

Laporan Penelitian**Respon neoadjuvant chemotherapy platinum based pada penderita karsinoma nasofaring di RSUP Dr. Kariadi Semarang****Dwi Marliyawati, Dwi Antono, Willy Yusmawan**Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang**ABSTRAK**

Latar belakang: Kemoradiasi meningkatkan *survival rate* pada karsinoma nasofaring (KNF) stadium lanjut. Waktu tunggu radioterapi lebih dari 2 bulan dan keterbatasan alat radiasi mengakibatkan *neoadjuvant chemotherapy (NAC) platinum-based* menjadi pilihan. **Tujuan:** Untuk mengetahui respon *NAC platinum-based* pada KNF. **Metode:** Penelitian *cohort retrospective* menggunakan rekam medis di RSUP Dr Kariadi Semarang 2007-2012. Sampel dibagi 2 kelompok: NAC 3 siklus dan lebih dari 3 siklus. Hubungan jumlah siklus dengan respon terapi pada tumor primer nasofaring dan kelenjar limfe leher diuji dengan *chi square*. Penilaian respon terdiri dari respon positif (*complete response (CR), partial response (PR)*), respon negatif (*stable disease (SD)* dan *progressive disease (PD)*). **Hasil:** Dari 97 sampel, 46 mendapat 3 siklus dan 51 lebih dari 3 siklus. Respon positif kelenjar limfe leher pada kelompok 3 siklus sebesar 67,4% (CR 30,5% dan PR 36,9%) dan tumor primer sebesar 50% (CR 11,9% dan PR 38,1%), sedangkan respon positif kelenjar limfe leher pada kelompok lebih dari 3 siklus sebesar 78,4% (CR 56,8% dan PR 21,6%) dan tumor primer sebesar 62,5% (CR 23,9% dan PR 38,6%). Terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah siklus dengan respon tumor primer ($p=0,021$). Penderita yang tidak mengalami penundaan terapi berpengaruh 4,6 kali lebih besar menyebabkan respon positif dibandingkan dengan yang mengalami penundaan. Jumlah siklus lebih dari 3 berpengaruh 2,8 kali lebih besar menyebabkan respon positif dibandingkan 3 siklus. **Kesimpulan:** Pemberian *NAC platinum-based* lebih dari 3 siklus mempunyai respon lebih baik daripada 3 siklus. Faktor penundaan berpengaruh lebih besar terhadap respon dibandingkan jumlah siklus.

Kata kunci: *Neoadjuvant chemotherapy platinum-based*, respon terapi, karsinoma nasofaring.

ABSTRACT

Background: Chemoradiation increased survival rate in advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC). Two months period of waiting for radiation schedule and limited radiation device had made NAC platinum-based as a chosen treatment. **Objective:** Evaluate NAC platinum-based response in NPC. **Methods:** Cohort retrospective study using medical record in Dr Kariadi Hospital from 2007-2012. Samples divided into 2 groups: 3 cycles of NAC and more than 3. Chi square test was used to evaluate the correlation between number of cycles and treatment response to primary tumour and regional lymph node (positive response: complete response (CR) and partial response (PR) and negative response: stable disease (SD) and progressive disease (PD)). **Results:** There were 97 samples, 46 had 3 cycles and 51 had more than 3. Positive response on regional lymph nodes were 67,4% (CR 30,5% and PR 36,9%) and on primary tumour were 50% (CR 11,9% and PR 38,1%) in 3 cycles group. Positive response on regional lymph nodes were 78,4% (CR 56,8% and PR 21,6%) and on primary tumour were 62,5% (CR 23,9% and PR 38,6%) in more than 3 cycles group. There were significant correlation between number of cycles and the response of primary tumour ($p=0,021$). Patients without delayed treatment had 4,6 times more positive response than delayed treatment. NAC more than 3 cycles had 2,8 times more positive response than 3 cycles. **Conclusion:** NAC platinum-based more than 3 cycles had better response than 3 cycles. The delayed treatment factor had bigger influence to response than number of cycles.

