

HUBUNGAN ANTARA IMUNOEKSPRESI P130CAS DENGAN KARSINOMA TIROID PAPILARIS

Mochammad Aleq Sander*

Abstract

Introduction: There are difficulties to determine follicular variants of papillary thyroid carcinomas if the pathological examination revealed no ground glass appearance in the nuclei/Orphan Annie eye, because the diagnosis of papillary thyroid carcinomas will established to the nuclei. The supporting diagnostic methods were needed to differ between variants follicular of papillary thyroid carcinomas and follicular thyroid carcinomas.

Methods: The method of the research was observational analytic using cross sectional design with data that was taken retrospectively. This research investigates an immunoeexpression of p130cas immunohistochemically in 31 paraffin-block samples included 8 of papillary thyroid carcinoma without node, 2 with positive node, 13 of papillary thyroid carcinomas follicular variant, and 8 of follicular thyroid carcinomas. The datas were analyzed using a statistic method (Chi square).

Results: All papillary thyroid carcinomas and their variants were immunoreactive for p130cas, no positivity in follicular thyroid carcinomas. From Chi Square Test at confidence interval 95%, $\alpha = 0,05$, and $df = 12$, we got $\chi^2 = 31,000$ with p value $< 0,001$.

Discussion: Immunoeexpression of p130cas on immunohistochemically can help to diagnose of papillary thyroid carcinoma and their variants especially through FNAB (fine-needle aspiration biopsy).

Keywords : papillary carcinomas, p130cas, thyroid.

Abstrak

Pendahuluan: Penentuan varian folikularis karsinoma tiroid papilaris akan mengalami kesulitan jika pada pemeriksaan histopatologi tidak ditemukan gambaran nukleus ground glass/Orphan Annie eye, karena diagnosis karsinoma tiroid papilaris didasarkan pada adanya gambaran nukleus tersebut. Untuk mengatasi kesulitan tersebut dibutuhkan suatu metode diagnostik penunjang yang dapat membedakan varian folikularis dari karsinoma tiroid papilaris dan karsinoma tiroid folikularis.

Metode: Penelitian ini adalah suatu studi analitik observasional dengan rancangan cross sectional dengan data yang diambil secara retrospektif. Dilakukan pemeriksaan imunoekspresi p130cas secara imunohistokimia pada 31 sampel sediaan blok paraffin yang terdiri dari delapan sediaan karsinoma tiroid papilaris tanpa node, dua sediaan dengan node positif, tiga belas sediaan karsinoma tiroid papilaris varian folikularis, dan delapan sediaan karsinoma tiroid folikularis. Data dianalisis secara statistik dengan uji Kai kuadrat.

Hasil: Semua karsinoma tiroid papilaris dan varian-variannya memberikan imunoekspresi p130cas. Pada sediaan karsinoma tiroid folikular tidak dijumpai adanya imunoekspresi p130cas. Dari hasil analisis Chi Square Test pada derajat kepercayaan 95%, $\alpha = 0,05$, dan $df = 12$ didapatkan $\chi^2 = 31,000$ dengan nilai $p < 0,001$.

Diskusi: Imunoekspresi p130cas pada pemeriksaan imunohistokimia dapat membantu diagnosis karsinoma tiroid papilaris beserta varian-varianya terutama bila sediaan berasal dari bahan sitologi atau FNAB.

Kata kunci: karsinoma papilaris, p130cas, tiroid.

* Staff Pengajar Pada Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Malang

PENDAHULUAN

Karsinoma tiroid papilaris merupakan karsinoma tiroid yang paling sering ditemukan yaitu 60-80%; terapi utamanya adalah operasi dengan prognosis yang cukup baik. Istilah karsinoma tiroid papilaris dipergunakan untuk semua keganasan tiroid yang mempunyai bentuk papilaris murni, atau campuran papilaris dan folikularis, atau untuk semua kanker yang tersusun dari sel yang memiliki inti yang menyerupai kaca bersih, baik disertai bentuk papilaris ataupun tidak. (IAPU BRK, 2001; Fujin C, Wei F, Jinhua H, Wei L, Dongen L, Guoyi L, et al, 2008; Rosai J, 2004)

