendekatan rancangan penelitian kohort historis. Data yang diperoleh dianalisis dengan program Kaplan-Maier. Analisis multivariat menggunakan model cox proportional hazard regresi.

Hasil: Terdapat 270 kasus kanker ovarium selama kurun waktu 1998 - 2003, hanya 178 kasus yang masuk dalam kriteria inklusi. Subjek penelitian berusia rata-rata 42,7 tahun. Sebanyak 43,8% kasus mendapatkan operasi adekuat, sementara 51,7% kasus diketahui sudah tergolong stadium III. Sebanyak 27% kasus berjenis histopatologi serosum, sisanya adalah musinosum, sel bening, endometrioid dan lainnya. Sebanyak 52 kasus (29,2%) mendapat kemoterapi secara lengkap. Kesintasan keseluruhan karsinoma ovarium adalah 89,3% (1 tahun); 69,7% (3 tahun); dan 54,8% (5 tahun). Kesintasan 5 tahun stadium I: 94,3%; stadium II: 75%; stadium III: 31%. Kesintasan 2 tahun stadium IV sebesar 11,7%. Usia muda tidak terbukti bermakna memberi kesintasan lebih baik dibanding usia lebih tua. Tindakan operasi adekuat primer, adanya asites, adanya residu tumor, jenis histopatologi, derajat diferensiasi, tidak terbukti bermakna mempengaruhi kesintasan karsinoma ovarium. Stadium FIGO terbukti bermakna sebagai faktor prognostik independen (HR 9,2 kali pada stadium III dan 26,5 kali pada stadium IV). Sementara pemberian kemoterapi terbukti bermakna sebagai faktor prognostik independen dengan efek protektif kemoterapi komplis (HR 1.53×10^{-8}) dan kemoterapi inkomplit dengan HR 9.14×10^{-7} .

[Maj Obstet Ginekol Indones 2007; 31-2: 66-72]

Kata kunci: karsinoma ovarium, kesintasan, faktor prognostik, stadium, kemoterapi

Background: Ovarium cancer is the seventh most frequent type of cancer all over the world. Few journals have emphasized the importance of prognostic factors for planning and predicting the outcome of treatment. Various result of survival rate in ovarian carcinoma has been reported based on the stage of the disease. In Indonesia especially in Cipto Mangunkusumo hospital, Jakarta, those data mention above has been limited resources.

Objective: To determine survival of ovarian carcinoma patient from 1 to 5 year at Cipto Mangunkusumo hospital and the relation of age, degree and type of histopathology, type of surgery, acites, tumor residual and chemotherapy adjuvant compare will survival ovarian carcinoma.

Setting: Department of Obstetrics and Gynecology University of Indonesia, Dr. Cipto Mangunkusumo hospital.

Material and methods: Historical cohort with multivariate analysis. Data will analyzed using the Kaplan-Maier program. The multivariate analysis will be performing accordance with cox proportional Hazard regression module.

Results: There were two hundred and seventy patients with ovarian cancer during 1998 - 2003; only 178 cases meet the inclusion criteria. Subject aged 42.7 years old average. Over 43.8% cases have adequate operation while 51.7% cases were already on stage III. Serous ovarian carcinomas were detected on 27% cases, the rest were musinous, clear cell endometrioid and others. Fifty two cases (29.2%) received completed chemotherapy. The overall survivals of ovarian carcinoma were 89.3% (for 1 year), 69.7% (for 3 years), and 54.8% (for 5 years). Five year survival for stage I = 94.3%, stage II = 75% and stage III = 31%. For stage IV, the 2 year survival was only 11.7%. The survival of young age didn't show significant statistic result compare with older age. There were no significant differences of the survival of ovarian carcinoma with surgical primary adequate operation procedure, the existing of acites, tumor residual, type of histopathology and degree of differentiation. FIGO stadium have proven as an independent prognostic factor (with HR 9.2 x in stage III and 26.5 x in stage IV). While chemotherapy has showed significant difference as an independent prognostic factor with complete chemotherapy protection effect (HR 1.53×10^{-8}) and incomplete chemotherapy with HR 9.14×10^{-7} .

