

**KESINTASAN PENDERITA KARSINOMA NASOFARING
DAN FAKTOR YANG MEMPENGARUHINYA
DI RUMAH SAKIT HASAN SADIKIN**

Oleh

Riska Adriana

131421100503

TESIS

**Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Ujian
Guna Memperoleh Gelar Dokter Spesialis-1
Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
BANDUNG
2015**

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR GAMBAR	iii
DAFTAR TABEL	iv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Kegunaan Penelitian.....	6
1.4.1 Kegunaan Ilmiah	6
1.4.2 Kegunaan Praktis.....	7
BAB II KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN.....	8
2.1 Kajian Pustaka.....	8
2.1.1 Karsinoma Nasofaring	8
2.1.2 Faktor Risiko Karsinoma Nasofaring	10
2.1.3 Anatomi Nasofaring	16
2.1.4 Histopatologi	17
2.1.5 Stadium Klinis	23
2.1.6 Gambaran Klinis.....	26
2.1.7 Diagnosis	27
2.1.8 Terapi Karsinoma Nasofaring	28
2.1.9 Kesintasan.....	33

BAB III SUBJEK DAN METODE PENELITIAN	43
3.1 Subjek Penelitian.....	43
3.2 Besar Sampel.....	43
3.3 Metode Penelitian.....	44
3.3.1 Desain Penelitian.....	44
3.3.2 Variabel Penelitian.....	45
3.3.3 Definisi Operasional.....	45
3.3.4 Teknik Pengambilan Data.....	53
3.3.5 Analisis Data.....	53
3.4 Waktu dan Tempat Penelitian	55
3.5 Aspek Etik Penelitian	55
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	58
4.1 Hasil Penelitian	58
4.1.1 Analisis Bivariat Rasio Hazard Berdasarkan Kelompok Hidup dan Mati	63
4.1.2 Hubungan antara variabel bebas terhadap kesintasan menggunakan analisis Cox Regresi.	72
4.2 Pembahasan.....	73
4.3 Uji Hipotesis	85
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	87
5.1 Simpulan	87
5.1.1 Simpulan Umum.....	87
5.1.2 Simpulan Khusus.....	88
5.2 Saran.....	88
DAFTAR PUSTAKA	89

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Anatomi nasofaring	17
Gambar 2. 2 Epitel Respirasi	18
Gambar 2. 3 Karsinoma Sel Skuamosa Berkeratin.....	20
Gambar 2. 4 Karsinoma Sel Skuamosa Tidak Berkeratin	21
Gambar 2. 5 Karsinoma Tidak Berdiferensiasi.....	23

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Stadium KNF	23
Tabel 4. 1 Tabel Kehidupan	58
Tabel 4. 2 Tabel Kehidupan	59
Tabel 4. 3 Hubungan antara kategori usia dengan kesintasan	63
Tabel 4. 4 Hubungan antara jenis kelamin dengan kesintasan.....	64
Tabel 4. 5 Hubungan antara ras dengan kesintasan	65
Tabel 4. 6 Hubungan antara pekerjaan dengan kesintasan	66
Tabel 4. 7 Hubungan antara pendidikan dengan kesintasan	67
Tabel 4. 8 Hubungan antara sosioekonomi dengan kesintasan.....	68
Tabel 4. 9 Hubungan antara tipe histopatologi dengan kesintasan	69
Tabel 4. 10 Hubungan antara stadium dengan kesintasan	69
Tabel 4. 11 Hubungan antara terapi dengan kesintasan.....	70
Tabel 4. 12 Hubungan antara respons terapi dengan kesintasan.....	71
Tabel 4. 13 Analisis multivariat antara variabel bebas dengan kesintasan	72

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas yang berasal dari epitel nasofaring dengan predileksi tersering pada fossa Rosenmuller. Karsinoma nasofaring terjadi akibat interaksi antara faktor genetik, infeksi virus *Epstein Barr* (VEB), faktor lingkungan seperti terpapar zat karsinogen, merokok, dan faktor makanan yaitu mengonsumsi ikan asin yang mengandung nitrosamine.¹

Karsinoma nasofaring jarang ditemukan di negara barat seperti Amerika Utara dan Eropa, insidensinya hanya 1 per 100.000 penduduk pertahun dengan angka kejadian meningkat dua kali pada pria dibandingkan wanita. Insidensi tertinggi ditemukan di Guangdong yaitu 17,8 per 100.000 penduduk pertahun dengan frekuensi 100 kali lebih tinggi dibanding ras Kaukasia.^{2,3}

Karsinoma nasofaring menempati urutan ke-23 dari seluruh keganasan di dunia, kelima dari seluruh keganasan di Indonesia, dan berada di urutan pertama pada keganasan kepala dan leher terutama di Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher (THT-KL). Insidensi KNF di Indonesia mencapai 4,7 per 100.000 penduduk pertahun, tertinggi pada dekade 4-5 dengan perbandingan antara laki-laki dan perempuan yaitu 2-3:1. Prevalensi di Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL RS Dr. Hasan Sadikin Bandung selama periode tahun 2006-2010 mencapai 41,7%.^{1,4,5}

Karsinoma nasofaring sulit untuk didiagnosis secara dini, karena letaknya tersembunyi sehingga penderita tidak segera datang untuk berobat. Gejala KNF berhubungan dengan lokasi tumor primer, infiltrasi tumor ke struktur sekitar nasofaring, atau metastasis ke kelenjar getah bening (KGB). Massa di nasofaring dapat menyebabkan gejala pada hidung, berupa hidung tersumbat dan beringsus, saat terjadi ulserasi pada tumor akan timbul epistaksis. Gejala pada telinga timbul akibat perluasan atau pendesakan massa di sekitar tuba eustachius, sehingga akan timbul cairan di telinga tengah, tuli konduktif unilateral, otalgia, dan tinitus. Otitis media serosa ditemukan sekitar 41% dari 237 penderita yang didiagnosis KNF. Pertumbuhan tumor dapat meluas ke rongga tengkorak melalui foramen laserum yang mengenai grup anterior dan grup posterior sehingga akan timbul kelainan saraf kranialis.¹ Pembesaran KGB merupakan penyebaran terdekat secara limfogen dari sel kanker nasofaring. Metastasis tumor ke KGB leher dapat terjadi unilateral atau bilateral. Gejala pembesaran pada KGB di leher sering terjadi yaitu 60% - 97,5%, sehingga hal inilah yang menjadi alasan penderita untuk pergi berobat ke dokter. Penelitian retrospektif oleh Aribas dkk pada tahun 2008 di Turki, menunjukkan bahwa gejala benjolan di leher paling sering ditemukan sekitar 76%, gejala pada hidung 73%, gejala pada telinga 62%, dan kelainan saraf kranialis 20%.^{1,6,7}

Diagnosis KNF dapat ditunjang oleh pemeriksaan nasoendoskopi, pemeriksaan pencitraan dengan *Computed Tomography (CT) Scan* atau *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*. Dalam hal membedakan tumor dengan jaringan lunak disekitarnya dan mengidentifikasi metastasis tumor ke KGB, MRI memberikan

pencitraan lebih baik dari *CT Scan*, sedangkan *CT Scan* lebih baik dalam mengetahui destruksi tumor ke basis kranii.¹

Pemeriksaan histopatologi biopsi nasofaring merupakan standar baku untuk menegakkan diagnosis. Selain biopsi nasofaring, cara lain pengambilan bahan untuk pemeriksaan histologi yaitu cucian, hisapan, dan sikatan nasofaring.^{1,7}

Pada dasarnya modalitas terapi KNF berupa radioterapi, kemoterapi, operasi atau kombinasi. Untuk stadium awal dilakukan radioterapi saja, namun bila sudah pada stadium lanjut, diperlukan kemoterapi atau kombinasi.¹

Prognosis KNF tergantung dari beberapa faktor yaitu agresifitas sel tumor, yang dinilai berdasarkan perluasan tumor, penyebaran ke KGB leher, dan metastasis jauh, serta karakteristik penderita yaitu usia, ras, dan jenis kelamin. Klasifikasi histopatologi KNF berdasarkan *World Health Organization* (WHO) juga ikut mempengaruhi prognosis. Serta intervensi terapi pada penderita KNF.⁶

Penelitian Lee dkk, di Taiwan pada tahun 2011 mendapatkan hasil bahwa faktor yang mempengaruhi prognosis KNF yaitu sosioekonomi, letak geografis, fasilitas rumah sakit, serta stadium klinis KNF yang berkaitan erat dengan keberhasilan terapi yang dilakukan.⁸ El-Sherbieny dkk, di Kuala Lumpur pada tahun 2011 meneliti bahwa stadium KNF dan gambaran histopatologi dapat mempengaruhi prognosis. Kesintasan pada karsinoma sel skuamosa (KSS) tidak berkeratin dan karsinoma tidak berdiferensiasi lebih tinggi dibandingkan dengan karsinoma sel skuamosa berkeratin.⁹ Farias dkk, di Brazil pada tahun 2003 melakukan penelitian dan mendapatkan hasil usia, stadium klinis, tipe histopatologis, dan terapi dapat mempengaruhi prognosis. Karsinoma nasofaring

merupakan tumor yang radiosensitif, akan tetapi pada stadium lanjut responsnya semakin berkurang. Penderita KNF stadium III di Brazil mempunyai angka harapan hidup lima tahun sekitar 28% dan stadium IV sekitar 35%.¹⁰

Hasil penelitian El-Husseiny dkk, pada tahun 2000 ditemukan penderita KNF pada stadium lanjut sering didapatkan pada usia muda. Respons terapi dan gambaran histopatologi merupakan faktor prognosis terpenting yang dapat mempengaruhi kesintasan.¹¹ Zeng dkk pada tahun 2010 di Cina melakukan penelitian bahwa pada penderita KNF dengan metastasis jauh yang dilakukan terapi kombinasi kemoterapi dan radioterapi mempunyai kesintasan lebih baik dibandingkan hanya dengan radioterapi.¹

Kesintasan merupakan persentase individu yang hidup dalam suatu kelompok dengan penyakit tertentu dengan pada periode yang ditentukan dalam hal ini adalah KNF.¹² Periode kesintasan secara keseluruhan (*overall survival*) dapat dengan periode kesintasan 5 tahun atau 10 tahun. Dalam penelitian bidang kedokteran sering menggunakan kesintasan secara keseluruhan dalam menilai efektivitas terapi yang dapat mempengaruhi prognosis dan angka ketahanan hidup (*survival rate*).¹³ Kesintasan KNF dipengaruhi oleh beberapa faktor prognostik yaitu faktor penderita dan tumor. Kesintasan dianalisis dengan desain khusus yaitu menggunakan analisis kesintasan. Analisis kesintasan dideskripsikan sebagai kumpulan prosedur statistik dengan menggunakan metode analisis khusus untuk menganalisis variabel data yaitu waktu sampai muncul kejadian, dapat berupa kematian, kekambuhan, atau penyembuhan. Waktu dapat berupa tahun, bulan,

hari, jam, atau menit yang diukur sejak pengamatan dimulai hingga muncul kejadian.^{14,15}

Data statistik KNF pada berbagai stadium klinis di Inggris tahun 2014, menunjukkan bahwa angka harapan hidup lima tahun pada stadium I (80%), stadium II (65%), stadium III (60%), dan pada stadium IV (50%). Sedangkan data statistik di Amerika pada tahun 2014, yaitu angka harapan hidup pada stadium I (72%), stadium II (64%), stadium III (62%), dan stadium IV (38%).¹⁶

Karsinoma nasofaring tergolong tumor yang mempunyai morbiditas dan mortalitas yang tinggi, walaupun pengobatan KNF sudah dimulai sejak lama, namun sejauh ini hasilnya belum memuaskan.⁷

Berdasarkan pemikiran di atas maka dirumuskan tema sentral penelitian sebagai berikut :

Karsinoma nasofaring merupakan tumor ganas yang berasal dari epitel nasofaring yang terjadi akibat interaksi antara faktor genetik, infeksi virus *Epstein Barr* (VEB), faktor lingkungan, dan faktor makanan. Kesintasan merupakan persentase individu yang hidup dalam suatu kelompok dengan penyakit tertentu. Kesintasan secara keseluruhan digunakan dalam menentukan prognosis Kesintasan penderita KNF dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu faktor penderita dan faktor tumor. Faktor penderita yaitu usia, ras, sosioekonomi dan jenis kelamin. Faktor tumor yaitu histopatologi, stadium klinis, dan terapi.

Sampai saat ini belum pernah ada penelitian mengenai kesintasan dan faktor yang mempengaruhi penderita karsinoma nasofaring di Rumah Sakit Hasan

Sadikin Bandung. Atas dasar pertimbangan tersebut maka dilakukan penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah kesintasan penderita karsinoma nasofaring yang telah di tatalaksana di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung ?
2. Faktor apakah yang mempengaruhi kesintasan penderita karsinoma nasofaring di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menganalisis kesintasan penderita karsinoma nasofaring yang telah di tatalaksana di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung.
2. Mengetahui faktor yang mempengaruhi kesintasan penderita karsinoma nasofaring di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung.

1.4 Kegunaan Penelitian

1.4.1 Kegunaan Ilmiah

1. Menilai efektifitas terapi pada penderita karsinoma nasofaring yang telah di tatalaksana di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung.
2. Mengetahui prognosis penderita karsinoma nasofaring yang telah menjalani terapi di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung.

1.4.2 Kegunaan Praktis

1. Meningkatkan pengetahuan penderita dan keluarga mengenai faktor yang mempengaruhi kesintasan penderita karsinoma nasofaring.
2. Hasil penelitian dapat dijadikan sumber data mengenai kesintasan penderita karsinoma nasofaring.

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Karsinoma Nasofaring

Karsinoma nasofaring merupakan tumor ganas yang berasal dari epitel permukaan nasofaring dan paling sering ditemukan pada daerah kepala dan leher. Karsinoma nasofaring lebih sering pada dinding lateral yaitu daerah fossa Rosenmuler, torus tubarius, dan orifisium tuba.¹

Karsinoma nasofaring jarang ditemukan di negara barat seperti Amerika Utara dan Eropa, insidensinya hanya 1 per 100.000 penduduk pertahun dengan angka kejadian meningkat dua kali pada pria dibandingkan wanita. Insidensi tertinggi ditemukan di Guangdong yaitu 17,8 per 100.000 penduduk pertahun dengan frekuensi 100 kali dibanding ras Kaukasia. Insidensi KNF di Asia Tenggara seperti Singapura 15 per 100.000 penduduk pertahun, Malaysia 9,7 per 100.000 penduduk pertahun. Vietnam 7,5 per 100.000 penduduk pertahun, Taiwan 7,5 per 100.000 penduduk, dan Philipina 6,4 per 100.000 penduduk pertahun.¹⁻³

Di Indonesia KNF menempati urutan kelima dari seluruh keganasan dan berada di urutan pertama pada keganasan kepala dan leher terutama di Bagian Ilmu Kesehatan THT-KL. Prevalensi KNF di Indonesia mencapai 4,7 per 100.000 penduduk pertahun. Di Rumah Sakit Adam Malik Medan, Sumatera Utara, penderita KNF paling banyak pada suku Batak yaitu 46,7% dari 30 kasus. Insidensi di Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL RS Dr. Cipto Mangunkusumo

selama periode 1995-2000 adalah 49,7% dan prevalensi di Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL RS Dr. Hasan Sadikin Bandung selama periode tahun 2006-2010 mencapai 41,7%.^{4,5}

2.1.1.1 Usia

Distribusi usia penderita KNF sangat berbeda dibandingkan data yang didapatkan di Cina dan Afrika Utara. Penderita KNF di Cina, mayoritas pada usia dekade 5-6 dan minoritas pada usia 10-25 tahun. Sedangkan di Afrika Utara penderita KNF meningkat pada usia 50 tahun. Loh dkk melakukan penelitian di *National University Hospital Singapore* pada tahun 1998 sampai tahun 2004, hasilnya didapatkan penderita yang terdiagnosa KNF antara usia 41-50 tahun. Pada daerah dengan risiko tinggi, seperti Hongkong penderita KNF meningkat pada usia 20 tahun dan pada usia 40-50 tahun.⁴

Insidensi tertinggi penderita KNF di Amerika terdapat pada usia 10-20 tahun dan 40-60 tahun. Prevalensi tertinggi usia penderita KNF di Indonesia terdapat pada dekade 4-5. Adham dkk, pada tahun 2014 melakukan penelitian di RS. Cipto Mangunkusumo dengan mengumpulkan data dari tahun 2000 sampai 2005, didapatkan 1121 kasus KNF dimulai dari usia muda sekitar 10-19 tahun dan meningkat pada usia 45 tahun. Insidensi KNF di usia remaja semakin meningkat, disebabkan adanya pengaruh faktor genetik atau paparan bahan karsinogenik di usia remaja.⁵ Hal tersebut menunjukkan paparan pertama bahan karsinogen sampai timbulnya kanker memerlukan waktu yang lama. Namun dari beberapa

penelitian menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara usia dengan prognosis.^{5,11}

2.1.1.2 Jenis Kelamin

Penderita KNF di Cina jarang terdapat pada perempuan. Penelitian Lee dkk pada tahun 2013 di Cina, melaporkan laki-laki berhubungan erat dengan KNF dibandingkan perempuan dan prognosis KNF lebih baik pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Angka harapan hidup lima tahun penderita KNF pada perempuan 84% dan laki 78%.¹⁷ Umar dan Ahmed pada tahun 2014 di Pakistan melaporkan perbandingan laki dan perempuan yaitu 3:1.¹⁸ El-Sherbieny dkk tahun 2011 di Kuala Lumpur mendapatkan perbandingan antara laki-laki dan perempuan yaitu 2-3:1. Angka harapan hidup lima tahun pada laki-laki lebih rendah dibandingkan dengan perempuan sekitar 80,8% dan 47,4%.⁹ Adham dkk mengumpulkan data penderita KNF di Indonesia dan hasilnya didapatkan 789 laki-laki dan 332 perempuan, dengan perbandingan 2,4 : 1.⁴ Hal tersebut terjadi karena gaya hidup laki-laki dan perempuan berbeda, seperti kebiasaan merokok dimana jumlah perokok laki-laki lebih tinggi dari perempuan.^{5,19} Namun, dari data yang dilaporkan menurut EURO CARE, tidak ada perbedaan yang signifikan antara laki dan perempuan.²⁰

2.1.2 Faktor Risiko Karsinoma Nasofaring

Karsinoma nasofaring merupakan tumor yang unik karena etiologi dan distribusi endemiknya. Faktor etnik dan daerah juga mempengaruhi risiko

penyakitnya. Penyebab KNF tidak hanya berhubungan dengan tembakau dan penggunaan alkohol, tetapi multifaktor seperti lingkungan, genetik, dan infeksi virus.^{1,3,4}

