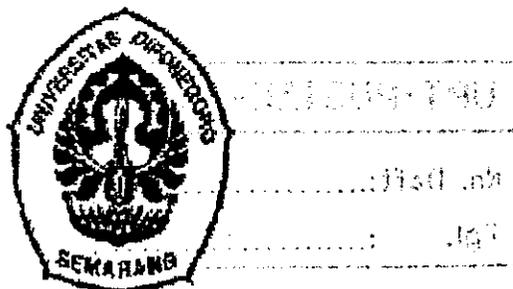


616.994  
TIYO  
P 21

**PERBEDAAN PENGARUH TERAPI RADIASI  
EKSTERNA DAN KEMORADIASI TERHADAP  
PENGECILAN LIMFONODI LEHER  
PENDERITA KARSINOMA NASOFARING**

**LAPORAN PENELITIAN**

**Dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Radiologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**



**Oleh :**

**NYOMAN G  
G3E098036**

**Pembimbing**

**Dr. Eko Kuncoro Sp Rad  
Dr Dwi Pudjonarko M Kes**

**BAGIAN RADIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN UNDIP  
RSUP Dr. KARIADI SEMARANG  
2002**

**HALAMAN PENGESAHAN**

---

Judul Penelitian : **Perbedaan Pengaruh Terapi Radiasi Eksterna dan Kemoradiasi Terhadap Pengecilan Limfonodi Leher Penderita Karsinoma Nasofaring**  
Oleh : Nyoman G  
NIP : 140 325 812  
NIM : G3E098036  
Bagian : Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Pembimbing I : dr. Eko Kuncoro, Sp Rad  
Pembimbing II : dr. Dwi Pudjonarko, M Kes

Semarang, Januari 2002

Telah diteliti dan disetujui oleh :

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. Eko Kuncoro, Sp Rad  
NIP : 140 099 758

Dr. Dwi Pudjonarko, M Kes  
NIP : 132 137 931

Ketua Program Studi Radiologi  
FK. UNDIP Semarang

Ketua Bagian Radiologi  
FK. UNDIP Semarang

Dr. Edi Sudijanto, Sp Rad  
NIP : 140 151 550

Dr. H Djoko Untung T, Sp Rad  
NIP : 130 354 86

---

## KATA PENGANTAR

---

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, hanya karena rahmatNya kami mampu menyelesaikan tugas penulisan Karya Tulis Akhir dalam upaya memenuhi persyaratan untuk menyelesaikan program pendidikan dokter spesialis I dalam bidang Ilmu Radiologi di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Kami menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari kesempurnaan, walaupun kami telah berusaha semaksimal mungkin. Hal ini semata-mata karena keterbarasan kami, namun karena dorongan keluarga, teman-teman dan bimbingan dari Guru-guru kami sehingga tulisan ini dapat terwujud.

Oleh karena itu, pada kesempatan ini perkenankanlah kami menghaturkan rasa hormat dan terima kasih yang tulus kepada :

1. Dr. Eko Kuncoro, Sp Rad, Dr Dwi Pujonarko, M Kes, , selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan, petunjuk dan saran kepada penulis dengan penuh kesabaran dalam proses pembuatan peneletian ini.
2. Dr. H. Djoko Untung Trihadi, Sp Rad, selaku Kepala Bagian / SMF Radiologi yang telah banyak memberi petunjuk dan saran dengan penuh keikhlasan selama pembuatan penelitian ini.
3. Dr. Edy Sudijanto, Sp Rad, selaku Kepala Program Studi PPDS-1 Ilmu Radiologi yang telah banyak memberi masukan baik secara teknis maupun non teknis.
4. Para guru di SMF / bagian Radiologi, dr. Soenjoto, Sp Rad. dr. Abubakar, Sp Rad. dr. H Djoko Untung Trihadi, Sp Rad, dr. J Adji Suroso, Sp Rad. dr. FX. Hartono, Sp Rad. dr. Nasirun Zulkarnain, Sp Rad. dr. Edy Sudijanto, Sp Rad. dr. Boyanto, Sp Rad. dr. F Mardiana, Sp Rad. dr. SR. Subandini, Sp Rad. dr. Susatyo Pranoto, Sp KN. dan Ir. Vivi Vira Viridianti, MMR.
5. Rekan-rekan residen radiologi , radiografer dan semua pihak yang tidak dapat kami sebut satu-persatu.

Menyadari masih jauh dari sempurna penyusunan laporan ini, maka dengan lapang hati akan saya terima segala bentuk saran yang diberikan. Harapan

saya semoga laporan penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi kemajuan  
ilmu pengetahuan serta peningkatan pelayanan terhadap kemanusiaan.

---

Semarang, Januari 2002

Nyoman G

---

**ABSTRACT**

**Background.** Nasopharyngeal carcinoma is the most malignant case in the ENT Departement and also no 4 from all malignancy after uterocervical, breast and skin cancer. Only is a few report regarding between chemoradiation and external radiation therapy.

**Method.** The design use diskriptif analysis study with cross sectional approach.

**Result.** Sixty three patients were observed. 41 patients with external radiation and 22 patients with chemoradiation. The mean subject age is ( 43, 93 +/- 14,45 ). Among them 30 % were woman and 70 % were man.

**Conclusion.** The test showed there is not significant difference between two group ( p value = 1,000 ). External radiation is still to be the most choosen method for Nasppharyngeal carcinoma therapy. For better evaluation the histologycal biopsy is needed after the treatment and CT examination before and after treatment.

**Keywords.** Nasopharyngeal carcinoma- chemoradiation and external radiation- regional lymph node.

**ABSTRAK**

**Latar belakang.** KNF adalah merupakan penyakit keganasan tertinggi di bidang THT. Penyakit ini menempati urutan ke empat setelah keganasan mulut rahim, payudara dan kulit. Belum banyak penelitian dilakukan mengenai perbedaan respon berupa pengecilan limfonodi leher dengan terapi radiasi eksternal dan kemoradiasi.

**Metode.** Penelitian ini adalah penelitian diskriptif analitik dengan pendekatan cross sectional.

**Hasil.** 63 kasus berhasil dikumpulkan. 41 pasien dengan radiasi eksterna dan 22 pasien dengan kemoradiasi. Rata-rata umur pasien adalah ( 43,93 +/- 14,45 ). 30 % wanita dan 70 % pria.

**Kesimpulan.** Tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara dua kelompok dengan ( p value = 1,000 ). Radiasi eksternal masih menjadi pilihan oleh karena biaya yang relatif murah. Evaluasi yang lebih baik perlu pemeriksaan biopsi ulang histopatologi dan pemeriksaan CT-scan sebelum dan sesudah terapi.

**Kata Kunci.** Karsinoma Nasofaring- Radiasi eksternal dan kemoradiasi- Kelenjar limfe regional

## DAFTAR ISI

Halaman judul .....	i
Halaman Pengesahan .....	ii
Kata Pengantar .....	iii
Abstrak .....	v
Daftar isi .....	vi
Daftar tabel .....	viii
<b>Bab I. PENDAHULUAN</b>	
1.1. Latar belakang penelitian .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	4
1.4. Manfaat Penelitian .....	4
<b>Bab II TINJAUAN KEPUSTAKAAN</b>	
2.1. Epidemiologi dan insiden.....	6
2.2. Etiologi .....	6
2.3. Klasifikasi .....	6
2.4. Diagnosa .....	7
2.5. Stadium Klinik .....	7
2.6. Pengobatan .....	8
2.7. Radiasi Eksterna.....	10
2.8. Radiasi Interna .....	12
2.9. Kemoterapi .....	13
2.10 Kemoradiasi .....	14
2.11 Respon Terapi .....	15
<b>Bab III KERANGKA TEORI DAN KONSEPTUAL</b>	
3.1. Kerangka Teori .....	19
3.2. Kerangka Konsep .....	20
3.3. Hipotesa .....	20

## Bab IV METODOLOGI PENELITIAN

4.1. Lingkup Penelitian .....	21
4.2. Jenis Penelitian .....	21
4.3. Populasi dan Sampel .....	21
4.4. Pengambilan data .....	22
4.5. Analisis Data .....	22
4.6. Definisi Operasional .....	22
4.7. Alur Kerja .....	24
Bab V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	25
Bab VI KESIMPULAN DAN SARAN .....	31
Daftar Pustaka.....	32
Lampiran	
Kuesioner penelitian .....	35
Jadwal Pelaksanaan.....	36
Perhitungan statistik.....	37