Key words: *Neoadjuvant chemotherapy platinum-based, therapy response, nasopharyngeal carcinoma.*

Alamat korespondensi: Dwi Marliyawati, e-mail: she_114@yahoo.com. Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro RSUP Dr. Kariadi Jl. Dr. Sutomo 16 Semarang, 50231.

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan keganasan yang paling sering ditemukan di kawasan Asia.¹ KNF menempati urutan ke empat tumor ganas yang dijumpai di Indonesia dengan angka kejadian yang dilaporkan sebesar 4,7 per 100.000 penduduk per tahun, sedangkan di bidang THT Bedah Kepala dan Leher, melingkupi hampir 60% dari angka kejadian tumor ganas kepala leher.² Kejadian KNF di RSUP Dr.Kariadi Semarang dilaporkan sebanyak 127 kasus baru pada tahun 2000-2002 dan meningkat pada periode tahun 2002-2004 menjadi 455 kasus baru atau sebesar 3,6 kali dibanding periode sebelumnya.³

KNF dapat mengenai semua golongan umur. Di Departemen THT-KL RSUP Dr Kariadi tahun 2006-2007 didapatkan rerata umur adalah 40 tahun dengan perbandingan laki-laki dan perempuan sebesar 1,9:1.⁴

Diagnosis dini KNF menentukan prognosis penderita. Hal ini sukar dicapai karena stadium dini dapat asimtomatik. Stadium lanjut (stadium III dan IV) ditemukan sekitar lebih dari 80%.^{4,5}

Radioterapi merupakan modalitas terapi primer pada KNF dan efektif pada stadium awal, namun kurang efektif pada stadium lanjut dengan angka *survival rate* selama 5 tahun hanya mencapai 40%.⁶ Penambahan kemoterapi dapat meningkatkan *survival rate* sekitar 35-40% dibandingkan radioterapi saja.⁶⁻⁸

Modalitas terapi kemoradiasi *concurrent* dilanjutkan kemoterapi *adjuvant* dengan cisplatin-5FU digunakan sebagai terapi standar untuk KNF stadium lanjut.^{9,10} Keberhasilan *concurrent* belum cukup memuaskan, karena kepatuhan terapi yang rendah.¹¹

Penderita KNF stadium lanjut dengan keterlibatan kelenjar limfe leher yang berukuran besar memerlukan kemoterapi induksi 2-3 siklus agar daya tembus sinar radiasi menjadi optimal.¹² Angka *overall survival rate* selama 5 tahun pada pemberian *Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) platinum-based* dilanjutkan radioterapi (61,9%) didapatkan lebih baik dibandingkan radioterapi (58,1%) dan *Disease-specific survival rate* (63,5%) yang juga lebih baik (58,1%) ($p=0,029$).¹³

Penggunaan IMRT (*Intensity-modulated Radiotherapy*) merupakan teknik radioterapi yang mempunyai daya tembus ke tumor lebih dalam dan efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan Cobalt 60.¹⁴ *Overall survival rate* 3 tahun pada pemberian *NAC* dilanjutkan radioterapi dengan IMRT mencapai hasil 94,1% signifikan dibandingkan dengan kemoradiasi *concurrent*.^{5,15} Hasil 94,1% signifikan dibandingkan dengan kemoradiasi *concurrent*.^{5,15} Golongan platinum merupakan pilihan utama obat kemoterapi pada KNF. Toksisitas kombinasi tidak tumpang-tindih dengan radioterapi.⁶ *NAC platinum-based* 3 siklus menunjukkan respon objektif mencapai 80%.¹⁶

Radioterapi di RSUP Dr.Kariadi Semarang seringkali tidak optimal karena keterbatasan alat. Rata-rata waktu tunggu penjadwalan radioterapi pada tahun 2012 adalah 6,8 bulan setelah terdiagnosis. Alat radioterapi yang tersedia hanya satu dengan jenis Cobalt 60. Pilihan *concurrent chemo-radiotherapy* mengalami kendala dalam prosedural perawatan dan menjadi tidak efektif. Penderita KNF yang berobat di RSUP Dr Kariadi terbanyak dengan stadium lanjut. Oleh karena itu pemberian NAC menjadi alternatif terapi.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui respon NAC *platinum-based* pada penderita KNF di RSUP Dr.Kariadi Semarang.

