

Radioterapi pada Karsinoma Nasofaring

Maisura

Klinik Utama Riset, Banda Aceh

ABSTRAK

Kata Kunci:

karsinoma
nasofaring,
radiotherapi,
helical tomotherapy

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan salah satu jenis kanker kepala dan leher dengan tingkat insiden yang tinggi di Indonesia. Karsinoma nasofaring bersifat radiosensitif, sehingga radioterapi (RT) masih dianggap sebagai metode pengobatan utama. Tindakan radioterapi menunjukkan perubahan anatomi yang signifikan akibat penurunan berat badan dari penyusutan tumor primer dan/atau kelenjar getah bening yang terlibat. Radioterapi umumnya dapat menjadi pilihan utama pada stadium I dan II serta dikombinasikan dengan kemoterapi dan terapi lainnya pada stadium lanjutan. Tujuan utama dari radioterapi adalah memberikan dosis radiasi yang letal pada volume target (tumor). Teknik radioterapi yang dapat diterapkan pada KNF antara lain *Dimensional-Conformal Radiotherapy*, *Intensity-Modulated Radiotherapy* (IMRT), *Volumetric Modulated Arc Therapy* (VMAT) dan *Helical Tomotherapy*. Tinjauan ini bertujuan untuk membahas teknik-teknik radioterapi yang umum digunakan pada terapi KNF.

Korespondensi: dr.maisura91@gmail.com (Maisura)

ABSTRACT

Keywords:

nasopharyngeal
carcinoma,
radiotherapy,
helical tomotherapy

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is one of the top types of head and neck cancer with a high incidence rate in Indonesia. Due to it is radiosensitive, radiotherapy (RT) is still considered the main treatment method in NPC. Radiotherapy shows significant anatomical changes due to weight loss from the shrinkage of the primary tumor and/or involved lymph nodes. Radiotherapy is generally the main choice treatment in stages I and II and combined with chemotherapy and other treatments in advanced stages. The main goal of radiotherapy is to deliver a lethal dose to the target volume (tumor). Radiotherapy techniques that can be applied to NPC include Dimensional-Conformal Radiotherapy, Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT), Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) and Helical Tomotherapy. This review aims to discuss radiotherapy techniques commonly used in NPC therapy.

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah keganasan yang berasal dari kriptas dan mukosa atau epitel pada permukaan nasofaring. KNF merupakan jenis kanker kepala dan leher yang paling banyak ditemukan di Cina Selatan, Asia Tenggara, dan negara-negara berkembang termasuk Indonesia.¹ Karsinoma nasofaring termasuk dalam lima tumor ganas tersering di Indonesia, tercatat sebanyak 19.943 kasus baru terdiagnosis pada tahun 2020.^{1,2}

Radioterapi (RT) memainkan peran penting dalam pengobatan karsinoma nasofaring dan merupakan satu-satunya pengobatan lokal kuratif yang realistis dan biasanya dikombinasikan dengan kemoterapi.^{3,4} Karsinoma nasofaring diketahui bersifat radiosensitif dan lokasi anatomi kanker yang mendalam. Oleh karena itu, radioterapi pada KNF telah ditetapkan sebagai metode pengobatan utama sejak tahun 1965.⁵ Pada tulisan ini akan dibahas beberapa metode radioterapi yang digunakan pada tatalaksana KNF.

DEFINISI DAN EPIDEMIOLOGI

Karsinoma nasofaring merupakan keganasan yang muncul pada daerah nasofaring (area di atas tenggorok dan di belakang hidung) dan biasanya terletak di bagian postero-lateral nasofaring di fossa Rosenmuller.^{6,7} Karsinoma nasofaring sebelumnya disebut limfoepithelioma, yang merupakan jenis kanker yang ditandai dengan adanya sel skuamosa yang tidak berdiferensiasi yang berasal dari lapisan epitel nasofaring.⁸

Kondisi ini paling sering terlihat pada dekade kelima hingga ketujuh kehidupan meski dapat melibatkan kelompok usia yang lebih muda. Umumnya, jumlah penderita laki-laki lebih banyak yaitu dengan rasio sekitar 2:1.2.⁶ Di Indonesia, KNF merupakan keganasan dengan urutan ke-4 terbanyak setelah kanker payudara, kanker serviks dan kanker kulit. Terdapat 133.354 kasus baru KNF di dunia pada tahun 2020, dimana Indonesia menyumbang sebanyak 19.943 kasus baru.^{2,9}