---

**DAFTAR TABEL**

Tabel 1.	Umur responden .....	25
Tabel 2.	Pengecilan Limfonodi Leher.....	29

**DAFTAR GRAFIK**

Grafik 1.	Jenis kelamin responden.....	26
Grafik 2.	Stadium penyakit responden .....	27
Grafik 3.	Diagnosis patologi anatomi .....	27
Grafik 4.	Jumlah responden berdasarkan jenis terapi.....	28

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang penelitian

Karsinoma Nasofaring (KNF) merupakan salah satu jenis keganasan yang sering ditemukan di Indonesia. Data yang diperoleh dari registrasi kanker berdasarkan patologi di Indonesia pada tahun 1991 menunjukkan adanya 1059 (5,9 %) kasus KNF diantara 18.770 kasus keganasan. Hal ini menempatkan KNF pada urutan keempat setelah karsinoma mulut rahim, payudara, dan kulit.<sup>1</sup>

Karsinoma Nasofaring adalah salah satu keganasan yang tinggi dibidang penyakit telinga, hidung dan tenggorok serta menempati urutan pertama<sup>2,3</sup> Dari hasil penelitian Th 1991-1995 di RSDK, Wiratno menemukan sejumlah 576 pasien tumor ganas di bag THT, Lokasi terbanyak terserang Nasofaring 324 (56,25 %), Hidung 66 (11,46 %), Laring 52 (9,03 %). Penderita terbanyak laki-laki ( 65,27 % ), Jenis histopatologinya Epidermoid 346 (60,67%), Anaplastik 173( 30,03%), Adeno Ca 28 (4,86%).<sup>2</sup>

Amriyatun menemukan angka kejadian KNF di bagian THT RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 1995 menunjukkan 75 penderita, dan tahun 1996 ada kenaikan yaitu 105 penderita.<sup>4</sup> Insidens tertinggi KNF ditemukan di Cina Selatan, dan Hongkong diikuti oleh Singapura, yaitu lebih dari 50 per 100.000 populasi. Data dari Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 1980 menunjukkan bahwa prevalensi penderita KNF di seluruh Indonesia adalah 4,7 per 100.000 penduduk atau diperkirakan 7000-8000 kasus per tahun di seluruh Indonesia.<sup>5</sup>

Sugiarto, Surabaya 1995, melaporkan golongan umur 41-50 th dan 51 - 60 th adalah yang terbanyak masing - masing 35,3 % dan 20,6 %.<sup>5</sup> Nendyo Susilo , Semarang 1996 menemukan 50 - 59 th dengan 26,3 % . Nendyo Susilo 1996 Semarang menemukan dari 57 kasus terdiri 41 pria dan 16 wanita atau perbandingan kasus pria dan wanita 2,5 : 1.<sup>5,9</sup> Di klinik Mayo AS ditemukan WHO-3 64 %, WHO-1 24 %, WHO -2 12 %.<sup>5</sup>

Pada anak-anak dan orang dewasa dibawah 30 tahun lebih sering ditemukan kanker nasofaring dari pada keganasan lain pada saluran nafas bagian atas. Walaupun keganasan ini banyak ditemukan, tetapi para ahli masih menjadikan masalah mengenai bagaimana menentukan diagnosa dini. Ini karena sulitnya melihat atau memeriksa lokasi fossa Rosenmulleri di nasofaring, yang merupakan predileksi terjadinya keganasan di nasofaring, juga sifat kanker nasofaring yang tumor primernya tersembunyi atau tidak jelas, Ini semua menyebabkan penderita datang pada stadium lanjut, yaitu yang paling sering setelah terjadi benjolan pada leher. Keganasan di nasofaring 85% kemungkinan adalah karsinoma, 15% limfoma maligna dan kurang dari 2% tumor jaringan ikat<sup>6,7</sup>.

Menurut Damayanti harapan hidup 5 tahun stadium I 67,6 % pada stadium II menjadi 38 % sedangkan separuh stadium III dan IV meninggal pada tahun pertama setelah radiasi.<sup>7</sup> Prasad mengatakan harapan hidup untuk 5 tahun stadium I dan II adalah 90 % - 95 % sedang stadium IV adalah 25 % - 30 %. Prasad juga melaporkan bahwa survival dari penderita stadium lanjut yang diberikan terapi kombinasi kemoterapi dan radiasi lebih baik daripada radiasi saja.<sup>8</sup> Dari beberapa penyelidikan di Indonesia dan Luar negeri kasus ( stadium I dan

2) hanya ditemukan antara 3,8% - 13,9% dibandingkan kasus lanjut ( stadium 3 dan 4 ) sebanyak 88,1 - 96,2% .<sup>7</sup>

Pengelolaan karsinoma nasofaring banyak menemui kesulitan, karena penderita biasanya datang pada stadium lanjut. Peranan terapi radiasi sangat besar karena tindakan pembedahan sangat sulit dilakukan.<sup>4,6</sup> Pada dasarnya terapi karsinoma mempunyai tujuan untuk menghilangkan semua sel jaringan yang mempunyai sifat neoplastik. Terapi karsinoma yang paling baik adalah dengan cara operasi dengan mengambil seluruh jaringan neoplasma sehingga tidak satupun sel neoplasma yang tersisa. Tetapi hal ini kadang-kadang tidak memungkinkan untuk dilakukan tindakan operasi di bagian THT, oleh karena letaknya yang tersembunyi dan banyak mengandung jaringan yang penting, sehingga sulit untuk dilakukan. Oleh karena itu digunakan cara terapi lain yaitu terapi radiasi dan kemoterapi.<sup>4</sup>

Di RSDK terapi KNF dengan radiasi externa dengan dosis 6000 cGy, di buat dalam fraksinasi 200 cGy , 5 x / mg. Dan terapi kemoradiasi diberikan dengan cara kombinasi antara terapi radiasi eksterna dengan dosis 6000 cGy dibuat dalam fraksinasi 200 cGy , 5 x / mg dan dengan sitostatika . Sitostatika yang sering digunakan seperti BACOD, 5 Fluorouracil, Cisplatin, diberikan sebelum dan sesudah radiasi sebagai " Sandwichtherapy ".

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan respon berupa pengecilan kelenjar limfonodi leher pada pasien KNF dengan terapi radiasi eksterna dan terapi kemoradiasi.. Penelitian ini dilakukan oleh karena pada terapi penderita KNF di RSDK sedikit dilakukan pemeriksaan biopsi ulang setelah terapi

dan pemeriksaan CT Scan sebelum dan sesudah terapi. Hasil penelitian ini diharapkan dapat untuk meningkatkan pelayanan baik terapi radiasi eksternal maupun kemoradiasi pada pasien dengan KNF yang dilakukan oleh para sejawat dokter.

## 1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang diatas , maka dapat dirumuskan masalah sbb :  
Apakah ada perbedaan pengaruh terapi radiasi eksternal dan terapi kemoradiasi terhadap pengecilan kelenjar limfonodi leher pada pasien KNF

## 1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum : Untuk mengetahui pengecilan kelenjar limfonodi leher pada pasien KNF dengan pemberian terapi radiasi eksternal dan dengan terapi kemoradiasi.

### 1.3.2 Tujuan khusus :

1.3.2.1 Mendiskripsikan pasien yang mendapatkan terapi radiasi eksternal dan terapi kemoradiasi.

1.3.2.2 Menganalisa perbedaan antara jenis terapi dengan pengecilan limfonodi leher pada pasien KNF

## 1.4 Manfaat :

1.4.1. Manfaat pendidikan : Untuk menambah pengetahuan / wawasan terapi radiasi dan terapi kombinasi pada pasien KNF.

1.4.2. Manfaat penelitian : Untuk langkah penelitian selanjutnya.

1.4.3. Manfaat pelayanan : Hasil penelitian ini untuk meningkatkan kualitas pelayanan baik terapi radiasi dan terapi kemoradiasi.

## BAB II

### TINJAUAN KEPUSTAKAAN

#### 2.1 Epidemiologi dan Insiden

Karsinoma nasofaring adalah keganasan dari lapisan epitel mukosa nasofaring yang paling sering dijumpai di bidang THT. Insiden karsinoma nasofaring berkaitan dengan geografik dan ras, jarang pada ras kaukasus banyak ditemukan di Cina Selatan, Hongkong, Asia Tenggara, pada rumah sakit pendidikan di seluruh Indonesia termasuk dalam sepuluh besar keganasan.<sup>7, 8, 11.</sup>

#### 2.2 Etiologi

Seperti keganasan lainnya etiologi karsinoma nasofaring sampai saat ini belum diketahui dengan pasti. Para ahli belum sependapat mengenai penyebab karsinoma nasofaring, diduga akibat iritasi kronis, asap rokok maupun asap dapur dan sebagainya.<sup>9</sup> Saat ini penyelidikan banyak mengarah pada virus Epstein Barr sebagai penyebab karsinoma nasofaring, infeksi virus ini menyerang anak-anak sedang kanker baru timbul pada usia dewasa.<sup>9</sup>

#### 2.3 Klasifikasi

Klasifikasi histopatologis yang digunakan adalah menurut pembagian WHO (Shanmugaratnam dan Sobin, 1978). Membagi KNF menjadi 3 tipe, yaitu :

1. Tipe WHO 1 : Keratinizing squamous cel carcinoma, karsinoma sel skuamosa, sel - sel berdeferensiasi baik sampai sedang dan berkeratin.
2. Tipe WHO 2 : Non keratinizing carcinoma, sel - sel berdeferensiasi baik sampai sedang.

