

KARAKTERISTIK SEL TUMOR PADA KARSINOMA NASOFARING MELALUI PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Putri Almellia¹, Stella Migia Putri²

01091240013@student.uph.edu¹, 01091240015@student.uph.edu²

Universitas Pelita Harapan

ABSTRAK

Karsinoma Nasofaring (KNF) memiliki karakteristik biologis unik dengan pola penyebaran geografis spesifik di Asia. Pemeriksaan histopatologi krusial untuk menentukan sub tipe, mengevaluasi lingkungan mikro tumor, dan memandu tata laksana klinis. Menelaah karakteristik sel tumor KNF berdasarkan pemeriksaan histopatologi, distribusi klinis, lingkungan mikro, dan perkembangan biomarker prognostik. Penelitian ini menggunakan metode Systematic Literature Review terhadap literatur ilmiah internasional dan nasional yang berfokus pada gambaran laboratorium patologi anatomi dan aspek molekuler KNF. Pemeriksaan histopatologi mengonfirmasi dominasi sub tipe non-keratinisasi pada populasi Asia dan pasien usia muda. Karakteristik sel tumor dipengaruhi oleh lingkungan mikro tumor (TME), termasuk infiltrasi limfosit (TILs) yang kini dapat dikuantifikasi menggunakan deep learning. Di samping itu, pathway alteration load dan biomarker spesifik menjadi penentu prognosis, sementara kemoterapi induksi gemcitabine-cisplatin dioptimalkan untuk mengendalikan sel tumor stadium lanjut. Karakteristik histopatologi KNF tidak hanya menentukan diagnosis sitologis, tetapi berintegrasi dengan profil molekuler dan respons imun lingkungan mikro yang memengaruhi hasil klinis pasien.

Kata Kunci: Karsinoma Nasofaring, Histopatologi, Sel Tumor, Karakteristik Klinis.

ABSTRACT

Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) exhibits unique biological features with specific geographic distribution in Asia. Histopathological examination is crucial for determining subtypes, evaluating the tumor microenvironment, and guiding clinical management. To systematically review NPC tumor cell characteristics based on histopathological examination, clinical distribution, microenvironment, and prognostic biomarker developments. This study employed a Systematic Literature Review method, analyzing international and national scientific literature focusing on anatomical pathology laboratory findings and molecular aspects of NPC. Histopathological examinations confirm the predominance of non-keratinizing subtypes in Asian populations and young patients. Tumor cell characteristics are heavily influenced by the tumor microenvironment (TME), including tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), which can now be quantified via deep learning. Furthermore, pathway alteration load and specific biomarkers serve as prognostic determinants, while gemcitabine-cisplatin induction chemotherapy is optimized to control advanced-stage tumor cells. NPC histopathological characteristics do not merely establish cytological diagnosis but integrate with molecular profiles and microenvironmental immune responses affecting clinical outcomes.

Keywords: *Nasopharyngeal Carcinoma, Histopathology, Tumor Cell, Clinical Characteristics.*

PENDAHULUAN

Karsinoma Nasofaring (KNF) merupakan keganasan ganas yang berasal dari sel epitel mukosa yang melapisi permukaan dinding nasofaring. Secara global, KNF memiliki karakteristik biologis dan klinis yang unik serta berbeda jika dibandingkan dengan jenis keganasan kepala dan leher lainnya, baik dari aspek patologi anatomi maupun penentuan stadium klinisnya (Cantù, 2023). Berdasarkan data epidemiologi terbaru dari Global Cancer Observatory (Globocan), KNF menunjukkan distribusi etno-geografis yang sangat

mencolok; penyakit ini memiliki insidensi yang relatif rendah di negara-negara Barat, namun menjadi beban kesehatan yang sangat signifikan di kawasan Asia Tenggara dan Cina Selatan (Sung et al., 2021). Di Indonesia sendiri, KNF menempati urutan peringkat atas dalam kategori kanker di area kepala dan leher, di mana tren klinis dan etiopatologinya dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara faktor kerentanan genetik, paparan lingkungan (seperti nitrosamin), serta infeksi sekunder oleh Epstein-Barr Virus (EBV) (Haji Noor Mohamed et al., 2023).