KLASIFIKASI STADIUM DAN DERAJAT PENYAKIT

Secara patologi, Organisasi Kesehatan Dunia (World Health Organization; WHO) mengelompokkan KNF menjadi sub tipe keratinisasi, non-keratinisasi dan karsinoma sel skuamosa basaloid (squamous cell carcinoma; SCC).¹⁰ Karsinoma nasofaring untuk kebutuhan pengobatan diklasifikasikan secara klinis menggunakan sistem Tumor, Node, Metastasis (TNM). Sistem penentuan stadium klinis untuk KNF saat ini menggunakan klasifikasi dari The American Joint Committee on Cancer/ The International Union Against Cancer (AJCC/UICC) edisi ke-8 (Tabel 1).^{6,8}

TATALAKSANA UMUM

Tatalaksana terapeutik yang diterapkan pada KNF perlu disesuaikan dengan kondisi pasien dan dapat berupa radioterapi, kemoterapi, pembedahan, terapi imun, terapi target atau pengobatan kombinasi.^{7,12} Agenda Proceedings of the 19th Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery National Congress dari PERHATIKL pada tahun 2022 menyebutkan bahwa panduan tatalaksana karsinoma nasofaring berdasarkan klasifikasi stadium klinis pasien yaitu⁸:

- KNF stadium I (T1N0M0): Hasil yang efektif dapat dicapai dengan radioterapi definitif pada nasofaring dan radioterapi leher elektif saja.
- KNF stadium II (T0-2N0-1M0): Pasien dengan stadium T2N1 mempunyai risiko tinggi terjadinya metastasis jauh. Pilihan pengobatan yang direkomendasikan termasuk kemoterapi bersamaan dengan cisplatin untuk pasien yang memenuhi syarat, obat alternatif berbasis platinum untuk mereka yang tidak toleran terhadap cisplatin, dan radioterapi saja untuk pasien yang tidak cocok untuk kemoterapi.
- KNF lokal stadium lanjut (Stadium II-IIIa): Dianjurkan untuk menggabungkan terapi sistemik dengan radioterapi, bersamaan dengan kemoterapi berbasis platinum sebagai pengobatan utama. Kemoterapi neoadjuvan atau tambahan

Tabel 1. Klasifikasi sistem staging karsinoma nasofaring berdasarkan UICC/AJCC edisi kedelapan

Kategori T			
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai		
T0	Tidak ada tumor yang teridentifikasi, namun terdapat keterlibatan kelenjar servikal yang positif EBV		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor terbatas pada nasofaring, atau tumor meluas ke orofaring dan atau rongga hidung tanpa perluasan ke parafaringeal		
T2	Tumor dengan perluasan ke ruang parafaring, keterlibatan jaringan lunak di dekatnya (pterygoid medial, pterygoid lateral, otot prevertebral)		
T3	Tumor dengan infiltrasi struktur tulang di dasar tengkorak, vertebra servikal, struktur pretygoid, dan/atau sinus paranasal		
T4	Tumor dengan perluasan intrakranial, keterlibatan saraf kranial, hipofaring, orbit, kelenjar parotis, dan/atau infiltrasi jaringan lunak yang luas di luar permukaan lateral otot pterygoid lateral		
KGB regional (N)			
Nx	Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai		
N0	Tidak ada metastasis kelenjar getah bening regional		
N1	Metastasis unilateral pada kelenjar getah bening servikal dan/atau metastasis unilateral atau bilateral pada kelenjar getah bening retrofaringeal, ukuran 6 cm atau lebih kecil pada bagian dimensi terbesar, di atas batas ekor tulang rawan krikoid		
N2	Metastasis bilateral pada kelenjar getah bening servikal, ukuran 6 cm atau lebih kecil pada bagian dimensi terbesar, di atas batas kaudal krikoid tulang rawan		
N3	Metastasis unilateral atau bilateral pada kelenjar getah bening servikal, ukuran 6 cm atau lebih besar pada bagian dimensi terbesar, dan/atau meluas di bawah batas kaudal tulang rawan krikoid		
Metastasis jauh (M)			
M0	Tidak terdapat metastasis jauh		
M1	Terdapat metastasis jauh		
Stadium			
Stadium 0	Tis N0 M0		
Stadium I	T1 N0 M0		
Stadium II	T0N1M0	T2N0M0	T2N1M0
	T1N1M0		
Stadium III	T0 N2 M0	T2 N2 M0	T3 N1 M0
	T1 N2 M0	T3 N0 M0	T3 N2 M0
Stadium IVA	T0N3M0	T3N3M0	T4N2M0
	T1N3M0	T4N0M0	T4N3M0
	T2N3M0	T4N1M0	
Stadium IVB	Semua T, Semua N dan M1		

