

## Hubungan antara Usia dan Jenis Kelamin dengan Tipe Histopatologi Karsinoma Nasofaring

<sup>1</sup>Bryan Melvern, <sup>2</sup>Vega Karlowee, <sup>2</sup>Meira Dewi Kusuma Astuti

<sup>1</sup>Program Studi Kedokteran, <sup>2</sup>Bagian Patologi Anatomik  
Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi  
Semarang

Received : 20-09-2021

Accepted : 26-10-2021

Published : 12-09-2022

Penulis Korespondensi: Bryan Melvern

Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Jl. Prof. Soedharto, SH., Tembalang, Semarang 50275

e-mail: bryan\_melvorn@hotmail.com; e-mail: vegakarlowe@lecturer.undip.ac.id

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Karsinoma nasofaring merupakan keganasan dengan insidensi yang tinggi di Indonesia. Penelitian terbaru menemukan beberapa faktor yang memengaruhi insidensi dan prognosis karsinoma nasofaring termasuk usia, jenis kelamin, dan tipe histopatologi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara usia dan jenis kelamin terhadap tipe histopatologi karsinoma nasofaring.

#### Metode

Subjek dalam penelitian ini meliputi pasien karsinoma nasofaring yang didiagnosis oleh Bagian Patologi Anatomik Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi (RSUP Dr. Kariadi) sejak 1 Januari 2017-31 Desember 2019. Data didapatkan dari rekam medis. Hubungan antara usia dan jenis kelamin dengan tipe histopatologi karsinoma nasofaring telah dinilai.

#### Hasil

Terdapat 201 pasien karsinoma nasofaring di RSUP Dr. Kariadi sejak tahun 2017-2019. Insidensi tertinggi terdapat pada kelompok usia 54-59 tahun. Didapatkan lebih banyak pasien berjenis kelamin laki laki dibanding perempuan dengan rasio 2,24:1. Tipe *undifferentiated non-keratinizing cell carcinoma* merupakan tipe paling umum (90,5% dari seluruh pasien karsinoma nasofaring), diikuti dengan *differentiated non-keratinizing cell carcinoma* dan *squamous cell carcinoma* secara berurutan. Baik usia maupun jenis kelamin tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap tipe histopatologi karsinoma nasofaring ( $p>0,05$ ).

#### Kesimpulan

Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia dan jenis kelamin terhadap tipe histopatologi karsinoma nasofaring.

**Kata kunci:** karsinoma nasofaring, insidensi, usia, jenis kelamin, tipe histopatologi.

## Relationship between Age and Gender with Histopathological Type of Nasopharyngeal Carcinoma

### ABSTRACT

#### Background

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a malignancy with a high incidence in Indonesia. Recent studies had found several factors that influence the incidence and prognosis of NPC including age, sex, and histopathological type. This study aimed to determine the relationship between age and sex with the histopathological type of NPC.

#### Methods

Subjects were NPC patients diagnosed by the Anatomical Pathology Department of Dr. Kariadi General Hospital Medical Center (RSUP Dr. Kariadi) from 1<sup>st</sup> January 2017-31<sup>st</sup> December 2019. Data were collected from the medical record. The relationship between age and sex with the histopathological type of NPC was examined.

#### Results

There were 201 NPC patients during 2017-2019 in RSUP Dr. Kariadi. The highest number of NPC incidence was in the range of 54-59 years old. There were more males than females at the ratio of 2.24:1. Undifferentiated non-keratinizing cell carcinoma type NPC was the most common type (90.5% of NPC patients), followed by differentiated non-keratinizing cell carcinoma and squamous cell carcinoma consecutively. Both age and sex had no significant relationship with the histopathological type of NPC ( $p>0.05$ ).

#### Conclusion

There was no relationship between age and sex with the histopathological type of NPC.

