



# Tinjauan atas Kanker Rongga Mulut

Made Bayu Permasutha

Dosen Fakultas Kedokteran, Universitas Pendidikan Ganesha, Buleleng, Bali, Indonesia

## ABSTRAK

Kanker rongga mulut merupakan keganasan daerah mulut dan rongga mulut. Beberapa faktor risiko kanker rongga mulut yang sering ditemukan di Indonesia meliputi merokok, menyirih, penggunaan tembakau, dan minuman beralkohol. Tumor rongga mulut dibagi menjadi tumor jinak, lesi prakanker, dan kanker rongga mulut. Modalitas terapi kanker rongga mulut dan orofaring berupa pembedahan, terapi radiasi, kemoterapi, *targeted therapy*, dan paliatif.

**Kata Kunci:** Kanker rongga mulut, lesi prakanker

## ABSTRACT

Oral cancer is a malignancy in the mouth and oral cavity. Some risk factors often found in Indonesia are smoking, betel chewing, tobacco use, and alcohol. Oral tumors are divided into benign tumors, precancerous lesions, and oral cancer. Therapeutic modalities for oral and oropharynx cancer consist of surgery, radiation therapy, chemotherapy, targeted therapy, and palliative. **Made Bayu Permasutha. Review on Oral Cancer**

**Keywords:** Oral cancer, precancerous lesions

## PENDAHULUAN

Kanker merupakan kelompok penyakit dengan karakteristik pertumbuhan sel tidak terkontrol disertai penyebaran abnormal, dapat disebabkan oleh faktor eksternal ataupun internal.<sup>1</sup>

WHO-IARC (*International Agency for Research on Cancer*) pada tahun 2012 mendapatkan 300 juta kasus baru kanker rongga mulut (KRM) di seluruh dunia atau 2,1% total seluruh kanker.<sup>3</sup> Estimasi kasus baru KRM tahun 2020 di Amerika sebesar 53.260 kasus (laki-laki 38.380 kasus dan perempuan 14.880 kasus), dengan estimasi kematian 10.750 kasus (laki-laki 7.760 kematian dan perempuan 2.990 kematian).<sup>4</sup> Insidens kanker rongga mulut di Indonesia hingga saat ini belum diketahui pasti, frekuensi relatif kasus KRM sebesar 1,5-5% dari keseluruhan kanker.<sup>5</sup>

Berdasarkan abnormalitas pertumbuhan sel dalam rongga mulut, KRM dibagi menjadi tumor jinak rongga mulut, lesi prakanker, dan kanker rongga mulut.<sup>6</sup> Tumor jinak rongga mulut sebagian besar tidak mengancam nyawa namun membutuhkan pengangkatan tumor komplis karena sifatnya rekuren.<sup>6</sup> Lesi prakanker merupakan lesi awal atau lesi

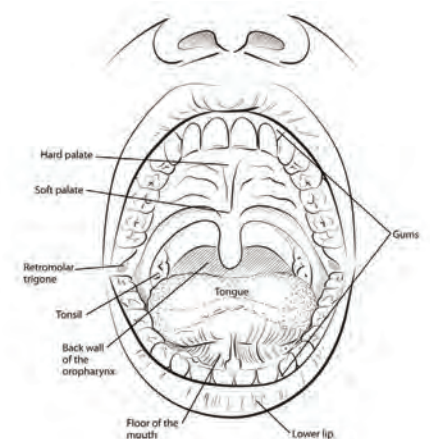
prekursor yang dapat berkembang menjadi maligna. Contoh lesi prakanker adalah leukoplakia, eritroplakia, dan eritroleukoplakia. Sedangkan KRM merupakan malignansi daerah rongga mulut kecuali nasofaring dan kelenjar saliva mayor.

