

## **PERBANDINGAN *FIVE YEAR SURVIVAL RATE* PENDERITA KARSINOMA NASOFARING PADA MODALITAS KEMOTERAPI DAN KEMORADIASI**

Kevin Ravido Widiono<sup>1</sup>, Willy Yusmawan<sup>2</sup>, Zulfikar Naftali<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Studi S-1 Ilmu Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup> Staf Pengajar Ilmu THT, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

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

### **ABSTRAK**

**Latar belakang:** Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan karsinoma yang banyak diderita di wilayah Asia Timur dan Asia Tenggara. Penanggulangan KNF saat ini masih merupakan suatu problem, hal ini dikarenakan oleh gejala dini yang tidak khas, serta letak nasofaring yang tersembunyi, sehingga diagnosis sering terlambat. Adapun, angka ketahanan hidup 5 tahun penderita KNF dalam beberapa penelitian cukup bervariasi.

**Tujuan:** Mengetahui tingkat harapan hidup 5 tahun penderita karsinoma nasofaring pada modalitas kemoterapi dan kemoradiasi.

**Metode:** Penelitian dilakukan dengan mengambil data rekam medik 50 penderita karsinoma nasofaring yang pernah diberikan terapi di RSUP Dr. Kariadi Semarang dalam kurun waktu 2011-2014. Metode penelitian yang digunakan adalah *historical cohort study* untuk menilai harapan hidup 5 tahun. Data diolah dan disajikan dalam tabel distribusi frekuensi, kemudian dilakukan analisis data menggunakan uji *Kaplan-Meier*.

**Hasil:** Tidak terdapat perbedaan bermakna angka harapan hidup 5 tahun antara penderita yang diberi kemoradioterapi dengan penderita yang diberi kemoterapi ( $p=0,148$ ). Angka ketahanan hidup 5 tahun penderita KNF yang mendapat kemoradioterapi sebesar 44% sedangkan angka ketahanan hidup 5 tahun penderita KNF yang mendapat kemoterapi sebesar 28%. Stadium KNF merupakan faktor yang mempengaruhi angka harapan hidup 5 tahun penderita KNF ( $p=0,036$ ).

**Kesimpulan:** Angka harapan hidup 5 tahun penderita KNF dengan kemoradiasi lebih tinggi daripada kemoterapi. Stadium klinis KNF merupakan faktor yang berpengaruh terhadap harapan hidup 5 tahun penderita KNF.

**Kata kunci:** karsinoma nasofaring, kemoradiasi, kemoterapi, angka harapan hidup 5 tahun

### **ABSTRACT**

#### **COMPARISON OF FIVE-YEAR SURVIVAL RATE IN NASOPHARYNGEAL CARCINOMA PATIENTS WITH CHEMOTHERAPY AND CHEMORADIOTHERAPY**

**Background:** Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a carcinoma that affects many people in the East Asia and Southeast Asia. How to diagnose NPC is still a problem. It's because the early symptoms are not typical and the location of the nasopharynx are hidden, so the diagnosis is often delayed. Meanwhile, the five-year survival rate of NPC patients in several studies is quite varied.

**Aim:** To determine the five-year survival rate of patients with nasopharyngeal carcinoma at chemotherapy and chemoradiotherapy modalities.

**Methods:** The study was conducted by taking the medical records of 50 patients with nasopharyngeal carcinoma who had ever received treatment at Dr. Kariadi Hospital in Semarang between 2011 and 2014. The research method used a historical cohort study to assess the five-year survival rate. Data was processed and presented in a frequency distribution table, and then the data were analyzed analytically by using the Kaplan-Meier test.

**Result:** There was no significant difference in the five-year survival rate between the patients who were given chemoradiotherapy and the patients who were given chemotherapy ( $p = 0,148$ ). The five-year survival rate of NPC patients who received chemoradiotherapy was 44%, while the five year survival rate of NPC patients who received chemotherapy was 28%. NPC stadium was a factor that affected the five year survival rate of NPC patients ( $p = 0,036$ ).