**Keywords:** nasopharyngeal carcinoma, incidence, age, sex, histopathological type.

## PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring merupakan neoplasma yang muncul pada mukosa nasofaring dan menunjukkan diferensiasi skuamosa pada tingkat mikroskop cahaya atau ultrastruktur dan memiliki hubungan yang kuat dengan *Epstein-Barr Virus* (EBV).<sup>1</sup> Keganasan ini jarang terjadi di seluruh dunia, kecuali pada populasi di Cina. Sekitar 80.000 kasus baru dilaporkan setiap tahunnya di seluruh dunia.<sup>2</sup> Di Indonesia, karsinoma nasofaring merupakan keganasan yang paling umum setelah kanker serviks, kanker payudara, dan kanker kulit, dan merupakan keganasan yang paling umum di penyakit kepala dan leher.<sup>3</sup> Indonesia memiliki *Age-Standardized Rate* (ASR) karsinoma nasofaring yang relatif tinggi dibandingkan dengan negara-negara lain (8,3 per 100.000).<sup>4-5</sup>

Klasifikasi karsinoma nasofaring yang dibuat oleh WHO telah mengalami empat kali perubahan. Perubahan yang terakhir dibuat pada tahun 2017. Dalam klasifikasi ini, karsinoma nasofaring dibagi menjadi beberapa sub tipe berdasarkan karakteristik histopatologi: *squamous cell carcinoma*, *non-keratinizing cell carcinoma*, dan *basaloid carcinoma*.<sup>6</sup> Tipe *Squamous cell carcinoma* mengacu pada tipe tumor yang menunjukkan diferensiasi yang jelas pada tingkat mikroskop cahaya, termasuk keratinasi, dan dibagi menjadi *good*, *moderate*, atau *poor differentiation*. Tipe *Non-keratinizing cell carcinoma* dibagi menjadi *differentiated* atau *undifferentiated*.<sup>7</sup> *Basaloid carcinoma* merupakan keganasan nasofaring yang sangat jarang terjadi dan memiliki prognosis jangka panjang yang buruk.<sup>8</sup> *Undifferentiated non-keratinizing cell carcinoma* merupakan tipe karsinoma nasofaring yang paling umum dan memiliki hubungan yang sangat kuat dengan infeksi EBV. Tipe ini memiliki sensitivitas yang tinggi terhadap kemoterapi dan radioterapi sehingga memiliki nilai prognosis yang lebih baik.<sup>2</sup> Tipe *undifferentiated non-keratinizing cell carcinoma* juga memiliki kecenderungan yang lebih tinggi untuk mengalami metastasis ke regio kepala dan leher.<sup>9</sup>

Etiologi karsinoma nasofaring sangat kompleks dan multifaktorial.<sup>7</sup> Terdapat tiga faktor etiologi mayor dari karsinoma nasofaring di area dengan insidensi tinggi meliputi infeksi EBV, kerentanan genetik, dan faktor lingkungan.<sup>10</sup> Faktor risiko lain yang juga memengaruhi insidensi karsinoma nasofaring adalah jenis kelamin. Penelitian epidemiologis telah secara

konsisten menunjukkan bahwa laki-laki dua sampai tiga kali lebih berisiko mengalami karsinoma nasofaring dibandingkan dengan perempuan.<sup>2</sup> Penelitian terbaru menemukan peningkatan insidensi karsinoma nasofaring di antara perempuan yang disebabkan oleh kebiasaan merokok yang terus meningkat dari tahun ke tahun.<sup>11</sup> Penelitian lain juga menghubungkan usia pasien dengan insidensi karsinoma nasofaring.<sup>12</sup> Insidensi karsinoma nasofaring pada populasi dengan risiko rendah meningkat seiring dengan usia sedangkan pada populasi dengan risiko tinggi memuncak pada usia 55-59 tahun dan kemudian menurun seiring dengan usia.<sup>12-13</sup>

Penelitian sebelumnya menyatakan dalam populasi dengan risiko tinggi (dalam hal ini termasuk Indonesia), tipe histopatologi karsinoma nasofaring yang paling umum adalah *undifferentiated non-keratinizing cell carcinoma* diikuti dengan *differentiated non-keratinizing cell carcinoma*. Populasi dengan risiko tinggi lebih mungkin memiliki faktor predisposisi genetik, paparan *nitrosamine* kronik, dan paparan terhadap infeksi EBV pada tahap kritis dibandingkan dengan populasi dengan risiko rendah. Pada populasi dengan risiko rendah, tipe karsinoma nasofaring yang paling umum adalah *squamous cell carcinoma* yang berhubungan dengan onset diagnosis pada usia yang lebih tua serta paparan lingkungan seperti rokok dan alkohol.<sup>14</sup> Faktor yang berhubungan dengan tipe histopatologi karsinoma nasofaring juga ditemukan berhubungan dengan usia dan jenis kelamin.<sup>11,15</sup>