2.1.2.1 Infeksi Virus Epstein Barr

Penyebab KNF sering dihubungkan dengan infeksi VEB yang merupakan virus DNA dalam grup herpes. Virus *epstein barr* merupakan virus yang menginfeksi *human B lymphocyte* yang berhubungan dengan infeksi mononukleosis, limfoma burkitt's, dan karsinoma nasofaring. Hubungan antara KNF dan VEB telah diteliti pada beberapa studi seroepidemi, dengan dideteksinya DNA VEB persisten dan atau *virus determined nuclear antigen* pada sel KNF. Terdapat peningkatan serum antibodi IgA yaitu *virus capsid antigen* (VCA) dan *early antigen* (EA) serta genom virus pada sel tumor. Virus *Epstein-barr* mempunyai dua siklus hidup yaitu siklus laten dan litik. Pada siklus laten dihasilkan protein virus seperti *Epstein-barr Nuclear Antigen* (EBNA) dan *protein laten membrane* (LMP) yaitu EBNA-1, LMP-1, LMP-2A, dan LMP-2B. Hal ini dapat dibuktikan dengan dijumpainya adanya peningkatan konsentrasi antibodi anti VEB jenis IgG dan IgA pada penderita karsinoma nasofaring. Sedangkan siklus litik terbagi menjadi tiga fase ekspresi gen, yaitu *immediate-early*, *early*, dan *late*. Infeksi VEB pada KNF merupakan infeksi laten tipe II, ditandai dengan ekspresi gen laten yaitu EBNA1, LMP 1,2A dan EBER1.¹ P53 dikenal sebagai supresor tumor dan mengalami perubahan pada keganasan yang mengenai manusia, aktifitasnya meliputi regulasi siklus sel, induksi apoptosis, dan proliferasi gen. p53 berperan penting pada semua

kanker manusia, mutasi atau kehilangan gen p53 dapat ditemui pada 50% semua kasus kanker. Fungsi p53 dapat diinaktivasi oleh berbagai mekanisme, diantaranya beberapa virus DNA tertentu yaitu VEB yang dapat mengikat protein p53 normal dan menghilangkan fungsi protektifnya. Sel kanker mempunyai mekanisme untuk mempertahankan diri agar tetap hidup. Mekanisme tersebut dengan cara hambatan terhadap apoptosis dan atau memicu proliferasi. Hambatan terhadap apoptosis disebabkan karena defek gen yang meregulasi jalur apoptosis. Defek tersebut berupa penurunan pengaturan protein pro-apoptosis misalnya protein p53 (*wild type*), disamping *over*-ekspresi gen anti-apoptosis misalnya *heat shock protein-70* (Hsp-70). Apabila terjadi kerusakan atau mutasi dari gen supressor tumor p53 yang disebabkan oleh faktor genetik, lingkungan, dan infeksi VEB maka terbentuklah protein p53 mutan yang tidak stabil sehingga terjadi proliferasi yang tidak dapat dikendalikan dan timbul proses keganasan pada sel epitel nasofaring. Protein p53 (*wild type*) adalah protein yang dikode oleh gen p53 yang merupakan faktor transkripsi dan melekat pada sekuen DNA yang spesifik. Hsp-70 merupakan molekul chaperone yang berfungsi melindungi protein lain dari agregasi. Hsp-70 sebagai molekul anti apoptosis yang menghambat penguatan procaspase 3 dan 9.²¹ Dalam keadaan normal p53 mempunyai peran penting seperti penghentian siklus sel, perbaikan DNA, apoptosis, dan penuaan sel. Pada KNF terjadi inaktivasi gen p53 yang menyebabkan terbentuknya p53 mutan. Gen p53 mutan menyebabkan peningkatan penghambatan apoptosis yang berakibat sel menjadi lebih resisten.^{1,22,23}

2.1.2.2 Faktor Lingkungan

Insidensi KNF yang tinggi di lokasi geografi tertentu mengindikasikan adanya faktor atau bahan kimia pada lingkungan yang menginduksi terjadinya KNF antara lain adat kebiasaan atau gaya hidup, termasuk kebiasaan makan. Karsinogen lingkungan bertindak seperti kofaktor atau promotor timbulnya KNF.^{1,3-6} Penelitian epidemiologi menunjukkan hubungan kuat antara meningkatnya kejadian konsumsi bahan makanan berupa ikan atau udang yang diawetkan dengan garam (diasinkan), seperti ikan asin, pindang asin, udang asin, atau yang dikeringkan dengan pengasapan.^{1, 2-4}

Penduduk di daerah Canton, Cina selatan, Cina Utara, dan Thailand memiliki kebiasaan mengkonsumsi ikan asin sejak kecil dikenal sebagai *Cantonese salted fish* dan makanan yang mengandung *nitrosodimethylamine* (NDMA), *N-nitrosopyrrolidene* (NPYR), serta *nitrospiperidine* (NPIP) yang merupakan zat karsinogen. Pada proses pengasinan atau pengeringan ikan asin dengan pemanasan sinar matahari terjadi reaksi biokimiawi berupa nitrosasi, gugus nitrat dan nitrit yang terbentuk akan bereaksi dengan ekstrak ikan asin menjadi nitrosamin yang merupakan pro karsinogen dan promotor aktivasi EBV. Prokarsinogen yang memerlukan perubahan metabolisme agar menjadi karsinogen aktif, sehingga menimbulkan perubahan DNA, RNA, atau protein sel tubuh.^{1,3-6}

Asap rokok mengandung banyak bahan karsinogen, diperkirakan berperan sebagai promotor terjadinya KNF yaitu 3,4- *benzopyrene* dan *polycyclic aromatic hydrocarbon* (PAHs), nitrosamin. Selain komponen gas ada komponen padat atau partikel yang terdiri dari nikotin dan tar. Tar mengandung bahan karsinogen, sedangkan nikotin bukan bahan karsinogen.²⁴ Perokok aktif yang merokok lebih

dari 20 batang sehari ternyata 2-6 kali lebih berisiko dibandingkan dengan perokok pasif. Hal ini tergantung dari berapa lama penderita merokok. Karsinogen yang terdapat di asap rokok akan mengalami aktivasi metabolik sehingga terjadi *DNA adduct*. *DNA adduct* yang tidak mengalami perbaikan akan tetap ada atau persisten atau mengalami *miscoding*. Hal tersebut dapat menyebabkan mutasi onkogen atau gen lain selain *tumor suppressor gen* sehingga terjadi keganasan. Selain itu bahan karsinogen nitrosamin dapat berikatan dengan reseptor tertentu yang menyebabkan aktivasi *cellular regulatory factor* misalnya *Akt*. Aktivasi *Akt* akan memicu *Mouse Double Minute 2 Homolog* (MDM2) yang kemudian menghambat *p53* dengan hasil akhir terjadi penurunan apoptosis.²⁵

2.1.2.3 Faktor Genetik

Kanker merupakan refleksi faktor lingkungan dan faktor genetik. Kelainan yang timbul dalam pertumbuhan sel kanker adalah kelainan yang diturunkan pada tingkat seluler yang berarti kelainan sel induk akan diwariskan kepada sel-sel turunannya secara genetik. Hal itu menimbulkan dugaan, kelainan genetik bertanggung jawab atas transformasi ganas. Bila mutasi terdapat pada *germline cells*, maka mutasi yang sama akan dijumpai pada setiap sel dalam tubuh. Seseorang yang mewarisi salah satu *germline mutations* dari orang tuanya mengakibatkan individu tersebut mempunyai predisposisi untuk menderita kanker. Perubahan pada sel kanker seperti hambatan fungsi gen supresor tumor, aktivasi onkogen, defek perbaikan DNA (*DNA repair*) terdapat juga pada mekanisme epigenetik. Banyak jenis tumor yang dikaitkan dengan defek atau

disfungsi gen supresor, yang mengakibatkan sel terus mengalami proliferasi. Pada sebagian besar kanker, kromosom 17 sering mengalami kelainan terutama 17p.13.1 dimana gen p53 berada. Adanya mutasi p53 menunjukkan korelasi dengan tingkat relaps yang meningkat dan kesintasan yang buruk. Banyak faktor yang berperan dalam perkembangan tumor, khususnya proses inflamasi yang menghasilkan berbagai konsep baru tentang tumorigenesis. Walaupun inflamasi merupakan reaksi proteksi jaringan terhadap terhadap iritasi atau infeksi dan inflamasi akut merupakan respons pertahanan, inflamasi kronik, dan dapat menyebabkan keadaan patologik kanker. Salah satu gen pro-inflamatorik yang mempunyai peran penting dalam mensupresi apoptosis, meningkatkan proliferasi, angiogenesis, invasi, dan metastasis yaitu IL-6 dan IL-8.²⁶

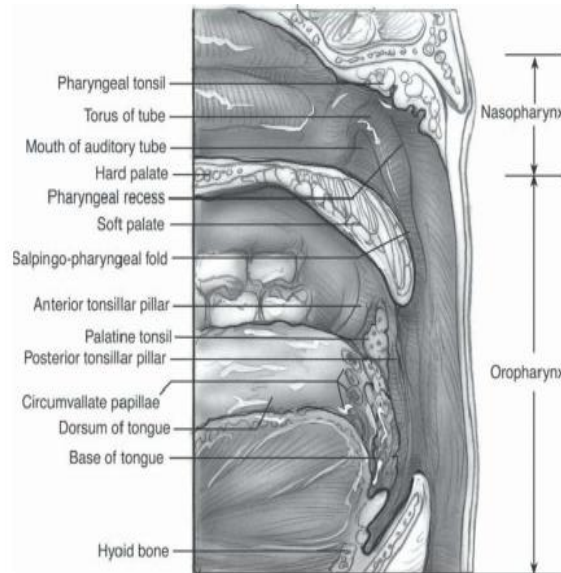
Kerentanan genetik sebagai faktor predisposisi KNF didasarkan fakta banyaknya penderita dari bangsa atau ras Cina di Cina Selatan, Asia Tenggara, Kutub Utara, dan Timur Tengah. Distribusi ras/etnis dan geografis dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan sifat genetik berkontribusi untuk berkembangnya keganasan ini. Hal ini dapat dilihat dari penelitian di Cina bahwa KNF cenderung teragregasi dalam suatu keluarga di Canton, Provinsi Guangdong, Cina, dengan tidak adanya keganasan lain, tetapi mempunyai riwayat tumor ganas di nasofaring dalam keluarga.^{1,3,22,27}

Penelitian Munir D di Medan pada tahun 2006, menunjukkan adanya peningkatan frekuensi tentang human leucocyte antigen (HLA) pada penderita KNF. HLA merupakan petanda imunogenetik seseorang yang berperan pada respons imun terutama infeksi VEB. HLA diturunkan secara heterozigot dan

bersifat kodominan serta mengikuti pola induk kelompok rasnya. Xiong dkk pada tahun 2004 meneliti bahwa KNF berhubungan dengan kerentanan pada kromosom 3p21. Menurut Hu dkk, bahwa KNF berhubungan dengan kromosom 5p13.1 dan tidak berhubungan dengan kromosom 3 dan 4. Menurut Simon dkk, HLA dan KNF mempunyai hubungan erat dan terdapat kerentanan pada kromosom 6. Pada penelitian Adham dkk ditemukan 1121 kasus KNF tidak berhubungan dengan faktor genetik.^{1,4,22,27}

2.1.3 Anatomi Nasofaring

Secara anatomis nasofaring terletak di posterior koana dan berlanjut ke aspek posterior rongga hidung, inferior dipisahkan dari orofaring. Nasofaring termasuk bagian dari faring yang bentuknya romboid atau mirip suatu kubus yang tidak teratur dengan diameter posteroposterior 2-4 cm, lebar 4 cm, dan tinggi 4 cm. Bagian superior dibatasi oleh basis kranii, inferior dengan bidang datar yang melalui palatum mole dan orofaring melalui ismus faring, anterior berhubungan dengan kavum nasi melalui koana, posterior berbatsan dengan klivus dan vertebra servikalis I dan II, kedua dinding lateral terdapat otot konstriktor faring, ostium tuba eustachius dengan tonjolan tulang rawan di bagian superoposterior yang disebut torus tubarius. Di bagian posterior torus tubarius terdapat lekukan kecil yang agak datar, disebut sebagai fosa Rosenmuler. Lekuk ini diteruskan ke bawah belakang sebagai alur kecil yang disebut sulkus salvingofaring.^{1,7}



Gambar 2. 1 Anatomi nasofaring

Dikutip dari : Wei ¹

2.1.4 Histopatologi

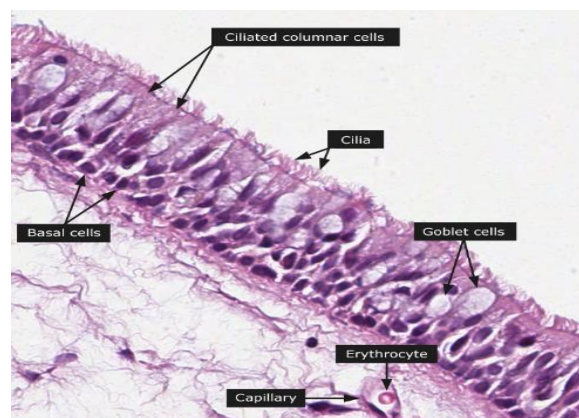
Epitel respirasi berada dari rongga hidung sampai ke laring. Mukosa pada ujung anterior konka dan septum dilapisi oleh epitel berlapis gepeng tanpa silia. Di sepanjang jalur utama arus inspirasi epitel mejadi silindris, silianya pendek, dan iregular. Sel meatus media dan inferior memiliki silia yang panjang tersusun rapi. Mukosa rongga hidung dan sinus paranasal dilapisi epitel bertingkat silindris bersilia yang mengandung sel goblet.²⁸

Epitel respirasi terdiri dari atas 5 jenis sel, yaitu sel silindris bersilia, sel goblet mukosa, sel sikat, sel basal, dan sel granul kecil. Sel silindris bersilia adalah sel terbanyak memiliki lebih kurang 300 sili pada permukaan sel. Sel terbanyak kedua adalah sel goblet mukosa yang banyak mengandung droplet mukus (terdiri

dari protein) terdapat pada apikal sel. Sel sikat memiliki banyak mikrovili pada sel apikalnya dan terdapat ujung saraf aferen pada permukaan basalnya. Sel basal adalah sel bulat kecil yang terletak di atas lamina propia dan diduga merupakan sel induk generatif yang mengalami mitosis dan kemudian akan berkembang menjadi sel lain. Sel granul kecil mirip dengan sel basal, tetapi memiliki granul berdiameter 100-300 nm dengan bagian pusat yang padat.²⁸

Di bawah permukaan nasofaring terdapat jaringan limfoid sehingga berbentuk seperti lipatan atau kript. Hubungan antara epitel dan jaringan limfoid sangat erat sehingga sering disebut limfoepitel. Mukosa epitel menjadi empat yaitu epitel selapis torak bersilia, epitel torak berlapis, epitel torak berlapis bersilia, dan epitel torak berlapis semu bersilia.^{1,29}

Mukosa nasofaring 60% dilapisi oleh epitel berlapis gepeng dan 80 % dari dinding posterior nasofaring dilapisi oleh epitel ini, sedangkan pada dinding lateral dan depan dilapisi oleh epitel transisional yang merupakan epitel peralihan antara epitel berlapis gepeng dan torak bersilia.²⁹



Gambar 2. 2 Epitel Respirasi

Dikutip dari : Mescher 28

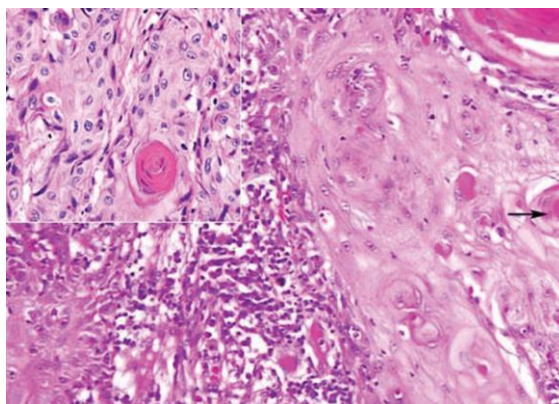
Pada KNF terdapat perubahan mukosa pada nasofaring secara patologi. Diawali dari proses inflamasi akut menjadi proses awal kanker. Pada proses inflamasi akut terdapat ulserasi pada mukosa nasofaring adanya leukosit polimorfonuklear (PMN), sel plasma, eosinofil. Apabila sudah terjadi proses inflamasi kronis maka ditemukan limfosit dan adanya fibrosis, kemudian terjadi proses hiperplasia pada epitel permukaan nasofaring, kelenjar dan salurannya maupun jaringan limfoid. Hiperplasia kelenjar sering dihubungkan dengan proses radang, hiperplasia jaringan limfoid dapat terjadi dengan atau tanpa proses radang. Zong mengklasifikasikan bahwa hiperplasia pada epitel kolumnar lebih sering terjadi dibandingkan dengan hiperplasia sederhana pada epitel skuamosa bertingkat. Proses metaplasia terjadi penggantian epitel kolumnar menjadi epitel skuamosa bertingkat. Karsinoma in situ terdapat gambaran keganasan, yaitu pleomorfik nuklear, hiperkromatik. Neoplasia mulai tumbuh di bagian basal lapisan sel epitel. Lapisan basal ini yang mulanya sangat kecil akan bertambah besar, jumlah sel bertambah banyak dan bentuknya akan menjadi bulat atau pleomorfik. Sel yang berkembang akan menjadi lebih invasif dan bermetastasis.²⁹

Klasifikasi histopatologi KNF yang direkomendasikan oleh WHO tahun 1978 dibedakan dalam tiga tipe, yaitu : ^{1,4,28}

1. Karsinoma sel skuamosa berkeratin (WHO tipe I)

Karsinoma sel skuamosa berkeratin ditemukan di traktus aerodigestivus, ditandai dengan sebagian sel mengalami keratinisasi, adanya stratifikasi sel terutama pada sel yang terletak dipermukaan, adanya jembatan intersel (*intercellular bridges*). Tipe ini menunjukkan beberapa derajat diferensiasi

yaitu berdiferensiasi baik, sedang, dan berdiferensiasi buruk sehingga memberikan gambaran mikroskopik dengan jelas serta mempunyai kecenderungan pertumbuhan yang cepat menjadi stadium lanjut.^{1,18,29} Karsinoma sel skuamosa berkeratin biasanya terdapat pada usia 40 tahun, dan jarang didapatkan pada anak-anak. WHO tipe I sering terdapat pada orang non Asia. WHO tipe I ditemukan sekitar 25% pada ras Kaukasia sedangkan di Cina ditemukan sebanyak 3%, dan di Indonesia ditemukan 12,7%.^{1,5} Angka harapan hidup lima tahun pada histopatologi tipe ini lebih rendah dibandingkan WHO tipe II dan III, yaitu sekitar 20%-40% serta mempunyai prognosis yang buruk.^{6,9,20}



Gambar 2. 3 Karsinoma Sel Skuamosa Berkeratin

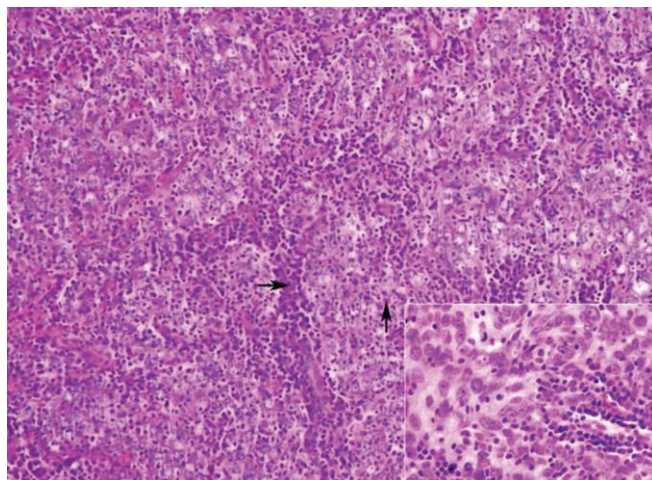
Dikutip dari : Umar dan Ahmed ¹⁸

2. Karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin (WHO tipe II)

Tipe ini ditandai dengan sel yang tersusun sejajar, berukuran sedang, dengan bentuk spindle dan poligonal. Mempunyai banyak variasi, terdiri atas karsinoma tidak berkeratin tipe yang berdiferensiasi dan tidak berdiferensiasi.