Diagnosis karsinoma tiroid ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinis, radiologis dan patologis. Standar baku emas dalam diagnosis karsinoma tiroid papilaris adalah dengan pemeriksaan patologi dengan menggunakan pewarnaan hematoksilin-eosin (HE). Namun demikian, penentuan varian folikularis karsinoma tiroid papilaris sulit, bila pada pemeriksaan histopatologi tidak ditemukan gambaran nukleus yang tampak seperti kaca bersih (*ground glass/Orphan Annie*), karena diagnosis karsinoma tiroid papilaris didasarkan pada adanya gambaran nukleus tersebut. (Damjanov I, 2000; Fujin C, Wei F, Jinhua H, Wei L, Dongen L, Guoyi L, et al, 2008; Rosai J, 2004; Robin SL, Kumar V, Cotran R; 2005)

Protein p130cas adalah suatu protein multifungsi yang berperan dalam banyak aspek fisiologi sel, termasuk adhesi, migrasi, serta mengatur siklus sel, dan dapat diregulasi/diatur oleh berbagai macam rangsangan. Protein p130cas terekspresi tinggi dan difus pada karsinoma tiroid papilaris yang bermakna bahwa protein ini (p130cas) dapat membantu dokter dalam menegakkan diagnosis karsinoma tiroid papilaris. (Topak N, Dilek ON, Aktepe F, Sahin DA, Dilek FH, 2008; Ruggeri RM, Campenni A, Baldari S, 2008)

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara imunoekspresi p130cas dengan karsinoma tiroid papilaris dan hubungan intensitas imunoekspresi p130cas antara karsinoma tiroid papilaris dengan *node* (kelenjar getah bening) regional positif dan *node* regional negatif.

METODE

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah analitik observasional dengan rancangan *cross sectional* dengan data yang diambil secara retrospektif. Penelitian ini dilakukan di Subbagian Bedah Onkologi dan Bagian Patologi Anatomi RS Hasan Sadikin Bandung dari tanggal 01 Februari sampai 31 Maret 2009.

Sampel penelitian ini adalah seluruh penderita karsinoma tiroid papilaris di Subbagian Bedah Onkologi RS Hasan Sadikin Bandung yang telah menjalani operasi tiroidektomi selama tahun 2008 dan jaringan tiroid telah

dilakukan pembuatan blok parafin. Besar sampel minimal yang diperlukan sebanyak 22 berdasarkan estimasi proporsi dengan mempertimbangkan nilai sensitivitas dan interval kepercayaan 95%, pada $\alpha = 0,05$.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah penderita karsinoma tiroid papilaris yang telah dilakukan operasi dan telah dilakukan pemeriksaan histopatologi dengan hasil karsinoma tiroid papilaris dan folikularis serta status penderita tercatat lengkap di bagian rekam medik dan patologi anatomi. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah penderita dengan hasil histopatologi suatu karsinoma tiroid medular dan anaplastik, penderita karsinoma tiroid papilaris dan folikularis tanpa sediaan blok parafin di bagian PA, dan kasus dengan potongan tipis blok parafin sehingga tidak dapat terpulas dengan pengecatan HE maupun IHC.

Sediaan diteliti di bawah mikroskop cahaya dengan kekuatan rendah untuk identifikasi area yang terlabelisasi dan memperkirakan sel yang positif dengan skor sebagai berikut: negatif, bila sel tumor yang positif $\leq 5\%$; skor 1+, bila sel tumor yang positif 6-25%; skor 2+, bila sel tumor yang positif 26-50%; skor 3+, bila 51-70% sel tumor memberikan hasil positif; dan skor 4+, bila sel tumor yang positif $>70\%$.

Analisis data dilakukan untuk mengetahui hubungan pemeriksaan imunoekspresi p130cas dan kejadian karsinoma tiroid papilaris sebagai baku emas dengan menggunakan tabel 2x2 dengan uji Kai kuadrat pada derajat kepercayaan 95% dengan nilai $p < 0,05$.

