

**HUBUNGAN EKSPRESI
EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR
DENGAN STADIUM KLINIS
KARSINOMA SEL SKUAMOSA KEPALA LEHER
Aditya Arifianto, Yussy Afriani Dewi, Nurakbar Aroeman**

Abstrak

Pertumbuhan dan diferensiasi karsinoma sel skuamosa (KSS) kepala leher diatur oleh beberapa faktor pertumbuhan dan reseptor permukaan. *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), merupakan glikoprotein transmembran yang dibuat oleh proto onkogen *c-erb-B2*. Protein ini diekspresikan dalam jumlah yang sedikit pada jaringan tubuh manusia, aktivasi proto onkogen *c-erb-B2* menyebabkan timbulnya ekspresi berlebih pada banyak jenis karsinoma. KSS kepala leher memiliki kecenderungan dua kali lebih besar dibandingkan sel normal untuk berikatan dengan antibodi monoklonal EGFR, sehingga ekspresi EGFR yang berlebih merupakan indikasi suatu transformasi keganasan dan berhubungan dengan diferensiasi tumor.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ekspresi EGFR dengan stadium klinis karsinoma sel skuamosa kepala leher.

Penelitian ini merupakan penelitian studi observasional analitik dan analisis korelasi, dengan desain potong lintang. Penelitian dilakukan di Bagian Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L dan Patologi Anatomi Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung mulai bulan Maret sampai April 2015. Sampel menggunakan data sekunder rekam medis dan blok parafin sebanyak 30 subjek (23 laki-laki dan 7 wanita) yang kemudian dilakukan pemeriksaan imunohistokimia. Didapatkan hasil histoskor ekspresi EGFR terhadap stadium klinis adalah positif dengan nilai p sebesar 0,003.

Kesimpulan : Terdapat hubungan ekspresi EGFR dengan stadium klinis KSS kepala leher

Kata Kunci : Karsinoma sel skuamosa kepala leher, EGFR, stadium klinis, imunohistokimia

Pendahuluan

Karsinoma sel skuamosa kepala leher adalah karsinoma epitel yang berasal dari mukosa saluran pernafasan dan pencernaan bagian atas.¹ Bagian tubuh yang berpotensi terserang karsinoma ini adalah rongga mulut, nasofaring, sinus paranasal, faring, laring, dan esophagus.²

Badan Registrasi Kanker Nasional di Indonesia menempatkan karsinoma kepala leher pada urutan keempat dari sepuluh besar keganasan.³ Karsinoma sel skuamosa kepala leher menempati urutan ketujuh penyebab kematian di seluruh dunia dan insidensinya meningkat di negara berkembang mencapai 500.000 kasus per tahun. Di Amerika Serikat, sekitar 40.000 kasus baru KSS kepala leher dilaporkan per tahunnya. Di India, Perancis, dan Hong Kong terdapat kasus KSS pada orofaring dan nasofaring sebanyak 30 per 100.000 populasi.⁴ Prevalensi penderita KSS kepala leher di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung pada tahun 2010-2014 adalah 31.2%.⁵

Epitel respirasi dimulai dari rongga hidung sampai laring, dilapisi epitel berlapis gepeng dengan lapisan subepitel dibawahnya berupa jaringan ikat. Jaringan epitel skuamosa normal pada daerah basal didapatkan ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dan mengindikasikan bahwa sinyal yang ditimbulkan oleh EGFR dibutuhkan untuk terjadinya proliferasi.^{6,7}

Beberapa penelitian sebelumnya mengatakan terdapat peningkatan ekspresi EGFR pada KSS kepala leher. Braut dkk, meneliti 145 sampel jaringan glotis hasil biopsi, dengan pemeriksaan imunohistokimia didapatkan ekspresi EGFR pada kontrol adalah negatif, positif lemah pada lesi hiperplastik, dan positif kuat pada jaringan karsinoma, perubahan yang paling signifikan pada bagian suprabasal.⁷

