

**PERANAN *ESTROGEN RECEPTOR*  
PADA KARSINOGENESIS ORGAN TIROID**

**Ni Ketut Ari Widhiasih, IGusti Ayu Sri Mahendra Dewi**  
*Bagian/ SMF Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/  
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali*

**ABSTRAK**

Lesi tiroid, baik itu lesi neoplastik maupun nonneoplastik dua hingga empat kali lebih sering ditemukan pada perempuan dibandingkan dengan lelaki. Puncak insidens karsinoma tiroid terjadi lebih awal pada pasien perempuan, sehingga diduga hormon pada perempuan turut mengatur karsinogenesis organ tiroid. Hormon estrogen mempengaruhi regulasi proliferasi sel dengan jalan berikatan dengan reseptor spesifiknya. *Estrogen receptor* diekspresikan oleh sel folikel, dan ditemukan baik pada jaringan tiroid neoplastik maupun nonneoplastik. Estrogen juga memiliki efek yang tidak langsung pada jaringan tiroid, dengan meningkatkan *thyroxine binding globulin*. Aksi dari *estrogen receptor* dalam mempengaruhi proliferasi sel tiroid dimediasi melalui aktivasi jalur transduksi sinyal MAPK/ERK, PI3K, regulasi siklus sel *cyclin D1*, faktor transkripsi *c-fos*, dan jalur apoptosis Bcl2/Bax. [MEDICINA 2015;46: 112-8].

**Kata kunci:** *estrogen, estrogen receptor, karsinogenesis, tiroid*

**ROLE OF ESTROGEN RECEPTOR  
IN THYROID ORGANCARCINOGENESIS**

**Ni Ketut Ari Widhiasih, IGusti Ayu Sri Mahendra Dewi**  
*Department of Pathology Anatomy, Udayana University Medical School/  
Sanglah Hospital Denpasar Bali*

**ABSTRACT**

Thyroid lesions, both neoplastic and nonneoplastic are about two until four times more frequent in female than male. The peak incidence of thyroid carcinoma occurs earlier in female patients, therefore the expected hormone in female also regulate thyroid organ carcinogenesis. The estrogen hormone affect the regulation of cell proliferation by binding to it's specific receptor. Estrogen receptor is expressed by follicular cell, and found in both neoplastic and nonneoplastic thyroid tissue. Estrogen also has an indirect effect on thyroid tissue, by increasing thyroxine binding globulin. Action of estrogen receptor in influencing thyroid cell proliferation mediated by activation of the MAPK/ERK, PI3K signal transduction pathways, cyclin D1 cell cycle regulation, c-fos transcription factor, and Bcl2/Bax apoptosis gen cell line. [MEDICINA 2015;46:112-8].

**Keywords:** *estrogen, estrogen receptor, carcinogenesis, thyroid*

**PENDAHULUAN**

Berbagai penelitian melaporkan lesi-lesi tiroid, baik itu neoplastik maupun nonneoplastik, dua hingga empat kali lebih sering ditemukan pada perempuan dibandingkan lelaki. Pada pasien perempuan, insidens lesi tiroid paling sering ditemukan di antara usia pubertas dan *menopause*. Perempuan disebutkan lebih rentan terhadap efek goitrogenik dari kekurangan yodium.<sup>1,2</sup> Data epidemiologi menunjukkan puncak insidens karsinoma tiroid terjadi lebih awal

pada perempuan dan ditemukan adanya peran estrogen pada karsinogenesis tiroid.<sup>2</sup>

Estrogen mempengaruhi regulasi proliferasi sel dengan jalan berikatan dengan reseptor spesifiknya, yakni *estrogen receptor* (ER). *Estrogen receptor* terdiri dari dua isoform, yakni ER $\alpha$  dan ER $\beta$ . Kedua bentuk isoform ini masing-masing dikode oleh gen yang berbeda, serta mempunyai efek yang saling bertolak belakang terhadap kelangsungan hidup dan proliferasi sel.<sup>2</sup> *Estrogen receptor* diekspresikan oleh sel folikel, dan hormon

estrogen merangsang proliferasi sel ini. Estrogen memiliki efek yang tidak langsung pada jaringan tiroid, dengan meningkatkan *thyroxine binding globulin*. *Estrogen receptor* ditemukan baik pada jaringan tiroid neoplastik maupun non-neoplastik.<sup>1</sup>

Eksresi ER pada jaringan tiroid normal serta lesi tiroid, baik neoplastik maupun nonneoplastik mulai banyak diteliti, sehingga menarik untuk didiskusikan dan dipahami peranannya pada fungsi fisiologis jaringan tiroid, dan korelasinya terhadap keganasan organ tiroid.

