

УДК 575.1:[616-006.6+611.31]

DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2025.1.7>**С. А. Гулюк,**кандидат медичних наук,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65082**С. А. Шнайдер,**доктор медичних наук, професор,
Державна установа «Інститут стоматології
та щелепно-лицевої хірургії Національної академії
медичних наук України»,
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026**О. В. Дєньга,**доктор медичних наук, професор,
Державна установа «Інститут стоматології
та щелепно-лицевої хірургії Національної академії
медичних наук України»,
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026,
oksanadenga@gmail.com**В. С. Бондаренко,**кандидат медичних наук, доцент,
ВПНЗ «Львівський медичний університет»,
вул. В. Поліщука, 76, м. Львів, Україна, індекс 79018**В. О. Бородач,**кандидат медичних наук, доцент,
ВПНЗ «Львівський медичний університет»,
вул. В. Поліщука, 76, м. Львів, Україна, індекс 79018**Я. І. Бунь,**асистент,
ВПНЗ «Львівський медичний університет»,
вул. В. Поліщука, 76, м. Львів, Україна, індекс 79018**Г. А. Гогоман,**асистент,
ВПНЗ «Львівський медичний університет»,
вул. В. Поліщука, 76, м. Львів, Україна, індекс 79018**ГЕНЕТИЧНА СХИЛЬНІСТЬ ДО РИЗИКУ
ПОТЕНЦІЙНО ЗЛОЯКІСНИХ
І ЗЛОЯКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
ГОЛОВИ ТА ШИЇ, ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ
РЕЦЕПТОРІВ EGFR A2073T**

Поліморфізми гена рецептора епідермального фактора росту (EGFR) розглядають як вагомий детермінанти індивідуальної схильності до потенційно злоякісних уражень слизової оболонки рота та плоскоклітинної карциноми голови й шиї, для яких характерна надекспресія або конститутивна активація EGFR-залежних сигнальних каскадів. **Мета дослідження.** Визначити зв'язок однонуклеотидного полі-

морфізму A2073T (rs2227984) гена EGFR із ризиком оральної лейкоплакії та раку голови й шиї. **Матеріали та методи.** У периферичному дослідженні обстежено 60 пацієнтів (25–55 років), розподілених на три групи: лейкоплакія ($n = 20$), плоскоклітинна карцинома голови та шиї ($n = 20$) і контроль ($n = 20$). ДНК виділяли з клітин букального епітелію за модифікованим протоколом Chelex; генотипування A2073T виконували методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції. Асоціації оцінювали χ^2 -критерієм Пірсона та odds ratio (OR) з 95 % довірчим інтервалом (CI); статистичну значущість установлювали при $p < 0,05$. **Результати дослідження.** Розподіл генотипів відповідав рівновазі Гарді – Вайнберга у всіх групах. За домінантною та кодомінантною моделями носійство алелів A (генотипи AA / AT) достовірно асоціювалося з плоскоклітинною карциномою голови та шиї (OR = 11,111; 95 % CI 1,395–88,521; $\chi^2 = 6,240$; $p = 0,013$). Мутантний гомозиготний генотип TT знижував імовірність як лейкоплакії (OR = 0,448; 95 % CI 0,255–0,787; $p = 0,012$), так і карциноми (OR = 0,281; 95 % CI 0,157–0,504; $p < 0,001$), що свідчить про його протективний характер. Порівняння групи лейкоплакії з контролем за генотипами AA та AT статистично значущих відмінностей не виявило ($p > 0,05$). **Висновки.** Однонуклеотидний поліморфізм rs2227984 гена EGFR є суттєвим молекулярним маркером схильності до плоскоклітинної карциноми голови та шиї, тоді як його протективний алель T зменшує ризик як неопластичних, так і передракових процесів. Визначення генотипу A2073T може посилити можливість раннього скринінгу, дозволяючи виділити групи підвищеного ризику для персоналізованого моніторингу та своєчасного втручання.

Ключові слова: метилювання ДНК, рак порожнини рота, передракові захворювання, біомаркери; рання діагностика.