Beberapa penelitian terdahulu mendapatkan hasil yang berbeda mengenai hubungan antara usia dan jenis kelamin terhadap tipe histopatologi karsinoma nasofaring. Suatu penelitian di Tanzania menemukan bahwa *Undifferentiated non-keratinizing cell carcinoma* merupakan tipe yang paling umum ditemukan pada pasien anak dan remaja.<sup>16</sup> Penelitian lain yang dilakukan Maroko dan Amerika Serikat juga menemukan hasil yang serupa.<sup>17-18</sup> Hubungan antara jenis kelamin dan tipe histopatologi karsinoma nasofaring juga telah diteliti dengan hasil *squamous cell carcinoma* dan *differentiated non-keratinizing squamous cell carcinoma* secara signifikan lebih tinggi ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan.<sup>19</sup> Hasil yang berbeda ditemukan pada penelitian lain di Cina yang menyatakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan tipe

histopatologi karsinoma nasofaring.<sup>20</sup> Berdasarkan faktor predisposisi dan hasil penelitian terdahulu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara usia dan jenis kelamin terhadap tipe histopatologi karsinoma nasofaring.

**METODE**

Penelitian ini merupakan penelitian belah lintang yang dilakukan di Bagian Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi (RSUP Dr. Kariadi), Semarang, Indonesia. Subjek yang terpilih dalam penelitian ini merupakan data sekunder dari rekam medis yang didiagnosis berdasarkan diagnosis patologi anatomi sejak 1 Januari 2017 sampai 31 Desember 2019 oleh Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi. Pengumpulan dan analisis data telah dilakukan sejak Mei 2020. Data yang telah didapat dalam penelitian ini kemudian dinilai berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah rekam medis yang memiliki data yang lengkap dan jelas meliputi jenis kelamin, tanggal lahir, tanggal diagnosis, dan klasifikasi kanker. Data akan dieksklusikan jika rekam medis rusak.

Usia dinyatakan dalam interval setiap lima tahun. Tipe histopatologi didefinisikan sebagai *squamous cell carcinoma*, *differentiated non-keratinizing squamous cell carcinoma*, dan *undifferentiated non-keratinizing squamous cell carcinoma*. Analisis data terdiri atas analisis deskriptif dan uji hipotesis. Dalam analisis deskriptif, data nominal dinyatakan dalam frekuensi dan persentase. Data dalam skala numerik dinyatakan dalam rata-rata. Uji Hipotesis dilakukan dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis untuk menganalisis hubungan antara usia dengan tipe histopatologi sedangkan uji *Chi-Square* digunakan untuk analisis hubungan antara jenis kelamin dengan tipe histopatologi dengan nilai signifikansi  $p < 0,05$ .

**HASIL**

Terdapat 201 pasien karsinoma nasofaring yang didiagnosis oleh Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi sejak 1 Januari 2017 sampai 31 Desember 2019 dan mengikuti kriteria inklusi dan eksklusi. Pasien karsinoma nasofaring ditemukan mulai dari usia 11 tahun hingga 75 tahun. Kelompok usia yang memiliki insidensi tertinggi adalah usia 55-59 tahun dengan jumlah 33 (16,4%) pasien. Rata-rata

usia insidensi adalah 48,46 tahun dan median usia terdapat pada usia 50 tahun.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian.