[Indones J Obstet Gynecol 2007; 31-2: 66-72]

Keywords: ovarian carcinoma, survival, prognostic factor, stadium, chemotherapy

PENDAHULUAN

Kanker ovarium merupakan kanker ketujuh yang paling sering ditemukan di seluruh dunia setelah kanker payudara, serviks, kolorektal, lambung, korpus uteri dan paru.¹ Menurut data histopatologi tahun 1996, karsinoma ovarium menunjukkan urutan ketiga setelah karsinoma serviks dan karsinoma payudara.² Insiden kanker ovarium di Amerika Serikat (AS) berkisar antara 15,7 dari 100.000 wanita kelompok usia 40 - 44 tahun hingga 54 dari 100.000 wanita kelompok usia 75 - 79 tahun.^{3,4} Di Australia, insiden kanker ovarium sebesar 11,8 dari 100.000 wanita.⁵

Pada saat didiagnosis, lebih dari 60% kanker ovarium menunjukkan stadium lanjut dan prognosisnya buruk dengan perkiraan ketahanan hidup 5 tahun berkisar 10 - 20%.⁶ Keganasan ovarium terjadi pada semua umur. Angka morbiditas meningkat hingga mencapai usia 70 tahun, kemudian menurun kembali. Waktu kritis adalah sekitar usia 40 tahun morbiditas meningkat secara dramatis.⁷

Terdapat beberapa tulisan mengenai faktor prognostik pada pasien dengan kanker ovarium dan banyak peneliti menekankan pentingnya faktor-faktor ini untuk perencanaan dan hasil akhir pengobatan. Pada analisis multivariat, stadium FIGO dan perluasan residu penyakit setelah pembedahan primer merupakan faktor prognostik independen untuk kesintasan yang paling konsisten dilaporkan. Faktor lain seperti umur, tipe histopatologik dan grading, serum CA125 preoperatif, asites, status performa pasien, petanda molekuler yang bervariasi dan terapi tambahan pasca pembedahan merupakan faktor prognostik independen kesintasan yang kurang konsisten dilaporkan.⁶⁻⁹ Faktor lain yang dianggap mempengaruhi prognosis kanker ovarium seperti pembedahan (kelengkapan pembedahan, adekuasi pembedahan dan residu tumor), terapi adjuvan.^{3,7,10-12}

Kesintasan kanker ovarium yang dilaporkan bervariasi berdasarkan stadium saat ditemukan. Stadium awal (I dan II) memiliki kesintasan 5 tahun berkisar 50% hingga 90%, sementara stadium akhir (III dan IV) berkisar 30% sampai 55%.^{5-7,13} Stadium I memiliki kesintasan yang paling baik yaitu berkisar antara 60% hingga 90% bahkan ada yang melaporkan 95% hingga 100%.^{9,12,14-16} Stadium II memiliki kesintasan 5 tahun yang dilaporkan bervariasi dengan kisaran cukup besar yaitu 37% hingga 66% pada satu laporan dan 50% hingga 95% dari laporan yang lain.^{12,15} Stadium III dengan kesintasan 5% hingga 50% sementara stadium IV memiliki kesintasan 0% hingga 17% saja.^{9,12,14}

Di Indonesia, di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta (RSCM), data-data seperti yang disebutkan di atas masih sangat terbatas. Berapa sebenarnya kesintasan dari kanker ovarium yang tergolong karsinoma ovarium (KO) serta apakah faktor-faktor yang disebutkan tadi seperti umur, jenis histopatologi, paritas, dan faktor lain memiliki pengaruh dalam kesintasan karsinoma ovarium, masih harus dilakukan pengkajian.

BAHAN DAN CARA KERJA

Sampel pada penelitian ini adalah penderita karsinoma ovarium yang ditatalaksana di Divisi Onkologi Ginekologi Departemen Obstetri dan Ginekologi FKUI/RSCM mulai 1 Januari 1998 sampai dengan 31 Desember 2003. Kriteria penerimaan adalah penderita memiliki data rekam medis dan telah dilakukan pengobatan primer (pembedahan) dengan atau tanpa kemoterapi adjuvan pada periode di atas. Kriteria penolakan adalah bila ditemukan dua lokasi keganasan primer/utama (*double primer*) atau pasien belum pernah dilakukan operasi dan/atau tidak ada data hasil pemeriksaan histopatologi.

Protokol penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Panitia Tetap Penilai Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Pada penelusuran status, didapatkan 270 kasus kanker ovarium selama kurun waktu 1998 - 2003. Dari sejumlah kasus itu, hanya 178 kasus yang masuk dalam kriteria inklusi penelitian, sementara sisanya 108 kasus dikeluarkan.