METODE

Penelitian ini merupakan kohort retrospektif dengan menggunakan data rekam medis penderita KNF tahun 2007-2012 di RSUP Dr Kariadi Semarang. Variabel yang dinilai adalah respon NAC *platinum-based* pada 3 siklus dan lebih dari 3 siklus.

Kriteria inklusi adalah penderita KNF usia 18-70 tahun, stadium 3 dan 4, WHO 1 dan 2, ECOG 1 atau 2, data rekam medis lengkap dan mendapat NAC *platinum-based*. Penderita dieksklusi bila rekuren, disertai penyakit kronis lain, dan terjadi penggantian regimen.

Diagnosis ditegakkan dengan biopsi nasofaring dan pemeriksaan histopatologi. Penentuan stadium berdasarkan pemeriksaan CT Scan nasofaring dengan kontras, X-foto toraks dan USG abdomen.

Penilaian respon dilakukan 1 bulan setelah mendapatkan siklus kemoterapi terakhir sebelum radioterapi. Respon dinilai pada penderita KNF yang mendapat kemoterapi 3 siklus dan lebih dari 3 siklus. Respon pada tumor primer nasofaring dan kelenjar limfe leher dinilai berdasarkan nasofaringoskopi dan pemeriksaan fisik kelenjar limfe leher. Interpretasi hasil nasofaringoskopi dilakukan oleh pengamat yang sama. Pengukuran pembesaran kelenjar limfe leher menggunakan alat ukur yang sama dengan satuan sentimeter pada setiap pasien sebelum diberikan terapi dan tercatat pada data rekam medis.

Penilaian respon menurut WHO meliputi 4 kriteria yaitu (1) *complete response* (CR), bila massa menghilang sama sekali (100%), (2) *partial response* (PR), bila pengecilan lebih dari 50%, (3) *stabil disease* (SD) atau tidak ada respon, bila pengecilan kurang dari 25% atau menetap dan (4) *progresif disease* (PD), bila massa semakin besar > 25% atau timbul lesi baru.¹⁷ Pada penelitian ini respon dikelompokkan menjadi dua yaitu respon positif (CR atau PR) dan respon negatif (SD atau PD).

Data yang diperoleh dari pengamatan dicatat dalam formulir penelitian dan hasilnya disajikan dalam bentuk tabel. Hipotesis penelitian dianalisis menggunakan uji statistik untuk mengetahui pengaruh jumlah siklus NAC *platinum-based* terhadap respon tumor primer nasofaring dan kelenjar limfe leher dengan menggunakan *Chi square* (X^2). Kemaknaan ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$.

Variabel yang mempengaruhi respon klinis *neoadjuvant chemotherapy* yaitu umur, jenis kelamin, stadium, tipe WHO, penundaan terapi dianalisis dengan analisis multivariat regresi logistik.

HASIL

Data penelitian diperoleh dari rekam medis pada bulan Oktober-November 2012. Sampel penelitian sebanyak 97, terdiri dari 46 sampel pada kelompok yang mendapat *NAC platinum-based* 3 siklus (A) dan 51 sampel mendapat lebih dari 3 siklus (B).

Karakteristik penderita menurut jenis kelamin, menunjukkan bahwa rasio laki-laki dibandingkan perempuan 2:1. Rerata usia subjek $44,51 \pm 10,21$ tahun. Umur terendah 21 tahun dan tertinggi 61 tahun, dan kelompok umur terbanyak 40-49 tahun (38%).