Kajian literatur terdahulu menunjukkan bahwa sebagian besar evaluasi diagnostik KNF di berbagai fasilitas pelayanan kesehatan lokal masih bertumpu pada pemetaan klinis makro dan hubungannya dengan sub tipe histopatologi standar yang dikeluarkan oleh World Health Organization (WHO). Peneliti terdahulu telah berhasil mengklasifikasikan karakteristik klinis serta sebaran data laboratorium patologi anatomi ini berdasarkan klasifikasi sistem histopatologi organisasi kesehatan dunia (WHO) ke dalam tiga sub tipe utama, yakni karsinoma sel skuamosa berkeratin (keratinizing squamous cell carcinoma), karsinoma non-keratinisasi berdiferensiasi (differentiated non-keratinizing carcinoma), dan karsinoma tidak berdiferensiasi (undifferentiated carcinoma) (Shoffi et al., 2022). Namun, riset onkologi molekuler global saat ini telah bergerak jauh melampaui sekadar penilaian morfologi sel tunggal. Fokus riset dunia kini mengarah pada eksplorasi dinamika lingkungan mikro tumor (tumor microenvironment) (Liu et al., 2024), aplikasi kecerdasan buatan berbasis deep learning untuk kuantifikasi objektif tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) (Liu et al., 2024), pemetaan marka biologis untuk memprediksi risiko metastasis jauh (Krishnan & Babu, 2024; Sun et al., 2025), hingga optimalisasi regimen kemoterapi induksi gemcitabine-cisplatin (Zhang et al., 2019; Jiang et al., 2024).

Meskipun penelitian mengenai komponen individual tersebut berkembang pesat, terdapat sebuah kesenjangan ilmiah yang nyata: masih jarang integrasi yang komprehensif antara data penegakan histopatologi konvensional yang ditemui di laboratorium patologi anatomi klinis harian dengan temuan-temuan mikro-molekuler mutakhir dalam satu ruang lingkup analisis. Pernyataan kebaruan ilmiah dari artikel ini terletak pada sintesis sistematis yang menjembatani karakteristik morfologi karsinoma nasofaring hasil biopsi laboratorium dengan parameter lanskap imun makrofag/limfosit, beban alterasi jalur genetik (pathway alteration load), serta instrumen prediksi prognostik berbasis komputasi modern.

Berdasarkan latar belakang tersebut, permasalahan penelitian dalam kajian ini adalah bagaimana variasi karakteristik sel tumor KNF ditinjau dari sub tipe histopatologi dan profil demografis, bagaimana interaksinya dengan komponen lingkungan mikro imun seluler, serta bagaimana implikasinya terhadap perkembangan biomarker onkologi dan modalitas terapi mutakhir. Oleh karena itu, tujuan kajian artikel ini adalah untuk menelaah secara sistematis karakteristik sel tumor pada karsinoma nasofaring melalui pemeriksaan histopatologi serta mengkaji korelasinya dengan aspek klinikopatologis, mikrokosmos tumor, dan inovasi teknologi biomarker prognostik.

METODE PENELITIAN

Strategi Pencarian Literatur

Pencarian artikel dilakukan pada berbagai pangkalan data jurnal bereputasi nasional dan internasional menggunakan kombinasi kata kunci yang relevan: "Nasopharyngeal Carcinoma" OR "Karsinoma Nasofaring" AND "Histopathology" OR "Histopatologi" AND "Tumor Cells" OR "Karakteristik Sel". Dari tahap identifikasi awal ini, terkumpul seluruh artikel potensial yang tertera pada sumber data primer.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

