



# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



## Penelitian Ilmiah

### PERBANDINGAN RESPON TERAPI RADIASI ANTARA TEKNIK KONVENSIONAL 2D DENGAN PENGECILAN LAPANGAN RADIASI TEKNIK 2D, 3DCRT ATAU BRAKITERAPI PADA KANKER NASOFARING STADIUM DINI DI DEPARTEMEN RADIOTERAPI RSUPN CIPTO MANGUNKUSUMO

Endang Nuryadi\*, Soehartati Gondhowiardjo\*, Marlinda Adham\*\*

\*Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

\*\*Departemen THT-KL RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

## Abstrak / Abstract

### Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima April 2015
- Disetujui Mei 2015

Alamat Korespondensi:

dr. Endang Nuryadi, Sp.Onk.Rad

E-mail: bob.nuryadi@gmail.com

Studi retrospektif ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan respon terapi radiasi antara teknik konvensional 2D dengan pengecilan lapangan radiasi teknik 2D, 3DCRT atau brakiterapi pada pasien kanker nasofaring stadium dini (stadium I – IIa). Dari 20 sampel didapatkan respon komplit pada 17 pasien (85%) dan respon parsial pada 3 pasien (15%) ( $p=0.219$ ). Efek samping akut yaitu dermatitis radiasi *grade* 3-4 adalah 5% ( $p=0.435$ ), mukositis *grade* 3-4 adalah 15% ( $p=0.510$ ) dan xerostomia *grade* 3-4 adalah 0% ( $p=0.517$ ). Secara statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna tetapi secara klinis mempunyai kesan ada kecenderungan bahwa dengan pengecilan lapangan radiasi teknik brakiterapi dan 3D-CRT lebih baik dalam hal efek samping akut mukositis dibanding teknik 2D

**Kata kunci** : kanker nasofaring, respon terapi radiasi, efek samping akut radiasi

*This retrospective study aimed to compare the response of radiation therapy between 2D conventional technique with the booster of 2D, 3DCRT or brachytherapy techniques in patients with early-stage nasopharyngeal cancer (stage I - IIa). From 20 sample, obtained complete response in 17 patients (85%) and partial response in 3 patients (15%) ( $p = 0.219$ ). Side effects of acute radiation dermatitis *grade* 3-4 is 5% ( $p=0.435$ ), mucositis *grade* 3-4 is 15% ( $p=0.510$ ) and xerostomia *grade* 3-4 is 0% ( $p=0.517$ ). The result showed no statistically significant but clinically there is a tendency that with the booster of brachytherapy and 3DCRT techniques, are better compared with 2D technique in terms of acute mucositis side effects*

**Keywords:** *nasopharyngeal cancer, response of radiation therapy, acute radiation side effects*

Hak Cipta ©2015 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

## Pendahuluan

Kanker nasofaring merupakan salah satu keganasan dari kepala dan leher yang paling sering ditemukan di negara – negara kawasan Asia Tenggara<sup>1-5</sup> dan merupakan kasus keganasan terbanyak nomor tiga di Indonesia setelah kanker serviks dan payudara dengan insiden rata-rata kanker nasofaring di Indonesia yang dilaporkan oleh Soeripto pada tahun 1998 adalah 6.2/100.000 atau dengan kata lain dapat dijumpai 13.000 kasus baru setiap tahunnya.<sup>6</sup> Data terakhir yang

dilaporkan Marlinda Adham dkk.<sup>7</sup> pada tahun 2012 adalah 6/100.000 dengan 12.000 kasus baru setiap tahunnya

Penatalaksanaan utama pada kanker nasofaring stadium dini adalah radioterapi definitif.<sup>8,9</sup> Hasil yang optimal dapat diharapkan setelah radioterapi yaitu dalam 10 tahun *disease-specific survival*, *recurrence-free survival* (RFS), *local RFS*, *lymph node RFS*, dan *distant metastasis free survival rates* untuk kanker nasofaring stadium I adalah 98%, 94%, 96%, 98%, dan

98% , masing-masing secara berurutan.<sup>10</sup> Teknik radiasi yang digunakan adalah teknik konvensional 2D dengan atau tanpa brakiterapi, 3DCRT dan IMRT.

Teknik konvensional 2D merupakan teknik yang sudah lama digunakan untuk kanker nasofaring stadium dini dan sampai sekarang masih merupakan teknik yang masih digunakan dengan memberikan angka kesintasan hidup 84 – 90% pada kanker nasofaring stadium dini.<sup>9-15</sup> Penggunaan teknik 3DCRT pada kanker nasofaring stadium dini memberikan hasil yang cukup baik, yaitu dari laporan Luo dkk.<sup>16</sup> pada 5 tahun angka kesintasan hidup adalah 95% dengan *disease-free survival* 91%, *local-regional free recurrence* 93% dan 98% bebas dari metastasis jauh. Pada studi dari Tang dkk.<sup>17</sup> menyebutkan pada 3 tahun *locoregional control rate*, *overall survival rate* dan *progress-freely survival rate* adalah 90.2%, 88.2% dan 80.3%, secara berurutan. Liu dkk.<sup>14</sup> melaporkan bahwa teknik konvensional 2D mempunyai angka 5 tahun *locoregional control rate* dan *regional control rate* yang tidak ada perbedaan secara signifikan dibanding 3DCRT yaitu 89.7% vs. 90.6% (P=0.783) dan 95.6% vs. 97.8% (P=0.427) secara berurutan, tetapi angka kesintasan yang lebih buruk yaitu 82.0% vs 91.9% (P=0.072).

*Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT) adalah bentuk tertinggi dari teknik konformal radioterapi yang memberikan dosis tinggi pada target tumor sementara memberikan konformitas dosis yang rendah pada jaringan sehat disekitarnya dengan menggunakan arah sinar multiple yang dapat memberikan konformitas radiasi sesuai bentuk dari target.<sup>18,19</sup> Teknik IMRT memberikan angka kesintasan hidup selama 5 tahun yang cukup baik pada kanker nasofaring stadium dini dari laporan Sheng-Fa Su dkk.<sup>9</sup> yaitu *disease-specific survival* 97.3%, *local recurrence-free survival* 97.7% dan *distant metastasis-free survival* yaitu 97.8%, sedangkan Kwong dkk.<sup>18</sup> melaporkan angka kesintasan hidup 3 tahun yang sangat baik yaitu 100%.

