

PERBANDINGAN KEJADIAN LEUKOPENIA DAN TROMBOSITOPENIA PADA PENDERTIA KARSINOMA NASOFARING YANG MENDAPATKAN KEMOTERAPI PACLITAXEL CISPLATIN DAN CISPLATIN 5-FLUOROURACIL (5-FU)

Nadya Tara Audina¹, Willy Yusmawan², Zulfikar Naftali², Suprihati²

¹Mahasiswa Program Studi kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Ilmu THT-KL, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jln. Prof. H. Soedarto, SH, Tembalang-Semarang 50275 Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang : Karsinoma Nasofaring (KNF) merupakan karsinoma yang muncul pada daerah nasofaring. Kemoterapi adalah segolongan obat-obatan yang dapat menghambat pertumbuhan kanker atau bahkan membunuh sel kanker. Salah satu kombinasi obat kemoterapi adalah paclitaxel cisplatin dan cisplatin 5-fluorouracil. Efek samping dari kemoterapi timbul karena obat-obatan kemoterapi. Efek samping kemoterapi berbasis cisplatin dan melihat efek samping hematopoetik berdasarkan hemoglobin, leukosit dan trombosit. Efek samping tersebut mulai terjadi setelah seri pertama dan signifikan setelah seri-seri berikutnya. Sistem hematopoetik pascakemoterapi cisplatin-paclitaxel pada penderita kanker kepala dan leher menunjukkan penurunan yang signifikan setelah seri I, II dan III. Efek supresi sumsum tulang akibat paclitaxel terjadi 6 – 12 hari. **Tujuan :** Mengetahui perbandingan kejadian leukopenia dan trombositopenia pada penderita karsinoma nasofaring yang mendapatkan kemoterapi paclitaxel cisplatin dan cisplatin 5-fluorouracil (5-FU). **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* yang dikaji dari rekam medis sebagai data sekunder poli THT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 2013-2017. Terdapat 97 sampel kelompok yaitu paclitaxel cisplatin dan cisplatin 5-FU. Analisis hasil data dengan uji Chi Square dan uji Fisher. **Hasil :** kejadian leukopenia pada penderita KNF yang mendapat kemoterapi paclitaxel cisplatin sebanyak 37 (80,4%). Kejadian leukopenia pada penderita KNF yang mendapat kemoterapi cisplatin 5-fluorouracil (5-FU) sebanyak 9 (19,6%). Kejadian trombositopenia pada penderita KNF yang mendapatkan kemoterapi paclitaxel cisplatin sebanyak 9 (69,2%) sedangkan kejadian trombositopenia pada penderita KNF yang mendapatkan kemoterapi cisplatin 5-fluorouracil (5-FU) sebanyak 4 (30,8%). **Simpulan :** Kejadian leukopenia dan trombositopenia ditemukan lebih banyak pada penderita KNF yang mendapat kemoterapi paclitaxel cisplatin dibandingkan dengan cisplatin 5-fluorouracil (-FU). **Kata Kunci :** Karsinoma Nasofaring, Kemoterapi, paclitaxel cisplatin, cisplatin 5-fluorouracil (5-FU)

ABSTRACT

THE COMPARISON OF THE INCIDENCE OF LEUKOPENIA AND THROMBOCYTOPENIA IN PATIENTS WITH NASOPHARYNGEAL CARCINOMA WHO RECEIVED CHEMOTHERAPY FOR PACLITAXEL CISPLATIN AND CISPLATIN 5-FLUOROURACIL (5-FU)

