

## STUDI PUSTAKA

# Imejing diagnostik kanker oral: prinsip interpretasi pada radiograf dental, CT, CBCT, MRI, dan USG

Rini Widyaningrum\*, Arif Faisal\*\*, M. Mitrayana\*\*\*, Munakhir Mudjosemedi\*, Dewi Agustina\*\*\*\*

\*Departemen Radiologi Dentomaksilofasial, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

\*\*Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

\*\*\*Departemen Fisika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

\*\*\*\*Departemen Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

\*Jl Denta No 1, Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia; e-mail: [rinihapsara@ugm.ac.id](mailto:rinihapsara@ugm.ac.id)

Submisi: 18 Februari 2017; Revisi: 2 Maret 2018; Penerimaan: 2 April 2018

### ABSTRAK

Kanker oral merupakan neoplasma maligna pada bibir dan rongga mulut yang umumnya terlambat terdeteksi, bersifat lokal invasif, bermetastase melalui limfonodi servikal dan mampu menyebar melalui pembuluh darah. Pemeriksaan imejing diagnostik kanker oral umumnya menggunakan radiografi konvensional, *Cone Beam Computed Tomography* (CBCT), *Computed Tomography* (CT), ultrasonografi (USG), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), *Positron Emission Tomography* (PET), *Single-Photon Emission Computed Tomography* (SPECT), dan *bone scintigraphy*. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memaparkan bermacam imejing diagnostik dan prinsip dasar interpretasi kanker oral menggunakan masing-masing modalitas. Pemilihan modalitas imejing pada pemeriksaan kanker oral perlu disesuaikan dengan kondisi klinis pasien, ketersediaan alat, dan biaya. Ketersediaan alat imejing modern di Indonesia masih terbatas, namun pengetahuan mengenai interpretasi gambaran kanker oral menggunakan berbagai modalitas imejing diperlukan oleh dokter gigi. Hasil pemeriksaan imejing diagnostik diperlukan untuk membantu menegakkan diagnosa dan menentukan jenis perawatan yang paling tepat bagi pasien, sehingga kesembuhan dan harapan hidup pasien dapat ditingkatkan.

**Kata kunci:** imejing; interpretasi; kanker oral

### ABSTRACT: *Oral cancer imaging: the principles of interpretation on dental radiograph, CT, CBCT, MRI, and USG.*

*Oral cancer is a malignant neoplasia on the lip and oral cavity. It is generally late-detected, locally invasive, and it has a high propensity for cervical lymph node metastases as well as blood-borne distant metastases. Diagnostic imaging for oral cancer is generally performed using conventional radiography, Cone Beam Computed Tomography (CBCT), Computed Tomography (CT), ultrasonography (USG), Magnetic Resonance Imaging (MRI), Positron Emission Tomography (PET), Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT), and bone scintigraphy. This review provides a general overview of oral cancer imaging and basic principles of interpretation for oral cancer using several imaging modalities. The selection of imaging modalities for oral cancer must be based upon clinical condition, availability of imaging modalities, and cost effectivity. Despite the limited availability of modern imaging modalities in Indonesia, understanding on the major concept of various oral cancer imaging and its interpretation are certainly required by the dentists. Imaging and its interpretation are required to assist the diagnosis and determine the most appropriate treatment plan. Thus, the survival rate can be improved.*

**Keywords:** *imaging; interpretation; oral cancer*

## PENDAHULUAN

Rongga mulut merupakan bagian tubuh yang penting dan merupakan pintu masuk sistem pencernaan. Penyakit yang mengenai rongga mulut mempengaruhi kesehatan umum. Salah satu penyakit yang masih sulit diatasi hingga saat

ini adalah kanker rongga mulut yang dikenal juga dengan istilah kanker oral. Kanker oral merupakan penyakit dengan letalitas tinggi berupa tumor lokal invasif yang bersifat destruktif pada jaringan oro-fasial, bermetastase melalui limfonodi servikal, serta mudah menyebar ke organ tubuh lain, terutama

paru-paru dan liver.<sup>1</sup> Kanker oral meliputi 1-2% dari seluruh kasus kanker pada tubuh.<sup>2</sup> Mayoritas kanker oral (84-97%) merupakan Karsinoma Sel Skuamosa (KSS)<sup>3-5</sup> yang berkembang akibat mutasi keratinosit pada stratum basalis epitel mukosa oral.<sup>3,6-9</sup> Selain berupa KSS, kanker oral ditemukan dalam bentuk tumor glandula saliva, sarkoma pada jaringan lunak dan tulang rahang, melanoma, tumor odontogenik maligna, malignansi limforetikular, serta metastase dari tumor maligna pada bagian tubuh lainnya.<sup>2</sup>

Kanker oral merupakan salah satu isu global di bidang kesehatan yang dikhawatirkan menjadi epidemik dunia pada paruh akhir abad ke-21. Secara global, pada tahun 1980-an kanker oral menempati urutan ke-9 jenis kanker yang paling banyak ditemukan,<sup>1,10,11</sup> namun pada tahun 1990 peringkat kanker oral naik ke urutan 8, dan pada tahun 2008 kanker oral menempati peringkat ke-6 di dunia.<sup>12</sup> Kejadian kanker oral banyak ditemukan di negara berkembang, dengan tingkat insidensi tertinggi di kawasan Asia Selatan dan Asia Tenggara.<sup>10,13-15</sup> Di Indonesia, kanker oral berkisar 3-4% dari seluruh kasus kanker.<sup>16</sup> Perkembangan kanker oral pada tahap awal umumnya asimtomatis dan cenderung diabaikan oleh penderitanya. Mayoritas pasien kanker oral terdiagnosa pada stadium lanjut (stadium III dan IV), sehingga tingkat bertahan hidup selama 5 tahun (*5-years survival rates*) penderita penyakit ini hanya berkisar 50%.<sup>1,17</sup> Kanker oral merupakan jenis kanker dengan *survival rate* terendah<sup>18</sup> di dunia.

Standar baku emas diagnosis kanker oral ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologis pada spesimen hasil biopsi, sedangkan penetapan stadium klinik kanker oral ditentukan berdasarkan hasil pemeriksaan klinis dan imejing diagnostik.<sup>5,19,20</sup> Imejing diagnostik pada kasus kanker oral diperlukan terutama untuk membantu menentukan stadium klinis berdasarkan perluasan tumor primer, metastase pada limfonodi regional, dan sejauh mana metastasenya,<sup>19</sup> serta untuk menentukan jenis perawatan yang paling tepat bagi pasien.<sup>21</sup> Tinjauan pustaka ini ditujukan untuk mengulas berbagai modalitas imejing diagnostik pada kasus kanker oral serta keunggulan dan kekurangan dari masing-masing modalitas imejing.

Lebih lanjut makalah ini akan menekankan pada prinsip dasar interpretasi kanker oral menggunakan berbagai modalitas imejing diagnostik.

## TINJAUAN PUSTAKA

Modalitas imejing atau modalitas pencitraan medis menyajikan gambaran kondisi jaringan di dalam tubuh secara non-invasif dengan menerapkan prinsip interaksi antara jaringan yang dicitrakan dengan sumber pencitraan yang digunakan pada modalitas tersebut. Radiografi sinar X menampilkan citra berdasarkan perbedaan *atenuasi* (pelemahan) sinar X oleh jaringan yang dipapar, ultrasonografi (USG) menyajikan citra berdasarkan perbedaan refleksi dan impedansi akustik jaringan, *Positron Emission Tomography* (PET) menampilkan citra berdasarkan konsentrasi radionukleotida yang diinjeksikan ke dalam tubuh,<sup>22</sup> sedangkan citra *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) terbentuk dari perbedaan sinyal akibat perubahan kondisi atom hidrogen dalam tubuh ketika medan magnet diintervensi menggunakan radio-frekuensi.<sup>23</sup>