Pada tumor ini sering menunjukkan adanya infiltrasi limfosit, sehingga sering disebut dengan limfoepitelioma dan menyerupai gambaran karsinoma sel transisional.^{1,20,30} WHO tipe II sering terdapat pada orang Asia. Insidensi tipe karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin di Cina ditemukan sekitar 22% sedangkan di Amerika Utara sekitar 12%.²⁰

Tan dkk di Singapura pada tahun 2005, menemukan kasus KNF dengan histopatologi karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin sekitar 7%-49% sedangkan prevalensi di Indonesia hanya 2,3%.⁴ Tipe ini bersifat radiosensitif dan mempunyai hubungan erat dengan VEB.¹⁸ Marks dkk pada tahun 1998 meneliti histopatologi tipe ini mempunyai angka harapan hidup lima tahun sekitar 65%. Sedangkan Ou dkk tahun 2007 mendapatkan data angka harapan hidup lima tahun sekitar 57,6%.

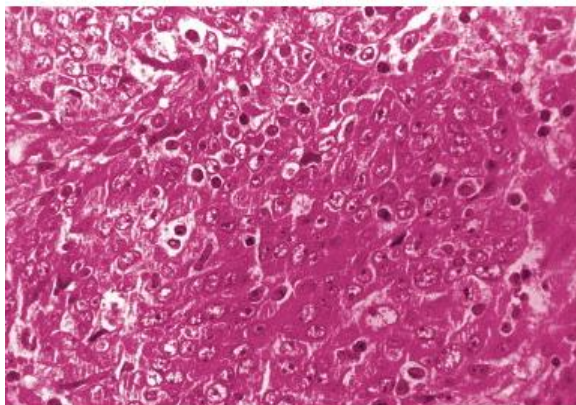


Gambar 2. 4 Karsinoma Sel Skuamosa Tidak Berkeratin

Dikutip dari : Umar dan Ahmed¹⁸

3. Karsinoma tidak berdiferensiasi (WHO tipe III)

Tipe ini disebut juga tipe anaplastik dan diferensiasi buruk yang terdiri dari sel tumor bentuk bulat atau oval dengan inti vesikuler dan anak inti jelas. Kelompok ini mempunyai gambaran histopatologi yang sangat heterogen. Batas antara sel tidak jelas dan tumor memberikan gambaran sinsitial. Tipe ini merupakan gambaran histopatologi terbanyak pada KNF.^{1,20,30} WHO tipe III sering terdapat pada orang Asia. Di daerah endemik, ditemukan sekitar 47%-92%, dan di daerah yang tidak endemis ditemukan sekitar 44%. Kasus KNF di Amerika Utara mempunyai gambaran histopatologi karsinoma tidak berdiferensiasi sekitar 63%, sedangkan di Cina sekitar 95%. Penelitian penderita KNF di Poliklinik THT-KL RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2000 menemukan jenis WHO tipe III sebesar 85,66%, di Poliklinik RS. Cipto Mangunkusumo sebesar 85% dan Poliklinik THT-KL RS Dr. Hasan Sadikin pada tahun 2006-2010 menemukan sebesar 71%.^{5,31} Tipe tanpa diferensiasi dan tanpa keratinisasi mempunyai sifat yang sama, yaitu bersifat radiosensitif dan mempunyai hubungan erat dengan VEB.⁴ Karsinoma tidak berdiferensiasi mempunyai prognostik yang lebih baik dibandingkan karsinoma sel skuamosa berkeratin. Kesintasan lima tahun ditemukan sekitar 65%. Ou dkk pada tahun 2007 melaporkan kesintasan lima tahun pada WHO tipe 3 sekitar 55,9%.³²



Gambar 2. 5 Karsinoma Tidak Berdiferensiasi

Dikutip dari : Rosai²⁹

2.1.5 Stadium Klinis

Stadium penyakit KNF dinilai menurut tiga komponen dasar; tumor primer (T), kelenjar regional (N), metastasis (M). Penentuan stadium terbaru KNF berdasarkan *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) pada tahun 2015 adalah sebagai berikut : ^{1,33}

Tabel 2. 1 Stadium KNF

T : Tumor Primer	
TX	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tumor primer tidak ditemukan
Tis	Karsinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor terbatas di nasofaring, atau tumor meluas ke orofaring dan / atau kavum nasi tanpa ekstensi parafaring
T2	Tumor dengan ekstensi ke parafaring
T3	Tumor menginvasi ke struktur tulang dari dasar tengkorak, dan / atau sinus

paranasal

T4 Tumor dengan ekstensi ke intrakranial dan atau mengenai saraf kranialis, hipofaring, orbita, atau ekstensi ke fossa infratemporal atau ruang mastikator

N : Pembesaran kelenjar getah bening (KGB) regional

NX Kelenjar getah bening tidak dapat dinilai

N0 Tidak ditemukan metastasis ke kelenjar getah bening

N1 Metastasis unilateral pada kelenjar getah bening, berukuran ≤ 6 cm dan diatas fossa supraklavikula, dan atau unilateral atau bilateral, kelenjar getah bening retrofaring, ≤ 6 cm dan diatas fossa supraklavikula

N2 metastasis ke kelenjar getah bening bilateral, berukuran ≤ 6 cm dan diatas fossa supraklavikula

N3 metastasis ke kelenjar getah bening, berukuran > 6 cm di fossa supraklavikula

N3a Kelenjar getah bening berukuran > 6 cm

N3b Ekstensi ke fossa supraklavikula

M : Metastasis jauh

M0 tidak ada metastasis jauh

M1 terdapat metastasis jauh

Stadium

Stadium 0 Tis N0 M0

Stadium I T1 N0 M0

Stadium II T1 N1 M0
T2 N0 M0

	T2 N1 M0
Stadium III	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N0 M0
	T3 N1 M0
	T3 N2 M0
Stadium IVA	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	T4 N2 M0
Stadium IVB	Semua T N3 M0
Stadium IVC	Semua T Semua N M1

Dikutip dari Pfister dkk³³

Berdasarkan klasifikasi T, penderita KNF dengan T4 mempunyai angka harapan lebih buruk sekitar 18,7% dibandingkan T3, T2, dan T1 yaitu 63,9%, 74,1%, dan 100%. Berdasarkan klasifikasi N, penderita KNF dengan N3 mempunyai angka harapan yang lebih buruk sekitar 41,1% dibandingkan N2, N1, dan N0 yaitu 54,9%, 76,9%, dan 100%. Klasifikasi T4 dan N3 mempunyai prognosis yang lebih buruk.^{9,10}

Penderita KNF pada stadium awal mempunyai prognosis lebih baik dibandingkan stadium lanjut dengan angka harapan hidup lima tahun penderita KNF pada stadium IVA dan IVB yaitu 42,2% dan 40,6%.⁹ Liu dkk pada tahun 2011 di Kuala Lumpur meneliti bahwa klasifikasi T1-T3 mempunyai angka harapan hidup lebih baik dibandingkan T4. Sedangkan berdasarkan klasifikasi N

dengan N1-N3 mempunyai prognosis lebih buruk dibandingkan N0.⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Farias dkk pada tahun 2003 di Brazil melaporkan 173 penderita KNF dengan stadium I, II, III, IVA dan IVB mempunyai angka harapan hidup lima tahun sekitar 100%, 85,7%, 30,4%, 25% dan 25%.¹⁰

2.1.6 Gambaran Klinis

Gejala dini karsinoma nasofaring sulit dikenali karena mirip dengan infeksi saluran nafas atas. Gejala klinik pada stadium dini meliputi gejala hidung dan telinga, karena tumor masih terbatas pada mukosa nasofaring. Tumor tumbuh di fossa Rosenmuller, dinding lateral nasofaring dan dapat meluas ke dinding belakang dan atap nasofaring, menyebabkan permukaan mukosa meninggi. Permukaan tumor biasanya rapuh sehingga pada iritasi ringan dapat terjadi perdarahan. Timbul keluhan pilek berulang dengan ingus yang bercampur darah. Kadang-kadang dapat dijumpai epistaksis. Tumor dapat menyumbat muara tuba eustakius, sehingga pasien mengeluhkan rasa penuh di telinga, berdenging, dan gangguan pendengaran. Gejala ini umumnya unilateral, dan merupakan gejala dini KNF.^{1,34}

Pada KNF stadium lanjut, gejala klinis lebih jelas sehingga pada umumnya telah dirasakan oleh pasien, hal ini disebabkan karena tumor primer telah meluas ke organ sekitar nasofaring atau mengadakan metastasis regional ke KGB leher. Pada stadium ini gejala yang timbul adalah kelainan saraf kranialis karena pertumbuhan ke rongga tengkorak. Tumor yang meluas ke rongga tengkorak melalui foramen laserum mengenai grup anterior saraf otak yaitu saraf otak III,

IV, V, dan VI. Bila semua saraf pada grup anterior terkena gangguan, maka timbul kumpulan gejala yang disebut sebagai sindroma petrosfenoid yaitu neuralgia trigeminal, oftalmoplegia unilateral, ptosis, diplopia, strabismus konvergen. Sedangkan perluasan tumor ke arah postero-lateral menuju ke ruang parafaring dan fossa pterigopalatina masuk foramen jugulare. Tumor yang meluas ke belakang rongga tengkorak akan mengenai grup posterior yaitu saraf otak VII, IX-XII, timbul gejala afoni, disfoni, disfagia, dan spasme esofagus serta gangguan sensorik berupa nyeri daerah laring, faring, dyspnoe, dan hipersalivasi, kelumpuhan otot trapezius, sternokleidomastoideus. Kumpulan gejala akibat kerusakannya disebut sindroma retroparotidean atau sindroma Jackson.^{1,34}

Metastasis tumor melalui KGB leher mengakibatkan timbulnya pembesaran KGB, dan penyebarannya dapat unilateral ataupun bilateral. Awalnya mudah digerakkan, tetapi semakin besar tumornya akan terfiksir. Hal ini disebabkan karena sel-sel kanker dapat mengadakan infiltrasi menembus kelenjar dan mengenai otot dibawahnya, sehingga kelenjar menjadi lekat pada otot dan sulit digerakkan. Metastasis jauh dapat mengenai tulang, paru-paru, mediastinum dan hati (jarang) dan merupakan penyebab kematian yang tersering pada KNF.^{1,27}

2.1.7 Diagnosis

Diagnosis KNF dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis, dan pemeriksaan penunjang seperti nasofaringoskopi, radiologi dan pemeriksaan histopatologi. Dengan perkembangan ilmu pengetahuan, diagnosis KNF sangat ditunjang oleh beberapa pemeriksaan tambahan yaitu pemeriksaan serologi IgA

anti EBV-VCA dan IgA anti EBV-EA, imunohistokimia, hibridisasi *in situ*, *polimerase chain reaction* (PCR) dan *southern blotting*.^{1,34}

2.1.8 Terapi Karsinoma Nasofaring

Terapi KNF terdiri dari radioterapi, kemoterapi, kombinasi, dan pembedahan. Untuk stadium awal dilakukan radioterapi saja, sedangkan stadium lanjut dilakukan kombinasi radioterapi dan kemoterapi.^{1,27,33}

Radioterapi merupakan terapi pilihan utama KNF dengan histopatologi tidak berdiferensiasi, karena bersifat radiosensitif. Indikasi pemberian kemoterapi pada KNF yaitu pada stadium lanjut, tumor residif, metastasis jauh, tumor persisten, dan rekuren.^{1,35}

2.1.8.1 Radioterapi

Radioterapi adalah pengobatan yang menggunakan sinar pengion. Sampai saat ini masih merupakan salah satu modalitas utama bagi berbagai jenis kanker. Tujuan terapi radiasi adalah mengeradikasi tumor *in vivo* dengan memberikan sejumlah dosis radiasi yang tepat pada daerah target radiasi tanpa menimbulkan kerusakan berlebihan pada jaringan sehat sekitarnya. Harapan pemberian terapi radiasi adalah memperpanjang angka kelangsungan hidup dan memperbaiki kualitas hidup pasien.³⁶

Terapi radiasi dapat diberikan secara eksterna dan interna, atau kombinasi keduanya. Radioterapi eksterna merupakan metode pemberian sinar radiasi dengan sumber radiasi terletak pada suatu jarak tertentu dari tubuh pasien,

sehingga tidak hanya tumor primer yang memperoleh radiasi tetapi juga KGB di sekitarnya yang mempunyai kemungkinan mengandung anak sebar tumor.³⁷

Di bagian radioterapi RSHS terdiri dari dua jenis pesawat radioterapi eksterna yaitu pesawat Tele Cobalt merk Xin Hua Co60 FCC 8000 yang memancarkan sinar gamma dan pesawat Linac merk Elekta yang memancarkan sinar X dan sinar elektron. Dosis radiasi eksterna yang dibutuhkan tergantung dari besarnya tumor. Pada dosis radiasi kuratif diberikan untuk semua stadium KNF kecuali penderita dengan metastasis jauh. Untuk KNF stadium dini diberikan dosis sebesar 200 - 220 cGy perhari, lima kali per minggu tanpa istirahat dengan dosis total 6.000-7000 cGy selama 6,5-7 minggu.^{7,38} Sedangkan untuk KNF stadium lanjut, diberikan dosis total radiasi lebih tinggi yaitu 7000–7500 cGy. Bila tidak didapatkan metastasis ke KGB leher dapat diberikan dosis profilatik sebesar 4000-5000 cGy dalam 4-4,5 minggu, sedangkan bila terdapat metastasis ke KGB leher dapat diberikan dosis radiasi yang sama dengan tumor primernya, yaitu sebesar 6000-7000 cGy, tergantung respons tumor. Dosis radiasi paliatif diberikan pada KNF stadium lanjut, kasus KNF dengan tujuan mengurangi keluhan akibat tumor primernya, serta kambuh lokal. Dosis perfraksi diberikan 10-15 x 300 cGy yang diberikan setiap 5 fraksi tiap minggu. Untuk kasus kambuh lokal, pada prinsipnya radiasi diberikan pada lapangan radiasi yang terbatas pada daerah kambuh.^{7,37}

Batas atas lapangan radiasi untuk KNF adalah seluruh dasar tengkorak, termasuk sela tursika. Batas depan terletak depan koana, memotong palatum di pertengahan. Batas bawah terletak setinggi tepi atas kartilago tiroidea (sejajar dengan korpus vertebra servikalis ke-3) dan batas ini berubah bila didapatkan

pembesaran kelenjar leher, yaitu 1 cm lebih rendah dari kelenjar yang teraba. Batas belakang harus mengikutsertakan rantai KGB servikalis posterior dan seluruh jaringan lunak leher.^{7,37}

Penderita KNF dengan rekurensi dan sudah terjadi komplikasi akan lebih sulit dilakukan radioterapi konvensional, karena struktur jaringan normal disekitarnya sudah rusak. *Intensity-Modulated Radiotherapy* (IMRT) merupakan pengobatan terbaru pada KNF yang tidak merusak struktur jaringan normal di sekitarnya, mengurangi komplikasi akibat radioterapi dan kemungkinan untuk terjadi rekurensi lebih rendah.^{1,38}

Hasil pengobatan yang dinyatakan dalam angka respons terhadap penyinaran sangat tergantung pada stadium tumor, ukuran tumor, dosis radiasi.³⁹ Makin lanjut stadium tumor, makin berkurang responsnya. Kesintasan penderita KNF dipengaruhi beberapa faktor diantaranya yang terpenting adalah stadium penyakit. Untuk stadium I dan II, diperoleh respons komplet 80% - 100% dengan terapi radiasi. Sedangkan stadium III dan IV dengan metastasis jauh ditemukan angka kegagalan respons lokal yaitu 50% - 80%.⁹ Komplikasi yang terjadi akibat radiasi tidak akan mempengaruhi prognosis.³⁵ Chua dkk pada tahun 2003 meneliti angka harapan hidup sepuluh tahun pada penderita KNF dengan stadium I, II yaitu 98%, 60%.¹⁷

2.1.8.2 Kemoterapi

Kemoterapi adalah pemberian golongan obat-obatan tertentu yang bertujuan untuk menghambat pertumbuhan sel kanker dan ada pula yang dapat membunuh

sel kanker. Penggunaan kemoterapi pada keganasan bertujuan untuk eradikasi kanker secara sistemik atau mengontrol secara lokoregional apabila digunakan bersamaan dengan pembedahan atau radioterapi. Keberhasilan kemoterapi tergantung besar tumor, persentase sel tumor yang responsif terhadap kemoterapi pada siklus sel, dan jumlah sel yang menunjukkan resisten secara bawaan atau didapat terhadap obat kemoterapi. Obat kemoterapi yang efektif harus mempunyai toksisitas yang lebih besar pada sel tumor dibanding jaringan normal.^{1,7,40}

Karsinoma nasofaring bersifat kemosensitif. Obat kemoterapi yang digunakan methotrexate, bleomycin, doxorubicin, cisplatin, karboplatin, paclitaxel dan fluorouracil (5-FU). Pasien dengan tumor pada kepala dan leher terutama KNF, kombinasi obat kemoterapi akan lebih efektif daripada hanya dengan obat tunggal kemoterapi. Kombinasi obat yang paling banyak digunakan adalah cisplatin dan fluorouracil (5-FU) dengan tingkat respons 50% - 65 %. Fluorouracil (5-FU) dapat diberikan dengan dosis 1000 mg/ m², sedangkan cisplatin dapat diberikan dengan dosis 80 – 100 mg/ m². Penderita KNF dengan metastasis atau tumor rekuren setelah mendapatkan pengobatan kuratif dan lokal yang sudah dilakukan terapi pembedahan dan reiradiasi, harus diberikan kemoterapi sistemik dengan tujuan terapi paliatif.^{1,7,40} Sebagian besar penderita yang sudah dilakukan kemoterapi dapat bertahan hidup lebih dari 2 tahun. Faktor prognosis yang harus diperhatikan untuk memperoleh respons lengkap terhadap kemoterapi adalah gambaran histopatologi yang direkomendasikan oleh WHO, adanya penyakit

sistemik, metastasis, jenis kemoterapi yang digunakan dan pengobatan kemoterapi yang cukup.

Kemoterapi dapat diberikan dengan 4 cara kerja, yaitu : ^{1,40}

1. Neoadjuvan adalah pemberian kemoterapi mendahului pembedahan dan radiasi
2. Adjuvan sebagai terapi tambahan paska pembedahan dan atau radiasi. Pemberian kemoterapi sistemik setelah radiasi pada penderita KNF pada stadium lanjut dapat sebagai kontrol lokal untuk metastasis mikroskopik.
3. Konkomitan adalah kemoterapi diberikan bersamaan dengan radiasi pada kasus karsinoma stadium lanjut. Pengobatan karsinoma nasofaring secara konkomitan lebih baik dibandingkan dengan radioterapi saja. Beberapa regimen kemoterapi terutama cisplatin dapat menghasilkan efek sinergis dengan radioterapi dibandingkan dengan regimen kemoterapi lainnya, seperti methotrexate, bleomycin, dan fluorouracil (5-FU). Dari beberapa penelitian, dengan pemberian kemoterapi secara konkomitan, penderita mendapatkan respons lokal sekitar 70% - 89%. Angka harapan hidup dalam 5 tahun didapatkan sekitar 55%.
4. Terapi utama yaitu kemoterapi digunakan tanpa radiasi dan pembedahan. Obat kemoterapi yang dipakai adalah cisplatin. Angka harapan hidup dalam lima tahun sekitar 78% - 79%.