Penambahan brakiterapi sebagai booster setelah radiasi eksterna sehingga dapat meningkatkan kontrol lokal penyakit. American Brachytherapy Society merekomendasikan 18 Gy dalam enam fraksi brakiterapi dengan high dose-rate (HDR) dalam 3 hari (dua fraksi per hari, dalam jeda 6 jam), 1-2 minggu setelah radiasi eksterna 60 Gy.<sup>10</sup> Levendag dkk.<sup>27</sup> melaporkan rejimen ini aman dan efektif Chang dkk.<sup>20</sup> memberikan 5 - 16,5 Gy dalam satu sampai tiga fraksi dengan interval 1

minggu. Sementara Teo dkk.<sup>21</sup> memberikan 18 - 24 Gy dalam tiga fraksi selama 15 hari (29). Kedua teknik terbukti efektif dan aman. Studi prospektif Jiade Lu dkk.<sup>22</sup> mengungkapkan bahwa *local control* penyakit 2 tahun dapat mencapai 94%, *overall survival* 82% dan *disease-free survival* 74% dengan kombinasi radiasi eksterna dengan brakiterapi intrakaviter. Pada penelitian Leung dkk.<sup>23</sup> penggunaan *high dose rate* brakiterapi intrakaviter sebagai booster setelah radiasi eksterna dengan teknik 2D pada stadium dengan T awal (T1-T2b) dibandingkan dengan yang mendapatkan radioterapi konvensional 2D saja, didapatkan pada 5 tahun angka *local failure-free survival* 95.8% vs 88.3% (p=0.020), *regional failure-free survival* 96% vs 94.6% (p=0.40), *distant metastasis-free survival* 95% vs 83.2% (p=0.0045), *progression-free survival* 89.2% vs 74.8% (p=0.0021) dan *overall survival* 91.1% vs 79.6% (p=0.0062) (35). Sedangkan pada penelitian Ozyar dkk.<sup>24</sup> yang membandingkan *high dose rate* brakiterapi sebagai booster setelah radiasi eksterna 2D dengan radioterapi konvensional 2D saja pada KNF stadium I - IVb, didapatkan pada 3 tahun *disease-free survival* 67% vs 80% (p=0.07) dan *local recurrence-free survival* 86% vs 94% (p=0.23), kemudian disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan pada *local control* diantara kedua grup tersebut dan morbiditas akut dan kronik dari grup HDR brakiterapi masih dapat diterima.

Di sebagian besar pusat radioterapi di Indonesia, teknik konvensional 2D masih dilakukan, karena masih terbatasnya peralatan dan sumber daya yang tersedia untuk melakukan teknik radiasi yang lebih tinggi. Dalam beberapa tahun ini di beberapa pusat utama radioterapi di Indonesia seperti Medan, Jakarta, Bandung, Yogyakarta, Surabaya dan Malang sudah mulai menggunakan teknik 3DCRT, bahkan pusat di Jakarta sudah dapat menggunakan teknik IMRT. Selama ini evaluasi hasil pengobatan dengan menggunakan teknik – teknik radiasi tersebut belum dilakukan dan belum pernah pula dibandingkan hasil diantara teknik - teknik radiasi tersebut.

## Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan studi retrospektif terhadap pasien kanker nasofaring stadium dini (berdasarkan AJCC 2002) yang mendapat terapi radiasi kuratif dengan teknik konvensional 2D dengan pengecilan lapangan radiasi teknik 2D, konvensional 2D dengan

pengecilan lapangan radiasi teknik 3DCRT dan konvensional 2D dengan pengecilan lapangan radiasi teknik brakiterapi di Departemen Radioterapi Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta mulai dari bulan April 2012 sampai dengan bulan Juni 2012. Respon tumor pasca radiasi dievaluasi dengan CT Scan / MRI nasofaring yang dilakukan 8 - 12 minggu setelah radiasi selesai. Dilakukan juga penilaian efek samping radiasi berdasarkan kriteria CTC v2.0.

## Hasil Penelitian

Sejak bulan Januari 2007 sampai Desember 2011 terdapat 500 pasien kanker nasofaring yang menjalani terapi radiasi di Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, dan sesuai kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pasien kanker nasofaring stadium I – IIa, terdapat 24 pasien, tetapi 4 pasien tidak dapat diikutkan dalam penelitian ini karena data rekam medik tidak dapat ditelusuri, sehingga jumlah subyek penelitian adalah 20 pasien. Profil lengkap karakteristik pasien dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik pasien

Variabel	n (%)
Jenis kelamin	
Laki-laki	15 (75%)
Wanita	5 (25%)
Kategori usia	
< 30 tahun	1 (5%)
31 – 40 tahun	4 (20%)
41 – 50 tahun	6 (30%)
51- 60 tahun	3 (15%)
> 60 tahun	6 (30%)
Suku bangsa	
Tionghoa	7 (35%)
Batak	5 (30%)
Jawa	2 (10%)
Lain-lain (Betawi, Sunda, Makassar, Melayu, Bali, Palembang)	6 (30%)
Stadium	
Stadium I	6 (30%)
Stadium IIa	14 (70%)
Derajat histopatologi (WHO)	
WHO grade 2	2 (10%)
WHO grade 3	18 (90%)
Gejala awal	
<i>Blood stain secretion</i>	13 (65%)
Hidung tersumbat	8 (40%)
Gangguan pendengaran unilateral	9 (45%)

teknik radiasi pada pengecilan lapangan terbanyak yaitu dengan teknik pengecilan 2D (40%) dan 3DCRT (40%). Selain radiasi kuratif definitif (50%), kombinasi terapi juga diberikan dengan kemoradiasi (30%) dan konkomitan radiasi ditambah terapi target (20%). (tabel 2)

Tabel 2. Modalitas terapi

Variabel	n (%)
Teknik radiasi pada pengecilan lapangan	
2D	8 (40%)
3DCRT	8 (40%)
Brakiterapi intrakaviter	4 (20%)
Kombinasi terapi radiasi	
Radiasi kuratif definitif	10 (50%)
Kemoradiasi	6 (30%)
Radiasi + <i>targeted therapy</i>	4 (20%)

Pada teknik konvensional 2D, diberikan dosis 40 Gy pada seluruh pasien (8 pasien), kemudian dilakukan pengecilan lapangan dengan teknik 2D dengan dosis 30 Gy, sehingga seluruh pasien mendapatkan dosis total 70 Gy.