Epidermal Growth Factor Receptor meningkat pada beberapa karsinoma, merupakan glikoprotein transmembran yang dibuat oleh proto onkogen *c-erb-B2*. Protein ini diekspresikan dalam jumlah yang sedikit pada jaringan

tubuh manusia, namun aktivasi proto onkogen *c-erb-B2* menyebabkan timbulnya ekspresi berlebih pada banyak jenis karsinoma pada manusia.⁸ Densitas EGFR bervariasi dari tidak ada sama sekali dalam sel limfoid hingga sejumlah 250.000/sel keratinosit. Karsinoma sel skuamosa kepala leher memiliki kecenderungan dua kali lebih besar dibandingkan sel normal untuk berikatan dengan antibodi monoklonal EGFR, sehingga ekspresi EGFR yang berlebih merupakan indikasi adanya suatu transformasi keganasan dan berhubungan dengan diferensiasi tumor. Ekspresi EGFR yang tinggi tampak pada karsinoma tidak berdeferensiasi dan karsinoma dengan angka harapan hidup yang rendah. Ekspresi EGFR yang berlebih dapat digunakan untuk memprediksi keagresifan tumor, walaupun pada KSS kepala leher, prognosis yang buruk hampir selalu dikarenakan kematian akibat penyakit yang tidak terkontrol daripada penyebaran metastasis.^{7,9}

Aktifasi EGFR disebabkan karena reseptor ErbB yang terdapat pada permukaan sel bukan merupakan kumpulan protein yang statis. Reseptor tersebut terdapat diantara endosomal dan permukaan sel yang berikatan dengan ligan. Setelah teraktivasi, reseptor akan mengalami endositosis dan didegradasi atau didaur ulang. *Epidermal Growth Factor Receptor* aktif akan memicu tiga jalur sinyal utama yaitu Ras-Map kinase, Janus Kinase (Jak)/ *Signal Transducer and Activator of Transcription* (STAT), Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt yang berhubungan dengan aktivasi EGFR dan meningkatnya proliferasi dan motilitas sel serta menurunnya apoptosis, sering terlibat dalam proses karsinogenesis.⁸

Terdapat peningkatan ekspresi EGFR sebesar 80-90 % pada KSS kepala leher.¹⁰ Peningkatan ekspresi EGFR pada beberapa kasus KSS kepala leher berhubungan dengan besarnya tumor, stadium tumor yang sudah lanjut, dan memiliki prognosis yang buruk. Penelitian yang dilakukan pada beberapa kasus tumor laring telah

dilaporkan terdapat peningkatan ekspresi EGFR dibandingkan dengan mukosa yang normal.¹¹ Penelitian Yang dkk, didapatkan bahwa ekspresi EGFR pada karsinoma laring lebih tinggi dibandingkan dengan jaringan normal di sekitarnya.¹²

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian studi observasional analitik dan analisis korelasi untuk mencari hubungan antara variabel, dengan desain potong lintang. Penelitian dilakukan di Bagian Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L dan Patologi Anatomi Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung mulai bulan Maret sampai April 2015.

Sampel menggunakan data sekunder rekam medis dan blok parafin dengan hasil histopatologi karsinoma sel skuamosa sebanyak 30 subjek (23 laki-laki dan 7 wanita) yang kemudian dilakukan pemeriksaan EGFR dengan menggunakan imunohistokimia hasil yang didapat berupa skor 0 untuk hasil negatif, 1 adalah 26% - 50 % sel untuk skor positif, (2) 51%-75% skor

positif (3) dan (4) untuk 76% - 100 % pewarnaan. Skala intensitas imunohistokimia 0 untuk tidak ada, 1 (+) untuk lemah, 2 (++) untuk menengah, 3 (+++) untuk intensitas kuat

Untuk mendapatkan evaluasi keseluruhan pada setiap spesimen, jumlah skor luas imunoreaktivitas dikalikan dengan skor intensitas.³⁵

Hasil

Karakteristik umum dari subjek penelitian meliputi jenis kelamin, usia, dan stadium KSS kepala leher, seperti ditunjukkan dalam Tabel 1. Didapatkan perbandingan penderita KSS antara pria dan wanita adalah 3:1. Dari total 23 orang penderita pria, 2 orang mengalami KSS kepala leher stadium awal dan 21 orang mengalami KSS kepala leher stadium lanjut, sedangkan dari 7 orang penderita wanita, sebanyak 5 orang mengalami KSS kepala leher stadium awal dan 2 orang mengalami KSS kepala leher stadium lanjut. Dari karakteristik jenis kelamin subjek penelitian tersebut, didapatkan nilai $p=0.003$.