Dikutip dari¹¹: Wang R and Kang M. Guidelines for radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Prec RadiatOncol.* 2021; 5:122–159

dapat meningkatkan pengobatan. Radioterapi yang dikombinasikan dengan terapi target atau imunoterapi merupakan pilihan alternatif bagi pasien yang tidak dapat mentoleransi atau tidak mau menerima kemoterapi.

- KNF berulang: Strategi pengobatan individual yang komprehensif harus dikembangkan, dengan memanfaatkan terapi radiasi, pembedahan, kemoterapi, terapi target, imunoterapi, atau modalitas lain berdasarkan kondisi spesifik, yang bertujuan untuk meningkatkan kemanjuran sekaligus menjaga kualitas hidup.
- KNF metastatik: Pasien dikategorikan ke dalam dua kelompok berdasarkan strategi pengobatan dan prognosis: (i) pasien dengan metastasis pertama kali dan (ii) pasien dengan metastasis setelah pengobatan. Bagi yang pertama, perhatian yang sama harus diberikan pada pengobatan sistemik dan lokal. Untuk yang terakhir, pendekatan pengobatan primer melibatkan pengobatan berurutan yang wajar dan menggabungkan pengobatan sistemik dengan terapi lokal.

RADIOTERAPI

Untuk semua stadium karsinoma nasofaring tanpa metastasis jauh, radioterapi tetap menjadi pengobatan andalan. Karsinoma nasofaring stadium I dapat diobati dengan radioterapi saja. Tingkat keberhasilan radioterapi saja pada karsinoma nasofaring stadium awal dapat melebihi 90 persen.⁶ Karsinoma nasofaring umumnya diobati dengan menggunakan radioterapi dosis tinggi.^{13, 14} Teknik radioterapi yang dapat diterapkan pada KNF antara lain Dimensional-Conformal Radiotherapy (2DRT dan 3DCRT), Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT), Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) dan Helical Tomotherapy.¹¹

Dimensional Radiotherapy

Penggunaan RT dua dimensi (2D) konvensional menjadi standar pada tahun 1980an.¹⁰ Radioterapi dua dimensi konvensional (2D-RT) digunakan untuk

memberikan dosis “tumoricide” melalui lapang pandang lateral berlawanan (laterally opposed fields) hingga awal tahun 1990an, sehingga penyakit ini dapat dikendalikan. Prinsip 2D-RT terutama menggunakan teknologi radiasi area penyusutan; bidang yang ditargetkan secara bertahap mengalami penyusutan atau dimodifikasi untuk memberikan dosis yang diperlukan.¹⁵ Kekurangan teknik 2D ini adalah adanya sebaran dosis yang cukup luas sehingga jaringan normal disekitarnya juga mendapatkan dosis yang cukup tinggi.¹⁶

Namun dalam beberapa dekade terakhir, kualitas presisi teknik radioterapi telah meningkat pesat yaitu dari radioterapi dua dimensi konvensional (2D-RT) hingga berkembangnya radioterapi tiga dimensi (3D-RT), yang mencakup radioterapi konformal tiga dimensi (3 Dimensional-Conformal Radiotherapy; 3D-CRT).¹⁷ Teknik 3D-CRT merupakan teknik radioterapi yang dapat menyinari area target melalui berbagai bidang (biasanya 5–7 bidang) untuk menyelaraskan tumor dengan target radiasi melalui arah tiga dimensi.¹⁸