Pada tabel 3 menunjukkan dosis radiasi dengan pengecilan lapangan radiasi teknik 3DCRT dimana terdapat delapan pasien. Pada dosis radiasi dengan teknik konvensional 2D, terbanyak diberikan 50 Gy pada 4 pasien (50%) dimana pada pasien-pasien tersebut dilakukan pengecilan lapangan radiasi pada 40 Gy kemudian dilanjutkan teknik 2D sampai 50 Gy sebelum kemudian dilanjutkan teknik 3DCRT sebesar 20 Gy pada empat pasien sehingga pada keempat pasien tersebut mendapatkan dosis total sebesar 70 Gy. Pada dua pasien yang mendapatkan dosis radiasi konvensional 2D 40 Gy dilanjutkan dengan pemberian teknik 3DCRT yaitu 30 Gy dan 26 Gy pada masing-masing pasien. Pada satu pasien yang mendapatkan radiasi konvensional 2D dengan dosis 56 Gy, dilakukan teknik konvensional 2D sampai 40 Gy dilanjutkan pengecilan lapangan radiasi dengan teknik 2D sampai 56 Gy kemudian dilanjutkan teknik 3DCRT sebesar 10 Gy sehingga mendapatkan dosis total 66 Gy. Pada satu pasien yang mendapatkan radiasi konvensional dengan dosis 60 Gy, dilakukan teknik konvensional 2D sampai 40 Gy dilanjutkan pengecilan lapangan radiasi dengan teknik 2D sampai 60 Gy kemudian dilanjutkan dengan teknik 3DCRT sebesar 10 Gy sehingga mendapatkan dosis total 70 Gy.

Tabel 3. Dosis radiasi pada pengecilan lapangan dengan 3DCRT

Variabel	n(%)	Mean
Dosis radiasi teknik konvensional 2D		49,5 Gy
40 Gy	2 (25%)	
50 Gy	4 (50%)	
56 Gy	1 (12,5%)	
60 Gy	1 (12,5%)	
Dosis radiasi pengecilan lapangan radiasi dengan 3DCRT		19,5 Gy
10 Gy	2 (25%)	
20 Gy	4 (50%)	
26 Gy	1 (12,5%)	
30 Gy	1 (12,5%)	

Tabel 4 menunjukkan dosis radiasi dengan pengecilan lapangan teknik brakiterapi yaitu sebanyak empat pasien. Pada dua pasien yang mendapatkan dosis radiasi dengan teknik konvensional 2D sebesar 54 Gy, dilakukan teknik 2D sampai 40 Gy kemudian dilanjutkan pengecilan lapangan radiasi dengan teknik 2D sampai 54 Gy, seterusnya dilanjutkan pemberian brakiterapi dengan dosis 14 Gy dengan fraksinasi 4-3-3-4 Gy sehingga kedua pasien tersebut mendapatkan dosis total sebesar 68 Gy. Pada satu pasien mendapatkan dosis 60 Gy dengan teknik konvensional 2D, yaitu sampai 40 Gy dilanjutkan pengecilan lapangan radiasi dengan teknik 2D sampai dosis 60 Gy, setelah itu dilanjutkan brakiterapi dengan dosis 13 Gy (4-3-3-3 Gy) sehingga mendapat dosis total 73 Gy. Pada satu pasien mendapatkan dosis 62 Gy dengan teknik konvensional 2D, yaitu sampai 40 Gy dilanjutkan pengecilan lapangan radiasi dengan teknik 2D sampai dosis 62 Gy, setelah itu dilanjutkan brakiterapi dengan dosis 16 Gy (4-4-4-4 Gy) sehingga mendapat dosis total 78 Gy.

Tabel 4. Dosis radiasi pada pengecilan lapangan dengan brakhiterapi

Variabel	n(%)	Mean
Dosis radiasi teknik konvensional 2D		57,5 Gy
54 Gy	2 (50%)	
60 Gy	1 (25%)	
62 Gy	1 (25%)	
Dosis radiasi pengecilan lapangan radiasi dengan brakiterapi		14,3 Gy
13 Gy (fraksinasi 4-3-3-3 Gy)	2 (25%)	
14 Gy (fraksinasi 4-3-3-4 Gy)	4 (50%)	
16 Gy (fraksinasi 4-4-4-4 Gy)	1 (12,5%)	

Respon tumor pasca radiasi didapatkan respon komplrit (85%) dan respon parsial (15%) untuk seluruh kombinasi modalitas radiasi (tabel 5). Pada modalitas

dengan pengecilan lapangan radiasi dengan teknik 2D, didapatkan respon komplrit 75% dan respon parsial 25% pada delapan pasien ( $p=0.503$ ). Pada pengecilan lapangan radiasi dengan teknik 3DCRT didapatkan respon komplrit 87.5% dan respon parsial 12.5% pada delapan pasien ( $p=0.503$ ), sedangkan pada pengecilan lapangan radiasi dengan teknik brakiterapi didapatkan respon komplrit 100% pada empat pasien ( $p=0.503$ ) (tabel 6).

Tabel 5. Respon tumor berdasarkan teknik pengecilan lapangan

Teknik pengecilan lapangan radiasi	Respon tumor pasca radiasi		Total	p
	Respon komplrit n(%)	Respon parsial n(%)		
2D	6 (75%)	2 (25%)	8 (100%)	0,503
3DCRT	7 (87,5%)	1(12,5%)	8 (100%)	
Brakiterapi	4 (100%)	0 (0%)	4 (100%)	
Total	17 (85%)	3 (15%)	20 (100%)	

Efek samping akut radiasi mencakup dermatitis radiasi, mukositis radiasi dan xerostomia untuk seluruh pasien (tabel 6). Pada tabel 7, 8, dan 9 berturut-turut dapat dilihat efek samping radiasi dermatitis, mukositis, dan xerostomia

Tabel 6. Efek samping akut radiasi

Variabel	n (%)
Dermatitis Radiasi	
Grade 0	2 (10%)
Grade 1	14 (70%)
Grade 2	3 (15%)
Grade 3	1 (5%)
Mukositis Radiasi	
Grade 0	0 (0%)
Grade 1	11 (55%)
Grade 2	6 (30%)
Grade 3	3 (15%)
Xerostomia	
Grade 0	0 (0%)
Grade 1	13 (65%)
Grade 2	7 (35%)
Grade 3	0 (0%)

*Overall treatment time* (OTT) dari total 20 pasien ini adalah berkisar dari 45 sampai 58 hari dengan median 49 hari. *Overall treatment time* yang ditetapkan oleh peneliti adalah 50 hari. Hasilnya didapatkan yaitu terdapat 12 pasien dengan *overall treatment time*  $\leq 50$

hari dan 8 pasien dengan *overall treatment time* > 50 hari.

