

**Laporan Penelitian****Faktor risiko kejadian disfagia pada penderita keganasan kepala dan leher yang menjalani kemoradiasi****Ridha Patria Febriani, Dwi Antono, Rery Budiarti, Muyassaroh**Departemen Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala Leher  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ Rumah Sakit Dr. Kariadi  
Semarang**ABSTRAK**

**Latar belakang:** Disfagia akibat kemoradiasi merupakan efek samping yang banyak ditemui. Angka kejadian disfagia dilaporkan lebih dari 50%. Faktor risiko terjadinya disfagia akibat kemoradiasi belum diketahui secara pasti. **Tujuan:** Membuktikan bahwa usia, stadium, lokasi primer tumor, jenis kemoterapi, dan riwayat merokok merupakan faktor risiko terjadinya disfagia pada penderita keganasan kepala dan leher (KKL) yang menjalani kemoradiasi. **Metode:** Penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang. Subjek adalah penderita KKL yang menjalani kemoradiasi. Penentuan status disfagia dengan pemeriksaan 100 ml WST (*Water Swallowing Time*). Usia, stadium, lokasi primer tumor, jenis kemoterapi, dan riwayat merokok diperoleh dari anamnesis dan rekam medis. Analisis statistik menggunakan uji *chi square* dan regresi logistik. **Hasil:** Didapatkan 75 subjek penderita KKL yang menjalani kemoradiasi. Empat puluh delapan (64%) subjek mengalami disfagia dan 27 subjek memiliki fungsi menelan yang normal. Jenis kelamin lebih banyak laki-laki sebesar 61,3%. Stadium tumor ( $p=0,047$ ) dan riwayat merokok ( $p=0,010$ ) merupakan faktor risiko kejadian disfagia pada penderita KKL yang menjalani kemoradiasi. Usia ( $p=0,718$ ), lokasi tumor ( $p=0,770$ ), dan jenis kemoterapi ( $p=0,736$ ) bukan merupakan faktor risiko kejadian disfagia pada penderita KKL yang menjalani kemoradiasi. **Kesimpulan:** Usia, lokasi primer tumor, dan jenis kemoterapi bukan merupakan faktor risiko kejadian disfagia pada penderita KKL yang menjalani kemoradiasi. Stadium dan riwayat merokok merupakan faktor risiko kejadian disfagia pada penderita KKL yang menjalani kemoradiasi. Riwayat merokok merupakan faktor yang paling berperan terhadap kejadian disfagia pada penderita KKL yang menjalani kemoradiasi.

**Kata kunci:** Kemoradiasi, disfagia, faktor risiko, keganasan kepala dan leher

**ABSTRACT**

**Background:** *Dysphagia following chemoradiotherapy is an adverse effect often encountered, the incidence was reported over than 50%. The risk factors for dysphagia following chemoradiotherapy are still disputable. Objective:* To investigate whether age, stage, primary tumor location, type of chemotherapy, and smoking history were risk factors for dysphagia in patients undergoing chemoradiotherapy for head and neck malignancy. **Methods:** This was an observational analytic study with cross sectional design. The subjects were patients undergoing chemoradiotherapy for head and neck malignancies. Each subject performed 100 ml WST examination, to determine the status of dysphagia. Parameters of age, stage, primary tumor location, type of chemotherapy, and smoking history were obtained from medical records. Statistical tests performed using the Chi square test and logistic regression. **Results:** The incidence of dysphagia following chemoradiotherapy were 48 subjects (64%) and 27 subjects had normal swallowing function. Tumor stage ( $p= 0,047$ ) and smoking history ( $p=0,01$ ) were the risk factors for dysphagia following chemoradiotherapy, while age ( $p=0,718$ ), the location of the primary tumor ( $p= 0,770$ ) and the type of chemotherapy ( $p=0,736$ ) were not found as the risk factors for dysphagia following chemoradiotherapy. **Conclusion:** Age, primary tumor location, and type of chemotherapy were not risk factors for dysphagia following chemoradiotherapy, but the stage of tumor and smoking history were risk factors for dysphagia following chemoradiotherapy. The most influencing factor on the incidence of dysphagia was smoking history.

**Keywords:** Chemoradiation, dysphagia, risk factor, head and neck malignancy

**Alamat korespondensi:** Rery Budiarti, email: rerybudiarti@yahoo.com  
Departemen IKTHT-KL FK Undip/RSUP Dr. Kariadi Jl. Dr. Sutomo 16 Semarang, 50231.