Penggunaan terapi kombinasi antara kemoterapi dengan radioterapi pada stadium IV akan membawa efek sinergis. Penelitian yang dilakukan oleh *Radiation Therapy Oncology Group* mengumpulkan 124 penderita KNF dengan stadium III

dan IV menggunakan terapi kombinasi antara kemoterapi dan radioterapi mendapatkan respons komplit sekitar 89%, sedangkan Hong dkk, pada tahun 2003 melaporkan angka harapan hidup lima tahun penderita KNF dengan stadium III yang dilakukan kemoterapi kemudian dilanjutkan radioterapi sekitar 70%.¹¹ Fandi dkk, pada tahun 2014 di Cina meneliti bahwa pemberian kemoterapi 6 siklus untuk penderita KNF stadium lanjut memberikan angka harapan hidup lebih baik dibandingkan dengan 4 siklus. Liu dkk, pada tahun 2003 di Taiwan meneliti bahwa penggunaan kemoterapi akan lebih efektif untuk meningkatkan angka harapan hidup pada penderita KNF dengan metastasis jauh.⁴¹

Penderita KNF yang sedang menjalani terapi kombinasi radioterapi dan kemoterapi akan mengalami penurunan berat badan lebih dari 20%. Keadaan ini disebut dengan kakhesia kanker, yang memberikan dampak morbiditas, mortalitas, dan kualitas hidup. Selain itu penurunan berat badan akan meningkatkan komplikasi seperti penyembuhan luka, penurunan fungsi sistem imun, dan penurunan toleransi terhadap kemoterapi dan radioterapi. Kepatuhan penderita dalam menjalankan terapi juga dapat mempengaruhi harapan hidup. Apabila penderita tidak teratur dalam menjalankan terapi akan menyebabkan toksisitas.⁴¹⁻⁴³

2.1.9 Kesintasan

Kesintasan merupakan persentase individu yang hidup dalam suatu kelompok dengan penyakit tertentu pada periode yang ditentukan.¹² Compton dkk mengatakan kesintasan adalah angka yang didapat dari kelompok individu yang

bertahan dengan kanker.¹³ Driscoll dkk mengatakan kesintasan merupakan persentase peluang ketahanan sekelompok individu yang menderita kanker dalam periode tertentu.⁴⁴ Periode kesintasan secara keseluruhan (*overall survival*) dapat dengan periode kesintasan 5 tahun atau 10 tahun. Dalam penelitian bidang kedokteran sering menggunakan kesintasan secara keseluruhan dalam menilai efektivitas terapi yang dapat mempengaruhi prognosis dan angka ketahanan hidup.¹³ Kesintasan secara keseluruhan merupakan *gold standard* dalam mengevaluasi *outcome* dari hasil pengobatan yang dilakukan dalam bidang onkologi namun tidak mengukur langsung manfaat dari pengobatan tersebut dan penyebab kematian dari individu.⁴⁴ Kesintasan KNF dipengaruhi oleh faktor penderita dan tumor. Kesintasan dianalisis dengan desain khusus yaitu menggunakan analisis kesintasan. Analisis kesintasan dikembangkan pertama kali oleh Edmund Halley. Analisis kesintasan atau analisis tabel kehidupan berasal dari kata *to survive* yang mempunyai arti ketahanan atau kelangsungan hidup. Aplikasi analisis ini sering digunakan dalam bidang demografi dan kedokteran, contohnya dalam mengevaluasi efektivitas pengobatan dan memperkirakan lama hidup seorang pasien ketika diagnosis ditegakkan.^{14,45} Analisis kesintasan dideskripsikan sebagai kumpulan prosedur statistik dengan menggunakan metode analisis khusus untuk menganalisis variabel data yaitu waktu sampai muncul kejadian, dapat berupa kematian, kekambuhan, atau penyembuhan. Waktu dapat berupa tahun, bulan, hari, jam, atau menit yang diukur sejak pengamatan dimulai hingga muncul kejadian. Metode ini dapat mengamati setiap subyek dengan periode waktu yang tidak seragam.^{14,15,45} Analisis kesintasan dikatakan metode

khusus karena menggunakan tabel kehidupan untuk menggambarkan mortalitas dan ketahanan dalam suatu populasi, contohnya dapat menghitung apakah dalam populasi ini mempunyai angka kematian yang lebih tinggi dari seluruh penduduk. Komposisi tabel kehidupan didahului oleh proses observasi dan pengobatan. Di dalam tabel ini mengenal istilah distribusi tersensor dan distribusi tidak tersensor. Distribusi tersensor adalah sebagian subyek tidak diketahui nasibnya atau hilang dari pengamatan, dan sebagian subyek masih hidup saat penelitian selesai, sedangkan distribusi tak tersensor adalah data yang diambil jika semua individu yang diteliti mati atau gagal.^{45,46} Metode analisis kesintasan yang banyak dijumpai adalah metode aktorial (Cutler-Ederer) dan metode Kaplan Meier.⁴⁵ Syarat umum dalam analisis kesintasan adalah bahwa efek yang diteliti hanya dapat terjadi satu kali. Meskipun namanya kesintasan mempunyai konotasi hidup-mati, namun metode analisis ini dapat diterapkan terhadap banyak kejadian klinis yang lain.⁴⁵

Analisis kesintasan atau ketahanan hidup mengenal dua terminologi yaitu fungsi ketahanan hidup (*survival function*) yang diberi simbol dengan $S(t)$ dan fungsi *hazard* yang diberi simbol $H(t)$. Fungsi ketahanan hidup menjelaskan probabilitas seseorang untuk bertahan lebih lama sampai suatu waktu spesifik. Fungsi *hazard* menyatakan proporsi atau laju kematian seketika suatu individu yang bertahan sampai suatu waktu.^{48,49}

Menurut Le, 1997 beberapa kemungkinan penyebab terjadinya data tersensor adalah masa penelitian berakhir sementara observasi masih belum mencapai *failure*.⁴⁹

Kleinbaum, 1996 menyatakan bahwa analisis kesintasan mempunyai kegunaan, yaitu dapat memperkirakan probabilitas ketahanan suatu kejadian menurut waktu, menyimpulkan status kesehatan penduduk, membandingkan ketahanan suatu kejadian antar kelompok, dan mengidentifikasi laju suatu kejadian yang dialami penduduk dalam periode waktu tertentu. Collet, 1997 mengatakan data kesintasan tidak memenuhi syarat prosedur standar statistika yang digunakan pada analisis data. Alasan pertama karena data kesintasan biasanya berdistribusi tidak simetris. Model histogram waktu ketahanan pada sekelompok individu yang sama akan cenderung “positive skewed”, oleh karena itu histogram akan semakin miring ke kanan sesuai dengan interval waktu dengan jumlah pengamatan terbesar, sehingga tidak ada alasan untuk mengasumsikan bahwa data ketahanan berdistribusi normal.⁴⁹

2.2 Kerangka Pemikiran

Kesintasan merupakan persentase individu yang hidup dalam suatu kelompok dengan penyakit tertentu pada periode yang ditentukan dalam hal ini adalah KNF.¹² Dalam penelitian bidang kedokteran sering menggunakan kesintasan secara keseluruhan dalam menilai efektivitas terapi yang dapat mempengaruhi prognosis dan angka ketahanan hidup.¹³ Kesintasan secara keseluruhan adalah persentase individu dalam suatu kelompok studi atau pada individu yang dilakukan terapi setelah diagnosis ditegakkan dan masih hidup dalam periode tertentu dinyatakan kesintasan 5 tahun atau 10 tahun.¹³ Kesintasan dianalisis

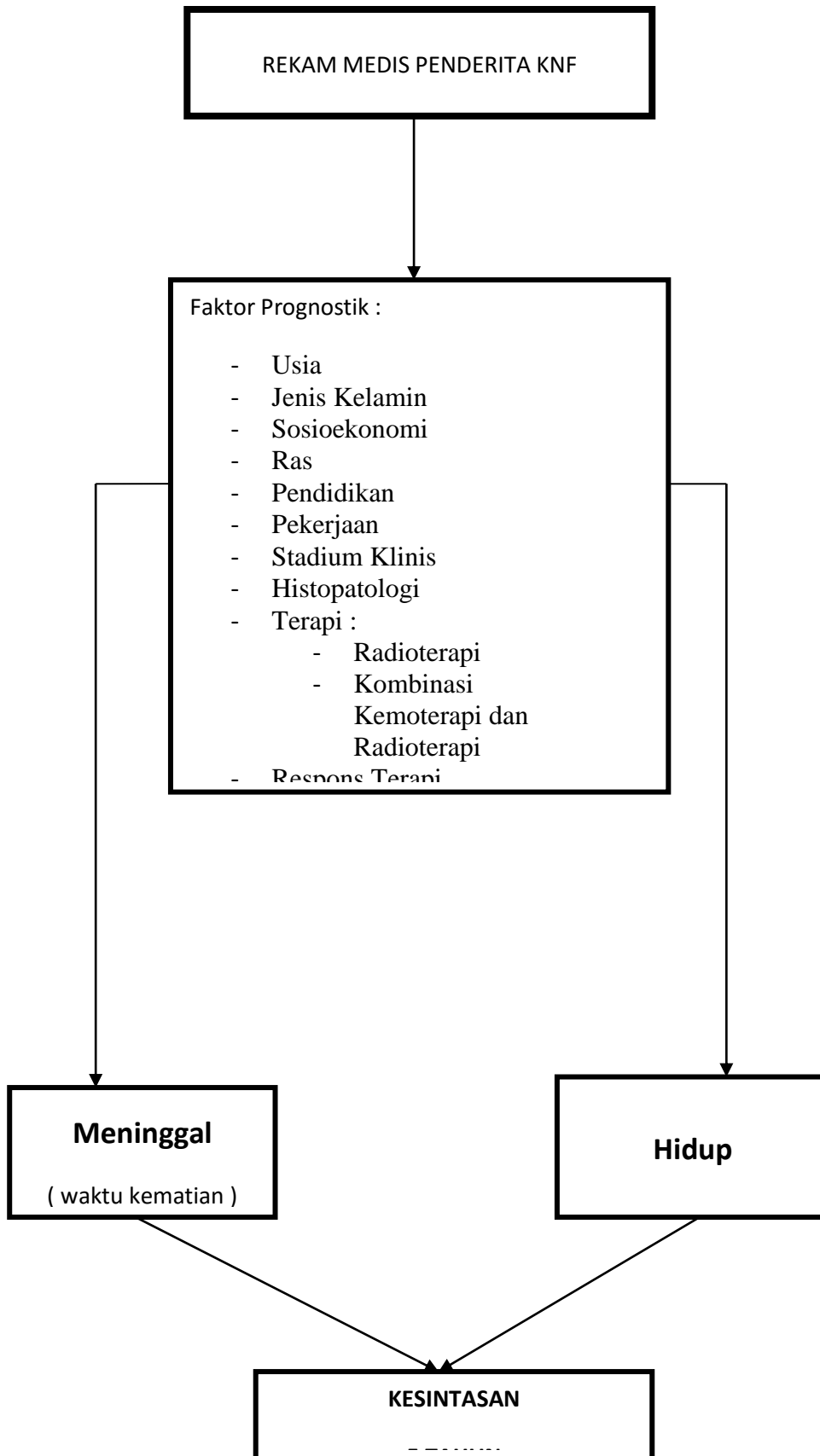
menggunakan analisis kesintasan. Analisis kesintasan merupakan kumpulan prosedur statistik untuk menganalisis data yang variabel akhirnya adalah waktu sampai muncul kejadian, kejadian yang dimaksud adalah kematian, kekambuhan, atau penyembuhan. Periode waktu pengamatan terhadap tiap subyek tidak seragam. Analisis ini menggunakan tabel kehidupan, yaitu tabel yang memberikan gambaran tentang kematian dan ketahanan dalam suatu populasi, sehingga dapat mengetahui peluang hidup seseorang.^{14,45,46} Karsinoma nasofaring merupakan tumor ganas dengan morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi di Indonesia, hal ini disebabkan karena berbagai faktor.⁷

Beberapa faktor prognostik yang telah diteliti dan ditemukan pada KNF yang dapat mempengaruhi kesintasan, yaitu faktor penderita dan faktor tumor. Faktor penderita yaitu usia, ras, jenis kelamin, sosioekonomi.^{1,8,9} Perbandingan laki-laki dan perempuan di Indonesia yaitu 2,4:1. Dengan hasil 789 laki-laki dan 332 perempuan.⁴ Laki-laki lebih berisiko menderita KNF dibandingkan dengan perempuan, hal tersebut terjadi karena kebiasaan merokok lebih tinggi dan seringnya terpapar zat karsinogen pada laki-laki daripada wanita.^{5,19} Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Chang dkk, di Taiwan mendapatkan hasil bahwa faktor usia, jenis kelamin, pendidikan, dan sosioekonomi tidak mempengaruhi kesintasan penderita KNF. Sedangkan Durden, melaporkan bahwa kesintasan penderita KNF dipengaruhi oleh faktor usia. Hal ini disebabkan bahwa penderita KNF dengan usia lanjut dapat disertai faktor penyerta yang dapat memperberat, contohnya diabetes, hipertensi, infark miokard, sehingga akan menyulitkan terapi yang akan dilakukan.⁸ Liu dkk di Kuala Lumpur, meneliti bahwa pria dengan

KNF mempunyai prognosis lebih buruk dibandingkan wanita, karena pria berisiko lebih tinggi terjadinya rekurensi sehingga kesintasannya pun akan lebih buruk.⁴¹ Insidensi KNF lebih tinggi pada ras Cina, dibandingkan dengan ras yang lain di dunia. *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* melakukan analisis kesintasan dengan uji log rank, dan mendapatkan hasil bahwa ras merupakan faktor yang mempengaruhi secara signifikan dalam kesintasan penderita KNF. Ras Kaukasia mempunyai kesintasan lebih buruk dibandingkan ras Cina.²

Berdasarkan faktor tumor yaitu gambaran histopatologi, stadium tumor, terapi, dan respons yang didapat. Pada gambaran histopatologi tipe tanpa diferensiasi dan tanpa keratinisasi mempunyai sifat yang sama, yaitu bersifat radiosensitif dan mempunyai hubungan erat dengan VEB.⁴ Kesintasan lima tahun pada WHO tipe I lebih buruk dibandingkan dengan WHO tipe II dan III.^{6,9,20} Pada penderita KNF stadium awal yaitu stadium I dan II mempunyai prognosis lebih baik dibandingkan dengan stadium lanjut yaitu stadium III dan IV. Angka harapan hidup lima tahun pada stadium I, II, III, IVA dan IVB didapatkan sekitar 100%, 85,7%, 30,4%, 25% dan 25%.^{9,32} Terapi karsinoma nasofaring terdiri dari radioterapi, kemoterapi dan pembedahan. Untuk stadium I dan II dilakukan radioterapi saja, sedangkan pada stadium III, dan IV dilakukan kombinasi radioterapi dan kemoterapi.^{1,27,31} Walaupun KNF bersifat radiosensitif, tetapi mempunyai angka kegagalan yang cukup tinggi bila terdapat metastasis jauh. Kepatuhan penderita dalam menjalankan terapi dapat mempengaruhi kesintasan. Apabila penderita tidak teratur dalam menjalankan terapi akan menyebabkan toksisitas.⁴¹

Penelitian yang dilakukan oleh Kong dkk di China, didapatkan bahwa stadium klinis, histopatologi, dan terapi merupakan faktor independen yang mempengaruhi kesintasan penderita KNF yang secara signifikan dapat mengurangi mortalitas.⁴⁸ Di Taiwan, Lee dkk melakukan penelitian bahwa faktor penderita, tipe rumah sakit, dan terapi berhubungan dengan kesintasan. Kong dkk melaporkan kesintasan 5 tahun penderita KNF dengan stadium awal yang dilakukan radioterapi mencapai 50%-80%.³⁹ Pemberian radioterapi kombinasi dengan kemoterapi pada KNF dengan stadium lanjut dapat menghasilkan prognosis yang lebih baik, sehingga dapat meningkatkan kesintasan penderita KNF.⁸



2.3 Premis dan Hipotesis

Berdasarkan kerangka pemikiran di atas, dapat dibuat premis-premis sebagai berikut :

Premis 1 :

Usia lanjut pada penderita KNF yang disertai faktor penyerta dapat memperberat keadaan umumnya sehingga menambah mortalitas KNF.⁸

Premis 2 :

Laki-laki lebih berisiko menderita KNF dibandingkan dengan perempuan, disebabkan karena kebiasaan merokok lebih tinggi dan seringnya terpapar zat karsinogen pada laki-laki daripada wanita.^{5,19}

Premis 3 :

Ras merupakan faktor yang dapat mempengaruhi meningkatnya insidensi KNF apabila dikaitkan dengan faktor genetik dan lingkungan.⁴

Premis 4 :

WHO tipe I tidak berhubungan erat dengan VEB dan kurang radiosensitif dibandingkan dengan WHO tipe II dan III.^{6,9,20}

Premis 5 :

Kejadian metastasis sangat rendah pada stadium awal, sedangkan tumor primer telah meluas ke organ ke sekitar nasofaring atau bermetastasis regional ke kelenjar getah bening servikal ditemukan pada stadium lanjut.^{9,32}

Premis 6 :

Pemberian terapi dengan radioterapi pada stadium awal dan kemoiradiasi pada stadium lanjut dapat mengurangi progresivitas tumor.^{8,39}

Berdasarkan kerangka pemikiran dan premis diatas dapat dibuat hipotesis sebagai berikut :

- 1) Kesintasan penderita KNF dipengaruhi oleh usia.(Premis 1)
- 2) Kesintasan penderita KNF dipengaruhi oleh jenis kelamin. (Premis 2)
- 3) Kesintasan penderita KNF dipengaruhi oleh ras.(Premis 3)
- 4) Kesintasan penderita KNF dipengaruhi oleh tipe histopatologi.(Premis 4)
- 5) Kesintasan penderita KNF dipengaruhi oleh stadium klinis.(Premis 5)
- 6) Kesintasan penderita KNF dipengaruhi oleh terapi.(Premis 6)

BAB III

SUBJEK DAN METODE PENELITIAN

3.1 Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah penderita yang didiagnosis KNF pertama kali pada periode Januari tahun 2006 sampai Desember tahun 2009 yang datang berobat ke Bagian Ilmu Kesehatan THT-KL di RS. Dr. Hasan Sadikin Bandung serta memenuhi kriteria inklusi.

Kriteria inklusi :

1. Penderita dengan kasus yang pertama kali didiagnosis KNF secara pasti.
2. Penderita KNF yang sudah menjalani radioterapi, kemoterapi, atau kombinasi
3. Data rekam medis lengkap.