Respon tumor pasca radiasi yang dikaitkan dengan *overall treatment time* (OTT), pada *overall treatment time* ≤ 50 hari didapatkan hasil yaitu terdapat 12 pasien dimana sepuluh pasien (83.3%) dengan respon komplrit dan dua pasien (16.7%) dengan respon parsial. Pada *overall treatment time* > 50 hari terdapat delapan pasien dimana tujuh pasien (87.5%) dengan respon komplrit dan satu pasien (12.5%) dengan respon parsial ( $p=0.798$ ) (tabel 10).

Efek samping akut dermatitis radiasi, mukositis radiasi, dan xerostomia yang dikaitkan dengan *overall treatment time*, berturut-turut dapat dilihat pada tabel 11 sampai 13.

## Diskusi

Pada penelitian ini, dari seluruh pasien kanker nasofaring yang berobat di Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo sejak Januari 2007 sampai Desember 2011 yang berjumlah 500 orang, hanya 20 orang (4%) yang didagnosa stadium I dan IIa, stadium I sebanyak enam orang dan stadium IIa sebanyak 14 orang atau 1.2% dan 2.8% secara berurutan. Hal ini agar menjadi perhatian bersama oleh para dokter agar dapat lebih meningkatkan pengetahuan mengenai kanker nasofaring sehingga dapat mengurangi angka kejadian kanker nasofaring stadium lanjut lokal.

Pada penelitian ini didapatkan respon tumor terhadap radiasi yaitu respon komplrit sebesar 85% (17 pasien)

Tabel 7. Efek samping akut dermatitis radiasi berdasarkan teknik pengecilan lapangan

Teknik Pengecilan Lapangan Radiasi	Efek Samping Akut Dermatitis Radiasi				Total	p
	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		
2D	0 (0%)	5 (62.5%)	2 (25%)	1 (12.5%)	8 (100%)	0.435
3DCRT	1 (12.5%)	7 (87.5%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)	
Brakiterapi	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	0 (0%)	4 (100%)	
Total	2 (10%)	14 (70%)	3 (15%)	1 (5%)	20 (100%)	

Tabel 8. Efek samping akut mukositis radiasi berdasarkan teknik pengecilan lapangan

Teknik Pengecilan Lapangan Radiasi	Efek Samping Akut Mukositis Radiasi				Total	p
	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		
2D	0 (0%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	2 (25%)	8 (100%)	0.510
3DCRT	0 (0%)	6 (75%)	2 (25%)	0 (0%)	8 (100%)	
Brakiterapi	0 (0%)	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	4 (100%)	
Total	0 (0%)	11 (55%)	6 (30%)	3 (15%)	20 (100%)	

Tabel 9. Efek samping akut xerostomia berdasarkan teknik pengecilan lapangan

Teknik Pengecilan Lapangan Radiasi	Efek Samping Akut Xerostomia				Total	p
	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		
2D	0 (0%)	4 (50%)	4 (50%)	0 (0%)	8 (100%)	0.517
3DCRT	0 (0%)	6 (75%)	2 (25%)	0 (0%)	8 (100%)	
Brakiterapi	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)	4 (100%)	
Total	0 (0%)	13 (65%)	7 (35%)	0 (0%)	20 (100%)	

Tabel 10. Respon radiasi dikaitkan dengan OTT

<i>Overall Treatment Time</i>	Respon Tumor Pasca Radiasi		Total	p
	Respon Komplit n (%)	Respon Parsial n (%)		
≤ 50 hari	10 (83.3%)	2 (16.7%)	12 (100%)	0.798
> 50 hari	7 (87.5%)	1 (12.5%)	8 (100%)	
Total	17 (85%)	3 (15%)	20 (100%)	

Tabel 11. Efek samping akut dermatitis radiasi dikaitkan dengan OTT

<i>Overall Treatment Time</i>	Efek Samping Akut Dermatitis Radiasi				Total	p
	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		
≤ 50 hari	1 (8.3%)	9 (75%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	12 (100%)	0.627
> 50 hari	1 (12.5%)	5 (62.5%)	2 (25%)	0 (0%)	8 (100%)	
Total	2 (10%)	14 (70%)	3 (15%)	1 (5%)	20 (100%)	

Tabel 12. Efek samping akut mukositis radiasi dikaitkan dengan OTT

<i>Overall Treatment Time</i>	Efek Samping Akut Mukositis Radiasi				Total	p
	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		
≤ 50 hari	0 (0%)	7 (58.3%)	5 (41.7%)	0 (0%)	12 (100%)	0.052
> 50 hari	0 (0%)	4 (50%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	8 (100%)	
Total	0 (0%)	11 (70%)	6 (15%)	3 (5%)	20 (100%)	

Tabel 13. Efek samping akut xerostomia dikaitkan dengan OTT

<i>Overall Treatment Time</i>	Efek Samping Akut Xerostomia				Total	p
	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		
≤ 50 hari	0 (0%)	7 (58.3%)	5 (41.7%)	0 (0%)	12 (100%)	0.444
> 50 hari	0 (0%)	6 (75%)	2 (25%)	0 (0%)	8 (100%)	
Total	0 (0%)	13 (65%)	7 (35%)	0 (0%)	20 (100%)	

dan respon parsial sebesar 15% (3 pasien) dimana stadium I didapatkan respon komplit sebesar 100% dan stadium IIa didapatkan 79% untuk respon komplit dan 21% untuk respon parsial ( $p=0.219$ ). Walaupun secara statistik tidak bermakna, tetapi secara klinis angka tersebut cukup bermakna.

Dari ketiga pasien yang mengalami respon parsial, satu orang mendapatkan tambahan ajuvan kemoterapi cisplatin sebanyak tiga siklus, kemudian dilakukan evaluasi

dengan CT Scan lima bulan setelah radiasi terakhir, hasilnya didapatkan suatu respon komplit. Sedangkan dua orang lainnya hanya dilakukan observasi saja karena hasil CT Scan 8 minggu pasca radiasi pada satu pasien menyatakan masih tampak penebalan pada nasofaring yang menyangat pasca pemberian kontras, dan satu pasien lagi dikatakan tampak penebalan ringan pada mukosa nasofaring kanan yang sedikit menyangat kontras. Evaluasi CT Scan dilakukan pada kedua pasien tersebut. Satu pasien dilakukan evaluasi 6 bulan

pasca radioterapi dan didapatkan respon komplit, satu pasien lagi dilakukan evaluasi CT Scan 8 bulan pasca radioterapi dan didapatkan respon komplit. Sehingga dapat disimpulkan seluruh pasien mendapatkan respon komplit, walaupun dalam waktu yang lebih lama. Angka *local control* yang baik pada stadium I dibandingkan stadium II selaras dengan penelitian Chua dkk.<sup>25</sup> dimana stadium I mempunyai *locoregional control* dan *disease-specific survival* dalam 5 tahun yaitu 95% dan 97% sedangkan stadium II adalah 81% dan 79% secara berurutan.