Background: Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a carcinoma that appears in the nasopharynx. Chemotherapy is a class of drugs that can inhibit cancer growth or even kill cancer cells. One combination of chemotherapy drugs is paclitaxel cisplatin and cisplatin 5-fluorouracil. Side effects of chemotherapy arise due to chemotherapy drugs. Side effects of

cisplatin-based chemotherapy and see hematopoietic side effects based on hemoglobin, leukocytes and platelets. These side effects began to occur after the first and significant series after the following series. The post-chemotherapy cisplatin-paclitaxel hematopoietic system in head and neck cancer patients showed a significant decrease after series I, II and III. The effect of bone marrow suppression due to paclitaxel occurs 6-12 days. **Aim:** Knowing the comparison of the incidence of leukopenia and thrombocytopenia in patients with nasopharyngeal carcinoma who received chemotherapy for paclitaxel cisplatin and cisplatin 5-fluorouracil (5-FU). **Methods:** This study was a cross-sectional study which was reviewed from medical records as secondary data on poly ENT-KL Dr. Kariadi Semarang in 2013-2017. There were 97 sample groups namely cisplatin paclitaxel and cisplatin 5-FU. Analysis of data results with Chi Square test and Fisher's test. **Result:** the incidence of leukopenia in NPC patients receiving chemotherapy for paclitaxel cisplatin was 37 (80.4%). The incidence of leukopenia in NPC patients who received cisplatin 5-fluorouracil (5-FU) chemotherapy was 9 (19.6%). The incidence of thrombocytopenia in NPC patients who received chemotherapy for cisplatin paclitaxel was 9 (69.2%) while the incidence of thrombocytopenia in NPC patients who received cisplatin 5-fluorouracil (5-FU) chemotherapy was 4 (30.8%). **Conclusion :** The incidence of leukopenia and thrombocytopenia was found to be more common in NPC patients who received chemotherapy for paclitaxel cisplatin compared to cisplatin 5-fluorouracil (-FU).

Key words : Nasopharyngeal Carcinoma, Chemotherapy, paclitaxel cisplatin, cisplatin 5-fluorouracil (5-FU)

PENDAHULUAN

Karsinoma Nasofaring (KNF) merupakan karsinoma yang muncul pada daerah nasofaring (area di atas tenggorok dan di belakang hidung), yang menunjukkan bukti adanya diferensiasi skuamosa mikroskopik ringan atau ultrastruktur.¹

Angka kejadian tertinggi di dunia terdapat di propinsi Cina Tenggara yakni sebesar 40 - 50 kasus kanker nasofaring diantara 100.000 penduduk. Kanker nasofaring sangat jarang ditemukan di daerah Eropa dan Amerika Utara dengan angka kejadian sekitar <1/100.000 penduduk.²

Di Indonesia, KNF merupakan keganasan terbanyak ke-4 setelah kanker payudara, kanker leher rahim, dan kanker paru.³ Rata-rata insidensi kejadian KNF di Indonesia sendiri yaitu sebanyak 6,2 dari 100.000 populasi atau sebanyak 12.000 kasus baru setiap tahunnya.³ Kejadian KNF di Rumah Sakit Umum Pusat Dokter (RSUP) Dr. Kariadi Semarang dilaporkan tahun 2006-2007 sebanyak 208 kasus. Pada umumnya lebih dari 80% penderita.⁴

KNF menggambarkan interaksi yang kompleks antara onkogenik infeksi epstein bar virus (EBV) lingkungan dan genetik pada suatu proses karsinogenik.⁵ Faktor lingkungan yang mempengaruhi

kejadian KNF adalah makanan yang diawetkan, formaldehid, paparan debu kayu dan merokok.⁶

Kemoterapi dapat diberikan bersama radioterapi secara *neoadjuvant* (sebelum radioterapi), *concurrent* (bersamaan dengan radioterapi) dan *adjuvant* (setelah radioterapi). Keberhasilan *concurrent* belum cukup memuaskan, karena masih didapatkan respon tumor yang kurang baik, angka kekambuhan yang tinggi dan angka kepatuhan terapi yang rendah.⁴

Modalitas terapi kemoradiasi *concurrent* dilanjutkan kemoterapi *adjuvant* dengan cisplatin-5 Fluorourasil (cis-5FU) digunakan sebagai terapi standar untuk KNF stadium lanjut.⁷ Golongan platinum (Cisplatin) merupakan regimen obat sitostatika yang menjadi pilihan utama pada KNF. Obat kemoterapi lebih efektif apabila digunakan secara kombinasi. Kemoterapi kombinasi khususnya cisplatin-paclitaxel (cis-pac) dan cis-5FU menghasilkan angka respon yang lebih tinggi meskipun survival jangka panjang jarang tercapai. Kombinasi regimen yang dapat diberikan dengan golongan platinum antara lain 5-FU, paclitaxel, docetaxel. Kombinasi kemoterapi cis-5FU merupakan kombinasi yang banyak digunakan pada

neoadjuvant dengan respon komplit 10-40%.⁴ Respon klinik kombinasi Cis-pac dari beberapa peneliti sebelumnya lebih baik dibandingkan Cis-5FU.⁸