**Conclusion:** The five-year survival rate of NPC patients with chemoradiotherapy are higher than chemotherapy. The clinical stage of NPC was a factor that affect the five-year survival of NPC patients.

**Keywords:** nasopharyngeal carcinoma, chemoradiotherapy, chemotherapy, five year survival rate

## PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas yang tumbuh di daerah nasofaring dengan predileksi di fossa Rossenmuller dan atap nasofaring. KNF merupakan kanker kepala dan leher yang paling banyak diderita di wilayah Asia Timur dan Asia Tenggara. Di beberapa daerah di Cina Selatan, KNF merupakan penyebab kematian terbanyak. Provinsi Guanngdong, Cina Selatan emiliki angka kejadian KNF tertinggi di dunia, kurang lebih 20-40 kasus per 100.000 penduduk.<sup>1</sup> Angka kejadian yang tinggi tersebut tidak jauh berbeda dengan data yang ditemukan di suku Bidayuh di Negara bagian Serawak, Malaysia (23,1 per 100.000). Selain di Cina Selatan, wilayah Asia Tenggara memiliki angka kejadian KNF yang cukup tinggi, Singapore (15/100.000), Malaysia (9,7/100.000), Vietnam (7,5/100.000), Taiwan (7/100.000) dan Filipina (6,4/100.000).<sup>1</sup>

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007, prevalensi tumor di Indonesia adalah 4,3 per 1000 penduduk. Prevalensi kanker kepala leher di Indonesia cukup tinggi, yaitu menduduki urutan ke empat dari seluruh keganasan yang terdapat pada pria dan wanita, dan menempati urutan ke dua dari seluruh keganasan yang terdapat pada pria. Selama 5 tahun (2001-2005) terdapat 448 kasus kanker kepala dan leher di RS Dr. Kariadi Semarang, dengan insiden tertinggi adalah kanker nasofaring (112 kasus) dan kanker kelear getah bening leher (111 kasus) kemudian kanker tiroid 18%, kanker rongga mulut 13%, kanker

kavum nasi dan sinus paranasalis 6%, kanker maksila dan mandibula 5%, kanker laring 4%, kanker parotis 2%, dan kanker telinga 2%.<sup>2</sup>

Penanggulangan KNF saat ini masih merupakan suatu problem, hal ini dikarenakan oleh gejala dini yang tidak khas, serta letak nasofaring yang tersembunyi, sehingga diagnosis sering terlambat. Ada 3 modalitas utama terapi yang berupa kemoterapi, terapi radiasi dan pembedahan. Kemoterapi dan kemoradiasi merupakan modalitas utama terapi yang digunakan di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Kemoterapi merupakan suatu terapi yang menggunakan bahan kimia yang digunakan pada umumnya untuk mengobati kanker. Sedangkan kemoradiasi merupakan pemberian kemoterapi bersamaan dengan radioterapi. Pada penelitian *prospective trial* tahap 2 yang dilakukan oleh Merrill S. Kies, dkk. didapatkan peningkatan *outcome* penderita yang diberi kemoterapi dan cetuximab. Dari penelitian tersebut, didapatkan hasil *3-year progression-free survival* (PFS) sebesar 87% dan *overall survival* (OS) sebesar 91%.<sup>3</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Daniel T.T Chua dengan total 784 sampel yang dibagi sama rata menjadi sampel penderita KNF dengan pengobatan kemoradiasi dan penderita yang hanya mendapat terapi radiasi tanpa kemoterapi dalam kurun waktu September 1989 hingga Juli 1994. Dari penelitian ini didapatkan hasil tingkat ketahanan hidup dua tahun penderita KNF dengan kemoradiasi sebesar 83% dan penderita dengan terapi radiasi sebesar 77%.<sup>4</sup>

Penelitian bertujuan untuk membandingkan *five year survival rate* antara penderita karsinoma nasofaring yang diberi modalitas terapi berupa kemoterapi dengan kemoradiasi.