HASIL

Sesuai dengan perhitungan jumlah sampel dan berdasarkan kriteria inklusi-eksklusi penelitian diperoleh sampel sebanyak 31 buah blok parafin karsinoma tiroid yang terdiri dari 23 karsinoma tiroid papilaris dan 8 karsinoma tiroid folikularis.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian berdasarkan Diagnosis Tumor Tiroid

Diagnosa	n	%
Karsinoma tiroid papilaris dengan <i>node</i> regional (-)	12	38,7
Karsinoma tiroid papilaris dengan <i>node</i> regional (+)	8	25,8
Karsinoma tiroid folikularis	8	25,8
Mikrokarsinoma papilaris pada hiperplasia nodular	3	9,7
Total	31	100

Berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi dengan pengecatan hematoksilin eosin (HE) yang merupakan baku emas (*gold standar*) seperti yang terlihat pada tabel diatas didapatkan bahwa frekuensi tumor ganas berdiferensiasi baik terbanyak adalah karsinoma tiroid papilaris beserta variannya sebanyak 23 sampel yang

terdiri dari karsinoma tiroid papilaris dengan *node* regional (-) sebanyak 12 sampel (38,7%), karsinoma tiroid papilaris dengan *node* regional (+) sebanyak 8 sampel (25,8%), dan mikrokarsinoma papilaris pada hiperplasia nodular sebanyak 3 sampel (9,7%). Karsinoma tiroid folikular sebanyak 8 sampel (25,8%).

Secara keseluruhan frekuensi terbanyak adalah karsinoma tiroid papilaris, sedangkan mikrokarsinoma papilaris pada hiperplasia nodular yang merupakan varian karsinoma tiroid papilaris perilaku biologi tumornya tetap mengikuti karsinoma tiroid papilaris.

Tabel 2. Frekuensi antara imunoekspresi p130cas dengan karsinoma tiroid berdiferensiasi baik

Imunoekspresi p130cas	Karsinoma Tiroid			
	Papilaris <i>node</i> (-)	Papilaris <i>node</i> (+)	Mikrokarsinoma papilaris	Folikularis
-	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	8(100,0%)
+	1(100,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
++	1(50,0%)	0(0,0%)	1(50,0%)	0(0,0%)
+++	10(71,4%)	2(14,3%)	2(14,3%)	0(0,0%)
++++	0(0,0%)	6(100,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
Total	12(38,7%)	8(25,8%)	3(9,7%)	8(25,8%)

Berdasarkan tabel diatas terlihat frekuensi antara diagnosis karsinoma tiroid berdiferensiasi baik sebagai baku emas (*gold standar*) dengan hasil imunoekspresi p130cas sebagai alat diagnostik baru. Semua karsinoma tiroid papilaris dengan atau tanpa metastasis kelenjar getah bening di leher dan mikrokarsinoma papilaris pada hiperplasia nodular yang merupakan varian karsinoma tiroid papilaris memberikan imunoekspresi p130cas positif, sedangkan karsinoma tiroid folikularis memberikan imunoekspresi p130cas negatif.

Berdasarkan gradasi imunoekspresi p130cas terhadap karsinoma tiroid papilaris dapat digambarkan bahwa dari seluruh subjek dengan imunoekspresi negatif yaitu 8 sampel adalah karsinoma tiroid folikularis (100%), 1 sampel dengan imunoekspresi +1 adalah karsinoma tiroid papilaris *node* regional (-), selanjutnya dari 2 sampel dengan imunoekspresi +2 masing-masing berupa karsinoma tiroid papilaris *node* regional (-) (50%) dan mikrokarsinoma papilaris pada hiperplasia nodular (50%). Sedangkan dari imunoekspresi +3 sebanyak 14 sampel terdiri dari karsinoma tiroid papilaris *node* regional (-) sebanyak 10 (71,4%), karsinoma tiroid papilaris *node* regional (-) sebanyak 2 (14,3%) dan mikrokarsinoma papilaris pada hiperplasia nodular sebanyak 2 (14,3%) serta subjek penelitian dengan imunoekspresi +4 adalah karsinoma tiroid papilaris *node* (+) sebanyak 6 (100%).