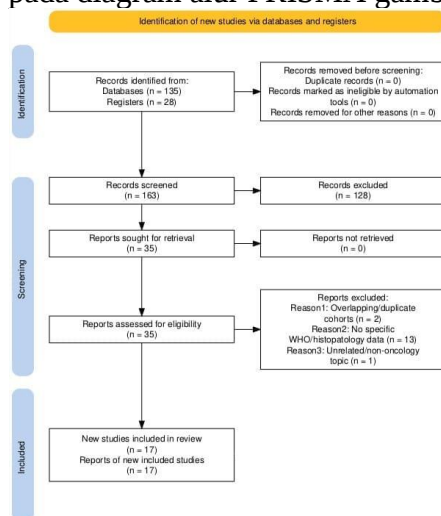
Pada tahap penyaringan, artikel dievaluasi secara teks lengkap berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan:

- Kriteria Inklusi: Artikel ilmiah yang menyajikan data primer atau ulasan ilmiah mengenai klasifikasi histopatologi KNF (subtipe WHO), profil klinikopatologi pasien KNF, aspek lingkungan mikro tumor, biomarker onkologi, serta pemodelan terapi atau penentuan stadium (staging) KNF.
- Kriteria Eksklusi: Artikel yang berfokus pada topik di luar keganasan nasofaring, tidak membahas parameter patologi anatomi/molekuler tumor kepala dan leher, serta studi yang membahas farmakogenetika obat non-onkologi.

Alur Seleksi Studi

Proses penyaringan dan penapisan artikel dilakukan secara sistematis dengan mengadopsi panduan Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020. Dari hasil penelusuran awal di berbagai pangkalan data jurnal internasional dan lokal, ditemukan total sebanyak 163 artikel potensial (135 artikel dari database internasional dan 28 artikel dari pangkalan data jurnal lokal).

Setelah melalui penyaringan ketat berdasarkan judul dan abstrak, sebanyak 128 artikel dieksklusi karena ketidaksesuaian ruang lingkup klinis. Sisa 35 artikel teks lengkap kemudian diunduh untuk dievaluasi kelayakannya secara mendalam. Pada tahap evaluasi akhir, 16 naskah dinyatakan gugur karena adanya ketidaksesuaian topik klinis utama serta ketiadaan fokus parameter patologi anatomi atau molekuler karsinoma nasofaring yang spesifik. Seluruh tahapan seleksi dari identifikasi awal hingga penetapan 17 artikel inklusi final disajikan secara detail pada diagram alur PRISMA gambar 1.



Gambar 1 Diagram Alir PRISMA 2020 Proses Seleksi Artikel Karakteristik Histopatologi KNF.

Ekstraksi dan Analisis Data

Naskah yang telah dinyatakan lolos seleksi inklusi (n) = 17 dikumpulkan ke dalam sebuah basis data konsolidasi. Proses ekstraksi data dilakukan dengan mencatat parameter penting seperti nama penulis, tahun publikasi, fokus utama kajian, serta temuan mikroskopis dan molekuler utama mengenai karakteristik sel tumor karsinoma nasofaring. Data yang telah terangkum dalam basis data tersebut selanjutnya dianalisis secara deskriptif kualitatif untuk disintesis menjadi kesimpulan ilmiah yang komprehensif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Studi yang Disertakan

