

Laporan Penelitian**Hubungan respons terapi dengan kualitas hidup
penderita karsinoma nasofaring WHO tipe III
setelah terapi****Deviana, Pudji Rahaju, Iriana Maharani**Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar
Malang**ABSTRAK**

Latar belakang: Hasil terapi penderita kanker umumnya dinilai dari angka kelangsungan hidup dan angka kontrol penyakit secara lokal/regional. Penilaian ini dilakukan oleh dokter dan tidak menunjukkan bagaimana kepuasan penderita terhadap hasil terapi. Di Indonesia, karsinoma nasofaring (KNF) menempati peringkat keempat keganasan tertinggi, dengan tipe terbanyak adalah KNF WHO tipe III. Penilaian kualitas hidup penting dilakukan karena penyakit dan terapi KNF dapat mempengaruhi beberapa fungsi penting kehidupan (makan, komunikasi, dan hubungan sosial). Belum pernah dilaporkan penelitian mengenai kualitas hidup penderita KNF setelah terapi di Indonesia. **Tujuan:** Mengetahui hubungan antara respons terapi dengan kualitas hidup penderita KNF WHO tipe III setelah radioterapi atau kemoradioterapi. **Metode:** Penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Dinilai respons terapi dan kualitas hidup 8 subyek dari kelompok radioterapi, dan 8 subyek dari kelompok kemoradioterapi, dengan waktu evaluasi minimal 3 bulan setelah terapi. Penilaian respons terapi berdasarkan hasil pemeriksaan terakhir: biopsi nasofaring, foto Rontgen toraks, ultrasonografi abdomen, biopsi aspirasi jarum halus kelenjar getah bening leher (jika ada indikasi), dan foto Rontgen torakolumbal (jika ada indikasi). Penilaian kualitas hidup menggunakan kuesioner EORTC QLQ-C30 dan EORTC QLQ-H&N35. **Hasil:** Tidak didapati perbedaan respons terapi antara kelompok radioterapi dan kemoradioterapi. Seluruh subyek memiliki respons terapi positif (tidak didapati tumor menetap, kambuh secara lokal dan regional, dan metastasis jauh). Penderita dengan respons terapi positif memiliki kualitas hidup tinggi. Uji perbedaan kualitas hidup menunjukkan perbedaan bermakna hanya dalam hal fungsi emosi ($p=0,031$). **Kesimpulan:** Penderita KNF WHO tipe III dengan respons terapi positif memiliki kualitas hidup tinggi. Tidak didapati perbedaan respons terapi antara kelompok radioterapi dengan kemoradioterapi. Penderita yang mendapatkan kemoradioterapi memiliki kualitas hidup lebih tinggi dalam hal fungsi emosi.

Kata kunci: Karsinoma nasofaring, radioterapi, kemoradioterapi, respons terapi, kualitas hidup

ABSTRACT

Introduction: The endpoint of medical care for cancer patients usually focused on the survival rate and locoregional control rate. These endpoints were assessed by doctor and not the patient's satisfaction rate to treatment outcome. In Indonesia, nasopharyngeal carcinoma (NPC) is the fourth most common cancer, especially NPC type III WHO. Assessment of quality of life is important because both the disease and the therapy of NPC could affect several important functions in life (eating, communication, and social relationships). There was no study reported about quality of life of NPC patients after therapy in Indonesia. **Purpose:** To assess the relationship between treatment response and quality of life of NPC WHO type III patients after radiotherapy or chemoradiotherapy. **Method:** Analytic observational study with cross-sectional design assessed treatment response and quality of life in 8 subjects of radiotherapy group and 8 subjects of chemoradiotherapy group with minimal evaluation time 3 months after therapy. Treatment response was assessed by the latest examination result of nasopharyngeal biopsy, thorax plain photo, abdomen ultrasonography, fine needle aspiration biopsy of neck mass (if indicated), and thoracolumbal plain photo (if indicated). Quality of life was assessed by EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-H&N35 questionnaire. **Result:** There was no treatment response difference between radiotherapy and chemoradiotherapy group. All subjects had positive treatment response (no cancer remained, no

*locoregional recurrence, and no distant metastasis). Subjects with positive treatment response had high quality of life. Statistical analysis on the quality of life only showed a marked difference in emotional function ($p=0.031$). **Conclusion:** NPC WHO type III patients with positive treatment response had high quality of life. There was no treatment response difference between radiotherapy and chemoradiotherapy subjects. Patients treated with chemoradiotherapy had a better quality of life in emotional function.*

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma, radiotherapy, chemoradiotherapy, treatment response, quality of life

Alamat Korespondensi: dr. Deviana. Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang. Email: sweetvia17@gmail.com

PENDAHULUAN

Hasil terapi penderita kanker umumnya dinilai dari angka kelangsungan hidup dan angka kontrol penyakit secara lokal/regional. Penilaian ini dilakukan oleh dokter dan tidak menunjukkan bagaimana kepuasan penderita terhadap hasil terapi.¹⁻³ Persepsi dokter mengenai “hasil baik” tidak selalu sesuai dengan penilaian penderita sendiri mengenai kualitas hidupnya.¹ Sebanyak 42% penderita melaporkan tidak ada kegembiraan dalam kehidupannya setelah terapi. Hal ini menunjukkan bahwa penilaian hasil terapi berdasarkan angka kelangsungan hidup dan angka kontrol penyakit secara lokal/regional sering tidak bermakna bagi penderita. Mereka lebih mementingkan kemampuan untuk kembali pada fungsi dan keadaan psikologis sebelum terapi.²

Kualitas hidup adalah persepsi penderita mengenai efek penyakit dan pengaruh hal tersebut terhadap fungsi sehari-harinya.³ Kualitas hidup merupakan pemikiran penderita mengenai kesehatan, kebahagiaan, dan kesejahteraan (*well-being*) berdasarkan kepuasan atau ketidakpuasannya terhadap suatu bagian penting dalam kehidupannya.² Kualitas hidup bersifat subjektif, dilaporkan sendiri oleh penderita, multidimensi, dan bisa berubah seiring waktu.¹

