

ANALISIS PENGGUNAAN ANTIEMETIK PADA PASIEN KANKER OVARIUM YANG MENDAPAT KEMOTERAPI DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG

Nike Okvitarini¹, Hansen Nasif^{2}, Yelly Oktavia Sari³*

^{1,2,3}Faculty of Pharmacy Andalas University, Padang, West Sumatera, Indonesia

E-mail: hansennasif@phar.unand.ac.id

**corresponding author*

ABSTRAK

Kanker ovarium merupakan kanker ginekologi yang menempati peringkat ketiga kanker yang terjadi pada wanita. Pengobatan kanker menimbulkan efek samping yang beragam, salah satunya mual dan muntah yang terjadi pada 70-80% pasien dewasa yang menerima kemoterapi. Pemberian antiemetik berpengaruh besar bagi pasien untuk mencegah mual dan muntah sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dan kepatuhan pengobatan. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari pola penggunaan antiemetik, gambaran skor *CINV* (*Chemoteraphy Induced Nausea Vomiting*) pasien dengan skala *FLIE* (*Functional Living Index Emesis*) dan untuk mengetahui hubungan penggunaan antiemetik dengan skor *CINV* skala *FLIE*. Penelitian ini merupakan jenis penelitian cross sectional, pengumpulan data dilakukan secara prospektif, pengumpulan data dilakukan dengan dua cara yaitu primer dan skunder dengan jumlah pasien 31 orang yang sesuai dengan kriteria inklusi. Dari hasil penelitian didapatkan pola penggunaan antiemetik untuk premedikasi kemoterapi yaitu kombinasi antara antagonis serotonin 5-HT₃ ondansetron injeksi, deksametason injeksi, dan difenhidramin injeksi serta kombinasi antagonis serotonin 5-HT₃ palonosetron injeksi, deksametason injeksi, ranitidin injeksi, dan difenhidramin injeksi. Sedangkan obat oral setelah kemoterapi yang digunakan ondasetron tablet dan metoklopramid tablet. Hasil rata-rata skor *CINV* fase akut 6,09 dan fase *delayed* 4,88. Pada fase akut didapatkan nilai $p \geq 0,05$ yang berarti tidak ada perbedaan rata-rata skor *CINV* pasien pada fase akut berdasarkan antiemetik dan pada fase *delayed* didapatkan nilai $p \leq 0,05$ yang berarti ada perbedaan rata-rata skor *CINV* pada fase *delayed* diantara pasien berdasarkan obat antiemetik.

Kata kunci: Antiemetik; Kanker Ovarium; Skor *CINV*; Skala *FLIE*

ABSTRACT

Ovarian cancer is a gynaecological cancer that ranks third in cancers that occur in women. Cancer treatment causes various side effects, one of which is nausea and vomiting, which occurs in 70-80% of adult patients receiving chemotherapy. The provision of antiemetics has a major effect on patients to prevent nausea and vomiting so as to improve patient quality of life and treatment compliance. This study aims to study the pattern of antiemetic use, description of *CINV* (*Chemoteraphy Induced Nausea Vomiting*) score of patients with *FLIE* (*Functional Living Index Emesis*) scale and to determine the relationship between antiemetic use with *CINV* score on *FLIE* scale. This study is a cross sectional type of research, data collection is done prospectively, data collection is done in two ways, namely primary and secondary with a total of 31 patients who fit the inclusion criteria. From the results of the study, it was found that the pattern of antiemetic use for chemotherapy premedication was a combination of 5-HT₃ serotonin antagonist ondansetron injection, dexamethasone injection, and diphenhydramine injection and a combination of 5-HT₃ serotonin antagonist palonosetron injection, dexamethasone injection, ranitidine injection, and diphenhydramine injection. While oral drugs after chemotherapy used ondasetron tablets and metoclopramide tablets. The average score of acute phase *CINV* was 6.09 and delayed phase was 4.88. In the acute phase, the $p \geq 0.05$ value means there is no difference in the average score of *CINV* patients in the acute phase based on antiemetics and in the delayed phase, the $p \leq 0.05$ value means there is a difference in the average score of *CINV* in the delayed phase among patients based on antiemetic drugs.