S. A. Guliuk,Candidate of Medical Sciences,
Odesa National Medical University,
2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082**S. A. Shnaider,**Doctor of Medical Sciences, Professor,
State Establishment “The Institute of Stomatology
and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical
Sciences of Ukraine”,
11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026**O. V. Dienha,**Doctor of Medical Sciences, Professor,
State Establishment “The Institute of Stomatology
and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical
Sciences of Ukraine”,
11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026,
oksanadenga@gmail.com**V. S. Bondarenko,**Candidate of Medical Sciences, associate professor,
PHEI “Lviv Medical University”,
76 V. Polishchuk street, Lviv, Ukraine, postal code 79018

V. O. Borodach,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
PHEI "Lviv Medical University",
76 V. Polishchuk street, Lviv, Ukraine, postal code 79018

Ya. I. Bun,

Assistant,
PHEI "Lviv Medical University",
76 V. Polishchuk street, Lviv, Ukraine, postal code 79018

H. A. Hohoman,

Assistant,
PHEI "Lviv Medical University",
76 V. Polishchuk street, Lviv, Ukraine, postal code 79018

GENETIC PREDISPOSITION TO THE RISK OF POTENTIALLY MALIGNANT AND MALIGNANT DISEASES OF THE HEAD AND NECK, EGFR A2073T RECEPTOR GENE POLYMORPHISM

Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene are considered key determinants of individual susceptibility to premalignant oral lesions and head-and-neck squamous-cell carcinoma (HNSCC), diseases in which aberrant EGFR signalling is almost ubiquitous. **The purpose of the study** was investigate the association of the EGFR A2073T SNP (rs2227984) with oral leukoplakia and HNSCC. **Materials and methods.** A total of 60 subjects aged 25–55 years were enrolled: leukoplakia ($n = 20$), HNSCC ($n = 20$) and healthy controls ($n = 20$). Genomic DNA was extracted from buccal epithelial cells using a modified Chelex protocol. Genotyping of A2073T was performed by allele-specific polymerase chain reaction. Genotype and allele distributions were analysed with Pearson's χ^2 test; associations were expressed as odds ratios (OR) with 95 % confidence intervals (CI). Statistical significance was set at $p < 0.05$. **Research results.** Genotype frequencies conformed to Hardy–Weinberg equilibrium in all cohorts. In both the dominant and codominant inheritance models, carriage of the A allele (genotypes AA / AT) was strongly associated with HNSCC (OR = 11.111; 95 % CI 1.395–88.521; $\chi^2 = 6.240$; $p = 0.013$). Conversely, the homozygous mutant genotype TT exerted a protective effect against leukoplakia (OR = 0.448; 95 % CI 0.255–0.787; $p = 0.012$) and, even more markedly, against carcinoma (OR = 0.281; 95 % CI 0.157–0.504; $p < 0.001$). No significant differences were detected between leukoplakia and control groups for the AA and AT genotypes ($p > 0.05$). **Conclusions.** The EGFR rs2227984 polymorphism is a significant genetic marker of susceptibility to HNSCC, whereas the T allele appears to confer protection against both malignant and premalignant oral conditions. Genotyping of A2073T may enhance early-screening strategies, enabling timely identification and personalised follow-up of high-risk individuals.

Key words: DNA methylation, oral cancer, premalignant lesions, biomarkers, early diagnosis.

Рак голови та шиї – термін, що використовується для позначення будь-яких злоякісних новоутворень, які походять із порожнини рота, стравоходу, глотки, гортані, приносових пазух і носової порожнини [1]. Плоскоклітинний рак голови та шиї формується з епітелію слизової оболонки порожнини рота, гортані та глотки і є одним із найпоширеніших видів раку: щороку у світі реєструється близько 900 000 нових випадків [2]. Багатьом неоплазіям голови та шиї передують клінічно виражені потенційно злоякісні захворювання порожнини рота, такі як оральна лейкоплакія та оральний ліхеноїдний лишай [3].

Рецептор епідермального фактора росту (EGFR) належить до найчастіше змінених генів, виявлених при різних пухлинах, зокрема при плоскоклітинному раку голови та шиї. EGFR є рецепторною протеїн-тирозинкіназою, що відіграє ключову роль у регуляції виживаності, проліферації та диференціації епітеліальних клітин, а також пухлин епітеліального походження. Підвищена експресія EGFR спостерігається більш ніж у 90 % випадків раку голови та шиї [4]. Отже, EGFR розглядається як перспективний молекулярний маркер, на який спрямовані моноклональні антитіла та низькомолекулярні інгібітори, що блокують тирозинкіназний домен.

Мета даного дослідження. Виявлення асоціацій між лейкоплакією, канцерогенезом голови та шиї і одонуклеотидними поліморфізмами гена EGFR A2073T.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 60 пацієнтів віком 25–55 років, розподілених на три групи: лейкоплакія ($n = 20$), онкопатологія ($n = 20$) та контроль ($n = 20$).

Стоматологічне обстеження проводили у стоматологічному кабінеті кафедри епідеміології та профілактики основних стоматологічних захворювань, дитячої стоматології й ортодонтії ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСЦЛХ НАНМ»).