Keterangan	Total (Persentase)
Usia	
0-4 tahun	0 (0,0%)
5-9 tahun	0 (0,0%)
10-14 tahun	1 (0,5%)
15-19 tahun	9 (4,5%)
20-24 tahun	4 (2,0%)
25-29 tahun	2 (1,0%)
30-34 tahun	18 (9,0%)
35-39 tahun	12 (6,0%)
40-44 tahun	23 (11,4%)
45-49 tahun	29 (14,4%)
50-54 tahun	30 (14,9%)
55-59 tahun	33 (16,4%)
60-64 tahun	18 (9,0%)
65+ tahun	22 (10,9%)
Jenis kelamin	
Laki - Laki	139 (69,2%)
Perempuan	62 (30,8%)
Tipe histopatologi	
<i>Squamous cell carcinoma</i>	8 (4,0%)
<i>Differentiated non-keratinizing cell carcinoma</i>	11 (5,5%)
<i>Undifferentiated non-keratinizing cell carcinoma</i>	182 (90,5%)

Perbedaan insidensi antara laki-laki dan perempuan juga sangat signifikan. Jumlah pasien dalam penelitian ini terdiri atas 139 (69,2%) laki-laki dan 62 (30,8%) perempuan dengan rasio 2,24:1. Rata-rata usia insidensi laki-laki adalah 49,01 tahun sedangkan pada perempuan adalah 47,23 tahun. Jumlah pasien laki-laki setiap tahunnya sejak tahun 2017 sampai tahun 2019 lebih besar daripada jumlah pasien perempuan.

Tipe karsinoma nasofaring yang paling umum adalah *undifferentiated non-keratinizing cell carcinoma* dengan jumlah 182 (90,5%) pasien diikuti dengan *differentiated non-keratinizing cell carcinoma* dengan total 11 (5,5%) pasien dan *squamous cell carcinoma* dengan jumlah 8 (4,0%) pasien. Dari 182 pasien yang didiagnosis dengan *undifferentiated non-keratinizing cell carcinoma*, 127 (69,7%) pasien di antaranya berjenis kelamin laki-laki. Proporsi pasien dengan *undifferentiated non-keratinizing cell carcinoma* jika dibandingkan dengan tipe histopatologi lain berada pada kisaran 78,2%-100% dalam setiap kelompok usia. Analisis dengan uji Kruskal-Wallis untuk menganalisis data binomial telah dilakukan untuk menilai hubungan antara usia dengan tipe histopatologi karsinoma nasofaring, sedangkan analisis untuk mengetahui hubungan antara jenis

kelamin dengan tipe histopatologi karsinoma nasofaring digunakan uji *Chi-Square*. Berdasarkan Tabel 2, masing-masing variabel tidak

memiliki hubungan yang signifikan dengan tipe histopatologi karsinoma nasofaring ( $p > 0,05$ ).

Tabel 2. Analisis hubungan antara variabel dengan tipe histopatologi karsinoma nasofaring.

Variabel	Tipe histopatologi			P
	<i>Squamous cell carcinoma</i>	<i>Differentiated non-keratinizing cell carcinoma</i>	<i>Undifferentiated non-keratinizing cell carcinoma</i>	
Usia				0,195 <sup>a</sup>
0-4 tahun	0	0	0	
5-9 tahun	0	0	0	
10-14 tahun	0	0	1	
15-19 tahun	0	0	9	
20-24 tahun	1	0	3	
25-29 tahun	0	0	2	
30-34 tahun	0	1	17	
35-39 tahun	0	1	11	
40-44 tahun	1	4	18	
45-49 tahun	2	3	24	
50-54 tahun	1	2	27	
55-59 tahun	1	0	32	
60-64 tahun	1	0	17	
65+ tahun	1	0	21	
Jenis kelamin				0,532 <sup>b</sup>
Laki-laki	6	6	127	
Perempuan	2	5	55	

$\alpha$  = uji Kruskal-Wallis;  $\beta$  = uji *Chi-Square*

**DISKUSI**

Penelitian ini merupakan penelitian belah lintang yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara usia dan jenis kelamin dengan tipe histopatologi karsinoma nasofaring. Data yang telah diambil merupakan pasien yang telah didiagnosis oleh Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi sejak 1 Januari 2017 sampai 31 Desember 2019. Data telah diambil di RSUP Dr. Kariadi karena memungkinkan untuk diambil dalam waktu yang telah ditentukan.