Kriteria eksklusi :

1. Penderita KNF yang belum atau tidak mendapatkan terapi.
2. Penderita yang tidak menyelesaikan terapi.

3.2 Besar Sampel

Besar sampel sesuai dengan tujuan penelitian yaitu penelitian mengenai kesintasan yang mencari kejadian serta kapan kejadian itu terjadi terhadap sekelompok individu. Faktor yang mempengaruhi besar sampel dalam penelitian kesintasan ada 4, yaitu (1) Setiap subjek diikuti sampai terjadinya “event”, (2) Setiap subjek diikuti selama waktu tertentu, (3) Penelitian dihentikan pada waktu tertentu yaitu kapan saja selama penelitian, (4) Penelitian dihentikan pada waktu

tertentu yaitu kapan saja rekrutmen dihentikan pada waktu tertentu sebelum penelitian berakhir. Pada penelitian ini termasuk pada jenis ke-4, maka ukuran sampel sebagai berikut:

$$N = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 [\Phi(\lambda_2) + \Phi(\lambda_1)]}{(\lambda_2 - \lambda_1)^2}$$

Dimana :

Z_{α} = deviat baku alfa

Z_{β} = deviat baku beta

λ_1 = hazard kelompok yang akan diuji

λ_2 = hazard kelompok yang sudah diketahui

Digunakan rumus besar sampel sebagai berikut :

$$N = \frac{(1.96 + 1.64)^2 [9.72 + 9.76]}{(0.0815 - 0.077)^2}$$

$$N = 146.76 \approx 147$$

Dengan taraf kepercayaan 95%, hipotesis dua arah ($Z_{\alpha} = 1,96$) dan *power test* 95% ($Z_{\beta} = 1,64$), maka dengan demikian jumlah sampel minimal yang dibutuhkan paling sedikit adalah sebesar 147 sampel.⁴⁷

3.3 Metode Penelitian

3.3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain khusus analisis kesintasan. Data diambil secara retrospektif dari rekam medis kemudian ditelusuri riwayat kematian.

3.3.2 Variabel Penelitian

Variabel yang diukur pada penelitian ini :

1. Variabel bebas adalah usia, jenis kelamin, ras, pendidikan, pekerjaan, sosioekonomi, stadium klinis, histopatologi, terapi, dan respons penderita.
2. Variabel terikat adalah kematian.

3.3.3 Definisi Operasional

1. Kesintasan merupakan persentase individu yang hidup dalam suatu kelompok dengan penyakit tertentu pada periode yang ditentukan dalam hal ini adalah KNF. Kesintasan dinilai dari efektivitas terapi yang dapat menentukan prognosis dan angka ketahanan hidup (*survival rate*). Kesintasan secara keseluruhan adalah persentase individu dalam suatu kelompok studi atau pada individu yang dilakukan terapi setelah diagnosis ditegakkan dan masih hidup dalam periode tertentu, dapat dinyatakan kesintasan 5 tahun atau 10 tahun. Pada penelitian ini menggunakan angka kesintasan 5 tahun.

Skala ukur : numerik

Hasil ukur : persentase

2. Faktor Prognostik

Faktor prognostik adalah faktor-faktor yang mempengaruhi kesintasan KNF.

Faktor prognostik yang ditemukan pada KNF yaitu faktor penderita dan faktor tumor. Faktor penderita terdiri dari usia, ras, jenis kelamin, pekerjaan, pendidikan, sosioekonomi. Faktor tumor terdiri dari tipe histopatologi, stadium klinis, terapi, dan respons terapi.

2.1 Usia

Usia pasien yang dihitung dalam tahun dengan pembulatan ke bawah atau sama dengan umur pada waktu ulang tahun yang terakhir saat penderita didiagnosis KNF.

Alat ukur : kuesioner (anamnesis)

Skala ukur : kategorik ordinal

Hasil ukur : < 20 tahun, 20–29 tahun, 30–39 tahun, 40-49 tahun, > 50 tahun.

2.2 Jenis Kelamin

Jenis kelamin pasien yang didapatkan sejak lahir yaitu laki-laki dan perempuan.

Alat Ukur : kuesioner (anamnesis)

Skala ukur : kategorik nominal

Hasil Ukur : laki-laki, wanita

2.3 Ras

Asal suku subyek penelitian sampai 2 generasi di atasnya. Ayah dan ibu subyek nenek serta kakek subyek harus berasal dari satu suku.

Alat Ukur : kuesioner (anamnesis)

Skala Ukur: kategorik nominal

Hasil Ukur: Deutro Melayu (Jawa, Sunda, Betawi, Aceh, Manado, Bali), Melayu (Sumatra, Kepulauan Riau, Kalimantan), Mongoloid (Asia Timur, Asia Tenggara), Wedoid (Mentawai, Siak), Melanesoid (Papua), Negroid

(Afrika), Asiatic Mongoloid (Jepang, Korea Selatan, Korea Utara, Hongkong, Thailand), Kaukasoid (Eropa).

2.4 Pendidikan

Tingkat pendidikan terakhir yang sudah dicapai oleh subyek.

Alat Ukur : kuesioner (anamnesis)

Skala Ukur: kategorik ordinal

Hasil Ukur: Tidak Sekolah, SD, SMP, SMA, Perguruan Tinggi

2.5 Sosioekonomi

Tingkat pendapatan keluarga dalam waktu satu bulan yang diperoleh kepala keluarga beserta anggota keluarga, diukur berdasarkan tingkat kesejahteraan keluarga. Pengertian kesejahteraan keluarga yang dipergunakan sesuai dengan tingkat kebutuhan setiap keluarga.

Alat Ukur : kuesioner

Skala Ukur: kategorik ordinal

Hasil Ukur: golongan berpendapatan sangat rendah (pendapatan rata-rata < 500.000 per bulan), rendah (pendapatan rata-rata 500.000-1.500.000 per bulan), sedang (pendapatan rata-rata 1.500.000-2.500.000 per bulan), dan golongan berpenghasilan (pendapatan rata-rata > 2.500.000 per bulan).^{50,51}

2.6 Histopatologi

Berdasarkan klasifikasi WHO dibedakan dalam tiga tipe :

1. Karsinoma sel skuamosa berkeratin (WHO tipe I)
2. Karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin (WHO tipe II)
3. Karsinoma tidak berdiferensiasi (WHO tipe III)

Alat ukur : berdasarkan klasifikasi WHO

Skala ukur : kategorik ordinal

Hasil ukur : WHO tipe I, II, dan III

2.7 Stadium Klinis

Penentuan stadium terbaru KNF berdasarkan *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) pada tahun 2015 adalah sistem klasifikasi yang dikembangkan dari American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010 untuk menjelaskan ekstensi dan progresivitas penyakit pada pasien karsinoma kepala dan leher dengan menggunakan sistem penilaian TNM (ukuran tumor, KGB yang terlibat, dan metastasis).^{1, 33}

T : Tumor Primer

TX	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tumor primer tidak ditemukan
Tis	Karsinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor terbatas di nasofaring, atau tumor meluas ke orofaring dan / atau kavum nasi tanpa ekstensi parafaring

T2	Tumor dengan ekstensi ke parafaring
T3	Tumor menginvasi ke struktur tulang dari dasar tengkorak, dan / atau sinus paranasal
T4	Tumor dengan ekstensi ke intrakranial dan atau mengenai saraf kranialis, hipofaring, orbita, atau ekstensi ke fossa infratemporal atau ruang mastikator

N : Pembesaran kelenjar getah bening (KGB) regional

NX	Kelenjar getah bening tidak dapat dinilai
N0	Tidak ditemukan metastasis ke kelenjar getah bening
N1	Metastasis unilateral pada kelenjar getah bening, berukuran ≤ 6 cm dan diatas fossa supraklavikula, dan atau unilateral atau bilateral, kelenjar getah bening retrofaring, ≤ 6 cm dan diatas fossa supraklavikula
N2	metastasis ke kelenjar getah bening bilateral, berukuran ≤ 6 cm dan diatas fossa supraklavikula
N3	metastasis ke kelenjar getah bening, berukuran > 6 cm di fossa supraklavikula
N3a	Kelenjar getah bening berukuran > 6 cm
N3b	Ekstensi ke fossa supraklavikula

M : Metastasis jauh

M0	tidak ada metastasis jauh
M1	terdapat metastasis jauh

Stadium

Stadium 0 Tis N0 M0

Stadium I T1 N0 M0

Stadium II T1 N1 M0

T2 N0 M0

T2 N1 M0

Stadium III T1 N2 M0

T2 N2 M0

T3 N0 M0

T3 N1 M0

T3 N2 M0

Stadium T4 N0 M0

IVA

T4 N1 M0

T4 N2 M0

Stadium Semua T N3 M0

IVB

Stadium Semua T Semua N M1

IVC

Alat ukur : berdasarkan NCCN pada tahun 2015, Sistem klasifikasi yang dikembangkan dari American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010

Skala ukur : kategorik ordinal

Hasil ukur : stadium I,II, III, IVA, IVB, dan IVC

2.8 Terapi pada KNF yaitu :

1. Radioterapi adalah pengobatan dengan menggunakan sinar pengion yang saat ini masih merupakan salah satu jenis terapi utama bagi berbagai jenis kanker.^{37,38} Pada KNF stadium dini diberikan dosis sebesar 200 - 220 cGy perhari diberikan lima kali per minggu tanpa istirahat dengan dosis total 6.000-7000 cGy selama 6,5-7 minggu, sedangkan stadium lanjut, diberikan dosis total radiasi lebih tinggi yaitu 7000 – 7500 cGy. Bila tidak didapatkan metastasis ke KGB leher dapat diberikan dosis profilatik sebesar 4000- 5000 cGy dalam 4-4,5 minggu, sedangkan bila terdapat metastasis ke KGB leher dapat diberikan dosis radiasi yang sama dengan tumor primernya, yaitu sebesar 6000-7000 cGy, tergantung respons tumor. Dosis radiasi paliatif diberikan pada KNF stadium lanjut, kasus KNF dengan tujuan mengurangi keluhan akibat tumor primernya, serta kambuh lokal. Dosis perfraksi diberikan 10-15 x 300 cGy yang diberikan setiap 5 fraksi tiap minggu. Untuk kasus kambuh lokal, pada prinsipnya radiasi diberikan pada lapangan radiasi yang terbatas pada daerah kambuh.³⁷
2. Kemoterapi adalah pemberian golongan obat-obatan tertentu yang bertujuan untuk menghambat pertumbuhan sel kanker dan ada pula yang dapat membunuh sel kanker. Kombinasi obat yang digunakan adalah Cisplatin dan

Fluorouracil (5-FU). Fluorouracil (5-FU) dapat diberikan dengan dosis 1000 mg/ m², sedangkan Cisplatin dapat diberikan dengan dosis 80 – 100 mg/ m².

Alat ukur : data rekam medis

Skala ukur : kategorik nominal

Hasil ukur : radioterapi, kombinasi radioterapi dan kemoterapi

2.9 Respons Terapi

Hasil yang didapatkan dari terapi yang telah dilakukan. Data yang didapat dari rekam medis RSHS adalah respons komplit, residif, dan rekuren. Respons komplit adalah tumor ganas yang sudah menghilang setelah diberi pengobatan dengan penyinaran, respons residif adalah tumor ganas yang tumbuh kembali setelah diangkat atau diberi pengobatan dengan penyinaran, respons rekuren adalah tumor relaps yang telah mencapai remisi komplit dari radioterapi.

Alat ukur : rekam medis

Skala ukur : kategorik ordinal

Hasil ukur : respons komplit, residif, rekuren

3. Kematian

Penderita KNF mengalami *outcome* (meninggal) dan mengetahui waktu kematian.

Alat ukur : wawancara/ alloanamnesis

Skala ukur : kategorik nominal

3.3.4 Teknik Pengambilan Data

Penderita yang didiagnosis KNF pertama kali pada periode Januari tahun 2006 sampai Desember tahun 2009 yang datang ke Bagian Ilmu Kesehatan THT-KL. Pengambilan data melalui rekam medis, yaitu usia, jenis kelamin, ras, pendidikan, pekerjaan, sosioekonomi, stadium klinis, histopatologi, terapi, dan respons penderita. Kemudian penderita atau keluarga dihubungi oleh peneliti untuk mengetahui keadaan penderita apakah hidup atau meninggal.

3.3.5 Analisis Data

Data yang sudah terkumpul diolah secara komputerisasi untuk mengubah data menjadi informasi. Adapun langkah dalam pengolahan data dimulai dari:

- 1) *Editing*, yaitu memeriksa kebenaran data yang diperlukan
- 2) *Coding*, yaitu mengubah data berbentuk kalimat atau huruf menjadi data angka atau bilangan.
- 3) *Data entry* yaitu memasukkan data, yakni hasil pemeriksaan dan pengukuran subjek penelitian yang telah di-*coding*, dimasukan ke dalam program komputer.
- 4) *Cleaning*, yaitu apabila semua data dari pasien telah selesai dimasukkan, maka perlu dicek kembali untuk melihat kemungkinan-kemungkinan adanya kesalahan-kesalahan kode, ketidaklengkapan, dan sebagainya, kemudian dilakukan koreksi.

Analisis kesintasan terdiri dari 3 langkah utama yaitu pengecekan asumsi *proporsional hazard* (PH), analisis bivariat, dan multivariat. Untuk pengecekan asumsi PH dapat diketahui dengan membuat kurva Kaplan Meier, kemudian

melangkah ke analisis bivariat menggunakan analisis Cox Regresi untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat, dengan kriteria kemaknaan yang digunakan adalah nilai p dengan ketentuan apabila $p \leq 0.05$ adalah signifikan atau bermakna secara statistik, dan $p > 0.05$ tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik bermakna secara statistik. Urutan kekuatan variabel dilihat dari besarnya rasio hazard. Kemudian langkah terakhir adalah analisis multivariat, dimana variabel yang dimasukkan ke dalam model apabila variabel dalam analisis bivariat dengan nilai $p \leq 0,25$.

Untuk memprediksi fungsi hazard, maka rumus yang diperoleh :

$$H(t) = H_0(t)e^y$$

$$Y = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$$

Sedangkan untuk fungsi ketahanan, maka rumus yang diperoleh :

$$S(t) = S_0(t)e^y$$

$$Y = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$$

Untuk menilai rasio hazard menggunakan rumus :

$$HR = \frac{h(t; x_1 = 1)}{h(t; x_1 = 0)} = \exp$$

Maka dapat dijelaskan maknanya sebagai berikut:

t adalah lama waktu (variable terikat)

x_1 adalah variable bebas yang diamati

H(t) adalah *hazard* pada waktu tertentu

$H_0(t)$ adalah *baseline hazard* pada waktu tertentu.

$S(t)$ adalah *survival* pada waktu tertentu

S_0 adalah baseline survival pada waktu tertentu

3.4 Waktu dan Tempat Penelitian

Data didapat melalui rekam medis pada periode Januari tahun 2006 sampai Desember tahun 2009 di Bagian Ilmu Kesehatan THT-KL, kemudian dilakukan wawancara. Penelitian dimulai pada bulan Februari sampai April tahun 2015.

3.5 Aspek Etik Penelitian

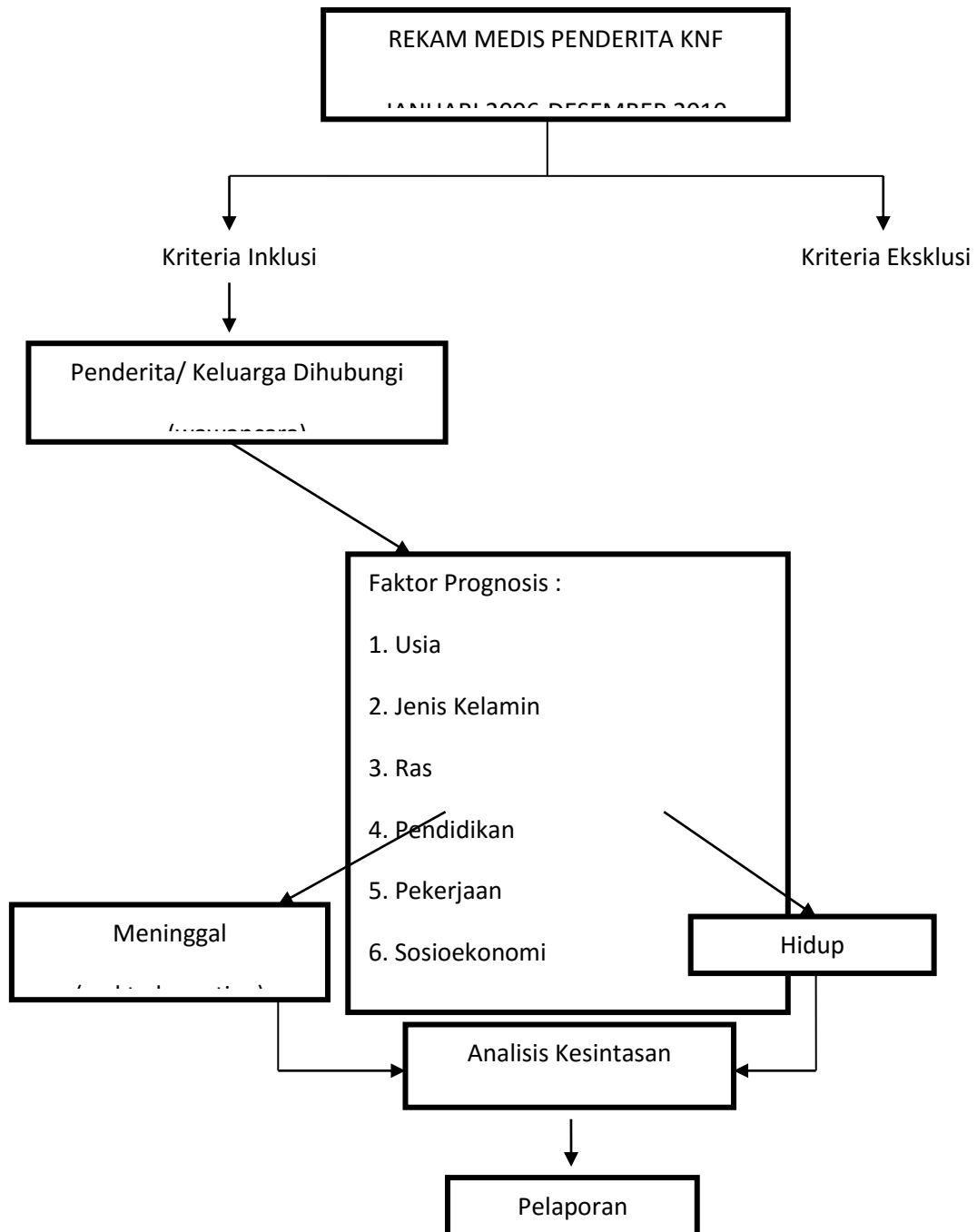
Penelitian ini menggunakan data rekam medis semua kasus penderita yang didiagnosis KNF pertama kali periode Januari tahun 2006 sampai Desember tahun 2009 yang datang berobat ke Bagian Ilmu Kesehatan RS. Dr. Hasan Sadikin dan akan dikerjakan apabila sudah mendapatkan *ethical clearance* dari Komite Etika Penelitian FK UNPAD / RSHS.

Aspek etik pada penelitian ini adalah terjaganya kerahasiaan identitas, data dari rekam medis dan wawancara yang dilakukan dengan kesediaan penderita atau keluarga yang hanya diketahui oleh peneliti serta tidak akan dipublikasikan tanpa seijin subyek penelitian. Manfaat langsung bagi penderita KNF tidak ada, sedangkan manfaat tidak langsung adalah memberikan informasi mengenai kesintasan atau ketahanan hidup penderita KNF dan digunakan untuk pengembangan ilmu serta sumber data.