Gejala klinis yang dominan yaitu gejala telinga (89,1%), kemudian benjolan di leher (84,8%), gejala hidung (82,6%), gejala mata (17,1%) dan kranial (50%). Pembesaran kelenjar limfe leher unilateral lebih banyak ditemukan (47,4%). Tipe histopatologi terbanyak adalah WHO 3 (73%). Klasifikasi T dan N terbanyak ditemukan adalah T4 (47%) dan N2 (45%) dan terbanyak ditemukan pada stadium IV (68%).

Respon positif kelenjar limfe leher pada kelompok A sebesar 67,4% (CR 30,5% dan PR 36,9%) dan respon positif pada tumor primer nasofaring sebesar 50% (CR 11,9% dan PR 38,1%), sedangkan pada kelompok B ditemukan respon positif pada

kelenjar limfe sebesar 78,4% (CR 56,8% dan PR 21,6%) dan respon positif pada tumor primer nasofaring sebesar 62,5% (CR 23,9% dan PR 38,6%). Pemberian *NAC* lebih dari 3 siklus menyebabkan respon positif pada tumor primer nasofaring

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	A N (%)	B N (%)	Total (%)	p
WHO				
2	15 (32,6)	11 (21,6)	26 (27)	0,220
3	31 (67,4)	40 (78,4)	71 (73)	
Klasifikasi T				
T1	1 (2)	5 (11)	6 (6)	
T2	4 (8)	11 (21)	15 (16)	
T3	19 (42)	11 (21)	30 (31)	
T4	22 (48)	24 (47)	46 (47)	
Klasifikasi N				
N 0-1	12 (26)	20 (40)	32 (33)	
N2	22 (48)	22 (42)	44 (45)	
N3	12 (26)	9 (18)	21 (22)	
Stadium				
III	13 (28,3)	18 (35,3)	31 (32)	0,458
IV	33 (71,7)	33 (64,7)	66 (68)	
Regimen				
Cisplatin-paclitaxel	43 (94)	42 (82)	85 (88)	
Cisplatin-5Fu	2 (4)	4 (8)	6 (6)	
Carboplatin-paclitaxel	1 (2)	5 (10)	6 (6)	
Penundaan terapi				
Ya (>7 hari)	18 (39,1)	17 (33,3)	35 (36)	0,553
Tidak	28 (60,9)	34 (66,7)	62 (64)	
Respon kel. limfe leher				
CR	14 (30,5)	29 (56,8)	43(44,3)	
PR	17 (36,9)	11 (21,6)	28(28,8)	
SD	13 (28,3)	10 (19,7)	23(23,7)	
PD	2 (4,3)	1 (1,9)	3(3,2)	
Respon tumor nasofaring				
CR	5 (11,9)	16 (23,9)	21(23,9)	
PR	16 (38,1)	18 (38,6)	34(38,6)	
SD	21 (50)	11 (36,4)	32(36,4)	
PD	0 (0)	1 (1,1)	1 (1,2)	

*Uji *Pearson Chi Square*; $p < 0,05$ (signifikan)

yang lebih besar dibandingkan dengan 3 siklus ($p=0,021$; RR = 1,478 95% CI 1,044-2,093) (tabel 2), sedangkan jumlah siklus terhadap respon terapi pada kelenjar limfe leher didapatkan hubungan yang tidak signifikan ($p = 0,222$) (tabel 3).

Tabel 2. Hubungan jumlah siklus terhadap respon tumor primer nasofaring.

Siklus	Respon		Total(%)	<i>p</i>
	Positif(%)	Negatif(%)		
>3	34 (61,8)	12 (36,4)	46 (52,3)	0,021*
3	21 (38,2)	21 (63,6)	42 (47,7)	
Total (%)	55 (100)	28 (100)	88 (100)	

* Signifikan $p < 0,05$. RR 1,478; 95% CI 1,044-2,093 Uji Pearson Chi Square

Tabel 3. Hubungan jumlah siklus terhadap respon kelenjar limfe leher.