Teknik ini menggunakan sinar radiasi eksternal secara kongruen sesuai bentuk dari Gross Tumor Volume (GTV), Clinical Target Volume (CTV) dan Planning Target Volume (PTV) dari tumor dengan menggunakan sinar ganda dari sudut sinar yang berbeda.¹⁹ Teknik ini dapat memperbaiki berbagai macam kelemahan teknik 2D. Namun, kekurangan teknik 3D-CRT ini yaitu menggunakan lapangan yang terbatas sehingga menyebabkan dosis yang maksimal pada jaringan kanker tidak tercapai.¹⁶ Meskipun terdapat keterbatasan, teknik radioterapi ini masih banyak digunakan untuk mengobati kanker kepala dan leher.²⁰

Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT)

Dalam beberapa tahun terakhir, teknik radioterapi telah berkembang mulai dari teknik 2D atau 3D konvensional menuju terapi radiasi intensitas termodulasi (Intensity Modulated Radiation Therapy; IMRT).¹² IMRT adalah teknik radioterapi presisi tinggi yang menggunakan akselerator linier yang dikendalikan komputer untuk menyalurkan dosis

radiasi yang tepat ke tumor atau ke area tertentu di dalam tumor.^{20, 21} Teknik ini mampu memberikan gradien dosis yang tajam antara batas volume target dan organ yang berisiko (OAR).²²

Intensity Modulated Radiation Therapy adalah teknik radioterapi pilihan untuk pengobatan KNF karena keunggulan dosimetri yang berbeda bila dibandingkan dengan teknik 3D-CRT.^{23, 24} Berbagai penelitian dosimetri telah menunjukkan bahwa IMRT memiliki keunggulan dosimetri yang lebih baik dibandingkan 2D-RT dan 3D-CRT. Distribusi dosis IMRT yang konformal memungkinkan dosis yang lebih tinggi dan lebih homogen untuk diberikan ke tumor sehingga meningkatkan pengendalian penyakit lokal dan mengurangi toksisitas akut atau kronis.²⁵ Selain itu, IMRT secara substansial dapat memfasilitasi penyampaian dosis radiasi konformal secara tepat ke volume target sekaligus meminimalkan paparan radiasi pada organ-organ di sekitarnya yang berisiko.

10, 26

Teknik IMRT juga dapat menyesuaikan dosis radiasi sesuai dengan bentuk tumor, yaitu pada bagian tengah akan menerima dosis radiasi tertinggi serta menurunkan intensitas dosisnya ke arah perifer. Hal ini memungkinkan pengendalian tumor lokal pada 90% pasien.^{12, 27} Sejumlah penelitian telah melaporkan adanya hasil yang baik pada KNF menggunakan teknik IMRT. Teknik ini dapat mencapai peningkatan dosis dengan keamanan yang wajar serta gradient dosis yang lebih baik antara tumor dan jaringan normal. Selain itu, IMRT juga menunjukkan tren peningkatan kontrol lokal pada pasien T4.²⁸

Kemajuan pada teknik ini dalam pengobatan telah membawa hasil yang baik pada terapi KNF. Dalam studi berbasis populasi, tingkat kelangsungan hidup (overall survival; OS) selama 8 tahun masing-masing adalah lebih dari 80% dan 50% untuk KNF tahap awal dan stadium lanjut lokal pada era IMRT.¹⁰ Teknik IMRT dapat mencapai tingkat pengendalian lokal 5 tahun yang sangat baik sebesar $\geq 95\%$ untuk stadium T1-2 dan berkisar antara 83% hingga 87.5 % untuk stadium T3-4.²⁵ Selain itu, teknik IMRT yang baik dalam menyesuaikan peningkatan dosis target menyebabkan adanya peningkatan hasil kelangsungan

hidup pasien KNF.⁵ Namun demikian, kekurangan dari teknik ini adalah waktu penyinaran yang cukup lama.¹⁶ Selain itu, perencanaan pengobatan prosedur IMRT memerlukan banyak waktu dan strategi adaptif yang memaksa peneliti untuk mengembangkannya. Hal ini menimbulkan biaya tambahan bagi pasien dan beban kerja tambahan bagi staf klinis.²²

Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)

Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) merupakan teknik pengobatan radiasi baru berdasarkan terapi sinar foton yang memanfaatkan teknik IMRT melalui pengiriman sinar secara rotasional.^{29, 30} Terapi ini menjadi terapi yang sangat menarik karena dapat mengurangi dosis yang tidak perlu ke jaringan normal.³¹ Konsep VMAT adalah menghantarkan radiasi secara rotasional secara terus menerus dan memungkinkan pasien untuk mendapatkan radiasi hingga 360 derajat.³²

VMAT memiliki karakteristik berupa kecepatan putaran gantri yang termodulasi dan laju dosis termodulasi.³³ VMAT menggunakan unit monitor rendah (monitor units; MU) dan waktu pengobatan, laju dosis yang bervariasi, dan kolimator multileaf dinamis (dynamic multileaf collimator; MLC) yang berdasarkan paradigma pengobatan rotasi kecepatan-variabel.^{34, 35} Teknik VMAT dapat bervariasi dan dapat menggunakan filter free (FFF) beams, standard, tangential (t-VMAT) atau restricted angles (R-VMAT).³⁶ VMAT merupakan teknik pengobatan yang paling tepat untuk pasien yang tidak dapat mempertahankan posisi stabil dalam waktu lama akibat ketidaknyamanan fisik atau mental.³⁵

Tidak seperti IMRT yang memiliki lapang pandang yang terfiksasi, VMAT memungkinkan pergerakan gantri, *multileaf collimator* (MLC) dan laju dosis secara simultan menggunakan busur termodulasi dinamis sehingga dapat menghasilkan peningkatan dosis yang sesuai serta penurunan dosis terhadap OAR.³⁶ Selain itu, kelebihan teknik VMAT dibandingkan dengan teknik IMRT adalah waktu penyinaran yang lebih singkat. VMAT dikaitkan dengan pengurangan waktu pengobatan dan peningkatan efisiensi penghantaran radiasi yang

dapat mengurangi ketidaknyamanan pasien dan kemungkinan terjadinya gerakan selama perawatan.

16, 33, 35

Teknik VMAT menjadi alat pilihan dalam pengobatan tumor dengan bentuk kompleks pada kanker kepala dan leher.³⁷ Dengan perkembangan teknologi terkini, VMAT telah banyak digunakan dalam pengobatan KNF.^{34, 39} VMAT telah menunjukkan peningkatan kualitas hidup pasien KNF dengan mengurangi efek samping seperti mulut kering dan air liur lengket.³⁰ Dikutip dari Ciro et al, Guo dkk. meneliti serangkaian 205 kasus KNF yang diobati hanya dengan teknik VMAT. Dengan median tindak lanjut selama 37,3 bulan, disease-free survival (DFS) dan overall survival (OS) 3 tahun adalah 86.8% dan 97.0% yang menunjukkan hasil terapi yang baik menggunakan teknik VMAT.³²

Helical Tomotherapy

Helical Tomotherapy (HT) adalah jenis radioterapi inovatif lainnya dan merupakan bentuk lanjutan dari IMRT yang menggabungkan Image-Guided Radiotherapy (IGRT) dengan pola penyinaran heliks. Teknik HT diyakini memiliki distribusi dosimetri yang lebih baik dan didasarkan pada *inverse planning* namun menggunakan sistem gantri rotasi dan jumlah sudut pancaran sinar yang tidak tetap.^{12, 17} Teknik HT dapat memberikan distribusi dosis yang sangat konformal serta dosis penyesuaian terhadap OAR melalui penggunaan 51 arah sinar independen dan 64 daun MLC yang digerakkan secara pneumatik.^{33, 35}