Data Demografi dan Kesintasan

Kesintasan karsinoma ovarium secara keseluruhan

Tabel 1. Kesintasan Karsinoma Ovarium pada setiap kurun waktu

Waktu	% kesintasan
12 bulan	89,3
24 bulan	76,3
36 bulan	69,7
48 bulan	58,4
60 bulan	54,8

Hasil kesintasan keseluruhan pasien karsinoma ovarium menunjukkan angka kesintasan 1 tahun sebesar 89,3%, kesintasan 3 tahun sebesar 69,7% dan kesintasan 5 tahun sebesar 54,8%. Bila dilihat dari penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Rarung

MR pada kurun waktu 1990 di RSCM didapatkan angka kesintasan 5 tahun secara keseluruhan untuk kanker ovarium adalah 45%, sementara kesintasan 2,5 tahun adalah 51,5%.⁴⁶ Namun yang perlu diingat adalah bahwa Rarung meneliti seluruh kanker ovarium dan bukan hanya karsinoma ovarium saja.

Penelitian yang dilakukan oleh Tingulstad dan kawan-kawan menunjukkan bahwa angka kesintasan 5 tahun kanker ovarium keseluruhan 39%, dan median kesintasannya adalah 32 bulan, angka yang didapatkan pada penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang mungkin disebabkan oleh perbedaan jumlah sampel dan kategori histopatologi yang melibatkan keseluruhan jenis kanker ovarium, termasuk di dalamnya tumor germ cell dan sex-cord stromal. Pada laporan tahunan FIGO, kesintasan 5 tahun rata-rata pasien kanker ovarium adalah 39% dan 42% dalam kurun waktu yang berbeda yaitu 1987 - 1989 dan 1990 - 1992.⁶

Perbedaan nilai kesintasan di masing-masing penelitian dapat disebabkan oleh jumlah sampel, jenis histopatologi kanker ovarium, dan kelengkapan data, serta faktor-faktor lain yang variasi pada masing-masing studi.

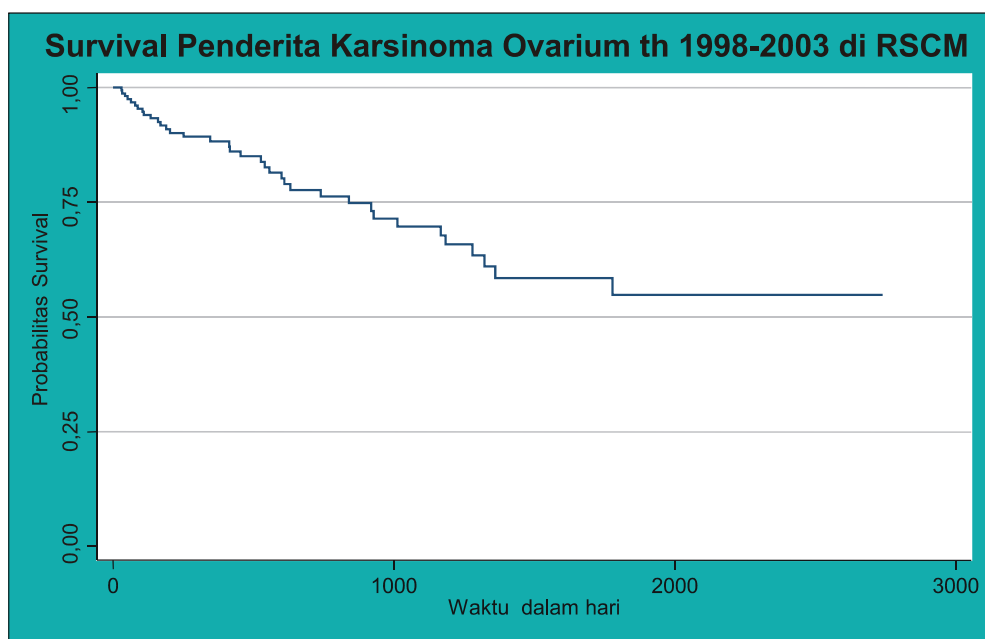
Bila dilakukan operasi optimal, kesintasan hidup pada 1 tahun sebesar 86,3%. Setelah 5 tahun kesintasannya sebesar 73,7%. Kesintasan hidup pada kelompok tindakan operasi tidak optimal mencapai 5 tahun hanya sebesar 39,7%. Pada penelitian sebelumnya oleh Rarung diketahui bahwa kesintasan 5 tahun pada kasus dengan operasi yang adekuat dan optimal hanya 60,9% sementara pada kasus

yang tidak optimal hanya sebesar 36,4%. Penelitian ini menunjukkan kesintasan yang makin baik dibandingkan penelitian Rarung yang meneliti kasus yang ditatalaksana pada tahun 1990.