Dari sudut pandang radiodiagnostik, citra rongga mulut merupakan area yang 'penuh tantangan' untuk diinterpretasikan.<sup>24</sup> Interpretasi radiografi kondisi patologi dalam rongga mulut memerlukan pengetahuan mengenai jaringan keras dan jaringan lunak oral, struktur kelenjar, relasi tulang, radioanatomi, patologi, serta pengetahuan mengenai alur penyebaran penyakit di area oral dan maksilofasial. Citra rongga mulut seringkali mengalami keterbatasan akibat superimposisi dengan artefak tumpatan amalgam ataupun benda asing lain yang terletak di area intraoral maupun ekstraoral, serta superimposisi dengan gambaran mukosa pada sisi kontralateral. Dewasa ini modalitas imejing tidak terbatas pada penggunaan sinar X pada *plain radiography* (radiografi konvensional/datar/polos), *Cone Beam Computed Tomography* (CBCT), maupun *Computed Tomography* (CT). Selain menggunakan modalitas-modalitas sinar X, kondisi anatomi dan fisiologi tubuh juga dapat dicitrakan menggunakan teknologi USG, MRI,<sup>24</sup> PET,<sup>25</sup> *single-photon emission computed tomography* (SPECT), dan *bone scintigraphy*.<sup>20</sup> Setiap modalitas imejing memiliki keterbatasan dalam mencitrakan kondisi

pasien, sehingga dapat dipergunakan secara tunggal maupun dikombinasikan satu sama lain untuk mendapatkan informasi yang akurat mengenai kondisi patologi pada rongga mulut. Hingga saat ini belum ada modalitas imejing tertentu yang ideal untuk pemeriksaan tumor,<sup>22,26</sup> sehingga pemeriksaan tumor dan kanker yang melibatkan mukosa oral memerlukan pendekatan imejing multimodalitas. Pemeriksaan imejing diperlukan untuk membantu menentukan ukuran, lokasi, perluasan lesi, serta invasi tumor ke jaringan sekitarnya. Pemeriksaan imejing menyajikan informasi kondisi biologis dan komposisi fisis lesi oral. Meskipun karakteristik citra tumor kadang non-spesifik, namun perpaduan temuan imejing dengan riwayat klinis pasien pada beberapa kasus tumor oral dapat digunakan untuk menentukan diagnosis diferensial, bahkan dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis akhir.<sup>26,27</sup> Selain itu, imejing diperlukan oleh klinisi untuk menentukan stadium klinis, menentukan area yang paling tepat pada prosedur biopsi, dan membantu menentukan jenis perawatan yang paling tepat bagi pasien.<sup>28</sup> Kemampuan radiolog mendeteksi kanker oral dan menentukan tingkat metastase kanker oral pada limfonodi servikalis sangat penting, karena diagnosis yang tepat akan menentukan jenis terapi yang paling efektif bagi pasien, yang selanjutnya dapat meningkatkan prognosis dan *survival rate* penderitanya.<sup>29</sup> Berikut paparan mengenai beberapa modalitas imejing yang sering digunakan pada pemeriksaan kanker oral disertai dengan prinsip interpretasi radiografinya.

### Modalitas Imejing Sinar X

Teknologi imejing sinar X yang banyak dipergunakan pada praktek dokter gigi berupa radiografi konvensional (terdiri dari teknik intraoral dan ekstraoral), *CT scan*, dan CBCT. Radiografi sinar X dapat mencitrakan kondisi jaringan keras dengan baik, namun kurang ideal untuk mencitrakan kondisi jaringan lunak. Teknologi USG, MRI, PET maupun SPECT mampu mencitrakan kondisi jaringan lunak dengan baik. Namun demikian pemeriksaan menggunakan modalitas tersebut memerlukan biaya tinggi. Di sisi lain modalitas tersebut belum banyak tersedia di negara berkembang,<sup>29</sup> termasuk

di Indonesia. Pemeriksaan menggunakan modalitas sinar X menghasilkan citra radiolusen (hitam) dan radiopak (putih) pada radiograf (atau yang dikenal juga dengan istilah foto rontgen). Saat ini telah dikenal teknologi radiografi digital, dimana citra radiograf dapat juga diamati menggunakan monitor komputer, ditransfer menggunakan jaringan komputer dan internet, serta dapat dicetak menggunakan kertas atau media lainnya.<sup>23</sup>

Radiografi konvensional memiliki keterbatasan dalam merekam objek 3 dimensi (3D) menjadi citra 2 dimensi (2D),<sup>30</sup> sehingga citra radiograf konvensional umumnya mengalami perbesaran citra (magnifikasi), distorsi, dan superimposisi yang dapat menimbulkan kekeliruan interpretasi.<sup>31,32</sup> Untuk mendapatkan akurasi citra diagnostik yang lebih baik, saat ini telah dikembangkan teknologi radiografi 3D berupa pemeriksaan CT, CBCT, dan MRI.<sup>33</sup> Selain menghasilkan radiograf, teknologi radiografi 3D juga mampu menghasilkan tomograf, yaitu citra yang menggambarkan kondisi objek pada penampang (*section*) atau potongan (*slice*) tertentu.<sup>34</sup> Aplikasi radiografi 3D di bidang kedokteran gigi dipicu oleh perkembangan implan gigi. Pemasangan implant gigi memerlukan informasi yang akurat mengenai kondisi tulang rahang dari sisi buko-lingual.<sup>35</sup> Informasi struktur anatomi dari aspek buko-lingual dan labio-lingual tersebut diperoleh dengan mengamati tomograf aksial yang tegak lurus dengan aksis gigi geligi.<sup>36</sup> Hal tersebut tidak didapatkan pada pemeriksaan radiografi panoramik ataupun radiografi intraoral. Radiografi panoramik masih merupakan pilihan utama pada pemeriksaan tumor di area oral dan maksilofasial, meskipun gambaran radiograf panoramik memiliki keterbatasan informasi hanya secara 2D. Radiografi panoramik relatif murah serta modalitasnya banyak tersedia, sedangkan ketersediaan alat CT ataupun CBCT bagi praktisi kedokteran gigi masih terbatas, terutama di negara berkembang.<sup>37,38</sup>

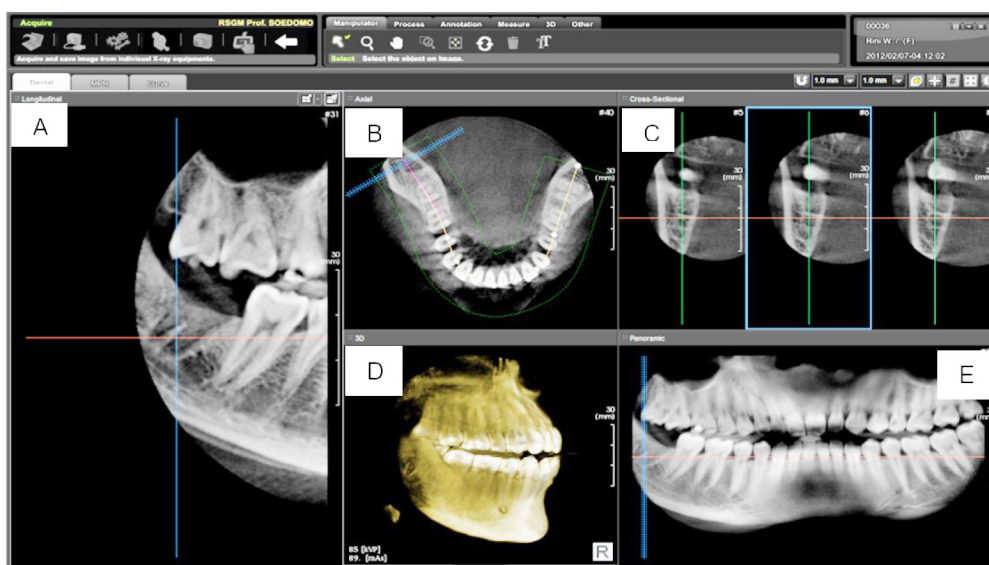
Teknologi CT diterapkan pada praktek kedokteran gigi sejak tahun 1990-an. Terkait dengan paparan radiasi yang relatif tinggi, maka penggunaan CT pada praktek kedokteran gigi mulai digantikan oleh teknologi *cone beam computed tomography* (CBCT).<sup>31</sup> Mesin CBCT

berukuran lebih kecil dan lebih murah dibandingkan dengan mesin CT konvensional.<sup>33</sup> Radiografi CBCT merupakan teknik pencitraan digital yang menggunakan paparan sinar X berbentuk kerucut untuk memperoleh informasi objek dalam bentuk citra 3 dimensi.<sup>39</sup> Bentuk dan ukuran mesin CBCT mirip dengan mesin panoramik.<sup>33</sup> Sumber radiasi dan detektor mesin CBCT berputar mengelilingi kepala pasien menyerupai radiografi panoramik untuk menangkap citra objek pada *field of view* (FOV). Data yang didapat pada pemeriksaan CBCT diolah menggunakan perangkat lunak, sehingga klinisi dapat mengamati kondisi pasien secara 3 dimensi. Dengan menggunakan CBCT, klinisi juga mendapatkan informasi kondisi pasien pada tomograf aksial, koronal, sagital,<sup>39</sup> *cross sectional*, maupun longitudinal (Gambar 1).