Tabel 3. Hubungan antara imunoekspresi p130cas dengan karsinoma tiroid papilaris

Imunoekspresi p130cas	Karsinoma tiroid			Nilai p ^{*)}
	Papilaris	Folikularis	Total	
				<0,001
Positif	23(100%)	0(0,0%)	23	
Negatif	0(0,0%)	8(100,0%)	8	
Total	23(74,2%)	8(25,8%)	31	

^{*)} *Chi Square Tes*

Berdasarkan tabel diatas terlihat bahwa dari 23 subjek dengan imunoekspresi positif ternyata semua subjek dengan karsinoma tiroid papilaris (100%), serta dari 8 sampel imunoekspresi negatif terlihat dengan karsinoma tiroid folikularis. Hasil analisis *Chi Square Test* pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara imunoekspresi p130cas dan karsinoma tiroid papilaris dengan nilai $p < 0,001$ (nilai $pd^{**}0,05$).

Tabel 4. Hubungan antara karsinoma tiroid papilaris *node* regional (+) dan (-) terhadap intensitas pewarnaan imunohistokimia p130cas

Intensitas p130cas	Karsinoma tiroid papilaris			Nilai p ^{*)}
	<i>Node</i> (+)	<i>Node</i> (-)	Total	
				<0,001
Kuat	6 (75%)	0 (0%)	6	
Sedang	2 (25%)	5 (41,6%)	7	
Lemah	0 (0%)	7 (58,3%)	7	
Total	8 (100%)	12 (100%)	20	

^{*)} *Chi Square Test*

Berdasarkan tabel diatas terlihat bahwa karsinoma tiroid papilaris dengan *node* regional (+) memiliki intensitas yang kuat terhadap imunoekspresi p130cas yaitu sebanyak 6 sampel (75%) dan 2 sampel (25%) memiliki imunoekspresi sedang. Karsinoma tiroid papilaris dengan *node* regional (-) memiliki imunoekspresi sedang sebanyak 5 sampel (41,6%) dan imunoekspresi lemah sebanyak 7 sampel (58,3%). Dari sini dapat disimpulkan bahwa karsinoma tiroid dengan *node* regional (+) memiliki intensitas imunoekspresi p130cas lebih kuat dibandingkan dengan *node* regional (-).

Hasil analisis *Chi Square Test* pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara karsinoma tiroid papilaris dengan *node* regional (+) dan (-) terhadap intensitas pewarnaan imunohistokimia p130cas dengan nilai $p < 0,001$ (nilai $pd^{**}0,05$).

DISKUSI

Dalam penelitian ini didapatkan rata-rata usia pasien penderita karsinoma tiroid adalah 41,87 tahun dengan simpang baku 15,93, sedangkan rentang usia terbanyak adalah antara usia 30-40 tahun. Hal ini sesuai dengan tinjauan pustaka tentang karsinoma tiroid yang mengatakan bahwa secara epidemiologi penderita terbanyak tumor ini adalah pada dekade 3 dan 4. (IAPI BRK, 2001; Rosai J, 2004; Junqueira L, Carneiro J, 2005)

