

Hubungan Antara Ekspresi HER-2/neu dengan Derajat Diferensiasi Karsinoma Sel Skuamosa Serviks Uteri

Efrisca M Br Damanik, IGA Sri Mahendra Dewi, Luh Putu Iin Indrayani

*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana
 Denpasar*

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma sel skuamosa merupakan keganasan yang paling sering terjadi pada serviks uteri dan merupakan penyebab kematian kedua terbanyak pada wanita setelah karsinoma payudara. Skrining massal berdasarkan populasi terhadap kanker serviks uteri yang belum memasyarakat, menjadi salah satu sebab tingginya angka penderita baru dan angka kematian pada penderita kanker serviks uteri meskipun telah ada pap smear untuk mendeteksi dini. HER-2/neu amempkirakan penanda untuk prognosis dan pemberian target terapi. Tujuan penelitian ini untuk membuktikan hubungan antara ekspresi HER-2/neu dengan derajat diferensiasi karsinoma sel skuamosa serviks uteri.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode analitik potong lintang. Sampel penelitian adalah blok parafin karsinoma sel skuamosa serviks uteri derajat diferensiasi I, II dan III di Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar sejak 1 Januari 2013 sampai dengan 30 September 2015. Dilakukan reevaluasi terhadap seluruh sediaan untuk mendapatkan sampel yang memenuhi kriteria agar tercapai besar sampel minimal 48 yang masing-masing terdiri dari 15 sampel Karsinoma berdiferensiasi baik (*well differentiated carcinoma*) (I) 16 sampel karsinoma berdiferensiasi sedang (*moderate differentiated carcinoma*) (II) dan 17 sampel karsinoma berdiferensiasi buruk (*poorly differentiated carcinoma*) (III). Kemudian dilakukan pulasan imunohistokimia HER-2/neu. Hasil penelitian dianalisis dengan *Kendall's rank correlation* untuk melihat hubungan ekspresi HER-2/neu dengan derajat diferensiasi.

Hasil

Pada karsinoma sel skuamosa derajat diferensiasi I, ditemukan pada ekspresi HER-2/neu positif 28,6% (n=8) sampel. Pada derajat diferensiasi II ditemukan sebanyak 32,1% (n=9), dan ditemukan 39,3% (n=11) pada derajat diferensiasi III. Uji *Kendall's rank correlation* menunjukkan hubungan positif lemah ($r=0,113$) tetapi tidak bermakna secara statistik ($p=0,505$; $p>0,05$).

Kesimpulan

Dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi positif yang lemah antara ekspresi HER-2/neu dengan derajat diferensiasi tetapi secara analisis statistik tidak bermakna.

Kata kunci: derajat diferensiasi, ekspresi HER-2/neu, karsinoma sel skuamosa serviks uteri.

ABSTRACT

Background

Squamous cell carcinoma of the uterine cervix was the most common carcinoma of the uterine cervix and the second most common cause of death after breast carcinoma in woman. Due to unintensified population based screening on cervical cancer, the morbidity and mortality were increasing. Oncogene HER-2/neu was associated with grade of cells differentiation, so could use prognostic factor and therapeutic target. The aim of this study was to prove the positive correlation between HER-2/neu expression and grade of differentiation in squamous cell carcinoma of the uterine cervix.

Methods

This study had performed using a cross sectional analytical method. The sample of this study were paraffin blocks of squamous cell carcinoma uterine cervix grade I, II and III at Department of Anatomical Pathology Faculty of Medicine University of Udayana/RSUP Sanglah Denpasar from 1st January 2013 to 30th September 2015. Histopathological re-diagnoses were conducted to separate the desired inclusion and exclusion sample and to achieve 48 minimum samples which were consist of 15 samples of well differentiated carcinoma (I), 16 samples of moderate differentiated carcinoma (II), 17 samples of poorly differentiated carcinoma (III). This study was analyzed by Kendall's rank correlation to determine the correlation between HER-2/neu expression and grade of differentiation.