Penilaian kualitas hidup penting dilakukan pada penderita kanker kepala dan leher (*head and neck cancer*; HNC) karena penyakit dan terapinya dapat mempengaruhi

beberapa fungsi penting dalam hidup, meliputi nutrisi, komunikasi, dan hubungan sosial.² Penelitian mengenai kualitas hidup pada penderita HNC telah banyak dilaporkan dan ditinjau.^{4,5} Akan tetapi, masih sangat sedikit penelitian yang secara khusus mengkaji tentang kualitas hidup pada penderita KNF.⁴

Di Indonesia, sejauh ini telah dilaporkan satu penelitian mengenai kualitas hidup pada penderita HNC (sebelum, sedang atau setelah terapi),⁶ dan dua penelitian mengenai kualitas hidup pada penderita KNF.^{7,8} Penilaian kualitas hidup pada penderita KNF (sebelum terapi) menggunakan instrumen penilaian EORTC QLQ-H&N35 menunjukkan kualitas hidup buruk (64,7%).⁷ Belum pernah dilaporkan penelitian mengenai kualitas hidup penderita KNF setelah terapi di Indonesia.

KNF merupakan salah satu jenis HNC yang paling banyak ditemui. Di Indonesia, KNF menempati peringkat keempat keganasan terbanyak, setelah kanker serviks, kanker payudara, dan kanker kulit.⁹ KNF bersifat radiosensitif dan dapat disembuhkan pada stadium awal. Sayangnya, hanya 10% kasus yang didiagnosis pada stadium awal (stadium I).¹⁰ Untuk KNF stadium II-IV diberikan pengobatankombinasi kemoradioterapi.¹¹

Hasil terapi kanker di negara berkembang jarang dilaporkan. Di Indonesia, sebuah penelitian prospektif mengenai hasil terapi KNF menunjukkan bahwa analisis respons terapi hanya dapat dilakukan pada 50% penderita dan respons lengkap segera setelah

terapi hanya didapati pada 29% penderita.¹²

Sulitnya melindungi struktur penting di sekitar nasofaring menyebabkan toksisitas akibat radioterapi sulit dihindari, terutama akibat radioterapi konvensional 2 dimensi.¹³ Toksisitas utama radioterapi adalah xerostomia, trismus, disfagia, dan gangguan pendengaran.^{5,14-18} Toksisitas ini akan membatasi fungsi fisik penderita dan memicu berkembangnya masalah psikologis, seperti rasa takut, tertekan, cemas, depresi, yang akan sangat mempengaruhi kualitas hidup penderita.¹⁹ Perbaikan kualitas hidup penderita dalam 1 tahun atau lebih setelah radioterapi sering tidak disertai perbaikan fungsi fisik berkaitan dengan toksisitas tersebut di atas.^{5,14,15,17,18} Kualitas hidup secara bermakna juga dipengaruhi oleh waktu evaluasi setelah terapi, usia, dan status sosio-ekonomi penderita.^{3,5,10}

Tujuan umum penelitian ini adalah mengetahui hubungan antara respons terapi dengan kualitas hidup penderita KNF WHO tipe III, setelah radioterapi atau kemoradioterapi. Tujuan khusus penelitian adalah mengetahui respons terapi dan kualitas hidup penderita KNF WHO tipe III setelah radioterapi atau kemoradioterapi dan mengetahui perbedaan respons terapi dan kualitas hidup penderita KNF WHO tipe III setelah radioterapi dengan setelah kemoradioterapi.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Sampel penelitian adalah penderita KNF WHO tipe III dewasa (usia >18 tahun) yang telah selesai menjalani radioterapi atau kemoradioterapi (baik dengan terapi ulangan atau tidak) dengan waktu evaluasi minimal 3 bulan setelah terapi, memiliki data rekam medis yang dibutuhkan (stadium, metode terapi, waktu evaluasi setelah terapi), dapat mengikuti dan

memahami instruksi penilaian kuesioner, dan bersedia ikut dalam penelitian. Penderita dengan keganasan penyerta atau riwayat keganasan lain dan dengan penyakit kronis yang mempengaruhi kualitas hidup (penyakit jantung, stroke, diabetes, asma) dieksklusikan.

Radioterapi diberikan melalui radiasi eksterna (teleterapi), brakhiterapi atau kombinasi keduanya. Radiasi eksterna diberikan dengan teknik konvensional 2 dimensi menggunakan pesawat Co 60 (kobalt). Dosis total radiasi 66-70 Gy, diberikan 2 Gy per fraksi, 5 kali per minggu, selama ± 7 minggu. Brakhiterapi diberikan pada stadium T1/T2N0M0 sebagai *booster* setelah radiasi eksterna atau untuk kasus residif lokal. Kemoterapi standar untuk KNF adalah kombinasi sisplatin/5-FU dengan dosis diulang setiap 21-28 hari (minimal 3 siklus).¹¹ Kemoterapi dapat diberikan sebelum (*neoadjuvan/induksi*), konkomitans, atau setelah radiasi (*adjuvan*).¹³

Besar sampel minimal adalah 16 subyek (8 kelompok radioterapi dan 8 kelompok kemoradioterapi). Pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling*.

Penilaian respons terapi berdasarkan hasil pemeriksaan terakhir (setelah terapi): biopsi nasofaring, biopsi aspirasi jarum halus kelenjar getah bening (KGB) leher (jika didapati pembesaran KGB leher dengan hasil biopsi nasofaring: tidak didapati KNF), foto Rontgen toraks, USG abdomen, dan foto Rontgen torakolumbal AP/lateral (jika didapati keluhan nyeri tulang belakang).

Respons terapi (+) jika tidak didapati tumor menetap, kambuh secara lokal dan regional, dan metastasis jauh, dengan hasil (-) untuk semua parameter penilaian. Respons terapi (-) jika didapati tumor menetap dan/atau kambuh secara lokal dan/atau regional dan/atau metastasis jauh, dengan hasil (+) untuk minimal salah satu parameter penilaian.