Tabel 1 Konsolidasi Data Karakteristik Histopatologi Sel Tumor KNF

No	Penulis (Tahun)	Fokus Utama Kajian	Parameter Kunci Terkait KNF
1.	Cantù (2023)	Histologi dan <i>staging</i> KNF	Menegaskan KNF sebagai tumor kepala-leher yang "berbeda" secara biologis dan histologis.
2.	Fauzan et al. (2022)	Hubungan karakteristik klinis & histopatologi	Analisis data KNF di RSUP Dr. Mohammad Hoesin (2019-2020).
3.	Guo et al. (2019)	Evolusi penentuan stadium (<i>staging</i>)	Menelaah perkembangan dan evolusi sistem penilaian stadium klinis dan anatomis sel tumor KNF.
4.	Haji Noor Mohamed et al. (2023)	Tren klinis-etipatologis	Tinjauan sistematis mengenai tren klinis dan faktor penyebab etiopatologi kanker nasofaring di wilayah Asia.
5.	Jiang et al. (2024)	Terapi <i>advanced</i> KNF	Optimalisasi terapi pada KNF stadium lanjut lokal (<i>locoregionally advanced</i>) untuk meningkatkan efikasi dan mengurangi efek samping.
6.	Krishnan & Babu (2024)	Biomarker & Potensi Prognostik	Evaluasi relevansi klinis dan potensi prognostik biomarker molekuler dalam memetakan tingkat agresivitas massa tumor KNF.
7.	Liao et al. (2023)	Mekanisme molekuler KNF	Tinjauan fitur khusus mengenai mekanisme biomolekuler yang mendorong perkembangan sel karsinoma nasofaring.
8.	Liu et al. (2024)	Lingkungan mikro tumor (TME)	Dampak komponen lingkungan mikro tumor terhadap timbulnya resistensi obat dan capaian hasil klinis pasien.
9.	Lu et al. (2025)	Kuantifikasi TILs	Penggunaan teknologi deep learning untuk mengkuantifikasi limfosit yang menginfiltrasi tumor sebagai indikator prognosis.
10.	Nasopharyngeal Ed. (2019)	Kemajuan studi KNF	Ulasan perkembangan riset kolaboratif global mengenai tantangan dan tata laksana sel tumor KNF (" <i>West meets East</i> ").
11.	Pandit et al. (2024)	Distribusi etno-geografis	Pemetaan klasifikasi histopatologi dan distribusi geografis pasien KNF di pusat kesehatan Nepal.
12.	Sun et al. (2025)	Prediksi metastasis jauh	Implementasi algoritma machine learning untuk memprediksi risiko penyebaran (metastasis jauh) sel tumor KNF.
13.	Verkerk et al. (2025)	<i>Pathway alteration load</i>	Menunjukkan bahwa beban alterasi jalur genetik menjadi determinan penting dalam luaran klinis terapi target onkologi.
14.	Zhang et al. (2019)	Regimen kemoterapi induksi	Pembuktian efektivitas kombinasi kemoterapi induksi gemcitabine dan cisplatin pada sel tumor stadium lanjut lokal.
15.	Shoffi et al. (2022)	Karakteristik klinis & histopatologi	Menganalisis profil data pasien KNF di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya, di mana mayoritas penderita adalah laki-laki (63,6%), kelompok usia terbanyak 41-50 tahun (36,4%), gejala utama berupa benjolan di leher (45,5%), umumnya datang pada stadium lanjut (stadium III 45,5% & IV

				36,4%), dengan tipe histopatologi terbanyak jenis karsinoma tidak berdiferensiasi/WHO tipe III (59,1%).
16.	Utami et al. (2022)	Gambaran klinis & epidemiologi		Menunjukkan profil klinis pasien KNF di RSUD Arifin Achmad Riau (87 sampel), di mana penderita didominasi laki-laki (68,9%), kelompok umur tertinggi 46-55 tahun (32,2%), keluhan utama terbanyak benjolan di leher (41,9%), mayoritas berada pada stadium IVA (36,1%), dan jenis histopatologis karsinoma tidak berdiferensiasi mendominasi mutlak sebesar 73,6%.
17.	Sudiono & Hassan (2013)	Biomarker & diagnostik laboratorium		Mengulas peran EBV dalam menginduksi transformasi ganas sel epitel nasofaring (proses multi-tahap bersama karsinogen lingkungan seperti nitrosamin dari makanan asin). Onkogen virus seperti LMP1, LMP2, dan BARF1 terbukti memicu proliferasi sel yang progresif dan invasif. Pengukuran level plasma DNA EBV secara kuantitatif serta deteksi mRNA BARF1 pada sitologi sikat (<i>brushing</i>) menjadi biomarker laboratorium non-invasif yang sensitif dan spesifik untuk diagnosis, cerminan stadium, prognosis, serta evaluasi respons terapi KNF.