Siklus	Respon		Total(%)	<i>p</i>
	Positif(%)	Negatif(%)		
>3	39(56,5)	12(42,9)	51(52,6)	0,222
3	30(32,7)	16(57,1)	46(47,4)	
Total (%)	69 (100)	28 (100)	97 (100)	

* Signifikan $p < 0,05$. Uji Pearson Chi Square

Jumlah siklus, kelompok umur, tipe WHO, stadium dan penundaan terapi di analisis bivariat dan multivariat terhadap respon kelenjar limfe leher dan tumor primer nasofaring. Pada uji bivariat didapatkan bahwa tidak ada variabel perancu yang berpengaruh terhadap respon positif kelenjar limfe leher (tabel 4). Uji multivariat variabel perancu yang berpengaruh terhadap respon tumor primer nasofaring adalah jumlah siklus dan penundaan terapi. Jumlah siklus lebih

dari 3 berpengaruh 2,8 kali lebih besar untuk terjadinya respon positif dibandingkan 3 siklus. Penderita yang tidak mengalami penundaan terapi berpengaruh 4,6 kali lebih besar untuk terjadinya respon positif dibandingkan dengan yang mengalami penundaan terapi (tabel 5).

Tabel 4. Pengaruh variabel perancu terhadap respon kelenjar limfe leher.

Variabel	Respon positif (%)	Respon negatif (%)	<i>p</i>
Jenis kelamin			
Laki-laki	20 (29)	8 (28,6)	0,967
Perempuan	49 (71)	20 (71,4)	
Umur (tahun)			
< 45	43 (62,3)	11 (39,3)	0,039*
≥ 45	26 (37,7)	17 (60,7)	
WHO			
2	53 (76,8)	18 (64,3)	0,207
3	16 (23,2)	10 (35,7)	
Stadium			
III	26 (37,7)	5 (17,9)	0,058
IV	43 (62,3)	23 (82,1)	
Penundaan terapi			
Tidak	46 (66,7)	16 (57,1)	0,376
Ya	23 (33,3)	12 (42,9)	

* ($p = 0,038$; RR = 1,317 95% CI 0,999-1,737)

Tabel 5. Uji multivariat terhadap respon tumor primer nasofaring.

Var	B	Wald	Sign	Exp(B)	95%CI	
Siklus	1,045	4,419	0,036	2,844	1,073	7,538
Tunda	1,534	9,013	0,003	4,635	1,703	12,61
WHO	0,286	0,266	0,606	1,332	0,448	3,956
Stadium	0,595	1,161	0,281	1,814	0,614	5,356

DISKUSI

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penderita KNF yang mendapat NAC platinum-based terbanyak pada usia lebih dari 40 tahun.

Frekuensi usia penderita KNF dibawah 50 tahun ditemukan lebih dominan (66%) pada penelitian oleh Chua et al.¹³ Paparan faktor lingkungan yang buruk akibat perkembangan zaman dapat berpengaruh terjadinya mutasi genetik sehingga kecenderungan KNF diderita pada usia di bawah dekade ke-5.¹

Karakteristik penderita menurut jenis kelamin menunjukkan bahwa penderita KNF banyak diderita laki-laki dibandingkan perempuan. Hal ini serupa dengan penelitian sebelumnya di Cina.^{13,14}

Pada penelitian ini gejala telinga terbanyak ditemukan sesuai dengan tempat predileksi KNF yaitu di fossa Rosenmulleri. Tinitus dan kurang pendengaran merupakan gejala dini dari KNF. Hal ini disebabkan infiltrasi awal sel tumor pada otot-otot tuba auditiva, sehingga akan mengakibatkan gangguan ventilasi telinga tengah dan mengakibatkan terjadinya efusi telinga tengah.^{1,2}

Pada penelitian ini penderita KNF ditemukan terbanyak pada stadium IV. Keluhan telinga ataupun hidung sebagai gejala dini KNF kadang terlewatkan karena kurangnya kepedulian dari masyarakat atau kewaspadaan dari praktisi kesehatan maka diperlukan program-program penyuluhan untuk praktisi kesehatan dalam rangka meningkatkan kewaspadaan gejala-gejala dini KNF dan bahkan melakukan skrining deteksi dini KNF pada masyarakat yang berisiko.