Penilaian kualitas hidup menggunakan kuesioner EORTC QLQ-C30 (spesifik untuk

kanker) dilengkapi dengan kuesioner EORTC QLQ-H&N35 (spesifik untuk HNC).^{6,20} Prinsip menentukan skor skala/perihal sesuai dengan EORTC QLQ-C30 *Scoring Manual*. Skor tinggi untuk skala fungsi menunjukkan tingkat fungsi baik/tinggi, skor tinggi untuk skala status kesehatan/kualitas hidup global menunjukkan tingkat kualitas hidup tinggi, tetapi skor tinggi untuk skala keluhan menunjukkan tingkat keluhan tinggi.²¹

Analisis data menggunakan uji *Chi-square/Fisher*, uji *T independent* dan uji *Mann-Whitney* dengan derajat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$). Hasil bermakna jika $p < 0,05$.

HASIL

Tabel 1. Karakteristik umum

Karakteristik umum	RT	KRT	RT & KRT
	N (%)	N (%)	N (%)
Jenis kelamin			
Laki-laki	4 (50)	7 (87,5)	11 (68,75)
Perempuan	4 (50)	1 (12,5)	5 (31,25)
Usia			
20-29 tahun	0 (0)	1 (12,5)	1 (6,25)
30-39 tahun	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (12,5)
40-49 tahun	3 (37,5)	2 (25)	5 (31,25)
50-59 tahun	3 (37,5)	4 (50)	7 (43,75)
≥ 60 tahun	1 (12,5)	0 (0)	1 (6,25)
Pendidikan*			
Rendah	5 (62,5)	4 (50)	9 (56,25)
Tinggi	3 (37,5)	4 (50)	7 (43,75)
Pekerjaan			
Tidak bekerja	3 (37,5)	3 (37,5)	6 (37,5)
Bekerja	5 (62,5)	5 (62,5)	10 (62,5)
Pendapatan**			
Di bawah UMK	6 (75)	3 (37,5)	9 (56,25)
Di atas UMK	2 (25)	5 (62,5)	7 (43,75)

Keterangan: RT: Radioterapi; KRT: Kemoradioterapi; *Pendidikan rendah: tidak bersekolah – lulus SMP; tinggi: lulus SMA ke atas; ** Parameter berupa upah minimum kota (UMK) Malang yaitu Rp 1.587.000

Berdasarkan penelusuran data laporan penderita poliklinik khusus onkologi THT-KL dan bagian Radioterapi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang pada tahun 2013-2014, didapati 57 penderita memenuhi kriteria inklusi sampel penelitian, dengan data kontak (nomer telepon) didapati pada 33 penderita. Setelah dilakukan kontak, 10 penderita dapat datang kontrol sedangkan 5 penderita dilaporkan telah meninggal. Dari 10 penderita tersebut, ditambah dengan 6 penderita yang datang sendiri untuk kontrol ke poliklinik THT-KL RSUD Dr. Saiful Anwar Malang maka didapati sampel penelitian sebanyak 16 penderita (8 kelompok radioterapi dan 8 kelompok kemoradioterapi). Karakteristik umum subyek penelitian tercantum dalam tabel 1. Dari segi pembiayaan pelayanan kesehatan, seluruh penderita merupakan anggota Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan.

Karakteristik klinis subyek penelitian tercantum dalam tabel 2. Dari 6 penderita KNF stadium II, 4 menjalani radioterapi, 2 lainnya menjalani kemoradioterapi. Dari 4 penderita KNF stadium III, 3 menjalani radioterapi, 1 lainnya menjalani kemoradioterapi. Dari 4 penderita KNF stadium IVA, 1 menjalani radioterapi, 3 lainnya menjalani kemoradioterapi. Dua penderita KNF stadium IVB menjalani kemoradioterapi.

Waktu evaluasi setelah terapi paling lama adalah 72 bulan untuk kelompok radioterapi dan 96 bulan untuk kelompok kemoradioterapi. Median waktu evaluasi setelah terapi adalah 16 bulan untuk kelompok radioterapi dan 12 bulan untuk kelompok kemoradioterapi. Tidak didapati perbedaan distribusi yang bermakna antara kedua kelompok terapi dari segi usia (uji *T-independent*: $p=0,531$), status sosio-ekonomi (pendidikan: uji *Fisher*: $p=1,000$; pekerjaan: uji *Fisher*: $p=1,000$; pendapatan: uji *Fisher*: $p=0,315$), stadium (uji *Fisher*: $p=0,098$), dan waktu evaluasi setelah terapi (uji *Mann-Whitney*: $p=0,461$). Tidak didapati perbedaan respons terapi antara kedua

kelompok terapi. Seluruh subyek memiliki respons terapi positif.

Hasil penilaian kualitas hidup berdasarkan kuesioner EORTC QLQ-C30 dan EORTC QLQ-H&N35 disajikan dalam tabel 3-5. Rerata skor kualitas hidup global adalah $81,3 \pm 14,6$ untuk kelompok radioterapi dan $84,4 \pm 13$ untuk kelompok kemoradioterapi. Rerata skor kualitas hidup global untuk kedua kelompok adalah $82,8 \pm 13$ (tabel 3). Uji perbedaan kualitas hidup antara kelompok radioterapi dengan kemoradioterapi menunjukkan perbedaan bermakna hanya dalam fungsi emosi. Kelompok kemoradioterapi memiliki fungsi emosi lebih baik.

Penilaian dengan kuesioner EORTC QLQ-H&N35 menunjukkan keluhan terbanyak yang dilaporkan oleh kedua kelompok adalah gangguan menelan, mulut kering, kesulitan makan di tempat umum, dan kesulitan hubungan sosial (masing-masing 87,5%). Keluhan kedua yang paling banyak dilaporkan adalah masalah berbicara (81,25%) (tabel 4).

Penilaian dengan kuesioner EORTC QLQ-C30 menunjukkan keluhan terbanyak yang dilaporkan oleh kedua kelompok adalah kelelahan (81,25%) (tabel 5).