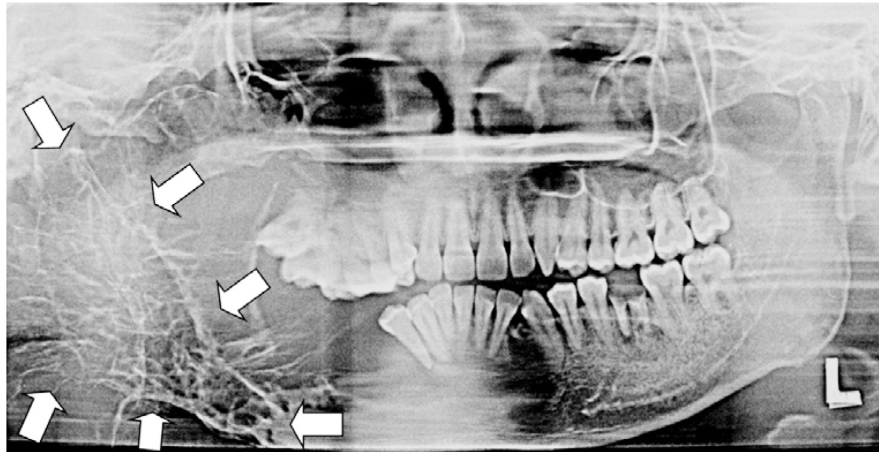
Pemeriksaan imejing tumor dan kanker oral umumnya diawali dengan pemeriksaan radiografi konvensional, terutama pada kasus masa jaringan lunak yang letaknya superfisial.<sup>26</sup> Radiografi konvensional yang paling banyak dipergunakan untuk mencitrakan tumor dan kanker oral adalah radiografi intraoral dan radiografi panoramik (*orthopantomography*/OPG).<sup>40</sup> Meskipun citra radiograf konvensional mengalami superimposisi dengan struktur anatomi sekitarnya, radiograf panoramik dan radiograf intraoral (periapikal

maupun oklusal) cukup efektif digunakan untuk mengkonfirmasi invasi kanker yang berukuran relatif kecil pada tulang rahang. Radiografi konvensional kurang ideal untuk mengkonfirmasi perluasan tumor berukuran besar yang disertai dengan keterlibatan jaringan lunak disekitarnya.

Secara umum, lesi maligna pada radiograf dapat dibedakan dengan lesi benigna dari gambaran tepi lesinya. Tepi lesi yang berbatas jelas dan tegas (*well defined*) umumnya merupakan lesi benigna, sedangkan lesi yang berbatas tidak jelas (*ill defined*) menunjukkan potensi malignansi. Batas lesi yang jelas dapat berbentuk *punched-out* (menyerupai lubang perforasi), tepi lesi terkortifikasi (berupa area radiopak tipis) pada kista atau tumor benigna yang berkembang secara lambat, tepi sklerotik (berupa area radiopak meluas dengan lebar yang tidak merata), serta tepi radiolusen pada tumor yang dikelilingi kapsul jaringan lunak (odontoma dan sementoma). Lesi maligna umumnya berkembang sangat cepat dan destruktif. Secara radiografis, lesi maligna menunjukkan tepi tidak tegas dan invasif berupa area radiolusen yang meluas ke arah tulang trabekula yang sehat dengan pola *finger-like* atau *bay-type*. Osteosarkoma dan metastase kanker pada area orofasial dapat menstimulasi pembentukan spikula-spikula tipis pada tulang yang tampak sebagai gambaran *hair-on-end* atau

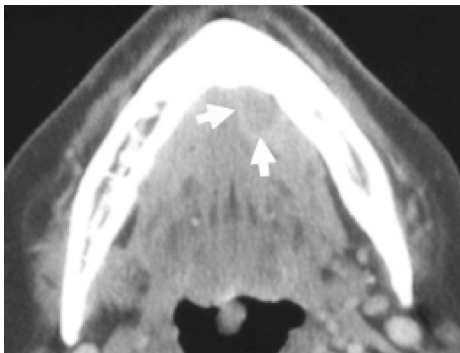


**Gambar 1.** Citra CBCT menunjukkan anatomi normal soket gigi 48 pada penampang longitudinal (A), potongan aksial (B) dan *cross sectional* (C), serta dilengkapi dengan rekonstruksi citra 3D (D) dan citra *panoramic view* (E) (Sumber: RSGM Prof Soedomo FKG UGM)



**Gambar 2.** Lesi maligna pada area ramus mandibula dekstra yang tampak pada radiograf panoramik. Lesi menunjukkan gambaran *sunburst* dengan tepi tidak tegas dan invasif kearah trabekula tulang yang sehat, disertai ekspansi dan kerusakan tulang kortikal pada sisi lateral (Sumber: RSGM Prof Soedomo FKG UGM)

*sunburst* seperti tampak pada Gambar 2. Selain itu, lesi maligna dapat pula berupa gambaran *onion skin-like* yang menunjukkan reaksi periosteal yang disertai dengan inflamasi.<sup>23</sup>



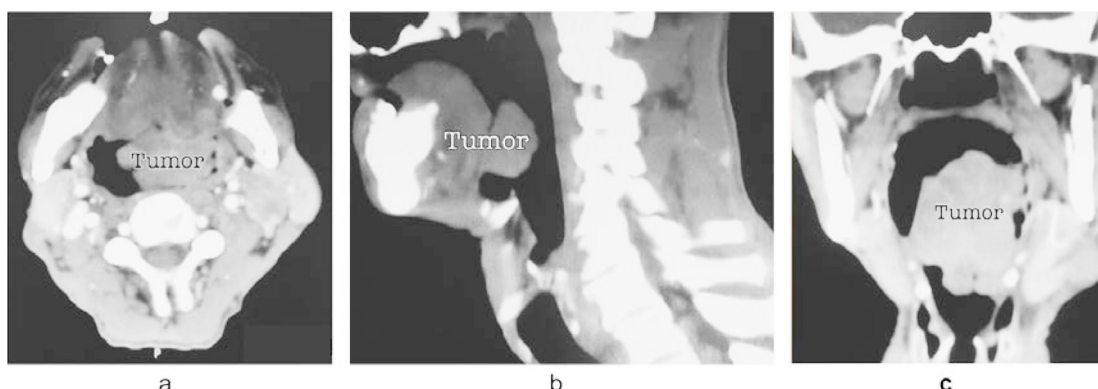
**Gambar 3.** Citra aksial pada *contrast-enhanced CT* (CECT) yang menunjukkan gambaran KSS pada dasar mulut. Lesi KSS tampak sebagai masa dengan *peripheral enhancement* yang ditunjukkan dengan tanda panah<sup>41</sup>

Karsinoma sel skuamosa (KSS) merupakan tumor ganas rongga mulut yang berkembang dari epitel terluar mukosa oral. Secara umum, KSS menunjukkan invasi dari superfisial ke arah tulang mandibula. Seperti lesi maligna pada umumnya, KSS menunjukkan tepi lesi yang tidak jelas, namun pada beberapa kasus KSS juga ditemukan sebagai lesi dengan batas tegas (*well defined*). Menurut Rumboldt dkk. (2006),<sup>41</sup> gambaran KSS pada *contrast-enhanced CT* (CECT) tampak sebagai masa jaringan lunak oral yang tampak berbeda

dengan jaringan sehat disekitarnya (Gambar 3 dan Gambar 4). Lesi KSS berkembang progresif dan destruktif pada tulang alveolar, sehingga gambaran radiografi gigi yang terlibat lesi KSS sering tampak ‘mengapung’ (*floating teeth*) di atas masa jaringan lunak tumor yang radiolusen.<sup>23</sup>