Beberapa faktor risiko KRM di antaranya penggunaan tembakau, alkohol, kebiasaan menginang, infeksi HPV, sinar UV, sistem imun rendah, usia, dan jenis kelamin;<sup>6-12</sup> merokok, menyirih/menginang, penggunaan tembakau, dan alkohol merupakan faktor risiko terbanyak. Di Indonesia, angka prevalensi merokok dan mengunyah tembakau mengalami peningkatan hingga 36,3% dari tahun 2007-2013.<sup>13</sup> Tenaga kesehatan perlu mengenal lebih dekat kanker rongga mulut untuk diagnosis lebih dini serta tatalaksana yang tepat untuk meningkatkan *survival rate*.

## DEFINISI KRM

Kanker rongga mulut merupakan malignansi di daerah bibir, kavum oral, orofaring, hipofaring, gingiva, lidah, dan seluruh mukosa oral lainnya, namun tidak termasuk kanker nasofaring dan kelenjar saliva mayor.<sup>14</sup> Orofaring merupakan bagian faring yang terletak di belakang rongga mulut. Yang

termasuk orofaring ialah dasar lidah sepertiga belakang, palatum molle, tonsil, dan dinding belakang dan samping faring.<sup>6</sup>



Gambar 1. Anatomi rongga mulut<sup>6</sup>

## PATOGENESIS KRM

KRM dan lesi prakanker berkembang dari siklus sel tidak terkontrol dari adanya *multiple mutations*. Proto-onkogen, TSG (*tumor suppressor gene*), dan molekul *gatekeeper* (*cyclins* dan CDK) merupakan kelompok gen DNA perbaikan yang bermutasi pada KRM terutama karsinoma sel skuamosa.

**Alamat Korespondensi** email: bayu.permasutha@undiksha.ac.id



Beberapa karsinogen seperti tembakau dan alkohol yang kontak dengan permukaan sel akan mengakibatkan kerusakan sel; makin sering terjadi kerusakan sel, makin tinggi kemungkinan kesalahan penyalinan DNA saat perbaikan yang menyebabkan abnormalitas pertumbuhan ke arah kanker.<sup>6</sup>

Pada sel epitel normal dan lesi dengan perubahan histologi ringan seperti hiperplasia dan displasia ringan, yang paling sering terjadi adalah delesi satu dari dua alel pada kromosom 3p14 dan 9p21; delesi ini dapat memengaruhi transformasi menuju keganasan karena di regio kromosom 3p14 dan 9p21 terdapat TSG.<sup>15</sup>

Protein p53 merupakan TSG yang berfungsi menghambat siklus sel saat terjadi kerusakan DNA; aktivasi p53 memiliki dua hasil akhir yakni pemberhentian pertumbuhan dan apoptosis. Abnormalitas p53 ditemukan hampir pada 50% kanker termasuk karsinoma sel skuamosa rongga mulut.<sup>15</sup> Pada lesi kanker, proses siklus menjadi tidak terkontrol. Peningkatan siklus sel biasanya akibat mutasi beberapa gen yang meregulasi pembelahan sel. Kerusakan TSG protein p53 akan menghilangkan sinyal penginduksi kekekalan sel dan cenderung menyebabkan transformasi menjadi neoplasma.<sup>15</sup>

Tembakau dan alkohol dapat menyebabkan kerusakan DNA secara langsung.<sup>6,11</sup> Sedangkan pada infeksi HPV, virus akan menghasilkan protein E6 dan E7 yang akan menyebabkan kerusakan DNA.<sup>6</sup>

## KLASIFIKASI DAN STADIUM KANKER RONGGA MULUT

Berdasarkan pertumbuhan abnormal sel, KRM dibagi menjadi:<sup>6</sup>

### 1. Tumor Jinak Rongga Mulut

Tumor jinak rongga mulut dapat berasal dari berbagai sel:<sup>6</sup>

- *Eosinophilic granuloma*
- Fibroma
- *Granular cell tumor*
- *Keratoacanthoma*
- *Leiomyoma*
- *Osteochondroma*
- Lipoma
- *Schwannoma*
- *Neurofibroma*
- *Papilloma*
- *Condyloma acuminatum*