Terapi utama pada KNF adalah radio-terapi. Keterbatasan jumlah dan jenis alat radiasi di RSUP Dr.Kariadi Semarang me-

nyebabkan jadwal penyinaran menjadi lambat. Jenis Cobalt 60 mempunyai kelemahan antara lain daya tembus yang dangkal dan lapangan penyinaran yang luas sehingga efek samping ke jaringan sehat sekitar menjadi lebih besar.¹⁴ Pemberian NAC menjadi pilihan terapi yang terbaik.

Golongan platinum merupakan pilihan utama pada KNF.¹³ Kombinasi obat kemo-terapi dikatakan lebih unggul dibanding obat tunggal oleh karena titik tangkap yang berbeda pada siklus sel sehingga dapat meningkatkan kemampuan eradikasi sel tumor. Selain itu dosis untuk masing-masing jenis obat dapat dikurangi sehingga menurunkan efektoksis yang ditimbulkan.¹⁸

Pada penelitian ini kombinasi regimen kemoterapi yang paling banyak digunakan adalah cisplatin dan paclitaxel yang diberikan setiap 3 minggu. Hal ini sesuai dengan *guideline* NCCN yaitu dengan pemakaian *platinum-based* pada jenis karsinoma pada nasofaring.¹⁰

Dosis cisplatin yang diberikan adalah 80-100 mg/LPT dan paclitaxel sebesar 175 mg/LPT. Pemberian NAC dengan jenis dan dosis yang sama juga dilaporkan oleh Mustofa et al¹⁶ yang diberikan sebanyak 3 siklus sebelum dilanjutkan dengan kemoradiasi. Permasalahan waktu tunggu mendapatkan penjadwalan radiasi yang lebih dari 2 bulan pada penderita KNF di RSUP Dr Kariadi Semarang mengakibatkan NAC dapat diberikan lebih dari 3 siklus.

Lin et al⁵ dan Mustafa et al¹⁶ melakukan evaluasi respon terapi berupa pemeriksaan

fisik setiap sebelum pasien mendapatkan NAC. Tang et al¹⁹ melakukan pemeriksaan nasofaringoskopi evaluasi 4 minggu setelah terapi diberikan, menunggu reaksi akut akibat terapi mereda. Hal ini didukung oleh Mustafa et al¹⁶ yang melakukan pemeriksaan nasofaringoskopi 1 bulan setelah pemberian 2 siklus NAC. Pemeriksaan *CT scan* nasofaring dilakukan apabila terdapat indikasi klinis seperti terjadi progresifitas tumor saat pemberian NAC.^{16,19} Evaluasi terapi dengan *CT scan* nasofaring dilakukan 2-3 bulan setelah terapi kanker selesai.^{11,15,16.}

Pada penelitian ini pemeriksaan fisik rutin meliputi pemeriksaan leher dilakukan setiap pasien KNF sebelum mendapatkan NAC. Pemeriksaan nasofaringoskopi lebih rutin dilakukan setiap 3 siklus NAC untuk evaluasi respon tumor terhadap kemoterapi yang diberikan baik regimen, dosis maupun jangka waktu pemberian obat kemoterapi.

Pada penelitian ini kelompok yang mendapatkan NAC *platinum-based* lebih dari 3 siklus mempunyai respon positif pada kelenjar limfe leher dan tumor primer nasofaring yang lebih besar dibandingkan dengan 3 siklus. Respon NAC 3 siklus ini hampir sama dengan penelitian Daoud et al²⁰ yang melaporkan respon objektif (respon komplit dan sebagian) sebesar 50% pada tumor primer setelah pemberian 3 siklus NAC cisplatin-5 Fu, namun hasil ini tidak sebanding dengan penelitian oleh Mustafa et al¹⁶ yang melaporkan respon objektif sebesar 80% (CR 19%, PR 61%) dan respon negatif sebesar

20% (SD 14% dan PD 6%) setelah pemberian 3 siklus NAC dengan cisplatin-paclitaxel. Gibson et al²¹ menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada respon dan overall survival antara cisplatin-5FU dengan cisplatin-paclitaxel.