Виділення ДНК із клітин букального епітелію виконували за модифікованою методикою з використанням Chelex [5]. Концентрацію та чистоту ДНК визначали спектрофотометрично (Nanophotometer, Implen, Німеччина), відбираючи 2,5 μ л проби безпосередньо з пробірки з розчином ДНК.

Алельні варіанти гена EGFR A2073T (rs2227984) генотипували методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (АС-ПЛР). Для кожного локусу готували дві паралельні реакції – специфічні для дикого та мутантного алеля – у 0,2-мл мікропробірках

Erppendorf, що містили 20 μ l реакційної суміші, 100 нМ кожного алель-специфічного олігонуклеотидного праймера та 100–150 ng геномної ДНК. Негативний контроль формували, додаючи 2,5 μ l безнуклеазної води замість матриці ДНК до обох реакцій.

Ампліфікацію ПЛР проводили на термоциклері LabCycler (SensQuest, Німеччина) за таких умов: початкова денатурація – 94 °C, 15 хв; далі 35 циклів по 94 °C (15 с), 64 °C (15 с) і 72 °C (20 с). Усі праймери синтезовані компанією Metabion GmbH (Німеччина).

Амплікони розділяли горизонтальним електрофорезом у 2 % агарозному гелі, приготовленому в 1 $\times$ TBE-буфері, при напрузі 100 V протягом 45 хв. Як маркер молекулярної маси використовували GeneRuler 100 bp DNA Ladder. Гелі фарбували бромідом етидію та візуалізували під ультрафіолетовою транслюмінацією.

Статистичну обробку результатів, включаючи перевірку на відхилення від рівноваги Гарді – Вайнберга та оцінку асоціації генотипів і алелів між групами методом χ^2 Пірсона, здійснювали за допомогою програми DeFinetti Genetic Statistics на сайті Інституту генетики (Мюнхен, Німеччина). Ступінь асоціації генотипів та алелів у пацієнтів з лейкоплакією, неоплазією й у контрольній групі оцінювали за величиною odds ratio (OR) із 95 % довірчим інтервалом та критерієм χ^2 Пірсона. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$ [6].

Результати та їх обговорення. Проведено генотипування поліморфізму A2073T (rs2227984) гена рецептора епідермального фактора росту (EGFR) у групах пацієнтів із лейкоплакією, онкопатологією та в контрольній групі. Контрольну

групу становили особи, які проходили профілактичний стоматологічний огляд.

У нашому дослідженні не виявлено достовірних відмінностей між групою з лейкоплакією та контрольною групою за кодомінантною й домінантною моделями спадкування генотипів AA та AT поліморфізму A2073T гена EGFR (rs2227984). Натомість встановлено статистично значущі відмінності між пацієнтами з неоплазією порожнини рота та контролем у розподілі генотипів і алелів цього однонуклеотидного поліморфізму. Генотипи AA і AT достовірно асоціювалися з неоплазією ($OR = 11,111$; 95 % CI 1,395–88,521; χ^2 , $p = 0,013$). Наявність мутантного гомозиготного генотипу TT була протективним чинником як для пацієнтів з лейкоплакією ($OR = 0,448$; 95 % CI 0,255–0,787), так і для пацієнтів з неоплазією ($OR = 0,281$; 95 % CI 0,157–0,504); χ^2 , $p < 0,001$.

Активация сигнального каскаду EGFR пов'язана з фенотипом ракових клітин, інгібуванням апоптозу, посиленням ангиогенезу та зростанням метастатичного потенціалу [7]. Ретроспективне дослідження, що включало 47 пацієнтів із підтвердженим раком голови та шиї, показало, що 57 % хворих є носіями мутацій у тирозинкіназному домені EGFR (EGFR-TK) [8]. EGFR регулює популяцію клітин раку голови та шиї зі стовбуроподібними властивостями; точкові мутації в тирозинкіназному домені рецептора можуть зумовлювати його конститутивну активацію та сприяти онкогенній передачі сигналів [9].