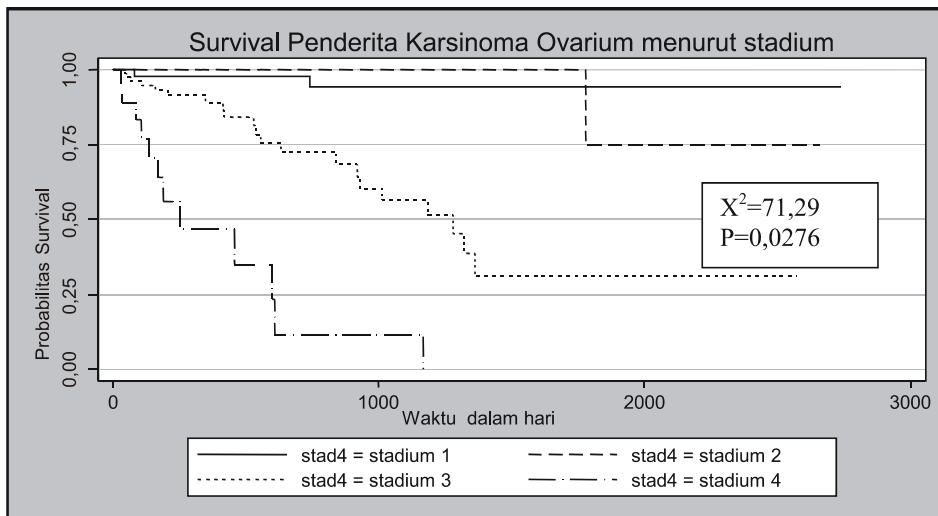
Sebaran dan kesintasan berdasarkan stadium

Kemaknaan stadium sebagai faktor prognostik dibuktikan pada analisis univariat, penilaian hazard ratio dan multivariat. Pada penilaian hazard ratio, stadium I sebagai pembanding, risiko relatif pada stadium II meningkat menjadi 2 kali lipat, stadium III menjadi 12,6 kali, stadium IV meningkat fantastis menjadi hampir 70 kali dibanding stadium I untuk menimbulkan kematian. Pada kepustakaan, kemaknaan stadium sebagai faktor prognostik independen selalu hampir ditemukan.^{5,6,8,31,32}

Hasil penelitian menunjukkan histopatologi terbukti bermakna sebagai faktor prognosis kesintasan pada uji log rank dengan nilai $p = 0,011$. Namun pada analisis multivariat, kembali histopatologi tidak terbukti sebagai faktor prognostik independen terhadap kesintasan karsinoma ovarium. Rarung juga menemukan hal yang sama di mana pada uji log rank didapat hasil bermakna, namun pada analisis multivariat, tidak bermakna. Di beberapa studi terdahulu, faktor histopatologi dan *grading* sering muncul sebagai faktor prognosis yang bermakna secara bersamaan maupun tersendiri.^{5,7,36,49} Tingulstad juga tidak menemukan kemaknaan pada analisis multivariat dari histopatologi dan *grading* sebagai faktor prognostik.^{6,46}



Gambar 1. Kurva Kesintasan Karsinoma Ovarium secara Keseluruhan



Gambar 2. Kurva Kesintasan Karsinoma Ovarium berdasarkan Stadium

Sebaran dan kesintasan berdasarkan jenis kemoterapi adjuvan

Dalam hal jenis kemoterapi adjuvan yang diberikan, regimen CP dan CAP menunjukkan perbedaan yang bermakna pada uji log rank.

