

**SKRIPSI**

**PENGARUH FAKTOR RISIKO TERHADAP RESPON  
KEMOTERAPI KARSINOMA NASOFARING DI  
RSUP DR. M. HOESIN PALEMBANG  
PERIODE 2022–2023**



**VALENCIA**

**04011282126118**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2024**

**SKRIPSI**

**PENGARUH FAKTOR RISIKO TERHADAP RESPON  
KEMOTERAPI KARSINOMA NASOFARING DI  
RSUP DR. M. HOESIN PALEMBANG  
PERIODE 2022–2023**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S. Ked) pada Universitas Sriwijaya



**VALENCIA**

**04011282126118**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2024**

**HALAMAN PENGESAHAN**  
**PENGARUH FAKTOR RISIKO TERHADAP RESPON**  
**KEMOTERAPI KARSINOMA NASOFARING DI**  
**RSUP DR. M. HOESIN PALEMBANG**  
**PERIODE 2022-2023**

**LAPORAN AKHIR SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana  
Kedokteran di Universitas Sriwijaya

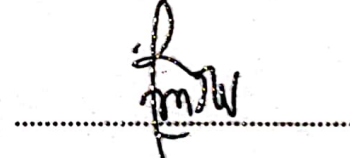
Oleh:  
Valencia  
04011282126118

Palembang, 25 November 2024  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I  
dr. Denny Satria Utama, Sp. THT.B.K.L.,  
Subsp. Onk(K), M.Si.Med., FICS  
NIP.197811242010121001



Pembimbing II  
dr. Fiona Widayari, Sp.T.H.T.B.K.L.  
NIP.198710242020122010



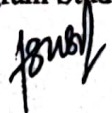
Penguji I  
Dr. Eriza, Sp.T.H.T.B.K.L.,  
Subsp. Onk(K), FICS  
NIP.198111092009032002



Penguji II  
dr. Puspa Zuleika, Sp.T.H.T.B.K.L.,  
Subsp. B.E(K), M.Kes, FICS  
NIP.197801072008122001



Ketua Program Studi



Dr. dr. Susilawati, M.Kes  
NIP. 197802272010122001



Mengetahui,  
Wakil Dekan I

Prof. Dr. dr. Irfannudin, Sp.KO., M.Pd.Ked  
NIP.197306131999031001

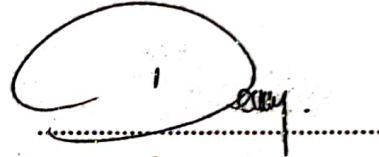
## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul "Pengaruh Faktor Risiko terhadap Respon Kemoterapi Karsinoma Nasofaring di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang Periode 2022-2023" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal

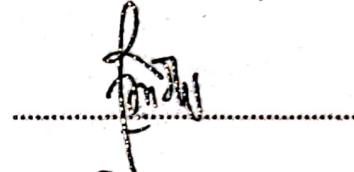
Palembang, 25 November 2024

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

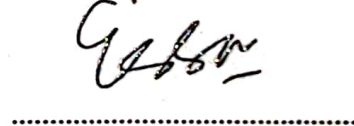
Pembimbing I  
dr. Denny Satria Utama, Sp. THT.B.K.L.,  
Subsp. Onk(K), M.Si.Med., FICS  
NIP.197811242010121001



Pembimbing II  
dr. Fiona Widvasari, Sp.T.H.T.B.K.L  
NIP.198710242020122010



Penguji I  
Dr. Erizz, Sp.T.H.T.B.K.L.,  
Subsp. Onk(K), FICS  
NIP.198111092009032002



Penguji II  
dr. Puspa Zuleika, Sp.T.H.T.B.K.L.,  
Subsp. B.E(K), M.Kes, FICS  
NIP.197801072008122001



Ketua Program Studi



Dr. dr. Susilawati, M.Kes  
NIP. 197802272010122001



Mengetahui,  
Wakil Dekan I  
Prof. Dr. dr. Irfannudin, Sp.KO., M.Pd.Ked  
NIP. 197306131999031001

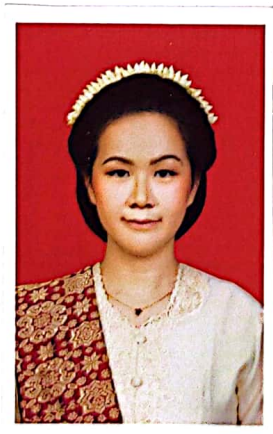
## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Valencia  
NIM : 04011282126118  
Judul : Pengaruh Faktor Risiko terhadap Respon Kemoterapi Karsinoma  
Nasofaring di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang Periode 2022–2023

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 25 November 2024

  
  
Valencia



## ABSTRAK

### **Pengaruh Faktor Risiko terhadap Respon Kemoterapi Karsinoma Nasofaring di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang Periode 2022–2023**

(Valencia, November 2024, 99 Halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang:** Karsinoma nasofaring (KNF) adalah jenis kanker yang umum di Asia Tenggara, termasuk Indonesia. Meskipun kemajuan terapi telah dicapai, respons terhadap kemoterapi bervariasi, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami faktor-faktor yang memengaruhi hasil pengobatan. Penelitian ini menganalisis karakteristik pasien KNF di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang serta hubungan antara faktor risiko tertentu dengan respons kemoterapi.

**Metode:** Penelitian retrospektif dilakukan pada 65 pasien KNF. Variabel yang dianalisis meliputi usia, jenis kelamin, klasifikasi histopatologi, stadium kanker, indeks massa tubuh (IMT), komorbiditas, dan respons kemoterapi. Analisis statistik menggunakan uji bivariat (*Chi-Squared*) dan multivariat (regresi logistik), dengan tingkat signifikansi  $p < 0,05$ .

**Hasil:** Sebagian besar pasien berusia 30–50 tahun (56,9%) dan berjenis kelamin laki-laki (70,8%). Klasifikasi histopatologi terbanyak adalah WHO tipe II (49,2%), dengan stadium IV A paling sering ditemukan (50,8%). Sebanyak 33,8% pasien mencapai *complete response* (CR) terhadap kemoterapi. Analisis bivariat menunjukkan komorbiditas memiliki hubungan signifikan dengan respons kemoterapi ( $p = 0,005$ ), sedangkan usia, jenis kelamin, dan stadium tidak signifikan. Analisis multivariat menunjukkan tren mendekati signifikan untuk usia ( $p = 0,076$ ), stadium IV A ( $p = 0,097$ ), dan histopatologi tipe II ( $p = 0,129$ ).

**Analisis:** Komorbiditas terbukti menjadi faktor signifikan yang memengaruhi respons kemoterapi, kemungkinan karena pengaruhnya terhadap daya tahan tubuh dan komplikasi selama pengobatan. Tren pada variabel usia, stadium, dan histopatologi menunjukkan relevansi klinis, meskipun signifikansi statistik belum tercapai.

**Diskusi:** Hasil penelitian ini menekankan pentingnya pengelolaan komorbiditas dalam meningkatkan hasil kemoterapi. Penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar diperlukan untuk memvalidasi temuan dan mengoptimalkan pendekatan terapi individual pada pasien KNF.