Karakteristik Morfologi Histopatologi dan Distribusi Subtipe WHO

Pemeriksaan histopatologi merupakan pilar emas (gold standard) dalam menegakkan diagnosis pasti karsinoma nasofaring serta menentukan arah tata laksana berdasarkan klasifikasi sel yang dirilis oleh WHO. Gambaran sitologis sel tumor ini memperlihatkan variasi distribusi etno-geografis yang sangat nyata (Pandit et al., 2024). Klasifikasi WHO membagi KNF menjadi tiga tipe utama: tipe 1 (karsinoma sel skuamosa berkeratinisasi), tipe 2 (karsinoma non-keratinisasi terdiferensiasi), dan tipe 3 (karsinoma non-keratinisasi tak terdiferensiasi/limfoepitelioma). Secara global, terdapat perbedaan epidemiologi morfologi yang masif; tipe 1 lebih jamak ditemukan di negara Barat dan berkorelasi dengan paparan alkohol atau tembakau, sedangkan tipe 2 dan 3 endemik di Asia Tenggara dan sangat erat kaitannya dengan infeksi Epstein-Barr Virus (EBV) (WHO Classification of Tumours, 2022).

Pada berbagai pusat pelayanan kesehatan di Indonesia, hasil evaluasi data laboratorium patologi anatomi menunjukkan dominasi mutlak dari subtipe karsinoma non-keratinisasi, khususnya jenis karsinoma tidak berdiferensiasi (WHO tipe 3) yang persentasenya dapat mencapai lebih dari 70% dari keseluruhan total sampel klinis yang dievaluasi (Shoffi et al., 2022; Utami, 2022). Karakteristik histopatologi ini juga memiliki kaitan erat dengan profil demografis pasien. Pada populasi usia muda, sel tumor KNF cenderung menunjukkan sifat biologis yang lebih agresif, dengan indeks proliferasi yang tinggi namun memiliki sensitivitas yang baik terhadap radioterapi karena umumnya berasosiasi dengan titer virologi EBV yang tinggi (Chua et al., 2016). Evaluasi histopatologi secara berkala mengonfirmasi adanya hubungan yang signifikan antara karakteristik klinis pasien saat datang ke fasilitas kesehatan, seperti adanya pembesaran kelenjar getah bening leher mendahului gejala hidung, dengan gambaran invasi jaringan sel karsinoma yang dieksplorasi di bawah mikroskop laboratorium (Fauzan et al., 2022).

Lingkungan Mikro Tumor (TME) dan Infiltrasi Imun Seluler

Karakteristik sel tumor KNF secara biologis bersifat unik karena dikelilingi oleh stroma imun yang sangat padat. Komponen seluler dan non-seluler di dalam tumor microenvironment (TME) ini memiliki dampak langsung terhadap efikasi pengobatan, induksi angiogenesis, timbulnya resistensi obat, serta memengaruhi hasil klinis keseluruhan (clinical outcomes) dari pasien (Liu et al., 2024). Jaringan tumor KNF yang didominasi tipe non-keratinisasi sering kali diinfiltrasi secara masif oleh sel-sel imun inang, menciptakan fenotipe inflamasi yang dikenal sebagai hot tumor. Fenomena ini memicu interaksi kompleks antara sel karsinoma dengan limfosit T regulator dan makrofag, yang secara paradoks dapat memfasilitasi pelarian imun (immune evasion) oleh sel kanker melalui jalur immune checkpoint seperti PD-1/PD-L1 (Chen et al., 2019).