Results

HER-2/neu expression were positive in 28.6% (n=8) grade I, 32.1% (n=9) in grade II, 39.3% (n=11) in grade III. The result of Kendall's rank correlation test was weak positive ($r=0.113$), but was not statistically significant ($p=0.505$; $p>0.505$).

Conclusion

The conclusion there was no correlation between HER-2/neu expression and grade of differentiation of squamous cell carcinoma.

Key words: grade of differentiation, HER-2/neu expression, squamous cell carcinoma, uterine cervix.

PENDAHULUAN

Karsinoma sel skuamosa serviks uteri merupakan salah satu masalah kesehatan yang penting pada wanita di dunia. Karsinoma sel skuamosa serviks uteri adalah keganasan kedua yang paling sering terjadi dan merupakan penyebab kematian terbanyak pada wanita setelah karsinoma payudara. Berdasarkan statistik kanker secara global tahun 2015 terdapat 12.900 kasus baru dan 4.100 kasus kematian per 100.000 populasi¹. Di Indonesia, khususnya di Bali, pada tahun 2009 kanker serviks uteri mencapai 27,5% kasus, menempati peringkat kedua setelah kanker payudara yang mencapai 29,2% kasus.² Karsinoma sel skuamosa Etiologi karsinoma sel skuamosa yaitu human papilloma virus (HPV) dengan dipengaruhi oleh faktor risiko mayor infeksi HPV risiko tinggi dan faktor risiko rendah (pemakaian hormonal yang lama, genetik, IUD yang panjang dan lain-lain).

Karsinoma sel skuamosa serviks uteri merupakan kelompok karsinoma yang terbanyak dari karsinoma serviks uteri. Karsinoma sel skuamosa serviks uteri memperlihatkan proliferasi sel-sel epitel skuamosa yang infiltratif di antara stroma yang desmoplastik membentuk pulau-pulau solid atau gencel-gencel dengan derajat diferensiasi yang berbeda.^{5,6} Pembagian derajat diferensiasi pada karsinoma sel skuamosa serviks uteri didasarkan pada penelitian Monsef,⁶ dan *American Joint Committee on Cancer (AJCC)/UICC TNM 7th ed College of American Pathologists (CAP)* tahun 2014. Pada penelitian ini derajat diferensiasi dinilai dengan menggunakan *Hercep test* dan mengacu pada interpretasi ekspresi HER-2/neu menurut *The American Society of Clinical Onkologi (ASCO)* 2014 dan *(CAP) HER-2 Reporting Guideline*, didasarkan pada intensitas warna, potensial sel yang terpulas positif, dan pola pulasan pada membran sel.⁵

Proto-onkogen merupakan gen yang memproduksi faktor pertumbuhan yang mempunyai peranan penting terhadap sel normal. HER-2/neu termasuk famili protein reseptor kinase klas I yang paling banyak diekspresikan pada sel-sel epitel. Overekspresi HER-2/neu pada sel-sel epitel akan mempengaruhi regulasi proses proliferasi sel, proses apoptosis, proses motilitas dan adesi sel. Penatalaksanaan kanker serviks uteri selama ini didasarkan pada faktor klasik yaitu faktor klinis dengan mengacu pada klasifikasi TNM (*TNM Classification*) dan FIGO

Staging System for Cervical Carcinoma, yaitu: tumor primer (T), kelenjar getah bening (KGB) regional (N), metastasis jauh (M), batas sayatan reseksi, dan invasi limfovaskular, tipe histologi, *grading*. Saat telah dikembangkan terapi tertuju (*targeted therapy*) untuk karsinoma serviks yang didasarkan pada penanda molekuler dengan pemeriksaan imunohistokimia maupun patologi molekuler seperti p53, c-myc, EGFR, VEGF, Cox2, dan lain-lain.⁵