Data rekam medis akan diperlakukan dengan penuh rasa tanggung jawab sejak proses pengumpulan sampai penelitian ini selesai, dan akan dikembalikan ke tempat penyimpanan rekam medis tersebut.

Kegiatan yang dilakukan demi menjaga etik dan kerahasiaan informasi mengenai penyakit penderita, yaitu penggunaan catatan rekam medis untuk kepentingan penelitian akan dilaksanakan setelah ada izin dari pihak yang berwenang di RS. Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Alur Penelitian



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini menggunakan data rekam medis penderita KNF yang didiagnosis pertama kali pada periode Januari tahun 2006 sampai Desember tahun 2009 yang datang berobat ke Bagian Ilmu Kesehatan RS. Dr. Hasan Sadikin. Data yang diambil melalui rekam medis, yaitu usia, jenis kelamin, ras, pendidikan, pekerjaan, sosioekonomi, stadium klinis, histopatologi, terapi, dan respons terapi. Kemudian penderita atau keluarga dihubungi oleh peneliti untuk mengetahui keadaan penderita apakah hidup atau meninggal. Jumlah data sampel didapatkan sebesar 215 yang masuk dalam kriteria inklusi dan eksklusi. Berdasarkan data tersebut maka diperoleh hasil penelitian yang dapat diuraikan pada beberapa tabel pembahasan berikut ini :

Tabel 4. 1 Tabel Kehidupan

Waktu (tahun)	Kematian Kumulatif (%)	Mean	
		Kesintasan (%)	SE
1	11	86.9	0.02
2	49	52.9	0.02
3	72	38.9	0.02
4	84	33.2	0.02
5	90	30.9	0.02

Keterangan :

Mean : nilai rata-rata

SE : standard error

Tabel diatas merupakan tabel kumulatif penderita KNF pada tahun pertama sampai kelima. Berdasarkan tabel tersebut dapat diuraikan pada tahun pertama, subjek yang mengalami kematian sebanyak 11% dan yang mengalami kesintasan sebanyak 86,9%. Pada tahun kedua, subjek yang mengalami kematian menjadi 49% dan yang mengalami kesintasan menjadi 52,9%. Pada tahun ketiga, subjek yang mengalami kematian meningkat sebanyak 72% dan yang mengalami kesintasan menurun menjadi 38,9%. Pada tahun keempat subjek yang mengalami kematian menjadi 84% dan yang mengalami kesintasan menjadi 33,2%. Pada tahun kelima, subjek yang mengalami kematian sebanyak 90% dan yang mengalami kesintasan sebanyak 30,9%.

Tabel 4. 2 Tabel Kehidupan

Faktor Prognostik	Jumlah (n = 215)	Persentase (%)	Survival Rate (%)
Usia			
< 20 tahun	5	2.3	76.1
20 – 29 tahun	14	6.5	9.2
30 – 39 tahun	34	15.8	11.8
40 – 49 tahun	77	35.9	2.9

> 50 tahun	85	39.5	0
Jenis Kelamin			
Laki - laki	148	68.8	32.3
Wanita	67	31.2	67.7
Ras			
Deutro Melayu	192	89.3	89.2
Melayu	12	5.6	4.6
Mongoloid	11	5.1	6.2
Pekerjaan			
PNS	20	9.3	4.6
Karyawan Swasta	108	50.2	2.9
Buruh/ IRT	82	38.2	28.7
Pelajar/ Mahasiswa	5	2.3	53.8
Pendidikan			
SD	100	46.5	15.4
SMP	28	13	24.6
SMU	45	21	29.2
Perguruan Tinggi	42	19.5	30.8
Sosioekonomi			
Golongan berpendapatan sangat rendah	30	14	9.2
Golongan berpendapatan rendah	79	36.8	29.2
Golongan berpendapatan sedang	52	24.2	27.7
Golongan berpenghasilan	54	25	33.8
Histopatologi			

WHO Tipe I	10	4.6	0
WHO Tipe II	22	10.2	6.2
WHO Tipe III	183	85.2	93.8
Stadium Klinis			
Stadium I	1	0.5	44.6
Stadium II	25	11.6	24.6
Stadium III	58	27	15.4
Stadium IVA	41	19.1	13.8
Stadium IVB	84	39	1.5
Stadium IVC	6	2,8	0
Terapi			
Radioterapi	25	11.6	23.1
Kemoiradiasi	190	88.4	76.9
Respons Penderita			
Komplit	213	99	100
Residif	1	0.5	0
Rekuren	1	0.5	0

Tabel 4.2 Distribusi subjek berdasarkan usia didapatkan kelompok usia lebih dari 50 tahun lebih dominan yaitu sebanyak 89 orang. Kesintasan secara keseluruhan berdasarkan usia yaitu kurang dari 20 tahun, 20 – 29 tahun, 30 – 39 tahun, 40 – 49 tahun dan lebih dari 50 tahun masing-masing sebesar 76,1%; 9,2%; 11,8%; 2,9%; 0%.

Laki-laki lebih banyak daripada wanita yaitu masing-masing berjumlah 148 orang (68,8%) dan 67 orang (31,2%). Kesintasan secara keseluruhan berdasarkan laki-laki dan wanita yaitu 32,3% dan 67,7%.

Berdasarkan distribusi ras, yang dominan dan yaitu ras Deutro Melayu dibandingkan ras Melayu dan Mongoloid, masing-masing berjumlah 192 (89,3%), 12 (5,6%) dan 11 orang (5,1%). Kesintasan secara keseluruhan berdasarkan ras Deutro Melayu, Melayu, dan Mongoloid masing-masing sebesar 89,2%; 4,6%; 6,2%.

Karyawan swasta terbanyak yaitu berjumlah 108 orang (50,2%). Kesintasan secara keseluruhan berdasarkan pekerjaan yaitu PNS, karyawan swasta, buruh/IRT, pelajar/ mahasiswa masing-masing sebesar 4,6%; 2,9%; 28,7%; 53,8%.

Hasil dari penelitian ini dapat diketahui bahwa tingkat pendidikan penderita KNF yang terbanyak adalah tingkat pendidikan rendah yaitu SD sebanyak 100 orang (46,5%). Kesintasan secara keseluruhan berdasarkan tingkat pendidikan yaitu SD, SMP, SMU, Perguruan Tinggi masing-masing sebesar 24,6%; 15,4%; 29,2%; 30,8%.

Golongan sosioekonomi dengan berpendapatan rendah merupakan variabel yang dominan sebanyak 79 orang (36,8%). Kesintasan secara keseluruhan berdasarkan golongan sosioekonomi dengan berpendapatan sangat rendah, rendah, sedang, golongan berpenghasilan masing-masing sebesar 9,2%; 29,2%; 27,7%; 33,8%.

Berdasarkan jenis histopatologi yang paling banyak ditemukan adalah WHO tipe III yaitu karsinoma tidak berdiferensiasi sebanyak 183 orang (85,2%).

Kesintasan secara keseluruhan berdasarkan tipe histopatologi WHO tipe I, II, III masing-masing sebesar 0%; 6,2%; 93,8%.

Sebagian besar pada penderita KNF pada penelitian ini datang pada stadium IVB sebanyak 84 orang (39%). Kesintasan berdasarkan stadium I, II, III, IVA, IVB, IVC masing-masing sebesar 44,6%; 24,6%; 15,4%; 13,8%; 1,5%; 0%.

Terapi kombinasi radioterapi dan kemoterapi lebih dominan diberikan sebanyak 190 orang (88,4%). Kesintasan secara keseluruhan berdasarkan terapi yaitu radioterapi dan kemoiradiasi adalah 23,1% dan 76,9%.

Penderita KNF lebih banyak mengalami respons komplit sebanyak 213 orang (99%). Kesintasan secara keseluruhan respons komplit sebesar 100%.

4.1.1 Analisis Bivariat Rasio Hazard Berdasarkan Kelompok Hidup dan Mati

Tabel 4. 3 Hubungan antara kategori usia dengan kesintasan

Variabel	Rasio Hazard		Nilai p
	Nilai B	Exp.B	
Usia			
< 20 tahun			0.0001**
20 – 29 tahun	0.692	1.998	
30 – 39 tahun	0.834	2.303	
40 – 49 tahun	1.511	4.529	
> 50 tahun	2.044	7.724	

Keterangan : Nilai p berdasarkan analisis Cox Regresi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda * menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik

Keterangan :

Nilai B dan Exp. B didapatkan dari rumus :

$$HR = \frac{h(t; x_1 = 1)}{h(t; x_1 = 0)} = \exp^B$$

t : lama waktu (variable terikat)

x₁ : variable bebas yang diamati

nilai B : nilai koefisien

Untuk mengetahui hubungan antara usia dengan kesintasan, berdasarkan hasil analisis statistika diketahui nilai p sebesar 0.0001 (nilai p < 0,05), artinya signifikan atau bermakna secara statistik. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan secara statistika antara variabel kategori usia terhadap kesintasan berdasarkan kelompok hidup dan mati. Usia diatas 50 tahun mempunyai kesintasan yang lebih buruk dibandingkan dengan kategori usia lainnya. Nilai rasio hazard sebesar 7.724 menunjukkan setiap saat kematian lebih cepat pada kategori usia diatas 50 tahun.

Tabel 4. 4 Hubungan antara jenis kelamin dengan kesintasan

Variabel	Rasio Hazard		Nilai p
	Nilai B	Exp.B	
Jenis Kelamin			
Laki-Laki	0.107	1.113	
Wanita			0.545

Keterangan : Nilai p berdasarkan analisis Cox Regresi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai p < 0,05. Tanda * menunjukkan nilai p < 0,05 artinya signifikan atau bermakna secara statistik

Untuk mengetahui hubungan antara jenis kelamin dengan kesintasan, berdasarkan hasil analisis statistika diketahui nilai p sebesar 0.545 (nilai $p > 0,05$), artinya tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik. Hal tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistika antara variabel jenis kelamin terhadap kesintasan berdasarkan kelompok hidup dan mati. Berdasarkan nilai rasio hazard sebesar 1.113 menunjukkan bahwa setiap saat kematian lebih cepat pada kelompok jenis kelamin laki-laki dibandingkan dengan jenis kelamin wanita.

Tabel 4. 5 Hubungan antara ras dengan kesintasan

Variabel	Rasio Hazard		Nilai p
	Nilai B	Exp.B	
Ras			
Ras Deutro Melayu	0.161	1.174	
Ras Melayu	0.405	1.500	
Ras Mongoloid			0.701

Keterangan : Nilai p berdasarkan analisis Cox Regresi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda * menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik

Untuk mengetahui hubungan antara ras dengan kesintasan, berdasarkan hasil analisis statistika diketahui nilai p sebesar 0.701 (nilai $p > 0,05$), artinya tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik. Hal tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistika antara variabel ras

terhadap kesintasan berdasarkan kelompok hidup dan mati. Perbedaan proporsi kategori ras berdasarkan nilai rasio hazard menunjukkan bahwa ras Melayu kematian lebih cepat 1.500 kali dibandingkan dengan ras lainnya.

Tabel 4. 6 Hubungan antara pekerjaan dengan kesintasan

Variabel	Rasio Hazard		p-value
	Nilai B	Exp.B	
Pekerjaan			
PNS	1.949	7.020	
Swasta	1.515	4.548	
Buruh/ IRT	1.531	4.622	
Mahasiswa/ Pelajar			0.160

Keterangan : Nilai p berdasarkan analisis Cox Regresi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda * menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik

Untuk mengetahui hubungan antara pekerjaan dengan kesintasan, berdasarkan hasil analisis statistika diketahui nilai p sebesar 0.160 (nilai $p > 0,05$), artinya tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik. Hal tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistika antara variabel kategori pekerjaan terhadap kesintasan berdasarkan kelompok hidup dan mati. Nilai rasio hazard paling tinggi pada kategori pekerjaan PNS sebesar 7.020 kali yang menunjukkan setiap saat kematian lebih cepat pada kelompok PNS.

Tabel 4. 7 Hubungan antara pendidikan dengan kesintasan

Variabel	Rasio Hazard		Nilai p
	Nilai B	Exp.B	
Pendidikan			
SD	0.399	1.491	
SMP	-0.062	.940	
SMU	-0.195	.823	
Perguruan Tinggi			0.026**

Keterangan : Nilai p berdasarkan analisis Cox Regresi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda * menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik

Untuk mengetahui hubungan antara pendidikan dengan kesintasan, berdasarkan hasil analisis statistika diketahui nilai p sebesar 0.026 (nilai $p < 0,05$), artinya signifikan atau bermakna secara statistik. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan secara statistika antara variabel pendidikan terhadap kesintasan berdasarkan kelompok hidup dan mati. Dimana pada pendidikan yang lebih tinggi mempunyai kesintasan yang lebih baik. Nilai rasio hazard pada kategori pendidikan SD paling tinggi yaitu 1.491 kali yang menunjukkan setiap saat kematian lebih cepat pada kelompok pendidikan SD.

Tabel 4. 8 Hubungan antara sosioekonomi dengan kesintasan

Variabel	Rasio Hazard		Nilai p
	Nilai B	Exp. B	
Sosioekonomi			
Gol.berpendapatan sangat rendah	0.290	1.336	
Gol.berpendapatan rendah	0.122	1.129	
Gol.berpendapatan sedang	0.016	1.017	
Gol.berpenghasilan			0.688

Keterangan : Nilai p berdasarkan analisis Cox Regresi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda * menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik

Untuk mengetahui hubungan antara sosioekonomi dengan kesintasan, berdasarkan hasil analisis statistika diketahui nilai p sebesar 0.688 (nilai $p > 0,05$), artinya tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik. Hal tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistika antara variabel sosioekonomi terhadap kesintasan berdasarkan kelompok hidup dan mati. Berdasarkan nilai rasio hazard paling tinggi pada golongan berpendapatan sangat rendah yaitu 1.336 kali yang menunjukkan setiap saat kematian lebih cepat pada kelompok tersebut.

Tabel 4. 9 Hubungan antara tipe histopatologi dengan kesintasan

Variabel	Rasio Hazard		Nilai p
	Nilai B	Exp. B	
Histopatologi			
WHO tipe I	0.868	2.381	
WHO tipe II	0.261	1.298	
WHO tipe III			0.024**

Keterangan : Nilai p berdasarkan analisis Cox Regresi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda * menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik

Untuk mengetahui hubungan tipe histopatologi dan kesintasan, berdasarkan hasil analisis statistika diketahui nilai p sebesar 0.024 (nilai $p < 0,05$), artinya signifikan atau bermakna secara statistik. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan secara statistika antara variabel histopatologi terhadap kesintasan berdasarkan kelompok hidup dan mati. Pada WHO tipe I mempunyai nilai rasio hazard paling tinggi yaitu 2.381 yang menunjukkan bahwa WHO tipe I setiap saat kematian lebih cepat dibandingkan dengan WHO tipe III.

Tabel 4. 10 Hubungan antara stadium dengan kesintasan

Variabel	Rasio Hazard		Nilai p
	Nilai B	Exp. B	
Stadium			
Stadium I			0.0001**
Stadium II	6.231	508.216	

Stadium III	6.589	727.248
Stadium IVA	7.302	1483.919
Stadium IVB	7.781	2393.697
Stadium IVC	8.066	3183.926

Keterangan : Nilai p berdasarkan analisis Cox Regresi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda * menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik

Untuk mengetahui hubungan antara stadium dengan kesintasan, berdasarkan hasil analisis statistika diketahui nilai p sebesar 0.0001 (nilai $p < 0,05$), artinya signifikan atau bermakna secara statistik. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan secara statistika antara variabel stadium terhadap kesintasan berdasarkan kelompok hidup dan mati. Pada stadium I mempunyai kesintasan yang lebih baik. Berdasarkan nilai rasio hazard, stadium IVC mempunyai nilai yang paling tinggi yaitu 3183.926 kali dimana setiap saat kematian lebih cepat pada stadium IVC.

Tabel 4. 11 Hubungan antara terapi dengan kesintasan

Variabel	Rasio Hazard		Nilai p
	Nilai B	Exp. B	
Terapi			
Radioterapi			0.003**
Kemoiradiasi	1.016	2.761	

Keterangan : Nilai p berdasarkan analisis Cox Regresi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda * menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik

Untuk mengetahui hubungan antara terapi dengan kesintasan, berdasarkan hasil analisis statistika dengan menggunakan uji statistik diketahui nilai p sebesar 0.003 (nilai $p < 0,05$), artinya signifikan atau bermakna secara statistik. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan secara statistika antara variabel terapi terhadap kesintasan berdasarkan kelompok hidup dan mati. Pada penderita KNF yang dilakukan radioterapi mempunyai kesintasan yang lebih baik dibandingkan dengan kemoradiasi. Berdasarkan rasio hazard terapi kemoradiasi mempunyai nilai sebesar 2.761 kali yang menunjukkan bahwa setiap saat kematian lebih cepat dibandingkan pada pasien dengan terapi radioterapi.

Tabel 4. 12 Hubungan antara respons terapi dengan kesintasan

Variabel	Rasio Hazard		Nilai p
	Nilai B	Exp.B	
Respons			
Rekuren	-2.517	0.081	
Residif	1.965	7.137	
Komplit			0.111

Keterangan : Nilai p berdasarkan analisis Cox Regresi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda * menunjukkan *p value* $< 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statisti

Untuk mengetahui hubungan antara respons terapi KNF dengan kesintasan, berdasarkan hasil analisis statistika diketahui nilai p sebesar 0.111 (nilai $p > 0,05$), artinya tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik. Hal tersebut

menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistika antara variabel respons penderita KNF terhadap kesintasan berdasarkan kelompok hidup dan mati. Berdasarkan rasio hazard pada kategori residif mempunyai nilai sebesar 7.137 kali yang menunjukkan setiap saat kematian lebih cepat dibandingkan dengan respons kompliit.

4.1.2 Hubungan antara variabel bebas terhadap kesintasan menggunakan analisis Cox Regresi.

Tabel 4. 13 Analisis multivariat antara variabel bebas dengan kesintasan

Variabel	nilai rasio hazard	IK 95%		nilai p
		batas atas	batas bawah	
< 20 tahun				.000
20 - 29 tahun	2.414	0.282	20.694	.421
30 – 39 tahun	2.587	0.340	19.688	.359
40 – 59 tahun	4.980	0.688	36.059	.112
> 50 tahun	8.788	1.218	63.395	.031
Terapi	2.850	1.448	5.610	.002

Keterangan : Nilai p berdasarkan analisis Cox Regresi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda * menunjukkan $p \text{ value} < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik

Pada analisis multivariat dalam penelitian ini dapat dilakukan untuk menilai besarnya hubungan antara variabel dengan kesintasan 5 tahun dimana nilai p pada masing-masing variabel kurang dari 0,05 ($p < 0,05$) maka dikatakan signifikan

atau bermakna secara statistika. Pada langkah kedua analisis multivariat akan melihat pengaruh masing-masing variabel dengan melihat rasio hazard. Berdasarkan analisis ini dapat dijelaskan bahwa variabel yang paling mempengaruhi kesintasan penderita KNF berdasarkan urutan kekuatan rasio hazard adalah kategori usia dan terapi dengan IK 95%.