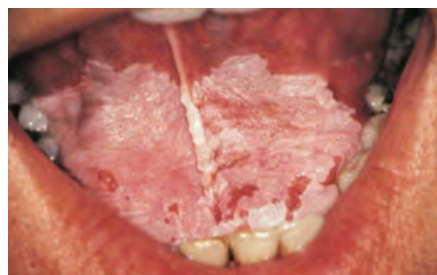
- *Verruciform xanthoma*
- *Pyogenic granuloma*
- *Rhabdomyoma*
- *Odontogenic tumors*

## 2. Lesi Pra-kanker Rongga Mulut

### a. Leukoplakia

Leukoplakia merupakan lesi berupa plak berwarna putih yang melekat pada mukosa rongga mulut; lesi ini tidak dapat dibedakan dari lesi plak putih yang disebabkan oleh beberapa faktor lain, seperti infeksi, peradangan, ataupun sebab lainnya. Leukoplakia dapat berkembang menjadi KRM tergantung beberapa faktor, yakni tingkat displasia, ukuran leukoplakia, dan progresivitas lesi.<sup>16</sup>

Displasia pada sepertiga basal epitel merupakan displasia ringan, lebih dari setengah lapisan epitel merupakan displasia sedang, dan displasia berat meliputi seluruh kedalaman epitel. Displasia ringan memiliki risiko 3% untuk menjadi keganasan berupa karsinoma sel skuamosa, sedangkan displasia derajat berat dengan karsinoma *in situ* memiliki risiko 43% menjadi karsinoma sel skuamosa.<sup>17</sup>



Gambar 2. Leukoplakia dasar mulut<sup>18</sup>

### b. Eritroplakia

Eritroplakia merupakan plak pada mukosa mulut berwarna merah terang, dapat meninggi ataupun tidak. Lesi ini dapat muncul pada seluruh bagian rongga mulut, sering di bagian dasar mulut, palatum molle, ventral lidah, dan *tonsillar fauces*.

Eritroplakia memiliki gambaran epitelium atrofik dan lapisan keratin yang kurang, dapat menimbulkan hiperplasia. Warna kemerahan pada eritroplakia disebabkan oleh tipisnya lapisan epitel sehingga tampak struktur *microvasculature*. Eritroplakia harus segera ditangani karena tingginya risiko keganasan.<sup>6</sup>

### c. Eritroleukoplakia

Eritroleukoplakia merupakan gambaran gabungan plak mukosa mulut yang ditandai dengan area berwarna merah dan putih. Eritroleukoplakia jarang terjadi, namun sangat berpotensi menjadi keganasan.<sup>6</sup>

## 3. Kanker Rongga Mulut

### a. Karsinoma Sel Skuamosa Rongga Mulut (KSSRM)

Sebesar 90% KRM ialah KSSRM yang berkembang dari sel skuamosa dengan karakteristik pipih, tampak seperti sisik yang melapisi rongga mulut dan faring. Perkembangan sel skuamosa hingga menjadi sel kanker melewati beberapa tahap berupa metaplasia, displasi, hingga *carcinoma in situ*. Bentuk awal KSSRM dinamai *carcinoma in situ* yang berarti sel kanker hanya terdapat pada lapisan luar epitelium.<sup>6</sup>

Posisi lesi karsinoma sel skuamosa dapat di bibir bawah (30%-40%), lidah (25%), dan dasar mulut (20%). Karsinoma di lidah, 75% di bagian lidah yang sering bergerak terutama di pinggir lidah dan 25% terjadi di dasar lidah.<sup>17</sup> Perluasan invasi KSSRM dapat kontralateral dan bilateral. Karsinoma sel skuamosa di bibir bawah dan dasar mulut akan menginvasi nodus submental, sedangkan karsinoma di daerah posterior mulut akan menginvasi nodus jugular superior.<sup>17</sup>

Karsinoma verukosa merupakan salah satu tipe karsinoma sel skuamosa; 5% dari total KRM. Kanker ini berkembang lambat, sangat jarang menyebar ke organ lain, namun dapat berkembang hingga ke lapisan dalam. Karsinoma verukosa dapat memberikan gambaran seperti area normal, tidak memberikan gambaran karsinoma pada sampel biopsi tetapi dapat menyebar ke organ lain, sehingga karsinoma ini harus diangkat dengan tepat secara luas melibatkan jaringan normal.<sup>6</sup>