## ESTROGEN RECEPTOR

*Estrogen receptor* merupakan kelompok protein yang ditemukan di dalam sel, diaktivasi oleh hormon estrogen (17 $\beta$ -estradiol). Hormon ini bersifat *lipophilic* dengan berat molekul rendah. Sinyal seluler estrogen secara klasik dimediasi melalui ikatan dengan dua jenis *soluble intracellular nuclear receptor*, yaitu *estrogen receptor alpha* (ER $\alpha$ ) dan *estrogen receptor beta* (ER $\beta$ ). Isoform  $\alpha$  (**Gambar 1A**) terletak pada kromosom 6q24-q27, dan memiliki berat molekul lebih besar dibandingkan dengan isoform  $\beta$  (**Gambar 1B**) yang terletak pada kromosom 14q21-q22. Setelah berikatan dengan estrogen, ER yang stabil berinteraksi dengan *sequences* spesifik, disebut *estrogen response elements* (EREs) yang memicu proses transkripsi gen target.<sup>3</sup> *Estrogen receptor* yang mengikat *ligand* juga dapat berinteraksi dengan kompleks faktor transkripsi lainnya. Penelitian terkini menemukan bentuk ER transmembran intraseluler nonklasik, yang merupakan anggota dari *rhodopsin-like family* dari *G protein-coupled receptor* (GPCR), dan disebut GPR30.<sup>1,2</sup>

## EKSPRESI ESTROGEN RECEPTOR PADA JARINGAN TIROID

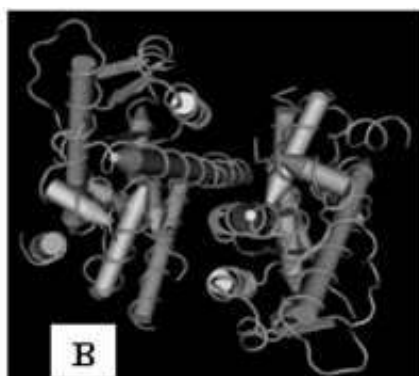
Secara klasik adanya ER merupakan dasar dari aksi hormon estrogen pada sel.



*Estrogen receptor* ditemukan baik pada jaringan tiroid nonneoplastik maupun neoplastik. Pemeriksaan imunohistokimia dengan menggunakan antibodi monoklonal merupakan metode yang paling banyak digunakan untuk mengamati status reseptor ini. Pada beberapa penelitian ditemukan perbedaan hasil ekspresi positif ER pada jaringan tiroid nonneoplastik dan neoplastik. Perbedaan hasil ini dapat disebabkan oleh metodologi pemeriksaan, sensitivitas dan spesifitas antibodi monoklonal, fiksasi dan prosesing jaringan, interpretasi imunohistokimia, serta *cutoffs* dari hasil positif.<sup>2,4</sup>

Ekspresi ER pada jaringan tiroid pertama kali dilaporkan pada tahun 1981. Pada karsinoma tiroid ditemukan bahwa hormon estrogen mengikat ER $\alpha$  yang selanjutnya memicu proliferasi dan pertumbuhan sel, sebaliknya ER $\beta$  memicu aksi apoptosis dan fungsi supresif tumor tiroid.<sup>2,5</sup> Selanjutnya rasio ER $\alpha$ :ER $\beta$  akan memainkan peranan pada patofisiologi kanker tiroid, serupa dengan yang dipostulasikan pada keganasan organ payudara.<sup>2,6</sup>

Proses apoptosis dan proliferasi regulasinya ditemukan baik pada jaringan normal maupun neoplastik. Apoptosis memiliki peranan penting pada proses karsinogenesis. Disregulasi pada proses ini akan menuju ke arah *survival* yang abnormal dari sel dan meningkatkan risiko terjadinya mutagenesis dan onkogenesis.<sup>7,8</sup> Kemampuan untuk



mengukur tingkat proliferasi dan faktor regulasi efek hormonal merupakan nilai yang penting untuk diketahui, karena berkaitan dengan karsinogenesis.<sup>5,6</sup> Tingkat proliferasi yang tinggi pada karsinoma tiroid berhubungan dengan agresifitas peringai tumor.<sup>2</sup>