Distribusi usia pada Tabel 1 terbagi atas kelompok penelitian EGFR stadium awal dan stadium lanjut. Pada kelompok EGFR stadium awal, didapatkan subjek penelitian sebanyak 2 orang berusia 31-40 tahun, 2 orang berusia 41-50 tahun, dan 3 orang berusia di atas 50 tahun. Pada kelompok EGFR stadium lanjut didapatkan sebanyak 1 orang berusia 31-40 tahun, 4 orang berusia 41-50 tahun, dan 18 orang berusia di atas 50 tahun.

Berdasarkan Tabel 1, didapatkan bahwa distribusi subjek penelitian berdasarkan stadium terdiri dari 7 orang dengan EGFR stadium awal dan 23 orang dengan EGFR stadium lanjut.

Hasil Pemeriksaan Ekspresi EGFR pada penderita Karsinoma Sel Skuamosa Kepala Leher

Pemeriksaan ekspresi EGFR dengan pewarnaan imunohistokimia pada penderita KSS kepala leher dinilai dari distribusi, intensitas, dan histoskor EGFR, seperti ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok penelitian		Nilai P
	EGFR Stadium Awal (I-II)	EGFR Stadium Lanjut (III-IV)	
Jenis Kelamin			
- Pria	2	21	0.003
- Wanita	5	2	
Usia (tahun)			
≤ 20	0	0	0.092
21-30	0	0	
31-40	2	1	
41-50	2	4	
> 50	3	18	
Rerata±SD	49.58±12.8	57.21±9.3	
Median	43	59	
Rentang	31	36	

Distribusi ekspresi EGFR dinilai berdasarkan luasnya warna kecoklatan pada sitoplasma sel. Berdasarkan Tabel 2 didapatkan bahwa sebanyak 1 sampel (3%) tidak menunjukkan adanya ekspresi EGFR, 5 sampel (16,67%) menunjukkan distribusi sebanyak 51-75%, dan 24 sampel (80,33%) menunjukkan distribusi di atas 76%. Tidak didapatkan sampel dengan distribusi ekspresi EGFR sebesar 26-50%.

Penilaian intensitas dari ekspresi EGFR dibagi menjadi tidak ada (0), intensitas lemah (1), intensitas sedang

(2), dan intensitas kuat (3). Dari Tabel 4.2 didapatkan bahwa sebanyak 1 sampel (3%) tidak didapatkan ekspresi EGFR. Sebanyak 4 sampel (13,33%) dan 25 sampel (83,67%) menunjukkan ekspresi EGFR dengan intensitas sedang dan intensitas kuat. Tidak didapatkan sampel yang menunjukkan ekspresi EGFR dengan intensitas lemah. Dari Tabel 2 didapatkan pula nilai rerata \pm SD histoskor EGFR sebesar 7.8 \pm 2.02, nilai median 9, dan nilai rentang 9.

Tabel 2 Hasil Pemeriksaan Ekspresi EGFR pada Penderita KSS Kepala Leher

Ekspresi	Jumlah	%
a. Distribusi :		
0	1	3
26-50 %	0	0
51-75 %	5	16,67
>76 %	24	80,33
b. Intensitas :		
0	1	3
1	0	0
2	4	13,33
3	25	83,67
Histoskor EGFR		
:		
Rerata \pm SD :	7.8 \pm 2.02	
Median :	9	
Rentang :	9	

Hubungan antara Nilai Histoskor EGFR dengan Stadium Klinis KSS Kepala Leher Berdasarkan Uji Statistika Non Parametrik *Mann Whitney*

Setelah dilakukan uji normalitas untuk variabel pada kedua kelompok penelitian, berdasarkan uji *Shapiro Wilks* didapatkan bahwa data tidak terdistribusi normal. Oleh karena itu digunakan uji statistika untuk data yang tidak terdistribusi normal, yaitu uji statistika Non Parametrik *Mann Whitney*. Hasil perbandingan nilai histoskor EGFR dengan stadium klinis KSS kepala leher menggunakan uji statistik Non Parametrik *Mann Whitney* ditunjukkan pada Tabel 3. Berdasarkan uji statistik tersebut, didapatkan bahwa nilai p sebesar 0,003 ($p < 0.05$), yang artinya signifikan atau bermakna secara statistik. Hal ini menunjukkan bahwa secara statistik, terdapat perbedaan yang bermakna antara variabel nilai histoskor EGFR dengan kedua kelompok stadium klinis KSS kepala leher.