## PENDAHULUAN

Keganasan kepala dan leher (KKL) menduduki urutan ke-enam dari seluruh keganasan di dunia dengan persentase mencapai 6%, dan sekitar 650.000 kasus baru dilaporkan setiap tahunnya.<sup>1</sup> Radiasi yang dikombinasikan dengan kemoterapi secara konkuren (kemoradiasi) banyak digunakan pada penderita stadium lanjut atau pada penderita yang menolak pembedahan.<sup>1-3</sup> Kemoradiasi dapat memengaruhi proses menelan pada fase oral dan fase faringeal sehingga menyebabkan disfagia.<sup>1,4</sup> Disfagia akibat kemoradiasi merupakan efek samping yang banyak dikeluhkan oleh penderita KKL, dengan angka kejadian lebih dari 50%.<sup>1,5,6</sup> Disfagia dapat menurunkan asupan nutrisi yang berakibat penurunan berat badan penderita dan kondisi penderita secara umum.<sup>7,8</sup>

Pemeriksaan penunjang secara endoskopik dan radiologik dapat membantu menegakkan diagnosis dan mengetahui jenis disfagia, serta menentukan intervensi yang tepat.<sup>9</sup> Disfagia akibat kemoradiasi juga dapat ditegakkan secara klinis menggunakan pemeriksaan 100 ml *Water Swallowing Time* (WST) yang lebih sederhana sebagai cara diagnostik awal. Pemeriksaan WST 100 ml memiliki sensitivitas 85,5% dan spesifisitas 50% dalam diagnosis gangguan menelan. Kelebihan tes ini ialah pemeriksaan mudah dilakukan di klinik serta murah, sedangkan kekurangannya ialah sulit dalam deteksi gangguan menelan yang ringan.<sup>10</sup>

Penatalaksanaan disfagia akan lebih baik bila dilakukan lebih dini, namun faktor risiko terjadinya disfagia akibat kemoradiasi belum diketahui secara pasti.<sup>11</sup> Mangar et al<sup>12</sup> melaporkan bahwa tingkat keparahan disfagia akibat radiasi selain bergantung pada

teknik terapi juga dipengaruhi oleh perilaku merokok selama dan setelah kemoradiasi. Machtay et al<sup>13</sup> menunjukkan bahwa faktor yang berpengaruh untuk terjadinya toksisitas lambat pada kemoterapi, termasuk disfagia antara lain adalah usia yang lebih tua, stadium tumor lanjut, lokasi primer tumor di laring/hipofaring, diseksi leher, serta kemoterapi dan radiasi bersamaan. Namun demikian, Koiwai et al<sup>8</sup> melaporkan bahwa hanya jenis terapi yang berpengaruh terhadap kejadian disfagia berat.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor risiko terjadinya disfagia pada penderita KKL yang menjalani kemoradiasi dengan menilai faktor usia, stadium, dan lokasi primer tumor, jenis kemoterapi, dan riwayat merokok.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang yang dilakukan di Klinik IK THT-KL Divisi Onkologi RSUP Dr. Kariadi Semarang. Kriteria inklusi penelitian adalah penderita KKL yang menjalani kemoradiasi dengan pemberian radioterapi minimal 10 kali, berusia >20 tahun, dan setuju untuk diikutsertakan dalam penelitian. Subjek termasuk dalam kriteria eksklusi bila pernah menjalani terapi bedah ataupun kemoradiasi di rumah sakit lain, mengalami kegawatan medis, memiliki penyakit penyerta yang tidak ada hubungan dengan KKL dan dapat menyebabkan disfagia, serta telah menderita disfagia sebelum menjalani kemoradiasi. Disfagia akibat kemoradiasi ditegakkan dengan pemeriksaan 100 ml *Water Swallowing Time* (WST). Diagnosis positif disfagia ditegakkan bila pasien tidak dapat menelan air 10 ml/detik atau penelanan 100 ml lebih dari 10 detik.