**Kata Kunci:** Karsinoma nasofaring (KNF), Respon kemoterapi, Analisis regresi, Faktor risiko

## ABSTRACT

### **The Effect of Risk Factors on Nasopharyngeal Carcinoma Chemotherapy Response at Dr. M. Hoesin Hospital Palembang Period 2022–2023**

(Valencia, November 2024, 99 Pages)

Faculty of Medicine, Sriwijaya University

**Introduction:** Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a prevalent cancer in Southeast Asia, including Indonesia. Despite therapeutic advancements, chemotherapy responses vary, necessitating exploration of factors influencing outcomes. This study analyzes NPC patient characteristics at RSUP Dr. M. Hoesin Palembang and examines the relationship between specific risk factors and chemotherapy response.

**Method:** A retrospective analysis was conducted on 65 NPC patients. Variables studied included age, gender, histopathological classification, cancer stage, BMI, comorbidities, and chemotherapy response. Statistical methods included bivariate (Chi-Squared test) and multivariate (logistic regression) analyses, with significance set at  $p < 0.05$ .

**Results:** Most patients were aged 30–50 years (56.9%) and male (70.8%). WHO type II histopathology (49.2%) and stage IV A (50.8%) were the most common. Complete response (CR) to chemotherapy was observed in 33.8% of cases. Bivariate analysis identified comorbidities as significantly associated with chemotherapy response ( $p = 0.005$ ). Age, gender, and cancer stage were not statistically significant. Multivariate analysis suggested trends toward significance for age ( $p = 0.076$ ), stage IV A ( $p = 0.097$ ), and histopathology type II ( $p = 0.129$ ).

**Analysis:** Comorbidities emerged as the sole significant predictor of chemotherapy response, likely due to their impact on patient resilience and treatment complications. Age, cancer stage, and histopathology showed trends toward significance but lacked statistical power, possibly due to sample size limitations.

**Discussion:** The findings highlight the need to manage comorbidities to improve chemotherapy outcomes. Further studies with larger samples are essential to validate observed trends and enhance personalized therapeutic approaches for NPC patients.

**Keywords:** Nasopharyngeal carcinoma (NPC), Chemotherapy response, Regression analysis, Risk factors

## RINGKASAN

PENGARUH FAKTOR RISIKO TERHADAP RESPON KEMOTERAPI  
KARSINOMA NASOFARING DI RSUP DR. M. HOESIN PALEMBANG  
PERIODE 2022–2023

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 25 November 2024

Valencia; Dibimbing oleh dr. Denny Satria Utama, Sp. THT.B.K.L.,  
Subsp.Onk(K), M.Si.Med., FICS dan dr. Fiona Widyasari, Sp.T.H.T.B.K.L.

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya  
xix + 95 halaman, 12 tabel, 7 gambar, 9 lampiran

### RINGKASAN

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan salah satu jenis kanker dengan prevalensi tinggi di Asia Tenggara, termasuk Indonesia, dan memiliki karakteristik yang kompleks dalam respons terhadap pengobatan kemoterapi. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor risiko yang mungkin berpengaruh terhadap respon kemoterapi pada pasien KNF di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang. Dengan desain retrospektif, penelitian ini melibatkan 65 pasien yang dianalisis menggunakan metode statistik univariat, bivariat, dan multivariat. Variabel yang diuji meliputi usia, jenis kelamin, klasifikasi histopatologi, stadium kanker, indeks massa tubuh (IMT), dan status komorbiditas.

Dari hasil analisis bivariat, variabel seperti usia, jenis kelamin, klasifikasi histopatologi, stadium kanker, dan IMT tidak menunjukkan hubungan signifikan dengan respon kemoterapi. Misalnya, usia ( $p = 0,543$ ) dan jenis kelamin ( $p = 0,866$ ). Begitu pula, klasifikasi histopatologi ( $p = 0,308$ ) dan stadium kanker ( $p = 0,318$ ) yang meskipun memiliki kecenderungan menuju hubungan, tidak mencapai tingkat signifikansi statistik. Hal ini juga berlaku untuk IMT ( $p = 0,511$ ), yang konsisten dengan banyak penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa faktor IMT tidak memiliki peran penting dalam menentukan keberhasilan kemoterapi pada pasien KNF.

Namun, temuan signifikan muncul pada variabel komorbiditas, yang menunjukkan hubungan penting dengan respon kemoterapi ( $p = 0,005$ ). Komorbiditas yang ada tampak berperan dalam memperburuk respon terhadap kemoterapi, dengan beberapa penelitian mendukung temuan ini bahwa penyakit penyerta dapat menurunkan ketahanan tubuh dan meningkatkan risiko komplikasi selama pengobatan.

Pada analisis multivariat, hasil menunjukkan bahwa usia dan stadium kanker mendekati signifikansi dalam hubungannya dengan respon kemoterapi. Usia 30–50 tahun, khususnya, memiliki peluang lebih rendah untuk mencapai *Complete Response* (CR) dibandingkan kelompok usia 50–70 tahun ( $p = 0,076$ ,  $\text{Exp(B)} = 0,139$ ). Temuan ini bertentangan dengan beberapa penelitian yang menyatakan bahwa pasien lebih muda umumnya memiliki prognosis yang lebih baik. Selain itu, pasien pada stadium IV A memiliki peluang lebih rendah untuk mengalami progresi



tumor dibandingkan pasien stadium IV B ( $p = 0,097$ ,  $\text{Exp}(B) = 0,081$ ), mengisyaratkan bahwa stadium lebih lanjut cenderung memperburuk prognosis. Sebagian besar variabel, seperti jenis kelamin, klasifikasi histopatologi, dan IMT, tidak menunjukkan hubungan yang signifikan secara statistik. Ketidaksignifikansian ini dapat disebabkan oleh ukuran sampel yang terbatas serta kompleksitas etiologi KNF yang dipengaruhi oleh berbagai faktor lain, seperti genetik, lingkungan, dan infeksi virus Epstein-Barr, yang tidak hanya bergantung pada faktor risiko yang diuji dalam penelitian ini.

Secara keseluruhan, penelitian ini menyimpulkan bahwa komorbiditas adalah faktor risiko signifikan yang memengaruhi respon kemoterapi pada pasien KNF, sementara usia dan stadium kanker memerlukan penelitian lebih lanjut untuk memvalidasi kecenderungan pengaruhnya. Hasil ini memberikan wawasan penting dalam penelitian KNF, di mana perhatian khusus pada kondisi kesehatan pasien dapat mendukung pengobatan yang lebih efektif.

**Kata Kunci:** Karsinoma nasofaring (KNF), Respon kemoterapi, Analisis regresi, Faktor risiko

Kepustakaan: 94

## SUMMARY

### THE EFFECT OF RISK FACTORS ON NASOPHARYNGEAL CARCINOMA CHEMOTHERAPY RESPONSE AT DR. M. HOESIN HOSPITAL PALEMBANG PERIOD 2022–2023

Scientific Paper in the form of Thesis, 25 November 2024

Valencia; Supervised by dr. Denny Satria Utama, Sp. THT.B.K.L., Subsp.Onk(K), M.Si.Med., FICS and dr. Fiona Widyasari, Sp.T.H.T.B.K.L.