Secara umum prinsip terapi ini konsepnya mirip dengan CT-scan. Selama tindakan perawatan, pasien berbaring pada alas yang bergerak terus-menerus melalui mesin berbentuk cincin yang berputar. Radiasi dipancarkan dari semua sudut pada saat cincin berputar.^{39, 40} HT mempunyai kemampuan radioterapi adaptif inter-fraksional, artinya selama proses radioterapi, perangkat pencitraan baru dipertimbangkan untuk mengakomodasi perubahan struktur anatomi dan penyusutan tumor sehingga menghasilkan rencana pengobatan baru.²⁵ Kombinasi sistem pencitraan CT megavoltase (MV) terintegrasi, *binary pneumatic multi-leaf collimator*

with fast leaf open times (sekitar 20 ms), dan ukuran bidang penyinaran yang diperluas di sepanjang sumbu pasien menawarkan banyak keuntungan, terutama untuk mengobati kanker dengan target yang besar dan kompleks (complex and large targets; CCLT) secara akurat. Selain itu, teknik HT dapat menyesuaikan peningkatan dosis, sebuah metode untuk meningkatkan dosis radiasi agar secara efektif menargetkan sel kanker sekaligus meminimalkan kerusakan pada jaringan sehat.⁴¹

Saat ini, teknik HT semakin banyak digunakan pada kanker kepala dan leher dan terutama pada kasus KNF.^{35, 42} Umumnya volume target pada KNF biasanya tidak beraturan dan memiliki banyak OAR di dekatnya.³⁹ Bukti yang berkembang menunjukkan bahwa HT dapat membentuk dosis radiasi agar sesuai dengan bentuk kompleks daerah tumor, menghindari pengiriman radiasi dosis tinggi ke OAR melalui pembukaan dan penutupan daun secara cepat dalam kolimator yang berputar mengelilingi pasien.³⁵

KESIMPULAN

Oleh karena karsinoma nasofaring bersifat radiosensitif dan lokasi anatomi kanker yang mendalam, radioterapi telah ditetapkan sebagai metode pengobatan utama. Tatalaksana terapeutik yang diterapkan pada KNF perlu disesuaikan dengan kondisi pasien. Teknik radioterapi yang dapat diterapkan pada KNF antara lain Dimensional-Conformal Radiotherapy (2DRT dan 3DCRT), Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT), Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) dan Helical Tomotherapy.

REFERENSI

1. Rachman F and Romdhoni AC. Peran Cisplatin pada Terapi Karsinoma Nasofaring. In: Romdhoni AC, Bunga Rampai Karsinoma Nasofaring Diagnosis dan Terapi Terkini. *Airlangga University Press*. 2021: (6); p.89-90
2. Susanto SA, Dewi YA and Saputri RAH. Assessment of Response to Chemoradiation and Radiation

- Therapy in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Open-Access Maced J Med Sci*. 2022; 30; 10(B):2307-2312.
3. Ng WT, Huang SH and Mai HQ. Precision radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Ann Nasopharynx Cancer*. 2021; 5:1 | <http://dx.doi.org/10.21037/anpc-21-3>.
 4. Chen D, Cai SB, Soon YY, et al. Dosimetric comparison between Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) vs dual arc Volumetric Arc Therapy (VMAT) for nasopharyngeal cancer (NPC): Systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. 2023; 54: 167–177.
 5. World Cancer Research Fund International. [Cancer trends [Internet]. Nasopharyngeal Cancer Statistic [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 31]. Available dari: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/nasopharyngeal-cancer-statistics>.
 6. Sun XS, Li X-Y, Chen QY, Tang LQ and Mai HQ. Future of Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *Br J Radiol* 2019; 92: 20190209.
 7. Gupta R, Kaur N, Singh A and Mahajan S. Management of Nasopharyngeal Carcinoma-Current Perspectives. *J Evid Based Med Healthc*. 2020; 7(19), 953-959. DOI: 10.18410/jebmh/2020/208.
 8. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Panduan Praktik Klinis: Karsinoma Nasofaring. 2021.
 9. Anastasia YA, Dewi YA and Lasminingrum L. Nasopharyngeal Carcinoma: Understanding Anatomy And Radiotherapy Side Effects. *Proceedings of the 19th Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery National Congress*. 2022; PERHATIKL
 10. World Cancer Research Fund International. [Cancer trends [Internet]. Nasopharyngeal Cancer Statistic [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 31]. Available dari: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/nasopharyngeal-cancer-statistics>.
 11. Yip PL, You R, Chen MY and Chua MLK. Embracing Personalized Strategies in Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma: Beyond the Conventional Bounds of Fields and Borders. *Cancers*. 2024; 16: 383. <https://doi.org/10.3390/cancers16020383>.
 12. Wang R and Kang M. Guidelines for radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Prec RadiatOncol*. 2021; 5:122–159.
 13. (Stan) DJ, Niculet E, Lungu M, et al. Nasopharyngeal carcinoma: A new synthesis of literature data (Review). *Experimental And Therapeutic Medicine*. 2022; 23: 136.
 14. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, Chiang C-L, Poh SS, Choi HC, Chan Ahn Y, AlHussain H, Corry J, Grau C, Grégoire V, Harrington KJ, Hu CS, Kwong DL, Langendijk JA, Le QT, Lee NY, Lin JC, Lu TX, Mendenhall WM, O’Sullivan B, Ozyar E, Peters LJ, Rosenthal DI, Sanguineti G, Soong YL, Tao Y, Yom SS, Wee JT, International Guideline on Dose Prioritization and Acceptance Criteria in Radiotherapy Planning for Nasopharyngeal Carcinoma, International Journal of Radiation Oncology • Biology. Physics (2019). doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.06.2540>.
 15. Ng WT, Chow JCH, Beitler JJ, et al. Current Radiotherapy Considerations for Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancers*. 2022; 14, 5773. <https://doi.org/10.3390/cancers14235773>.
 16. Du T, Xiao J, Qiu Z and KushengWu. The effectiveness of intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019; 14(7): e0219611. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219611>.
 17. Niati S, Iffah M and Amelia C. Tatalaksana Penyinaran Radioterapi Teknik 3D-CRT Pada Kasus Small Cell Lung Cancer (SCLC) Di Instalasi Radioterapi Rsud Provinsi NTB. *Humantech: Jurnal Ilmiah Multidisiplin Indonesia*. 2023; VOL 2 NO 3.