Penderita yang telah memenuhi kriteria inklusi menandatangani *informed consent* untuk menjalani anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan 100 ml WST. Subjek minimal yang ditentukan sebanyak 72 orang. Data deskriptif meliputi faktor risiko yang diteliti yaitu pengaruh usia, stadium tumor, lokasi primer tumor, jenis kemoterapi, dan riwayat merokok terhadap kejadian disfagia akibat kemoradiasi, dilakukan dengan uji *chi square*. Batas kemaknaan dinyatakan pada  $p < 0,05$  dengan interval kepercayaan 95%. Uji statistik multivariat dilakukan dengan regresi logistik untuk menilai faktor risiko yang paling berpengaruh terhadap kejadian disfagia akibat kemoradiasi.

## HASIL

Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 75 orang. Sebanyak 48 subyek mengalami disfagia dan 27 subyek memiliki fungsi menelan yang normal. Karakteristik subjek penelitian ditunjukkan pada tabel 1.

Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa faktor risiko kejadian disfagia akibat kemoradiasi adalah stadium tumor dan riwayat merokok, sedangkan usia, lokasi primer tumor, dan jenis kemoterapi bukan merupakan faktor risiko, seperti dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian**

Variabel	Disfagia				Total	
	Ya		Tidak		n	%
	n	%	n	%		
<b>Jumlah subjek</b>	48	64,0	27	36,0	75	100,0
<b>Jenis kelamin</b>						
Laki-laki	30	40,0	16	21,3	46	61,3
Perempuan	18	24,0	11	14,7	29	38,7
<b>Usia</b>						
Lanjut	18	24,0	9	12,0	27	36,0
Dewasa	30	40,0	18	24,0	48	64,0
<b>Stadium tumor</b>						
Stadium lanjut	40	53,3	17	22,7	57	76,0
Stadium awal	8	10,7	10	13,3	18	24,0
<b>Lokasi primer</b>						
Hipofaring atau laring	11	14,6	7	9,3	18	24,0
Non-hipofaring atau laring	37	49,3	20	26,6	57	76,0
<b>Jenis kemoterapi</b>						
Cisplatin	40	53,3	24	32,0	64	85,3
Non-cisplatin	8	10,6	3	4,0	11	14,6
<b>Riwayat merokok</b>						
Ya	30	40,0	9	12,0	39	52,0
Tidak	18	24,0	18	24,0	36	48,0
<b>Jumlah radiasi</b>						
10-20	8	10,6	1	1,3	9	12,0
> 20-30	11	14,6	5	6,7	16	21,3
>30	29	38,6	21	28,0	50	66,7

**Tabel 2. Faktor risiko usia, stadium tumor, lokasi primer, jenis kemoterapi, riwayat merokok dengan kejadian disfagia akibat kemoradiasi**

Variabel	Disfagia		p	RP	CI 95%
	Ya	Tidak			
<b>Usia</b>					
Usia lanjut	18	9	0,718*	1,200	0,446-3,232
Usia dewasa	30	18			
<b>Stadium tumor</b>					
Stadium lanjut	40	17	0,047*	2,900	1,990-8,741
Stadium awal	8	10			
<b>Lokasi primer</b>					
Hipofaring atau laring	11	7	0,770*	0,849	0,285-2,533
Non-hipofaring dan laring	37	20			
<b>Jenis kemoterapi</b>					
Cisplatin	40	24	0,736**	0,625	0,151-2,586
Non-cisplatin	8	3			
<b>Riwayat merokok</b>					
Ya	30	9	0,010*	3,330	1,238-8,978
Tidak	18	18			

‡ CI 95%, bermakna bila  $p < 0,05$ ; \*Uji  $\chi^2$ , \*\*Uji Fisher's

**Tabel 3. Analisis regresi logistik variabel yang berhubungan dengan kejadian disfagia akibat kemoradiasi**

	p	RP	95% CI	
			Min	Maks
Merokok	0,017	3,501	1,254	9,772
Stadium	0,050	0,317	0,101	1,001

‡ CI 95%, bermakna bila  $p < 0,05$ ; Uji Regresi Logistik

Analisis regresi logistik menunjukkan bahwa merokok merupakan faktor risiko yang paling berperan terhadap kejadian disfagia akibat kemoradiasi, seperti yang ditunjukkan pada tabel 3.