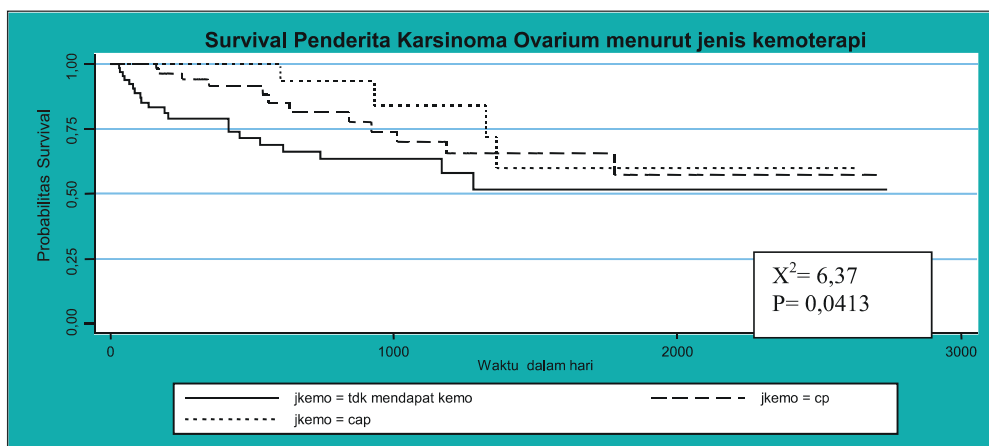
Dari semua pengamatan terhadap variabel secara sendiri-sendiri, ternyata variabel histopatologi, diferensiasi, stadium penyakit, adanya asites, residu tumor dan optimalisasi operasi terbukti secara uji log rank bermakna dalam menentukan tingkat kesintasan hidup kanker ovarium menjadi lebih baik.

Analisis Multivariat

Hasil analisis multivariat menunjukkan stadium penyakit yang terbukti bermakna sebagai faktor prognostik independen dalam menyebabkan perbedaan

kesintasan. Hasil analisis ini juga menunjukkan efek protektif dari kemoterapi pada perbaikan kesintasan kasus-kasus yang memerlukan kemoterapi.

Pada analisis multivariat dari beberapa variabel yang mempengaruhi kesintasan hidup kanker ovarium dan peluang risiko kelompok dan analisis berdasarkan cox regression sesuai Tabel 5, memperlihatkan bahwa secara bersama-sama hanya variabel stadium penyakit yang memberikan nilai berbeda bermakna pada kesintasan kumulatifnya ($p = 0,000$ dan $p = 0,000$). Variabel lainnya tak mempunyai pengaruh ($p > 0,05$). Maksudnya adalah bahwa misalnya variabel jenis histopatologi, secara tunggal pada analisis statistik memberikan pengaruh positif pada kesintasan hidup kanker ovarium, akan tetapi secara kumulatif tidak berpengaruh. Hal ini mungkin pada analisis secara kumulatif variabel ini membutuhkan sampel lebih banyak agar peluang ke-



Gambar 3. Kurva Kesintasan Karsinoma Ovarium berdasarkan Jenis Kemoterapi

maknaan tercapai.

Dari hasil analisis, stadium yang telah ditetapkan FIGO merupakan faktor penentu prognosis yang utama dan sangat berpengaruh dalam menentukan baik buruknya kesintasan kanker ovarium dibandingkan dengan variabel lainnya. Makin tinggi tingkat stadium penyakit makin buruk kesintasanya. Peluang risiko dibandingkan dengan stadium I, untuk meninggal hingga hampir 70 kali pada stadium IV. Analisis statistik perbedaan ini sangat bermakna ($p = 0,000$ dan $p = 0,00$). Hal ini menyimpulkan bahwa tingkat stadium penyakit sangatlah baik hasil kesintasan bila masih berada pada stadium awal. Oleh karenanya usaha-usaha untuk menemukan kasus kanker ovarium sedini mungkin sangat penting.^{18,50} Pada tingkat stadium awal kanker ovarium dapat memberikan kemungkinan untuk penanganan menjadi lebih optimal, sehingga kesintasan hidup 5 tahun menjadi lebih baik. Bila ditemukan pada stadium lanjut maka usaha penanganan tidak optimal lagi serta buruknya kondisi klinis

memperkecil kesintasan hidup, bahkan tidak dapat mencapai 1 tahun saja. Stadium FIGO terbukti bermakna sebagai faktor prognostik independen dengan HR 9,2 x pada stadium III dan 26,5 x pada stadium IV. Pemberian kemoterapi adjuvan terbukti bermakna sebagai faktor prognostik independen dengan efek protektif kemoterapi komplit dengan HR 1,53 x 10^{-8} dan kemoterapi inkomplit dengan HR 9,14 x 10^{-7} .