Keywords: Antiemetic; Ovarian Cancer; *CINV* Score; *FLIE* Scale

PENDAHULUAN

Kanker menyebabkan banyak kasus kematian setiap tahunnya (Momenimovahed et.al., 2019), lebih dari 19,3 juta kasus kanker baru didiagnosa dan dilaporkan baru-baru ini, yang mengarah ke sekitar 10 juta kematian pada tahun 2020 (Ferlay et. al., 2021). Pada wanita, kanker ovarium menempati peringkat ketujuh kasus kanker yang sering terjadi dan merupakan kanker ginekologi yang menempati peringkat ketiga setelah kanker serviks dan kanker rahim (Chhikara & Parang, 2023). Menurut data International Agency of Research on Center GLOBOCAN pada tahun 2020 kanker ovarium memiliki jumlah kasus baru sebesar 313. 959 kasus di dunia dengan angka mortalitas sebesar 207.252 kasus (Sung et al., 2021).

Kanker ovarium memiliki prognosis yang buruk dan angka kematian yang tinggi. Dan diperkirakan pada tahun 2040 angka kematian akibat kanker ini akan terus meningkat secara signifikan. Tingginya angka kematian akibat kanker ovarium disebabkan oleh pertumbuhan tumor yang tidak menunjukkan gejala, timbulnya gejala yang tertunda dan kurangnya skrining yang tepat sehingga menyebabkan kanker ovarium terdiagnosa pada stadium lanjut (Momenimovahed et al., 2019).

Penatalaksanaan kanker ovarium ditentukan oleh stadium, derajat diferensiasi, fertilitas dan keadaan umum penderita. Kemoterapi merupakan pengobatan kanker dengan obat yang bertujuan untuk membunuh sel kanker. Obat diberikan tersebut merupakan obat sitostatik yang menghambat proliferasi sel dan menghancurkan sel kanker dengan berbagai mekanisme aksi (Sukardja IDG, 2000). Mual dan muntah akibat kemoterapi (*chemotherapy induced nausea and vomiting*) adalah dua hal yang berhubungan dengan efek samping kemoterapi kanker yang dialami oleh 70 – 80% pasien dewasa yang menerima kemoterapi (Celio, 2022).

Pemberian antiemetik berpengaruh besar bagi pasien untuk mencegah mual dan muntah pada pasien yang menjalani kemoterapi sehingga dapat mencegah stress dan trauma bagi pasien dan keluarga untuk melanjutkan kemoterapi. Pemberian antiemetik juga dapat mengantisipasi muntah pada kemoterapi selanjutnya dan meningkatkan kualitas hidup pasien, kepatuhan pengobatan yang pada akhirnya kan meningkatkan hasil pengobatan (Celio, 2022). Penilaian pemberian antiemetik dan mual muntah yang disebabkan oleh kemoterapi dapat dilakukan dengan kuisioner *The Funtional Living Index Emesis Scale* (Skala FLIE). Penelitian menggunakan Skala FLIE pada kanker ovarium sebelumnya telah dilakukan pada beberapa penelitian. Penelitian yang dilakukan oleh Jhon P Micha pada tahun 2013 di California, United States, membandingkan bagaimana respon mual dan muntah pada penambahan pemberian fosaprepitant atau aprepitant dari prosedur standar terhadap aktivitas sehari hari responden.

Berdasarkan hal tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian pada pasien kanker ovarium di RSUP. Dr. M. Djamil Padang agar dapat memberikan informasi mengenai gambaran penggunaan antiemetik, gambaran skor mual dan muntah pasien kanker ovarium dan ketepatan penggunaan antiemetik sehingga dapat dijadikan acuan untuk memberikan pelayanan yang lebih baik lagi di RSUP. Dr. M. Djamil Padang.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan di Instalasi Kebidanan dan Anak RSUP. Dr. M. Djamil Padang pada bulan Desember 2023 sampai dengan bulan Januari 2024. Desain penelitian merupakan penelitian cross sectional. Pengambilan data dilakukan secara prospektif. Data dikumpulkan dengan dua cara yaitu primer dan sekunder. Data primer dilakukan dengan kuisioner Skala FLIE yang dilakukan pada hari pertama

sebelum kemoterapi, hari kedua (*acute phase*) dan hari keenam setelah kemoterapi (*delayed phase*) sedangkan data sekunder didapat melalui rekam medis.