Penambahan siklus NAC pada penelitian ini meningkatkan respon positif sebesar 9% pada kelenjar limfe leher dan 12% pada tumor primer. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Chen et al²² dengan respon positif sebesar 72% pada KNF stadium lanjut setelah pemberian kemoterapi 6 siklus setiap 3 minggu.

Jumlah siklus berhubungan secara bermakna terhadap respon terapi pada tumor primer nasofaring ($p=0,021$), namun didapatkan tidak bermakna pada kelenjar limfe leher. Hal ini menunjukkan bahwa tetap diperlukan pemberian radioterapi dalam rangkaian penatalaksanaan terapi KNF untuk mengatasi penyebaran sel tumor ke kelenjar limfe leher.¹

Faktor penundaan terapi mempunyai pengaruh lebih besar terhadap respon dibandingkan jumlah siklus kemoterapi yang diberikan. Penundaan terapi dapat terjadi oleh karena efek samping kemoterapi atau intake gizi yang kurang sehingga diperlukan perbaikan kondisi terlebih dahulu. Penundaan terapi bisa juga disebabkan oleh karena permasalahan biaya atau prosedural administrasi rawat inap. Pada penelitian ini faktor penundaan terapi terjadi pada 36% kasus. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Xu et al²³ yang menyatakan faktor penundaan terapi dapat mempengaruhi *overall survival* secara

bermakna pada 1706 pasien KNF, sedangkan faktor-faktor lain yang berpengaruh yaitu jenis kelamin perempuan, usia muda, dan stadium.

Pemberian kemoterapi berpedoman pada fase-fase siklus sel dan bekerja secara sistemik. Tujuan waktu pemberian kemoterapi setiap 21 hari agar memberikan kesempatan sel normal untuk regenerasi. Sel tumor juga mengalami regenerasi namun dibutuhkan waktu yang lebih lama dibandingkan sel normal. Penundaan dalam terapi memberikan kesempatan sel tumor dapat memperbaiki diri dan berproliferasi. Sel tumor akan membuat pertahanan terutama pada membran sel sehingga dapat mengurangi *drug uptake* pada sel target. Proses inflamasi tumor yang berkepanjangan menyebabkan proses nekrotik jaringan menjadi lebih luas sehingga aliran darah menjadi terhambat. Hal ini dapat menimbulkan resistensi terhadap obat kemoterapi.²³

Penambahan kekuatan diperlukan untuk mengeradikasi sel tumor yaitu dengan penambahan dosis atau dengan penambahan jumlah siklus, namun karena kemoterapi bekerja secara sistemik, maka dengan penambahan dosis dan jumlah siklus perlu dipikirkan pula pengaruh akumulasi efek sitotoksik terhadap sel normal.¹⁸

Dari penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa *NAC platinum-based* lebih dari 3 siklus mempunyai respon yang lebih baik daripada 3 siklus pada tumor primer nasofaring. Faktor penundaan terapi mempunyai pengaruh lebih besar terhadap respon