Citra *CT scan* merepresentasikan kepadatan jaringan yang dicitrakan. Tingkat kecerahan citra *CT scan* sebanding dengan tingkat atenuasi sinar X dan dinyatakan dengan *CT number* yang dikenal juga dengan istilah *Hounsfield Units* (HU). Rentang *CT number* antara -1000 (yang ditunjukkan oleh citra gas/udara) sampai dengan +1000 HU (pada citra tulang kortikal), sedangkan material yang memiliki HU dengan nilai 0 adalah air. Representasi pada *CT scan*, udara tampak sangat hipodens (hitam), sedangkan tulang tampak hiperdens (putih) karena memiliki *CT number* +150 hingga +1000. Mata manusia hanya mampu membedakan tingkat keabuan hingga 40 macam, sehingga *CT number* sangat bermanfaat untuk menentukan jenis jaringan yang tampak pada *CT scan*.<sup>23</sup>

Lesi-lesi pre-malignansi dan kondisi displasia dalam rongga mulut umumnya sangat superfisial dan tidak terdeteksi pada pemeriksaan imejing diagnostik.<sup>41</sup> Keakuratan imejing diagnostik tumor dan kanker pada CBCT ditentukan oleh resolusi spasial mesin CBCT yang dipergunakan untuk mencitrakan pasien. Mesin CBCT dengan resolusi yang rendah memiliki keterbatasan untuk



**Gambar 4.** Gambaran tumor lidah pada CT scan. Pada tomograf potongan aksial (a) massa tumor tampak hiperdens mengisi rongga mulut bagian belakang. Pada potongan sagital (b) dan potongan koronal (c), masa tumor tampak melekat pada pangkal lidah, bentuk tidak teratur, dengan ukuran cukup besar (Sumber: RS UGM).

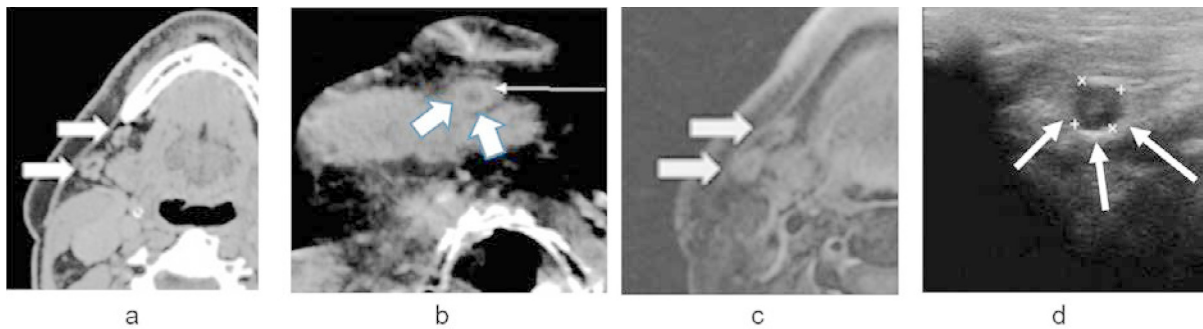
mencitrakan tumor dengan ukuran kecil. Selain itu, artefak tumpatan gigi pada citra CBCT dan CT dapat bersuperimposisi dengan tulang alveolar, sehingga mengganggu interpretasi kanker yang berinfiltrasi pada tulang alveolar. Gambaran kanker mukosa oral yang invasif ke tulang rahang pada CBCT juga sulit dibedakan dengan erosi lokal akibat penyakit periodontal,<sup>42</sup> namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa akurasi CBCT untuk mencitrakan tumor jaringan lunak setara dengan CT, MRI, maupun *bone scintigraphy*.<sup>42</sup> Keunggulan CBCT lainnya adalah paparan radiasi dan biayanya lebih rendah dibandingkan dengan pemeriksaan CT,<sup>40</sup> serta operasional alatnya lebih mudah.<sup>42</sup>

### **Magnetic Resonance Imaging (MRI)**

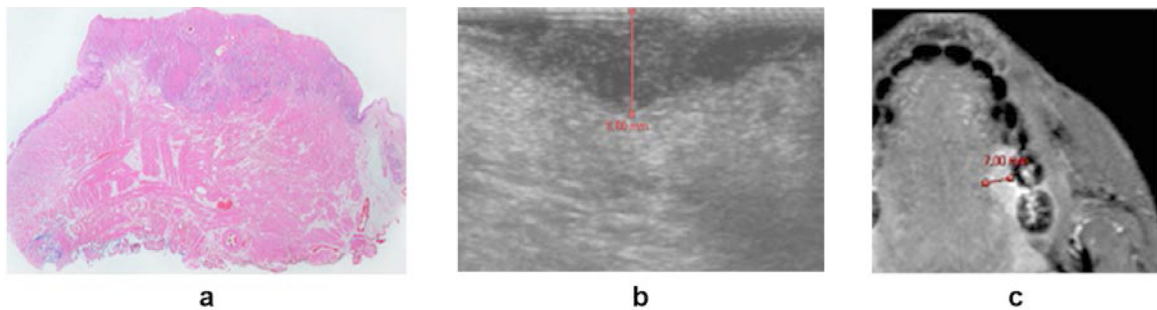
Pemeriksaan medis menggunakan MRI dimulai pada tahun 1980-an.<sup>23</sup> Keunggulan utama MRI antara lain tidak menggunakan radiasi pengion serta sangat baik dalam menyajikan citra jaringan lunak.<sup>19,34</sup> Prinsip kerja MRI adalah dengan memanfaatkan perubahan arah proton suatu partikel inti atom dengan muatan positif dalam medan magnet. Atom paling sederhana dalam tubuh adalah hidrogen, yang memiliki 1 proton dalam intinya dan 1 elektron pada orbitnya. Sinyal yang dihasilkan dari proton hidrogen tersebut yang dimanfaatkan untuk membentuk citra MRI. Citra MRI menyerupai tomograf pada CT,<sup>34</sup> namun cara menginterpretasikan citra MRI berbeda dengan radiograf ataupun tomograf pada CT dan CBCT. Pemeriksaan MRI umumnya menggunakan beberapa sekuen untuk mendapatkan citra yang menyajikan informasi mengenai kondisi tubuh.

Jaringan dengan kandungan lemak tinggi pada sekuen *T1-weighted* tampak terang (*hyperintense*), sedangkan jaringan dengan kandungan air tinggi tampak gelap (*hypointense*). Citra *T1-weighted* umumnya dipergunakan untuk mengetahui kondisi anatomi tubuh.<sup>23</sup> Sekuen lain pada MRI berupa *T2-weighted*. Pada citra *T2-weighted*, jaringan dengan kandungan air tinggi tampak *hyperintense*, dan jaringan dengan kandungan lemak tinggi tampak *hypointense*. Citra *T2-weighted* umumnya dipergunakan untuk mengidentifikasi kondisi patologi. Jaringan patologi umumnya disertai inflamasi dengan kandungan air lebih banyak dibandingkan dengan jaringan sehat di sekitarnya, sehingga tampak *hypointense* pada citra *T1-weighted*, namun tampak *hyperintense* pada citra *T2-weighted*.<sup>23</sup>

Gambaran tumor pada MRI sangat variatif, tergantung jenis sekuen yang digunakan. Pengamatan menggunakan beberapa sekuen MRI bertujuan untuk membedakan jaringan yang mengalami malignansi dengan jaringan di sekitarnya yang sehat. Nekrosis tumor dengan kandungan air yang tinggi akan tampak *hypointense* pada citra *T1-weighted* dan tampak *hyperintense* pada citra *T2-weighted*.<sup>42</sup> Secara umum, tumor jaringan lunak tampak *isointense* (menunjukkan sinyal yang sama) dengan jaringan sehat pada citra *T1-weighted* dan tampak *isointense* atau *hyperintense* pada citra *T2-weighted*. Untuk memperjelas area tumor jaringan lunak pada citra MRI, umumnya digunakan media kontras gadolinium. Penggunaan media kontras memberikan informasi yang lebih akurat mengenai