Pada penelitian ini, penatalaksanaan radiasi diberikan kepada semua pasien dengan teknik konvensional 2D pada lapangan radiasi awal, kemudian pada pengecilan lapangan radiasi dibedakan menjadi tiga teknik, yaitu 2D, 3DCRT dan brakiterapi. Dari 20 pasien, sebanyak delapan pasien dengan pengecilan lapangan radiasi teknik 2D, delapan pasien dengan teknik 3DCRT dan empat pasien dengan teknik brakiterapi. Pada pasien dengan pengecilan lapangan radiasi teknik 2D, didapatkan angka respon komplit sebesar 75% (6 pasien) dan respon parsial sebesar 25% (2 pasien), lebih buruk dibandingkan teknik 3DCRT yaitu respon komplit sebesar 87.5% (7 pasien), respon parsial sebesar 12.5% (1 pasien) dan teknik brakiterapi dengan 100% respon komplit ( $p=0.503$ ).

Peneliti mengamati bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna secara klinis mengenai respon tumor terhadap radiasi antara pengecilan lapangan radiasi teknik 2D dengan 3DCRT dan brakiterapi, hal ini selaras dengan penelitian Liu dkk.<sup>15</sup> yang melaporkan bahwa tidak ada perbedaan secara signifikan antara teknik konvensional 2D dengan 3DCRT dalam hal *locoregional control rate* dan *regional control rate* selama 5 tahun yaitu 89.7% vs. 90.6% ( $p=0.783$ ) dan 95.6% vs. 97.8% ( $p=0.427$ ) secara berurutan, tetapi angka kesintasan yang lebih buruk pada 2D yaitu 82.0% vs 91.9% ( $p=0.072$ ). Penggunaan teknik konvensional 2D saja pada kanker nasofaring stadium dini menurut penelitian Chang Hoon Song dkk.<sup>13</sup> mempunyai hasil *locoregional failure-free* 84%, *disease-free survival* 93% dan *overall survival* 81% selama 5 tahun. Wolden dkk.<sup>26</sup> dalam penelitiannya juga mendapatkan bahwa penggunaan teknik 3DCRT sebagai booster setelah teknik konvensional 2D tidak mempunyai keunggulan yang bermakna dibandingkan dengan teknik konvensional 2D saja baik dari respon tumor maupun efek samping yang ditimbulkan.

Pada penelitian ini dengan teknik booster brakiterapi mendapatkan respon komplit untuk seluruh pasien. Walaupun tidak signifikan secara statistik bila dibandingkan dengan metode pengecilan lapangan radiasi teknik 2D dan 3DCRT ( $p=0.503$ ), tetapi mempunyai kecenderungan yang lebih baik dari segi klinis. Hal ini karena sumber radiasi sangat dekat dengan tumor sehingga dosis paparan yang diterima oleh tumor jauh lebih tinggi dibandingkan dengan radiasi eksterna dan juga dikarenakan dosis perfraksi yang diberikan melalui brakiterapi lebih tinggi yaitu 3 – 4 Gy perfraksi. Hasil ini selaras dengan penelitian Teo dkk.<sup>27</sup> yaitu *local control* selama 5 tahun pada kanker nasofaring stadium dini yang mendapatkan booster brakiterapi lebih baik dibandingkan yang mendapatkan radiasi eksterna saja, yaitu 94.2% vs 88.3% ( $p=0.0128$ ). Kemudian penelitian dari Leung dkk.<sup>25</sup> menyatakan hal yang sama yaitu pemberian booster brakiterapi pada stadium dengan T awal (T1-T2b) lebih baik dibandingkan yang mendapatkan radioterapi teknik konvensional 2D saja, yaitu pada 5 tahun angka *local failure-free survival* 95.8% vs 88.3% ( $p=0.020$ ). Di Singapura, Yeo dkk.<sup>28</sup> dalam penelitiannya mendapatkan bahwa pemberian booster brakiterapi setelah radiasi eksterna pada T1/T2 kanker nasofaring mempunyai angka 5 tahun *local control* yang lebih baik yaitu 91.6% dibandingkan dengan yang mendapatkan radiasi eksterna saja yaitu 86.3% ( $p=0.05$ ).

Efek samping akut dermatitis radiasi yang terjadi pada seluruh pasien yaitu dua orang (10%) *grade* 0, empat belas orang (70%) *grade* 1, tiga orang (15%) *grade* 2 dan satu orang (5%) *grade* 3. Dari pengecilan lapangan radiasi dengan teknik 2D terbanyak terjadi *grade* 1 pada lima orang (62.5%), dan terdapat satu orang dengan *grade* 3 ( $p=0.435$ ). Sedangkan pada pengecilan lapangan radiasi teknik 3DCRT terbanyak pada *grade* 1 dengan tujuh orang (87.5%) ( $p=0.435$ ). Efek samping akut dermatitis radiasi pada terapi dengan radiasi saja menurut penelitian Lin dkk.<sup>29</sup> menunjukkan sebanyak 2.1% untuk *grade* 0, untuk *grade* 1-2 sebesar 72.1% dan *grade* 3-4 sebesar 25.9%, sedangkan pada konkomitan kemoradiasi didapatkan untuk *grade* 0 sebesar 2.8%, *grade* 1-2 sebesar 66.6% dan *grade* 3-4 sebesar 30.5%. Sedangkan pada penelitian Elsherbiy dkk.<sup>30</sup> menunjukkan efek samping akut pada kulit sebesar 10% pada *grade* 0, kemudian *grade* 1-2 sebesar 73.3% dan *grade* 3-4 sebesar 16.7%. Pada penelitian

ini tidak dapat memberikan interpretasi secara statistik mengenai efek samping akut yang terjadi dalam hubungannya dengan penggunaan teknik pengecilan lapangan radiasi, dikarenakan jumlah subyek penelitian yang sedikit. Dari penelitian ini dapat dilihat bahwa efek samping akut dermatitis radiasi yang terjadi tidak berbeda dengan penelitian Lin dan Elsherbieny, walaupun pada penelitian ini hanya didapatkan 1 orang (5%) yang terjadi efek samping akut *grade* 3, tetapi tidak dapat diambil kesimpulan bahwa hasil ini lebih baik, dikarenakan jumlah subyek penelitian yang sedikit.