3. Tipe WHO 3 : Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type, karsinoma tanpa deferensiasi. Tipe ini sebelumnya disebut juga limfoepitelioma, karsinoma anaplastik.<sup>11</sup>

#### 2.4 Diagnosa

Untuk menuntun kearah diagnosa KNF secara dini, memperhatikan gejala klinik adalah sangat penting, karena tumor induk tidak jelas terlihat dan sedikit sekali memberikan tanda yang jelas. Penderita biasanya datang berobat setelah timbul gejala sekunder, sehingga sudah dalam stadium agak lanjut.<sup>6,7,10</sup>

Predileksi timbulnya keganasan nasofaring di fossa Rosenmulleri, dimana tempat ini tersembunyi dan sulit dilihat. Ada 5 tanda klinik ( 5 sign yang dicurigai pada KNF, yaitu nose sign, ear sign, neck sign, eye sign dan cranial sign ).<sup>6</sup>

#### 2.5 Stadium klinik<sup>5</sup>

Staging yang banyak digunakan saat ini adalah berdasarkan TNM system menurut UICC 1987, yaitu

T1 : tumor terbatas pada satu bagian nasofaring

T2 : tumor meluas lebih dari satu bagian nasofaring

T3 : tumor meluas ke kavum nasi dan orofaring

T4 : tumor meluas ke intra kranial

Kelenjar getah bening

N1 : metastase pada satu kelenjar ipsilateral, besar kurang atau sama dengan 3 cm

N2a : metastase pada satu kelenjar ipsilateral, besar 3-6 cm

N2b : metastase pada beberapa kelenjar, besar kurang atau sama dengan  
3 cm

N2c : metastase pada kelenjar kontra lateral atau bilateral, besar kurang  
atau sama dengan 6 cm

N3 : metastase ke kelenjar, besar lebih dari 6 cm

Stadium I : T1N0

Stadium II : T2N0

Stadium III : T3N0, T1-3N1

Stadium IV : T4N0-1

T1-4N2-3

T1-4N1-3M1

## 2.6 Pengobatan

Pada tumor ganas nasofaring hampir tidak pernah dikerjakan pengobatan pembedahan, karena letak nasofaring di bawah basis kranium dan dikelilingi oleh organ vital, sehingga radioterapi merupakan pilihan utama untuk pengobatan KNF.

Tindakan radioterapi definitif baru dapat dimulai apabila telah ditegakkan diagnosa klinis, patologi anatomi dan tingkatan penyakit. Berdasarkan ini maka dapat ditentukan adanya indikasi radioterapi serta tujuan radiasi kuratif atau paliatif. Tujuan radioterapi adalah kuratif apabila diyakini akan dapat dilakukan eradikasi total pada tumor, atau paliatif pada kasus-kasus yang sudah mengalami penyebaran jauh. Pada kasus lanjut lokal apabila pemberian radiasi paliatif

memperlihatkan respons yang baik, maka tindakan ini dapat dilanjutkan menjadi rencana pengobatan kuratif.

Radioterapi dapat diberikan dengan cara :

1. Radiasi eksterna
2. Radiasi interna
3. Kombinasi radiasi dengan sitostatika ( Kemoradiasi ).

Persiapan yang harus dilakukan sebelumnya adalah :

- Mempersiapkan keadaan gigi geligi serta kebersihan mulut pasien, makin baik persiapan tersebut maka efek samping lokal yang terjadi semakin rendah.
- Menerangkan kepada pasien tindakan apa yang akan dilakukan
- Menerangkan apa yang boleh dan apa yang tidak boleh dilakukan, misalnya tidak merokok dan minum alkohol, makan minum tidak terlampau panas atau dingin, tidak makan yang pedas, dan menghindari kulit dari sinar matahari langsung, dari rangsangan fisik atau bahkan kimia.
- Pemeriksaan laboratorium darah, bila anemia diobati dulu, lekopeni hanya boleh dimulai bila lekosit lebih dari 3000, bila trombosit dibawah 80.000 sebaiknya radiasi ditunda.
- Melakukan pertimbangan alat radiasi yang akan digunakan
- Mempersiapkan pembuatan moulding
- Merencanakan lapangan radiasi dengan simulator
- Membuat kontur untuk perencanaan 3 lapangan apabila perlu .

### 2.6.1 Radiasi Eksterna

Sebelum radiasi eksterna perlu persiapan/pemeriksaan pada penderita sebelumnya yaitu untuk menentukan lokasi tumor dan rencana terapi.

Pemeriksaan radiologis yang diperlukan antara lain skull AP/lateral, foto basis kranium, foto Waters, foto toraks, dan jika mungkin bisa juga dengan CT scan/MRI ataupun dengan simulator. Tempat yang harus diradiasi pada penderita harus meliputi nasofaring dan jaringan disekitarnya, dan yang bersebelahan dengannya, kelenjar getah bening parafaring dan servikal.

Dalam hal ini biasanya sentra-sentra radioterapi mempunyai standar tersendiri, tetapi pada umumnya adalah :

Untuk tumor primer dan kelenjar getah bening leher bagian atas lapangan radiasi yang digunakan adalah "lateral opposing portal" dengan batas :

Batas atas : untuk T1, T2, T3 awal batasnya dari kantung eksternus ke tepi atas tragus (di atas arkus zigomatikus), T3 lanjut dan T4 batas ini diperluas 1-2 cm di atasnya.

Batas bawah : pada tepi atas kartilago tiroidea

Batas depan : dari kantung eksternus ke bawah sampai ke depan molar -2 atau 2 cm di belakang kavum nasi.

Batas belakang : di belakang otot sternokleidomastoideus, bila ada pembesaran kelenjar, 1 cm di belakangnya.

Untuk tumor yang terbatas pada nasofaring dan tidak ditemukan pembesaran kelenjar linfe, setelah mendapat dosis 4000-4500 cGy maka area dipersempit

untuk melindungi medula spinalis, yaitu dengan menggeser batas belakang ke depan meatus akustikus.

Untuk tumor yang sudah mengenai kavum nasi dan sinus maksilaris perlu tambahan portal radiasi dari arah depan. Dosis total yang dipergunakan beberapa institusi saat ini bervariasi. Untuk T1-2 dianjurkan 6000-6500 cGy dan untuk T3-4 7000-7500 cGy dimana untuk tambahan booster yang 1000 cGy area dipersempit hanya pada nasofaring.

Untuk kelenjar leher bagian bawah dan supra klavikula lapangan radiasi adalah :

Batas atas : berhimpit atau 0,5 cm dari batas bawah lapangan tumor primer dan kelenjar bagian atas.

Batas bawah : tepi bawah klavikula

Batas kiri-kanan : 2/3 distal klavikula

Dosis total untuk lenjar bagian bawah ini adalah :

Untuk N0 diberikan dosis total 4000-5000 cGy dengan arah sinar AP/PA dan medula spinalis diblok.

Sedangkan untuk kelompok N1-3 dosis dilanjutkan sampai 6000 cGy, jika pembesaran kelenjar masih ada bisa diberikan booster sampai dosis total 7000-7500 cGy di tempat pembesaran kelenjar.

### **Teknik Fraksinasi**

Ada beberapa macam teknik fraksinasi yang biasa dipergunakan untuk tumor ganas nasofaring, misalnya :

1. Teknik konvensional

Dosis fraksinasi 180-200 cGy, diberikan 5 kali seminggu tanpa istirahat.

2. Teknik hipofraksinasi

Dosis fraksinasi 300 cGy 3 kali seminggu tanpa istirahat

3. Teknik rapid fraksinasi

Dosis fraksinasi 300 cGy atau lebih diberikan 5 kali seminggu, sehingga didapatkan hari pengobatan yang singkat, 3-4 minggu.

4. Teknik accelerated hiperfraksinasi

Gabungan antara hiperfraksinasi dengan accelerated yaitu diberikan dosis fraksinasi 160-200 cGy sehari 2 kali.

5. Split technique radiation

Radiasi fraksinasi seperti konvensional tetapi setelah dosis total mencapai 4000 cGy diberikan istirahat 2-3 minggu kemudian dilanjutkan sampai 2000-3000 cGy lagi.