Tabel 2. Karakteristik klinis

Karakteristik klinis	RT	KRT	RT & KRT
	N (%)	N (%)	N (%)
Keluhan utama			
Benjolan di leher	6 (75)	5 (62,5)	11 (68,75)
Keluhan hidung: mimisan, hidung buntu	1 (12,5)	3 (37,5)	4 (25)
Keluhan telinga: "grebek-grebek" / dengung / penurunan pendengaran	1 (12,5)	0 (0)	1 (6,25)
Faktor risiko			
Riwayat kanker pada keluarga	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Konsumsi sering ikan asin	6 (75)	4 (50)	10 (62,5)*
Merokok	3 (37,5)	4 (50)	7 (43,75)*
Konsumsi alkohol	0 (0)	2 (25)	2 (12,5)*
Paparan industri: debu kain, logam	1 (12,5)	2 (25)	3 (18,75)*
Pemeriksaan fisik			
Kelainan di nasofaring: permukaan tidak rata, massa	6 (75)	6 (75)	12 (75)*
Benjolan di leher	7 (87,5)	7 (87,5)	14 (87,5)*
Cairan di telinga tengah	1 (12,5)	0 (0)	1 (6,25)
Parese saraf kranial	0 (0)	2 (25)	2 (12,5)*
Stadium (AJCC/UICC 2010)			
I	0 (0)	0 (0)	0 (0)
II	4(50)	2 (25)	6 (37,5)
III	3 (37,5)	1(12,5)	4 (25)
IVA	1 (12,5)	3(37,5)	4 (25)
IVB	0 (0)	2(25)	0 (12,5)
IVC	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Waktu evaluasi setelah terapi			
≤ 12 bulan	4 (50)	4 (50)	8 (50)
> 12 bulan	4 (50)	4 (50)	8 (50)

Keterangan: RT: Radioterapi; KRT: Kemoradioterapi; * subyek dengan >1 faktor risiko: 9 subyek (56,25%);

** subyek dengan >1 kelainan pemeriksaan fisik: 12 subyek (75%)

Tabel 3. Penyajian data kuesioner EORTC QLQ-C30 dan EORTC QLQ-H&N35

Data	Mean ± SD			Minimum			Maximum			Nilai P
	RT	KRT	RT & KRT	RT	KRT	RT & KRT	RT	KRT	RT & KRT	
Status kesehatan/kualitas hidup global	81,3±14,6	84,4±13	82,8±13	58,3	66,7	58,3	100	100	100	0,657 ^a
Fungsi fisik	85±15	86,7±10,7	85,8±12,2	53,3	66,7	53,3	100	100	100	1,000 ^b
Fungsi peran	91,7±12,6	79,2±17,3	85,4±15,5	66,7	50	50	100	100	100	0,118 ^b
Fungsi emosi	75±12,6	87,5±7,7	81,3±11,6	58,3	75	58,3	91,7	100	100	0,031 ^a
Fungsi kognitif	83,3±12,6	83,3±23,6	83,3±17,7	66,7	50	50	100	100	100	0,657 ^b
Fungsi sosial	83,3±20	77,1±26,6	80,2±22,2	50	33,3	33,3	100	100	100	0,692 ^b
Skor total	68,1±20,4	62,4±10,2	65,3±15,3	46	54	46,0	107	85	107	0,487 ^a

Keterangan: RT: Radioterapi; KRT: Kemoradioterapi; ^auji T-independent; ^bUji Mann-Whitney

Tabel 4. Penyajian data kuesioner EORTC QLQ-H&N35

Skala keluhan	RT		KRT		RT & KRT		Nilai P			
	Ada	Tidak ada	Ada	Tidak ada	Ada	Tidak ada				
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)				
Nyeri	5 (62,5)	3 (37,5)	3 (37,5)	5 (62,5)	8 (50)	8 (50)	1,000			
Gangguan menelan	6 (75)	2 (25)	8 (100)	0 (0)	14 (87,5)	2 (12,5)	1,000			
Masalah indera	4 (50)	4 (50)	7 (87,5)	1 (12,5)	11 (68,75)	5 (31,25)	1,000			
Masalah berbicara	5 (62,5)	3 (37,5)	8 (100)	0 (0)	13 (81,25)	3 (18,75)	0,569			
Kesulitan makan di tempat umum	6 (75)	2 (25)	8 (100)	0 (0)	14 (87,5)	2 (12,5)	0,608			
Kesulitan hubungan sosial	8 (100)	0 (0)	6 (75)	2 (25)	14 (87,5)	2 (12,5)	.*			
Seksualitas menurun	5 (62,5)	3 (37,5)	4 (50)	3 (37,5)	9 (56,25)	6 (37,5)	1,000			
Gigi geligi	7 (87,5)	1 (12,5)	5 (62,5)	3 (37,5)	12 (75)	4 (25)	0,569			
Membuka mulut	5 (62,5)	3 (37,5)	5 (62,5)	3 (37,5)	10 (62,5)	6 (37,5)	1,000			
Mulut kering	7 (87,5)	1 (12,5)	7 (87,5)	1 (12,5)	14 (87,5)	2 (12,5)	1,000			
Saliva lengket	5 (62,5)	3 (37,5)	6 (75)	2 (25)	11 (68,75)	5 (31,25)	1,000			
Batuk	2 (25)	6 (75)	1 (12,5)	7 (87,5)	3 (18,75)	13 (81,25)	1,000			
Merasa sakit	4 (50)	4 (50)	1 (12,5)	7 (87,5)	5 (31,25)	11 (68,75)	0,200			
	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Nilai P			
Obat pereda nyeri	3 (37,5)	5 (62,5)	4 (50)	4 (50)	43,75	56,25	1,000			
Suplemen nutrisi	5 (62,5)	3 (37,5)	5 (62,5)	3 (37,5)	62,5	37,5	1,000			
Selang makan	0 (0)	8 (100)	0 (0)	8 (100)	0	100	1,000			
	Turun	Tetap	Naik	Turun	Tetap	Naik	Turun	Tetap	Naik	Nilai P
Berat badan	2 (25)	4 (50)	2 (25)	1 (12,5)	4 (50)	3 (37,5)	18,75	50	31,25	0,763

Keterangan: RT: Radioterapi; KRT: Kemoradioterapi; *tidak ada uji statistik karena nilai konstan