Berdasarkan penelitian sebelumnya, insidensi tertinggi karsinoma nasofaring di Indonesia berada pada kelompok usia 50-60 tahun.<sup>3</sup> Di Semarang, jumlah pasien karsinoma nasofaring tertinggi terdapat pada kelompok usia 50-54 tahun.<sup>21</sup> Mendekati hasil dari penelitian sebelumnya, jumlah pasien karsinoma nasofaring tertinggi dalam penelitian ini terdapat pada usia 55-59 tahun dengan jumlah 33 pasien dan menurun setelahnya. Hasil ini mengikuti tren global karsinoma nasofaring pada beberapa negara dengan insidensi tinggi.<sup>11,14,22</sup> Insidensi karsinoma nasofaring pada laki-laki secara konsisten lebih tinggi setiap tahunnya dibandingkan dengan perempuan. Rasio laki-laki dengan perempuan adalah 2,24:1, sejalan dengan tren karsinoma nasofaring di seluruh dunia dengan rasio laki-laki dua sampai tiga kali lebih mungkin

mengalami karsinoma nasofaring dibandingkan dengan perempuan.<sup>2-5,22-24</sup>

Klasifikasi karsinoma nasofaring yang digunakan dalam penelitian ini adalah klasifikasi terbaru dari WHO: *squamous cell carcinoma*, *differentiated* dan *undifferentiated non-keratinizing cell carcinoma*, serta *basaloid carcinoma*.<sup>7</sup> Akibat perbedaan paparan yang dialami pada populasi dengan risiko tinggi dan populasi dengan risiko rendah, distribusi tipe histopatologi dalam kedua populasi juga berbeda.<sup>14</sup> Dalam penelitian ini, tipe karsinoma nasofaring yang paling umum adalah tipe *undifferentiated non-keratinizing cell carcinoma* diikuti dengan tipe *differentiated non-keratinizing cell carcinoma*. Jumlah pasien dengan diagnosis *undifferentiated non-keratinizing cell carcinoma* mencapai 90,5% dari seluruh pasien karsinoma nasofaring. Hasil serupa juga ditemukan pada negara-negara dengan risiko tinggi karsinoma nasofaring.<sup>22,25</sup>

Penelitian mengenai hubungan antara usia dan jenis kelamin dengan tipe histopatologi karsinoma nasofaring telah dilakukan. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengetahui pola usia dan jenis kelamin dalam karakteristik histopatologi dari keganasan lain, seperti kanker paru, kanker kolorektal, tumor otak, dan kanker buli.<sup>26-29</sup> Perbedaan tipe histopatologi karsinoma nasofaring tidak membuat perbedaan pada

manajemen terapi. Akan tetapi, perbedaan ini memberikan manifestasi klinis dan prognosis yang berbeda.<sup>9</sup> Tipe *Squamous cell carcinoma* dan *differentiated non-keratinizing cell carcinoma* memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan tipe *undifferentiated non-keratinizing cell carcinoma* yang kejadiannya lebih umum.<sup>30</sup>

Berdasarkan penelitian sebelumnya, beberapa faktor risiko karsinoma nasofaring seperti usia, jenis kelamin, dan tipe histopatologi memiliki alasan yang sama mengapa ketiganya dapat memengaruhi insidensi karsinoma nasofaring, khususnya akibat paparan lingkungan, seperti merokok, konsumsi alkohol, dan riwayat pekerjaan.<sup>14,31-32</sup> Hal ini memungkinkan adanya hubungan antara usia dan jenis kelamin dengan tipe histopatologi karsinoma nasofaring. Namun, berdasarkan analisis yang telah dilakukan, penelitian ini gagal dalam membuktikan hipotesis tersebut. Hal ini mungkin disebabkan oleh jumlah yang terbatas pada kelompok sampel tertentu sehingga hasil yang diberikan analisis tidak mengikuti hipotesis. Penelitian sebelumnya juga menemukan tidak ada hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan tipe histopatologi karsinoma nasofaring. Namun, alasan yang menyebabkan hal ini masih belum diketahui.<sup>20</sup> Belum ada penelitian yang membuktikan tidak ada hubungan antara usia dengan tipe histopatologi karsinoma nasofaring. Selain itu, penelitian lain yang juga menunjukkan hipotesis nol ini belum ditemukan.