Kemoterapi telah digunakan sejak tahun 1950-an dan biasa diberikan sebelum atau sesudah operasi. Efek samping dari kemoterapi timbul karena obat-obatan kemoterapi sangat kuat dan tidak hanya membunuh sel-sel kanker, tetapi juga menyerang sel-sel sehat, terutama sel yang membelah dengan cepat.⁹

Efek samping kemoterapi berbasis cisplatin dan melihat efek samping hematopoetik berdasarkan hemoglobin, leukosit dan trombosit. Efek samping tersebut mulai terjadi setelah seri pertama dan signifikan setelah seri-seri berikutnya.¹⁰ Sistem hematopoetik pascakemoterapi cisplatin-paclitaxel pada penderita kanker kepala dan leher menunjukkan penurunan yang signifikan setelah seri I, II dan III. Efek supresi sumsum tulang akibat paclitaxel terjadi 6 – 12 hari.¹¹

Leukopenia adalah kondisi penurunan jumlah leukosit pada darah tepi, di mana jumlah leukosit dalam darah kurang dari 4000/ μ l.¹² Jumlah leukosit normal dalam sirkulasi darah mengandung 4.000 sampai 11.000/ mm^3 .¹³

Trombositopenia berarti trombosit dalam darah yang bersirkulasi jumlahnya sedikit sekali.¹⁴ nilai normalnya adalah 150.000 sampai 300.000. kadar serendah 10.000/ μ l sering kali menimbulkan kematian.¹⁴

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* yang dikaji dari rekam medis sebagai data sekunder. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September hingga Oktober tahun 2018 di Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang. Kriteria Inklusi penelitian ini adalah Penderita KNF WHO 2 dan 3, stadium III dan IV, usia 18-70 tahun, menjalani kemoterapi paclitaxel cisplatin dan cisplatin 5-fluorouracil (5-FU), dan memiliki rekam medik berisi data lengkap. Kriteria Eksklusi penelitian ini adalah penderita KNF konkuren dan penderita dengan penyakit sistemik berat lainnya antara lain: penyakit jantung, diabetes mellitus, hipertensi, gagal ginjal.

Sampel diambil dengan menggunakan kriteria WHO. Jumlah sampel yang dibutuhkan adalah sebanyak 97 sampel. Penelitian ini didapatkan 82 sampel penderita KNF yang mendapat kemoterapi Paclitaxel Cisplatin dan 15

sampel penderita KNF yang mendapat kemoterapi cisplatin 5-Fluorouracil (5-FU). Data hasil penelitian selanjutnya dianalisis dengan program *software* statistik dengan menggunakan uji *Chi-square* dan *Fisher*. Variabel bebas penelitian ini adalah kemoterapi (kemoterapi paclitaxel cisplatin dan cisplatin 5-fluorouracil (5-FU)). Variabel tergantung penelitian ini adalah kejadian leukopenia dan trombositopenia. Variabel perancu penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, histopatologi, dan stadium. Penelitian ini telah mendapatkan izin penelitian dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan nomor 586/EC/FK-RSDK/IX/2018 pada tanggal 6 September 2018.

HASIL

Penelitian ini telah dilakukan selama 31 hari di Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang. Sampel yang digunakan sudah memenuhi syarat penelitian yaitu kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Selama penelitian berlangsung pada kelompok KNF yang mendapat kemoterapi paclitaxel cisplatin lebih banyak ditemukan daripada cisplatin 5-

fluorouracil (5-FU). Kejadian leukopenia dan trombositopenia lebih sering ditemukan pada penderita KNF yang mendapat kemoterapi paclitaxel cisplatin dibandingkan penderita KNF yang

mendapatkan kemoterapi cisplatin 5-fluorouracil (5-FU).