Tabel 5. Penyajian data kuesioner EORTC QLQ-C30

Skala keluhan	RT		KRT		RT & KRT		Nilai P
	Ada N (%)	Tidak ada N (%)	Ada N (%)	Tidak ada N (%)	Ada N (%)	Tidak ada N (%)	
Kelelahan	8 (100)	0 (0)	5 (62,5)	3 (87,5)	13 (81,25)	3 (18,75)	0,077
Mual muntah	1 (12,5)	7 (87,5)	0 (0)	8 (100)	1 (6,25)	15 (93,75)	.*
Nyeri	6 (75)	2 (25)	2 (25)	6 (75)	8 (50)	8 (50)	0,467
Sesak nafas	1 (12,5)	7 (87,5)	2 (25)	6 (75)	3 (18,75)	13 (81,25)	1,000
Insomnia	4 (50)	4 (50)	3 (37,5)	5 (62,5)	7 (43,75)	9 (56,25)	1,000
Nafsu makan turun	3 (37,5)	5 (62,5)	2 (25)	6 (75)	5 (31,25)	11 (68,75)	0,200
Konstipasi	1 (12,5)	7 (87,5)	3 (37,5)	5 (62,5)	4 (25)	12 (75)	1,000
Diare	1 (12,5)	7 (87,5)	0 (0)	8 (100)	1 (6,25)	15 (93,75)	.*
Kesulitan keuangan	3 (37,5)	5 (62,5)	6 (75)	2 (25)	9 (56,25)	7 (43,75)	0,569

Keterangan: RT: Radioterapi; KRT: Kemoradioterapi; *.tidak ada uji statistik karena nilai konstan

DISKUSI

Jumlah subyek laki-laki lebih banyak (68,75%) daripada perempuan (31,25%) dengan perbandingan 2,2:1. Hal ini sesuai dengan penelitian Adham et al,⁹ yang melaporkan bahwa perbandingan kejadian KNF pada pria dibanding wanita di Indonesia adalah sebesar 2,4:1. Di daerah endemis ataupun non-endemis, KNF tiga kali lebih banyak didapati pada pria dibandingkan wanita.¹⁰

Insidens KNF paling tinggi didapati pada usia 50-60 tahun di populasi Cina. Insidens puncak KNF pada populasi Indonesia adalah pada usia 40-49 tahun, dan >80% didiagnosis pada usia 30-59 tahun.⁹ Hal ini sesuai dengan yang didapati pada penelitian ini. KNF jarang didapati pada usia <20 tahun (<1%). Insidens meningkat dengan bertambahnya usia dan memuncak pada dekade ke-5.⁹

Pada penelitian ini, didapati distribusi yang seimbang antara status sosio-ekonomi (pendidikan, pekerjaan, pendapatan) rendah dan tinggi. Distribusi tingkat pendidikan pada penelitian ini sesuai dengan yang dilaporkan di Makassar (41,7% sekolah dasar).⁸ Rendahnya

tingkat pendidikan subyek berhubungan dengan kurangnya pengetahuan penderita akan penyakit yang dideritanya, sehingga penderita baru datang berobat setelah tumor dalam stadium lanjut.

Keluhan terbanyak yang menyebabkan penderita berobat adalah benjolan di leher, diikuti keluhan hidung dan keluhan telinga. Penderita rata-rata menunggu hingga 6 bulan sebelum berobat. Hal ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh Woo et al.¹⁰ Keluhan paling umum yang ditemukan saat penderita datang adalah benjolan di leher bagian atas yang tidak nyeri (75%), diikuti keluhan hidung berupa ingus bercampur darah, hidung buntu, *post nasal drip*, atau epistaksis ringan (30%) dan keluhan telinga meliputi tuli, tinitus, dan otalgia (20%). Sebagian besar penderita, walau dengan pembesaran KGB leher, menunggu sekitar 4 bulan sebelum mencari pertolongan medis.¹⁰

Sebanyak 75% subyek memiliki lebih dari satu kelainan pada pemeriksaan fisik dan kebanyakan subyek datang setelah ada keluhan benjolan di leher (yang merupakan tanda KNF stadium lanjut). Tidak didapati kasus KNF stadium I. Hal ini sesuai dengan

yang dilaporkan oleh Adham et al,⁹ dan Woo et al,¹⁰ yaitu bahwa sebagian besar penderita datang dengan stadium lanjut. Hanya 10% kasus yang didiagnosis pada stadium awal (stadium I). Keterlambatan diagnosis terutama disebabkan oleh tidak adanya atau sepeleanya keluhan awal KNF.

Perkembangan KNF merupakan hasil dari hubungan yang saling mempengaruhi antara faktor genetik, infeksi laten dan aktivasi ulang *Epstein-Barr Virus* (EBV), serta paparan karsinogen lingkungan.¹⁰ Dalam penelitian ini tidak ditemukan adanya pengaruh faktor genetik dan tidak dilakukan pemeriksaan serologis untuk menguji peran serta EBV, tetapi pada 56,25% didapati paparan lebih dari satu jenis karsinogen lingkungan.

Sering mengkonsumsi ikan asin berhubungan dengan tingginya insidens KNF.²² Pada penelitian ini, faktor risiko yang paling banyak dilaporkan adalah sering mengkonsumsi ikan asin (62,5%). Paparan asap rokok dan konsumsi alkohol serta paparan industri terhadap formaldehida dan debu kayu juga dilaporkan. Faktor risiko lain yang didapati pada penelitian ini adalah paparan debu katun dan logam berat.^{23,24}

Berdasarkan AJCC/UICC 2010, 37,5% subyek penelitian menderita KNF stadium II, 25% subyek stadium III, 25% subyek stadium IV A, dan 12,5% subyek stadium IV B. Hal ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh Fang et al,³ yaitu dari 356 penderita KNF (dengan masa bebas kanker >2 tahun) didapati 45,5% penderita adalah KNF stadium II. Hasil berbeda dilaporkan di Yogyakarta, dari 78 penderita KNF, 42% penderita adalah KNF stadium IV B.¹²