**Gambar 5.** Metastase kanker oral disertai nekrosis sentral pada limfonodi servikal yang tidak terdeteksi secara klinis tetapi tampak jelas berbentuk membulat dengan tepi hiperdens dan hipodensitas di tengah lesi pada citra *contrast enhanced CT* (a) dan *CT scan* (b). Hasil pemeriksaan MRI (c) menunjukkan gambaran limfonodi berbentuk membulat dengan struktur internal *hypointense*, sedangkan pada sonogram (d) limfonodi submentalis tampak *hypoechoic* di bagian tengah disertai distorsi hilum.<sup>29,44</sup>



**Gambar 6.** Hasil pemeriksaan histopatologis tumor lidah (a), gambaran ketebalan tumor lidah dari pasien yang sama pada citra USG (b) dan MRI (c)<sup>45</sup>

kondisi tumor jaringan lunak, namun media kontras merupakan kontra indikasi bagi pasien yang mengalami gangguan fungsi ginjal.<sup>42</sup>

Tulang tampak *hypointense* pada citra MRI dengan T1- maupun T2-*weighted*. Apabila gambaran *hypointense* pada area kortek tulang sudah tidak tampak pada area yang berdekatan dengan lokasi tumor jaringan lunak, maka tumor tersebut telah berkembang secara invasif ke area tulang kortikal. Metastase dan perkembangan tumor pada area tulang trabekula menunjukkan gambaran *hypointense* pada T1 yang diikuti dengan gambaran *hyperintense* pada T2, atau tampak sebagai peningkatan konsentrasi media kontras pada area tersebut.<sup>42</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemeriksaan MRI lebih unggul dalam mencitrakan tumor jaringan lunak dibandingkan dengan CT, CBCT, dan USG.<sup>26,43</sup> Pemeriksaan MRI dan CECT merupakan metode imejing yang paling sering digunakan untuk memastikan ada tidaknya penyebaran kanker oral pada limfonodi servikal,

sedangkan CBCT tidak dapat digunakan untuk pemeriksaan tersebut.<sup>29,42</sup>

Metastase kanker oral pada limfonodi servikal ditunjukkan dengan perubahan ukuran, bentuk, densitas, perluasan tumor hingga area ekstrakapsular, serta abnormalitas struktur internal nodus limfatikus yang menunjukkan nekrosis internal. Gambaran metastase kanker oral pada nodus limfatikus servikal dapat diamati dengan baik menggunakan CECT, MRI, maupun USG (Gambar 5). Namun pada kondisi karsinoma sel skuamosa dengan diferensiasi rendah, metastase pada limfonodi masih sulit terdeteksi menggunakan CECT karena belum menunjukkan gambaran nekrosis sentral dalam nodus limfatikus.<sup>29</sup>

Modalitas MRI juga dapat digunakan untuk menentukan kedalaman atau ketebalan kanker lidah (Gambar 6c), namun MRI tidak dapat mendeteksi kanker lidah dengan ketebalan kurang dari 5,0 mm. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa ketebalan kanker lidah berkorelasi positif dengan resiko metastase limfonodi servikal<sup>43,45</sup> dan resiko

rekurensi tumor primer.<sup>43</sup> Semakin tebal tumor primer pada lidah, maka semakin tinggi resiko ditemukannya metastase pada limfonodi servikalis.<sup>43,45</sup> Tumor dengan ketebalan dibawah 3 mm memiliki insidensi rekurensi lokal-regional yang rendah dan tingkat kesembuhan pada kondisi tersebut masih sangat baik. Sebaliknya, tumor dengan ketebalan lebih dari 9 mm memiliki probabilitas rekurensi sebesar 24%, dan tingkat bertahan hidup selama 5 tahun pada kondisi tersebut hanya 66%.<sup>41</sup>

Modalitas MRI tidak menggunakan radiasi pengion dan tidak berpotensi merusak sel-sel tubuh,<sup>19</sup> namun pasien yang memiliki implan logam dan penderita klaustrofobia tidak dapat menjalani pemeriksaan MRI. Disamping itu, gerakan pasien saat pemeriksaan MRI akan menghasilkan artefak yang mengganggu proses interpretasi.<sup>42</sup>

### Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi merupakan prosedur pemeriksaan dengan menggunakan gelombang suara frekuensi tinggi (ultrasonik) yang dirambatkan masuk ke dalam tubuh sehingga gelombang ultrasonik tersebut memantul dan menghasilkan *echo* setelah menumbuk organ internal tubuh. Pola *echo* sinyal ultrasonik tersebut ditangkap oleh *transducer* dan dipergunakan untuk membentuk citra jaringan tubuh yang tampak pada monitor dan dikenal dengan istilah sonogram.<sup>46</sup>

USG merupakan pemeriksaan radiografi non pengion yang aman dan tidak menghasilkan radiasi, sehingga pemeriksaan USG dapat dilakukan secara berulang sesuai kebutuhan diagnostik, tanpa memberikan efek samping bagi pasien. Disamping itu, pemeriksaan USG pada rongga mulut bersifat non-invasif, biayanya relatif terjangkau,<sup>26</sup> serta citranya tidak terpengaruh oleh artefak metal yang berasal dari restorasi gigi.<sup>46</sup> Namun demikian radiolog kedokteran gigi belum banyak yang terampil menggunakan USG pada pemeriksaan penyakit oral,<sup>46</sup> khususnya di Indonesia.

Sebagaimana MRI, pemeriksaan USG juga dapat mencitrakan kondisi jaringan lunak rongga mulut dengan baik.<sup>46</sup> Ultrasonografi sangat tepat dipergunakan pada pemeriksaan triase dan *screening* tumor jaringan lunak.<sup>26</sup> Sonogram dapat

digunakan untuk memperoleh informasi mengenai jenis tumor (solid atau kistik), ukuran, jumlah, vaskularitas (menggunakan USG *color* atau *power Doppler*), lokasi, serta hubungan anatomis tumor mukosa oral dengan struktur di sekitar tumor. Hasil pemeriksaan USG tersebut selanjutnya dapat digunakan sebagai pertimbangan apakah pasien memerlukan biopsi atau pemeriksaan imejing diagnostik lain untuk mendapatkan informasi yang lebih detail mengenai kondisi patologi pasien.

Ultrasonografi intraoral dapat digunakan untuk mengukur kedalaman atau ketebalan kanker pada lidah<sup>45,46</sup> (Gambar 6) yang berkaitan dengan resiko metastase dan rekurensi kanker lidah.<sup>43,45</sup> Modalitas USG juga dapat dipergunakan untuk pemeriksaan limfonodi servikal, lesi subkutan, tumor benigna maupun maligna,<sup>46</sup> serta pemeriksaan glandula dan duktus salivarius.<sup>47</sup> Meskipun citra USG memiliki resolusi tinggi, namun USG memiliki kontras yang rendah sehingga kurang jelas untuk menggambarkan tepian mekanis dari objek yang dicitrakan.<sup>48</sup>