Ремоделювання ДНК, проліферація, виживання та інвазія пухлинних клітин опосередковуються трансмембранним тирозинкіназним рецептором EGFR, залученим до численних сигнальних шляхів, відповідальних за підтримання

Таблиця 1

Розподіл і порівняння частот генотипів та алелів поліморфізму rs2227984 EGFR A2073T у групах пацієнтів

Поліморфізм	rs2227984 EGFR A2073T				
Генотип / алель	AA	AT	TT	Алель А	Алель Т
Порівняння частот	AT > AA	AT + TT > AA DM	TT > AA + AT RM	A > T	–
OR (95 % CI) «лейкоплакія – контроль»	1,500 (0,091-24,681)	1,000 (0,062-16,211)	0,448 (0,255-0,787)	1,714 (0,400-7,340)	–
χ^2 р-значення	0,196	0,196	0,505	4,813	–
OR (95 % CI) «онкологія – контроль»	30,000 (3,612-249,196)	11,111 (1,395-88,521)	0,281 (0,157-0,504)	1,714 (0,400-7,340)	–
χ^2 р-значення	16,144	6,240	30,233	4,813	–

Примітка: CI – довірчий інтервал; DM – домінантна модель; RM – рецесивна модель; HWE – рівновага Гарді – Вайнберга. Жирним шрифтом виділено статистично значущі значення OR (95 % ДІ) та показники з $p < 0,05$.

геномної цілісності та агресивність пухлини [10]. До 80–90 % карцином голови та шиї характеризуються надекспресією або мутаціями EGFR, що безпосередньо впливає на загальну та безрецидивну виживаність пацієнтів [11].

Низка поліморфізмів гена EGFR асоціюється з підвищеним ризиком розвитку карциноми голови та шиї. Так, у 57 % пухлин виявляють мутації домену EGFR-ТК; найчастіше фіксують L861Q (екзон 21), інсерції в екзоні 20 та делеції в екзоні 19 (21 %, 19 % та 17 % відповідно). Мутаційний статус EGFR корелює з вищим ступенем злості (p=0,026) та пізньою стадією пухлин (p=0,034). Генотипування 578 пацієнтів із карциномою та 588 осіб контрольної групи за 60 SNP гена EGFR показало, що інтронні SNP rs12535536, rs2075110, rs1253871, rs845561, rs6970262 та синонімічний SNP rs2072454 асоціюються з ризиком карциноми голови та шиї [12].

Поліморфізм rs2227984, досліджений у нашій роботі, так само асоційований із ризиком цієї карциноми (OR = 11,111; 95 % CI 1,395–88,521; χ^2 , p = 0,013) за домінантною й кодомінантною моделями. У літературі підкреслюється, що EGFR є ключовою терапевтичною мішенню на пізніх стадіях раку голови та шиї [13]. Висока частота мутацій EGFR-ТК свідчить, що їх ідентифікація може оптимізувати лікування та покращити прогноз пацієнтів. Отже, глибоке розуміння ролі EGFR є критичним для з'ясування каскаду подій, що лежить в основі канцерогенезу.

Висновки. 1. Встановлено, що однонуклеотидний поліморфізм rs2227984 гена EGFR достовірно асоційований із ризиком розвитку карциноми голови та шиї за домінантною й кодомінантною моделями успадкування (OR = 11,111; 95 % CI 1,395–88,521; χ^2 , p = 0,013). Водночас достовірних відмінностей між групою пацієнтів із лейкоплакією та контрольною групою за цими моделями не виявлено.

2. Визначення генетичної схильності до злості уражень голови та шиї має важливе значення для раннього виявлення пацієнтів групи ризику та їхнього послідовного клінічного моніторингу, що дає змогу своєчасно втрутитися й запобігти прогресуванню процесу до карциноми голови та шиї.

Література:

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015. № 65. P. 87–108. doi:10.3322/caac.21262

2. Johnson D. E., Burtneß B., Leemans C. R., Lui V.W.Y., Bauman J. E., Grandis J. R. Squamous cell carcinoma of the head and neck. *Nat Rev Dis Primers.* 2020. № 6. P. 92. doi: 10.1038/s41572-020-00224-3

3. Tanaka T., Ishigamori R. Understanding carcinogenesis for fighting oral cancer. *J Oncol.* 2011. № 2011. P. 603740. doi: 10.1155/2011/603740

4. Grandis J. R., Melhem M. F., Gooding W. E., Day R., Holst W. A., Wagener M. M., et al. TGF- α and EGFR protein levels in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst.* 1998. № 90(11). P. 824–32. doi: 10.1093/jnci/90.11.824

5. Walsh P. S., Metzger D. A., Higuchi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques.* 2013. № 54(3). P. 134–9.

6. Рогач І. М., Керецман А. О., Сіткар А. Д. Правильно вибраний метод статистичного аналізу – шлях до якісної інтерпретації даних медичних досліджень. *Науковий вісник Ужгородського університету.* 2017. Вип. 2. С. 124–28.