Terbuktinya secara analisis multivariat efek protektif dari kemoterapi sebenarnya sudah diketahui dari beberapa penelitian terdahulu.^{30,32,51} Namun karena efek kemoterapi yang banyak dikhawatirkan terjadi pada pasien-pasien berusia lanjut, mahalnnya harga kemoterapi, keengganan pasien untuk menggunakan kemoterapi, menyebabkan kemoterapi masih sering tidak diberikan pada kasus-kasus yang sebenarnya cukup responsif dengan pemberian kemoterapi.

Tabel 2. Kesintasan 5 tahun Karsinoma Ovarium berdasarkan Berbagai Variabel (Hasil Analisis Univariat/Deskriptif)

Variabel Independen	Kategori	n	%	%5-y surv
Umur	20 - 39 tahun	69	38,8	64,2
	40 - 60 tahun	96	53,9	56,5
	> 60 tahun	13	7,3	39,8*
Paritas	nulipara	41	23,0	49,1
	primipara	33	18,5	72,7*
	multipara	104	58,4	53,9
Tindakan Operasi	adekuat	78	43,8	73,7
	tidak adekuat	100	56,2	39,7
Asites	ya	104	58,4	51,6
	tidak	74	41,6	66,5
Residu Tumor	tidak ada	81	45,5	84,2
	< 1 cm	8	4,5	50**
	1 - 2 cm	8	4,5	80**
	> 2 cm	81	45,5	15,7
Stadium	stadium 1	53	29,8	94,3
	stadium 2	14	7,8	75,0
	stadium 3	92	51,7	31,0
	stadium 4	19	10,7	11,7 ⁺
Histopatologi	serosum	48	27,0	78,3
	musinosum	41	23,0	77,5
	endometroid	24	13,5	57,3
	clear cell	28	15,7	63,8
	lain-lain	37	20,8	20,8
Diferensiasi	baik	32	18,0	86,3
	sedang	37	20,8	73,6
	buruk	25	14,0	30,8
	tidak berdiferensiasi	1	,6	0**
	tidak diketahui	83	46,6	39,6
Kemoterapi Adjuvan	tidak indikasi	21	11,8	100
	tidak diberikan	57	29,2	34,1
	kemoterapi inkomplit	48	27,0	63,0
	kemoterapi komplit	52	29,2	70,9
Jenis Kemoterapi	CP	71	39,9	65,6
	CAP	29	16,3	60,0
	Tidak dapat kemo	78	43,8	51,6

Keterangan: +: kesintasan 2 tahun *: kesintasan 4 tahun **: data sangat sedikit

Tabel 3. Analisis Multivariat Kumulatif (Cox Regression)

Variabel	HR	Std. Err	z	p	[95% Interval kepercayaan]	
					Bawah	Atas
Umur	1.058909	0.3329345	0.18	0.856	0.571781	1.961043
Operasi	2.107449	1.568174	1.00	0.316	0.4901952	9.060347
Asites	0.9315185	0.3752991	-0.18	0.860	0.4229132	2.051784
Residu	1.401101	1.030865	0.46	0.647	0.3312795	5.92576
Stadium	3.014785	0.8350061	3.98	0.000	1.751858	5.188167
Histo	1.094655	0.1334475	0.74	0.458	0.8620029	1.390099
Kemo	1.522973	0.3193225	2.01	0.045	1.009766	2.297016

KESIMPULAN

1. Kesintasan keseluruhan karsinoma ovarium adalah 89,3% (1 tahun); 69,7% (3tahun); dan 54,8 (5tahun).
2. Kesintasan 5 tahun stadium I 94,3%; stadium II 75%; stadium III 31%. Kesintasan 2 tahun stadium IV sebesar 11,7%.
3. Faktor usia, adekuasi tindakan operasi, adanya asites, adanya residu tumor, jenis histopatologi, dan derajat diferensiasi, tidak terbukti bermakna memberi perbedaan kesintasan karsinoma ovarium.
4. Stadium FIGO terbukti bermakna sebagai faktor prognostik independen dengan HR 9,2 x pada stadium III dan 26,5 x pada stadium IV.
5. Pemberian kemoterapi adjuvan terbukti bermakna sebagai faktor prognostik independen dengan efek protektif kemoterapi komplit dengan HR 1.53 x 10⁻⁸ dan kemoterapi inkomplit dengan HR 9.14 x 10⁻⁷.