Kanker pada lidah dan mukosa bukal tampak *hypoechoic* (gelap) pada citra USG, tumor benigna berupa ameloblastoma pada tulang rahang akan tampak sebagai lesi *hyperechoic* (terang), sedangkan tumor benigna berupa *fibrous dysplasia* pada tulang rahang akan menunjukkan pola *echo* yang heterogen.<sup>46</sup> Penderita KSS yang secara klinis menunjukkan adanya ulkus superfisial pada gingivobukal sebaiknya langsung diperiksa menggunakan USG untuk memastikan ada tidaknya metastase pada limfonodi servikal.<sup>49</sup> Kondisi metastase pada limfonodi servikalis pada sonogram umumnya menunjukkan diameter  $\geq 10$  mm, namun demikian ukuran lesi tanpa didukung oleh tanda-tanda lain tidak dapat digunakan sebagai penentu adanya metastase. Nodus limfatikus yang mengalami metastase menunjukkan hipoechogenitas sentral, distorsi pada hilum, perluasan ekstrakapsular dengan gambaran nekrosis dengan tepi ireguler.<sup>44</sup> Deteksi metastase kanker oral pada limfonodi servikal menggunakan USG menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan pemeriksaan palpasi.<sup>50</sup> Apabila dibandingkan dengan hasil pemeriksaan



histopatologis, deteksi metastase pada limfonodi servikalis menggunakan USG menunjukkan nilai diagnostik cukup baik, dengan sensitivitas 86% dan spesifisitas 73%.<sup>51</sup> Pemeriksaan lesi intraoral menggunakan USG memerlukan *probe* khusus yang terbuat dari *transducer* linier berfrekuensi tinggi (*high resolution linear transducer*) dengan frekuensi 7-18 MHz<sup>26,44</sup> untuk menghasilkan citra dengan resolusi tinggi,<sup>45,47</sup> meskipun frekuensi yang digunakan pada probe USG intraoral tetap lebih rendah dibandingkan dengan USG konvensional.<sup>47</sup> Malignansi pada jaringan lunak umumnya berukuran >5 cm, berkembang dengan cepat (*rapid growth*), lokasinya dalam, dan menunjukkan gambaran vaskularisasi tipe *chaotic* pada USG Doppler. Meskipun prosedur USG relatif mudah dan nyaman bagi pasien, namun interpretasi citra USG sangat dipengaruhi oleh kemampuan dan pengalaman radiolog.<sup>26</sup> Di Indonesia, pemeriksaan USG belum banyak dipergunakan pada praktek kedokteran gigi.

## PEMBAHASAN

Dari berbagai teknik imejing yang saat ini tersedia, MRI dan CECT merupakan metode yang paling banyak dipergunakan untuk menentukan stadium kanker di area leher dan kepala, sekaligus untuk menetapkan rencana perawatan yang paling tepat bagi pasien. Metode MRI dan CECT dapat digunakan untuk memperoleh informasi mengenai luas tumor primer, infiltrasi kanker pada pembuluh darah, dan metastase pada limfonodi.<sup>41,52</sup> Jika dibandingkan dengan teknik imejing diagnostik lainnya, CECT dan MRI lebih unggul untuk memvisualisasikan jaringan lunak.<sup>41,49,52</sup> Dibandingkan dengan CECT, MRI memiliki keunggulan karena tidak menghasilkan radiasi apapun bagi pasien, sehingga prosedur pemeriksaan MRI lebih aman dari segi biologis.<sup>52</sup>

Dari segi waktu pemeriksaan, prosedur MRI lebih lama jika dibandingkan dengan CT ataupun modalitas imejing lainnya.<sup>41</sup> Menurut Law dkk. (2011),<sup>47</sup> akuisisi citra CT paling cepat dibandingkan teknik radiografi lainnya, sehingga CT sering dipergunakan sebagai modalitas yang pertama kali digunakan pada pemeriksaan tumor dan kanker. Modalitas CT maupun MRI belum banyak tersedia di

Indonesia, sehingga pemeriksaan pertama terhadap kecurigaan kanker oral di Indonesia masih didominasi dengan penggunaan radiografi konvensional dan CBCT. Setiap modalitas imejing memiliki sejumlah keunggulan dan kelemahan. Modalitas imejing sinar X berupa radiografi konvensional, CT, CBCT dan PET memiliki keterbatasan akumulasi radiasi pengion yang membahayakan tubuh manusia, sehingga penggunaannya harus memenuhi prinsip proteksi radiasi.<sup>53,54</sup> Modalitas pencitraan MRI dan USG tidak menghasilkan radiasi pengion dan tidak merusak sel, namun demikian MRI memerlukan medan magnet yang sangat kuat karena prinsip kerjanya menggunakan resonansi magnetik, oleh karena itu peralatan medis yang dipergunakan oleh pasien pada pemeriksaan MRI harus terbuat dari bahan yang tidak berinteraksi dengan medan magnet.<sup>53</sup> Benda-benda logam atau material lain yang dapat berinteraksi dengan medan magnet harus dijauhkan dari ruang pemeriksaan MRI karena dapat membahayakan pasien dan operator. Pemeriksaan CT sangat sensitif mendeteksi invasi kanker oral pada tulang kortikal, sedangkan MRI lebih unggul untuk evaluasi invasi pada sumsum tulang dan deteksi keterlibatan perineural.<sup>41,47,49</sup> Korteks tulang memiliki sifat hiperatenuatif, sehingga gambaran invasi kanker pada tulang kortikal akan tampak sebagai gambaran erosi atau diskontinuitas tepian tulang, yang tampak sangat jelas dan mudah diamati pada citra CT<sup>41</sup> maupun radiograf konvensional.

Mayoritas kanker oral merupakan karsinoma sel skuamosa yang berkembang dari mutasi keratinosit.<sup>8</sup> Keratinosit terletak pada epitel mukosa oral, sehingga kanker oral umumnya berkembang dari arah superfisial dan menyebar ke jaringan-jaringan di bawahnya. Kanker oral banyak ditemukan pada area gingivobukal rahang bawah (dikenal sebagai '*Indian oral cancer*' yang terkait dengan kebiasaan mengunyah tembakau), area trigonum retromolar, lidah, dan dasar mulut.<sup>47,49</sup> Kanker oral yang berlokasi di dasar mulut sulit diperiksa menggunakan CT karena sering kali mengalami superimposisi dengan tulang mandibula di bawahnya yang *hiperdense*. Sama halnya dengan CT, kanker tampak *isointense* dengan dasar

mulut dan muskulus lidah pada citra *T1-weighted*, sehingga sulit terdeteksi menggunakan MRI.<sup>41</sup> Jalur penyebaran kanker oral perlu diketahui oleh radiolog. Kanker oral memiliki kecenderungan menyebar hingga submukosa dengan invasi secara langsung ke struktur-struktur di bawahnya, menyebar melalui perineural, maupun metastase melalui limfonodi.<sup>47</sup> Kanker di trigonum retromolar umumnya berupa tumor primer ataupun tumor sekunder yang berasal dari tonsil dan dasar lidah. Kanker oral di trigonum retromolar bersifat invasif ke arah mandibula, nervus alveolaris inferior, dan dapat menyebar ke posterior melalui raphae pterygomandibular. Tumor yang telah mencapai raphae pterygomandibular selanjutnya akan menyebar dengan arah multipel menuju *buccal space* dan orofaring.<sup>47</sup>

Penetapan stadium kanker oral mengikuti sistem TNM, mengacu pada Tabel 1. Radiolog terutama radiolog kedokteran gigi harus mampu mendeteksi stadium T dan N pada kasus kanker oral, agar dapat memberikan informasi yang tepat bagi klinisi.<sup>9,29,42,49</sup> Prognosis dan rencana perawatan

kanker oral ditentukan berdasarkan stadiumnya. Kanker oral stadium awal (stadium I dan II (T1-T2, N0)) umumnya dirawat dengan salah satu tindakan berupa pembedahan atau radioterapi pada tumor primer, sedangkan perawatan kanker oral pada stadium lanjut (stadium III dan IV) berupa kombinasi tindakan bedah, radioterapi, dan kemoterapi pada tumor primer dan metastasenya di leher.<sup>49</sup> Imejing berperan penting untuk menentukan karakter dan stadium tumor jaringan lunak di area leher dan kepala. Pemeriksaan klinis tanpa ditunjang dengan pemeriksaan imejing tidak dapat digunakan untuk memastikan ada tidaknya metastase di limfonodi servikal. Pasien yang tidak menunjukkan adanya metastase limfonodi servikal pada pemeriksaan klinis (N0), setelah menjalani pemeriksaan histopatologis dan pemeriksaan imejing justru sering menunjukkan adanya metastase pada organ tersebut (N1).<sup>29</sup>

Gambaran metastase kanker pada limfonodi servikal sangat penting pada penetapan stadium kanker oral. Limfonodi berukuran 5 mm dengan

**Tabel 1.** Klasifikasi TNM berdasarkan *The 7<sup>th</sup> edition of AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2010* dan modifikasi IARC (*International Agency for Research on Cancer*)<sup>9,49</sup>