### 2.6.2 Radiasi Interna (Brakiterapi)

Pada brakiterapi sumber dipasang pada tumor serta jaringan lunak sekitar nasofaring, sehingga diperoleh radiasi maksimal pada tumor tetapi tidak terlalu tinggi pada organ lain. Peran brakiterapi sebagai kombinasi radiasi eksternal pada KNF adalah untuk lebih mematikan sel-sel tumor pada nasofaring tetapi tidak memberikan dosis terlalu tinggi pada mukosa mulut atau kelenjar parotis. Namun metode ini hanya dapat dikerjakan pada tumor-tumor kecil (T1 atau T2) yang memberikan respons terhadap radiasi eksternal yang diberikan sebelumnya.

Brakiterapi ini juga dilakukan pada tumor residu atau tumor kambuh lokal.

Biasanya radiasi eksterna tidak dapat diberikan lagi apabila dosis penuh telah diberikan dan jangka waktu pemberian ini belum terlalu lama. Adapun sumber radiasi yang digunakan antara lain Cs<sup>137</sup> iridium<sup>192</sup>, dan Co<sup>60</sup>. Dosis interna antara 700-3000 cGy dengan patokan adalah 0,5 - 1 cm di bawah mukosa rongga nasofaring.<sup>5,12,13,17,18</sup>

### 2.6.3 Kemoterapi :

Hampir semua onkolog sependapat bahwa kombinasi kemoterapi ( yang efektif ) adalah lebih dapat diharapkan hasilnya dari penggunaan tunggal.

Kombinasi antara kemoterapi ( kebanyakan obat tunggal ) dan radioterapi telah dilakukan dalam banyak penelitian. Akhir-akhir ini para penyelidik telah memberikan kombinasi obat-obat secara simultan dengan radioterapi.<sup>15</sup>

Sebelum pemberian kemoterapi kita harus tahu siklus dari sel, sehingga dapat diketahui obat-obatan tersebut bekerja pada fase yang mana dari siklus sel. Pemberian sitostatika metode BACOD merupakan metode terapi yang agresif terhadap tumor. Metode ini praktis bekerja pada semua fase siklus sel( fase pre sintesa /G 1, fase sintesa DNA/S, fase post duplikasi DNA/G2, dan fase mitosis ).

16

Untuk mengerti , bahwa sel tumor dapat dipengaruhi oleh obat-obat anti kanker dan cara bagaimana obat-obat itu bereaksi terhadap sel tumor, maka harus dipahami adanya siklus sel.

Siklus itu, dibagi dalam fase :

G1 = Intermitotic fase

S = DNA Synthesis fase

G2 = Premitotic fase

M = Mitotic fase.<sup>10</sup>

Adapun prinsip-prinsip pemberian kombinasi kemoterapi adalah :

1. Masing-masing obat mempunyai titik tangkap pada sel kanker yang berbeda
2. Obat yang dalam kombinasi, masing-masing toksisitasnya tidak saling tumpang tindih
3. Dengan pemberian kombinasi, dosis obat menjadi lebih rendah sehingga efek sampingnya menjadi lebih ringan.
4. Obat diberikan dengan menentukan schedule tertentu.<sup>10</sup>

Metode BACOD :

- Bleomycin
- Adriamycin
- Cyclophosphamid
- Vincristine
- Dexamethasone<sup>16,19</sup>

#### 2.6.4 Terapi Kemoradiasi.

Tujuan Terapi Kemoradiasi adalah mengeradikasi tumor lokal serta mematikan sel-sel tumor yang (mungkin) sudah bermetastasis jauh.

Secara teoritis beberapa keuntungan dapat tecapai dengan kombinasi ini (Barendsen ). Karena pengaruh obat sitostatika sel-sel yang berada pada fase tertentu yang tidak peka terhadap radiasi dirangsang untuk masuk dalam fase

berikut yang lebih peka terhadap radiasi. Dengan radiasi diharapkan terjadi penyusutan volume tumor sedemikian rupa sehingga terjadi perbaikan vaskularisasi, perbaikan ini akan disusul dengan lebih mudahnya sitostatika ini mencapai tumor. Demikian pula dengan pengecilan tumor oleh sitostatika daerah yang harus mencapai radiasi menjadi lebih sempit, ini merupakan keadaan yang menguntungkan karena dengan demikian dosis radiasi dapat diberikan dalam jumlah yang tinggi tanpa ditakutkan akan timbul efek samping yang berlebihan.

13

## **2.6 Respon Terapi**

### **2.6.1 Respon Klinis**

Untuk mengetahui respon klinis pasien KNF yang telah mendapatkan terapi baik terapi radiasi eksterna maupun terapi kemoradiasi. Didapatkan dari anamnesa dan pemeriksaan fisik Daerah Nasofaring sangat kaya akan jaringan limfatik, sehingga keterlibatan kelenjar limfe regional pada keganasan nasofaring banyak dijumpai. Tidak ditemukan adanya hubungan antara besar tumor dengan keterlibatan kelenjar regional, akan tetapi terjadinya metastasis jauh banyak dihubungkan dengan keterlibatan kelenjar limfe. Metastasis terbanyak ditemukan pada tulang, paru, dan hati.

Perluasan tumor dapat terjadi ke arah anterior mengenai fossa nasalis posterior yang akan menyebabkan berbagai gejala seperti epistaksis, hidung berlendir maupun maupun tersumbat secara terus menerus. Penyumbatan tuba Eustachii dapat menyebabkan gejala pada telinga. Perluasan ke kranial dapat mengakibatkan terlibatnya saraf kranialis disertai sefalgia. Karena lokasi dan pola

penyebarannya unik, pemeriksaan tomografi komputer diperlukan untuk penentuan perluasan tumor, sehingga diperoleh pengelompokan stadium yang akurat.<sup>1</sup>

Aliran Limfe dari pleksus submukosa nasofaring menuju kelenjar Rouveire, kemudian ada yang profunda dan superfisial. Yang profunda menuju ke kelenjar servikalis profunda, sebagian masuk ke spatium parafaring, dalam hal inilah pasien akan mengeluh terdapat benjolan pada leher sebagai metastase limfogenik pada daerah parafaring mengakibatkan pembesaran limfonodi daerah tersebut dan dapat menekan N.IX, X, XI, XII.

Karsinoma nasofaring mengalami metastase limfogenik pada saat pertama kali diperiksa adalah 80 - 90 %, dan kira-kira separuhnya terdapat metastase bilateral ke limfonodi leher.<sup>23</sup>

Respon diukur dengan prosentase pengecilan limfonodi leher.

1. Respon komplit bila tidak ada / teraba lagi limfonodi
2. Respon parsial bila pengecilan limfonodi > 50 % dan < 100 %
3. Tidak ada respon bila pengecilan limfonodi kurang dari 50 %.<sup>22</sup>

### 2.6.2. Respon Histologis

Di Laboratorim Patologi FK Undip Semarang, berdasarkan berbagai penelitian di berbagai pusat penelitian di luar negeri, serta pengalaman pemeriksaan selama ini, mengambil beberapa batasan hasil respon radiasi.

Respon radiasi baik bila tidak dijumpai satu sel pun dalam seluruh sediaan.

Pada sediaan hanya ditemukan jaringan granulasi dengan atau tanpa bagian nekrosis, atau hanya ditemukan jaringan nekrotik.

Respon radiasi jelek bila dalam sediaan tidak ditemukan kerusakan sarang-sarang sel tumor atau derajat kerusakan masih rendah, walaupun beberapa sel tumor telah lisis karena pengaruh radiasi. Diantaranya dapat atau tidak dapat ditemukan sel tumor yang membengkak, inti banyak, sitoplasma bervakuole (viable cell). Walaupun tidak diketahui apakah perubahan ini ireversibel atau letal bagi sel bersangkutan.