Pada tumor tiroid yang berasal dari diferensiasi sel folikular, ekspresi ER berkaitan dengan *well-differentiated* tumor dengan diferensiasi dan prognosis yang baik, serta rendahnya insidens kekambuhan penyakit. Hal ini terjadi karena pada mayoritas karsinoma papiler, efek proliferasi ER $\alpha$  akan dihambat oleh ekspresi dominan ER $\beta$ .<sup>6</sup> Disebutkan pula bahwa ER $\alpha$  dan ER $\beta$  terdeteksi pada *medullary carcinoma* tiroid, dengan peningkatan rasio ER $\alpha$ /ER $\beta$  yang menegaskan peranannya pada pertumbuhan dan progresi sel ke arah keganasan.<sup>2,9</sup> Penelitian terbaru menyebutkan pula bahwa estrogen dapat meningkatkan ekspresi ER $\alpha$  pada sel epitel folikel nonanaplastik, meningkatkan proliferasi sel, dan menghambat ekspresi protein proapoptosis.<sup>10</sup>

Efek agonis ER $\alpha$  dan ER $\beta$ , masing-masing *propyl-pyrazole-triol* (PPT) dan *diarylpropionitrile* (DPN) pada proliferasi sel kanker tiroid telah dipelajari. *Propyl-pyrazole-triol* memiliki efek stimulan, sedangkan inhibisi proliferasi dan fragmentasi DNA ditemukan pada DPN. Pada studi yang sama, penelitian menggunakan metode *small interference ribonucleic acid* (siRNA) menunjukkan bahwa ER $\alpha$  berperan pada proliferasi dan aktivitas antiapoptosis, sedangkan ER $\beta$  berperan pada diferensiasi dan memiliki efek proapoptosis.<sup>1,2,10</sup>

Hormon estrogen juga diduga berperan pada kejadian nongenomik yang dimediasi oleh GPR30. Beberapa penelitian menganalisis efek hormon estrogen dan *phytoestrogen genistein* pada karsinogenesis organ tiroid. Kedua

**Gambar 1.** A. Ikatan dimer ER $\alpha$ . B. Ikatan dimer ER $\beta$ .<sup>3</sup>

hormon ini berikatan dengan reseptor GPR30 dan merangsang proliferasi melalui kaskade sinyal *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). Pada manusia, ekspresi GPR30 pada jaringan tiroid jinak dan ganas belum sepenuhnya diketahui.<sup>11</sup>

**PERANAN ESTROGEN RECEPTOR PADA KARSINOGENESIS TIROID**

Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa ER diekspresikan oleh sel-sel epitel folikel tiroid, sehingga pada pasien pemakai kontrasepsi oral maupun yang menjalani terapi estrogen rentan mengalami karsinoma tiroid, karena paparan estrogen eksternal dapat memicu proliferasi sel epitel folikel. Faktor lain, seperti kehamilan dapat meningkatkan hormon tiroid serum, walaupun korelasinya dengan keganasan tiroid belum terbukti.<sup>2,9</sup> Penelitian lainnya telah menemukan pula bahwa ICI182780, *fulvestrant*, merupakan antagonis estrogen yang dapat menghambat dan mendegradasi estrogen secara signifikan, sehingga menurunkan efek proliferasi tersebut.<sup>2</sup>

Beberapa studi mengevaluasi efek hormon estrogen terhadap transkripsi gen pada sel tiroid. Pada penelitian eksperimental tentang jalur diferensiasi sel tiroid, FRTL-5, disebutkan bahwa hormon estrogen menurunkan ekspresi gen *sodium-iodide symporter* dan *iodideuptake*. Hormon estrogen juga dapat meningkatkan ekspresi gen *thyroglobulin* pada sel jaringan tiroid neoplastik, baik adenoma maupun karsinoma.<sup>12</sup>

Sebagian aksi dari hormon estrogen terhadap proliferasi sel folikel tiroid dimediasi oleh aktivasi jalur transduksi sinyal. Hormon estrogen dapat merangsang aktivasi *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) dan fosforilasi *extracellular signal-regulated kinase1/2* (ERK 1/2) pada karsinoma yang berasal dari

diferensiasi sel folikel tiroid, terutama melalui interaksi *membrane associated ER*.<sup>2,13</sup> Sinyal PI3K dan ERK 1/2 memainkan peranan penting dalam mencegah apoptosis dan menginduksi progresi siklus sel.<sup>2,7</sup>