## METODE

Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang. Penelitian ini dilaksanakan pada Maret 2016 sampai Juni 2016. Rancangan penelitian ini adalah *historical cohort study* untuk menilai *five year survival rate*. Pengambilan data primer dengan cara menghubungi penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi melalui telepon atau mengirimkan angket kuesioner dengan alamat yang tercatat. Sampel penelitian ini adalah penderita karsinoma nasofaring yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Kriteria inklusi penelitian ini adalah penderita yang telah didiagnosa menderita KNF stadium II, III dan IV; penderita yang telah diberi kemoterapi atau kemoradiasi; penderita atau keluarga dapat dihubungi baik langsung atau melalui surat. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah penderita yang meninggal disebabkan penyakit lain dan catatan medik penderita yang

tidak lengkap. Sampel didapatkan dengan metode *simple random sampling* yang terbagi menurut terapi yang telah diberikan. Berdasarkan perhitungan besar sampel, jumlah subjek yang dibutuhkan adalah minimal 50 sampel.

Variabel bebas penelitian ini adalah penderita KNF yang dilakukan kemoterapi atau kemoradiasi di RSUP Dr. Kariadi tahun 2011 sampai tahun 2014. Variabel tergantung penelitian ini adalah *five year survival rate* penderita KNF. Definisi operasional dari stadium klinik adalah pengelompokan derajat keganasan KNF berdasarkan klasifikasi AJCC edisi ke-6 tahun 2002, yang diketahui dari data rekam medis RSUP Dr. Kariadi Semarang. Klasifikasi histopatologi adalah pengelompokan KNF berdasarkan gambaran histopatologi menurut acuan WHO tahun 1991. Sedangkan untuk *five year survival rate* adalah presentase dari penderita yang hidup selama 5 tahun setelah terdiagnosis KNF yang dihitung dalam satuan bulan. Data yang terkumpul diperiksa kelengkapannya, kemudian dimasukkan ke dalam komputer dan dilakukan secara statistik dengan menggunakan metode analisis survival Kaplan Meier dengan program SPSS (*Statistic Program of Social Science*) for Windows. Selain dilakukan analisis inferensial ini juga akan dilakukan analisis deskriptif untuk memberikan gambaran yang lebih rinci.

## HASIL

### Gambaran Umum

Data diambil dari catatan medik di Instalasi Rekam Medik Rawat Inap RSUP dr. Kariadi Semarang selama periode tahun 2011 sampai tahun 2014. Didapatkan jumlah sampel sebanyak 403 penderita. Kemudian diambil 100 penderita menggunakan metode *simple random sampling*. Sebanyak 92 penderita KNF yang didapatkan melalui metode *consecutive sampling* dari 100 penderita yang telah terlebih dahulu diambil, memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari 92 sampel tersebut, 42 sampel tidak disertakan dalam analisis akhir karena penderita tidak dapat dihubungi, penderita tidak bersedia memberikan data lebih lanjut, dan penderita tidak dapat memberikan keterangan dengan jelas. Terdapat 50 sampel yang dapat dihubungi dan kemudian disertakan ke dalam analisis akhir.

**Analisis Deskriptif****Tabel 1.** Karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin, usia (tahun), stadium, jenis KNF, status penderita yang menjalani pengobatan di RSUP dr. Kariadi Semarang (n=50)