18. Zhu G-L, Xu C and Ma J. Combination of precision radiotherapy with chemotherapy and immunotherapy in non-recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Annals of Nasopharynx Cancer*. 2020; 4:5.
19. Yao Z, Zhang B, Huang J, Shi L and Cheng B. Radiation-induced acute injury of intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy in induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a prospective cohort study. *Scientific Reports*. 2021; 11:7693.
20. Suriani, Iffah M and Faraningrum RL. Teknik Terapi Radiasi 3DCRT Pada Kanker Endometrium Di Unit Radioterapi RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Humantech: Jurnal Ilmiah Multidisiplin Indonesia*. 2023; VOL 2 NO 3.
21. Ismael DK and Hassan FF. 3D-Conformal Radiation Therapy and Intensity-Modulated Radiation Therapy Techniques for Laryngeal Cancer Taking Parotid Glands as Organ at Risk. *Hosp Pract Res*. 2020; 5(1): 10-16.
22. Zhang Q, Huang S and Lin S. Delineation of clinical target volume in nasopharyngeal carcinoma. *Holistic Integrative Oncology*. 2023; 2:22.
23. Sharbo G, Hashemi B, Bakhshandeh M and Rakhsha A. Assessment of developed IMRT and 3D-CRT planning protocols for treating nasopharyngeal cancer patients based on the target and organs at risks common volumes. *International Journal of Radiation Research*. 2022; Volume 20. No 2.
24. Viranna S. Treatment Outcomes Of Epstein-Barr Virus Associated Nasopharyngeal Carcinoma With Three-Dimensional Conformal Radiotherapy: A Retrospective Review. *Thesis*. 2021; University of Cape Town.
25. Lin L, Chen YP and Sun Y. Biological opportunities for personalized radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Ann Nasopharynx Cancer*. 2021; 5:2 | <http://dx.doi.org/10.21037/anpc-20-20>.
26. Liu Z, Xu C, Jiang R, et al. Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma by Helical Tomotherapy: An Observational, Prospective Analysis. *Translational Oncology*. 2019; Volume 12 Number 5. pp. 757–763.
27. Li J, Xu Z, Pilar A, O’Sullivan B and Huang SH. Adaptive radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Ann Nasopharynx Cancer*. 2020; 4:1 | <http://dx.doi.org/10.21037/anpc.2020.03.01>.
28. Basaran H, Inan G, Gul OV and Duzova M. Dosimetric Comparison of Three-Dimensional Conformal Radiotherapy, Dynamic Intensity Modulated Radiation Therapy, and Hybrid Planning for Treatment of Locally Advanced Lung Cancer. *Middle East Journal of Cancer*. 2022; 13(3): 523-530.
29. Chen L, Zhang Y, Lai SZ, et al. 10-Year Results of Therapeutic Ratio by Intensity-Modulated Radiotherapy Versus Two-Dimensional Radiotherapy in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *The Oncologist*. 2019; 24:e38–e45.
30. Huang TL, Tsai M-H, Chuang HC, et al. Quality of life and survival outcome for patients with nasopharyngeal carcinoma treated by volumetric-modulated arc therapy versus intensity-modulated radiotherapy. *Radiation Oncology*. 2020; 15:84.
31. Liao KC, Huang YJ, Tsai WL, Lee CH and Fang F-M. Longitudinal Assessment of Quality of Life in Nasopharyngeal Cancer Patients Treated with Intensity-Modulated Proton Therapy and Volumetric Modulated Arc Therapy at Different Time Points. *Cancers*. 2024; 16: 1217. <https://doi.org/10.3390/cancers16061217>.
32. Chou YC, Fan K-H, Lin C-Y, et al. Intensity Modulated Proton Beam Therapy versus Volumetric Modulated Arc Therapy for Patients with Nasopharyngeal Cancer: A Propensity Score-Matched Study. *Cancers*. 2021; 13, 3555. <https://doi.org/10.3390/cancers13143555>.
33. Franzese C, Comito T, Fogliata A, et al. Dosimetric impact of volumetric modulated arc therapy