## KESIMPULAN

Insidensi karsinoma nasofaring di RSUP Dr. Kariadi sejak tahun 2017 hingga 2019 berada dalam kelompok usia 55-59 tahun dengan total 33 pasien dan menurun setelahnya. Laki-laki dua hingga tiga kali lipat lebih berisiko mengalami karsinoma nasofaring dibandingkan perempuan. Berdasarkan klasifikasi kanker, tipe karsinoma nasofaring yang paling umum adalah tipe *undifferentiated non-keratinizing cell carcinoma*. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia dan jenis kelamin dengan tipe histopatologi karsinoma nasofaring.

## DAFTAR PUSTAKA

- Chan J, Pilch B, Kuo T, Wenig B, Lee A. Tumours of The Nasopharynx. In: Barnes L EJRPSD, editor. WHO Classification of Tumours: Head & Neck Tumours. Lyon: IARC Press.; 2005. p. 81-106.
- World Health Organization. Nasopharyngeal Carcinoma. 2014. [cited 2019 October 04]. Available from: [https://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/20/applications/NasopharyngealCarcinoma.pdf?ua=1](https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/NasopharyngealCarcinoma.pdf?ua=1)
- 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;31:185-96.
- Salehiniya H, Mohammadian M, Mohammadian-Hafshejani A, Mahdaviifar N. Nasopharyngeal cancer in the world: epidemiology, incidence, mortality and risk factors. *WCRJ*. 2018;5:1-8.
- Mahdaviifar N, Towhidi F, Makhsosi BR, Pakzad R, Moini A, Ahmadi A, et al. Incidence and mortality of nasopharynx cancer and its relationship with human development index in the world in 2012. *World J Oncol*. 2016;7:109-18.
- Stelow EB, Wenig BM. Update from the 4<sup>th</sup> Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Nasopharynx. *Head Neck Pathol*. 2017; 11:16-22.
- Thompson LDR. Update on nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2007; 1(1):81-6.
- Unsal AA, Booth JR, Rossi NA, Byrd JK, Kountakis SE. Basaloid nasopharyngeal carcinoma: A population-based analysis of a rare tumor. *The Laryngoscope*. 2019; 129:2727-32.
- Kourelis K, Stergiou T, Papadas A, Kourelis T, Petta E, Papadas T. Clinicopathologic idiosyncrasies of nasopharyngeal cancer in a moderate-risk Mediterranean region. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017;37:180-7.
- Tsao SW, Yip YL, Tsang CM, Pang PS, Lau VM, Zhang G, et al. Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma. *Oral oncology*. 2014;50:330-8.
- Zhang LF, Li YH, Xie SH, Ling W, Chen SH, Liu Q, et al. Incidence trend of nasopharyngeal carcinoma from 1987 to 2011 in Sihui County, Guangdong Province, South China: an age-period-cohort analysis. *Chin J Cancer*. 2015;34:350-7.