Populasi sampel terdiri dari kriteria inklusi dan eksklusi. Semua pasien kanker ovarium di ruang rawat kebidanan yang menjalani kemoterapi di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada bulan Desember 2023 – Januari 2024, yang memenuhi kriteria inklusi adalah pasien kanker ovarium yang mendapat kemoterapi golongan platinum dan taxan seri pertama, mendapat obat antiemetik dan yang bersedia ikut serta dalam penelitian. Sedangkan untuk kriteria eksklusi antara lain pasien yang memiliki riwayat penyakit lambung, mual muntah 24 jam sebelum kemoterapi, sedang dalam terapi penyakit lain, tidak dapat memberikan keterangan yang jelas, tidak dapat dihubungi dan keterangan dalam rekam medis pasien tidak jelas.

Data yang didapatkan selanjutnya dianalisis secara statistik deskriptif menggunakan SPSS Statistic 24.0 menggunakan analisis univariant. Dari hasil uji statistik didapatkan hasil rata-rata skor CINV fase akut dan fase *delayed* tidak terdistribusi normal sehingga selanjutnya dilakukan uji non parametrik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini diperoleh sebanyak 31 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Berdasarkan kelompok usia ditemukan kelompok dewasa yang berusia 18 – 65 tahun merupakan kelompok usia terbanyak dalam penelitian ini yang berjumlah 30 orang (96,8%), dan kelompok usia lansia yang berusia > 65 tahun sebanyak 1 orang (3,2%). Kanker ovarium jarang terjadi pada wanita berusia dibawah 40 tahun (American Cancer Society, 2020) kebanyakan kanker ovarium berkembang setelah usia 50 tahun dimana menstruasi sudah berhenti atau menopause (Cancer Council Australia, 2022).

Jenis obat kemoterapi yang diberikan paling banyak yaitu kombinasi carboplatin dan docetaxel sebanyak 18 pasien (58,1%) dan carboplatin dan paclitaxel sebanyak 13 pasien (41,9%). Kemoterapi lini pertama yang digunakan untuk pengobatan kanker ovarium adalah kombinasi platinum dan taxan. Kombinasi terapi carboplatin – taxan telah terbukti lebih unggul dari pada pemberian terapi tunggal (Berek et al., 2017). Platinum bekerja dengan merusak DNA sel, untuk menghambat pembentukan sel baru. Golongan platinum yang biasa digunakan adalah carboplatin, dengan dosis AUC 5 – 6. Taxan bekerja dengan menghambat pembelahan sel. Taxan yang digunakan paclitaxel dan docetaxel. Paclitaxel digunakan dengan dosis 135 – 175 mg/m² setiap 3 minggu dan docetaxel dengan dosis 75 – 100 mg/m² (Arulkumaran S, Ledger W, Denny L, 2020). SCOT-ROC (*Scottish Gynaecological Cancer Trial Group*) melakukan penelitian acak pada 1077 penderita kanker ovarium dengan memberikan kemoterapi kombinasi carboplatin – paclitaxel dan kombinasi carboplatin – docetaxel. Dari penelitiannya didapatkan bahwa efektivitas docetaxel hampir sama dengan paclitaxel, dengan median progression-free survival 15,1 bulan pada kelompok docetaxel dan 15,4 bulan pada kelompok paclitaxel (Berek et al., 2017; Farid. Aziz. M., 2006).