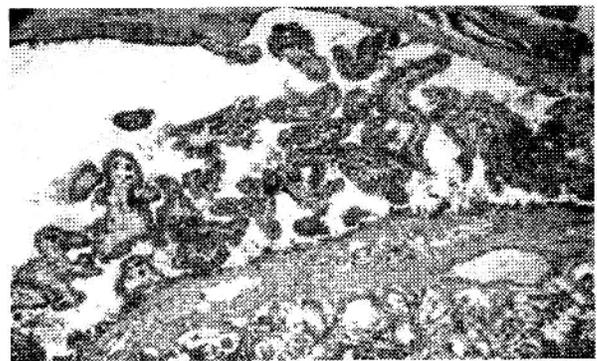
Untuk jenis kelamin, dalam penelitian ini didapatkan bahwa perempuan lebih banyak menderita karsinoma tiroid yaitu 29 (93,5%) dan laki-laki hanya 2 (6,5%). Hal ini sesuai dengan tinjauan pustaka bahwa salah satu faktor predisposisi terjadinya karsinoma tiroid adalah jenis kelamin dan pengaruh hormonal dimana perbedaan jenis kelamin pada karsinoma tiroid relatif besar dan hormon wanita mungkin berperan dalam etiologinya. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa pada kelenjar tiroid normal, tumor jinak, dan tumor ganas tiroid terdapat reseptor estrogen dalam jumlah bervariasi. Pada jaringan karsinoma tiroid papilaris ditemukan kandungan reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR) terdapat dalam jumlah yang paling banyak. Dari sini disimpulkan bahwa ER dan PR merupakan faktor penting yang mempengaruhi insidensi karsinoma tiroid pada wanita. (IAPI BRK, 2001; Rosai J, 2004; Junqueira L, Carneiro J, 2005)

Dilihat dari frekuensi jenis karsinoma tiroid berdiferensiasi baik dalam penelitian ini didapatkan bahwa karsinoma tiroid papilaris adalah tumor tiroid terbanyak yaitu 23 sampel (74,2%), sedangkan karsinoma tiroid folikularis sebanyak 8 sampel (25,8%). Dalam penelitian ini didapatkan varian dari karsinoma tiroid papilaris yaitu mikrokarsinoma papilaris pada hiperplasia nodular sebanyak 3 sampel (9,7%). Namun demikian sifat biologi tumor tiroid ini mengikuti karsinoma tiroid papilaris. Hal ini sesuai dengan tinjauan pustaka bahwa karsinoma tiroid papilaris merupakan karsinoma tiroid yang paling sering ditemukan yaitu 60-80%. (IAPI BRK, 2001; Rosai J, 2004; Junqueira L, Carneiro J, 2005)

Pada pemeriksaan imunohistokimia dengan antibodi p130cas didapatkan bahwa seluruh karsinoma tiroid papilaris memberikan imunoekspresi positif dengan gradasi terbanyak adalah +3 yaitu sebanyak 14 sampel (45,2%) yang terdiri dari karsinoma tiroid papilaris *node regional* (-) 10 sampel (71,4%), karsinoma tiroid papilaris *node regional* (+) 2 sampel (14,3%), dan mikrokarsinoma papilaris pada hiperplasia nodular 2 sampel (14,3%). Hal ini disebabkan pada karsinoma tiroid papilaris disamping sebagian besar terjadi akibat mutasi proto-onkogen RET juga diduga terjadi mutasi proto-onkogen p130cas yang terjadi dibagian C-terminus dari struktur protein p130cas sehingga terjadi ekspresi protein yang berlebihan dan pada pemeriksaan imunohistokimia memberikan

imunoekspresi positif, sedangkan pada karsinoma tiroid folikularis didapatkan mutasi proto-onkogen RAS tanpa adanya mutasi proto-onkogen p130cas. Mutasi proto-onkogen RAS pada karsinoma tiroid folikularis akan diikuti dengan *rearrangement* dari gen *peroxisome proliferators-activated receptor gamma* (PPAR γ) yang berfusi dengan *paired hombox 8* (PAX8) pada kromosom t(2;3)(q13;p25). Fusi ini akan menyebabkan tercetusnya transkripsi sel dan menghambat apoptosis sel-sel folikel tiroid, sehingga sel-sel folikel akan ber-proliferasi terus-menerus melebihi kebutuhan dan tanpa adanya mekanisme inhibisi oleh jaringan disekitarnya.

Hasil pemeriksaan imunohistokimia untuk melihat ada tidaknya imunoekspresi p130cas pada sampel penelitian tumor tiroid dapat dilihat pada gambar-gambar mikroskopis berikut ini.