Undergraduate program in Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

xix + 95 pages, 12 tables, 7 pictures, 9 attachments

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a type of cancer with high prevalence in Southeast Asia, including Indonesia, and exhibits complex characteristics in its response to chemotherapy treatment. This study aims to analyze risk factors that may influence chemotherapy response in NPC patients at RSUP Dr. M. Hoesin Palembang. Using a retrospective design, the study involved 65 patients analyzed through univariate, bivariate, and multivariate statistical methods. Variables assessed included age, gender, histopathological classification, cancer stage, body mass index (BMI), and comorbidity status.

Bivariate analysis results indicated that variables such as age, gender, histopathological classification, cancer stage, and BMI did not show a statistically significant relationship with chemotherapy response. For example, age ( $p = 0.543$ ) and gender ( $p = 0.866$ ) were not strongly associated with chemotherapy effectiveness, suggesting that treatment may be administered neutrally without needing to consider these biological factors. Likewise, histopathological classification ( $p = 0.308$ ) and cancer stage ( $p = 0.318$ ) showed trends but did not reach statistical significance. This also applied to BMI ( $p = 0.511$ ), consistent with previous studies indicating that BMI does not play a significant role in chemotherapy success for NPC patients.

However, a significant finding emerged for the comorbidity variable, showing a meaningful relationship with chemotherapy response ( $p = 0.005$ ). Existing comorbidities appeared to worsen the response to chemotherapy, with several studies supporting this finding that comorbid conditions can weaken the body's resistance and increase the risk of complications during treatment.

In multivariate analysis, the results showed that age and cancer stage approached significance in their relationship with chemotherapy response. Patients aged 30–50 years, in particular, had a lower likelihood of achieving a Complete Response (CR) compared to those aged 50–70 years ( $p = 0.076$ ,  $\text{Exp}(B) = 0.139$ ). This finding contrasts with other studies indicating that younger patients generally have a better prognosis. Additionally, patients at stage IV A were less likely to experience tumor progression than those at stage IV B ( $p = 0.097$ ,  $\text{Exp}(B) = 0.081$ ), suggesting that more advanced stages tend to worsen prognosis.

Most variables, such as gender, histopathological classification, and BMI, did not show statistically significant associations with chemotherapy response. This lack of significance could be due to the limited sample size and the complex etiology of NPC, influenced by various other factors such as genetics, environment, and Epstein-Barr virus infection, which are not solely dependent on the risk factors tested in this study.

Overall, this study concludes that comorbidity is a significant risk factor influencing chemotherapy response in NPC patients, while age and cancer stage require further research to validate their potential effects. These results provide important insights into NPC management, where attention to patients' health conditions can support improvements in more personalized and effective therapeutic strategies.

**Keywords:** Nasopharyngeal carcinoma (NPC), Chemotherapy response, Regression analysis, Risk factors

Citations: 94

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat, rahmat, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan usulan penelitian skripsi yang berjudul “Pengaruh Faktor Risiko terhadap Respon Kemoterapi Karsinoma Nasofaring di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang Periode 2022–2023” dengan baik dan tepat waktu. Berkat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak usulan penelitian skripsi ini dapat diselesaikan.

Penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada dosen pembimbing yang saya hormati, dr. Denny Satria Utama, Sp. THT.B.K.L., Subsp.Onk(K), M.Si.Med., FICS. dan dr. Fiona Widyasari, Sp.T.H.T.B.K.L. serta penguji saya dr. Eriza, Sp. T.H.T.B.K.L., Subsp.Onk(K), FICS. dan dr. Puspa Zuleika, Sp.THT-BKL, Subsp.B.E(K), M.Kes, FICS. yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan ilmu, saran, masukan, kritik, dan motivasi kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini. Penulis juga berterima kasih kepada kedua orang tua penulis, Bapak Sugianto dan Ibu Nani, serta kedua adik penulis, Cynthia dan Joey yang selalu mendukung dan mendoakan penulis hingga dapat menyelesaikan skripsi ini. Terakhir, terima kasih pula kepada sahabat-sahabat saya, KJ, MK, KB, dan BAS yang selalu menemani, membantu, dan memberikan dukungan dalam suka maupun duka.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan usulan penelitian skripsi ini masih memiliki kekurangan dan keterbatasan. Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun sebagai bahan perbaikan di masa yang akan datang.

Palembang, 25 November 2024



Valencia

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Valencia

NIM : 04011282126118

Judul : Pengaruh Faktor Risiko terhadap Respon Kemoterapi Karsinoma  
Nasofaring di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang Periode 2022–2023

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk mendapatkan Pembimbing sebagai penulis koresponding (*corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa paksaan dari siapapun.

Palembang, 25 November 2024



Valencia

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
HALAMAN PERSETUJUAN .....	iv
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS .....	v
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT .....	vii
RINGKASAN.....	viii
SUMMARY.....	x
KATA PENGANTAR.....	xii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI .....	xiii
DAFTAR ISI .....	xiv
DAFTAR TABEL .....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xviii
DAFTAR SINGKATAN .....	xix
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum .....	4
1.3.2. Tujuan Khusus .....	4
1.4. Hipotesis.....	5
1.5. Manfaat Penelitian.....	5
1.5.1. Manfaat Teoritis .....	5
1.5.2. Manfaat Praktis .....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Anatomi dan Histologi Nasofaring .....	6
2.2. Vaskularisasi dan Limfatik Nasofaring.....	8
2.3. Karsinoma Nasofaring.....	10
2.3.1. Definisi.....	10
2.3.2. Klasifikasi .....	10
2.3.3. Epidemiologi.....	11
2.3.4. Patogenesis.....	12
2.3.5. Etiologi dan Faktor Risiko .....	14
2.3.6. Diagnosis.....	16
2.3.7. Stadium Klinis.....	20
2.3.8. Tata Laksana .....	22
2.3.9. Evaluasi Terapi dan Prognosis .....	26
2.3.10. Perawatan Paliatif.....	27
2.3.11. Pengaruh Faktor Risiko terhadap Respon Kemoterapi .....	28
2.4. Kerangka Teori.....	29



2.5. Kerangka Konsep .....	30
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN .....</b>	<b>31</b>
3.1. Jenis Penelitian .....	31
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian .....	31
3.3. Populasi dan Sampel .....	31
3.3.1. Populasi .....	31
3.3.2. Sampel .....	31
3.3.3. Besar Sampel .....	31
3.3.4. Cara Pengambilan Sampel .....	32
3.3.5. Kriteria Inklusi .....	32
3.3.6. Kriteria Eksklusi .....	32
3.4. Variabel Penelitian .....	32
3.5. Definisi Operasional .....	33
3.6. Cara Pengumpulan Data .....	35
3.7. Cara Pengolahan dan Analisis Data .....	35
3.7.1. Analisis Univariat .....	35
3.7.2. Analisis Bivariat .....	35
3.7.3. Analisis Multivariat .....	36
3.8. Alur Kerja Penelitian .....	36
<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>37</b>
4.1. Hasil Penelitian .....	37
4.1.1. Analisis Univariat .....	37
4.1.2. Analisis Bivariat .....	40
4.1.3. Analisis Multivariat .....	42
4.2. Pembahasan .....	45
4.2.1. Analisis Univariat .....	45
4.2.2. Analisis Bivariat .....	47
4.2.3. Analisis Multivariat .....	49
4.3. Keterbatasan Penelitian .....	51
<b>BAB 5 SIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>52</b>
5.1. Simpulan .....	52
5.2. Saran .....	53
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>54</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>62</b>
<b>RIWAYAT HIDUP .....</b>	<b>76</b>