7. Laimer K., Spizzo G., Gastl G., Obrist P., Brunhuber T., Fong D., et al. High EGFR expression predicts poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a TMA-based immunohistochemistry analysis. *Oral Oncol.* 2007. № 43(2). P. 193–8. doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.02.009

8. Watte S., Al Amri A. M., Cyrus S., Chatot S., Acharya S., Hashim T. M., et al. EGFR tyrosine-kinase domain mutations in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotargets Ther.* 2017. № 10. P. 1527–33. doi: 10.2147/OTT.S132187

9. Gazdar A. F. EGFR activating and resistance mutations in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene.* 2009. № 28(1). P. S24–S31. doi: 10.1038/onc.2009.198

10. Fernández-Mateos J., Seijas-Tamayo R., Mesía R., García-Saenz J. A., Pastor M., Marín R., et al. EGFR-pathway polymorphisms as predictive markers of cetuximab toxicity in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma in a Spanish population. *Oral Oncol.* 2016. № 63. P. 38–43.

11. Kalyankrishna S., Grandis J. R. Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2006. № 24. P. 2666–72. doi: 10.1200/JCO.2005.04.8306

12. Fung C., Zhou P., Joyce S., Trent K., Yuan J. M., Grandis J. R., et al. Identification of epidermal growth factor receptor genetic variants that modify risk for head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Lett.* 2015. № 357. P. 549–56. doi: 10.1016/j.canlet.2014.12.008

13. Agrawal A. G., Hande A. H., Bansod A., Goenka Y., Panchabhai A. Role of epidermal growth factor receptor in oral cancer. *Int J Pharm Res.* 2021. № 33(61B). P. 78–84. doi: 10.9734/jpri/2021/v33i61B35137

References:

1. Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 65, 87–108. doi:10.3322/caac.21262
2. Johnson, D. E., Burtneess, B., Leemans, C. R., Lui, V. W. Y., Bauman, J. E., & Grandis, J. R. (2020). Squamous cell carcinoma of the head and neck. *Nat Rev Dis Primers*, 6, 92. doi: 10.1038/s41572-020-00224-3
3. Tanaka, T., & Ishigamori, R. (2011). Understanding carcinogenesis for fighting oral cancer. *J Oncol*, 2011, 603740. doi: 10.1155/2011/603740
4. Grandis, J. R., Melhem, M. F., Gooding, W. E., Day, R., Holst, W. A., Wagener, M. M., & et al. (1998). TGF- α and EGFR protein levels in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst*, 90(11), 824–32. doi: 10.1093/jnci/90.11.824
5. Walsh, P. S., Metzger, D. A., & Higuchi, R. (2013). Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques*, 54(3), 134–9.
6. Rohach, I. M., Keretsman, A. O., & Sitkar, A. D. (2017). Pravylny vybranny metod statystychnoho analizu – shlyakh do yakisnoyi interpretatsiyi danykh medychnykh doslidzen [Correct choice of statistical analysis method is the key way to high-quality interpretation of data of medical research]. *Naukovyy visnyk Uzhhorodskoho universytetu – Scientific Bulletin of Uzhgorod University*, 2(56), 124–28 [in Ukrainian].
7. Laimer, K., Spizzo, G., Gastl, G., Obrist, P., Brunhuber, T., Fong, D., & et al. (2007). High EGFR expression predicts poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a TMA-based immunohistochemistry analysis. *Oral Oncol*, 43(2), 193–8. doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.02.009
8. Watte, S., Al Amri, A. M., Cyrus, S., Chatot, S., Acharya, S., Hashim, T. M., & et al. (2017). EGFR tyrosine-kinase domain mutations in head and neck squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther*, 10, 1527–33. doi: 10.2147/OTT.S132187
9. Gazdar, A. F. (2009). EGFR activating and resistance mutations in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*, 28(1): S24–S31. doi: 10.1038/onc.2009.198
10. Fernández-Mateos, J., Seijas-Tamayo, R., Mesía, R., García-Saenz, J. A., Pastor, M., Marín, R., & et al. (2016). EGFR-pathway polymorphisms as predictive markers of cetuximab toxicity in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma in a Spanish population. *Oral Oncol*, 63, 38–43.
11. Kalyankrishna, S., & Grandis, J. R. (2006). Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 24, 2666–72. doi: 10.1200/JCO.2005.04.8306
12. Fung, C., Zhou, P., Joyce, S., Trent, K., Yuan, J. M., Grandis, J. R., & et al. (2015). Identification of epidermal growth factor receptor genetic variants that modify risk for head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Lett*, 357, 549–56. doi: 10.1016/j.canlet.2014.12.008
13. Agrawal, A. G., Hande, A. H., Bansod, A., Goenka, Y., & Panchabhai, A. (2021). Role of epidermal growth factor receptor in oral cancer. *Int J Pharm Res*, 33(61B), 78–84. doi: 10.9734/jpri/2021/v33i61B35137