	<b>Kemoradiasi</b>	<b>Kemoterapi</b>	<b>Total</b>
	<b>Jumlah</b>	<b>Jumlah</b>	<b>Jumlah</b>
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Jenis Kelamin</b>			
Laki-laki	19 (76)	16 (64)	35 (70)
Perempuan	6 (24)	9 (36)	15 (30)
<b>Usia (tahun)</b>			
11-20	2 (8)	0 (0)	2 (4)
21-30	4 (16)	2 (8)	6 (12)
31-40	3 (12)	6 (24)	9 (18)
41-50	7 (28)	8 (32)	15 (30)
51-60	5 (20)	9 (36)	14 (28)
61-70	3 (12)	0 (0)	3 (6)
71-80	1 (4)	0 (0)	1 (2)
<b>Stadium</b>			
Stadium II	3 (12)	6 (24)	9 (9)
Stadium III	8 (32)	5 (20)	13 (26)
Stadium IV	14 (56)	14 (56)	28 (56)
<b>Jenis KNF</b>			
WHO I	2 (8)	1 (4)	3(6)
WHO II	6 (24)	4 (16)	10 (20)
WHO III	17 (68)	20 (80)	37 (74)
<b>Status</b>			
Hidup	11 (44)	7 (28)	18 (36)
Meninggal	14 (56)	18 (72)	32 (64)

Pada penelitian ini didapatkan hasil 35 (70%) penderita berjenis kelamin laki-laki yang terbagi dalam dua kategori. Bila dilihat dari yang mendapat terapi kemoradiasi terdapat 19 (76%) penderita KNF berjenis kelamin laki-laki. Terdapat 16 (64%) penderita laki-laki yang mendapat kemoterapi. Sebanyak 15 (30%) penderita KNF berjenis kelamin perempuan.

Usia termuda dalam sampel penelitian ini adalah 14 tahun yang merupakan penderita KNF stadium IV dengan jenis WHO 3. Sedangkan usia tertua dalam sampel penelitian adalah 72 tahun dengan KNF stadium IV dan berjenis WHO 3. Penderita KNF dengan frekuensi terbanyak berada pada kelompok umur 41-50 tahun sebanyak 15 (30%) penderita.

Terdapat 3 (6%) penderita KNF tipe WHO I dalam sampel penelitian ini, 2 (8%) penderita mendapat terapi kemoradiasi dan 1 (4%) penderita mendapat kemoterapi. Frekuensi terbanyak jenis KNF yang diderita oleh sampel dalam penelitian ini adalah KNF tipe WHO III dengan jumlah 37 (74%) penderita.

Frekuensi terbanyak stadium penderita karsinoma nasofaring yang terdiagnosa dalam penelitian ini adalah stadium IV dengan jumlah 28 (56%) penderita, masing-masing sejumlah 14 (56%) penderita mendapat terapi kemoradiasi dan kemoterapi.

### Analisis Inferensial

Untuk mengetahui perbandingan *outcome* kedua jenis terapi yang digunakan pada penderita KNF maka dilakukan uji Log Rank yang menggunakan tabel 2 x2. Uji Log Rank merupakan uji hipotesis nol ketika tidak terdapat perbedaan antara populasi di dalam probabilitas terjadinya suatu kejadian (kematian) menurut acuan waktu.

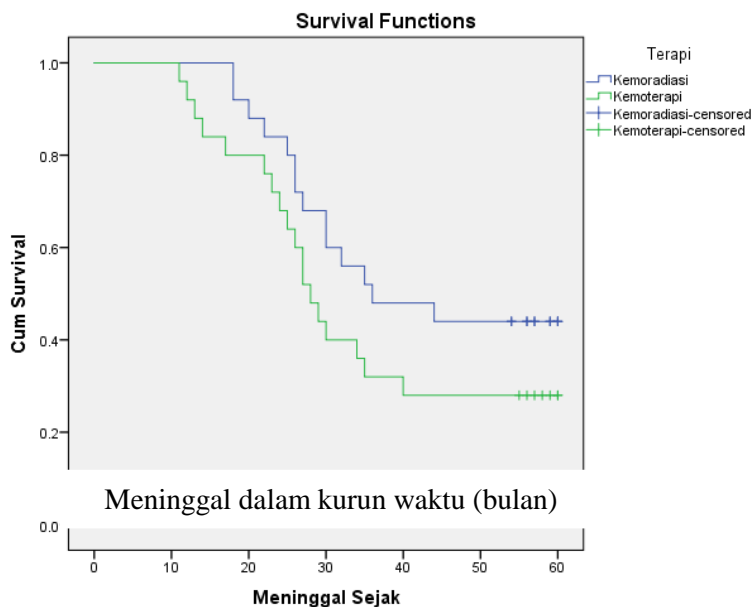
**Tabel 2.** Perbandingan survival rate antar kelompok kemoradiasi dengan kemoterapi