terapi dibandingkan jumlah siklus yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jun M, Cao S. The epidemiology of nasopharyngeal cancer. In : Lu JJ, Cooper JS, Lee AW, editors. Nasopharyngeal cancer : multidisiplin management. New York : Springer; 2009. p 1-9.
2. Roezin A, Anida S. Karsinomasofaring. Dalam: Soepardi EA, Iskandar N, editor. Buku ajar ilmu kesehatan telinga hidung tenggorok kepala dan leher. Edisi keenam. Jakarta: FKUI; 2007. h 182-198.
3. Adinolodewo, Samsudin. Respons klinik pascaradioterapi pada karsinoma nasofaring WHO 3. Kongres Nasional Perhati. Bali; 2003.
4. Budiarti R. Survival rate dan faktor yang berpengaruh terhadap penderita karsinoma nasofaring yang mendapat kemoradiasi cisplatin – 5 Fu dan BECOD di SMF K THT-KL RSUP Dr Kariadi Semarang. Tesis. Semarang: Universitas Diponegoro. 2010. p. 66-8
5. Lin S, Lu JJ, Chen Q, Pan J. Sequential chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy in the management of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: experience of 370 consecutive cases. BMC Cancer 2010;39:10.
6. Tsee KS, Wong HY, Au EYL, Ma KM. Chemotherapy for primary treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: update on meta-analysis and phase III trials. JHK Coll Radiol 2005;8:93-101.
7. Huncharek M, Kupelnick B. Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: result of a meta-analysis of 1528 patients from six.
8. Langendijk JA, Leemans CR, Buter J. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol 2004; 22(22): 4604-12.
9. Langendijk JA, Leemans CR, Buter J. The additional value of chemotherapy to radiotherapy. p. 1-13
10. Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan ATC, Onat H, Chua DTT, et al. Chemotherapy as an adjunct to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma (review). The Cochrane Library 2009;4:30.
11. National comprehensive cancer network guidelines. Head and neck cancer oncology version 2 NCCN Network, Inc. 2011. p. 2634-53
12. Kwong DL, Sham JS, Au GK. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal

- carcinoma: a factorial study. *J Clin Oncol* 2004; 22:2643-53.
12. Komatsu M, Tsukuda M, Matsuda H. Comparison of concurrent chemotherapy versus induction chemotherapy followed by radiation in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Anticancer Research* 2012; 32:681-6.
 13. Chua DTT, Ma J, Sham JST, Mai HQ, Choy DTK, Hong MH. Long term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 2005; 22(6):1118-24.
 14. Teo PML, Ma BBY, Chan ATC. Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma transition from two dimensional to three dimensional methods. *Radiotherapy and Oncology* 2004; 73:163-72.
 15. Hui EP, Ma BB, Leung SF, King AD, MO F, Kam MK, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(2):242-9.
 16. Mustafa E, Nasar MN, Rabie NA. Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin, followed by concomitant cisplatin and radiotherapy for the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J of The Egyptian Nat. Cancer Inst* 2006; 18(4):384-56.
 17. Marcus CD, Cucu C, Bouche O. Imaging techniques to evaluate the response to treatment in oncology: current standards and perspectives. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2009; 72:217-38.
 18. Vokes EE, Choong N. Chemotherapy of head and neck cancer. In : Perry MC, ed. *The Chemotherapy Source Book*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 324-38.
 19. Tang Y, Lui CC, Yeh SA, Huang EY. Treatment outcomes of patients with AJCC stage IVC nasopharyngeal carcinoma benefits of primary radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36(3):132-6.
 20. Daoud J, Taumi N, Siala W. Result of prospective randomised trial comparing conventional radiotherapy to split course bifractionated radiation therapy in patient with nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2007; 85:17-23.
 21. Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MHA, DeConti RC, Ensley J, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the eastern cooperative oncology group. *J Clin Oncol* 2005; 23(15):3562-67.
 22. Chen S, Chen X, Oh Y. Combined chemotherapy with cisplatin docetaxel capecitabine for metastatic nasopharyngeal carcinoma: a retrospective analysis. *J South Med Univ* 2011; 31:1114-8.
 23. Xu L, Pan J, Wu J. Factors associated with overall survival in 1706 patients with nasopharyngeal carcinoma: significance of intensive neoadjuvant chemotherapy and radiation break. *Radiother Oncol* 2010; 96(1):94-9.
 24. Stewart DJ. Mechanisms of resistance to cisplatin and carboplatin. *Clinical review in oncology/hematology* 2007;63:12-31.