Lebih sedikitnya subyek dengan stadium lanjut (IV B) yang dilaporkan pada penelitian ini berhubungan dengan prognosis KNF stadium lanjut yang buruk. Stadium merupakan faktor prognosis kelangsungan hidup yang utama.²⁵ Stadium T yang lebih

tinggi berhubungan dengan kontrol lokal dan kelangsungan hidup yang lebih buruk, stadium Nyang lebih tinggi berhubungan dengan meningkatnya risiko metastasis jauh dan kelangsungan hidup yang tidak optimal, dan M1 biasanya tidak dapat disembuhkan dan memiliki harapan hidup terbatas.²⁵

Median waktu evaluasi setelah terapi adalah 16 bulan untuk kelompok radioterapi dan 12 bulan untuk kelompok kemoradioterapi. Hal ini menunjukkan tingginya kesadaran penderita untuk datang kontrol setelah terapi selesai. Penting bagi dokter mengingatkan penderita untuk datang kontrol setiap 1-3 bulan pada tahun I, 2-4 bulan pada tahun II, 4-6 bulan pada tahun III-V, dan 6-12 bulan pada >5 tahun setelah terapi.¹¹ Evaluasi ulang penderita secara ketat selama dan setelah terapi perlu dilakukan sehingga kegagalan terapi dapat segera diketahui. Sebagian besar kekambuhan terjadi pada 3 tahun pertama.¹⁰

Pada penelitian ini, didapati respons terapi positif untuk kelompok radioterapi maupun kemoradioterapi. Tidak didapati kasus tumor menetap, kambuh secara lokal dan regional, ataupun metastasis jauh.

Metode terapi utama KNF berupa radioterapi. Untuk KNF stadium II-IV diberikan kombinasi kemoradioterapi.¹¹ Meta-analisis pada 6 uji coba acak dengan 1.528 penderita KNF stadium lanjut menunjukkan bahwa pemberian kemoradioterapi meningkatkan angka bebas penyakit sebesar 37% dalam 2 tahun, 40% dalam 3 tahun, dan 34% dalam 5 tahun. Pemberian kemoradioterapi juga meningkatkan angka kelangsungan hidup sebesar 20% dalam 2 tahun.²⁶

Pada penelitian ini, tidak semua penderita KNF dengan stadium II-IV mendapatkan kemoradioterapi sesuai algoritma terapi KNF di Indonesia. Sebagian besar penderita KNF stadium II dan III hanya menerima radioterapi tetapi didapati respons terapi positif. Setelah memperoleh respons terapi yang positif,

umumnya penderita enggan melanjutkan terapi dengan kemoterapi adjuvan. Tingkat kepatuhan terhadap terapi yang buruk merupakan salah satu masalah utama dalam pemberian kemoterapi adjuvan.²⁵

Seorang penderita KNF stadium II mengalami kekambuhan 1,5 tahun setelah radioterapi (stadium KNF rT1N0M0) dan menerima brakhiterapi *salvage*. Hingga setengah tahun berikutnya didapati respons terapi positif.

Respons terapi positif dari penderita yang hanya menerima radioterapi menunjukkan efektivitas radiasi yang diberikan untuk membunuh semua sel tumor klonogen. Untuk menghilangkan atau mengontrol tumor, radiasi harus me-non-aktifkan semua sel tumor klonogen. Respons sel tumor terhadap radiasi ditentukan oleh jumlah sel klonogen yang tersisa. Jika satu saja sel tumor klonogen bertahan, sel tersebut dapat menumbuhkan tumor kembali.²⁷

Kemoterapi berperan sebagai *radiosensitizer* dan membantu mengurangi risiko metastasis jauh. Hasil paling baik didapati dengan kemoradioterapi konkuren.^{10,12} Pada penelitian ini, tidak didapati penderita yang menerima kemoradioterapi konkuren. Dari 8 penderita, 5 orang menerima kemoterapi *neoadjuvan*, 2 orang menerima kemoterapi adjuvan, dan 1 orang (stadium IVB) menerima kemoterapi *neoadjuvan* dan adjuvan. Pemberian kemoterapi umumnya menyesuaikan dengan jadwal pemberian radioterapi (saat menunggu radioterapi).

Pemberian kemoterapi *neoadjuvan* menghasilkan kontrol lokal yang lebih baik karena beban tumor secara keseluruhan berkurang. Radioterapi dapat diberikan pada sel tumor dalam jumlah lebih kecil dan sebagai terapi awal terhadap metastasis mikro sehingga menurunkan risiko berkembangnya metastasis luas. Pengurangan ukuran tumor dan perbaikan gejala sebelum radioterapi definitif akan meningkatkan status

fungsional.²⁷ Pemberian kemoterapi adjuvan menghilangkan metastasis mikro sehingga insidens kekambuhan dan metastasis jauh menurun dan kelangsungan hidup penderita meningkat. Dibandingkan kemoterapi *neoadjuvan* dan konkuren, kemoterapi adjuvan memberikan manfaat paling kecil.²⁵ Pada penelitian ini, sama-sama didapati respons terapi positif antara penderita yang menerima kemoterapi *neoadjuvan* dengan adjuvan.

Seorang penderita dengan KNF stadium IV B yang menerima kemoterapi *neoadjuvan* dan adjuvan menunjukkan respons terapi positif hingga 3 bulan setelah terapi.

Tinjauan terhadap waktu evaluasi setelah terapi menunjukkan masa bebas penyakit paling lama selama 6 tahun untuk pasien yang menerima radioterapi dan 8 tahun untuk pasien yang menerima kemoradioterapi. Keduanya sama-sama merupakan pasien KNF stadium II. Dari analisis statistik, tidak didapati perbedaan yang bermakna. Hal ini menguatkan kesimpulan tidak adanya perbedaan respons terapi antara kelompok kemoterapi dan radioterapi.

Akan tetapi, perlu diperhatikan bahwa sebagian besar penderita yang menerima radioterapi saja pada penelitian ini adalah penderita KNF stadium II (50%) sehingga dapat disimpulkan bahwa radioterapi efektif sebagai terapi tunggal KNF stadium II. Hal ini juga sesuai dengan yang dilaporkan oleh Woo et al.¹⁰ Angka kelangsungan hidup selama 5 tahun yang dicapai melalui radioterapi konvensional untuk stadium awal sangat baik, yaitu sekitar 80-90% untuk stadium I dan 70-80% untuk stadium II.