4.2 Pembahasan

Tabel 4.2 menjelaskan variabel usia pasien yang dominan adalah kelompok usia lebih dari 50 tahun, yaitu sebanyak 89 orang. Hasil yang sama dilaporkan oleh Putri di Bandung mengenai karakteristik penderita karsinoma nasofaring di departement Ilmu Kesehatan THT-KL FKUP/ RSHS pada periode 2006 – 2010 bahwa insidensi KNF lebih banyak pada usia 50 – 59 tahun. Penelitian yang dilakukan oleh Heng dkk, melaporkan prevalensi pada KNF terbanyak pada usia 40 – 59 tahun.⁵² Semua penelitian tersebut menunjukkan paparan pertama bahan karsinogenik sampai timbulnya kanker memerlukan waktu yang lama.^{4,5}

Berdasarkan variabel jenis kelamin, laki-laki lebih banyak menderita KNF daripada wanita yaitu masing-masing berjumlah 148 orang (68,8%) dan 67 orang (31,2%). Hasil yang sama dengan penelitian yang dilaporkan oleh El-Sherbieny dkk yaitu perbandingan antara laki-laki dan wanita 2-3:1.⁹ Penelitian Liu dkk mendapatkan laki-laki lebih banyak dibandingkan wanita yaitu 70 orang (84%) dan 13 orang (16%).⁴¹ Xiao dkk melaporkan laki-laki lebih banyak terdiagnosis KNF dibandingkan wanita, masing-masing berjumlah 213 orang (71,2%) dan 86 orang (28,8%).⁵³ Semua penelitian tersebut terjadi karena gaya hidup laki-laki

berbeda dengan wanita, seperti kebiasaan merokok dimana jumlah perokok pada laki-laki lebih banyak dibandingkan wanita.^{4,5}

Berdasarkan variabel ras yang dominan yaitu ras Deutro Melayu lebih banyak dibandingkan ras Melayu dan Mongoloid, masing-masing berjumlah 192 (89,3%), 12 (5,6%) dan 11 orang (5,1%). Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang dilaporkan oleh Adham dkk bahwa ras Deutro Melayu lebih dominan dibandingkan ras Mongoloid yaitu sebanyak 145 orang yang terdiri dari suku Jawa, Sunda, dan Betawi.⁴ Hasil berbeda pada penelitian yang dilaporkan oleh Lin dkk bahwa KNF sering terdapat pada ras Mongoloid. Berdasarkan data tersebut dapat diketahui bahwa KNF merupakan masalah multi-etnis/ ras di seluruh negara. Faktor genetik dan lingkungan lebih berkontribusi untuk berkembangnya suatu keganasan pada semua jenis ras yang ada, misalnya pada ras Mongoloid yang bermigrasi masih mempertahankan tingkat insidensi yang tinggi di generasi berikutnya. Data yang didapat menunjukkan bahwa penyakit KNF di negara Indonesia tidak mengikuti demografi negara China, dan tampaknya tidak dipengaruhi oleh genetika Mongoloid walaupun populasi dari negara China bermigrasi ke Bandung dan sekitarnya.⁴ Distribusi ras/etnis dan geografis dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan sifat genetik berkontribusi untuk berkembangnya keganasan ini. Hal ini dapat dilihat dari penelitian di Cina bahwa KNF cenderung teragregasi dalam suatu keluarga di Canton, Provinsi Guangdong, Cina, dengan tidak adanya keganasan lain, tetapi mempunyai riwayat tumor ganas di nasofaring dalam keluarga.^{1,3,22,27}

Berdasarkan variabel pekerjaan, karyawan swasta terbanyak yaitu berjumlah 108 orang (50,2%). Hal tersebut sesuai dengan penelitian Yu dkk, yang mengatakan bahwa hubungan KNF dengan pekerja industri yang terpapar bahan karsinogenik.⁵⁴ Hal ini disebabkan karena stimulasi dan peradangan kronis pada saluran nafas, mengurangi proses pembersihan mukosiliar, dan perubahan sel epitel setelah pengendapan bahan karsinogenik di nasofaring dapat meningkatkan risiko terjadinya KNF.¹

Berdasarkan variabel tingkat pendidikan penderita KNF yang dominan adalah tingkat pendidikan rendah yaitu SD sebanyak 100 orang (46,5%). Hasil yang sama seperti penelitian Putri, bahwa tingkat pendidikan penderita KNF yang terbanyak adalah SD sebanyak 259 orang (52,5%).⁵ Kemudian pada golongan sosioekonomi dengan berpendapatan rendah merupakan variabel yang dominan sebanyak 79 orang (36,8%). Hasil ini sama seperti penelitian yang dilaporkan oleh Putri yaitu tingkat sosioekonomi berpendapatan rendah berhubungan dengan tingkat kejadian KNF. Pada tingkat sosioekonomi yang rendah biasanya tinggal atau bekerja pada lingkungan yang sering terpapar bahan karsinogenik.⁵ Salomons dkk melaporkan bahwa tingkat sosioekonomi selalu berhubungan dengan pendidikan dan pekerjaan, apabila tingkat sosioekonomi dan tingkat intelektualitas yang rendah akan terjadi keterlambatan dalam pencegahan, deteksi secara dini tanda dan gejala KNF.^{5,55}

Jenis histopatologi yang paling banyak ditemukan adalah WHO tipe III yaitu karsinoma tidak berdiferensiasi sebanyak 183 orang (85,2%) dibandingkan WHO tipe I dan II. Hasil tersebut sesuai dengan Adham dkk yang melaporkan WHO tipe

III ditemukan sekitar 85% sedangkan WHO tipe II ditemukan sekitar 2,3 %.⁴ Penelitian El-Sherbieny dkk yang melaporkan bahwa WHO tipe III lebih dominan dibandingkan WHO tipe II, masing-masing berjumlah 106 orang (67%) dan 53 orang (33%).⁹ Penelitian Xiao dkk mendapatkan hasil WHO tipe III terbanyak dibandingkan WHO tipe I dan II, masing-masing berjumlah 185 orang (86,9%), 25 orang (11,7%), 3 orang (1,4%).⁵³ Semua penelitian ini disebabkan karena WHO tipe III terbanyak di Asia Tenggara dan di negara lain dengan insidensi KNF yang tinggi, selain itu karsinoma tidak berdiferensiasi berhubungan erat dengan VEB dan didapatkan tingginya ekspresi p53 yang berhubungan dengan tingginya proliferasi sel tumor.^{4,18,30}

Penderita KNF dengan stadium IVB terbanyak yaitu 84 orang (39%) dibandingkan dengan stadium I, II, III, IVA dan IVC masing-masing berjumlah 1 (0,5%), 25 (11,6%), 58 (27%), 41 (19,1%) dan 6 orang (2,8%). Hasil ini sesuai dengan penelitian Adham dkk bahwa kasus KNF stadium lanjut lebih banyak dibandingkan stadium awal, yaitu 40 kasus dan 8 kasus.⁴ Liu dkk melaporkan stadium IV terbanyak yaitu 32 orang (39%) dibandingkan stadium I, II, III masing-masing berjumlah 6 orang (7%), 25 orang (30%), 20 orang (24%).⁴¹ Semua penelitian yang ada menunjukkan bahwa penderita KNF selalu datang pada stadium lanjut, hal ini disebabkan karena tidak memadai pelayanan kesehatan, keterlambatan penderita KNF datang ke rumah sakit karena kurangnya ilmu pengetahuan, keterlambatan dalam deteksi secara dini gejala awal KNF walaupun oleh dokter ahli karena KNF mempunyai gejala klinis yang tidak khas,

mirip dengan infeksi saluran nafas atas dan pada pemeriksaan endoskopi ditemukan gambaran menyerupai normal pada submukosa di nasofaring.^{54,56}

Sebagian besar pada penderita KNF pada penelitian ini diberikan terapi kombinasi radioterapi dan kemoterapi yaitu 190 orang (88,4%), dan dari keseluruhan terapi yang mendapatkan respons komplit sebanyak 213 orang (99%). Penelitian Aribas dkk, melaporkan penderita KNF yang dilakukan terapi kombinasi radioterapi dan kemoterapi terbanyak sekitar 175 orang dibandingkan radioterapi saja, yang mendapatkan respons komplit sebanyak 217 orang.⁶ Al-Sarraf melaporkan terapi KNF dengan kombinasi radioterapi dan kemoterapi menghasilkan respons komplit sebanyak 89%.⁵⁵ Hal ini disebabkan karena KNF bersifat kemosensitif dan radiosensitif. Radiosensitivitas sel tumor tergantung dari beberapa faktor, yaitu diferensiasi sel dan siklus proliferasi sel yang diketahui mempunyai peran dalam mempengaruhi efek radiasi pada sel dalam fase Gap 2 (G2) dan mitosis (M).^{6,10,57} Keberhasilan kemoterapi tergantung dari besarnya tumor, persentase sel tumor yang responsif terhadap kemoterapi.^{1,7,40}

Tabel 4.3 menjelaskan hubungan antara usia dengan kesintasan menggunakan uji statistik diketahui nilai p sebesar 0.0001 (nilai $p < 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan secara statistika antara variabel kategori usia terhadap kesintasan berdasarkan kelompok hidup dan mati. Pada pada usia diatas 50 tahun mempunyai kesintasan yang lebih buruk dibandingkan dengan kategori usia lainnya. Nilai rasio hazard sebesar 7.724 menunjukkan setiap saat kematian lebih cepat pada kategori usia diatas 50 tahun. Hasil ini sama dengan penelitian Burt dkk yang melaporkan bahwa usia

merupakan variabel independen yang signifikan mempengaruhi kesintasan, dimana nilai $p < 0.001$. Ou dkk meneliti pada 2.436 penderita KNF dengan hasil bahwa pada usia lebih muda mempunyai kesintasan yang lebih baik secara statistik nilai $p < 0.0001$.⁵⁷ Semua hasil penelitian tersebut disebabkan karena usia berhubungan dengan proses karsinogenesis yang terdiri dari beberapa mekanisme yaitu akumulasi sel pada jaringan pada proses karsinogenesis terjadi pada stadium lanjut serta terjadi perubahan hemostasis, sistem imunitas juga endokrin. Usia lanjut dapat disertai penyakit penyerta contohnya diabetes, hipertensi, infark miokard yang dapat memperburuk keadaan umumnya sehingga berpengaruh terhadap terapi yang akan dilakukan dan cenderung terdapat kondisi yang memburuk akibat terapi yang diberikan contohnya terjadi nefrotoksisitas, myelosupresi, gangguan elektrolit, diare, mual dan muntah.^{8,53,58}

Tabel 4.4 menjelaskan hubungan antara jenis kelamin dengan kesintasan menggunakan uji statistik diketahui nilai p sebesar 0.545 (nilai $p > 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistika antara variabel jenis kelamin terhadap kesintasan berdasarkan kelompok hidup dan mati. Hasil ini sama seperti penelitian Xiao dkk bahwa jenis kelamin secara statistik tidak signifikan berhubungan dengan kesintasan.⁵³ Lee dkk, melaporkan bahwa kesintasan penderita KNF di China tidak berhubungan dengan jenis kelamin tetapi hal ini belum diketahui penyebabnya sehingga memerlukan penelitian lebih lanjut.^{9,52} Berdasarkan nilai rasio hazard sebesar 1.113 menunjukkan bahwa setiap saat kematian lebih cepat pada kelompok jenis kelamin laki-laki dibandingkan dengan jenis kelamin wanita. Penelitian Xiao dkk,

melaporkan bahwa kematian lebih cepat pada laki-laki, hal ini disebabkan selain karena genetik juga berhubungan dengan *Vascular Endothelial Growth Factor* – 2578 (VEGF). Nasr pada tahun 2008 melaporkan bahwa pada laki-laki penderita KNF lebih berisiko tinggi dibandingkan wanita karena membawa genotip VEGF – 2578 alel C, yang berpotensi pada proses angiogenesis dan proses inflamasi KNF. Masberg dkk meneliti penyebab kematian lebih cepat pada laki-laki penderita KNF, kemungkinan karena adanya pengaruh hormon androgen yang mengakibatkan meningkatnya proliferasi sel pada proses tumorigenesis. Hal ini masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan jenis kelamin dengan polimorfisme genotip.⁵³

Tabel 4.5 menjelaskan hubungan antara ras dengan kesintasan menggunakan uji statistik diketahui nilai p sebesar 0.701 (nilai $p > 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistika antara variabel ras terhadap kesintasan berdasarkan kelompok hidup dan mati. Hasil ini sama seperti penelitian Adham dkk bahwa ras tidak mempengaruhi kesintasan penderita KNF.⁴ Berdasarkan evaluasi data *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) didapatkan hasil ras tidak mempengaruhi kesintasan 5 tahun. Hal ini dapat disimpulkan bahwa ras dapat mempengaruhi kesintasan apabila dikaitkan dengan tingkat sosioekonomi, faktor genetik, dan lingkungan dalam berkembangnya suatu keganasan sehingga ras/ etnik berbeda di setiap negara dan merupakan variabel dependen pada faktor prognosis KNF.^{4,59} Perbedaan proporsi kategori ras berdasarkan nilai rasio hazard menunjukkan

bahwa ras Melayu kematian lebih cepat 1.500 kali dibandingkan dengan ras lainnya.

Tabel 4.6 menjelaskan hubungan antara pekerjaan dengan kesintasan menggunakan uji statistik diketahui nilai p sebesar 0.160 (nilai $p > 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistika antara variabel kategori pekerjaan terhadap kesintasan berdasarkan kelompok hidup dan mati. Nilai rasio hazard paling tinggi pada kategori pekerjaan PNS sebesar 7.020 kali yang menunjukkan setiap saat kematian lebih cepat pada kelompok PNS. Hasil yang berbeda dilaporkan oleh Yu dkk, KNF meningkat pada pekerja industri akibat sering terpaparnya bahan *formaldehyde* dan serbuk kayu. Pekerjaan merupakan variabel dependen pada faktor prognosis KNF. Faktor ini dapat berhubungan dengan faktor kebiasaan dan lingkungan. Faktor-faktor tersebut misalnya merokok, makan ikan asin, pemakaian kayu bakar, dan asap obat nyamuk. Faktor lingkungan yang buruk, baik di rumah maupun di tempat kerja dengan ventilasi yang kurang akan menambah besarnya risiko.^{1,7,54}

Tabel 4.7 menjelaskan hubungan antara pendidikan dengan kesintasan menggunakan uji statistik diketahui nilai p sebesar 0.026 (nilai $p < 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan secara statistika antara variabel pendidikan terhadap kesintasan berdasarkan kelompok hidup dan mati. Pendidikan yang lebih tinggi mempunyai kesintasan yang lebih baik. Nilai rasio hazard pada kategori pendidikan SD paling tinggi yaitu 1.491 kali yang menunjukkan setiap saat kematian lebih cepat pada kelompok pendidikan SD. Hasil yang sama seperti penelitian Putri bahwa tingkat pendidikan penderita KNF

yang terbanyak adalah SD sebanyak 259 orang (52,5%), sehingga akibat tingkat intelegualitas yang rendah penderita tidak mengetahui gejala dini KNF sehingga terjadi keterlambatan dalam pengobatan.⁵

Tabel 4.8 menjelaskan hubungan antara sosioekonomi dengan kesintasan menggunakan uji statistik diketahui nilai p sebesar 0.688 (nilai $p > 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistika antara variabel sosioekonomi terhadap kesintasan berdasarkan kelompok hidup dan mati. Penelitian Chu dkk, mendapatkan hasil yang serupa yaitu tidak terdapat hubungan antara sosioekonomi terhadap kesintasan KNF.⁶⁰ Berdasarkan nilai rasio hazard paling tinggi pada golongan berpendapatan sangat rendah yaitu 1.336 kali yang menunjukkan setiap saat kematian lebih cepat pada kelompok tersebut. Chu dkk melaporkan bahwa golongan berpendapatan sangat rendah berhubungan dengan keterlambatan penderita KNF datang ke rumah sakit yang mengakibatkan keterlambatan dalam penanganan sehingga diperlukan usaha untuk memberikan informasi mengenai suatu penyakit bagi tingkat sosioekonomi yang sangat rendah.⁶⁰

Tabel 4.9 menjelaskan hubungan tipe histopatologi dengan kesintasan menggunakan uji statistik diketahui nilai p sebesar 0.024 (nilai $p < 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan secara statistika antara variabel histopatologi terhadap kesintasan berdasarkan kelompok hidup dan mati. Pada WHO tipe I mempunyai nilai rasio hazard paling tinggi yaitu 2.381 yang menunjukkan bahwa WHO tipe I setiap saat kematian lebih cepat dibandingkan dengan WHO tipe 3. Hasil sama seperti penelitian Thompson dkk

bahwa karsinoma sel skuamosa berkeratin mempunyai kesintasan lebih buruk (20%-40%) dibandingkan karsinoma tidak berdiferensiasi (65%). Reddy dkk melaporkan WHO tipe I secara signifikan mempengaruhi kesintasan 5 tahun (nilai $p = 0.001$). Hsu dkk melaporkan 78 kasus KNF dengan WHO tipe I mempunyai kesintasan lebih buruk dibandingkan WHO tipe II dan III. (nilai $p < 0.0000$).⁴⁷ Hal tersebut disebabkan karena karsinoma sel skuamosa berkeratin mempunyai kecenderungan besar dalam pertumbuhan lokal tumor, tidak berhubungan erat dengan VEB, dan bersifat kurang radiosensitif.^{1,4}

Tabel 4.10 menjelaskan hubungan antara stadium dengan kesintasan menggunakan uji statistik diketahui nilai p sebesar 0.0001 (nilai $p < 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan secara statistika antara variabel stadium terhadap kesintasan berdasarkan kelompok hidup dan mati. Pada stadium I mempunyai kesintasan yang lebih baik. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Farius dkk, melaporkan kesintasan 5 tahun pada stadium I lebih baik dibandingkan stadium II, III dan IV yaitu 100%.¹⁰ Liu dkk mendapatkan hasil stadium I dan II mempunyai kesintasan 3 tahun lebih baik dibandingkan stadium III dan IV. Hal ini disebabkan karena kemungkinan metastasis pada penderita KNF dengan stadium awal sangat rendah.⁴¹ Penelitian Chua dkk, yang melaporkan stadium I mempunyai kesintasan 10 tahun lebih baik sebanyak 98%.⁶¹ Berdasarkan nilai rasio hazard, stadium IVC mempunyai nilai yang paling tinggi yaitu 3183.926 kali dimana setiap saat kematian lebih cepat pada stadium IVC. Penelitian klinis menurut Kong mengatakan stadium klinis KNF berhubungan

dengan prognosis. Penderita KNF dengan stadium IVC dimana tumor yang sudah bermetastasis, mempunyai kesintasan kurang 10%.³⁹