Tabel 3 Perbandingan Nilai Histoskor EGFR Berdasarkan Stadium Klinis

Variabel	Stadium Klinis		p-value
	I-II (n=7)	III-IV (n=23)	
Histoskor EGFR			0.003**
Mean±SD	5.57±2.7	8.48±1.16	
Median	6	9	
Range	9	3	

Keterangan : Untuk data numerik Nilai p dihitung berdasarkan uji T tidak berpasangan apabila data berdistribusi normal serta alternatif uji *Mann Whitney* apabila data tidak berdistribusi normal. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik

Tabel 4 Korelasi antara Stadium Klinis KSS Kepala Leher dengan Nilai Histoskor

Variabel	R	Nilai p
Korelasi Stadium dengan Histoscore	0.652*	0.0001**

Keterangan: Korelasi antara ordinal dengan numeric dengan analisis korelasi *Spearman*. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda ** menunjukkan signifikan atau bermakna secara statistik. R : koefisien korelasi

Hubungan antara Ekspresi EGFR dengan Stadium Klinis Berdasarkan Analisis Korelasi

Tabel 4 menunjukkan hasil analisis statistik hubungan histoskor EGFR dengan stadium klinis berdasarkan analisis korelasi. Berdasarkan analisis korelasi *Spearman*, diperoleh *p value* sebesar 0.0001 ($p < 0,05$), yang artinya signifikan atau bermakna secara statistik. Hal ini menunjukkan bahwa

terdapat korelasi antara ekspresi EGFR dan stadium klinis KSS kepala leher. Didapatkan pula nilai koefisien korelasi (R) : 0.652; nilai $p = 0.0001$ ($p < 0,05$), sehingga menunjukkan arah korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang moderat kuat antara nilai histoskor EGFR dan stadium klinis KSS kepala leher.

Hubungan antara Ekspresi EGFR dengan Lokasi tumor berdasarkan Analisis korelasi

Tabel 5 menunjukkan bahwa berdasarkan hasil analisis statistika korelasi *Spearman* diperoleh nilai p sebesar 0.233 dimana nilai tersebut lebih besar dari 0.05, artinya tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara ekspresi EGFR dengan letak tumor. Dari nilai koefisien korelasi (R) diperoleh informasi bahwa arah korelasi negatif dengan kekuatan korelasi yang kecil (tidak erat) antara ekspresi EGFR dengan letak tumor. Dengan menggunakan analisis statistik korelasi *Rank Spearman*, maka

didapatkan nilai r : -0.224; nilai $p=0.233$ ($p>0,05$).

Tabel 5 Hubungan Histoscore Pasien Berdasarkan Letak tumor

Variabel	R	Nilai p
Korelasi Histoscore dengan Letak Tumor	-0.224	0.233

Keterangan: Korelasi antara ordinal dengan numeric dengan analisis korelasi *Spearman*. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p<0,05$.Tanda ** menunjukkan signifikan atau bermakna secara statistika. R : koefisien korelasi

4.2 Pembahasan

Data karakteristik dari hasil penelitian ini menunjukkan penderita KSS kepala leher lebih banyak ditemukan pada pria dibandingkan dengan wanita, dengan perbandingan sebesar 3:1. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Rakhmawan IA tahun 2014 di RSHS Bandung mengenai Profil Penderita Tumor Ganas Kepala Leher di Departemen THT-KL FK UNPAD/RSUP DR. Hasan Sadikin Bandung bahwa angka kejadian penderita tumor kepala leher di bagian THT-KL RSHS lebih banyak ditemukan pada pria dibandingkan wanita. Putti dkk dalam penelitiannya pada 172 pasien KSS kepala leher di

berbagai pusat pendidikan seasia pasifik didapatkan populasi laki-laki lebih banyak didapatkan pada wanita yaitu 138 (80%) pasien laki-laki dan 34 (20%) pasien wanita dengan perbandingan 4:1.