## DISKUSI

Disfagia akibat kemoradiasi adalah kondisi kesulitan menelan yang terjadi atau memberat pada saat atau setelah penderita mendapatkan terapi kemoradiasi dengan angka kejadian yang dilaporkan Machtay et al<sup>13</sup> mencapai 60%. Angka kejadian pada populasi subjek penelitian ini didapatkan sedikit lebih besar yaitu sebesar 64%. Karakteristik penderita menurut jenis kelamin laki-laki lebih banyak (61,3%) daripada

perempuan (38,7%). Hal ini serupa dengan penelitian di Cina yaitu didapatkan frekuensi jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan.<sup>14</sup> Penyebab jumlah penderita laki-laki lebih banyak menderita KKL diduga akibat kebiasaan yang berkaitan dengan bahan karsinogenik (merokok, minum alkohol) dan lingkungan kerja yang berpotensi besar terpapar bahan karsinogenik.<sup>14,15</sup>

Variasi usia subjek penelitian ini berkisar antara 20-69 tahun dengan rerata umur 53,20±10,63 tahun. Distribusi umur sebagian besar adalah kelompok usia dewasa (20-60 tahun) sebanyak 48 subjek dan 27 subjek golongan usia lanjut (berusia >60 tahun). Penelitian di RSUP Dr. Kariadi Semarang (2001–2005) melaporkan hasil yang serupa.<sup>16</sup>

Meningkatnya jumlah penderita seiring dengan bertambahnya usia dapat disebabkan karena proses transformasi sel normal ke arah sel ganas bersifat multifaktorial dan membutuhkan waktu berpuluh tahun.<sup>15,17</sup>

Stadium KKL pada penelitian ini sebagian besar adalah stadium lanjut sebanyak 57 subjek (76%). Sebagian besar masyarakat di negara berkembang memiliki tingkat sosial ekonomi yang rendah sehingga kurang memiliki pengetahuan mengenai keganasan dan tidak memiliki biaya untuk berobat sehingga terlambat untuk memeriksakan diri ke pusat kesehatan dan baru terdeteksi pada stadium lanjut.<sup>16,18</sup> Hal lain yang menyebabkan stadium KKL sudah lanjut saat terdiagnosis adalah pengetahuan dokter umum atau dokter selain THT-KL yang kurang mengenai KKL, sehingga terjadi penundaan rujukan ke dokter THT-KL.<sup>18</sup>

Radiasi pada seluruh subyek penelitian ini diberikan menggunakan jenis pesawat Cobalt 60 dengan minimal 10 kali pemberian. Sebagian besar subjek penelitian (85,3%) mendapatkan jenis kemoterapi *cisplatin-based*. Hal ini sesuai dengan *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) yang merekomendasi penggunaan kemoradiasi dengan *cisplatin-based* jika tidak ada kontraindikasi obat.<sup>19</sup> Penelitian ini tidak menemukan hubungan yang bermakna antara usia dan disfagia akibat kemoradiasi. Nguyen et al<sup>20</sup> melaporkan hasil yang sama dengan penelitian ini. Hal ini dapat terjadi karena proses kompensasi dari disfagia yang terjadi pada usia tua serta dosis kemoradiasi yang tidak homogen sehingga menghasilkan respon yang berbeda.

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa stadium yang lanjut merupakan faktor risiko terjadinya disfagia. Pasien dengan KKL stadium lanjut memiliki risiko 2,96 kali lebih besar untuk mengalami disfagia akibat kemoradiasi daripada penderita KKL stadium awal. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya oleh Machtay et al<sup>13</sup>

yang menyatakan dari tiga penelitian yang dilakukan oleh *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* ditemukan bahwa stadium keganasan lanjut merupakan faktor risiko terjadinya disfagia akibat kemoradiasi pada KKL. Gangguan menelan akibat kemoradiasi disebabkan terutama oleh fibrosis neuromuskular dan edema akibat radiasi. Fibrosis umumnya terjadi akibat hiperaktivasi radikal hidroksil melalui inhibisi *transforming growth factor-β* (TGF-β) yang berperan dalam deposisi dan degradasi kolagen sebagai penyebab timbulnya fibrosis.<sup>21,22</sup> Selain itu, deposisi dan degradasi kolagen akibat kemoradiasi juga disebabkan oleh radikal bebas yang dihasilkan oleh proses lisis tumor selama menjalani terapi. Ukuran tumor yang besar pada stadium lanjut akan menyebabkan terjadinya pelepasan sejumlah besar radikal bebas secara sistemik sehingga kemungkinan terjadi disfagia akibat kemoradiasi akan lebih besar meskipun sebelum terapi tidak terjadi gangguan menelan.<sup>22</sup>