### b. Karsinoma Glandula Saliva Minor

Kanker ini berkembang dari kelenjar yang melapisi mulut dan faring. Beberapa tipe kanker ini adalah karsinoma kistik adenoid, karsinoma mucoepidermoid, dan *polymorphous low-grade adenocarcinoma*.<sup>6</sup>

Penentuan stadium KRM penting untuk prognosis dan terapi, mengikuti sistem TNM dari *American Joint Committee for Cancer*



(AJCC) menggunakan tiga komponen, yakni: T untuk tumor primer, N menunjukkan penyebaran ke limfonodi regional, dan M menunjukkan metastasis jauh.<sup>19</sup>

**DIAGNOSIS**

Diagnosis KRM ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Dari anamnesis bisa didapatkan keluhan pembengkakan atau ulkus yang teraba, rasa nyeri pada lesi, warna putih dan/atau merah pada lidah, rasa nyeri menyebar ke leher atau telinga, pembengkakan di leher, dan sulit atau nyeri saat menelan.<sup>17</sup>

Pemeriksaan fisik meliputi inspeksi, palpasi, dan palpasi bimanual. Pada inspeksi dapat ditemukan gambaran klinis eksofitik (lesi superfisial menyerupai bunga kol atau papiler dan mudah berdarah), endofitik (lesi invasif berbatas tegas yang dapat merusak jaringan tulang menimbulkan nyeri dengan gambaran radiologi radiolusen), leukoplakia, eritroplakia, eritroleukoplakia (kombinasi bercak merah dan putih). Palpasi bimanual dilakukan dengan satu atau dua jari di dalam mulut dan jari lainnya dari bagian luar. Palpasi dilakukan pada lesi dan nodus limfe untuk mengetahui metastasis regional, menentukan

indurasi di sekitar ulkus, tumor dasar mulut, tumor glandula salivarius pada dasar mulut, ada tidaknya sialolithiasis/sialadenitis yang kadang menyerupai tumor dasar mulut.<sup>17</sup>

Pemeriksaan penunjang meliputi:

- Pemeriksaan radiologi dapat berupa foto panoramik, oklusal, lateral, foto dada untuk mencari metastasis paru, USG, CT Scan/MRI, PET Scan (Fluoro Deoxy Glucose PET).
- Pemeriksaan endoskopi.
- Pemeriksaan laboratorium.
- Pemeriksaan patologi dapat berupa sitologi eksfoliatif, biopsi insisi, *fine needle aspiration biopsy*.

Tabel 1 Sistem TNM KRM<sup>19</sup>

Tumor Primer (T)	
TX	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidka tampak tumor
Tis	Karsinoma insitu
T1	Tumor berukuran ≤ 2 cm
T2	Tumor berukuran > 2cm tetapi < 4 cm
T3	Tumor berukuran > 4 cm, untuk karsinoma orofaring T3 termasuk keterlibatan ke epiglotis
T4 (Bibir)	Tumor melibatkan tulang kortikal, nervus alveolar inferoior, dasar rongga mulut, kulit muka (seperti dagu dan hidung)
T4a (Rongga Mulut)	Tumor menginvasi struktur yang berdekatan (tulang kortikal, muskulus ekstrinsik lidah, sinus maksila, dan kulit muka)
T4b	Tumor menginvasi <i>masticator space</i> , <i>pterygoid plates</i> , atau <i>skull base</i> dan atau mencederai arteri karotis interna
Pembesaran Limfonodi Regional (N)	
NX	Limfonodi regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak ada metastasis limfonodi regional
N1	Metastasis ipsilateral tunggal, ≤ 3 cm
N2a	Metastasis ipsilateral tunggal berukuran > 3 cm, tetapi < 6cm
N2b	Metastasis ipsilateral multiple berukuran < 6 cm
N2c	Metastasis bilateral atau kontralateral < 6 cm
N3	Metastasis limfonodi regional berukuran > 6 cm
Metastasis Jauh (M)	
MX	Metastasis jauh tidak dapat dinilai
M0	Tidak dapat metastasis jauh
M1	Terdapat metastasis jauh