Penelitian sebelumnya sesuai dengan penelitian ini dengan angka kejadian KSS kepala leher pada laki-laki lebih banyak dibandingkan wanita disebabkan faktor resiko terjadinya KSS kepala leher seperti paparan asap rokok, konsumsi minuman beralkohol, serta zat karsinogen lainnya paparannya lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan wanita. Hal ini juga yang menjadikan penderita dengan stadium lanjut banyak ditemukan pada jenis kelamin laki-laki.^{10, 12, 13}

Kelompok usia terbanyak pada penelitian ini adalah usia >50 sebanyak 21(70%) subyek, kelompok kedua yaitu rentang usia 41-50 didapatkan 6(20%) pasien sedangkan rentang usia 31-40 didapatkan 3(10%) orang pasien. Hal ini sesuai dengan penelitian Hulya dkk pada tahun 2014 menyatakan bahwa dari 92 subyek

penelitian didapatkan 66(71,7%) berusia > 50 tahun.

Berdasarkan UICC (*Union Internationale center Cancer*) dan AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) pada tahun 2014, stadium klinis pada penelitian ini terbanyak pada stadium lanjut yaitu stadium III sebanyak 14(46,7%) pasien dan stadium IV sebanyak 9(30%) pasien Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Putti dkk yang menyatakan sebagian besar penderita KSS kepala leher datang berobat sudah dengan stadium lanjut. Dari semua penelitian yang ada menunjukkan bahwa penderita KSS kepala leher datang pada stadium lanjut, hal ini disebabkan KSS kepala leher sulit untuk didiagnosis dan pasien pun sering menghiraukan gejala Gejala klinis awal untuk tumor di daerah orofaring yaitu berupa eritroplakia atau sariawan, gejala klinis awal untuk tumor laring adalah perubahan suara, sedangkan tumor sinonasal yaitu hidung tersumbat dan bisa disertai dengan mimisan. Pasien biasa datang ke sarana kesehatan setelah gejala

berat seperti sesak, gangguan makan dan minum^{1,8}

Pada penelitian ini didapatkan ekspresi EGFR positif kuat pada 20 pasien, ekspresi EGFR positif sedang pada 9 pasien dan 1 pasien tidak menunjukkan peningkatan ekspresi. Pada penelitian Hulya dkk yang meneliti 92 pasien karsinoma sel skuamosa laring didapatkan ekspresi EGFR positif sebanyak 50 pasien dan 42 ekspresi EGFR negatif. Putti dkk meneliti 172 pasien karsinoma sel skuamosa kepala leher, terdapat 88,4% ekspresi EGFR positif dan 11,6% ekspresi EGFR negatif.

Diperoleh nilai p sebesar 0.0001 ($p < 0,05$), yang artinya signifikan atau bermakna secara statistik. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara ekspresi EGFR dan stadium klinis KSS kepala leher pada penelitian ini. Hal ini sesuai dengan penelitian Hulya dkk yang meneliti ekspresi EGFR, cerbB2, p16, dan p53 pada 92 pasien sebagai parameter untuk karsinoma sel skuamosa laring, pada penelitian tersebut dikatakan terdapat hubungan yang signifikan

antara ekspresi EGFR dengan stadium klinis karsinoma sel skuamosa laring. Penelitian Putti dkk pada 172 pasien KSS kepala leher memperoleh hasil yang signifikan antara ekspresi EGFR dengan stadium klinis. Aktifasi EGFR disebabkan karena reseptor ErbB yang terdapat pada permukaan sel bukan merupakan kumpulan protein yang statis. Reseptor tersebut terdapat diantara endosomal dan permukaan sel yang berikatan dengan ligan. Setelah teraktivasi, reseptor akan mengalami endositosis dan didegradasi atau didaur ulang. *Epidermal Growth Factor Receptor* aktif akan memicu tiga jalur sinyal utama yaitu Ras-Map kinase, Janus Kinase (Jak)/ *Signal Transducer and Activator of Transcription* (STAT), Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt yang berhubungan dengan aktivasi EGFR dan meningkatnya proliferasi dan motilitas sel serta menurunnya apoptosis, dan sering terlibat dalam proses karsinogenesis. Ekspresi EGFR yang lebih tinggi biasanya tampak pada tumor tidak berdeferensiasi dan tumor dengan angka harapan hidup yang rendah.