Pemberian kemoterapi dapat menimbulkan efek samping mual dan muntah. Hal ini dapat menimbulkan dampak negatif yang signifikan terhadap kualitas hidup pasien dan kepatuhan pengobatan. Efek samping ini menakutkan untuk pasien dan keluarga yang dapat menyebabkan stress bagi pasien dan terkadang menyebabkan pasien untuk tidak melanjutkan kemoterapi (Gupta et al., 2021). Pemberian antiemetik berpengaruh besar bagi pasien untuk mencegah mual dan muntah pada pasien yang menjalani kemoterapi sehingga dapat mencegah stress dan trauma bagi pasien dan keluarga untuk melanjutkan kemoterapi. Pemberian antiemetik juga dapat mengantisipasi muntah pada kemoterapi selanjutnya dan

meningkatkan kualitas hidup pasien, kepatuhan pengobatan yang pada akhirnya akan meningkatkan hasil pengobatan (Celio, 2022).

Pada penelitian ini ditemukan penggunaan antiemetik pada saat premedikasi dan setelah kemoterapi (Tabel 1). Terdapat 2 jenis kelompok obat premedikasi yang diberikan yaitu penggunaan obat antiemetik deksametason injeksi 20 mg IV ,ondansetron injeksi 8 mg IV, ranitidin injeksi 50 mg IV dan difenhidramin injeksi 50 mg IV sebanyak 26 pasien (83, 87 %) dan deksametason injeksi 20 mg IV , palonosetron injeksi 0,25 mg IV, ranitidine injeksi 50 mg IV dan difenhidramin injeksi 50 mg IV sebanyak 5 pasien (16,13 %).

Tabel 1. Gambaran penggunaan obat antiemetik premedikasi dan obat oral setelah kemoterapi

No	Antiemetik		Jumlah Pasien	Persentase Jumlah Pasien (%)
	Premedikasi	Obat Oral setelah kemoterapi		
1	Ondansetron injeksi 8 mg + Ranitidin injeksi 50 mg + Deksametason injeksi 20 mg + Difenhidramin injeksi 50 mg	Metoklopramid tablet 10 mg	22	71
2	Ondansetron injeksi 8 mg + Ranitidin injeksi 50 mg + Deksametason injeksi 20 mg + Difenhidramin injeksi 50 mg	Ondansetron tablet 8 mg	4	12,9
3	Palonosetron injeksi 0,25 mg + Ranitidin injeksi 50 mg + Deksametason injeksi 20 mg + Difenhidramin injeksi 50 mg	Metoklopramid tablet 10 mg	4	12,9
4	Palonosetron injeksi 0,25 mg + Ranitidin injeksi 50 mg + Deksametason injeksi 20 mg + Difenhidramin injeksi 50 mg	Ondansetron tablet 8 mg	1	3,2

Tabel 2. Rata-rata skor CINV dan uji normalitas pasien kanker ovarium yang mendapat kemoterapi di RSUP. Dr. M. Djamil Padang

Skor CINV	Mean $\pm$ SD	P value
Sebelum Kemoterapi	6,94 $\pm$ 0,25	
Fase Akut	6,09 $\pm$ 1,29	0,001
Fase <i>Delayed</i>	4,88 $\pm$ 1,18	0,005

Dari gambaran skor skala FLIE didapatkan skor rata-rata CINV sebelum kemoterapi 6,94. Keadaan ini menunjukkan bahwa pasien pada saat sehari sebelum mendapat kemoterapi tidak mengalami keluhan mual dan muntah. Pada fase akut dengan nilai rata-rata skor CINV 6,09 mual dan muntah tidak berdampak dalam kehidupan sehari-hari pasien. Berbeda pada fase *delayed* dengan nilai rata-rata skor CINV 4,88 mual dan muntah berdampak dalam kehidupan sehari – hari pasien. Hal ini sejalan dengan penelitian Raporot tahun 2017, sekitar 24 dan 23 % pasien melaporkan mual dan muntah pada fase *delayed*, tanpa adanya kejadian mual dan muntah pada fase akut. Kemoterapi lebih bermasalah selama fase *delayed* dibandingkan fase akut pada pasien yang mendapatkan HEC dan MEC. Mual dan muntah pada fase *delayed* memiliki efek yang merugikan yang signifikan terhadap kehidupan sehari – hari, bahkan tanpa adanya mual dan muntah pada fase akut (Rapoport, 2017).