<b>Tumor (Stadium T)</b>	<b>Nodus Limfatikus (Stadium N)</b>	<b>Metastase (Stadium M)</b>
TX – tumor primer tidak dapat ditentukan	NX – tidak dapat ditentukan	M0 – tidak ada metastase
T0 – tidak ada tumor primer	N0 – tidak ada metastase pada limfonodi	M1 – ada metastase
Tis – <i>carcinoma in situ</i>	N1 – limfonodi ipsilateral tunggal, <3 cm	
T1 - ≤2 cm (dimensi terbesarnya)	N2a – limfonodi ipsilateral tunggal, 3-6 cm	
T2 – 2 sd 4 cm (dimensi terbesarnya)	N2b – limfonodi ipsilateral multipel, ≤6 cm	
T3 - >4 cm (dimensi terbesarnya)	N2c – limfonodi bilateral atau kontralateral, ≤6 cm	
T4a – Tahap lanjut moderat: Rongga mulut – invasi tulang kortikal, otot lidah, sinus maksilaris, dan/atau kulit wajah	N3 – limfonodi >6 cm	
Bibir – invasi ke tulang kortikal, nervus alveolaris inferior, dasar mulut, dan kulit hidung/wajah		
T4b – tahap sangat lanjut: Keterlibatan <i>masticator space</i> , basis kranii, arteri karotid interna		
<b>Penetapan Stadium Klinis</b>		
<b>0</b>	Tis	N0
<b>I</b>	T1	N0
<b>II</b>	T2	N0
<b>III</b>	T3, T2 atau T1	N1
<b>IV A</b>	T4a	N0 atau N1
	T1, T2 atau T3	N2
<b>IV B</b>	T pada semua stadium	N3
	T4b	N pada semua stadium
<b>IV C</b>	T pada semua stadium	N pada semua stadium

gambaran nekrosis sentral dapat dipastikan sebagai kondisi metastase. Selain itu, metastase pada limfonodi umumnya ditandai dengan perluasan ekstrakapsular berupa gambaran tepi yang tajam (*spiky*), tepi ireguler, lemak di sekitar nodus tampak rusak/pecah, penebalan fascia di bawah nodus, dan jaringan di bawah nodus tampak mengalami invasi. nodus yang mengalami metastase pada citra MRI akan tetap tampak *hyperintense* pada citra T2-*weighted gradient echo* dengan kontras.<sup>41</sup> Penelitian terdahulu<sup>44</sup> menunjukkan bahwa pemeriksaan USG yang dikombinasikan dengan CT memberikan hasil terbaik pada pemeriksaan metastase limfonodi servikal.

Mayoritas pasien kanker oral datang ke dokter setelah mencapai stadium lanjut, sehingga harapan untuk sembuh bagi penderita kanker oral masih rendah. Lesi-lesi kanker oral pada tahap awal umumnya asimtomatik, sehingga kerap diabaikan.<sup>1,55</sup> Pasien baru memeriksakan diri ketika tumor sudah berukuran besar, dirasakan mengganggu penampilan, atau merasa sakit dan terganggu dengan kondisi tumor dalam rongga mulutnya. Kasus kanker oral yang terdeteksi pada tahap awal jumlahnya masih sangat sedikit,<sup>8</sup> sehingga deteksi kanker oral pada stadium seawal mungkin merupakan idealisme yang harus segera terwujud. Masa jaringan lunak yang terletak lebih dalam dari *fascia*, terasa sakit, berkembang cepat, dan berukuran lebih dari 5 mm dapat dicurigai sebagai lesi berpotensi malignansi. Sebaiknya pasien pada kondisi tersebut segera dirujuk untuk menjalani pemeriksaan imejing diagnostik.<sup>26</sup>

Modalitas sinar X cukup baik untuk mencitrakan tumor pada jaringan keras, namun kurang ideal untuk mencitrakan tumor jaringan lunak. Meskipun biaya pemeriksaan radiografi konvensional dan CBCT relatif lebih terjangkau dibandingkan dengan modalitas imejing lainnya, namun pemeriksaan tersebut tidak dapat dipergunakan untuk pemeriksaan kanker dengan ukuran besar, serta tidak dapat dipergunakan untuk memastikan metastase kanker oral pada limfonodi servikalis. Modalitas CT menampilkan citra secara lebih detail dibandingkan modalitas sinar X lainnya, terutama

pada pemeriksaan CT yang disertai dengan penggunaan *contrast agent*. Modalitas sinar X menggunakan sumber pencitraan berupa radiasi ionisasi yang berpotensi merusak sel. Modalitas yang tidak menghasilkan radiasi ionisasi berupa USG dan MRI sangat baik untuk mencitrakan tumor pada jaringan lunak, namun modalitas-modalitas tersebut belum banyak tersedia di Indonesia.

## KESIMPULAN

Imejing diagnostik merupakan bagian dari protokol diagnosis dan perawatan pasien kanker oral. Pengetahuan mengenai gambaran kanker oral menggunakan berbagai modalitas imejing sangat diperlukan oleh dokter gigi dan radiolog terutama radiolog kedokteran gigi, meskipun ketersediaan alat imejing modern di Indonesia masih terbatas. Pemilihan jenis imejing pada kasus kanker oral perlu disesuaikan dengan kondisi klinis pasien, ketersediaan modalitas imejing, dan kemampuan ekonomi pasien. Imejing diagnostik diperlukan untuk membantu penegakkan diagnosis tumor dan kanker oral secara akurat. Diagnosis yang akurat mengarah pada perawatan yang tepat dan adekuat, sehingga kesembuhan dan harapan bertahan hidup bagi pasien kanker oral dapat ditingkatkan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Thomson P. Oral precancer: diagnosis and management of potentially malignant disorders. 1st ed. Thomson P, editor. West Sussex, UK: John Wiler&Sons; 2012.
2. Waal IVD. Are we able to reduce the mortality and morbidity of oral cancer: some considerations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013; 18(1): 33-37.
3. Rao SVK, Mejia G, Roberts TK, Logan R. Epidemiology of oral cancer in Asia in the past decade - an update (2000-2012). *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2013; 14(10): 5567 – 5577.
4. Fedele S. Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head Neck Oncol*. 2009; 6: 1 – 6.
5. Ye X, Zhang J, Tan Y, Chen G, Zhou G. Meta-analysis of two computer-assisted screening