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Klasifikasi TNM .....	21
Tabel 2.2. Stadium Klinis .....	22
Tabel 3.1. Definisi Operasional .....	33
Tabel 4.1. Tabel Distribusi Frekuensi Pasien KNF Berdasarkan Usia di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang .....	37
Tabel 4.2. Tabel Distribusi Frekuensi Pasien KNF Berdasarkan Jenis Kelamin di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang .....	38
Tabel 4.3. Tabel Distribusi Frekuensi Pasien KNF Berdasarkan Klasifikasi Histopatologi di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang .....	38
Tabel 4.4. Tabel Distribusi Frekuensi Pasien KNF Berdasarkan Stadium di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang .....	39
Tabel 4.5. Tabel Distribusi Frekuensi Pasien KNF Berdasarkan Indeks Massa Tubuh di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang .....	39
Tabel 4.6. Tabel Distribusi Frekuensi Pasien KNF Berdasarkan Komorbid di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang .....	40
Tabel 4.7. Tabel Distribusi Frekuensi Pasien KNF Berdasarkan Respon Kemoterapi di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang .....	40
Tabel 4.8. Tabel Analisis Hubungan Usia dengan Respons Kemoterapi KNF di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang .....	41
Tabel 4.9. Tabel Analisis Hubungan Faktor Risiko dengan Respons Kemoterapi KNF di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang .....	43

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Gambaran anatomi nasofaring .....	7
Gambar 2.2. Histologi normal nasofaring.....	7
Gambar 2.3. Daerah peralihan atau transisi dari lapisan mukosa bersilia pseudostratifikasi dan epitel skuamosa tidak bersilia .....	8
Gambar 2.4. Sistem limfatik pada regio kepala dan leher .....	9
Gambar 2.5. Karsinoma sel skuamosa berkeratin (A), Karsinoma sel skuamosa berdiferensiasi non-keratin (B), Karsinoma sel skuamosa tidak berdiferensiasi berkeratin (C).....	11
Gambar 2.6. Tanda dan gejala KNF .....	17
Gambar 2.7. Algoritma terapi pada stadium KNF.....	23

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
<b>Lampiran 1.</b> Formulir Persetujuan Pembimbing I Proposal dan Skripsi .....	62
<b>Lampiran 2.</b> Formulir Persetujuan Pembimbing II Proposal dan Skripsi .....	63
<b>Lampiran 3.</b> Lembar Konsultasi Skripsi .....	64
<b>Lampiran 4.</b> Sertifikat Etik Penelitian.....	65
<b>Lampiran 5.</b> Surat Izin Penelitian FK .....	66
<b>Lampiran 6.</b> Surat Izin Penelitian RSMH .....	67
<b>Lampiran 7.</b> Surat Keterangan Selesai Penelitian .....	68
<b>Lampiran 8.</b> Hasil Analisis SPSS.....	69
<b>Lampiran 9.</b> Hasil Pengecekan Plagiarisme .....	75

## DAFTAR SINGKATAN

KNF	: Karsinoma Nasofaring
WHO	: <i>World Health Organization</i>
CR	: <i>Complete Response</i>
PR	: <i>Partial Response</i>
PD	: <i>Partial Disease</i>
SD	: <i>Stable Disease</i>
NC	: <i>No Change</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
GLOBOCAN	: <i>Global Burden Cancer</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
RNA	: <i>Ribonucleid Acid</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
EBV	: <i>Epstein-Barr Virus</i>
LMP	: <i>Latent Membrane Protein</i>
EBNA	: <i>Epstein-Barr Nuclear Antigen</i>
EMT	: <i>Epithelial-mesenchymal transition</i>
PKC	: <i>Protein kinase C</i>
PLC	: <i>Phospholipase C</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
EIAs	: <i>Enzyme-immunoassay</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
CT	: <i>Computerized Tomography</i>
PET	: <i>Positron Emission Tomography</i>
FDG	: <i>Fluorodeoxyglucose</i>
NCCN	: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
TNM	: <i>Tumor, Node, Metastases</i>
IMRT	: <i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i>
GTV	: <i>Gross Tumor Volume</i>
ECOG	: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
SPSS	: <i>Statistical Program for Social Science</i>
RSUP	: Rumah Sakit Umum Palembang

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Keganasan dapat terjadi di berbagai bagian tubuh manusia dan sering terjadi di daerah kepala dan leher adalah karsinoma nasofaring (KNF). KNF merupakan tumor yang tumbuh dari sel epitel yang melapisi permukaan nasofaring dan biasanya bermula dari dinding lateral nasofaring, khususnya *fossa Rosenmuller*. Nasofaring merupakan salah satu bagian dari saluran pernafasan atas. Bagian ini terletak di atas palatum mole yang memisahkannya dari bagian orofaring saat proses menelan makanan (deglutisi). Nasofaring dilapisi mukosa pernafasan berupa epitel kolumnar bersilia dan skuamosa yang rentan terpapar hal dari luar.<sup>1-3</sup>

Ratusan ribu orang terdiagnosis KNF setiap tahunnya dan Asia mempunyai angka kematian terbesar di dunia. KNF juga menjadi perhatian dari banyak pihak. Penyebaran kasus KNF sangat bervariasi di seluruh dunia menurut ras dan demografi. Hal tersebut dapat dilihat dari insiden KNF yang bersifat endemik di wilayah Asia dengan persentase sebesar 83,3%, sedangkan di Afrika 8,9% dan Eropa 3,7%. Indonesia memiliki laporan insiden sebanyak 18.835 dan menjadikannya peringkat kedua setelah Tiongkok yang memiliki 51.010 kasus. Angka kejadian KNF menduduki peringkat 6 dari seluruh keganasan yang terjadi di Indonesia meskipun KNF berada di peringkat 23 secara global. Tumor tersebut juga dapat tumbuh menyebar ke luar nasofaring, seperti ke kelenjar getah bening servikal, tulang, serta paru-paru. Terdapat banyak faktor penyebab, tiga yang utama antara lain infeksi virus, lingkungan, dan juga genetik.<sup>2,4</sup>

Sifat heterogen dari Indonesia menyebabkan faktor risikonya menjadi beragam dan tidak bisa disamaratakan. Infeksi virus, khususnya virus Epstein-Barr sering dikaitkan sebagai penyebab utama dari karsinoma nasofaring didukung faktor penunjang lainnya. Kebiasaan merokok,



kebersihan mulut, pola makan khususnya konsumsi ikan asin, dan golongan darah juga memiliki peran dalam kejadian KNF. Riwayat penyakit keluarga pun mempunyai peran dalam meningkatkan risiko kejadian KNF dalam hal genetik. Namun, faktor risiko KNF di Indonesia belum dapat ditetapkan dan masih berbeda-beda dalam setiap penelitian.<sup>5-7</sup>

Banyak penelitian dilakukan tidak hanya untuk menemukan faktor risiko yang pasti, tapi juga untuk mengklasifikasikan penyakit ini. *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan klasifikasi berdasarkan histopatologis. WHO tipe 1 disebut juga karsinoma sel skuamosa berkeratinisasi. Karsinoma tanpa keratinisasi atau WHO tipe 2 memiliki diferensiasi sedang dan masih berbatas jelas. Tumor yang memiliki inti vesikular dan berbentuk bulat atau oval disebut karsinoma tidak berdiferensiasi (WHO tipe 3) adalah tipe yang paling banyak dijumpai.<sup>2,8</sup>