Hasil pengujian normalitas data skor CINV pada fase akut dan *delayed* tidak terdistribusi normal ($p < 0,05$), oleh karena itu untuk menganalisa perbedaan skor rata-rata CINV pada fase akut dan *delayed* berdasarkan obat yang diberikan dilanjutkan dengan uji non parametrik yang dapat dilihat pada Tabel 3 dan Tabel 4.

Tabel 3. Tabel perbedaan rata-rata skor CINV fase akut pada pasien kanker ovarium berdasarkan penggunaan obat antiemetik

Obat antiemetik	Skor CINV Fase Akut (Mean $\pm$ SD)	N	P value
ondansetron injeksi - metoklopramid tablet	5,70 $\pm$ 1,48	22	0,265
palonosetron injeksi - metoklopramid tablet	6,50 $\pm$ 0,58	4	
palonosetron injeksi - ondansetron tablet	7,00 $\pm$ -	1	
ondansetron injeksi - ondansetron tablet	6,61 $\pm$ 0,45	4	

Tabel 4. Tabel perbedaan rata-rata skor CINV fase *delayed* pada pasien kanker ovarium berdasarkan penggunaan obat antiemetik

Obat antiemetik	Skor CINV fase delayed (Mean $\pm$ SD)	N	P value
ondansetron injeksi - metoklopramid tablet	4,67 $\pm$ 1,06	22	0,006
palonosetron injeksi - metoklopramid tablet,	6,25 $\pm$ 0,50	4	
palonosetron injeksi - ondansetron tablet	6,00 $\pm$ -	1	
ondansetron injeksi - ondansetron tablet	4,40 $\pm$ 1,49	4	

Berdasarkan hasil uji statistik pada fase akut didapatkan nilai $p > 0,05$ yang berarti tidak ada perbedaan rata-rata skor CINV pasien berdasarkan obat antiemetik yang diberikan namun pasien yang mendapat palonosetron injeksi-ondansetron tablet memiliki rata-rata skor lebih tinggi dibandingkan pasien yang mendapat ondansetron injeksi-metoklopramid tablet. Hal ini disebabkan karena ondansetron signifikan lebih efektif dalam mencegah mual dan muntah pada fase akut (De Mulder et al., 1990)

Pada fase *delayed* terdapat perbedaan rata-rata skor CINV diantara pasien berdasarkan obat antiemetik premedikasi dan antiemetik setelah kemoterapi yang diberikan dengan nilai $p \leq 0,05$. Perbedaan sangat signifikan terlihat pada pemakaian ondansetron injeksi dan palonosetron injeksi. Pasien yang menggunakan palonosetron injeksi menghasilkan skor rata-rata CINV $> 6,00$ yang berarti tidak ada dampak mual dan muntah pada fase *delayed*, namun pasien yang mendapat ondansetron injeksi menghasilkan skor rata-rata CINV $< 6,00$. Hal ini disebabkan karena palonosetron antagonis 5-HT₃ dengan afinitas pengikatan sekitar 100 kali lipat lebih tinggi untuk reseptor 5-HT₃ dibandingkan dengan ondansetron, granisetron, dan dolasetron. Palonosetron memiliki waktu paruh sekitar 40 jam, yang secara signifikan lebih lama dibandingkan antagonis 5-HT₃ lainnya (Ettinger. D.S., 2023; Grunberg & Koeller, 2003). Dengan menekan antara jalur pensinyalan 5-HT₃ dan NK1, palonosetron secara tidak langsung dapat menghambat zat P yang efektif untuk mencegah CINV pada fase *delayed*.