Efek samping mukositis radiasi yang terjadi pada penelitian ini yaitu sebelas orang (55%) untuk *grade* 1, enam orang (30%) untuk *grade* 2 dan tiga orang (15%) untuk *grade* 3. Seluruh pasien mengalami mukositis, hal ini terjadi karena mukosa adalah jaringan yang sangat sensitif terhadap radiasi dikarenakan jaringan mukosa memiliki tingkat proliferasi yang tinggi, juga dikarenakan aktivitas rutin orofaring sehari – hari seperti untuk mengunyah, menelan dan berbicara, sehingga mudah menimbulkan trauma pada mukosa dan memudahkan terjadinya peradangan apabila terkena paparan radiasi.<sup>31</sup> Menurut penelitian G. H. Fletcher, dengan dosis total 55 Gy dalam 6 – 6 ½ minggu, pada orofaring terjadi reaksi mukosa yaitu mulai dari eritema sampai *patchy* mukositis.<sup>32</sup> Pada penelitian ini terjadi mukositis radiasi *grade* 3 pada tiga pasien, yaitu dua orang dengan pengecilan lapangan radiasi teknik 2D dan satu orang dengan pengecilan lapangan radiasi teknik brakiterapi. Pada satu pasien dengan pengecilan lapangan radiasi teknik brakiterapi yang mengalami mukositis *grade* 3, hal ini terjadi karena pasien dilakukan radiasi eksterna dengan teknik konvensional 2D sampai 54 Gy, kemudian dilanjutkan brakiterapi 14 Gy dalam 4 fraksinasi.

Pengecilan lapangan radiasi dengan teknik brakiterapi tidak dapat menurunkan angka kejadian mukositis dikarenakan mukositis sudah terjadi pada saat pasien dilakukan radiasi eksterna. Menurut penelitian Lin dkk.<sup>29</sup> dengan radiasi eksterna teknik konvensional 2D saja tanpa konkuren kemoradiasi didapatkan efek samping akut mukositis radiasi yaitu *grade* 0 sebesar 0.7%, *grade* 1-2 sebesar 64.5% dan *grade* 3-4 sebesar 35% sedangkan dengan konkuren kemoradiasi didapatkan angka *grade* 0 sebesar 1.4%, *grade* 1-2 sebesar 53.2% dan *grade* 3-4 sebesar 30.5%. Pada penelitian Elsherbieny dkk.<sup>30</sup> didapatkan *grade* 0 sebesar 13.4%,

*grade* 1-2 sebesar 66.6% dan *grade* 3-4 sebesar 20%. Penggunaan teknik IMRT diharapkan dapat menurunkan efek samping akut mukositis radiasi *grade* 3 dibandingkan dengan teknik konvensional 2D dan 3DCRT, salah satunya dibuktikan pada penelitian Su dkk.<sup>9</sup> dimana kejadian mukositis *grade* 1-2 sebesar 86.4% dan *grade* 3 sebesar 13.6%.

Efek samping akut xerostomia terjadi pada seluruh pasien penelitian ini yaitu *grade* 1 sebanyak 13 pasien (65%) dan *grade* 2 sebanyak tujuh pasien (35%). Xerostomia memang tidak dapat dihindarkan pada pasien yang mendapatkan radiasi eksterna dengan teknik konvensional 2D maupun 3DCRT, dikarenakan *organ sparing* terhadap kelenjar – kelenjar liur dengan teknik tersebut sangat minimal. Paparan 10 – 15 Gy pada kelenjar liur akan menurunkan produksi air liur. Derajat dari xerostomia tergantung dari jumlah dosis dan besarnya lapangan radiasi yang mengenai kelenjar – kelenjar liur. Paparan dosis radiasi yang tinggi terhadap kelenjar liur menyebabkan xerostomia permanen yang kemudian akan mempengaruhi kualitas hidup dari pasien. Teknik IMRT merupakan teknik yang dapat mengurangi paparan radiasi terhadap kelenjar liur. Dari banyak penelitian telah dapat membuktikan tingkatan xerostomia pada penggunaan teknik IMRT lebih rendah dibanding teknik konvensional 2D atau 3DCRT dikarenakan volume paparan radiasi terhadap kelenjar parotis dapat dikurangi.<sup>33</sup>

*Overall treatment time* (OTT) yang ditetapkan dari penelitian ini adalah 50 hari dengan dasar radiasi eksterna diberikan dosis total 70 Gy dengan dosis perfraksi 2 Gy sebanyak 35 fraksinasi dalam 7 minggu (5 fraksi per minggu). Pada penelitian ini seluruh pasien menyelesaikan radiasi dalam waktu 45 sampai 58 hari dengan median 49 hari. Dua belas pasien menyelesaikan OTT ≤ 50 hari dan delapan pasien > 50 hari. Dari delapan pasien yang menyelesaikan radiasi lebih dari 50 hari disebabkan karena pasien tidak datang karena alasan pribadi, kadar Hb yang rendah (< 10 gr/dl) dan pasien memerlukan transfusi darah terlebih dahulu, kemudian karena ada kerusakan pesawat radiasi dan karena timbul efek samping akut mukositis radiasi *grade* 3 pada tiga orang pasien.

Dari *overall treatment time* yang dikaitkan dengan respon tumor pasca radiasi, terdapat 12 pasien dengan OTT ≤ 50 hari dimana didapatkan respon kompliat pada



sepuluh pasien (83.3%) dan respon parsial pada dua pasien (16.7%). Terdapat delapan pasien dengan OTT > 50 hari dimana didapatkan respon komplrit pada tujuh pasien (87.5%) dan respon parsial pada satu pasien (12.5%). Dari hasil uji statistik tidak ditemukan korelasi yang bermakna antara OTT dengan respon tumor pasca radiasi ( $p=0.798$ ). Hal ini disebabkan karena jumlah subyek penelitian yang sedikit. *Overall treatment time* mempunyai peranan yang penting terhadap keberhasilan terapi radiasi, salah satunya dikarenakan faktor repopulasi yang dipercepat (*accelerated repopulation*), dimana dari penelitian Hansen dkk.<sup>34</sup> menyebutkan OTT yang memanjang dapat menurunkan kontrol lokoregional pada tumor – tumor berdiferensiasi baik sampai sedang.