Hubungan Kemoterapi Paclitaxel Cisplatin dan Cisplatin 5-Fluorouracil (5-FU) Terhadap Kejadian Leukopenia

Tabel 1. Uji beda kejadian leukopenia antara paclitaxel cisplatin dan cisplatin 5-fluorouracil (5-FU).

Variabel	Kemoterapi				P
	Paclitaxel cisplatin		Cisplatin 5 FU		
	N	%	N	%	
Leukopenia					
Ya	37	80,4	9	19,6	0,289 [‡]
Tidak	45	88,2	6	11,8	

Keterangan : [‡] *Pearson Chi-square*

Dari tabel 1 didapatkan hasil setelah diuji menggunakan uji *Chi-square*, kejadian leukopenia pada penderita karsinoma nasofaring yang mendapatkan kemoterapi paclitaxel cisplatin sebanyak 37 (80,4%) sedangkan kejadian leukopenia pada penderita karsinoma nasofaring yang mendapatkan kemoterapi cisplatin 5-fluorouracil (5-FU) sebanyak 9 (19,6%).

Pada penderita karsinoma nasofaring yang mendapatkan kemoterapi paclitaxel cisplatin yang tidak terdapat kejadian leukopenia sebanyak 45 (88,2%) sedangkan untuk penderita karsinoma nasofaring yang mendapatkan kemoterapi cisplatin 5-fluorouracil (5-FU) yang tidak terdapat kejadian leukopenia sebanyak 6 (11,8%).

Dari hasil uji *Chi-square*, pada leukopenia didapatkan p=0,289 (p<0,05) karena hasil p>0,05 maka dapat disimpulkan bahwa leukopenia pada paclitaxel cisplatin tidak berbeda bermakna dibandingkan pada cisplatin 5-fluorouracil (5-FU).

Jadi, kesimpulan dari hasil penelitian menggunakan uji *Chi-square* adalah kombinasi obat kemoterapi paclitaxel cisplatin lebih sering ditemukan kejadian leukopenia dibandingkan dengan kombinasi obat kemoterapi cisplatin 5-fluorouracil (5-FU).

Hubungan Kemoterapi Paclitaxel Cisplatin dan Cisplatin 5-Fluorouracil (5-FU) Terhadap Kejadian Trombositopenia

Tabel 2. Uji beda kejadian trombositopenia antara paclitaxel cisplatin dan cisplatin 5-fluorouracil (5-FU).

Variabel	Kemoterapi				P
	Paclitaxel cisplatin		Cisplatin 5 FU		
	N	%	N	%	
Trombositopenia					
Ya	9	69,2	4	30,8	0,113 [‡]
Tidak	73	86,9	11	13,1	

Keterangan : [‡] *Fisher's exact*

Dari tabel 2 didapatkan hasil setelah diuji menggunakan uji *Fisher*, kejadian trombositopenia pada penderita karsinoma nasofaring yang mendapatkan kemoterapi paclitaxel cisplatin sebanyak 9 (69,2%) sedangkan kejadian trombositopenia pada penderita karsinoma nasofaring yang mendapatkan kemoterapi cisplatin 5-fluorouracil (5-FU) sebanyak 4 (30,8%).

Pada penderita karsinoma nasofaring yang mendapatkan kemoterapi paclitaxel cisplatin yang tidak terdapat kejadian trombositopenia sebanyak 73 (86,9%) sedangkan untuk penderita karsinoma nasofaring yang mendapatkan kemoterapi cisplatin 5-fluorouracil (5-FU) yang tidak terdapat kejadian trombositopenia sebanyak 11 (13,1%).

Dari hasil uji *Fisher*, pada trombositopenia didapatkan $p=0,113$ ($p < 0,05$) karena hasil $p > 0,05$ maka dapat disimpulkan bahwa trombositopenia pada

paclitaxel cisplatin tidak berbeda bermakna dibandingkan pada cisplatin 5-fluorouracil (5-FU).