Pada karsinoma sel skuamosa hubungan antara derajat diferensiasi dan ekspresi HER-2/neu masih sangat sedikit diteliti. Beberapa penelitian yang ada memiliki pendapat yang berbeda-beda. Satu penelitian melaporkan bahwa HER-2/neu tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan derajat diferensiasi karsinoma serviks uteri, tetapi ekspresi HER-2/neu meningkat pada metastasis ke kelenjar limfa dan parametrium.⁶ Kepustakaan lain berpendapat ekspresi HER-2/neu masih merupakan suatu pertentangan, baik sebagai faktor prognostik maupun sebagai target terapi potensial.⁷

Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat hubungan antara ekspresi HER-2/neu dengan derajat diferensiasi karsinoma sel skuamosa serviks uteri.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional potong lintang, dilakukan di Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar sejak 30 Januari sampai 30 Mei 2015. Populasi penelitian ini adalah semua sediaan blok parafin dari penderita karsinoma sel skuamosa serviks uteri derajat diferensiasi I, II dan III yang diperiksa secara histopatologi dari bahan biopsi dan operasi di Bali. Sampel penelitian ini adalah sediaan blok parafin dari penderita karsinoma sel skuamosa serviks uteri derajat diferensiasi I, II dan III yang telah diperiksa secara histopatologi dari bahan biopsi dan operasi di Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar sejak tanggal 1 Januari 2013 sampai 30 September 2015 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi sampel adalah sediaan berasal dari bahan biopsi yang mengandung minimal 3 milimeter per 10 lapangan pandang sel tumor dan dari bahan operasi serviks uteri yang

mengandung jaringan tumor karsinoma sel skuamosa serviks uteri dan memenuhi kriteria karakteristik derajat diferensiasi I, II dan III, sedangkan kriteria eksklusi sampel adalah sediaan dari blok parafin yang tidak cukup mengandung masa tumor ataupun rusak, blok parafin dari bahan biopsi atau operasi dari pasien yang pernah menjalani pengobatan dengan kemoterapi atau radioterapi, atau terapi hormonal sebelumnya. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 48 sampel yaitu 15 sampel derajat diferensiasi I, 16 sampel derajat diferensiasi II dan 17 sampel derajat diferensiasi III.

Preparat hasil pulasan hematoksilin dan eosin (H&E) dievaluasi ulang oleh peneliti dan dua ahli patologi sehingga didapat 48 sampel karsinoma sel skuamosa serviks uteri berdasarkan derajat diferensiasi. Kemudian dilakukan pemotongan ulang blok parafin untuk dilakukan pulasan IHC HER-2/neu dengan menggunakan antibodi primer monoklonal HER-2/neu. Diamati secara semikuantitatif dengan mikroskop cahaya binokuler merk Olympus sampai pembesaran 400 kali. Penghitungan dilakukan pada 10 lapang pandang besar tumor. Sel yang mengekspresikan HER-2/neu tampak berwarna coklat pada membran sel. Penilaian ekspresi HER-2/neu ditentukan berdasarkan analisis persentase sel tumor yang positif. Gambaran karakteristik pulasan dinilai sebagai berikut; 0 jika tidak ada pewarnaan atau menunjukkan pewarnaan membran yang tidak lengkap dan samar/nyaris tak terlihat $\leq 10\%$ dari sel-sel tumor. Positif 1 jika pewarnaan membran tidak lengkap dan samar/nyaris tak terlihat $> 10\%$ dari sel-sel tumor, positif 2 pewarnaan melingkar yang tidak lengkap dan/atau lemah/ sedang pada $> 10\%$ sel-sel tumor atau bila pewarnaan memenuhi membran secara sempurna pada $\leq 0\%$ sel-sel tumor, dan positif 3 jika pewarnaan lengkap memenuhi membran pada $> 10\%$ sel-sel tumor, selanjutnya skor 0 dan positif 1 disebut negatif sedangkan skor positif 2 dan positif 3 dinyatakan positif.⁶

Data pengamatan mikroskopik disajikan dalam bentuk tabel. Pada penelitian ini, dilakukan uji korelasi Kendall berdasarkan uji silang untuk mengetahui hubungan antara derajat diferensiasi dengan ekspresi HER-2/neu dengan menggunakan program komputer SPSS 20,0 for windows. Tingkat kemaknaan (α) ditetapkan pada $p < 0,05$.