Sejalan dengan penelitian oleh Yusuf dkk. menyatakan bahwa karsinoma tidak terdiferensiasi WHO Tipe 3 adalah gambaran histopatologi pasien KNF yang terbanyak. Urutan kedua dilanjutkan karsinoma non keratin WHO Tipe 2 dan terakhir karsinoma sel skuamosa berkeratin WHO Tipe 1. Beragam keluhan akan dialami oleh pasien dan mayoritas pasien akan menahan 6 hingga 12 bulan sebelum memeriksakan diri. Gejala yang paling sering muncul adalah obstruksi nasi (37,5%), epistaksis (22,5%), dan benjolan pada leher (15%). Penelitian lain yang dilakukan oleh Faiza dkk. menyatakan bahwa gejala klinis yang paling sering ditemukan adalah benjolan di leher.<sup>9</sup>

Radioterapi, kemoterapi, ataupun kombinasi kemoradioterapi merupakan manajemen pengobatan yang sering digunakan. Berdasarkan studi retrospektif di Yogyakarta, stadium awal dan pemilihan terapi memiliki pengaruh pada keberlangsungan hidup. Angka keberlangsungan hidup pasien KNF di Indonesia masih rendah jika dibandingkan dengan yang terlampir pada penelitian internasional.<sup>10</sup> Studi yang dilakukan oleh Susanto dkk. di Bandung mengenai respon terapi KNF, didapatkan 82% CR (*complete response*), 13,1% PR (*partial response*), 2,9% PD (*progressive*

*disease*) dan 2,1% *SD (stable disease)*.<sup>11</sup> Penelitian lain menyatakan bahwa respon umum tumor setelah dilakukan kemoterapi induksi adalah sebanyak 65,7% *partial response*, 25,3% *complete response*, dan 9% *stable disease* serta tidak ada pasien yang mengalami *progressive disease* setelah kemoterapi induksi.<sup>12</sup>

Data dari penyebaran keganasan ini di Indonesia menunjukkan kasus kejadian KNF lebih sering terjadi pada laki-laki daripada perempuan dengan perbandingan 3:1 yang dibahas oleh Cui dkk. meskipun terdapat penelitian yang menyatakan bahwa kejadian KNF tidak dipengaruhi jenis kelamin.<sup>4,13</sup> Seperti meta analisis yang dilakukan oleh Achmad menyatakan bahwa jenis kelamin bukan faktor risiko yang signifikan terhadap KNF pada populasi Indonesia dengan  $p$  value = 0,40.<sup>14</sup> Ruimei dkk. menyatakan bahwa berat badan kurang atau normal menurunkan risiko KNF sebesar 22%, sehingga peneliti ingin mengetahui pengaruh berat badan terhadap respon terapi. Berdasarkan penelitian oleh Yun Du dkk terdapat hubungan antara *overweight* dan turunnya risiko kematian akibat KNF.<sup>15</sup> Peningkatan indeks massa tubuh pada pasien kanker *underweight* dapat meningkatkan angka harapan hidup menurut penelitian yang dilakukan oleh Yohannessa.<sup>16</sup>

Beberapa faktor risiko seperti usia, jenis kelamin, dan riwayat pendidikan tidak memiliki pengaruh signifikan pada respon terapi menurut Sebastian dkk.<sup>17</sup> Siwei dkk. membuat pernyataan dalam penelitiannya, yaitu tidak ada pengaruh tertentu dari klasifikasi WHO terhadap respon dari terapi.<sup>18</sup> Tampak banyak perbedaan hasil dari setiap penelitian yang telah dilakukan. Oleh karena itu, peneliti ingin mengangkat topik ini dengan harapan dapat memberikan gambaran lebih jelas mengenai pengaruh dari faktor-faktor risiko terhadap respon terapi.

Penelitian mengenai pengaruh faktor-faktor risiko akan dilakukan di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang. Pemilihan penelitian ini dilakukan atas dasar banyaknya kejadian KNF dan masih kurangnya kesadaran masyarakat mengenai pengaruh faktor risiko terhadap pengobatan yang akan mereka jalani. Penelitian ini bertujuan memberikan gambaran respon terapi yang

dilakukan pada daerah yang lebih spesifik, khususnya Kota Palembang. Hal tersebut dapat menjadi evaluasi pemilihan terapi maupun pengobatan pendamping serta meningkatkan angka keberlangsungan hidup pasien karsinoma nasofaring.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh faktor risiko terhadap respon kemoterapi KNF di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang periode 2022–2023?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

1. Menganalisis pengaruh faktor risiko terhadap respon kemoterapi KNF di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang.
2. Menganalisis faktor risiko yang paling berpengaruh terhadap respon kemoterapi KNF di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui distribusi subjek penelitian berdasarkan usia pada pasien KNF di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang.
2. Mengetahui distribusi subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin pada pasien KNF di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang.
3. Mengetahui distribusi subjek penelitian berdasarkan klasifikasi histopatologi pada pasien KNF di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang.
4. Mengetahui distribusi subjek penelitian berdasarkan stadium pada pasien KNF di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang.
5. Mengetahui Indeks Massa Tubuh (IMT) pasien KNF di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang.

6. Mengetahui komorbid pasien KNF di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang.
7. Mengetahui respon kemoterapi KNF di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang.

#### **1.4. Hipotesis**

Terdapat pengaruh dari faktor risiko terhadap respon kemoterapi KNF di RSUP Dr. M. Hoesin Palembang.

#### **1.5. Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1. Manfaat Teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi penambah wawasan mengenai pengaruh faktor risiko terhadap respon kemoterapi karsinoma nasofaring dan menjadi sumber referensi untuk penelitian selanjutnya.