Gambar 1. Imunoekspresi p130cas pada Karsinoma Tiroid Papilaris (100x).

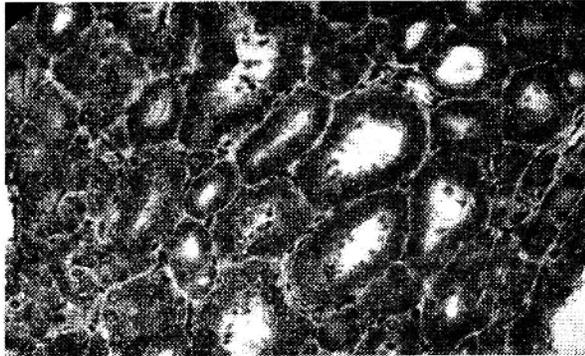
Pada gambar diatas tampak warna kecoklatan pada hampir seluruh sitoplasma epitel kelenjar tiroid yang mengalami keganasan dengan gradasi imunoekspresi p130cas pada sediaan mikroskopis ini adalah +3, yaitu sel tumor yang memberikan hasil positif (berwarna coklat) sebanyak 51-70% dari seluruh jaringan tumor.



Gambar 2. Imunoekspresi p130cas pada Karsinoma Tiroid Papilaris (400x).

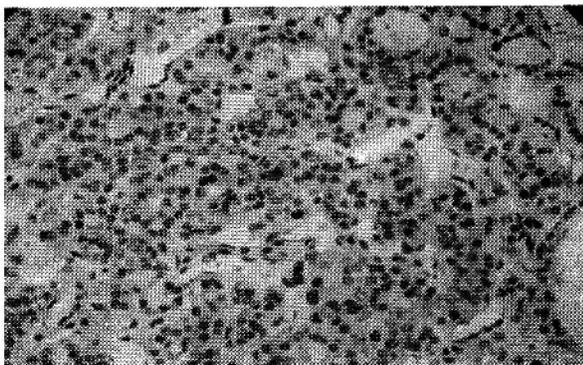
Pada gambar diatas sediaan mikroskopis diperjelas dengan pembesaran 400x. Tampak inti sel karsinoma tiroid papilaris berupa *ground glass* yang

berwarna kebiruan dan dikelilingi oleh sitoplasma berwarna kecoklatan. Gradasi imunoekspresi pada sediaan mikroskopis ini adalah +3. Pada jaringan stroma fibrovaskular tampak pembuluh darah juga memberikan reaksi positif terhadap imunohistokimia dengan memberikan warna coklat, ini yang disebut dengan *internal positive control*.



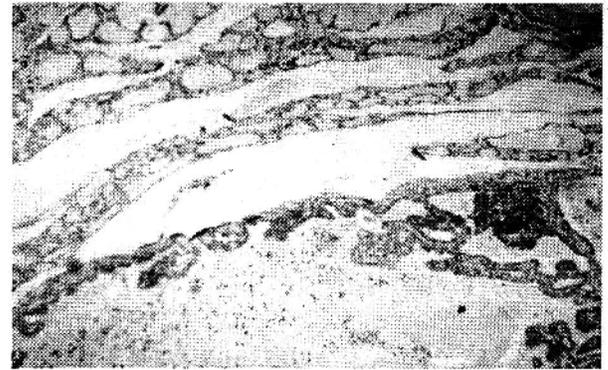
Gambar 3. Imunoekspresi p130cas pada karsinoma tiroid papilaris varian folikularis (400x).

Pada gambar diatas sediaan mikroskopis diperjelas dengan pembesaran 400x. Tampak inti sel yang *ground glass* berwarna kebiruan yang dikelilingi oleh sitoplasma berwarna kecoklatan. Gambaran folikel-folikel sangat jelas. Sediaan ini merupakan varian folikularis dari karsinoma tiroid papilaris. Gradasi imunoekspresi p130cas pada sediaan mikroskopis ini adalah +4.



Gambar 4. Imunoekspresi p130cas pada Karsinoma Tiroid Folikularis (400x).