Respon radiasi cukup, bila sarang-sarang sel tumor mengalami kerusakan hebat, nekrosis, dan hanya ditemukan beberapa viable cell, atau bahkan sampai sulit ditemukan.<sup>20</sup>

Kriteria respon WHO sebagai berikut :

1. Respon komplit bila tidak didapat adanya residu tumor
2. Respon sebagian bila tumor mengecil  $\geq 50\%$
3. Tidak ada respon, bila tumor mengecil  $< 50\%$
4. Progresif, bila terjadi pembesaran tumor dalam masa radiasi.<sup>1</sup>

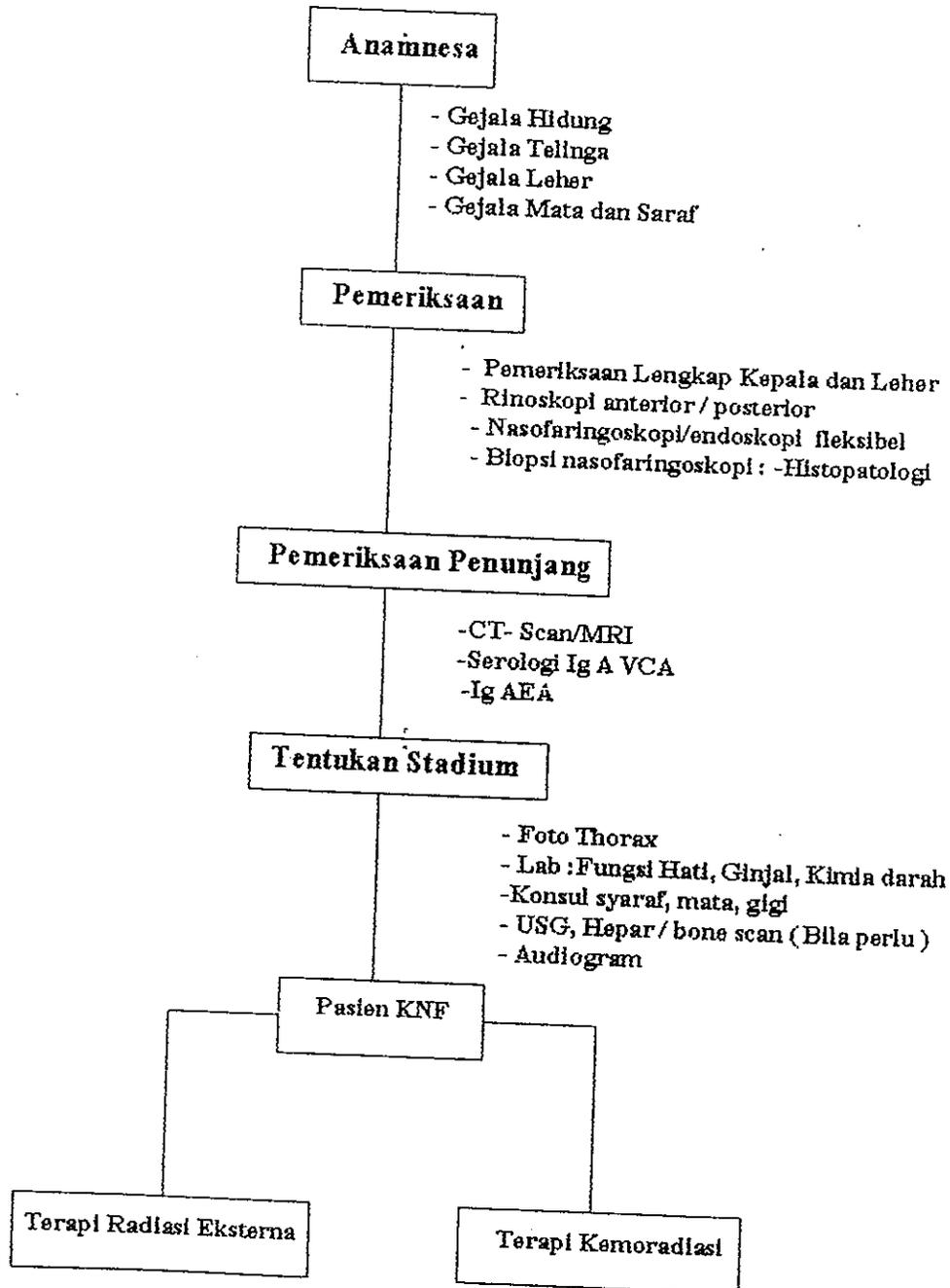
Hasil dari pengamatan didefinisikan sebagai berikut :

- 1 Complete Regresion ( CR ) : Tumor hilang total, dan tak terdapat daerah baru atau keganasan baru.
- 2 Partial regresion ( PR ) : Terjadi reduksi tumor 50 %, dari panjang dan diameter ukuran lesi dari sejak pertama kali diukur dan tak terdapat daerah malignansi baru.

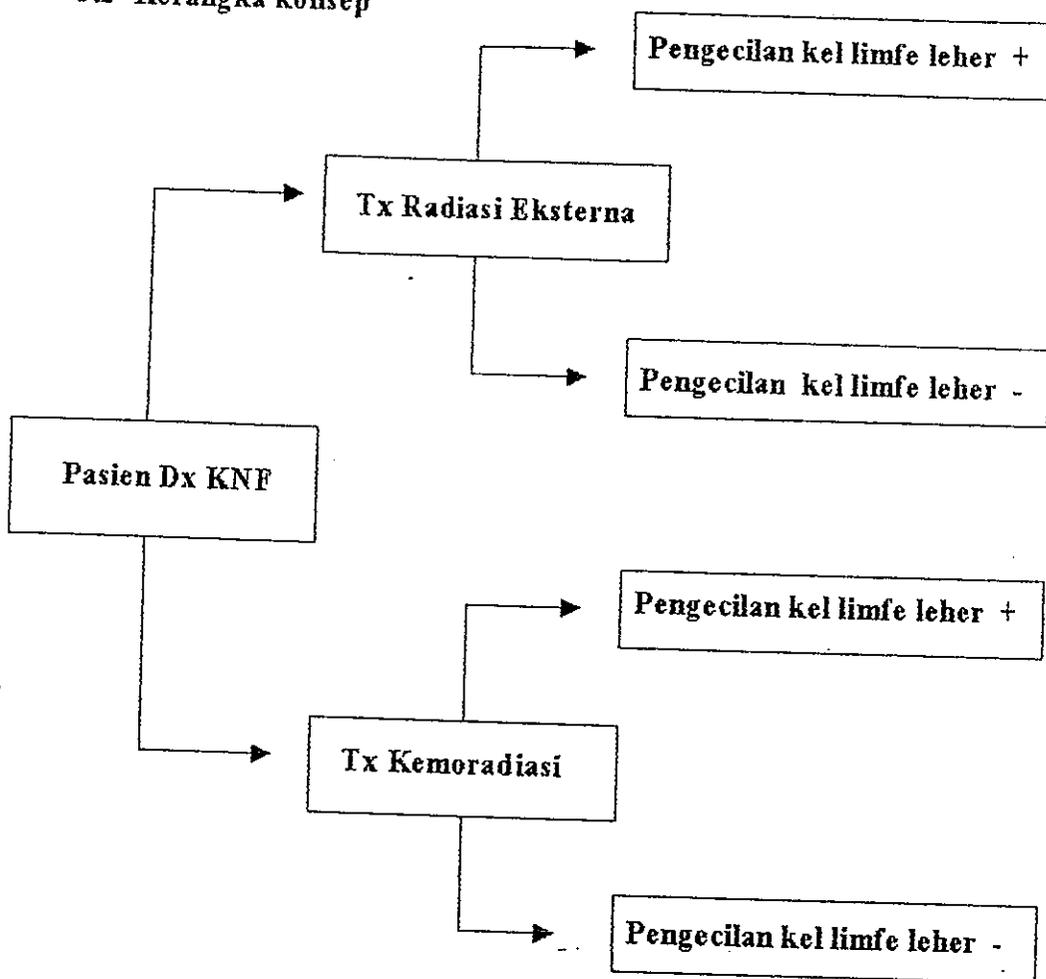
3. Stable ( STAB ) : Kurang dari 25 % ukuran pertumbuhan tumor sejak pertama kali diukur dan tak terdapat daerah malignansi baru.
4. Progresif ( PROG ) : Lebih besar dari 25 % terjad kenaikan dari beberapa lesi mulai dari ukuran terkecil atau sebagai malignansi baru. <sup>15</sup>

## BAB III

## KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESA

3.1 Kerangka Teori <sup>23</sup>

### 3.2 Kerangka konsep



### 3.3 Hipotesa

Hipotesa Kerja . :

Didapatkan adanya perbedaan antara jenis terapi dengan pengecilan kelenjar limfonodi leher

## BAB IV

### METODOLOGI PENELITIAN

#### 4.1 Lingkup Penelitian

4.1.1 Ilmu bidang Radiologi, THT

1.2 Lokasi

Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

1.3 Waktu :

1 Januari 1999 sampai 31 Juli 2001.

#### 4.2 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian diskriptif analitik dengan pendekatan Cross Sectional.

#### 4.3 Populasi dan Sampel

Populasi dari penelitian adalah semua penderita yang didiagnosis KNF yang dirawat di RSUP Dr Kariadi Semarang

Sampel penelitian adalah semua populasi yang mendapatkan terapi radiasi eksterna dan terapi kombinasi yang memenuhi :

- Kriteria inklusi :
- CM lengkap
  - Mengikuti salah satu prosedur terapi tersebut diatas.
  - Dengan pembesaran kelenjar limfonodi leher.