##### **1.5.2. Manfaat Praktis**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan dan bahan evaluasi mengenai pemilihan terapi KNF yang cocok dengan melihat faktor risiko yang dimiliki pasien guna meningkatkan angka keberlangsungan hidup penderita KNF.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Suwento R, Poerbonegoro NL, Hutauruk SM. Buku Pendidikan Dasar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala Leher. 1st ed. Jakarta: Media Aesculapius dan UI Publishing; 2024.
2. Farhat, Adham M, Dewi YA, Indrasari SR. Karsinoma Nasofaring. Jakarta: EGC; 2021.
3. Ellis H, Mahadevan V. Clinical anatomy: applied anatomy for students and junior doctors. Fourteenth edition. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2019.
4. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory Fact Sheet: Nasopharynx [Internet]. World Health Organization; 2022. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/4-nasopharynx-fact-sheet.pdf>
5. Kumar KMO, Mydin RBSMN. Nasopharyngeal Cancer: Geographic Variation and Risk Factors. 2019 Dec;
6. Chow JCH, Lee AWM, Wong CHL, Ng WT, Liu Z, Tay JK, et al. Epstein-Barr virus directed screening for nasopharyngeal carcinoma in individuals with positive family history: A systematic review. *Oral Oncol* [Internet]. 2022 Oct [cited 2024 May 6];133. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35908365/>
7. Chang ET, Ye W, Zeng YX, Adami HO. The Evolving Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021 Jun 1;30(6):1035–47.
8. Almomani MH, Zulfiqar H, Nagalli S. Nasopharyngeal Carcinoma (NPC, Lymphoepithelioma). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558922/>
9. Yusuf MAM, Rintjap JMC, Sujuthi AR, Wartati S, Syamsu RF. Karakteristik Pasien Karsinoma Nasofaring di RS. Pelamonia Makassar Tahun 2020-2022. *Fakumi Med J*. 2023 Mei;3.
10. Hutajulu SH, Howdon D, Taroeno-Hariadi KW, Hardianti MS, Purwanto I, Indrasari SR, et al. Survival outcome and prognostic factors of patients with nasopharyngeal cancer in Yogyakarta, Indonesia: A hospital-based retrospective study. *Woloschak GE, editor. PLOS ONE*. 2021 Feb 12;16(2):e0246638.
11. Iqbal MS, Tin A, Mian A, Ali A, O'Hara J, Kovarik J, et al. Survival outcomes for patients with nasopharyngeal carcinoma in non-endemic region in the UK treated with intensity modulated based radiotherapy 65 Gy in 30 fractions ± weekly cisplatin chemotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2022 Jul 29;27(3):401–9.
12. Boguszewicz Ł, Bieleń A, Cizek M, Skorupa A, Mrochem-Kwarciak J, Składowski K, et al. Metabolomic Insight into Implications of Induction

- Chemotherapy Followed by Concomitant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 22;25(1):188.
13. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory Indonesia [Internet]. World Health Organization; 2022. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheet.pdf>
  14. Romdhoni A, Rejeki P, Guo H, Milla C, Melbiarta R, Visuddho V, et al. Risk Factors Associated with Nasopharyngeal Cancer Incidences in Indonesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2023 Apr 1;24(4):1105–11.
  15. Du Y, Feng R, Chang ET, Yin L, Huang T, Li Y, et al. Body mass index and body shape before treatment and nasopharyngeal carcinoma prognosis: A population-based patient cohort study in southern China. *Int J Cancer.* 2023;153(2):290–301.
  16. Wulandari Y, Satyani M, Marino M, Manikam N. Body Mass Index And Survival Rate in Nasopharyngeal Cancer Patient: An Evidence-based Case Report. *World Nutr J.* 2020 Feb 6;3:38.
  17. Susanto SA, Dewi YA, saputri RAH. Assessment of Response to Chemoradiation and Radiation Therapy in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma | Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2022 Nov 25 [cited 2024 May 5]; Available from: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/10438>
  18. Miao S, Lei H, Li X, Zhou W, Wang G, Sun A, et al. Development and validation of a risk prediction model for overall survival in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective cohort study in China. *Cancer Cell Int.* 2022 Nov 19;22:360.
  19. Mankowski NL, Bordoni B. Anatomy, Head and Neck, Nasopharynx. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557635/>
  20. Gnepp DR. Precursor Lesions for Squamous Carcinoma in the Upper Aerodigestive Tract - ClinicalKey. In: *Gnepp's Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck* [Internet]. 3rd ed. Elsevier; 2021 [cited 2024 May 10]. Available from: <https://www.clinicalkey.com#!/content/book/3-s2.0-B9780323531146000018>
  21. Yoon J, Jin H, Kim HJ, Hong S, Yang M, Ahn J, et al. Nasopharyngeal lymphatic plexus is a hub for cerebrospinal fluid drainage. *Nature.* 2024 Jan 10;
  22. Nguyen Van D, Nguyen TB, Nguyen Thi NT, Le Van Q. Report on Unusual Sites of Lymph Node Metastases in Nasopharyngeal Carcinoma. *Case Rep Oncol.* 2021 Dec 27;14(3):1821–6.
  23. Km K, Kumar J. Imaging of Cervical Lymph Nodes. *Indographics.* 2022 Dec;01(02):208–14.
  24. Chen YP, Chan ATC, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet.* 2019 Jul;394(10192):64–80.



25. Shah AB, Nagalli S. Nasopharyngeal Carcinoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554588/>
26. Argirion I, Zarins KR, Suwanrungruang K, Pongnikorn D, Chitapanarux I, Sriplung H, et al. Subtype Specific Nasopharyngeal Carcinoma Incidence and Survival Trends: Differences between Endemic and Non-Endemic Populations. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2020 Nov;21(11):3291–9.
27. Susetiyo KA, Kusumastuti EH, Yusuf M, Falerina R. Clinicopathological profile of nasopharyngeal carcinoma in 2016-2019 at Dr. Soetomo General Hospital. *Oto Rhino Laryngol Indones* [Internet]. 2022 Jul 4 [cited 2024 May 10];52(1). Available from: <https://www.orli.or.id/index.php/orli/article/view/474>
28. Dung TN, Thinh PV, Hanh NM, Linh NT, Thi PV, Tra DT, et al. Epstein-Barr virus-encoded RNA expression and its relationship with the clinicopathological parameters of Vietnamese patients with nasopharyngeal carcinoma. *Biomed Res Ther*. 2023 Sep 30;10(9):5924–33.
29. Wong KY, Basri H, Wong YL, Wahab M, Haji Kipli NP, Niap I, et al. Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma in Sarawak, East Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023 Aug 1;24(8):2817–22.
30. Utomo AW, Romdhoni AC. Characteristics of patients with nasopharyngeal carcinoma in Dr. Soetomo General Academic Hospital Surabaya. *Bali Med J*. 2023;12.
31. Romdhoni AC, Rachmadhan HF, Azmi YA, Ashari FY, Dewayani A. Retrospective study on nasopharyngeal cancer (RENOCS): outcome management of in-hospital patients. *Bali Med J*. 2023 May 25;12(2):1665–71.
32. Fauzan A, Susilawati S, Larasati V. The Association Between Clinical Characteristics and Histopathology of Nasopharyngeal Carcinoma At Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, In 2019-2020. *Biomed J Indones*. 2022 Jan 31;8(1):13–9.
33. Tsang CM, Lo KW, Nicholls JM, Huang SCM, Tsao SW. Pathogenesis of Nasopharyngeal Carcinoma: Histogenesis, Epstein–Barr Virus Infection, and Tumor Microenvironment. In: Lee AWM, Lung ML, Ng WT, editors. *Nasopharyngeal Carcinoma* [Internet]. Academic Press; 2019 [cited 2024 May 5]. p. 45–64. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128149362000031>
34. Zhu QY, Zhao GX, Li Y, Talakatta G, Mai HQ, Le QT, et al. Advances in pathogenesis and precision medicine for nasopharyngeal carcinoma. *MedComm*. 2021;2(2):175–206.
35. Abdullah B, Balasubramanian A, Lazim NM, editors. *An evidence-based approach to the management of nasopharyngeal cancer: from basic science to clinical presentation and treatment*. London ; San Diego, CA: Academic Press; 2020. 310 p.
36. Mat Lazim N, Abdullah B. Risk factors and etiopathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. In: *An Evidence-Based Approach to the Management of Nasopharyngeal Cancer* [Internet]. Elsevier; 2020 [cited 2024