Jadi, kesimpulan dari hasil penelitian menggunakan uji *Fisher* adalah kombinasi obat kemoterapi paclitaxel cisplatin lebih sering ditemukan kejadian trombositopenia dibandingkan dengan kombinasi obat kemoterapi cisplatin 5-fluorouracil (5-FU).

PEMBAHASAN

Penurunan produksi sel hematopoetik akibat supresi sumsum tulang merupakan salah satu efek samping penting akibat cisplatin dan terjadi pada 25-30% penderita dengan dosis rekomendasi dan akan lebih tinggi pada dosis yang lebih besar. Efek samping kemoterapi berbasis cisplatin dan melihat efek samping hematopoetik berdasarkan hemoglobin, leukosit dan trombosit. Efek samping tersebut mulai terjadi setelah seri

pertama dan signifikan setelah seri-seri berikutnya.¹³

Kejadian leukopenia lebih sering ditemukan pada penderita karsinoma nasofaring yang mendapatkan kemoterapi paclitaxel cisplatin dibandingkan cisplatin 5-fluorouracil (5-FU). Setelah diuji menggunakan uji *Chi-square*, hasil yang didapatkan kemoterapi paclitaxel cisplatin didapatkan sebanyak 37 (80,4%) sedangkan cisplatin 5-fluorouracil (5-FU) didapatkan sebanyak 9 (19,6%) dengan $p=0,289$.

Kejadian trombositopenia juga lebih sering ditemukan pada penderita karsinoma nasofaring yang mendapatkan kemoterapi paclitaxel cisplatin dibandingkan cisplatin 5-fluorouracil (5-FU). Setelah diuji menggunakan uji *Fisher*, hasil yang didapatkan kemoterapi paclitaxel cisplatin didapatkan sebanyak 9 (69,2%) sedangkan cisplatin 5-fluorouracil (5-FU) didapatkan sebanyak 4 (30,8%) dengan $p=0,113$.

Dari hasil uji *Chi-square*, pada leukopenia didapatkan $p=0,289$ ($p<0,05$) dan dari hasil uji *Fisher*, pada trombositopenia didapatkan $p=0,113$ ($p<0,05$) karena hasil $p>0,05$ maka dapat disimpulkan bahwa leukopenia dan trombositopenia pada paclitaxel cisplatin

tidak berbeda bermakna dibandingkan pada cisplatin 5-fluorouracil (5-FU).

Sehingga, dapat disimpulkan bahwa kombinasi obat kemoterapi paclitaxel cisplatin lebih rentan terjadinya kejadian leukopenia ataupun trombositopenia. Hal ini sesuai dengan hipotesis penelitian ini yang dijelaskan pada Bab II.

Selain itu, Cisplatin masuk ke sel sumsum tulang dengan cara pasif melalui suatu mekanisme transpor intraseluler. Cisplatin menyebabkan produksi ROS meningkat di dalam sel dan akumulasi ROS akan melepaskan sitokrom-c dari mitokondria melalui aktivasi c-Jun-N-terminal kinase (JNK) dan protein 38 Mitogen-activated protein kinase (p38MAPK). Cisplatin menyebabkan kerusakan mitokondria melalui mekanisme intrastrand crosslink pada DNA sehingga mengganggu replikasi dan transkripsi sel. Sitokrom-c kemudian mengaktivasi caspase 8, 9, dan 3 (apoptosis jalur intrinsik) yang menyebabkan apoptosis atau gangguan perkembangan sel progenitor sumsum tulang. Gangguan perkembangan tersebut akan mengakibatkan efek samping berupa penurunan proses produksi sel hematopoetik, yang akhirnya akan