Hal – hal yang dapat membuat OTT menjadi memanjang adalah kondisi pasien yang mengharuskan radiasi untuk ditunda seperti pemberian transfusi darah dikarenakan kadar Hb yang rendah (< 10 gr/dl), efek samping akut radiasi yang terjadi pada pasien yaitu mukositis dan dermatitis radiasi *grade 3* sehingga pasien membutuhkan waktu tunda untuk memulihkan kondisinya dan juga kondisi fisik keadaan umum pasien yang melemah sehingga diperlukan penundaan radiasi untuk meningkatkan keadaan umum terlebih dahulu. Sedangkan hal – hal diluar kondisi tubuh pasien yang dapat memanjangkan OTT adalah karena alasan pribadi pasien, yaitu kepatuhan pasien dalam menjalankan radiasi setiap hari, alasan ekonomi juga dapat menyebabkan pasien tidak patuh datang untuk radiasi karena kekurangan biaya untuk transportasi dari tempat tinggal menuju rumah sakit atau sebaliknya. Hal – hal teknis yang dapat memanjangkan OTT adalah kerusakan pesawat radiasi, perubahan *planning* radiasi pada TPS.

Dari *overall treatment time* yang dikaitkan dengan efek samping akut radiasi yaitu dermatitis radiasi, mukositis dan xerostomia, tidak didapatkan korelasi yang bermakna dari uji statistik, dimana didapatkan nilai  $p$  untuk OTT dengan dermatitis radiasi yaitu 0.627, untuk mukositis radiasi 0.052 dan untuk xerostomia yaitu 0.444 ( $p>0.05$ ). Dari sudut pandang klinis, pada penelitian ini tidak terdapat kecenderungan perbedaan kejadian tingkatan toksisitas antara efek samping akut dermatitis radiasi dan xerostomia dengan OTT, tetapi pada mukositis radiasi, terdapat kecenderungan klinis terjadi pemanjangan OTT dikarenakan terdapat tiga pasien dengan mukositis radiasi *grade 3* yang mengalami pemanjangan OTT dikarenakan penundaan

radiasi akibat toksisitas yang terjadi. Kejadian efek samping akut radiasi meningkat pada *overall treatment time* yang memendek seperti pada penelitian Franchin dkk.<sup>35</sup> yaitu pada teknik radiasi secara hiperfraksinasi yang dipercepat (*accelerated hyperfractionation radiotherapy*) dengan dosis total 7360 cGy dalam 5 minggu (1.6 Gy x 2 fraksinasi per hari) dibandingkan jadwal fraksinasi konvensional dengan dosis total 70 Gy dalam 7 minggu (2 Gy per hari) dimana radiasi dengan hiperfraksinasi yang dipercepat didapatkan efek samping mukositis akut sebesar 89% untuk *grade 3 - 4* sedangkan pada fraksinasi konvensional didapatkan 58%. Meningkatnya efek samping akut radiasi pada hiperfraksinasi yang dipercepat dibandingkan jadwal fraksinasi konvensional adalah karena pada hiperfraksinasi yang dipercepat, sel – sel normal mempunyai waktu yang lebih singkat dalam melakukan perbaikan atau *repair* sel sehingga perbaikan pada sel tersebut belum sempurna tetapi sudah mendapatkan paparan radiasi selanjutnya.

Pada penelitian ini, faktor perancu seperti penggunaan kemoradiasi dan *targeted therapy* tidak dapat dianalisa pengaruhnya terhadap respon tumor dan efek samping akut dikarenakan jumlah subyek penelitian yang sangat sedikit. Keterbatasan penelitian ini adalah jumlah subyek penelitian yang sedikit sehingga apabila diuji analisa, secara statistik hasilnya tidak akan bermakna. Penelitian dilakukan secara retrospektif dengan melihat status rekam medik pasien, kelengkapan rekam medis menjadi salah satu keterbatasan pada penelitian ini dikarenakan kurangnya pencatatan yang jelas pada status mengenai efek samping radiasi sehingga beberapa data harus dinilai secara subyektif berdasarkan catatan *follow up* pasien selama radiasi. Dokumentasi dari hasil pemeriksaan penunjang tidak lengkap sehingga peneliti harus menghubungi pasien untuk mendapatkan data – data pemeriksaan penunjang yang diperlukan. Seringkali pasien tidak melakukan kontrol pasca terapi radiasi di Departemen Radioterapi, sehingga menyulitkan dalam melakukan *follow up* data. Penilaian respon tumor paling baik menggunakan kriteria RECIST atau WHO, tetapi pada penelitian retrospesktif ini tidak dapat dilakukan karena sulit untuk mendapatkan hasil foto CT Scan atau MRI pasien dan melakukan pengukuran ukuran tumor, sehingga peneliti hanya menilai dari hasil ekspertise radiologi dalam menilai respon tumor dan peneliti membuat kriteria penilaian sendiri.

## Kesimpulan dan Saran

Dari perbedaan respon tumor pasca radiasi menggunakan teknik radiasi eksterna dengan pengecilan lapangan radiasi teknik 2D, 3DCRT atau brakiterapi walaupun secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna, tetapi secara klinis terkesan ada kecenderungan bahwa dengan penggunaan radiasi eksterna dengan pengecilan lapangan radiasi teknik brakiterapi lebih baik.

Dari efek samping akut radiasi dermatitis, mukositis dan xerostomia yang ditimbulkan diantara ketiga teknik pengecilan lapangan radiasi tersebut, secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna, tetapi secara klinis mempunyai kesan ada kecenderungan bahwa penggunaan radiasi eksterna dengan pengecilan

lapangan radiasi teknik brakiterapi dan 3DCRT lebih baik dalam hal efek samping akut mukositis dibanding penggunaan radiasi eksterna dengan pengecilan lapangan radiasi teknik 2D.