Jenis Pengobatan	Five year survival rate		Total (%)	p
	Hidup (%)	Meninggal (%)		
Kemoradiasi	11 (22)	14 (28)	25 (50)	0,148*
Kemoterapi	7 (14)	18 (36)	25 (50)	
Total	18 (36)	32 (64)	50 (100)	

Keterangan : \* Log Rank :  $p < 0,05$  (signifikan)

Hasil *five year survival rate* untuk kelompok kemoradiasi didapatkan: hidup 11 (22%), dan meninggal 14 (28%). Sedangkan untuk kelompok kemoterapi didapatkan: hidup 7(14%), dan meninggal 18 (36%). Hasil uji statistik menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ).

Untuk melihat perbedaan *five year survival rate* antara penderita KNF yang mendapat kemoradiasi dengan kemoterapi lebih lanjut dapat dilihat melalui grafik Kaplan Meier.



**Gambar 1.** Grafik Kaplan Meier: angka five year survival rate penderita KNF berdasarkan terapi yang diberikan

Dari grafik tersebut didapatkan bahwa angka *five year survival rate* penderita KNF yang mendapat kemoradiasi sebesar 44% dan penderita KNF yang mendapat kemoterapi sebesar 28%. Sementara untuk median *five year survival rate* penderita KNF yang mendapat kemoterapi adalah 28 bulan sejak terdiagnosa dan median *five year survival rate* penderita KNF yang mendapat kemoradiasi adalah 36 bulan sejak terdiagnosa.

Untuk menganalisis faktor prognostik berdasarkan analisis survival maka perlu ditetapkan terlebih dahulu definisi kategori untuk mengetahui variabel pembanding. Berdasarkan analisis tersebut sebagai variabel pembanding maka ditetapkan jenis kelamin laki-laki, kategori umur >50 tahun, jenis KNF WHO 3, dan stadium IV. Kemudian, ke-4 faktor tersebut dilakukan pengecekan asumsi proporsional hazard (PH) dengan menggunakan metode Kaplan Meier. Dari hasil pengecekan tersebut didapatkan bahwa garis survival tidak berpotongan pada masing-masing faktor sehingga asumsi PH terpenuhi. Apabila asumsi PH terpenuhi, maka dilakukan analisis Cox Regression.

Analisis faktor prognostik menggunakan Cox Regression dengan kriteria Hazard Ratio (HR) > 1 menunjukkan tingkat ketahanan hidup yang lebih rendah / pendek. Sedangkan HR < 1 menunjukkan angka ketahanan hidup yang lebih tinggi / panjang dibandingkan dengan variabel pembanding / rujukan dengan tingkat kemaknaan  $p < 0,05$ .

**Tabel 3.** Analisis Cox Regression faktor-faktor yang berpengaruh

Faktor risiko	HR	95% CI	p value*
Jenis Kelamin Laki-laki	1,433	0,666-3,087	0,228
Kategori Umur >50 tahun	0,940	0,721-1,226	0,237
Jenis KNF WHO 3	0,783	0,427-1,436	0,124
Stadium IV	2,146	1,245-3,698	0,036

Keterangan : \*Cox Regression;  $p < 0,05$  (signifikan)

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa variabel stadium penderita merupakan faktor yang berpengaruh secara bermakna terhadap *five year survival rate* penderita KNF ( $p = 0,036$ ).