Di antara berbagai komponen seluler dalam TME, keberadaan limfosit yang menginfiltrasi tumor (tumor-infiltrating lymphocytes / TILs) menjadi fokus perhatian utama karena berperan sebagai indikator imunologis yang kuat. Kepadatan TILs yang tinggi umumnya berkorelasi dengan respons imun antitumoral yang aktif dan survival rate yang lebih baik pada pasien. Seiring kemajuan teknologi laboratorium onkologi, kuantifikasi terhadap TILs tidak lagi dilakukan secara manual konvensional yang rentan terhadap bias subjektivitas antar-pemeriksa (inter-observer variability). Penggunaan sistem berbasis pembelajaran mendalam (deep learning-based quantification) pada berbagai kohort pasien terbukti mampu memberikan penilaian digital yang objektif, presisi, dan reproduktibel terhadap TILs sebagai indikator prognosis kuat pada KNF (Lu et al., 2025).

Perkembangan Biomarker, Beban Alterasi, dan Deteksi Dini

Analisis sel tumor pada tingkat molekuler menghasilkan pemahaman baru mengenai biomarker yang relevan secara klinis. Identifikasi biomarker pada KNF memberikan kontribusi penting dalam menentukan potensi prognostik dan memetakan agresivitas sel tumor (Krishnan & Babu, 2024). Penanda biologis berbasis asam nukleat, seperti kuantifikasi DNA EBV sirkulasi (plasma EBV DNA) melalui metode Real-Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), kini telah diintegrasikan bersama pemeriksaan biopsi histopatologi untuk memantau beban tumor minimum (minimal residual disease) pasca-terapi (Lo et al., 1999).

Melalui kacamata onkologi molekuler, karakteristik sel tumor juga dicirikan oleh jalur-jalur persinyalan intraseluler yang mengalami gangguan, seperti jalur PI3K/AKT/mTOR dan JAK/STAT. Penelitian berskala luas mengindikasikan bahwa beban alterasi jalur (pathway alteration load) bertindak sebagai determinan penting dalam memprediksi keberhasilan maupun hasil akhir dari penggunaan terapi target (Verkerk et al., 2025). Pemahaman terhadap mekanisme molekuler ini mendukung percepatan inovasi dalam mendeteksi keberadaan sel tumor nasofaring secara dini. Penapisan serologi menggunakan biomarker antibodi IgA terhadap antigen kapsid virus (VCA-IgA) dan antigen awal (EA-IgA) dari EBV terbukti krusial untuk menangkap sinyal transformasi sel epitel nasofaring menjadi ganas pada fase awal, sebelum sel mengalami diferensiasi dan invasi lokal yang lebih luas (Jiang et al., 2024; Liao et al., 2023).

Staging, Prediksi Metastasis, dan Strategi Terapi Sel Stadium Lanjut

Evolusi dalam sistem penentuan stadium (staging) KNF mencerminkan pemahaman mendalam terhadap karakter progresi anatomi dan kecenderungan invasi sel tumor. Pembaruan sistem klasifikasi TNM (Tumor, Node, Metastasis) secara berkala bertujuan untuk menyelaraskan parameter radiologis dengan temuan histopatologis, sehingga memfasilitasi integrasi keilmuan onkologi global (Guo et al., 2019). Karena sel KNF tipe non-keratinisasi memiliki sifat biologis yang sangat mudah menyebar secara hematogen, deteksi dini terhadap risiko metastasis jauh merupakan tantangan klinis terbesar. Untuk

mengantisipasi hal tersebut, teknologi komputasi berupa pembelajaran mesin (machine learning) kini mulai diterapkan secara klinis untuk menganalisis data klinis, profil histologi, dan ekspresi protein secara simultan guna memprediksi risiko terjadinya metastasis jauh (distant metastasis) pada pasien (Sun et al., 2025).