- May 5]. p. 11–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128144039000021>
37. Okekpa SI, Mydin RBSMN, Mangantig E, Azmi NSA, Zahari SNS, Kaur G, et al. Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association with Lifestyle, Diets, Socioeconomic and Sociodemographic in Asian Region. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2019;20(11):3505–14.
  38. Johnson CH, Golla JP, Dioletis E, Singh S, Ishii M, Charkoftaki G, et al. Molecular Mechanisms of Alcohol-Induced Colorectal Carcinogenesis. *Cancers*. 2021 Jan;13(17):4404.
  39. Sulaksana M, Kadriyan H. Characteristics and Risk Factors of Patients with Nasopharyngeal Carcinoma in West Nusa Tenggara Hospital. *Int J Nasopharyngeal Carcinoma IJNPC*. 2019 Dec 17;1:83–5.
  40. Yu LR, Han XZ, Tang YZ, Liu D, Luo XQ, Qiu XW, et al. Activation of the MEK/ERK Pathway Mediates the Inhibitory Effects of Silvestrol on Nasopharyngeal Carcinoma Cells via RAP1A, HK2, and GADD45A. *Front Biosci-Landmark*. 2024 Apr 23;29(4):160.
  41. Huang T, Zhang Z, Zhou X, Huang T, Zhang Z, Zhou X. Diagnosis and Therapy of Nasopharyngeal Carcinoma. In: *Pharynx - Diagnosis and Treatment* [Internet]. IntechOpen; 2021 [cited 2024 May 28]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/78042>
  42. Alvi S, Harsha P. Flexible Nasopharyngoscopy. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539740/>
  43. King AD. MR Imaging of Nasopharyngeal Carcinoma. *Magn Reson Imaging Clin*. 2022 Feb 1;30(1):19–33.
  44. Tang LL, Chen YP, Chen CB, Chen MY, Chen NY, Chen XZ, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Commun*. 2021;41(11):1195–227.
  45. Arslan N, Tuzuner A, Koycu A, Dursun S, Hucumenoglu S. The role of nasopharyngeal examination and biopsy in the diagnosis of malignant diseases. *Braz J Otorhinolaryngol Engl Ed*. 2019 Jul 1;85(4):481–5.
  46. National Comprehensive Cancer Network. *Nasopharyngeal Cancer. NCCN Guidelines*; 2024.
  47. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. 2017, Corr. 3rd printing 2018 edition. Chicago, IL: Springer; 2018. 1049 p.
  48. Behranvand N, Nasri F, Zolfaghari Enameh R, Khani P, Hosseini A, Garssen J, et al. Chemotherapy: a double-edged sword in cancer treatment. *Cancer Immunol Immunother CII*. 2021 Aug 5;71(3):507–26.
  49. Piao Y, Yang Y, Wu S, Han L. Toripalimab plus cetuximab combined with radiotherapy in a locally advanced platinum-based chemotherapy-insensitive nasopharyngeal carcinoma patient: a case report. *Front Oncol* [Internet]. 2024 May 10 [cited 2024 May 29];14. Available from:

- <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2024.1383250/full>
50. Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Apr 1;32(4):452–65.
  51. Gershenson DM. *Comprehensive Gynecology* [Internet]. Elsevier; 2022 [cited 2024 May 29]. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20170042076>
  52. Giovanni A, Saleh MI, Qodir N, Umar M. Neoadjuvan Chemotherapy Response to Local Advanced Breast Cancer Patients at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang. *Sriwij J Med*. 2020 Oct 3;3(3):51–8.
  53. Yang J, Deng Q, Cheng Y, Fu Z, Wu X. Effect of adjuvant chemotherapy on the oncological outcome of rectal cancer patients with pathological complete response. *World J Surg Oncol*. 2024 Jan 25;22(1):31.
  54. Anastasia YA, Dewi YA, Lasminingrum L. Nasopharyngeal Carcinoma: Understanding Anatomy and Radiotherapy Side Effects. In Atlantis Press; 2023 [cited 2024 May 5]. p. 261–5. Available from: <https://www.atlantispress.com/proceedings/perhatikl-22/125993630>
  55. Oh D. Less is more: level IB-sparing radiation therapy in nasopharyngeal cancer. *Radiat Oncol J*. 2023 Mar 31;41(1):1–3.
  56. Pursley J, Remillard K, Depauw N, Lee G, Grassberger C, Paganetti H, et al. Radiation Therapy for Stage IIA/B Seminoma: Modeling Secondary Cancer Risk for Protons and VMAT versus 3D Photons. *Cancers*. 2024 Feb 15;16(4):784.
  57. Dilalla V, Chaput G, Williams T, Sultanem K. Radiotherapy side effects: integrating a survivorship clinical lens to better serve patients. *Curr Oncol*. 2020 Apr;27(2):107.
  58. National Cancer Institutes. *Nasopharyngeal Cancer Treatment*. National Institutes of Health; 2024.
  59. Safruddin, Maryunis, Suhermi, Papalia S. Hubungan Perawatan Paliatif dengan Kualitas Hidup Pasien Kanker Payudara. *Window Nurs J*. 2020;01:15–22.
  60. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, AlShahrani S, Bashir S, et al. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Rep Oncol*. 2019 Sep 25;12(3):728–36.
  61. Ndruru A, Rumondang S, Tanjung R. Efektivitas Perawatan Paliatif Terhadap Kualitas Hidup Pasien Kanker Berbasis Rumah: Literature Review. *Elisabeth Health J*. 2023 Jun 30;8(1):45–54.
  62. Avdulla CS, Papadas T, Mastronikolis N, Jelastopulu E. Epidemiological Characteristics and Survival Analysis of Patients With Nasopharyngeal Cancer in Western Greece. *Cureus* [Internet]. 2021 Apr 27 [cited 2024 May 5]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/53786-epidemiological-characteristics-and-survival-analysis-of-patients-with-nasopharyngeal-cancer-in-western-greece>