12. Safavi-Naini A, Raad N, Ghorbani J, Chaibakhsh S, Ramezani-Daryasar R. Incidence trends and geographical distribution of nasopharyngeal carcinoma in Iran. *Iran J Cancer Prev.* 2015;8:24-8.
13. Xie SH, Yu IT, Tse LA, Mang OW, Yue L. Sex difference in the incidence of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong 1983-2008: suggestion of a potential protective role of oestrogen. *Eur J Cancer.* 2013;49:150-5.
14. Ayoub W, Boussen H, Hamadi H, Mansour B. Nasopharyngeal Carcinoma Incidence in North Tunisia: Negative Trends in Adults but not Adolescents, 1994-2006. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP.* 2015;16:2653-7.
15. Bray F, Haugen M, Moger TA, Tretli S, Aalen OO, Grotmol T. Age-Incidence Curves of Nasopharyngeal Carcinoma Worldwide: Bimodality in Low-Risk Populations and Aetiologic Implications. *Cancer Epidemiology Biomarkers & amp; amp; Prevention.* 2008;17(9):2356. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18768504/>
16. Abraham ZS, Massawe ER, Ntunaguzi D, Kahinga AA, Yahaya JJ, Mithe SE. Clinico-pathological profile of nasopharyngeal carcinoma at Muhimbili National hospital, Dares Salaam, Tanzania. 2019.
17. Afqir S, Ismaili N, Alaoui K, Ahid S, Lotz JP, Horn E, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma in adolescents: a retrospective review of 42 patients. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology-Head and Neck Surgery.* 2009;266:1767-73.
18. Sultan I, Casanova M, Ferrari A, Rihani R, Rodriguez-Galindo C. Differential features of nasopharyngeal carcinoma in children and adults: a SEER study. *Pediatric blood & cancer.* 2010;55:279-84.
19. Altekin I, Taş A, Yalcin O, Guven SG, Aslan Z, Adali MK, *et al.* Frequency of Epstein-Barr virus and human papilloma virus in patients with nasopharyngeal carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2020;277:2041-7.
20. Pan XX, Liu YJ, Yang W, Chen YF, Tang WB, Li CR. Histological subtype remains a prognostic factor for survival in nasopharyngeal carcinoma patients. *The Laryngoscope.* 2020;130:E83-e8.
21. Puspita M, Prasetyo A. Age Standardized Rate (ASR) and Age Standardized Cancer Ratio (ASCR) of Nasopharyngeal Cancer in Kariadi Central Hospital During 2002-2011. *Jurnal Kedokteran Diponegoro.* 2012;1(1). Available from: [http://eprints.undip.ac.id/37583/1/Merry\\_Puspita\\_G2A008113\\_Lap.KTI.pdf](http://eprints.undip.ac.id/37583/1/Merry_Puspita_G2A008113_Lap.KTI.pdf)
22. Chong VH, Telisinghe PU, Lim E, Abdullah MS, Idris F, Chong CF. Declining Incidence of Nasopharyngeal Carcinoma in Brunei Darussalam: a Three Decade Study (1986-2014). *Asian Pac J Cancer Prev: APJCP.* 2015;16:7097-101.
23. Lao TD, Le TAH. Epidemiology, incidence and mortality of Nasopharynx Cancer in Southeast Asia: an update report. *Advancements in Life Sciences.* 2020; 7:86-90.
24. Carioli G, Negri E, Kawakita D, Garavello W, La Vecchia C, Malvezzi M. Global trends in nasopharyngeal cancer mortality since 1970 and predictions for 2020: Focus on low-risk areas. *Int J Cancer.* 2017;140(10):2256-64.
25. Arnold M, Wildeman MA, Visser O, Karim-Kos HE, Middeldorp JM, Fles R, *et al.* Lower mortality from nasopharyngeal cancer in The Netherlands since 1970 with differential incidence trends in histopathology. *Oral Oncol.* 2013;49:237-43.
26. Afrose R, Akram M, Karimi A, Siddiqui S. Correlation of age and gender with different histological subtypes of primary lung cancer. *Med J Dr DY Patil University.* 2015;8:447-51.
27. Ahmed HG, Alawad GM, Alharbi S, Alreshidi F, Alotaibi AD, Alshaikh AA. Histopathological pattern of colorectal cancer in relation to age and gender in Northern Saudi Arabia. *J Cancer Prev Curr Res.* 2017;8: 283-7.
28. Pokhrel KP, Vovoros D, Tsokos CP. Histological and demographic characteristics of the distribution of brain and central nervous system tumors' sizes: Results from SEER Registries Using Statistical Methods. *Int J Biomed Sci.* 2012;8:152-62.
29. Alby D, Hassan AH, Sibarani J, editors. Association between Age and Histopathological Grade of Bladder Urothelial Carcinoma. 2017. Available from: <http://journal.fk.unpad.ac.id/index.php/amj/article/view/1263>

30. Phua CE, Tan BS, Yong TK, Govindasamy M. Retrospective analysis of results of treatment for nasopharyngeal carcinoma in Penang General Hospital from 2001-2005. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2011;12:3197-200.
31. Long M, Fu Z, Li P, Nie Z. Cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *BMJ Open*. 2017;7(10):e016582-e. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28982817/>
32. Xie SH, Yu IT, Tse LA, Au JSK, Lau JSM. Occupational risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong Chinese: a case-referent study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2017;90:443-9.