Bagi sel tumor yang telah mencapai stadium lanjut lokal (locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma / LA-NPC), pendekatan terapi tunggal tidak lagi adekuat. Fokus utama penatalaksanaan beralih pada optimalisasi kombinasi terapeutik guna meningkatkan efikasi pembunuhan sel kanker yang telah bermetastasis ke kelenjar getah bening regional sekaligus mereduksi efek toksisitas sistemik (Jiang et al., 2024). Regimen kemoterapi induksi (induction chemotherapy) yang mengombinasikan agen gemcitabine dan cisplatin sebelum radioterapi telah disepakati secara internasional sebagai standar perawatan baru. Kombinasinya terbukti secara klinis efektif dalam mengecilkan volume massa tumor primer, membasmi mikrometastasis sel tumor yang tidak terdeteksi oleh pencitraan konvensional, serta meningkatkan angka kelangsungan hidup bebas penyakit (disease-free survival) pasien secara signifikan (Zhang et al., 2019).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelaahan sistematis yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa karakteristik sel tumor Karsinoma Nasofaring (KNF) secara histopatologi memiliki profil yang heterogen dengan dominasi kuat pada subtype non-keratinisasi (WHO tipe 2 dan 3), khususnya pada populasi di Asia dan kelompok pasien usia muda. Tinjauan ini berhasil menjawab tujuan penelitian dengan menunjukkan bahwa karakterisasi KNF modern tidak lagi terbatas pada morfologi sitologis konvensional, melainkan berinteraksi secara integral dengan komponen lingkungan mikro tumor, terutama tingkat infiltrasi tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), serta beban alterasi jalur molekuler yang menentukan agresivitas, risiko metastasis jauh, dan respons terhadap kemoterapi induksi.

DAFTAR PUSTAKA

- Cantù, G. (2023). Nasopharyngeal carcinoma. A “different” head and neck tumour. Part A: from histology to staging. In *Acta Otorhinolaryngologica Italica* (Vol. 43, Number 2, pp. 85–98). Pacini Editore S.p.A./AU-CNS. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N2222>
- Chen, Y. P., Chan, A. T. C., Le, Q. T., Blanchard, P., Sun, Y., & Ma, J. (2019). Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet*, 394(10192), 64–80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31178151/>
- Chua, M. K., Sun, Y., & Supiot, S. (2019). Nasopharyngeal carcinoma special feature: editorial advances in nasopharyngeal carcinoma-“West meets East”. *British Institute of Radiology*, 92, 12–13. <https://doi.org/bjr.20199004>
- Chua, M. L. K., Wee, J. T. S., Hui, E. P., & Chan, A. T. C. (2016). Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet*, 387(10022), 1012–1024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26321262/>
- Fauzan, A., Susilawati, S., & Larasati, V. (2022). The Association Between Clinical Characteristics and Histopathology of Nasopharyngeal Carcinoma At Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, In 2019-2020. *Biomedical Journal of Indonesia*, 8(1), 13–19. <https://doi.org/10.32539/bji.v8i1.133>
- Guo, R., Mao, Y. P., Tang, L. L., Chen, L., Sun, Y., & Ma, J. (2019). Nasopharyngeal carcinoma special feature: review article the evolution of nasopharyngeal carcinoma staging.
- Haji Noor Mohamed, N. M., Rabiatal, R. B., Che Halim, H., & Musa, M. Y. (2023). A Systematic Review on Clinico-Aetiopathological Trends of Nasopharyngeal Cancer in Asia. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 75(4), 4151–4157. <https://doi.org/10.1007/s12070-023-03905-z>
- Jiang, W., Lv, J. W., Tang, L. L., Sun, Y., Chen, Y. P., & Ma, J. (2024). Enhancing efficacy and reducing toxicity: Therapeutic optimization in locoregionally advanced nasopharyngeal