HASIL

Berdasarkan diagnosis didapatkan sampel karsinoma sel skuamosa serviks uteri *well differentiated carcinoma* (I) sebanyak 15 kasus (31,3%), *moderated differentiated carcinoma* (II) sebanyak 16 kasus (33,3%) dan *poorly differentiated carcinoma* (III) sebanyak 17 kasus (35,4%) seperti pada Tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Distribusi sampel berdasarkan derajat diferensiasi SCC.

Derajat diferensiasi SCC	Jumlah	
	n	%
<i>Well diff</i> (I)	15	31,3%
<i>Moderate diff</i> (II)	16	33,3%
<i>Poorly diff</i> (III)	17	35,4%

Distribusi sampel berdasarkan pemeriksaan IHC HER-2/neu dari 48 sampel didapatkan hasil sebagai berikut: pada derajat diferensiasi I ditemukan intensitas samar pada 3 kasus (60,0%), intensitas lemah pada 3 kasus (33,3%), intensitas sedang pada 9 kasus (30,0%), dan intensitas kuat tidak ada kasus (0,00%). Pada derajat difensiasi II ditemukan intensitas samar pada 1 kasus (20,0%), intensitas lemah pada 5 kasus (55,6%), intensitas sedang pada 10 kasus (33,3%), dan pada intensitas kuat tidak ditemukan kasus (0,00%). Pada derajat diferensiasi III ditemukan intensitas samar pada 1 kasus (20,0%), intensitas lemah pada 1 kasus (11,1%), intensitas sedang pada 11 kasus (36,7% dan intensitas kuat pada 4 kasus (100,0%). Pada persentase sel tumor yang terpulas ditemukan pada $> 0\%$ sel tumor pada derajat diferensiasi I ada 8 kasus (28,6%), derajat diferensiasi II ada 10 kasus (35,7%) dan pada derajat diferensiasi III ada 10 kasus (35,0%). Pada $\leq 10\%$ sel tumor yang terpulas ditemukan 7 kasus (35,0%) pada derajat diferensiasi I, 6 kasus (30,0%) pada derajat diferensiasi II, dan 7 kasus (35,0%) pada derajat diferensiasi III. Berdasarkan skor yaitu bila tidak tampak ekspresi HER-2/neu (skor 0) sebanyak 2 kasus (33,3%), skor +1 sebanyak 5 kasus (35,7%), skor +2 sebanyak 8 kasus (34,8%),

Skor +3 tidak ditemukan (0,00%). Pada derajat diferensiasi II didapatkan skor 0 sebanyak 3 kasus (50,0%), skor +1 sebanyak 4 kasus (28,6%), skor +2 sebanyak 9 kasus (39,1%), dan skor +3 tidak ditemukan (0,00%). Pada derajat diferensiasi III didapatkan skor 0 sebanyak 1 kasus (16,7%), skor +1 sebanyak 5

kasus (35,7%), skor +2 sebanyak 6 kasus (26,1%) dan skor +3 sebanyak 5 kasus (100,0%) seperti yang terlihat pada Tabel 2.

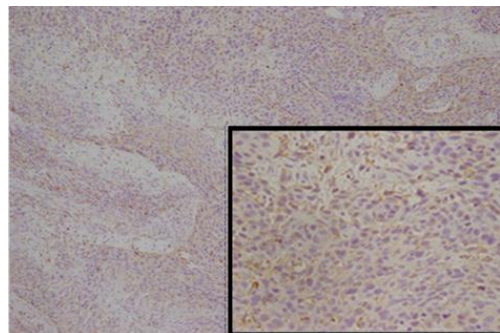
Tabel 2. Distribusi sampel berdasarkan pemeriksaan IHK HER-2/neu.