Belum ada penelitian secara khusus mengenai kualitas hidup penderita KNF setelah terapi di Indonesia. Penelitian ini menunjukkan kualitas hidup penderita KNF setelah radioterapi atau kemoradioterapi yang tinggi, berdasarkan rerata skor kualitas hidup global dan skala fungsional dalam kuesioner

EORTC QLQ-C30.

Keluhan terbanyak yang dilaporkan oleh kedua kelompok adalah keluhan mulut kering, gangguan menelan, kesulitan makan di tempat umum, dan kesulitan hubungan sosial. Keluhan kedua terbanyak adalah masalah berbicara.

Tinjauan sistematis yang dilakukan oleh So et al,⁵ melaporkan bahwa keluhan mulut kering, saliva lengket, dan kelelahan memburuk pada 1 tahun setelah terapi dibandingkan sebelum terapi. Masalah berbicara, masalah indera, dan gangguan menelan dilaporkan makin memburuk pada 1 tahun setelah terapi pada sedikitnya satu penelitian.⁵ Setelah 3 tahun terapi dilaporkan bahwa mulut kering dan gangguan menikmati makanan merupakan salah satu masalah utama penderita KNF.¹⁴ Keluhan mulut kering tidak membaik seperti sebelum terapi hingga 5 tahun setelah terapi.^{17, 18}

Walaupun setelah radioterapi atau kemoradioterapi beberapa keluhan menetap, penderita memiliki skor kualitas hidup global dan skala fungsional yang tinggi (>80). Hal ini menunjukkan bahwa, sesuai dengan literatur, masalah-masalah yang ditemukan pada penderita KNF (mulut kering, saliva lengket, masalah gigi geligi, dan kesulitan makan) tidak mempengaruhi skor kualitas hidup global atau skala fungsional.^{14,15} Hal ini kemungkinan disebabkan oleh intensitas keluhan yang kebanyakan tidak parah sehingga keluhan tidak mempengaruhi kualitas hidup (*plateau relationship*) dan efek keluhan pada kualitas hidup menghilang seiring waktu dengan adanya penyesuaian diri pasien.²⁸ Kualitas hidup tinggi pada penelitian ini juga kemungkinan ditunjang oleh faktor status sosio-ekonomi subyek (sebagian besar subyek yang bekerja dan memiliki pendapatan).^{3,16}

Dari skor kualitas hidup global dan keluhan yang dirasakan, tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok radioterapi

dengan kemoradioterapi. Hal ini sesuai dengan yang dinyatakan oleh Brockstein et al²⁹ bahwa tidak ada peningkatan toksisitas jangka panjang akibat kemoterapi.

Perbedaan yang bermakna hanya didapati dalam hal fungsi emosi. Subyek yang menjalani radioterapi memiliki fungsi emosi lebih buruk daripada subyek yang menjalani kemoradioterapi. Lebih buruknya fungsi emosi pada kelompok radioterapi kemungkinan berkaitan dengan lebih tingginya keluhan kelelahan pada kelompok radioterapi (100%) dibandingkan dengan kelompok kemoradioterapi (62,5%). Efek keluhan pada kualitas hidup meningkat seiring waktu karena kelelahan pasien.²⁸

Lovell et al¹⁵ menyatakan bahwa standar penderita dalam menilai kualitas hidup dapat berubah melalui beberapa fenomena psikologis, seperti penyesuaian diri (adaptasi), pertahanan diri (mekanisme *coping*), atau pengharapan (ekspektasi). Subyek yang telah berhasil menyelesaikan 2 macam terapi (radioterapi dan kemoterapi) memiliki penyesuaian diri (adaptasi), pertahanan diri (mekanisme *coping*), atau pengharapan (ekspektasi) yang lebih baik daripada subyek yang hanya menjalani 1 macam terapi (radioterapi) sehingga fungsi emosi subyek yang menjalani kemoradioterapi lebih baik daripada subyek yang menjalani kemoradioterapi. Disebutkan pula bahwa penderita kanker kepala leher dengan rasa kepercayaan diri tinggi memiliki kualitas hidup serta kelangsungan hidup lebih baik.¹⁷

Tidak didapati perbedaan bermakna dalam hal stadium, usia, waktu evaluasi setelah terapi, dan status sosio-ekonomi antara kelompok radioterapi dengan kemoradioterapi sehingga faktor-faktor tersebut tidak menyebabkan kerancuan dalam penilaian perbedaan kualitas hidup antara kedua kelompok.

Kesimpulan penelitian ini yaitu penderita KNF WHO tipe III dengan respons terapi

positif memiliki kualitas hidup tinggi. Tidak didapati perbedaan respons terapi antara kelompok kemoradioterapi dengan kelompok radioterapi, namun kelompok kemoradioterapi memiliki kualitas hidup lebih tinggi daripada kelompok radioterapi dalam hal fungsi emosi. Perlu dilakukan penelitian prospektif mengenai kualitas hidup penderita KNF sebelum, selama, dan setelah radioterapi/kemoradioterapi, penelitian mengenai kualitas hidup penderita KNF setelah radioterapi/kemoradioterapi dilengkapi dengan kuesioner khusus untuk menilai fungsi emosi dan intervensi psikoterapi dari psikolog/psikiater (jika diperlukan), dan penelitian mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi kualitas hidup penderita KNF setelah radioterapi/kemoradioterapi.