- carcinoma. In *Cell Reports Medicine* (Vol. 5, Number 6). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101594>
- Jiang, W., Zheng, B., & Wei, H. (2024). Recent advances in early detection of nasopharyngeal carcinoma. In *Discover Oncology* (Vol. 15, Number 1). Springer Science and Business Media B.V. <https://doi.org/10.1007/s12672-024-01242-3>
- Krishnan, M., & Babu, S. (2024). Biomarkers in Nasopharyngeal Carcinoma (NPC): Clinical relevance and prognostic potential. In *Oral Oncology Reports* (Vol. 11). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.oor.2024.100640>
- Liao, L. J., Hsu, W. L., Chen, C. J., & Chiu, Y. L. (2023). Feature Reviews of the Molecular Mechanisms of Nasopharyngeal Carcinoma. In *Biomedicines* (Vol. 11, Number 6). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061528>
- Liu, H., Tang, L., Li, Y., Xie, W., Zhang, L., Tang, H., Xiao, T., Yang, H., Gu, W., Wang, H., & Chen, P. (2024). Nasopharyngeal carcinoma: current views on the tumor microenvironment's impact on drug resistance and clinical outcomes. In *Molecular Cancer* (Vol. 23, Number 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01928-2>
- Lo, Y. M., Chan, L. Y., Lo, K. W., Leung, S. F., Zhang, J., Chan, A. T., Lee, J. C., Hjelm, M. N., Johnson, P. J., & Huang, D. P. (1999). Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Research*, 59(6), 1188–1191. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10096545/>
- Lu, T., Xie, F., Hu, Y., Zhan, S., Zhong, F., Chen, J., Pan, J., Gong, X., Liu, Z., Huang, C., Xie, C., Guo, Q., Chua, M. L. K., & Li, J. (2025). Deep learning-based quantification of tumor-infiltrating lymphocytes as a prognostic indicator in nasopharyngeal carcinoma: multicohort findings. *ESMO Open*, 10(7). <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105494>
- Pandit, S., Sapkota, S., Adhikari, A., Karki, P., Yadav, D., Shrestha, R., Yogal, R., Chalise, S., Pathak, R., & Jha, A. K. (2024). Ethno-geographic distribution and histopathological classification of nasopharyngeal carcinoma in a single center in Nepal. *PLoS ONE*, 19(5 May). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304371>
- Shoffi, M. N., Halim, A. S., & Diarsvitri, W. (2022). Karakteristik klinis dan histopatologi karsinoma nasofaring di RSPAL Dr. Ramelan, Surabaya. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 21(3). <https://doi.org/10.24815/jks.v22i3.21689>
- Sudiono, J., & Hassan, I. (2013). DNA Epstein-Barr virus (EBV) sebagai biomaker diagnosis karsinoma nasofaring. *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)*, 46(3), 140. <https://doi.org/10.20473/j.djmk.v46.i3.p140-147>
- Sun, H., Zhu, J., Li, L., Xin, X., Yan, J., & Huang, T. (2025). Machine learning for predicting distant metastasis in nasopharyngeal carcinoma patients. *Frontiers in Immunology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1580200>
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71: 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Utami, N. (2022). Gambaran penderita karsinoma nasofaringdi poliklinik THT RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau dari tahun 2016–2020. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 22(4), 261–267. <https://doi.org/10.24815/jks.v22i4.23503>
- Verkerk, K., Zeverijn, L. J., van de Haar, J., Roepman, P., Geurts, B. S., Spiekman, A. C., van der Noort, V., van Berge Henegouwen, J. M., Hoes, L. R., van der Wijngaart, H., Jansen, A. M. L., de Leng, W. W. J., Gelderblom, A. J., Verheul, H. M. W., & Voest, E. E. (2025). The pathway alteration load is a pan-cancer determinant of outcome of targeted therapies: results from the Drug Rediscovery Protocol (DRUP). *ESMO Open*, 10(1). <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.104112>
- World Health Organization Classification of Tumours. (2022). Head and Neck Tumours (5th ed., Vol. 9). International Agency for Research on Cancer (IARC).
- Zhang, Y., Sun, Y., & Ma, J. (2019). Induction gemcitabine and cisplatin in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. In *Cancer Communications* (Vol. 39, Number 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0385-5>