Tabel 2 Kelompok Stadium KRM<sup>19</sup>

Stadium			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stadium IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
Stadium IVb	Semua T	N3	M0
	T4b	Semua N	M0
Stadium IVc	Semua T	Semua N	M1

**TATALAKSANA**

Modalitas terapi dapat sebagai monoterapi ataupun kombinasi tergantung stadium dan lokasi tumor. Secara umum, pembedahan merupakan modalitas utama dan dapat diikuti baik dengan radiasi maupun kombinasi radiasi dan kemoterapi. Kanker orofaring biasanya menggunakan modalitas terapi kemoterapi dan radiasi.<sup>6</sup>

**a. Pembedahan<sup>6</sup>**

Reseksi tumor merupakan teknik pembedahan dengan cara mengangkat jaringan tumor dan jaringan sehat di sekitar tumor untuk menghindari kemungkinan sel kanker tertinggal. Berdasarkan lokasi dan ukuran tumor, beberapa prosedur pembedahan ialah sebagai berikut.

*Mohs surgery* atau *micrographic surgery* merupakan modalitas pembedahan yang umum dikerjakan untuk kanker di bibir. Tumor dihilangkan dengan potongan sangat tipis. Setiap potongan dilihat dan dinilai di bawah mikroskop untuk melihat ada tidaknya sel kanker.

*Glossectomy* merupakan modalitas pembedahan untuk kanker lidah. Pada kanker berukuran kecil, lidah akan dipotong dan diangkat sebagian (*partial glossectomy*), sedangkan untuk kanker berukuran besar, seluruh lidah akan dipotong dan diangkat (*total glossectomy*).

*Mandibulectomy* merupakan modalitas pembedahan jika tumor berkembang hingga rahang bawah. Apabila rahang bawah tampak normal pada pemeriksaan radiologis dan



tidak ada bukti bahwa kanker telah menyebar hingga rahang bawah, akan dilakukan pemotongan sebagian rahang bawah yang dikenal sebagai *partial-thickness mandibular resection* atau *marginal mandibulectomy*. Namun, apabila gambaran radiologis menunjukkan pertumbuhan kanker hingga rahang bawah maka seluruh tulang rahang bawah akan dipotong dan diganti dengan tulang fibula, skapula, atau panggul. Teknik ini dinamai *segmental mandibulectomy*.

**Maxillectomy** merupakan modalitas pembedahan untuk kanker pada palatum durum. Apabila palatum durum terlibat, seluruh maksila akan diangkat dan digantikan oleh prosthesis. Teknik ini dinamai *maxillectomy* atau *partial maxillectomy*.

**Neck dissection/lymph node dissection** merupakan modalitas pembedahan untuk kanker yang menyebar ke nodus limfe di leher. *Partial or selective neck dissection* merupakan pengangkatan nodus limfe yang jumlahnya sedikit. *Modified radical neck dissection* merupakan pengangkatan hampir seluruh nodus limfe satu sisi di antara rahang bawah dan klavikula disertai beberapa jaringan otot dan saraf. *Radical neck dissection* merupakan pengangkatan seluruh nodus limfe di satu sisi bahkan jaringan otot, saraf, dan pembuluh vena.

### b. Terapi Radiasi<sup>6</sup>

Terapi radiasi merupakan terapi menggunakan sinar X berenergi tinggi. Terapi radiasi dapat berguna sebagai monoterapi (untuk kanker berukuran kecil), terapi kombinasi dengan pembedahan ataupun kemoterapi, *adjuvant therapy* (untuk membunuh sel kanker yang tersisa setelah pembedahan), *neoadjuvant therapy* (untuk mengecilkan ukuran kanker sebelum pembedahan), dan mampu mengurangi keluhan penderita.