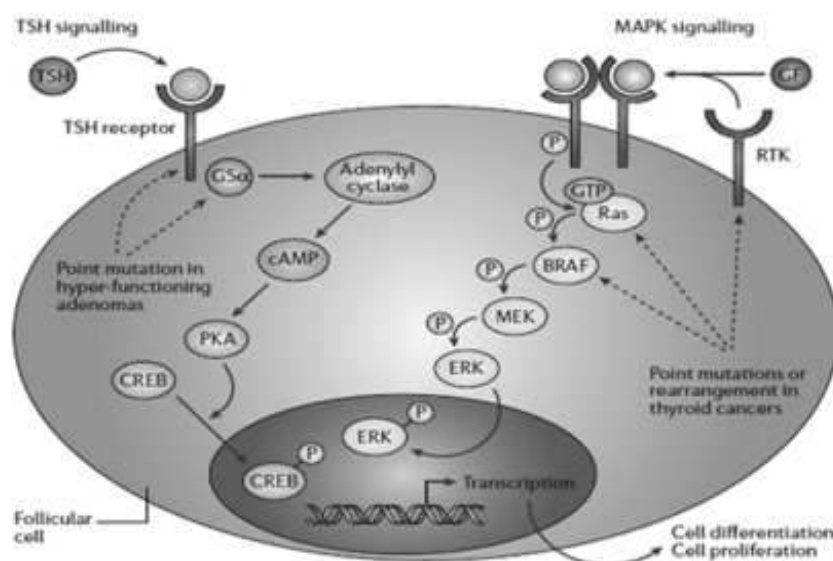
Tumor-tumor yang berasal dari diferensiasi sel epitel folikel tiroid menunjukkan tiga jalur utama perubahan biologi molekuler, yaitu TSH/cAMP, MAPK, dan P13K/AKT. Jalur mitogenik dan diferensiasi TSH/cAMP terlibat pada hipertiroidisme, sedangkan jalur mitogenik MAPK dan P13K/AKT mempengaruhi perkembangan *well differentiated* menjadi *poorly differentiated carcinoma thyroid* (**Gambar 2**).<sup>14</sup>

Transformasi karsinoma tiroid melibatkan jalur mitogenik sinyal MAPK. Jalur kaskade RAS-BRAF-MAPK merupakan jalur genetik pada karsinoma papiler. Pengaktifan jalur ini bisa melalui salah satu dari dua mekanisme utama. Mekanisme pertama melalui tata ulang gen *RET* atau *Neurotrophic tyrosine kinase receptor1* (NTRK1) yang menyandi reseptor tirosin kinase transmembran, sedangkan mekanisme kedua melalui aktivasi *point mutation* pada BRAF, yang merupakan produk dari komponen *signaling intermediet* jalur

MAPK, terutama terjadi pada tumor sporadis.<sup>14-16</sup> Karsinoma folikular dan karsinoma papiler tiroid varian folikular melibatkan jalur mutasi RAS. Seluruh mekanisme ini memfosforilasi MAPK, yang selanjutnya memfosforilasi *extracellular-signal-regulated kinase* (ERK). *Extracellular-signal-regulated kinase* yang teraktivasi ini bermigrasi ke inti dimana terjadi fosforilasi dan aktivasi berbagai faktor transkripsi, seperti MYC dan ELK1 yang terlibat dalam proses proliferasi dan diferensiasi sel.<sup>14</sup>

Proses apoptosis diatur melalui dua jalur, yaitu jalur ekstrinsik (sitoplasma) melalui aktivitas *Fas death receptor* dengan mengaktivasi interaksi *Fas-Fas ligand* (FasL), dan jalur intrinsik (mitokondria) yang memicu pelepasan sitokrom C yang tergantung pada pengaturan protein *B cell lymphoma2* (Bcl-2) sebagai protein antiapoptosis dan Bax sebagai protein proapoptosis.<sup>7</sup>

Ekspresi gen respon awal dan regulasinya pada siklus sel penting pada proliferasi sel. Dalam kaitannya dengan stimulasi hormon estrogen, penting pula dipelajari tentang gen kunci siklus sel, seperti *cyclin D1*.<sup>7</sup> Gen ini meregulasi progresi siklus sel, sehingga terjadi transisi