mempengaruhi produksi hemoglobin, neutrofil dan trombosit.^{33,35}

Paclitaxel setelah masuk pembuluh darah akan langsung didistribusikan sampai ke target organ termasuk kompartemen sumsum tulang. Paclitaxel akan menembus membran sel sumsum tulang dan berinteraksi dengan molekul regulator di sitoplasma kemudian menginduksi p53 dan *Cyclin Dependent Kinase Inhibitor* (CDKI) pada nukleus sehingga menghambat proliferasi sel. Di dalam mitokondria, terjadi peningkatan faktor pro apoptosis (Bax, Bak, Bim, Bok, Bad) dan penurunan faktor-faktor anti apoptosis (Bcl-2 dan Bcl-x) yang mengaktifasi sitokrom-c dan caspase 9 untuk terjadinya proses apoptosis atau gangguan perkembangan sel progenitor sumsum tulang. Gangguan perkembangan sel progenitor akan mempengaruhi pembentukan hemoglobin, neutrofil dan trombosit.^{39,40}

SARAN

Diharapkan penelitian selanjutnya perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai faktor apa saja yang mempengaruhi kejadian leukopenia dan trombositopenia pada penderita karsinoma nasofaring yang mendapat kemoterapi

paclitaxel cisplatin dan cisplatin 5-fluorouracil (5-FU).

DAFTAR PUSTAKA

1. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. WHO Classif Tumour. 2005;(9):163–75.
2. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(10):1765–77.
3. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in indonesia: Epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. *Chin J Cancer.* 2012;31(4):185–96.
4. Dwi A, Muyassaroh, Alfian SM. Cost Effectiveness Kemoterapi Kombinasi Neoadjuvant Cisplatin - Paclitaxel Dibanding Cisplatin 5 Flourourasil Terhadap Respon Klinis pada Karsinoma Nasofaring. *Medica Hosp.* 2015;3(1):20–6.
5. Firdaus MA, Prijadi J. Kemoterapi Neoadjuvan pada Karsinoma Nasofaring. *Fak Kedokt Univ*

- Andalas. 2009;1–11.
6. Yong SK, Ha TC, Yeo MCR, Gaborieau V, McKay JD, Wee J. Associations of lifestyle and diet with the risk of nasopharyngeal carcinoma in Singapore: A case-control study. *Chin J Cancer*. 2017;36(1):3–10.
 7. White DR, Dubin MG, Senior BA. *Head and Neck*. 2003;24(4).
 8. Mostafa E, Nasar MN, Rabie N a, Ibrahim S a, Barakat HM, Rabie AN. Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin, followed by concomitant cisplatin and radiotherapy for the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Egypt Natl Canc Inst [Internet]*. 2006;18(4):348–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18301458>
 9. Setiawan SD. The Effect Of Chemotherapy In Cancer Patient to Anxiety. *J Major*. 2015;4(4):94–9.
 10. Nematbakhsh M, Nasri H. The effects of vitamin E and selenium on cisplatin-induced nephrotoxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: A randomized, placebo-controlled study. *J Res Med Sci*. 2012;18(7):5–12.
 11. Aminullah Y, Wiratno, Susilaningsih N. Pengaruh Kombinasi Vitamin C dan E Dosis Tinggi Terhadap Sistem Hemopoetik Penderita Kanker Kepala dan Lehar yang Mendapat Kemoterapi Cisplatin. *Medica Hosp*. 2012;1(2):89–94.
 12. Madelson A, Fremette PS. Hematopoietic Stem Cell Niche Maintenance During Homeostasis and Regeneration. *Nat Med*. 2014;8:833–46.
 13. Sacher RA, McPherson RA. *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Jakarta: EGC; 2004.
 14. Guyton AC, Hall JE. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Widjajakusumah MD, Tanzil A, editors. Singapore: Elsevier; 2014.
 15. Barabas K, R. M, Lurie D, Adin C. Cisplatin : a review of toxicities and therapeutic applications. 2008;1–18.
 16. Johnson S, O'Dowry P. Cisplatin and Its Analogues. In (DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins;

2005. pp. 344-54.
17. Bagby GC. Leucopenia and Leucocytosis. In (Goldman L, Ausiello D, eds). Cecil Textbook of Medicine. 22nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004. pp. 9-98.
18. Du Bois A, Luck H., Meier W, Adams HP. A Randomized Clinical trial of Cisplatin/Paclitaxel Versus Carboplatin/Paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. 2003;J Natl Can:1320–30.