## PEMBAHASAN

Dari penelitian ini didapatkan hasil angka *five year survival rate* penderita KNF dengan kemoradiasi sebesar 44% dan angka *five year survival rate* penderita KNF dengan kemoterapi sebesar 28%. Penelitian serupa juga pernah dilakukan oleh Skye Hongiun Cheng, dkk yang melakukan penelitian pada 108 penderita KNF yang terdiri dari 32 penderita KNF stadium II, 44 penderita stadium III, dan 32 penderita stadium IV. Penelitian tersebut dilakukan pada bulan April 1990 sampai dengan Desember 1997 di Taipei. Penderita KNF diberikan kemoradiasi yang diikuti dengan kemoterapi adjuvan. Diperoleh hasil *five year survival rate* seluruh penderita sebesar 84,1%. *Three year survival* pada stadium II sebesar 100%, stadium III sebesar 92,8% dan stadium IV sebesar 69,4% ( $p=0,0002$ ).<sup>5</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Jin-Ching Lin, dkk pada 284 penderita KNF stadium III dan IV mendapatkan angka *five year survival rate* sebesar 72,3% untuk penderita yang dilakukan kemoradiasi, dan 54,2% pada kelompok penderita yang hanya diberi terapi radiasi.<sup>6</sup>

Apabila dibandingkan dengan penelitian di atas, angka *five year survival rate* penderita KNF di RSUP dr. Kariadi masih tergolong rendah. Hal ini dapat disebabkan karena penderita datang pada stadium lanjut. Sebanyak 41 (82%) penderita terdiagnosis pada stadium



III dan IV. Sementara, hanya 9 (18%) penderita yang terdiagnosis pada stadium II dan tidak terdapat penderita KNF stadium I. Menurut berbagai penelitian, angka *five year survival rate* akan menurun seiring dengan peningkatan angka stadium diagnosis. Penelitian yang dilakukan oleh Skye Hongiun Cheng, dkk membuktikan hal tersebut.<sup>5</sup> Hal lain yang dianggap turut berperan dalam rendahnya angka *five year survival rate* adalah penundaan atau penambahan lama waktu jeda antar kemoterapi. Dari hasil studi yang dilakukan oleh Baujat B, dkk menyarankan bahwa jeda pemberian kemoterapi harus teratur dan lamanya waktu jeda harus disesuaikan dengan regimen kemoterapi yang diberikan.<sup>7</sup> Hal tersebut juga berlaku dalam pemberian radioterapi. Waktu jeda antar pemberian radioterapi haruslah sama dan bila diperlukan dapat diberikan booster. Saran tersebut disampaikan oleh Ang K. K, dkk dalam penelitiannya.<sup>8</sup> Dalam penelitian ini, beberapa penderita KNF stadium III dan IV tidak mendapatkan radioterapi dikarenakan adanya kerusakan pada alat tersebut sehingga penderita hanya mendapat kemoterapi. Hal tersebut terjadi pada bulan Oktober 2011 sampai dengan bulan April 2012.

Pada analisis Cox Regression didapatkan HR (Hazard Ratio)  $> 1$  pada faktor jenis kelamin yang menandakan bila jenis kelamin laki-laki memiliki prognostik yang lebih buruk 1,4 kali daripada jenis kelamin perempuan. HR  $> 1$  menunjukkan tingkat ketahanan hidup yang lebih rendah jenis kelamin laki-laki. Kategori umur  $> 50$  dan jenis KNF WHO 3 didapatkan HR  $< 1$  yang menandakan angka ketahanan hidup yang lebih tinggi. Namun ketiga faktor tersebut tidak memiliki kemaknaan / signifikansi secara statistik dengan adanya nilai  $p > 0,005$ . Stadium IV memiliki nilai HR = 2,146 yang berarti stadium IV memiliki kemungkinan prognosis lebih buruk 2,1 kali dibandingkan dengan stadium lainnya dan memiliki nilai kemaknaan / signifikansi secara statistik.