Kriteria Eksklusi : - Dosis terapi radiasi kurang

Cara pengambilan sampel dengan purposive sampling mulai tanggal

1 Januari 1999 s/d 31 Juli 2001.

#### 4.4 Pengambilan data :

Data data dikumpulkan dari bangsal THT , kemudian dicocokkan di pusat catatan medik rawat inap dan rawat jalan kemudian dipelajari dan catat : umur , Jenis kelamin , Stadium penyakit, hasil pemeriksaan PA, Jenis terapi, pengecilan limfonodi leher.

#### 4.5 Analisa Data :

Data hasil penelitian disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Hubungan antara jenis terapi dengan respon terapi dianalisa dengan. *Fischer Exact test*.

Semua uji statistik dilakukan dengan bantuan komputer menggunakan soft ware SPSS 10.01 for windows. Perbedaan dinyatakan signifikan bila  $p\ value \leq 0,05$

#### 4.6 Definisi Operasional :

Definisi KNF adalah keganasan dari epitel mukosa nasofaring

Terapi radiasi eksterna adalah pemberian radiasi dengan dosis 6000 cgy fraksinasi 200 cGy 5 x seminggu setelah dosis 4000 cGy pause 2 minggu dengan sumber radiasi Co 60.

Kemoradiasi adalah pemberian radiasi dengan dosis 6000 cGy fraksinasi 200 cGy 5 x seminggu setelah dosis 4000 cGy pause 2 minggu dengan sumber radiasi Co 60 ditambah dengan sitostatika. Sitostatika yang sering digunakan seperti BACOD, 5 Fluorouracil, Cisplatin diberikan sebelum dan sesudah pemberian radiasi

Respon klinik adalah perubahan klinik yang terjadi berupa pengecilan limfonodi leher akibat pemberian terapi radiasi eksterna dan terapi kemoradiasi.

Respon diukur dengan prosentase pengecilan limfonodi leher.

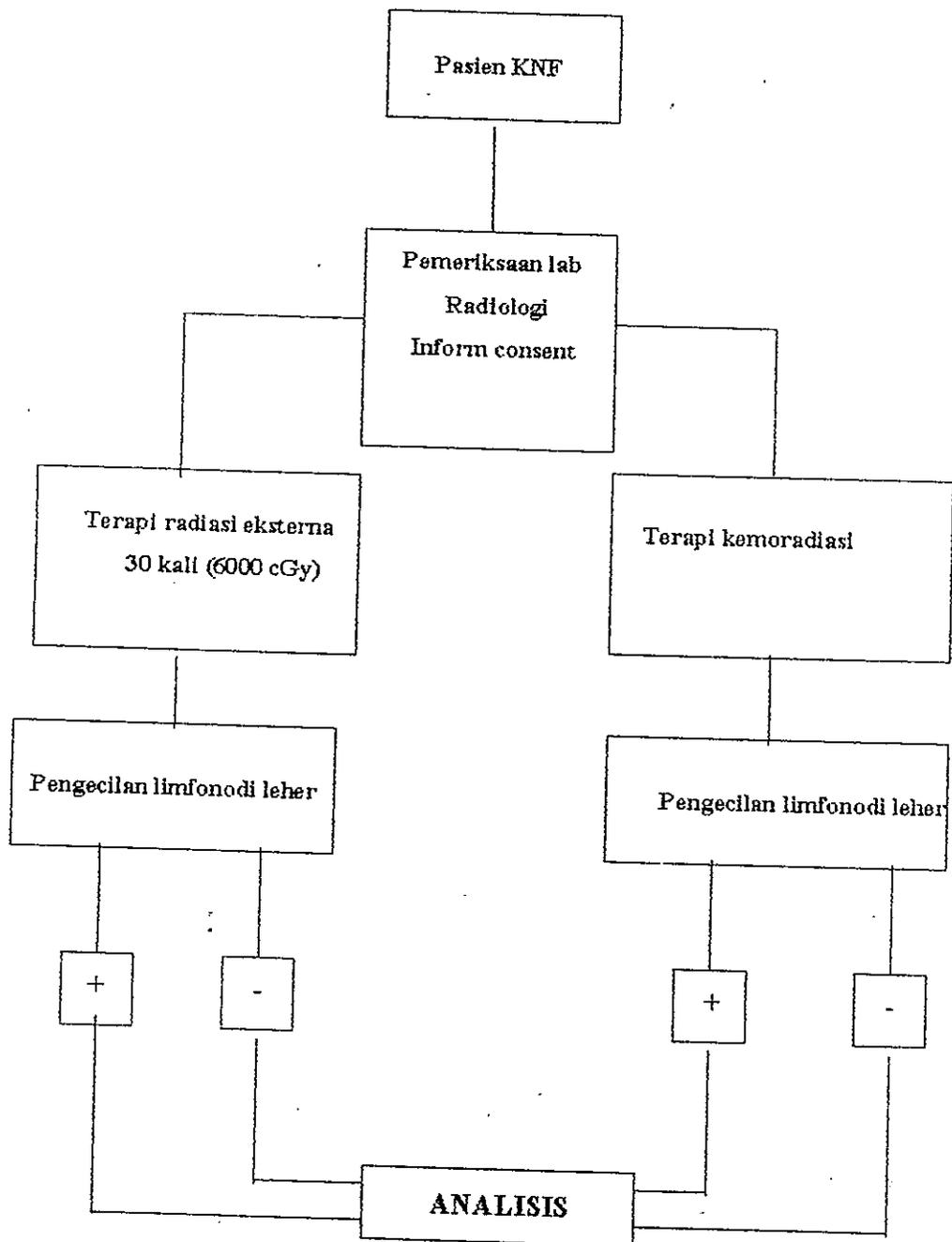
1. Respon komplit bila tidak ada / teraba lagi limfonodi
2. Respon parsial bila pengecilan limfonodi  $> 50\%$  dan  $< 100\%$
3. Tidak ada respon bila pengecilan limfonodi kurang dari  $50\%$ .<sup>22</sup>

Interpretasi pengecilan limfonodi leher adalah sbb :

Pengecilan limfonodi leher + : Termasuk dalam kelompok ini adalah kelompok respon komplit dan respon parsial.

Pengecilan limfonodi leher - : Termasuk dalam kelompok ini adalah kelompok tidak ada respon

## 4.7 Alur kerja



## BAB V

## HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

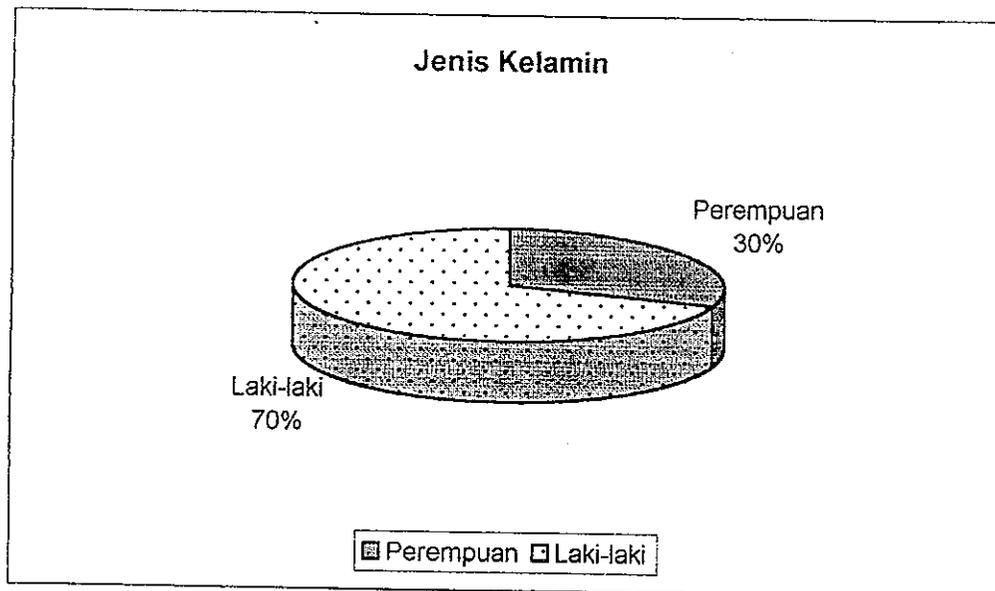
Jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi pada penelitian ini selama interval waktu dari tanggal 1 Januari 1999 sampai dengan 31 Juli 2001 adalah 63 kasus. Adapun karakteristik penderita adalah sebagai berikut : Umur rata-rata responden adalah (  $43,93 \pm 14,45$  ) tahun, dengan umur termuda 9 tahun dan tertua 70 tahun. Distribusi responden menurut kelompok umur dapat dilihat pada Tabel 1. Hal serupa didapatkan oleh Sugiarto, Surabaya 1995, melaporkan golongan umur 41-50 th dan 51 - 60 th adalah yang terbanyak masing - masing 35,3 % dan 20,6 %. Nendyo Susilo , Semarang 1996 menemukan 50 - 59 th dengan 26,3 % .<sup>9</sup>