**External beam radiation therapy** merupakan modalitas terapi radiasi menggunakan mesin di luar tubuh. Beberapa teknik untuk menentukan terapi radiasi agar lebih akurat

Tabel 3. Modalitas terapi pada stadium KRM<sup>6</sup>

Stadium	Modalitas Terapi
Stadium I dan II	Bibir: <i>Mohs surgery</i> dengan/tanpa bedah rekonstruksi atau terapi radiasi saja
	Rongga Mulut: Reseksi tumor dengan/tanapa adjuvant radiasi/kemo atau terapi radiasi saja
Stadium III dan IVa	Orofaring: Pada lidah bagian belakang, palatum mole, dan tonsil terapi utama adalah terapi radiasi. Pembedahan dengan atau tanpa adjuvant radiasi/kemo dilakukan pada beberapa kasus
	Rongga Mulut: Reseksi tumor termasuk <i>lymph node dissection</i> dengan/tanpa kombinasi radiasi
Stadium IVb	Orofaring: Kombinasi radiasi dan kemoterapi atau radiasi dan <i>cetuximab</i> . Apabila masih terdapat sel kanker pasca-kemoradiasi, diangkat melalui prosedur pembedahan dan <i>lymph node dissection</i>
Stadium IVb	Kemoterapi atau <i>cetuximab</i> atau keduanya. Beberapa kasus diberikan terapi radiasi untuk mengurangi gejala
Rekuren	Bergantung pada lokasi dan ukuran lesi

antara lain 3D-CRT (*three dimensional-conformal radiation therapy*) dan IMRT (*intensity modulated radiation therapy*). Teknik ini menggunakan modalitas MRI dan program khusus untuk menentukan lokasi kanker secara tepat dan menghindari kerusakan jaringan normal.

**Brachytherapy/internal radiation/interstitial radiation** merupakan modalitas terapi radiasi dengan menempatkan material radioaktif secara langsung pada lesi ataupun dekat lesi kanker. Teknik ini jarang digunakan karena radiasi eksternal seperti IMRT mampu memberikan hasil lebih baik.<sup>6</sup>

### c. Kemoterapi<sup>6</sup>

Kemoterapi merupakan modalitas terapi menggunakan obat anti-kanker. Kemoterapi dapat berguna sebagai monoterapi, terapi kombinasi, *adjuvant therapy*, *neoadjuvant therapy*, dan membunuh sel kanker yang telah bermetastasis jauh yang tidak dapat dijangkau oleh pembedahan. Obat yang sering digunakan untuk KRM adalah *cisplatin*, *carboplatin*, *5-fluorouracil* (5-FU), *paclitaxel*, dan *docetaxel*. Kombinasi obat yang sering digunakan untuk terapi KRM adalah *cisplatin/5-FU* dan *cisplatin/5-FU/docetaxel*.<sup>6,20</sup>

### d. Targeted Therapy<sup>6</sup>

Merupakan modalitas terapi obat yang memiliki kerja lebih spesifik dan sedikit efek samping dibandingkan obat kemoterapi. *Cetuximab* merupakan antibodi monoklonal yang memiliki target kerja pada EGFR

(*epidermal growth factor receptor*) yang merupakan protein permukaan sel yang berfungsi untuk pertumbuhan dan pembelahan. Pada KRM dan kanker orofaring EGFR banyak diekspresikan pada permukaan sel. Dengan memblokir EGFR, *cetuximab* mampu menurunkan ataupun memberhentikan pertumbuhan sel kanker. *Cetuximab* dapat dikombinasikan dengan terapi radiasi pada stadium awal, sedangkan pada stadium lanjut *cetuximab* dapat dikombinasikan dengan kemoterapi seperti *cisplatin*.<sup>6</sup>

### e. Paliatif<sup>6</sup>

Modalitas paliatif merupakan modalitas untuk meningkatkan kualitas hidup pasien, bukan untuk menyembuhkan. Nyeri dapat diatasi dengan ibuprofen atau *acetaminophen*, bila perlu dapat dikombinasi dengan morfin. Nutrisi juga harus diperhatikan karena banyak pasien KRM sulit menelan.