Langendijk et al<sup>15</sup> menyatakan bahwa lokasi tumor primer di laring dan hipofaring adalah faktor risiko terjadinya disfagia akibat kemoradiasi, namun Koiwai et al<sup>8</sup> menyatakan bahwa lokasi tumor bukan merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap terjadinya disfagia akibat kemoradiasi. Radiasi pada KKL dengan lokasi primer hipofaring atau laring diduga akan menimbulkan gangguan pada struktur anatomis dan fungsi organ menelan yang dekat dengan lokasi primer tumor seperti hipofaring dan esofagus. Meski demikian, penelitian ini membuktikan bahwa disfagia akibat kemoradiasi tidak secara bermakna dipengaruhi oleh lokasi tumor. Sebagian besar subjek penelitian ini adalah KKL yang bukan hipofaring dan laring sehingga kurang mewakili untuk KKL dengan lokasi di hipofaring dan laring. Pemberian vitamin C 100 mg per hari kepada penderita KKL selama menjalani kemoradiasi dapat mengurangi kejadian disfagia. Vitamin C berfungsi sebagai antioksidan yang telah



dibuktikan oleh Rosenthal et al<sup>23</sup> dapat mengurangi kejadian mukositis dan disfagia akibat kemoradiasi.

Rasio prevalensi kejadian disfagia pada penderita KKL yang menjalani kemoradiasi hanya sebesar 0,625 bila penderita mendapatkan regimen kemoterapi berbasis cisplatin. Hal serupa dilaporkan oleh Hutcheson et al<sup>24</sup> bahwa jenis kemoterapi tidak terbukti memperburuk keadaan disfagia pascaradioterapi. Otty et al<sup>25</sup> melaporkan bahwa hanya 12,9% pasien kemoterapi dengan cisplatin yang mengalami toksisitas berupa disfagia berat, dan kejadian toksisitas tersebut tidak berbeda bermakna pada pasien yang diberikan cisplatin mingguan ataupun terus-menerus.

Penelitian ini mendapatkan bahwa riwayat merokok merupakan faktor risiko terjadinya disfagia akibat kemoradiasi. Penderita dengan riwayat merokok memiliki risiko 3,33 kali lebih besar daripada penderita tanpa riwayat merokok. Hal ini serupa dengan hasil Mangar et al<sup>12</sup> pada penderita tumor kepala dan leher akibat kemoradiasi. Aktivasi radikal hidroksil akan secara kuantitatif lebih besar bila dilakukan kemoradiasi dan hiperaktivasi radikal hidroksil menyebabkan mudah terjadi deposisi kolagen dan fibrosis. Deposisi kolagen dan fibrosis yang terjadi pada struktur anatomis yang berfungsi pada proses menelan dapat menyebabkan terjadinya disfagia.<sup>21,22</sup> Penurunan kemampuan pulih dari cedera seluler dan hiperaktivasi radikal hidroksil akibat inhibisi TGF- $\beta$  akan menyebabkan melambatnya pembentukan kolagen pada pasien yang merokok dan mempermudah terjadinya fibrosis, terutama pada organ-organ di sekitar kepala dan leher. Talley et al<sup>26</sup> menyatakan bahwa merokok juga merupakan salah satu faktor risiko terjadinya disfagia pada populasi umum.

Penelitian ini memiliki keterbatasan karena hanya menganalisis keluhan disfagia secara subjektif dan dilakukan pada pasien dengan dosis kemoradiasi yang beragam

sehingga perlu penelitian lebih lanjut mengenai faktor risiko kejadian disfagia akibat kemoradiasi dengan desain prospektif serta penyeragaman dosis dan jumlah kemoradiasi yang diterima. Penilaian fungsi menelan yang lebih objektif dapat dilakukan melalui pemeriksaan endoskopi penelanan sebagai acuan penelitian prospektif yang akan datang.