Tabel 1 : Umur Responden

Umur	Frekuensi	Prosentase
≤ 9 tahun	1	1,6
10-18tahun	5	8,0
19-27tahun	2	3,2
28-36tahun	7	11,2
37-45tahun	15	23,9
46-54tahun	19	30,2
≥ 55 tahun	14	22,4
	63	100

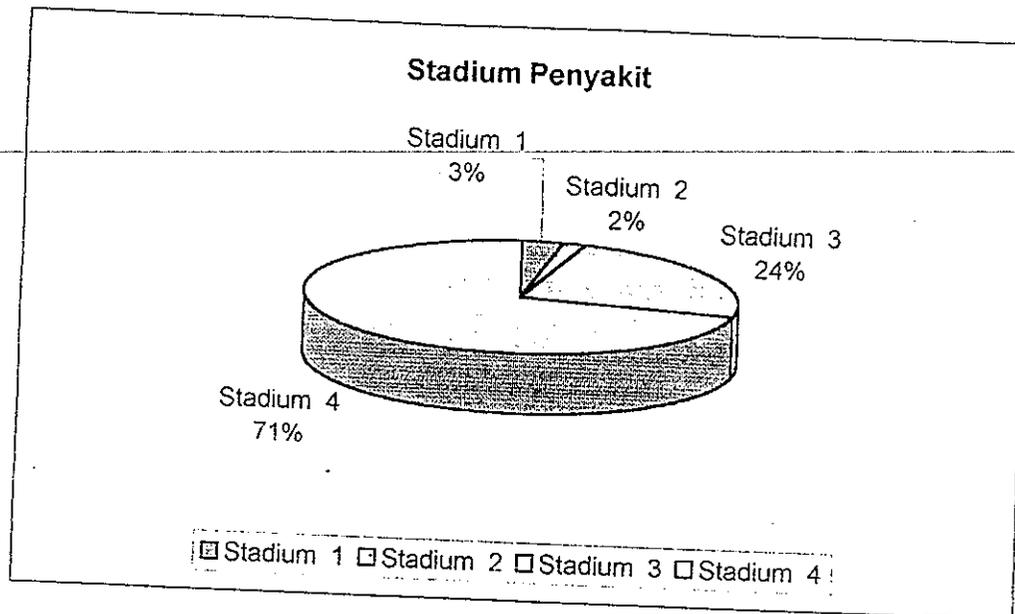
UPT-PUSTAK-UNDIP

Laki-laki ternyata merupakan responden terbanyak yaitu 44 orang (69,8 % ), sedangkan wanita ada 19 orang (30,2 %). ( Grafik 1 ). Sesuai dengan Nendyo Susilo 1996 Semarang menemukan dari 57 kasus terdiri 41 pria dan 16 wanita , atau perbandingan kasus pria dan wanita 2,5 : 1 .<sup>9</sup>



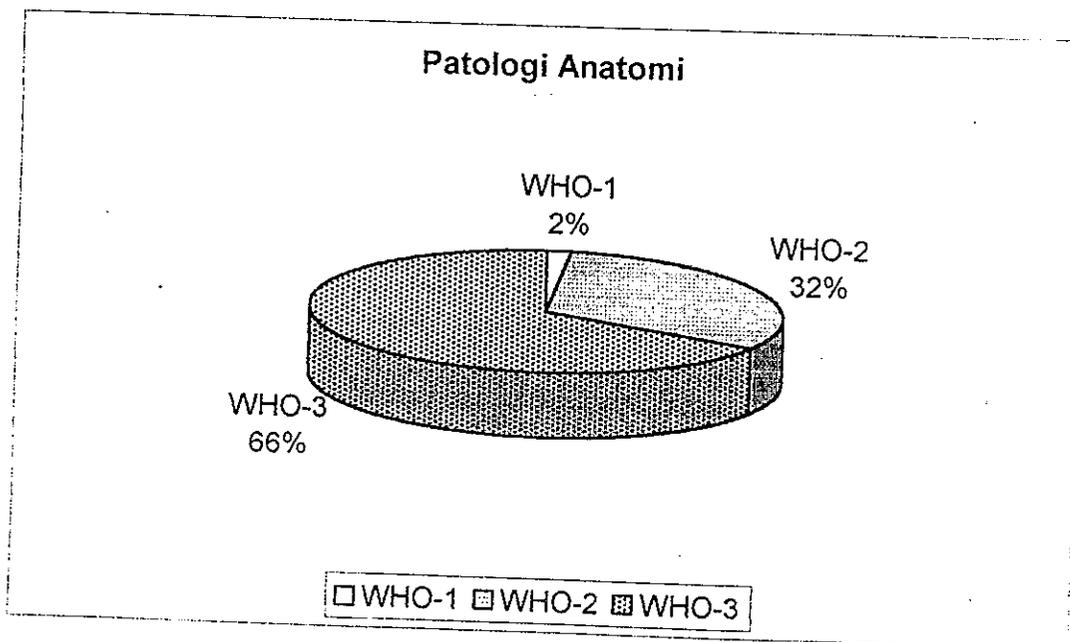
**Grafik 1 Jenis kelamin responden**

Sebagian besar penderita datang untuk terapi sudah stadium lanjut yaitu stadium III yaitu 15 orang ( 23, % ), stadium IV yaitu 45 orang (71,4 %). stadium I yaitu 1 orang (3,2 %), stadium II yaitu 2 orang ( 1,6 % ). ( Grafik 2 ). Dari beberapa penyelidikan di Indonesia dan Luar negeri kasus ( stadium 1 dan 2 ) hanya ditemukan antara 3,8 % - 13,9 % dibandingkan kasus lanjut ( stadium 3 dan 4 ) sebanyak 88,1 - 96,2 % .<sup>7</sup>



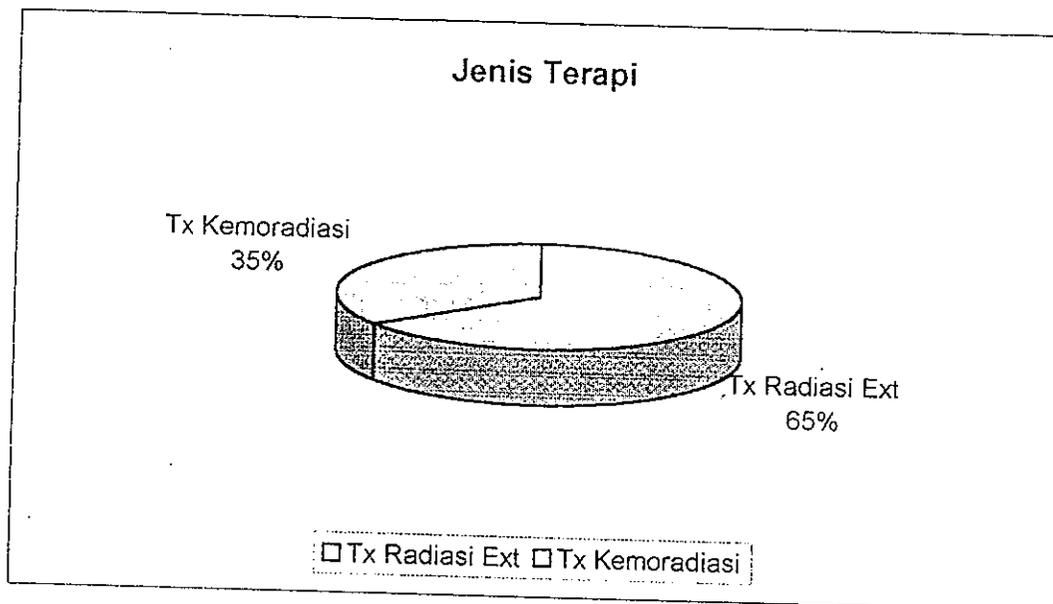
**Grafik 2 Stadium Penyakit responden**

Secara histopatologi terbanyak adalah WHO -3 yaitu karsinoma anaplastik, atau karsinoma tanpa diferensiasi sebanyak 42 orang ( 66,7 % ). WHO tipe I ditemukan paling sedikit yaitu hanya 1 orang ( 1,6 % ). ( Grafik 3 ). Di Klinik Mayo AS ditemukan 64 % WHO-3, WHO-1 24 %, WHO-2 12 %.