Dosis tunggal palonosetron 0,25 mg IV lebih unggul dibandingkan dengan dosis ondansetron 32 mg IV pada fase akut dan signifikan lebih efektif dalam mencegah emesis pada fase *delayed* (Ettinger. D.S., 2023; Rojas et al., 2010). Pasien yang mendapatkan ondansetron injeksi-metoklopramid tablet memiliki rata-rata skor yang lebih tinggi 4,67 dibandingkan pasien yang mendapatkan ondansetron injeksi-ondansetron

tablet yakni 4,40. Hal ini disebabkan karena metoklopramid tablet memiliki efek yang lebih baik pada fase delayed dibandingkan ondansetron tablet (De Mulder et al., 1990).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, diperoleh kesimpulan bahwa pola penggunaan obat antiemetik premedikasi yang digunakan yaitu dua jenis kombinasi antagonis serotonin 5-HT₃ (ondansetron injeksi dan palonosetron injeksi) dengan deksametason injeksi, ranitidin injeksi, dan difenhidramin injeksi. Sedangkan obat oral setelah kemoterapi yang digunakan ondansetron tablet dan metoklopramid tablet. Skor rata-rata CINV sebelum kemoterapi adalah 6,94. Terdapat perbedaan rata-rata skor CINV pada fase akut dan fase *delayed*, dengan nilai rata-rata skor CINV akut 6,09 dan skor CINV *delayed* 4,88. Analisa perbedaan skor rata-rata CINV pada fase akut menunjukkan tidak ada perbedaan secara statistik ($p > 0,05$). Sedangkan pada fase *delayed* menunjukkan nilai $p < 0,05$ yang berarti ada perbedaan rata-rata skor CINV pasien yang mendapat antiemetik.

REFERENSI

- American Cancer Society. (2020). Ovarian cancer causes, risk factors and prevention. *Cancer.Org*, 5. www.cancer.org/cancer/acs-medical-content-and-news-staff.html
- Arulkumaran S, Ledger W, Denny L, D. S. (2020). Oxford Textbook of Obstetrics and Gynaecology. *Oxford Textbook of Obstetrics and Gynaecology*. <https://doi.org/10.1093/med/9780198766360.001.0001>
- Berek, J. S., Friedlander, M. L., & Hacker, N. F. (2017). Epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Berek and Hacker's Gynecologic Oncology: Sixth Edition*, 464–529. <https://doi.org/10.1002/9781119000822.hfcm105.pub2>
- Cancer Council Australia. (2022). Understanding Ovarian Cancer. *Cancer Council*, 1–76.
- Celio, L. (2022). *Emetogenicity of chemotherapy regimens and recommended prophylaxis: a review of MASCC/ESMO guidelines*. June 2022, 60–67.
- Chhikara, B. S., & Parang, K. (2023). Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. *Chemical Biology Letters*, 10(1).
- De Mulder, P. H. M., Seynaeve, C., Vermorken, J. B., Van Liessum, P. A., Mols-Jevdevic, S., Allman, E. L., Beranek, P., & Verweij, J. (1990). Ondansetron compared with high-dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting a multicenter, randomized, double-blind, crossover study. *Annals of Internal Medicine*, 113(11), 834–840.
- Ettinger, D.S., et al. (2023). *NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology Antiemesis* (Version 2.). Natinonal Comprehensive Cancer Network Inc. All Rights Reserved.
- Farid. Aziz. M. (2006). *Buku Acuan Nasional Onkologi Ginekologi*. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, 149(4), 778–789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>.
- Gupta, K., Walton, R., & Kataria, S. P. (2021). Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Pathogenesis, Recommendations, and New Trends. In *Cancer Treatment and Research Communications* (Vol. 26). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100278>
- Momenimovahed, Z., Tiznobaik, A., Taheri, S., & Salehiniya, H. (2019). Ovarian cancer in the world: Epidemiology and risk factors. *International Journal of Women's Health*, 11, 287–299. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S197604>
- Rapoport, B. L. (2017). Delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pathogenesis, incidence, and

- current management. *Frontiers in Pharmacology*, 8(JAN), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00019>
- Rojas, C., Li, Y., Zhang, J., Stathis, M., Alt, J., Thomas, A. G., Cantoreggi, S., Sebastiani, S., Pietra, C., & Slusher, B. S. (2010). The antiemetic 5-HT₃ receptor antagonist palonosetron inhibits substance P-mediated responses in vitro and in vivo. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 335(2), 362–368. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.166181>.
- Sukardja IDG. (2000). *Onkologi Klinik* (2nd ed.). Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>