### PROGNOSIS

Prognosis tergantung tingkat T N M. Pada karsinoma bibir, *5 year-survival rate* sebesar 93% dengan nodus negatif, 48% dengan nodus positif tanpa metastasis, dan 52% dengan metastasis. Pada karsinoma lidah, *5 year-survival rate* sebesar 78% dengan nodus negatif, 63% dengan nodus positif tanpa metastasis, dan 36% dengan metastasis. Pada karsinoma dasar mulut *5 year-survival rate* sebesar 75% dengan nodus negatif, 38% dengan nodus positif tanpa metastasis, dan 20% dengan metastasis.<sup>6</sup>

### DAFTAR PUSTAKA

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2016.
2. WHO. WHO Report on cancer. 2020
3. WHO-IARC (World Health Organization-International Agency for Research on Cancer). Worldwide cancer statistics. France: IARC; 2012.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30.



5. Maulani RI, Yusuf HY, Noormatany. Hubungan antara kadar interleukin-8 di dalam saliva dan serum darah dengan gradasi karsinoma sel skuamosa rongga mulut sebagai alternatif deteksi dini kanker rongga mulut di Indonesia. *Indonesian Science Technology*; 2011.
6. American Cancer Society. *Oral cavity and oropharyngeal cancer*. Atlanta: American Cancer Society; 2016
7. Andrews E, Seaman WT, Webster-Cyriaque J. Oropharyngeal carcinoma in non-smokers and non-drinkers: A role for HPV. *Oral Oncol.* 2009;45(6):486-91.
8. Chou YE, Hsieh MJ, Hsin CH, Chiang WL, Lai YC, Lee YH, et al. CD44 gene polymorphisms and environmental factors on oral cancer susceptibility in Taiwan. *PLoS ONE* 2014;9(4):e93692.
9. Madani A, Dikshit M, Bhaduri D. Risk for oral cancer associated to smoking, smokeless and oral dip products. *Indian J Public Health* 2012; 56:57-60.
10. Lee CH, Ko AM, Yen CF, Chu KS, Gao YJ, Warnakulasuriya S, et al. Betel-quid dependence and oral potentially malignant disorders in six Asian countries. *Br J Psychiatry.* 2012;201(5):383-91.
11. Anantharaman D, Chabrier A, Gaborieau V, Franceschi S, Herrero R, Rajkumar T, et al. Genetic variants in nicotine addiction and alcohol metabolism genes, oral cancer risk and the propensity to smoke and drink alcohol: A replication study in India. *PLoS ONE* 2014;9(2):e88240.
12. Akhter M, Ali L, Hassan Z, Khan I. Association of human papilloma virus infection and oral squamous cell carcinoma in Bangladesh. *J Health Population and Nutr.* 2013;31(1):65-9.
13. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Riset kesehatan dasar tahun 2013*. Kementerian Kesehatan RI; 2013.
14. LKWidnyani Wulan Laksmi, I Gede Budhi Setiawan S. Menekan angka mortalitas kanker rongga mulut melalui skrining. *J Medika Udayana* 2020;9(02):1-17.
15. Yunita JN. *Profil protein human telomerase reverse transcriptase pada sel galur karsinoma sel skuamosa rongga mulut (KSSRM) dan jaringan mukosa rongga mulut normal [Skripsi]*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia; 2008.
16. Pederson GW. *Buku ajar praktis bedah mulut (oral surgery)*. Jakarta: EGC; 2013 .p. 158-9.
17. Medawati A. Kanker rongga mulut dan permasalahannya. *Insisivia Dental J.* 2013;1:87-90.
18. Laskaris G. *Pocket atlas of oral diseases*. 2nd Ed. New York: Thieme; 2006 .p. 2-5, 54-5.
19. Taufiqurrahman T, Herdini C. Metastasis leher tersembunyi pada karsinoma lidah T1-T2. *J Kes Andalas* 2014;3(3):549-62.
20. Ketabat F, Pundir M, Mohabatpour F, Lobanova L, Koutsopoulos S, Hadjiiski L, et al. Controlled drug delivery systems for oral cancer treatment—current status and future perspectives. *Pharmaceutics* 2019;11(7), 1-29.