Pada gambar diatas sediaan mikroskopis dari karsinoma tiroid folikular diperjelas dengan pembesaran 400x. Tampak jelas bahwa imunoekspresi p130cas tidak ditemukan sama sekali. Seluruh sitoplasma berwarna biru terang dan inti sel yang berwarna biru tua.



Gambar 5. Imunoekspresi p130cas pada Mikrokarsinoma papilaris pada hiperplasia nodular (100x).

Pada gambar diatas ditemukan imunoekspresi p130cas pada bentukan papilar dari suatu mikrokarsinoma papilaris pada hiperplasia nodular. Hal ini menunjukkan bahwa pada sediaan tersebut terdapat adanya *micro invasive* karsinoma tiroid papilaris pada tumor jinak hiperplasia nodular dan ini membuktikan adanya mutasi proto-onkogen p130cas.

Dari hasil-hasil pemeriksaan imunohistokimia p130cas terhadap karsinoma tiroid berdiferensiasi baik, didapatkan hasil positif pada karsinoma tiroid papilaris dan negatif pada karsinoma tiroid folikularis. Hal ini menunjukkan bahwa pada karsinoma tiroid papilaris didapatkan mutasi proto-onkogen p130cas yang tidak didapatkan pada karsinoma tiroid folikularis, sehingga pemeriksaan imunoekspresi p130cas ini sangat baik dan akurat dalam membantu diagnosis karsinoma tiroid papilaris.

KESIMPULAN

1. Imunoekspresi p130cas memiliki hubungan yang bermakna dengan karsinoma tiroid papilaris.
2. Imunoekspresi p130cas didapatkan pada karsinoma tiroid papilaris dan tidak terekspresi pada karsinoma tiroid folikularis.
3. Intensitas imunoekspresi p130cas pada karsinoma tiroid papilaris dengan *node* regional positif lebih kuat dibandingkan dengan *node* regional negatif.

SARAN

1. Pemeriksaan imunoekspresi p130cas dapat dipakai pada sediaan hasil FNAB (Fine Needle Aspiration Biopsy) untuk membantu mendiagnosis adanya perubahan papilar pada karsinoma tiroid dan juga berbagai varian dari karsinoma tiroid papilaris.
2. Imunoekspresi p130cas pada karsinoma tiroid papilaris dapat digunakan sebagai *immunomarker* untuk memastikan adanya perubahan papilar pada karsinoma tiroid.

DAFTAR PUSTAKA

- IAPI BRK; RI DJPMDK. 2001. Kanker di Indonesia tahun 2001, data Histopatologik. Jakarta: Yayasan Kanker Indonesia.
- Topak N, Dilek ON, Aktepe F, Sahin DA, Dilek FH. 2008 Jun; 93:175-78. Immunohistochemical expression of p130cas in papillary thyroid carcinoma. *Int Surg*
- Damjanov I. 2000. *Histopathology a color atlas and textbook*. 1st ed. Jakarta: Widya Medika.
- Ruggeri RM, Campenni A, Baldari S. 2008; 3: 237-52. What is new on thyroid cancer biomarkers. *Biomarker Insights*.
- Fujin C, Wei F, Jinhua H, Wei L, Dongen L, Guoyi L, et al. 2008. *Buku ajar onkologi klinis*. 2nd ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Rosai J. 2004. *Rosai and Ackerman's surgical pathology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.
- Junqueira L, Carneiro J. 2005. *Basic histology, text and atlas*. 11th ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Co.
- Underwood JCE. 2000. *Systemic and general pathology*. 4th ed. Jakarta: EGC.
- Lukito P, Ramli M, Tjindarbumi D, Achmad D, Suardi DR, Albar ZA, editors. 2004. *Protokol PERABOI*. Bandung: Peraboi.
- Robin SL, Kumar V, Cotran R. 2005. *Pathologic basis of disease: neoplasms of the thyroid*. 7th ed. China : Elsevier Inc.
- Immunohistochemistry [homepage on the internet]. [cited 2008 Oct 16]. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/immunohistochemistry>.