HER-2/neu	Derajat diferensiasi SCC		
	Baik (I)	Sedang (II)	Buruk (III)
Intensitas			
Samar	3 (60,0%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)
Lemah	3 (33,3%)	5 (55,6%)	1 (11,1%)
Sedang	9 (30,0%)	10 (33,3%)	11 (36,7%)
Kuat	0 (0,00%)	0 (00,0%)	4 (100,0%)
% Sel			
>10%	8 (28,6%)	10 (35,7%)	10 (35%)
≤10%	7 (35,0%)	6 (30,0%)	7 (35,0%)
Skor			
0	2 (33,3%)	3 (50,0%)	1 (16,7%)
+1	5 (35,7%)	4 (28,6%)	5 (35,7%)
+2	8 (34,8%)	9 (39,1%)	6 (26,1%)
+3	0 (0,00%)	0 (0,00%)	5 (100%)

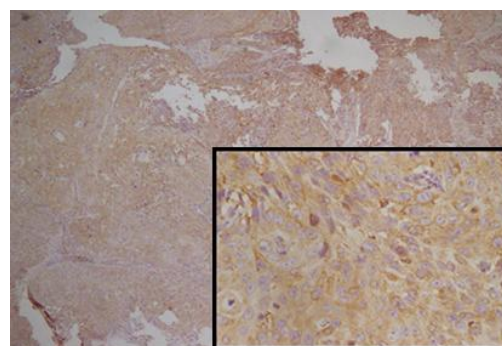
Berdasarkan Tabel 3 disimpulkan bahwa terdapat 8 kasus positif (28,6%) ekspresi HER-2/neu pada derajat diferensiasi I, 9 kasus positif (32,1%) ekspresi HER-2/neu pada derajat diferensiasi II, 11 kasus positif (39,3%) pada derajat diferensiasi III. Dan didapatkan masing-masing 7 kasus negatif (35,0%) pada derajat diferensiasi I dan II, 6 kasus negatif (30,0%) pada derajat diferensiasi III. Berdasarkan *Kendall's Rank Correlation Test* menunjukkan tidak adanya hubungan yang bermakna antara ekspresi HER-2/neu dengan derajat diferensiasi pada karsinoma sel skuamosa serviks uteri ($r=0,113$; $p=0,505$; $p>0,05$). Dengan $r=0,113$ maka terdapat hubungan positif lemah antara derajat diferensiasi dengan ekspresi HER-2/neu secara statistik tetapi tidak bermakna.

Tabel 3. Distribusi sampel berdasarkan interpretasi pemeriksaan IHK HER-2/neu.

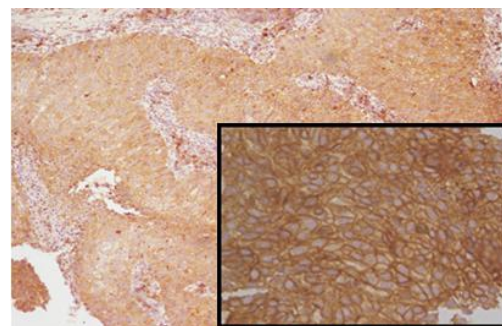
HER-2/neu	Derajat diferensiasi SCC			
	Baik (I)	Sedang (II)	Buruk (III)	
Interpretasi				$r = 0,113$
Positif	8 (28,6%)	9 (32,1%)	11 (39,3%)	$p = 0,505$
Negatif	7 (35,0%)	7 (35,0%)	6 (30,0%)	



Gambar 1. Ekspresi HER-2/neu skor +1 pada karsinoma berdiferensiasi baik (insert pembesaran kuat).



Gambar 2. Ekspresi HER-2/neu skor+2 pada karsinoma berdiferensiasi sedang (insert pembesaran kuat).



Gambar 3. Ekspresi HER-2/neu skor +3 pada karsinoma berdiferensiasi buruk (insert pembesaran kuat).