Tabel 4.11 menjelaskan hubungan antara terapi dengan kesintasan menggunakan uji statistik diketahui nilai p sebesar 0.003 (nilai $p < 0,05$), artinya signifikan atau bermakna secara statistik. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan secara statistika antara variabel terapi terhadap kesintasan berdasarkan kelompok hidup dan mati. Pada penderita KNF yang dilakukan radioterapi mempunyai kesintasan yang lebih baik dibandingkan dengan kemoradiasi. Kong dkk melaporkan kesintasan 5 tahun penderita KNF yang dilakukan radioterapi mencapai 50%-80%.³⁹ Penelitian Chua dkk, melaporkan 141 orang pada stadium I dan II mendapatkan hasil yang sangat baik, kesintasan 10 tahun mencapai 98%.⁶¹ Berdasarkan rasio hazard terapi kombinasi radioterapi dan kemoterapi mempunyai nilai sebesar 2.761 kali yang menunjukkan bahwa setiap saat kematian lebih cepat dibandingkan pada pasien dengan terapi radioterapi. Terapi pada KNF diberikan dengan tujuan untuk mengurangi progresivitas tumor. Terapi juga berhubungan erat dengan stadium. Radioterapi merupakan modalitas terapi untuk KNF pada stadium awal, sedangkan terapi kombinasi radioterapi dan kemoterapi diberikan pada stadium lanjut. Hasil terapi akan buruk apabila tumor primernya besar, infiltratif, ulseratif, perluasan ke intrakranial, tumor leher yang besar, dan metastasis jauh. Sehingga dapat disimpulkan kesintasan pada penderita KNF dengan terapi kombinasi radioterapi dan kemoterapi akan lebih buruk dibandingkan dengan radioterapi.^{1,39,62}

Tabel 4.12 menjelaskan hubungan antara respons penderita KNF dengan kesintasan menggunakan uji statistik diketahui nilai p sebesar 0.111 (nilai $p > 0,05$), artinya tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik. Hal tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistika antara variabel respons penderita KNF terhadap kesintasan berdasarkan kelompok hidup dan mati. Berdasarkan pengertiannya respons komplit adalah tumor ganas yang sudah menghilang setelah diberi pengobatan dengan penyinaran, respons residif adalah tumor ganas yang tumbuh kembali setelah diangkat atau diberi pengobatan dengan penyinaran, respons rekuren adalah tumor relaps yang telah mencapai remisi komplit dari radioterapi.^{1,19,62} Respons KNF pada stadium awal terhadap radioterapi mendapat respons lengkap dilaporkan sebesar 95%. Lin dkk melaporkan 68 kasus KNF yang dilakukan radioterapi mendapatkan respons komplit. Farias dkk melaporkan terapi kombinasi radioterapi dan kemoterapi pada stadium lanjut mendapatkan respons komplit 89%, kesintasan 5 tahun mencapai 55%. Hong dkk melaporkan pemberian terapi kombinasi radioterapi dan kemoterapi pada penderita KNF dengan respons komplit 89%.^{39,55,61} Berdasarkan rasio hazard pada kategori residif mempunyai nilai sebesar 7.137 kali yang menunjukkan setiap saat kematian lebih cepat dibandingkan dengan respons komplit. Kentjono pada tahun 2003 melaporkan bahwa hasil terapi pada KNF khususnya pada stadium lanjut masih kurang memuaskan. Kekambuhan tumor akan besar apabila dosis terapi yang dilakukan pada penderita KNF kurang, Tumor yang mengalami kekambuhan akan lebih resisten.⁶²

Berdasarkan analisis multivariat dapat dijelaskan bahwa variabel yang paling mempengaruhi kesintasan penderita KNF berdasarkan nilai $p < 0,05$ dan urutan kekuatan rasio hazard adalah kategori usia dan terapi.

Pada penelitian ini terdapat keterbatasan yaitu data dari rekam medis tidak didapatkan penyakit penyerta pada penderita KNF yang dapat memperberat keadaan umumnya seperti diabetes, hipertensi, infark miokard. Keterbatasan lainnya adalah tidak terdapatnya data rekam medis gizi pada penderita KNF yang dapat memberikan dampak peningkatan morbiditas dan mortalitas.^{43,51}

4.3 Uji Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah sebagai berikut :

Hipotesis 1 : Usia penderita KNF mempengaruhi kesintasan.

Hipotesis 2 : Jenis kelamin penderita KNF mempengaruhi kesintasan.

Hipotesis 3 : Ras penderita KNF tidak mempengaruhi kesintasan.

Hipotesis 4 : Tipe histopatologi penderita KNF mempengaruhi kesintasan.

Hipotesis 5 : Stadium klinis penderita KNF mempengaruhi kesintasan

Hipotesis 6 : Terapi penderita KNF mempengaruhi kesintasan

Pengujian :

Berdasarkan analisis Cox Regresi pada tabel 4.3, tabel 4.4, tabel 4.7, tabel 4.9, tabel 4.10, tabel 4.11 didapatkan hasil yang signifikan atau bermakna secara statistik seluruh variabel pada enam tabel tersebut. Hasil tersebut menunjukkan

bahwa usia, jenis kelamin, pendidikan, tipe histopatologi, stadium klinis, dan terapi.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

5.1.1 Simpulan Umum

5.1.1.1 Kesintasan secara keseluruhan dalam 5 tahun penderita KNF :

1. Kesintasan lebih buruk pada usia lebih dari 50 tahun yaitu 0%
2. Kesintasan lebih buruk pada jenis kelamin laki-laki yaitu 32,3%.
3. Kesintasan lebih buruk pada Ras Melayu yaitu 4,6%.
4. Kesintasan lebih buruk pada karyawan swasta yaitu 2,9%.
5. Kesintasan lebih buruk pada pendidikan SD yaitu 15,4%.
6. Kesintasan lebih buruk pada golongan berpendapatan sangat rendah yaitu 9,2%.
7. Kesintasan lebih buruk pada WHO tipe I yaitu 0%.
8. Kesintasan lebih buruk pada stadium IVC yaitu 0%.
9. Kesintasan lebih buruk pada terapi dengan radioterapi yaitu 23,1%.
10. Kesintasan lebih buruk pada residif dan rekuren yaitu 0%.

5.1.1.2 Faktor prognostik yang paling mempengaruhi kesintasan penderita KNF di RSHS yaitu kategori usia dan terapi.

5.1.2 Simpulan Khusus

1. Tabel kehidupan kumulatif penderita KNF pada tahun pertama yaitu 86,9%.

Tahun kedua, kesintasan menjadi 52,9%. Tahun ketiga, kesintasan menurun menjadi 38,9%. Tahun keempat kesintasan menjadi 33,2% dan tahun kelima kesintasan menurun menjadi 30,9%.

2. Karakteristik penderita KNF yang menjadi subjek penelitian :

- 1) Penderita KNF lebih banyak ditemukan pada laki-laki
- 2) Usia penderita KNF terbanyak yaitu diatas 50 tahun
- 3) Penderita KNF dengan ras Deutro Melayu paling dominan
- 4) Distribusi jenis pekerjaan yang terbanyak yaitu karyawan swasta
- 5) Tingkat pendidikan penderita KNF yang terbanyak SD
- 6) Golongan sosioekonomi dengan berpendapatan rendah merupakan variabel yang dominan
- 7) Tipe histopatologi terbanyak yaitu WHO tipe III
- 8) Terapi yang paling banyak dilakukan yaitu terapi kombinasi radioterapi dan kemoterapi.

5.2 Saran

1. Diperlukan penelitian mengenai kesintasan penderita KNF dengan subjek yang lebih banyak.

2. Penderita KNF dilakukan *follow up* dalam jangka waktu 5 tahu

DAFTAR PUSTAKA

1. Wei WI, Chua DT. 2014. Nasopharyngeal cancer. Bailey BJ, Healey GB, Johnson JT, Rosen CA dkk. Head and Neck Surgery-Otolaryngology. Edisi ke-5. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. Hlm:1875-97.
2. Cao SM, Simons MJ, Qian C. 2011. The Prevalence and Prevention of Nasopharyngeal Carcinoma in China. Chinese Journal of Cancer, vol.30:114-9.
3. Jia WH, Luo XY, Zeng YX. 2010. Traditional Cantonese diet and nasopharyngeal carcinoma risk : a large scale case-control study in Guangdong, China. BMC Cancer, 10:446.
4. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo dkk. 2012. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia : epidemiology, incidence, sign, and symptoms at presentation. Chin Journal of Cancer, Vol. 31(4):185-96.
5. Putri EB. 2011. Karakteristik Penderita Karsinoma Nasofaring Di Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL FKUP/RSUP. DR. Hasan Sadikin Bandung Periode Tahun 2006-2010. Skripsi. Universitas Padjadjaran Fakultas Kedokteran, Bandung.
6. Aribas BK, Cetindag F, Ozdogan Z, Dizman A, Demir P, Unlu DN, dkk. 2008. Nasopharyngeal Carcinoma : Prognostic Factors and Treatment Features. Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst., Vol.20: 230-6.
7. Modul Onkologi Karsinoma Nasofaring Perhati-KL. 2008. Edisi I.
8. Lee CC, Huang TT, Lee MS, Su YC, Chou P, Hsiao SH, dkk. 2011. Survival rate in nasopharyngeal carcinoma improved by high caseload volume : a nationwide population-based study in Taiwan. Radiation Oncology, 6:92.
9. El-Sherbieny E, Rashwan H, Lubis SH, Choi VJ. 2011. Prognostic Factors in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma Treated in Hospital Kuala Lumpur. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 12:1739-43.
10. Farias TP, Dias FL, Lima RA, Kligerman J, de Sa GM, Barbosa MM, dkk. 2003. Prognostic Factors and Outcome for Nasopharyngeal Carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, Vol.129: 794-99.

11. El-Husseiny G, Allam A, Khafaga Y, Kandil A, Belal AA, Shalaby L, dkk. 2000. Nasopharyngeal Carcinoma in Children and Adolescents. *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst*, Vol.12: 151-5.
12. U.S Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2007. *Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for The Approval of Cancer Drugs and Biologics*. Hlm: 5-6.
13. Compton C.C. 2012. *Cancer Survival Analysis*. American Joint Committee on Cancer. Hlm: 23-31.
14. Gayatri D. 2005. Mengenal Analisis Ketahanan (Survival Analysis). *Jurnal Keperawatan Indonesia*, Vol.9 No.1:36-40.
15. *Survival Analysis*. 2015. *Research methods-II Multivariate Analysis*. Oxford Journal. Hal: 128-35.
16. Cheng SH, Jian JJ, Tsai ST, Yen KL, Chu N, Chan Y, dkk. 2000. Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotherapy and chemotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*, Vol. 48: 1323-30.
17. Lu X, Wang F, Guo X, Wang L, Zhang B, Xia W, dkk. 2013. Favorable prognosis of female patients with nasopharyngeal carcinoma. *Chinese Journal of Cancer*, Vol 32:283-88.
18. Umar B, Ahmed R. 2014. Nasopharyngeal carcinoma, an analysis of histological subtypes and their association with EBV, a study of 100 cases of Pakistani population. *Asian Journal of Medical Sciences*, Vol 5:16-20.
19. Peng X, Chen SF, Du C, Yang P, Liang SX, Zhang G, dkk. 2013. Clinical features and prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma relapse after primary treatment. *Head and Neck Oncology*. 5(2):21.
20. Thompson L.2007. Update on Nasopharyngeal Carcinoma. *Head and Neck Pathol*, 1:81-86.
21. Yusuf M, Rhomdoni AC, Kentjono AW, Rantam FA. 2014. Ekspresi Protein P53 dan HSP 70 Pada Sel Punca Karsinoma Nasofaring Yang Resisten Terhadap Radioterapi. *ORLI*, Vol.44 No.2: 122-130.
22. Rusdiana, Munir D, Siregar Y. 2006. Hubungan antibodi anti Epstein Barr Virus dengan karsinoma nasofaring pada pasien etnis Batak di Medan. Tesis. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara, Medan.

23. Korcum AF, Ozyar E & Ayhan A. 2006. Epstein Barr Virus genes and nasopharyngeal cancer. *Turkish Journal Of Cancer*. Vol. 36(3): 97-107.
24. Pfeifer GP, Denissenko MF, Oliver M. 2002. Tobacco Smoke Carcinogens, DNA Damage and P53 Mutations in Smooking-Associated Cancers, *Onkogene*. Hlm:7435-51.
25. Bafico A, Grumotalo L, Aaronson SA. 2008. Oncogenes and signal transduction. Dalam Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, Gray JW, Thompson CB, editors. *The Molecular basis of cancer*. 3th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; Hlm:17-30.
26. Kresno SB. 2012. Gen Kerentanan Terhadap Kanker. *Ilmu Dasar Onkologi*. Edisi ke-3. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta. Hlm: 93-97.
27. Zeng MS, Zeng YX. 2010. Pathogenesis and Etiology of Nasopharyngeal Cancer. Dalam *Nasopharyngeal Cancer Multidisiplinary Management*. Spinger. Hlm: 9-25.
28. Mescher AL. 2010. *Junqueira's Basic Histology Text & Atlas*. New York: McGraw-Hill. Edisi ke-12: 298-315.
29. Rosai J. 2011. Respiratory tract : Nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx, larynx and trachea, lung and pleura. Dalam *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Elsevier. Edisi 10. Vol 1:291.
30. Nicholls J, Niedobitek G. 2013. *Histopathological Diagnosis of Nasopharyngeal Carcinoma*. Chapter 2. Hlm:10-20.
31. Dewi YA. 2010. *Karsinoma Nasofaring*. Bandung : Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran, THT-KL.
32. Lin J. 2010. Prognostic Factors in Nasopharyngeal Carcinoma. *Nasopharyngeal Cancer Multidisiplinary Management*. Spinger. Hlm:118.
33. Pfister D, Ang K, Brizel D, Burtness B, Busse P, Caudell J, dkk. 2015. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology in Head and Neck Cancer*. National Comprehensive Cancer Network. Version 2. NCCN.org.
34. Lo S, Lu J. 2010. Natural History, Presenting Symptoms, and Diagnosis of Nasopharyngeal Carcinoma. Dalam *Nasopharyngeal Cancer Multidisiplinary Management*. Spinger. Hlm:41-52.

35. Mendenhall W, Riggs CJ, Cassisi N. Treatment of head and neck cancers. Dalam : DeVita VJ, Hellman S, Rosenberg S, penyunting. *Cancer : Principles and Practice of Oncology*. Edisi ke-7. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins. 2005. Hlm:662-732.
36. Ang K, Milas L, Shiu A. 2003. General principles of radiation therapy for cancer of the head and neck. Philadelphia: Saunders; Hlm:717-45
37. Standar pelayanan radioterapi kanker nasofaring di subbagian Radioterapi RSHS. Bandung : Perhimpunan onkologi radiasi Indonesia. 2002
38. Tian MY, Tian HY, Zeng L, Liu S, Guan Y, Lu XT, dkk. 2014. Prognostik model for survival of local recurrent nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy. *British Journal of Cancer* 110,297-303.
39. Kong F, Cai B, Chen X, Zhang J, Wang Y. 2013. Prognostic factors for survival of patients with nasopharyngeal carcinoma following conventional fractionation radiotherapy. *Experimental and Theurapeutic Medicine* 6:57-60.
40. Gourin CG, Forastiere AA. 2015. Chemoradiation. Dalam Bailey BJ, Healey GB, Johnson JT, Rosen CA dkk, penyunting. *Head and neck surgery-otolaryngology*. Edisi ke-5. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. Hlm: 1692-93.
41. Liu M, Hsieh C, Chang T, Lin J, Huang C, Wang A. 2003. Prognostic Factors Affecting the Outcome of Nasopharyngeal Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*; 33(10)501-508.
42. Argiles JM, Oliván M, Busquets S, Lopez S. 2010. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. *J Cancer Man Res*. 2:27-38.
43. Wittenar JH, Dijkstra PU, Vissink A, Van Oort RP, Rodenberg J. 2007. Critical weight loss in head and neck cancer-prevalence and risk factors at diagnosis: an explorative study. *J. Support Care Cancer*. 15:1045-50.
44. Driscoll JJ, Rixe O. 2009. Overall Survival: Skill The Gold Standard Why Overall Survival Remains The Definitive Endpoint In Cancer Clinical Trials. *The Cancer Journal*. Vol 15: 401-405.
45. Sastroasmoro S, Firmansyah A, Said M, Akib A, Siregar SP. 2011. Analisis Kesintasan (Survival Analysis). Dalam *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Hlm: 245-63.

46. Life-Table Analysis. Chapter 570. NCCS Statistical Software. Hlm: 570-1 – 19. diunduh 10 Februari 2015. Tersedia dari http://nccs.wpengine.netdna-cdn.com/wp-content/themes/nccs/pdf/Procedure/NCCS/LifeTable_Analysis.pdf
47. Dahlan S. 2009. Dasar-dasar Teoritis. Dalam Analisis Survival. Hlm: 1-50.
48. Prinja S, Gupta N, Verma R. 2010. Censoring in Clinical Trials : Review of Survival Analysis Techniques. Indian Journal of Community Medicine. 35(2): 217-21.
49. Sari N. 2011. Bab II : Analisis Kesintasan. Tesis. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan.
50. Budhiati. 2011. Hubungan Antara Kondisi Sosial Ekonomi, Tingkat Pendidikan Dan Pengetahuan Tentang Pengelolaan Lingkungan Dengan Perilaku Hidup Sehat Masyarakat Di Kota Surakarta. Jurnal EKOSAINS. Vol.III. No 2:52-59
51. Klasifikasi Status Sosial Ekonomi. Bab II. Hlm: 8-25. diunduh 11 Juni 2015. Tersedia dari <http://digilib.unimed.ac.id/public/UNIMED-Undergraduate-22748-BAB2011.pdf>
52. Ching Lin J. 2010. Prognostic Factors in Nasopharyngeal Cancer. Multidisciplinary Management. Springer. Hlm: 95-136.
53. Xiao G, Cao Y, Qiu X, Wang W, Wang Y. 2013. Influence of gender and age on the survival of patients with nasopharyngeal carcinoma. BMC Cancer 13:226.
54. Munir D. 2006. Beberapa Aspek Karsinoma Nasofaring pada Suku Batak di Medan dan Sekitarnya. Majalah Kedokteran Nusantara Vol.39 No.3:221-224.
55. Salomons J, Qian H, Holowaty E, Mackillop WJ. 2006. Associations Between Socioeconomic Status and Cancer Survival: Choice of SES Indicator May Affect Results. AEP Vol.16, No.7: 521-528.
56. Abdullah B, Alias A, Hassan S. 2009. Challenges in the Management of Nasopharyngeal Carcinoma: A Review. Malaysian Journal of Medical Sciences, Vol. 16, No.4: 50-54.
57. Wee J. 2010. Concurrent Chemotherapy-Enhanced Radiation: Trials and Conclusions. Multidisciplinary Management. Springer. Hlm: 167-181.
58. Anisimov VN. 2003. The relationship between aging and carcinogenesis: a critical appraisal. Elsevier. Hlm: 277-304.

59. Sun L, Li C, Huang E, Vaughan T. 2007. Survival Differences by Race in Nasopharyngeal Carcinoma. *American Journal of Epidemiology*, Vol.165, No.3:271-278.
60. Chu K, Shema S, Wu S, Gomez S, Chang E, Le Q. 2011. Head and Neck Cancer-Specific Survival Based on Socioeconomic Status in Asians and Pacific Islanders. *Hlm: 1935-1944*.
61. Ove R, Allison R, Lu J. 2010. Early Stage Nasopharyngeal Cancer: A Highly Curative Disease with Radiation Therapy. *Multidisplinary Management*. Spinger. *Hlm: 137-147*.
62. Kentjono W. 2003. Perkembangan Terkini Penatalaksanaan Karsinoma Nasofaring. *Majalah Kedokteran Tropis Indonesia*. Vol.14, No.2:1-39.