**Grafik 3 Diagnosis Patologi Anatomi**

Pasien yang mendapatkan kemoradiasi sebanyak 22 orang ( 34,92 % ), dan terapi radiasi eksterna sebanyak 41 orang ( 65,07 % ).  
( Grafik 4 ).



**Grafik 4 Jumlah responden berdasarkan jenis terapi**

Dari 22 pasien yang mendapatkan kemoradiasi sebanyak 90,9 % mengalami respon klinis + , sedangkan yang mendapatkan terapi radiasi eksterna , 90,2 % memiliki respon klinis yang sama. ( Tabel 2 )

Tabel 2 Pengecilan Limfonodi Leher

	Pengecilan Limfonodi Leher		JUMLAH
	+	-	
Terapi Radiasi Ekst	37	4	41
Prosentase	90,2 %	9,8 %	100 %
Terapi Kemoradiasi	20	2	22
Prosentase	90,9 %	9,1 %	100%
Total	57	6	63

*Fischer Exact test pvalue = 1.000*

Setelah dilakukan uji statistik ternyata tidak ada perbedaan yang signifikan ( $p\text{ value}=1.000$ ) antara jenis terapi yang diberikan dengan pengecilan limfonodi leher. Pemberian sitostatika sebagai kombinasi dengan radiasi sangat diperlukan. Tujuan pengobatan ini adalah mengeradikasi tumor lokal serta mematikan tumor yang mungkin sudah bermetastase. Pada pasien KNF stadium III - IV yang hanya diterapi dengan radiasi, angka harapan hidup 5 tahun  $< 25\%$ , dan pada pasien yang telah mengalami metastase ke limfonodi regional, maka angka turun sampai 1-2%.<sup>22</sup>

Berbagai usaha dilakukan untuk meningkatkan angka kesembuhan pada keganasan di kepala leher stadium lanjut, dengan memakai kemoterapi, walaupun hasil penelitian awal menggembirakan, namun belum dapat meningkatkan " survival ".<sup>22</sup>

Pada kasus yang diteliti ini ternyata angka respon klinis hampir sama baik

- Radiasi eksterna maupun kemoradiasi. Dengan melihat kondisi sosial ekonomi penderita maka radiasi eksterna masih menjadi pilihan terapi.

Untuk penelitian selanjutnya perlu dipertimbangkan Pemeriksaan Nasofaringoskopi dan biopsi ulang setelah terapi, CT Scan sebelum dan sesudah terapi . Sehingga dapat diketahui perubahan besar tumor sebelum dan sesudah terapi..

## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

Dari penelitian yang dilakukan terhadap 63 sampel pasien KNF di RSDK periode 1 Januari 1999 - 31 Juli 2001 ternyata tidak didapatkan adanya perbedaan antara pasien yang di terapi dengan radiasi eksterna maupun kemoradiasi terhadap pengecilan limfonodi leher ( $p > 0,05$ ). Kedua-duanya menunjukkan angka prosentase yang tinggi.

### SARAN

1. Karena respon pengecilan limfonodi leher tidak jauh berbeda maka radiasi eksterna masih menjadi pilihan terapi di RSDK Semarang, sehubungan dengan biayanya yang relatif murah sehingga tidak membebani sosial - ekonomi pasien.
2. Perlu penelitian lanjutan yang mewakili pusat kesehatan lain ( RS Kota, RS Daerah). Sehingga hasil penelitian dapat mewakili keseluruhan pusat pelayanan kesehatan.
3. Untuk evaluasi yang lebih baik perlu dilakukan pemeriksaan klinis ( Nasofaringoskopi ) dan biopsi ulang ( PA ), pemeriksaan CT Scan sebelum dan sesudah terapi .

## DAFTAR PUSTAKA

1. Soehartati G. A Faktor prediksi Respon radiasi pada Ca Nasofaring . Tinjauan khusus pada aktifitas proliferasi dan ekspresi Epstein Barr virus latent membrane protein. Program Pasca Sarjana UI, 1998 : 1-10
2. Kirk Douglas M, Siahaan, Wiratno. Distribusi Tumor ganas THT dan Kepala leher di RSUP Dr Kariadi Semarang Tahun 1991 - 1995. Kumpulan Naskah Ilmiah Pertemuan Ilmiah Tahunan PERHATI, Malang, 1996: 1-17.
3. Hutagalung M, Cakra IGM, Dhaeng Y. Tinjauan Lima Besar Tumor Ganas THT di RSUP.Dr.Sardjito Selama Lima Tahun (1991-1995). Kumpulan Naskah Ilmiah Pertemuan Ilmiah Tahunan PERHATI, Malang, 1996: 1-11
4. Amriyatun. Era Baru Penanganan Kanker Di Bagian THT RSUP.Dr. Kariadi. Simposium Sehari HUT ke-72 RSUP.Dr.Kariadi, Semarang, 1997 : 1-3
5. Suwitodihardjo S. Radioterapi Pada Tumor Ganas Nasofaring, Majalah Radiologi Indonesia, 1997; V(2): 44-8
6. Sudarwi A. Komplikasi Radioterapi Pada Pengelolaan Karsinoma Nasofaring (karya Ilmiah), Semarang, 1999:65-8
7. Damayanti Soetjipto. Karsinoma Nasofaring Mungkinkah melakukan Diagnosa dini. Kumpulan Karya Ilmiah PIT PERHATI, Bukit Tinggi, 1993 : 285-296.
8. Prasad U. Nasopharyngeal carcinoma. Medical Progress Vol. 23 No 7 July 1996 : 11 - 16.

9. Nendyo Susilo ; Survival penderita karsinoma Nasofaring di Bangsal THT RSUP Dr Kariadi Semarang. Laporan Penelitian, 1996 : 4-8
10. Bambang SS; Diagnostik Klinik Kanker Nasofaring. Kumpulan Naskah Seminar Kanker Nasofaring . YKI Wilayah Jawa Tengah. Semarang 1988.17-40
11. Nendyo Susilo, Wiratno ; Karsinoma Nasofaring di SMF THT RS Dr Kariadi Semarang Th 1990 - 1994. Semarang 1995:2-9
12. Susworo. Radioterapi Pada Kanker Nasofaring. Kursus Singkat Pencegahan, Deteksi Dini dan Pengobatan Kanker, Jakarta, 1994: 123-5
13. Susworo, Makes D. Karsinoma Nasofaring : Aspek Radiodiagnostik dan Radioterapi, Jakarta, FKUI, 1987:3-56.
14. Robert E. Wittes, M.D ; Otolaryngologic Clinic of North America Vol.13, 1980:25-31
15. David A. Decker, MD, Anibal Drelichman, MD et all; Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma, A Ten Year Experience ; Cancer 52,1983 :602 - 5
16. Dwi Antono, Amriyatun Oetomo ; Terapi sitostatika pada Limfoma Maligna Non hodkin Kepala dan leher dengan metode M - BACOD ( apc ran 8 kasus ), Bag THT FK Undip RSUP Dr Kariadi , Semarang, 1999: 1-6
17. J.W.H. Leer dan E. van der Schueren ; Prinsip - prinsip radioterapi dalam ; Onkologi, C.J.H van de Velde, F.T. Bosman, D.J.Th. Wagener, Edisi kelima, Panitia kanker RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, 1999, hal 201-06
18. Soehartati G, M. Djakaria ; Peran onkologi radiasi dalam penanganan penyakit keganasan, Sub bag Radioterapi FK UI RSCM, Jakarta, 1999: 23-35.

- 19 L.A. Smets, H.M. Pinedo dan C.J.H van de Velde ; Prinsip - prinsip kemoterapi: dalam : Onkologi, C.J.H van de Velde, F.T. Bosman, D.J.Th. Wagener, Edisi kelima, Panitia kanker RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, 1999: 217-32
- 20 Prof Saryadi ; Patologi Ginekologik. Hipocrates, Jakarta, 1992: 62-63
- 21 Guide Line Penyakit THT di Indonesia ; Pertemuan Ilmiah Tahunan ( PIT ) Perhati - KL ; Palembang 28 - 31 Juli 2001:21-26
- 22 Agus Gunardi, Amriyatun ; Pemberian kemoterapi kombinasi dan kemoradiasi pada karsinoma nasofaring ; Respon klinis limfonodi regional dan toksisitasnya, Bag THT FK Undip, Semarang: 1-3.
- 23 Tris Sudyartono, Manifestasi Klinik sebagai dasar diagnosis karsinoma nasofaring, Bag THT FK Undip, Semarang.:1-10

--o0o--