Faktor prognostik yang dianalisis dalam penelitian ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya.<sup>6,9,10,11</sup> Hanya saja dalam penelitian ini, faktor jenis kelamin, umur dan jenis KNF tidak memiliki kemaknaan secara statistik. Kategori umur juga berbanding terbalik dengan beberapa penelitian sebelumnya. Hal tersebut dimungkinkan karena adanya distribusi usia yang tidak merata pada penelitian ini.<sup>6,9,10,11</sup>

Jumlah sampel juga dapat diperhitungkan sebagai penyebab hasil yang diperoleh menjadi tidak signifikan. Walaupun sampel telah memenuhi syarat minimal jumlah sampel (sebesar 25 sampel), namun jumlah yang lebih banyak akan menambah peluang hasil

penelitian untuk menjadi lebih signifikan. Jumlah sampel yang terbatas ini disebabkan oleh beberapa hambatan penelitian berupa: data rekam medis yang tidak lengkap, perubahan nomor dan alamat kontak yang bisa dihubungi.

## **SIMPULAN DAN SARAN**

### **Simpulan**

1. Angka *five year survival rate* penderita KNF dengan kemoradiasi lebih besar kemoterapi. Didapatkan angka *five year survival rate* penderita KNF yang mendapat kemoradiasi sebesar 44%. Sedangkan angka *five year survival rate* penderita KNF yang mendapat kemoterapi sebesar 28%.
2. Stadium klinis KNF merupakan faktor yang berpengaruh terhadap *five year survival rate* penderita KNF.

### **Saran**

1. Perlu dipertimbangkan supaya dilakukan pencatatan rekam medis yang lebih lengkap, terutama alamat lengkap dan nomor yang dapat dihubungi sehingga memudahkan penelitian serupa ke depannya.
2. Diperlukan adanya alat radioterapi cadangan sehingga apabila terjadi kerusakan pada alat utama, penderita KNF masih bisa mendapatkan regimen kemoradiasi secara lengkap.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Punagi A. Ekspresi Vaskular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGER Flt-4) dan Latent Membrane Protein (LMP-1) pada Karsinoma Nasofaring. Otorhinolaryngol Indones. 37(3-4):44-9.
2. Wiliyanto O. Insidensi Kanker Kepala dan Leher Berdasarkan Diagnosis Patologi Anatomi di RS Kariadi Semarang Periode 1 Januari 2001-31 Desember 2005. Universitas Diponegoro Semarang; 2006.
3. Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, William WN, Glisson BS, Lin HY, et al. Induction Chemotherapy and Cetuximab for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results From a Phase II Prospective Trial. Journal of Clinical Oncology. 2010. p. 8-14.
4. Chua DTT, Ma J, Sham JST, Mai H-Q, Choy DTK, Hong M-H, et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. J Clin Oncol. United States; 2005 Feb;23(6):1118-24.

5. Cheng SH, Jer-Min Jian J, Tsai SYC, Yen KL, Chu N-M, Chan K-Y, et al. Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotherapy and chemotherapy<sup>1</sup>. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys* [Internet]. Elsevier; 2016 Jan 18;48(5):1323–30.
6. Lin J-C, Jan J-S, Hsu C-Y, Liang W-M, Jiang R-S, Wang W-Y. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol*. United States; 2003 Feb;21(4):631–7.
7. Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan ATC, Onat H, Chua DTT, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. United States; 2006 Jan;64(1):47–56.
8. Ang KK, Peters LJ, Weber RS, Maor MH, Morrison WH, Wendt CD, et al. Concomitant boost radiotherapy schedules in the treatment of carcinoma of the oropharynx and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. UNITED STATES; 1990 Dec;19(6):1339–45.
9. Chua DT, Sham JS, Wei WI, Ho WK, Au GK. The predictive value of the 1997 American Joint Committee on Cancer stage classification in determining failure patterns in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. United States; 2001 Dec;92(11):2845–55.
10. Liu M-T, Hsieh C-Y, Chang T-H, Lin J-P, Huang C-C, Wang A-Y. Prognostic factors affecting the outcome of nasopharyngeal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. Japan; 2003 Oct;33(10):501–8.
11. Farias TP, Dias FL, Lima RA, Kligerman J, de Sa GM, Barbosa MM, et al. Prognostic factors and outcome for nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. United States; 2003 Jul;129(7):794–9.