Disimpulkan bahwa usia, lokasi primer tumor, dan jenis kemoterapi bukan merupakan faktor risiko kejadian disfagia akibat kemoradiasi. Stadium tumor dan riwayat merokok merupakan faktor risiko kejadian disfagia akibat kemoradiasi. Merokok merupakan faktor risiko yang paling berperan terhadap kejadian disfagia akibat kemoradiasi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Platteaux N, Dirix P, Dejaeger E, Nuyts S. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Dysphagia*. 2010; 25:139-52.
2. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21:92.
3. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349(22): 2091-8.
4. Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Aaronson NK, Slotman BJ. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2008; 26(22): 3770-6.
5. Nguyen NP, Frank C, Moltz CC, Vos P, Smith HJ, Karlsson U, et al. Impact of dysphagia on quality of life after treatment of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61(3):772-8.

6. Goguen LA, Posner MR, Norris CM, Tishler RB, Wirth LJ, Annino DJ, et al. Dysphagia after sequential chemoradiation therapy for advanced head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 134(6):916–22.
7. Ang KK, Harris J, Garden AS, Trotti A, Jones CU, Carrascosa L, et al. Concomitant boost radiation plus concurrent cisplatin for advanced head and neck carcinomas: radiation therapy oncology group phase II trial 99–14. *J Clin Oncol.* 2005; 23(13):3008–15.
8. Koiwai K, Shikama N, Sasaki S, Shinoda A, Kadoya M. Risk factors for severe dysphagia after concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancers. *Jpn J Clin Oncol.* 2009 Jul;39(7): 413–7.
9. Patterson JM, Hildreth A, McColl E. The clinical application of the 100 mL water swallow test in head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2011;47:180–4.
10. Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, Dawson LA, Haxer MJ, Miller AE, et al. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:23–8.
11. Smith RV, Kotz T, Beitler JJ, Wadler S. Long-term swallowing problems after organ preservation therapy with concomitant radiation therapy and intravenous hydroxyurea: initial results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 126(3):384–9.
12. Mangar S, Slevin N, Mais K, Sykes A. Evaluating predictive factors for determining enteral nutrition in patients receiving radical radiotherapy for head and neck cancer: a retrospective review. *Radiother Oncol.* 2006;78(152–8).
13. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (21):3582–9.
14. Chang YC, Chen SY, Lui LT, Wang TG, Wang TC, Hsiao TY, et al. Dysphagia in patients with nasopharyngeal cancer after radiation therapy: a videofluoroscopic swallowing study. *Dysphagia.* 2003;18:135–43.
15. Langendijk JA, Leemans CR, Buter J. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol.* 2004; 22(22): 4604–12.
16. Wiliyanto O. Insidensi kanker kepala leher berdasarkan diagnosis patologi anatomi di RS Dr.Kariadi Semarang periode 1 Januari 2001-31 Desember 2005 [artikel penelitian]. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2006.
17. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Head and neck cancer oncology version 2. 2011. NCCN Network, Inc. 2011.
18. Johnson S, Corsten MJ, McDonald JT, Chun J. Socio-economic factors and stage at presentation of head and neck cancer patients in ottawa, canada: a logistic regression analysis. *Oral oncology.* 2010; 46 (5): 366–8.
19. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Head and neck cancer oncology version 2. 2011. NCCN Network, Inc. 2011.
20. Nguyen NP, Vos P, Moltz CC, Frank C, Millar C, Smith HJ, et al. Analysis of the factors influencing dysphagia severity upon diagnosis of head and neck cancer. *Br J Radiol.* 2008; 81(969): 706–10.
21. Teguh DN, Levendag PC, Noever I, Van-Rooij P, Voet P, Van-der-Est H, et al. Treatment techniques and site considerations regarding dysphagia-related quality of life in cancer of the oropharynx and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72(4): 1119–27.
22. Wilson JA, Carding PN, Patterson JM. Dysphagia after nonsurgical head and neck cancer treatment: Patients perspectives. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Nov; 145(5):767–71.

23. Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2009; 19:29-34.
24. Hutcheson KA, Lewin JS, Holsinger FC, Steinhaus G, Lisek A, Barringer DA, et al. Long-term functional and survival outcomes after induction chemotherapy and risk-based definitive therapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2010; 36(4):474-80.
25. Otty Z, Skinner MB, Dass J, Collins M, Mooi J, Thuraising K, et al. Efficacy and tolerability of weekly low-dose cisplatin concurrent with radiotherapy in head and neck cancer patients. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2011;7:287-92.
26. Talley NJ, Eslick GD. Dysphagia: epidemiology, risk factors and impact on quality of life—a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27(10):971-9.