Ekspresi EGFR yang berlebih dapat digunakan untuk memprediksi keagresifan tumor.

Pada penelitian ini tidak didapatkan korelasi yang signifikan antara ekspresi EGFR dengan lokasi tumor hal ini sesuai dengan penelitian Putti dkk, pada penelitiannya disebutkan dari lima lokasi karsinoma sel skuamosa yang ditentukan tidak terdapat korelasi yang signifikan dengan ekspresi EGFR.

Kesimpulan

Terdapat hubungan antara peningkatan EGFR dengan stadium klinis karsinoma sel skuamosa kepala leher

DAFTAR PUSTAKA

1. Nicholas W. Choong, Ezra E.W. Cohen, 2006. *Epidermal Growth Factor Receptor directed therapy in head and neck cancer*, *Critical Reviews in Oncology/ Hematology*, volume 57, Issue 1:25-43.

2. Hanawa M, Suzuki S, Dobashi Y, Yamane T, Kono K, Enomoto N, Ooi A. 2006. EGFR protein overexpression and gene amplification in squamous cell carcinomas of the esophagus. *Int J Cancer*;118:1173–80.
3. Wiliyanto. 2006. Hubungan kejadian kanker kepala dan leher dengan status infeksi HPV 16/18 di Indonesia. Tesis. Universitas Sumatera Utara. Medan.
4. Rodrigo Bayon, Arlen D Meyers, 2013. Targeted Molecular Therapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma overview of targeted Molecular Therapy in HNSCC. *Anti Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. Vol 13:389-402
5. Rakhmawan IA. 2014. Profil Penderita Tumor Ganas Kepala Leher di Departemen THT-KL FK UNPAD/RSUP DR. Hasan Sadikin Bandung. Skripsi. Universitas Padjadjaran Fakultas Kedokteran, Bandung.
6. Liang M, Carmen J, Michael D, Heather H, Brock C, Robert I, dkk. 2012. Biomarkers of HPV in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Res.*;72:5004-13.
7. Braut T, Krstulja M, Manestar D, Hadzisejdic I, Jonjic N, Grahovac B, dkk. 2009. Epidermal growth factor receptor protein expression and gene amplification in normal, hyperplastic, and cancerous glottic tissue: immunohistochemical and fluorescent in situ hybridization study on tissue microarrays. *Croat Med J.*;50:370-9.
8. Vaezi A and Grandis J R. 2014. *Bailey's Head and Neck Surgery Otolaryngology* fifth edition dalam *Head and Neck Tumor Biology*. Lippincott Williams& WJ.lkins, a Wolters Kluwer business. Hal:1645-70

9. Putti TC, To KF, Hsu HC, Chan ATC, Lai GM, Tse G, dkk. 2002. Expression of epidermal growth factor receptor in head and neck cancers correlates with clinical progression: a multicentre immunohistochemical study in the Asia-Pacific region. *Histopathol.*41:144-51.
10. Zimmermann M, Zouhair A, Azria D, dan Ozsahin. 2006. The epidermal growth factor receptor (EGFR) in head and neck cancer: its role and treatment implications. *Radiation oncology.* 1:11
11. Chen L, Cohen E, Grandis R. 2010. New strategies in head and neck cancer: understanding resistance to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Clin Cancer Res.* Volume 16. Issue 9:2489-95
12. Yang B, Chen J, Zhang X, Cao J. 2009. Expression of epidermal growth factor receptor variant III in laryngeal carcinoma tissues. *Auris Nasus Larynx.* Ed.36:682-7.
13. Grandis JB, Melhem MF, Barnes EL, Tweardy DJ. 1996. Quantitative Immunohistochemical Analysis of Transforming Growth Factor- α and Epidermal Growth Factor Receptor in Patient with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *CANCER.* Vol 78. Number 6: 1284-92