SARAN

1. Perlunya dibentuk satu data dasar kanker (registrasi) kanker ovarium dan kanker ginekologi lain secara elektronik.
2. Perlunya dilakukan pembuatan panduan pelayanan atau informasi lengkap pada pasien kanker ovarium mengenai kesintasan dan penggunaan kemoterapi adjuvan komplit dalam upaya memperbaiki kesintasan karsinoma ovarium.
3. Perlunya dilakukan penelitian berkala untuk mengevaluasi kesintasan karsinoma ovarium.

RUJUKAN

1. Aziz MF AT, Ramli M. Kanker Ovarium. Protokol kanker terpadu RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, 2000; 54-81
2. Badan Registrasi Kanker PDSPAI. Data Histopatologik Kanker di Indonesia. Jakarta: Yayasan Kanker Indonesia; 1996
3. Young RC PC, Hoskins WJ. Cancer of the ovary. In: Young RC PC, Hoskins WJ, editor. Cancer Principles and Practice of Oncology. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993; 1226-63
4. Daly M OG, Hoskins WJ. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. Seminar Oncology. 1998; 25: 255-64
5. Grossi M QM, Thursfield VJ. Ovarian cancer: pattern of care in Victoria during 1993 - 1995. MJA. 2002; 177(1): 11-6
6. Tingulstad S SF, Halvorsen TB, Hagen B. Survival and Prognostic Factors in Patients With Ovarian Cancer. The American College of Obstetrician and Gynecologists. 2003; 101: 885-91
7. Mahdy NH FM, Ghanem H. Ovarian cancer in Alexandria from 1988 to 1997: trends and survival. Eastern Mediterranean Health Journal. 1999; 5(4): 727-39
8. Zhang L C-GJ, Katsaros D. Intratumoral T cells, Recurrence, and Survival in Epithelial Ovarian Cancer. The New England Journal of Medicine. 2003; 348(3): 203-13
9. Swenerton KD. Ovarian Carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. Obstet Gynecol. 1985; 65: 264-70
10. Trope CKG. Current Status of Chemotherapy in Gynecologic Cancer. Seminars Oncology. 1997; 24(5): S15-I-S-22
11. Andrijono. Karsinoma ovarium. Sinopsis kanker ginekologi. Jakarta, 2003; 48-62
12. Friedlander M. Prognostic factors in ovarian cancer. Seminar Oncology. 1998; 25: 305-15
13. Markman M. Multimodality therapy for ovarian cancer. Advances in oncology. 2000; 14: 11-6
14. Balli S FM, Hanggi W, Berclaz DZG, Dreher E, Aebi S. Ovarian cancer: An Institutional review of pattern of care and prognosis. Annals of Oncology. 2000; 11(4)
15. Young RC PS. Management of Early Ovarian Cancer. Seminar Oncology. 1998; 25(3): 335-9
16. Harlan LC LC, Trimble EL. Trends in Surgery and Chemotherapy for Women Diagnosed with Ovarian Cancer in the United States. Journal of Clinical Oncology. 2003; 21(18): 3488-94
17. Cass H BR, Varkey T, Moslehi R, Narod SA, Karlan BY. Improved Survival in Women with BRCA-Associated Ovarian Carcinoma. American cancer society. 2002; 97(9): 2187-95