- for nasopharyngeal cancer treatment. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. 2021; Volume 26, No. 1, Pages: 101–110.
34. Chen Q, Tang L, Zhu Z, Shen L and Li S. Volumetric modulated arc therapy versus tomotherapy for late T-stage nasopharyngeal carcinoma. *Front Oncol*. 2022; 12: 961781. doi: 10.3389/fonc.2022.961781.
 35. Ding Z, Xiang X, Zeng Q, et al. Evaluation of plan robustness on the dosimetry of volumetric arc radiotherapy (VMAT) with set-up uncertainty in Nasopharyngeal carcinoma (NPC) radiotherapy. *Radiation Oncology*. 2022; 17:1.
 36. Lu S, Fan H, Hu X, et al. Dosimetric Comparison of Helical Tomotherapy, Volume-Modulated Arc Therapy, and Fixed-Field Intensity-Modulated Radiation Therapy in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Front Oncol* 2021; 11:764946. doi: 10.3389/fonc.2021.764946.
 37. Hunte SO, Clark CH, Zyuzikov N and Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy (VMAT): a review of clinical outcomes—what is the clinical evidence for the most effective implementation? *Br J Radiol*. 2022; 10.1259/bjr.20201289.
 38. Chibane BI, Benrachi F and Bali MS. Adaptive approach for nasopharyngeal carcinoma patients during Volumetric Modulated Arc Therapy treatment (VMAT). *Int J Radiat Res*. 2020; 18(2): 369-374.
 39. Jihong C, Kaiqiang C, Yitao D, Xiuchun Z, Yanyu C and Penggang B. Evaluation of auto-planning in VMAT for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Scientific Reports*. 2022; 12:4167.
 40. Mallick, S., Benson, R. (2020). Helical Tomotherapy. In: Mallick, S., Rath, G., Benson, R. (eds) *Practical Radiation Oncology*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-0073-2_10.
 41. Gisela H. Tomotherapy. *LinkSehat*. 2020; Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
 42. Zhang Y, Rong L, Wang Z and Zhao H. The top 100 most cited articles in helical tomotherapy: a scoping review. *Front Oncol* 2023; 13:1274290. doi: 10.3389/fonc.2023.1274290.
 43. Aldakheel A, Aldehaim M, Alzayed B, et al. Locally advanced nasopharyngeal carcinoma in adolescents treated with tomotherapy: Experience at King Faisal Specialist Hospital and Research Centre. *Ann Saudi Med*. 2024; 44(3): 153-160. DOI: 10.5144/0256-4947.2024.153.