- methods for diagnosing oral precancer and cancer. *Oral Oncol.* 2015; 51(11): 966 – 975.
6. Cekanova M, Rathore K. Animal models and therapeutic molecular targets of cancer: utility and limitations. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 1911 – 1922.
  7. Torske KR. Malignant lesions of the oral cavity. In: Werning JW, editor. *Oral Cancer: Diagnosis, Management, and Rehabilitation.* New York: Thieme Medical Publisher; 2007. 18 – 30.
  8. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol.* 2009; 45: 301 – 308.
  9. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(9): 11884 – 11894.
  10. WHO. Control of oral cancer in developing countries: a WHO meeting. *Bull World Health Organ.* 1984; 62(6): 817 – 830.
  11. Wimardhani YS, Walker DM, Gibbins JR, Veness MJ, Morga GJ, Kalnins II. Prediktor rekurensi kanker pada pasien dengan karsinoma sel skuamosa di daerah kepala dan leher. *Indones J Dent.* 2006; Special Ed: 362 – 367.
  12. Olivo M, Bhuvaneswari R, Keogh I. Advances in bio-optical imaging for the diagnosis of early oral cancer. *Pharmaceutics.* 2011; 3: 354 – 378.
  13. Poh CF, Macaulay CE, Laronde DM, Williams PM, Rosin MP, Thakker N. Squamous cell carcinoma and precursor lesions: diagnosis and screening in a technical era. *Periodontol* 2000. 2011; 57(1): 73 – 88.
  14. Lee HS, Lee CR, Kristina Rigas N, Kim RH, Kang MK, Park NH, Shin KH. Human papillomavirus 16 (HPV16) enhances tumor growth and cancer stemness of HPV-negative oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma cells via miR-181 regulation. *Papillomavirus Res [Internet].* 2015; 16: 1–10. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405852115000142>
  15. Shin D, Vigneswaran N, Gillenwater A, Kortum RR. Advances in fluorescence imaging techniques to detect oral cancer and its precursors. *Futur Oncol.* doi102217fon1079. 2010; 6(7): 1143 – 1154.
  16. Sirait AM. Faktor risiko tumor/kanker rongga mulut dan tenggorokan di Indonesia (Analisis Riskesdas 2007). *Media Litbangkes.* 2013; 23(3): 122 – 129.
  17. Zhao J, Wang Z, Han J, Qiu X, Pan J, Chen J. Increased frequency of CD4+ CD25+ FOXP3+ cells correlates with the progression of 4-nitroquinoline1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis. *Clin Oral Investig.* 2014; 18(7): 1725 – 1730.
  18. Pavlova I, Williams M, El-Naggar A, Richards-kortum R, Gillenwater A. Understanding the biological basis of autofluorescence imaging for oral cancer detection: high-resolution fluorescence microscopy in viable tissue. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(8): 2396 – 2404.
  19. de Paiva RR, Figueiredo PT de S, Leite AF, Silva MAG, Guerra ENS. Oral cancer staging established by magnetic resonance imaging. *Braz Oral Res.* 2011; 25(6): 512 – 518.
  20. Perez MGS, Bagan JV, Jimenez Y, Maria M, Marzal C. Utility of imaging techniques in the diagnosis of oral cancer. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg.* 2015; 43: 1880 – 1894.
  21. Arya S, Chaukar D, Pai P. Imaging in oral cancers. *Indian J Radiol Imaging.* 2012; 22(3): 195 – 208.
  22. Valluru KS, Willmann JK. Clinical photoacoustic imaging of cancer. *Ultrasonography.* 2016; 35: 267 – 280.
  23. White SC, Pharoah MJ. *Oral radiology: principles and interpretation.* 7th edition. White SC, Pharoah MJ, editors. St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby; 2014.
  24. Law CP, Chandra RV, Hoang JK, Phal PM. Imaging the oral cavity: key concepts for the radiologist. *Br J Radiol.* 2011; 84: 944 – 957.
  25. Neville B, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin.* 2002; 52: 195 – 215.
  26. Afonso PD, Mascarenhas V. Imaging techniques for the diagnosis of soft tissue tumors. *Rep Med Imaging.* 2015; 8: 63 – 70.

27. Razek AA, Huang BY. Soft tissue tumors of the head and neck: imaging-based review of the WHO classification. *Radiographics*. 2011; 31(7): 1923 – 1954.
28. Manaster BJ. Soft-tissue masses: optimal imaging protocol and reporting. *Am J Roentgenol*. 2013; 201(3): 505 – 514.
29. Figueiredo PTDS, Leite AF, Barra FR, Anjos RF, Freitas AC, Nascimento LA, Melo NS, Guerraet ENS. Contrast-enhanced CT and MRI for detecting neck metastasis of oral cancer: comparison between analyses performed by oral and medical radiologists. *Dentomaxillofacial Radiol*. 2012; 41: 396 – 404.
30. Langland OE, Langlais RP, Preece JW. *Principles of Dental Imaging*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. 52
31. Alamri HM, Sadrameli M, Alshalhoob MA, Sadrameli M, Alshehri MA. Applications of CBCT in dental practice: a review of the literature. *Gen Dent*. 2012; 390 – 400.
32. Mudjosemedi M, Widyaningrum R, Gracea RS. Perbedaan hasil pengukuran horizontal pada tulang mandibula dengan radiograf panoramik. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*. 2015; 1(1): 78 – 85.
33. Kau CH, Richmond S. *Three-dimensional imaging for orthodontics and maxillofacial surgery*. Singapore: Blackwell Publishing Ltd; 2010.
34. Whaites E, Drage N. *Essentials of dental radiography and radiology*. 5th ed. Whaites E, Drage N, editors. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2013.
35. Gahleitner A, Watzek G, Imhof H. Dental CT: imaging technique, anatomy, and pathologic conditions of the jaws. *Eur Radiol*. 2003; 13: 366 – 376.
36. Hanazawa T, Sano T, Seki K, Okano T. Radiologic measurements of the mandible: a comparison between CT-reformatted and conventional tomographic images. *Clin Oral Impl res*. 2004; 15: 226 – 232.
37. Akdeniz BG, Oksan T, Kovanlikaya I, Genc I. Evaluation of bone height and bone density by computed tomography and panoramic radiography for implant recipient sites. *J Oral Implantol*. 2000; 26(2): 114 – 119.
38. Zarch SH, Bagherpour A, Langaroodi AJ, Yazdi AA, Safaei A. Evaluation of the accuracy of panoramic radiography in linear measurements of the jaws. *Iran J Radiol*. 2011; 8(2): 97 – 102.
39. Iannucci JM, Howerton LJ. *Dental Radiography: Principles and Techniques*. 4th ed. USA: Elsevier; 2012.
40. Lestón JS, Dios PD. Diagnostic clinical aids in oral cancer. *Oral Oncol*. 2010; 46: 418 – 422.
41. Rumboldt Z, Day TA, Michel M. Imaging of oral cavity cancer. *Oral Oncol*. 2006; 42: 854 – 865.
42. Linz C, Muller-Richter UD, Buck AK, Mottok A, Ritter C, Schneider P, Metzgen D, Heuschmann P, Malzahn U, Kübler AC, Herrmann K, Bluemel C. Performance of cone beam computed tomography in comparison to conventional imaging techniques for the detection of bone invasion in oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 44: 8 – 15.
43. Lam P, Au-yeung KM, Wei WI, Yuen AP, Trendell-smith N, Li JHC, Li R. Correlating MRI and histologic tumor thickness in the assessment of oral tongue cancer. *AJR*. 2004; 182: 803 – 808.
44. Shetty D, Jayade BV, Joshi SK, Gopalkrishnan K. Accuracy of palpation, ultrasonography, and computed tomography in the evaluation of metastatic cervical lymph nodes in head and neck cancer. *Indian J Dent*. 2015; 6(3): 121 – 124.
45. Lodder WL, Teertstra HJ, Tan IB, Pameijer FA, Smeele LE, Velthuysen M-LF van, et al. Tumour thickness in oral cancer using an intra-oral ultrasound probe. *Eur Radiol*. 2011; 21: 98 – 106.
46. Joshi PS, Pol J, Sudesh AS. Ultrasonography – A diagnostic modality for oral and maxillofacial diseases. *Contemp Clin Dent*. 2014; 5(3): 345 – 351.

47. Law CP, Chandra RV, Hoang JK, Phal P. Imaging the oral cavity: key concepts for the radiologist. *Br J Radiol*. 2011; 84(1006): 944 – 957.
48. Oraevsky AA. Photoacoustic tomography of the breast. In: Wang L.V., editor. *Photoacoustic Imaging and Spectroscopy*. USA: CRC Press; 2009. 411 – 429.
49. Arya S, Chaukar D, Pai P. Imaging in oral cancers. *Indian J Radiol Imaging*. 2012; 22(3): 195 – 208.
50. Sureshkannan P, John R. Role of ultrasound in detection of metastatic neck nodes in patients with oral cancer. *Indian J Dent Res*. 2011; 22(3): 419 – 423.
51. Dayanand SMC, Desai R, Reddy PB. Efficiency of ultrasonography in assessing cervical lymph node metastasis in oral carcinoma. *Natl J Maxillofac Surg*. 2010; 1(2): 117 – 122.
52. de Paiva RR, Figueiredo PT de S, Leite AF, Silva MAG, Guerra ENS. Oral cancer staging established by magnetic resonance imaging. *Braz Oral Res*. 2011; 25(6): 512 – 518.
53. Ain K, Kurniadi D, Trisnobudi A. Studi pendahuluan sistem tomografi listrik-akustik untuk mendeteksi kanker paru-paru. *J Oto Ktrl Inst*. 2011; 3(2): 47 – 55.
54. Shantiningsih RR, Diba SF. Efek aplikasi patch gingiva mukoadesif  $\beta$ -carotene akibat paparan radiografi panoramik. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*. 2015; 1(2): 186 – 192.
55. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer : clinical features. *Oral Oncol*. 2010; 46: 414 – 417.