DISKUSI

HER-2/neu merupakan suatu protein yang diekspresikan pada membran sel, yang berfungsi sebagai reseptor yang memiliki aktivitas tirosin kinase intrinsik. Reseptor ini termasuk ke dalam kelompok yang sama dengan EGFR dan termasuk dalam famili protein reseptor kinase kelas I yang paling banyak diekspresikan pada sel-sel epitelial.⁷ Overekspresi protein ini pada sel-sel epitelial akan mempengaruhi regulasi proses proliferasi sel, proses apoptosis, proses motilitas dan adesi sel. Aktivasi dari salah satu reseptor ini akan memicu pembentukan homodimer atau heterodimer, selanjutnya akan terjadi fosforilasi satu sama lainnya yang diikuti dengan ikatan dengan molekul-molekul yang terlibat dalam proses signal transduksi berikutnya.⁸ Penseptor HER-2/neu akan menginduksi ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF), suatu faktor proangiogenik, yang dimediasi oleh Hypoxia-inducible factor (HIF1). HER-2/neu menghambat apoptosis yang diinduksi oleh *tumor necrosis factor* (TNF) melalui jalur Akt/NF- κ B. Semua perubahan di atas mempengaruhi laju pertumbuhan tumor, dan laju pertumbuhan tumor berhubungan dengan derajat diferensiasi tumor.⁹

Derajat diferensiasi karsinoma sel skuamosa serviks uteri dinilai berdasarkan *American Joint Committee of Cancer* (AJCC)/*UICC TNM 7th ed College of American Pathologists* (CAP) tahun 2014. Yang membagi derajat diferensiasi dibagi menjadi 3 derajat yaitu *well differentiated carcinoma* (I), *moderate differentiated carcinoma* (II) dan *poorly differentiated carcinoma* (III).^{7,10}

Pada umumnya, ekspresi HER-2/neu pada karsinoma sel skuamosa serviks uteri berkisar antara 3,2% sampai 40%.¹⁹ Pada penelitian ini, ekspresi HER-2/neu yang positif dideteksi pada 58,3% kasus. Sebanyak 28,6% (n=8) ekspresi HER-2/neu positif pada karsinoma berdiferensiasi baik (derajat I), 32,1% (n=9) pada karsinoma berdiferensiasi sedang (derajat II) dan 39,3% (n=11) pada karsinoma berdiferensiasi buruk (derajat III). Walaupun demikian, secara statistik tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi Her 2/neu dengan derajat diferensiasi karsinoma sel skuamosa serviks uteri.

Barbu dan kawan-kawan menyatakan reseptor HER-2/neu pada karsinoma sel skuamosa serviks uteri berhubungan dengan peri-

laku biologi agresif, prognosis yang buruk dan resistensi terapi pada sebagian besar keganasan, termasuk pada kanker serviks uteri. Selain faktor prognostik yang buruk pada stadium awal dari kanker serviks uteri, metastasis ke kelenjar limfa, ke parametrium, batas operasi, dan diameter tumor yang besar juga mempengaruhi faktor prognostik.¹¹ Pada penelitian ini tidak didapatkan perilaku biologi agresif yang tinggi dan meningkatkan overekspresi HER-2/neu.

Penelitian lain menyebutkan korelasi antara overekspresi HER-2/neu dengan prognosis masih kontroversial pada karsinoma serviks uteri.^{12,13} Penelitian ini tidak menemukan hubungan yang bermakna antara HER-2/neu dengan derajat diferensiasi karsinoma sel skuamosa serviks uteri. Sedangkan pada temuan lain overekspresi HER-2/neu dan HER3 memperlihatkan hubungan yang bermakna, yaitu berkaitan dengan prognosis yang buruk berkaitan dengan *grading dan staging*. sama dengan yang ditemukan pada karsinoma payudara.^{10,14} Hasil yang didapatkan pada penelitian ini memperlihatkan bahwa ekspresi Her2/neu tidak dapat digunakan sebagai salah satu faktor penentu prognosis.