Kaitan antara *overall treatment time* dengan respon tumor pasca radiasi tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik. Dilihat dari hubungan antara *overall treatment time* dengan efek samping akut radiasi, secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada efek samping akut radiasi dermatitis radiasi, mukositis dan xerostomia, tetapi secara klinis terdapat kecenderungan hubungan antara OTT yang memanjang dengan kejadian mukositis *grade 3*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Wei WI, Kwong DL. Current management strategy of nasopharyngeal carcinoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2010 Mar;3(1):1-12.
- Lee N, Kong L. Nasopharyngeal cancer. In: Lu JJ, Brady LW, editors. *Radiation oncology an evidence-based approach*. Berlin Heidelberg: Springer; 2008. p. 17-33.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publications 1997;VII:334-7.
- Li CC, Yu MC, Henderson BE. Some epidemiologic observations of nasopharyngeal carcinoma in Guangdong, People's Republic of China. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;69:49-52.
- Jeannel D, Bouvier G, Hubert A. Nasopharyngeal carcinoma: an epidemiological approach to carcinogenesis. *Cancer Surv* 1999;33:125-55.
- Soeripto. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Berita Kedokteran Masyarakat* 1998;XIII:207-11.
- Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. *Chin J Cancer* 2012 Feb 7.
- Cheng SH, Tsai SY, Yen KL, Jian JJ, Chu NM, Chan KY, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000 May;18(10):2040-5.
- Su SF, Han F, Zhao C, Chen CY, Xiao WW, Li JX, et al. Long-term outcomes of early-stage nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Jan 1;82(1):327-33.
- Chua DT, Sham JS, Kwong DL, Au GK. Treatment outcome after radiotherapy alone for patients with Stage I-II nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2003 Jul 1;98(1):74-80.
- Lee AW, Sham JS, Poon YF, Ho JH. Treatment of stage I nasopharyngeal carcinoma: analysis of the patterns of relapse and the results of withholding elective neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 Dec;17(6):1183-90.
- Xiao WW, Han F, Lu TX, Chen CY, Huang Y, Zhao C. Treatment outcomes after radiotherapy alone for patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Jul 15;74(4):1070-6.
- Song CH, Wu HG, Heo DS, Kim KH, Sung MW, Park CI. Treatment outcomes for radiotherapy alone are comparable with neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in early-stage nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2008 Apr;118(4):663-70.
- Lee AW, Sze WM, Au JS, Leung SF, Leung TW, Chua DT, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Mar 15;61(4):1107-16.
- Liu XQ, Luo W, Tang YQ, He ZC, Sun Y, Ma J, et al. [A matched cohort analysis of three-dimensional conformal radiotherapy versus conventional radiotherapy for primary nasopharyngeal carcinoma]. *Ai Zhong* 2008 Jun;27(6):606-11.
- Luo W, Ye L, Yu Z, He Z, Li F, Liu M. Effectiveness of three-dimensional conformal radiotherapy for treating early primary nasopharyngeal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2010 Dec;33(6):604-8.

17. Tang YQ, Luo W, He ZC, Sun Y, Lu TX. [Three-dimensional conformal radiotherapy for primary nasopharyngeal carcinoma and analysis of locoregional recurrence]. *Ai Zheng* 2006 Mar;25(3):330-4.
18. Kwong DL, Pow EH, Sham JS, McMillan AS, Leung LH, Leung WK, et al. Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function. *Cancer* 2004 Oct 1;101(7):1584-93.
19. Hsiung CY, Yorke ED, Chui CS, Hunt MA, Ling CC, Huang EY, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional three-dimensional conformal radiotherapy for boost or salvage treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Jul 1;53(3):638-47.
20. Khan FM. Three-dimensional conformal radiation therapy. In: Khan FM, editor. *Physics of radiation therapy*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 467-79.
21. Beitler JJ, Amdur RJ, Mendenhall WM. Cancers of the head and neck. In: Khan FM, editor. *Treatment planning in radiation oncology*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 369-78.
22. Lu JJ, Shakespeare TP, Tan LK, Goh BC, Cooper JS. Adjuvant fractionated high-dose-rate intracavitary brachytherapy after external beam radiotherapy in T1 and T2 nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2004 May;26(5):389-95.
23. Leung TW, Wong VY, Sze WK, Lui CM, Tung SY. High-dose-rate intracavitary brachytherapy boost for early T stage nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Feb 1;70(2):361-7.
24. Ozyar E, Yildiz F, Akyol FH, Atahan IL. Adjuvant high-dose-rate brachytherapy after external beam radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Jan 1;52(1):101-8.
25. Chua DT, Sham JS, Leung LH, Tai KS, Au GK. Tumor volume is not an independent prognostic factor in early-stage nasopharyngeal carcinoma treated by radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Apr 1;58(5):1437-44.
26. Wolden SL, Zelefsky MJ, Hunt MA, Rosenzweig KE, Chong LM, Kraus DH, et al. Failure of a 3D conformal boost to improve radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Apr 1;49(5):1229-34.
27. Teo PM, Leung SF, Fowler J, Leung TW, Tung Y, SK O, et al. Improved local control for early T-stage nasopharyngeal carcinoma--a tale of two hospitals. *Radiother Oncol* 2000 Nov;57(2):155-66.
28. Yeo R, Fong KW, Hee SW, Chua ET, Tan T, Wee J. Brachytherapy boost for T1/T2 nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2009 Dec;31(12):1610-8.
29. Lin JC, Jan JS, Hsu CY, Liang WM, Jiang RS, Wang WY. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 2003 Feb 15;21(4):631-7.
30. Elsherbieny E, Choo P, Alzoubi A. Concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: prospective feasibility and efficacy study in Malaysian patients. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2008 Apr;1(2):124-9.
31. Blanco AI, Chao C. Management of radiation-induced head and neck injury. In: Small Jr W, Woloschak GE, editors. *Radiation toxicity: a practical guide*. New York: Springer; 2006. p. 23-41.
32. Kogel AJ. Radiation response and tolerance of normal tissue. In: Steel G, editor. *Basic clinical radiobiology*. 2 ed. New York: Arnold; 1997. p. 30-9.
33. Lee N, Harris J, Garden AS, Straube W, Glisson B, Xia P, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol* 2009 Aug 1;27(22):3684-90.
34. Hansen O, Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, Hoyer M, Jorgensen KE, et al. Importance of overall treatment time for the outcome of radiotherapy of advanced head and neck carcinoma: dependency on tumor differentiation. *Radiother Oncol* 1997 Apr;43(1):47-51.
35. Franchin G, Vaccher E, Talamini R, Gobitti C, Minatel E, Politi D, et al. Nasopharyngeal cancer WHO type II-III: monoinstitutional retrospective analysis with standard and accelerated hyperfractionated radiation therapy. *Oral Oncol* 2002 Feb;38(2):137-44.