DAFTAR PUSTAKA

- Morton RP, Mehanna H. Quality of life in head and neck cancer. In: Gleeson M, Browning G, Burton M, Clarke R, Hibbert J, Jones N, et al., editors. *Scott-Brown's Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. 7th ed. London: Hodder Arnold; 2008. p. 2766-80.
- Weymuller Jr. EA, Deleyiannis FFWB, Yueh B. Quality of life in patients with head and neck cancer. In: Myers E, Suen J, Myers J, Hanna E, editors. *Cancer of the head and neck*. 4th ed. USA: Saunders; 2003. p. 809-25.
- Fang FM, Tsai WL, Lee TF, Liao KC, Chen HC, Hsu HC. Multivariate analysis of quality of life outcome for nasopharyngeal carcinoma patients after treatment. *Radiotherapy and Oncology*. 2010; 97(2):263-69.
- Rogers SN, Ahad SA, Murphy AP. A structured review and theme analysis of papers published on 'quality of life' in head and neck cancer: 2000–2005. *Oral Oncology*. 2007; 43(9):843-68.
- So WK, Chan RJ, Chan DN, Hughes BG, Chair SY, Choi KC, et al. Quality-of-life among head and neck cancer survivors at one year after treatment--a systematic review. *Eur J Cancer*. 2012; 48(15):2391-408.
- Rahmaeni, Kuhuwael FG, Rahardjo SP. Uji validitas dan reliabilitas European Organization for research and treatment of head and neck cancer quality of life questionnaire (EORTC QLQ-H&N 35) sebagai alat ukur kualitas hidup penderita kanker kepala leher di Makassar thesis]. Makassar: Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin; 2013.
- Bastiana, Kuhuwael FG, Perkasa F. Identifikasi faktor-faktor yang berpengaruh pada kualitas hidup dan tingkat depresi penderita karsinoma nasofaring di kota Makassar. thesis]. Makassar: Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin; 2012.
- Kurniawati D, Kuhuwael F, Punagi A. Penilaian kualitas hidup penderita karsinoma nasofaring berdasarkan *Karnofsky Performance Scale*, EORTC QLQ-C30 dan EORTC QLQ-H&N35 di Makassar. *Oto Rhino Laryngologica Indonesia*. 2013; 43(2):110-20.
- 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; 31(4):185-96.
- Woo JKS, Van Hasselt A. Nasopharyngeal Carcinoma. In: Gleeson M, Browning G, Burton M, Clarke R, Hibbert J, Jones N, et al., editors. *Scott-Brown's Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. 7th ed. London: Hodder Arnold; 2008. p. 2445-74.
- Kodi Onkologi Bedah Kepala dan Leher PERHATI-KL. Algoritma penatalaksanaan karsinoma nasofaring di Indonesia Pertemuan Nasional I Penatalaksanaan Karsinoma Nasofaring di Indonesia; 2013; Hotel Singhasari Batu.
- Wildeman MA, Fles R, Herdini C, Indrasari RS, Vincent AD, Tjokronagoro M, et al. Primary treatment results of Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) in Yogyakarta, Indonesia. *PLoS One*. 2013; 8(5):e63706.

13. Wei WI. Nasopharyngeal cancer. In: Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD, editors. *Head & Neck Surgery: Otolaryngology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1657-71.
14. Talmi YP, Horowitz Z, Bedrin L, Wolf M, Chaushu G, Kronenberg J, et al. Quality of life of nasopharyngeal carcinoma patients. *Cancer*. 2002; 94(4):1012-7.
15. Lovell SJ, Wong HB, Loh KS, Ngo RYS, Wilson JA. Impact of dysphagia on quality-of-life in nasopharyngeal carcinoma. *Head & Neck*. 2005; 27(10):864-72.
16. Fang FM, Chiu HC, Kuo WR, Wang CJ, Leung SW, Chen HC, et al. Health-related quality of life for nasopharyngeal carcinoma patients with cancer-free survival after treatment. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2002; 53(4):959-68.
17. Nguyen NP, Sallah S, Karlsson U, Antoine JE. Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies. *Cancer*. 2002; 94(4):1131-41.
18. Braam PM, Roesink JM, Raaijmakers CP, Busschers WB, Terhaard CH. Quality of life and salivary output in patients with head-and-neck cancer five years after radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2007; 2:3.
19. Hong J, Tian J, Zhang W, Pan J, Chen Y, Ma L, et al. Patient characteristics as indicators for poor quality of life after radiotherapy in advanced nasopharyngeal cancer. *Head Neck Oncol*. 2013; 5(2):17-24.
20. Perwitasari DA, Atthobari J, Dwiprahasto I, Hakimi M, Gelderblom H, Putter H, et al. Translation and validation of EORTC QLQ-C30 into Indonesian version for cancer patients in Indonesia. *Jpn J Clin Oncol*. 2011; 41(4):519-29.
21. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. 3rded. Brussels European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
22. Ze F, Liu W, Hai D, Ya F, Dan D, Qi S, et al. Effect of family history of cancers and environmental factors on risk of nasopharyngeal carcinoma in Guangdong, China. *Cancer Epidemiology*. 2009; 34:419-24.
23. Plant RL. Neoplasm of the nasopharynx. In: Snow JB, Wackym PA, editors. *Ballenger's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery*. 17th ed. India: People's Medical Publishing House/B C Decker; 2009. p. 1081-89.
24. Tao Q, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma: molecular pathogenesis and therapeutic developments. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2007; 9(12):1-24. Available from: ProQuest Medical Library.
25. Zeng MS, Zeng YX. Pathogenesis and Etiology of Nasopharyngeal Carcinoma. In: Lu JJ, Cooper JS, Lee AWM, editors. *Nasopharyngeal Cancer: Multidisciplinary Management*. German: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 8-25.
26. Eng C, Vokes E. Chemotherapy in the treatment of cancer head and neck. In: Myers E, Suen J, Myers J, Hanna E, editors. *Cancer of the head and neck*. 4th ed. USA: Saunders; 2003. p. 747-65.
27. Popovtzer A, Eisbruch A. Radiotherapy for head and neck cancer: radiation physics, radiobiology, and clinical principles. In: Flint PW, Haughey BH, Niparko JK, Richardson MA, Lund VJ, Robbins KT, et al., editors. *Cummings Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2010. p. 1030-50.
28. Murphy BA, Ridner S, Wells N, Dietrich M. Quality of life research in head and neck cancer: A review of the current state of the science. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2007; 62(3):251-67.
29. Brockstein BE, Vokes EE. Principles of chemotherapy in the management of head and neck cancer. In: Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD, editors. *Head & Neck Surgery: Otolaryngology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1427-40.