18. Rosenthal A JI. Ovarian Cancer Screening. *Seminar Oncology*. 1998; 25(3): 315-25
19. (AJCC) AJCoC. Ovarian cancer staging. *Cancer staging manual*: Lippincott-Raven; 1997; 201-6
20. Chamim. *Simplifikasi diagnosis neoplasma ovarium curiga ganas prabedah*. Jakarta: Indonesia; 2002
21. Thakur V AA, Mukherjee U, Ghosh D. Determination of Cancer Antigen 125 in Ovarian Carcinoma. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2003; 18(2): 27-33
22. Rustin GJS MM, Nelstrop AE. Use of CA-125 to define Progression of Ovarian Cancer in Patients With Persistently Elevated Levels. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19(20): 4054-7
23. Rose PG RR, Nelson BE. Accuracy of Frozen-section (intraoperative consultation) diagnosis of ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171(3): 823-6
24. Busmar B. Kanker ovarium, penelitian profil penderita serta beberapa faktor yang mempengaruhi prognosisnya pada penderita yang berobat di RSCM antara tahun 1989-1995. Jakarta: Indonesia; 1999
25. Hoskins WJ MW, Brady MF. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170(4): 974-80
26. Zehua W ZX, Shixuan W. Effect retroperitoneal lymphadenectomy on prognosis of patient with epithelial ovarian cancer. *Chin Med J*. 2003; 116(4): 588-92
27. Bristow RE, Tomacruz. Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2002; 20(5): 1248-59
28. Boente MP CD, Hoskins WJ. The Role of Surgery in The Management of Ovarian Cancer: Primary and Interval Cytoreductive Surgery. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 1998; 25(3): 326-34
29. Lanciano R RS, Corn B, Randall M. Update on the Role of Radiotherapy in Ovarian Cancer. *Seminar Oncology*. 1998; 25(3): 361-71
30. Sundararajan V HD, Grann VR. Variations in the Use of Chemotherapy for Elderly Patients With Advanced Ovarian Cancer: A population-Based Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2002; 20(1): 173-8
31. Scienceblog. Adjuvan chemotherapy improves survival in early-stage ovarian cancer. 2004
32. Nicoletto MO TS, Donach M. A randomized Study of Epithelial Ovarian Cancer: Is Chemotherapy Useful after complete Remission? *Int J Med Sci*. 2004; 1: 116-25
33. Hand R FA, Chmiel JS. Staging procedures, clinical management, and survival outcome for ovarian carcinoma. *JAMA*. 1993; 269(9)
34. Zanetta G RS, Chiari S. The Accuracy of staging: an important prognostic determinant in Stage I ovarian carcinoma. A multivariate analysis. *Annals of Oncology*. 1998; 9(10): 1097-111
35. Lund B WP. Prognostic factors for overall survival in patients with advanced ovarian carcinoma. *Annals of Oncology*. 1991; 2(4): 281-7
36. Sato Y, Shimamoto. Prognostic Value of Histologic grading of ovarian Carcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2003; 22(1): 52-6
37. Penson RT SS, Fuller AJ. Clinical Course of Stage IV Epithelial Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 17(10): 3361-2
38. Thigpen T BM, Omura GA. Age as prognostic factor in ovarian carcinoma. *Cancer*. 1993; 71(2): 604-16
39. Mizuno M KF, Kajiyama H. Long-term prognosis of Stage I ovarian carcinoma, prognostic importance of intraoperative rupture. *Oncology*. 2003; 65(1): 29-36
40. Barakat RR MW, Gershenson WJ, Hoskins WJ. *Handbook of Gynecologic Oncology*. 2nd ed. London; 2003; 403-4
41. Kleinbaum D. *Survival analysis, a self learning text*. New York: Springer-Verlag; 1996
42. Asmoro SS. Analisis kesintasan. In: Sastro Asmoro S, editor. *Metode Penelitian Klinis*. Jakarta: Binarupa Aksara; 1995; 143-5
43. Murti B. *Prinsip dan metode riset epidemiologi*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 1997
44. C. Schmoor WS, M. Schumacher. Sample size considerations for the evaluations of prognostic factors in survival analysis. *Stat Med*. 2000; 19: 441-52
45. Cassel J YA. Why we should not seek individual informed consent for participation in health services research. *Journal of Medical Ethics*. 2002; 28: 313-7
46. Rarung M. *Survival hidup lima tahun kanker ovarium yang dikelola di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo*. Jakarta: Indonesia; 2005
47. Sanif R. *Survival tumor ovarium borderline dan faktor-faktor yang mempengaruhinya*. Jakarta: Indonesia; 2001
48. Curtin JP MR, Venkatraman ES, Barakat RR, Hoskins WJ. Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. *Gynecol Oncol* 1997; 64(1): 9-12
49. Malkasian GD MJ, O'Brien PC. Prognostic significance of histologic classification and grading of epithelial malignancies of the ovary. *Am J Obstet Gynecol*. 1984; 149(3): 274-84
50. Jacobs IJ SS, MacDonald N. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *The Lancet*. 1999; 353: 1207-10
51. GR Prasad AD, HB Tongaonkar, S Chatterjee, MR Kamat. The impact of cisplatin based chemotherapy on advanced ovarian. *J Postgrad Med*. 1995; 41: 95-8