Pada penelitian ini ketidakbermaknaan hubungan antara derajat diferensiasi karsinoma sel skuamosa serviks uteri dengan ekspresi HER-2/neu mungkin disebabkan oleh beberapa hal seperti adanya mutasi lain selain dari gen HER-2/neu (protoonkogen) yang menyebabkan terjadinya karsinoma skuamosa sel serviks uteri. Karsinoma tidak hanya terjadi akibat satu mutasi gen HER-2/neu saja melainkan dapat melalui berbagai mutasi yang melibatkan gen lain atau mutasi yang terjadi secara bersamaan, contohnya kerusakan gen pada *tumor suppressor gen* (P53, RB1, MSH2, MLH1. dll) atau kerusakan pada gen DNA repair (bcl-2) atau adanya mutasi pada lebih dari satu gen.¹⁵ Selain itu, jaringan biopsi maupun operasi yang diterima dari luar RSUP Sanglah sering tanpa fiksasi yang baik seperti hanya menggunakan fiksasi alkohol. Saat jaringan tersebut tiba di RSUP Sanglah barulah diganti dengan formalin 10% dengan bufer. Hal ini kemungkinan menyebabkan proses pewarnaan imunohistokimia kurang optimal. Kemungkinan lain adalah prevalensi distribusi sampel pada masing-masing derajat diferensiasi tidak merata.¹⁸

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi HER-2/neu dengan derajat diferensiasi karsinoma sel skuamosa serviks uteri.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stoler M, Bergeron C, Colgan TJ, Ferenczy AS, Herrington CS, Kim KR *et al.* Squamous cell tumours and precursors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Simon H, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon: IARC; 2014.
2. Direktorat Jenderal Pelayanan Medik. Kanker di Indonesia Tahun 2009. Data Histopatologik. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2009.
3. Ellenson LH, Pirog EC. The Female Genital Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster, JC. Robbin and Cotran Pathologic Basis of Disease Nine Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015.
4. Witkiewicz AK, Wright TC, Ferenczy A, Ronnett BM, Kurman RJ. In: Kurman RJ, Ellenson LH, and Ronnett BM. Carcinoma and Other Tumors of the Cervix. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract Six Edition. Springer; 2011.
5. Anonim. 2014 a. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Uterine Cervix. In AJCC/UICC TNM. 7th ed. College of American Pathologists (CAP); 1-12.
6. Joseph T, Rahguveer CV. HER-2/neu expression in cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Biomed Advance Res.* 2015; 6: 47-52.
7. Fuchs, Vorsteher N, Buhler H, Evers K, Sehouli J, Schaller G, Kummel S. The prognostic significance of human epidermal growth factor receptor correlations in squamous cell cervical carcinoma. *Anti-cancer Res.* 2007; 27: 959-64.
8. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Ten Edition. London: Mosby Elsevier; 2011.
9. Iqbal N, Iqbal I. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in Cancers; overexpression and therapeutic implications. *Mol Biol Int.* 2014; 10: 1-9.
10. Saslow D, Solomon D, Lawson H. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62: 147-72.
11. Barbu I, Craitoiu S, Simionescu CE, Dragnei AM, Margaritescu CL. CD 105 microvessels density, VEGF, EGFR-1 and c-erbB-2 and their prognostic correlation in different subtypes of cervical adenocarcinoma. *Rom J Morphol Embryol*, 2013; 54: 519-30.
12. Shen L, Shui Y, Wang X, Sheng L, Yang Z, Xue D, Wei Q. EGFR and HER2 expression in primary cervical cancers and corresponding lymph node metastases. Implications for targeted radiotherapy. *BMC Cancer*, 2008; 8: 1-7.
13. Costa C, Espinet B, Molina MA, Salgado R, Salido M, Baro T, *et al.* Analysis of gene status in cervical dysplastic lesions and carcinoma cell squamosa using tissue microarrays. *Histol Histopathol.* 2009; 24: 821-9.
14. Sticker TP, Kumar V. Neoplasia. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC editors Robbin and Cotran Pathologic Basis of Disease Eight Edition. Philadelphia: Sounders Elsevier; 2010.
15. Chen FL, XiaW, Spector NL. Acquired resistance to small molecule ErbB2 tyrosine kinase inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2008; 14: 6730-4.