63. Cui L, Chen Z, Zeng F, Jiang X, Han X, Yuan X, et al. Impact of sex on treatment-related adverse effects and prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer*. 2023 Nov 25;23(1):1146.
64. Yin WJ, Chen DP, Wang MY, Zheng L, Dong EL, Liu JQ, et al. Prognostic value of hypertension in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiation therapy. *Ann Transl Med*. 2021 Aug;9(16):1313.
65. Mahajan D, P AK, ey, Firdous B, Mehmi P, Kaur N, et al. Nasopharyngeal Cancer: A Five-Year Retrospective Analysis of Clinical and Epidemiological Characteristics with Survival Insights. *Onkol Radioter [Internet]*. 2024 Jul 30 [cited 2024 Nov 6];18(7). Available from: <https://www.oncologyradiotherapy.com/abstract/nasopharyngeal-cancer-a-five-year-retrospective-analysis-of-clinical-and-epidemiological-characteristics-with-survival-in-109071.html>
66. Fitria EZC, Rumastika NS, Wulandari P. Association Between Risk Factors with The Event of Nasopharynx Carcinoma in Soebandi Hospital Period Of January 2017- March 2019. *J Agromedicine Med Sci*. 2020 May 21;6(3):130–6.
67. Shen Z, Cao Y, Luo L, Han L, Li J, Wang L, et al. The Global, Regional, and National Burden of Nasopharyngeal Carcinoma and Its Attributable Risk Factors in 194 Countries and Territories, 2007–2017 [Internet]. *Research Square*; 2021 [cited 2024 Nov 6]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-778985/v1>
68. Yang G, Huang J, Sun J, Wang L. Elderly nasopharyngeal carcinoma patients (aged  $\geq 70$  years): Survival and treatment strategies. *Cancer Med*. 2023;12(19):19523–9.
69. Raymos A, Boesoirie SF, Dewi YA. Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma: Understanding the Interplay of Genetic and Environmental Factors. In *Atlantis Press*; 2023 [cited 2024 Nov 6]. p. 212–7. Available from: <https://www.atlantis-press.com/proceedings/perhatikl-22/125993634>
70. He S, Wu YL, Gao Y, He D, Huang Y. Risk stratification and beneficiary selection among elderly nasopharyngeal carcinoma patients from concurrent chemoradiotherapy combined with induction chemotherapy. *Cancer Med*. 2023 Apr 16;12(9):10536.
71. Yu H, Yin X, Mao Y, Chen M, Tang Q, Yan S. The global burden of nasopharyngeal carcinoma from 2009 to 2019: an observational study based on the Global Burden of Disease Study 2019. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021 Jun 19;279(3):1519.
72. He SW, Xu C, Li YQ, Li YQ, Zhao Y, Zhang PP, et al. AR-induced long non-coding RNA LINC01503 facilitates proliferation and metastasis via the SFPQ-FOSL1 axis in nasopharyngeal carcinoma. *Oncogene*. 2020 Aug;39(34):5616–32.
73. Pandit S, Sapkota S, Adhikari A, Karki P, Yadav D, Shrestha R, et al. Ethno-geographic distribution and histopathological classification of nasopharyngeal carcinoma in a single center in Nepal. *PLOS ONE*. 2024 May 31;19(5):e0304371.

74. Wang L, Mai ZM, Ngan RKC, Ng WT, Lin JH, Kwong DLW, et al. Dose-Response Reduction in Risk of Nasopharyngeal Carcinoma From Smoking Cessation: A Multicenter Case-Control Study in Hong Kong, China. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Sep 27 [cited 2024 Nov 6];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2021.699241/full>
75. Wei X, Chen B, Wang Z, Zhao P, Duan X. Nasopharyngeal cancer risk assessment by country or region worldwide from 1990 to 2019. *BMC Public Health*. 2024 Jul 18;24(1):1931.
76. Jiromaru R, Nakagawa T, Yasumatsu R. Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Current and Emerging Treatment Options. *Cancer Manag Res*. 2022 Sep 12;14:2681.
77. Feng R, Chang E, Liu Z, Liu Q, Cai Y, Zhang Z, et al. Body mass index, body shape, and risk of nasopharyngeal carcinoma: A population-based case-control study in Southern China. *Cancer Med*. 2019 Feb 21;8.
78. Luo H, Yi G, Tang H, Chen L, Hu L, Yang D, et al. Proton pump inhibitors may increase the risk of cisplatin-induced acute kidney injury in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective cohort study. *Sci Rep*. 2024 Aug 13;14(1):18839.
79. Lian CL, Zhou R, Zhou Y, Zhou P, Wu SG. Assessment of Response to Different Induction Chemotherapy Regimens in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Drug Des Devel Ther*. 2023 Feb 22;17:551–62.
80. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, Zhang N, Zhu XD, Yang KY, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Sep 19;381(12):1124–35.
81. Utama DS, Eriza, Belly Sutopo Wijaya, Erial Bahar. Relationship between CD-8 Expression to Treatment Response in Nasopharyngeal Carcinoma Patient After Neoadjuvant Chemotherapy in Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang. *Biosci Med J Biomed Transl Res* [Internet]. 2022 Jan 10 [cited 2024 Nov 7];6(4). Available from: <https://bioscmed.com/index.php/bsm/article/view/455>
82. Yu YF, Lu GZ, Wang RJ, Song YK, Wu SG. Additional PD-1 inhibitor improves complete response to induction chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Front Immunol* [Internet]. 2024 Jun 6 [cited 2024 Nov 7];15. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1415246/full>
83. Kimura S, Iwata T, Abufaraj M, Janisch F, D'Andrea D, Moschini M, et al. Impact of Gender on Chemotherapeutic Response and Oncologic Outcomes in Patients Treated With Radical Cystectomy and Perioperative Chemotherapy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Apr 1;18(2):78–87.
84. Guo LF, Rao MY, Yu YF, Lin Q, Wu SG. The addition of nimotuzumab during concurrent chemoradiotherapy improved survival outcomes in locally advanced nasopharyngeal carcinoma patients with optimal response to induction chemotherapy. *BMC Cancer*. 2024 Aug 2;24(1):950.

85. Jiang D, Cao J, Guo L, Chen Y, Yuan G, Huang J. Induction chemotherapy with sequential nimotuzumab plus concurrent chemoradiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma: A retrospective real-world study. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jan 27;102(4):e32732.
86. Peng H, Chen L, Li WF, Guo R, Mao YP, Zhang Y, et al. Tumor response to neoadjuvant chemotherapy predicts long-term survival outcomes in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A secondary analysis of a randomized phase 3 clinical trial. *Cancer*. 2017;123(9):1643–52.
87. Deng C, Zhang S, Ling J, Chen Z, Feng Y, Xie Y, et al. Prognostic value of the fibrinogen albumin ratio index (FARI) in nasopharyngeal carcinoma patients undergoing radiotherapy. *Sci Rep*. 2023 Nov 23;13(1):20630.
88. Lu YF, Wu CY, Lo WC, Chiu YL, Shueng PW, Hsieh CH, et al. Postchemoradiotherapy systemic inflammation response index predicts treatment response and overall survival for patients with locally advanced nasopharyngeal cancer. *J Formos Med Assoc*. 2023 Nov 1;122(11):1141–9.
89. Huang Y, Chen W, Haque W, Verma V, Xing Y, Teh BS, et al. The impact of comorbidity on overall survival in elderly nasopharyngeal carcinoma patients: a National Cancer Data Base analysis. *Cancer Med*. 2018 Mar 1;7(4):1093.
90. Li Y, Pan Y, Huang Z, Wu L, Wu W, Xu S, et al. Comorbidity profiling identifies potential subtype of elderly patients with nasopharyngeal carcinoma. *The Oncologist*. 2024 Apr 16;29(8):e1020.
91. Peng H, Chen L, Zhang Y, Li WF, Mao YP, Liu X, et al. The Tumour Response to Induction Chemotherapy has Prognostic Value for Long-Term Survival Outcomes after Intensity-Modulated Radiation Therapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *Sci Rep*. 2016 Apr 21;6:24835.
92. Pala M, Novakova P, Drbohlavova T, Vrana A, Pechacova Z, Votavova K, et al. Negative Prognostic Impact of Smoking on Long-term Survival in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Curative (Chemo)radiotherapy. *In Vivo*. 2023 Jul 1;37(4):1775–85.
93. Cao Y, Chen RC, Katz AJ. Why is a small sample size not enough? *The Oncologist*. 2024 Sep 1;29(9):761–3.
94. Ahmad A, Basha M. Identification of Risk Factors Associated with Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) in the Pahang State of Malaysia Hospitals. *Makara J Health Res [Internet]*. 2022 Apr 26 [cited 2024 May 5];26(1). Available from: <https://scholarhub.ui.ac.id/mjhr/vol26/iss1/3/>