**Gambar 2.** Jalur sinyal sel pada neoplasma tiroid diferensiasi sel folikular.<sup>14</sup>

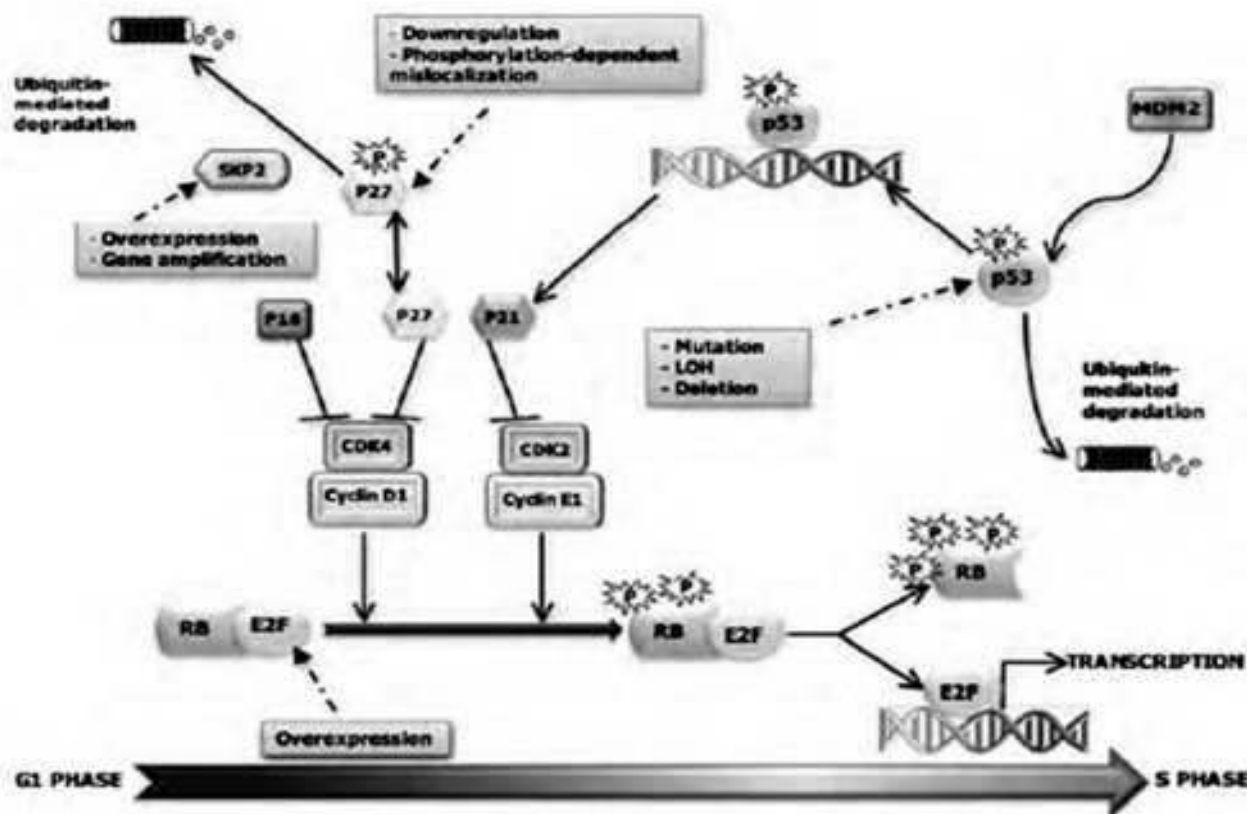
fase G1 ke S.<sup>2,7</sup>Aksi khusus sel terjadi pada fase G1, dan lamanya fase ini dipersingkat oleh estrogen, yang mendorong sel untuk masuk pada fase berikutnya.<sup>7</sup> *Cyclin D1* juga memiliki *estrogen-responsive regulatory region*, yang berbeda dengan *canonical EREs*.<sup>3</sup> Ekspresi yang berlebihan *cyclin D1* pada keganasan tiroid telah dilaporkan, terlebih lagi beberapa penelitian juga menyebutkan ekspresinya berkaitan dengan perilaku agresif dari *papillary thyroid microcarcinoma*. Hal ini dapat dijelaskan karena lebih dari 90% mikrokarsinoma yang mengalami metastasis menunjukkan ekspresi *cyclin D1* yang positif.<sup>2,3</sup>

Masuknya sel dari satu fase siklus sel ke fase selanjutnya diatur secara ketat oleh kontrol yang bekerja pada transkripsi gen siklin, degradasi siklin, dan modifikasi subunit kinase melalui fosforilasi.<sup>7</sup> *Cyclin D1/Cyclin Dependent Kinase 4* (CDK4) dan *cyclin E1/CDK2* bersama-sama mengontrol transisi fase G1 ke S melalui fosforilasi protein

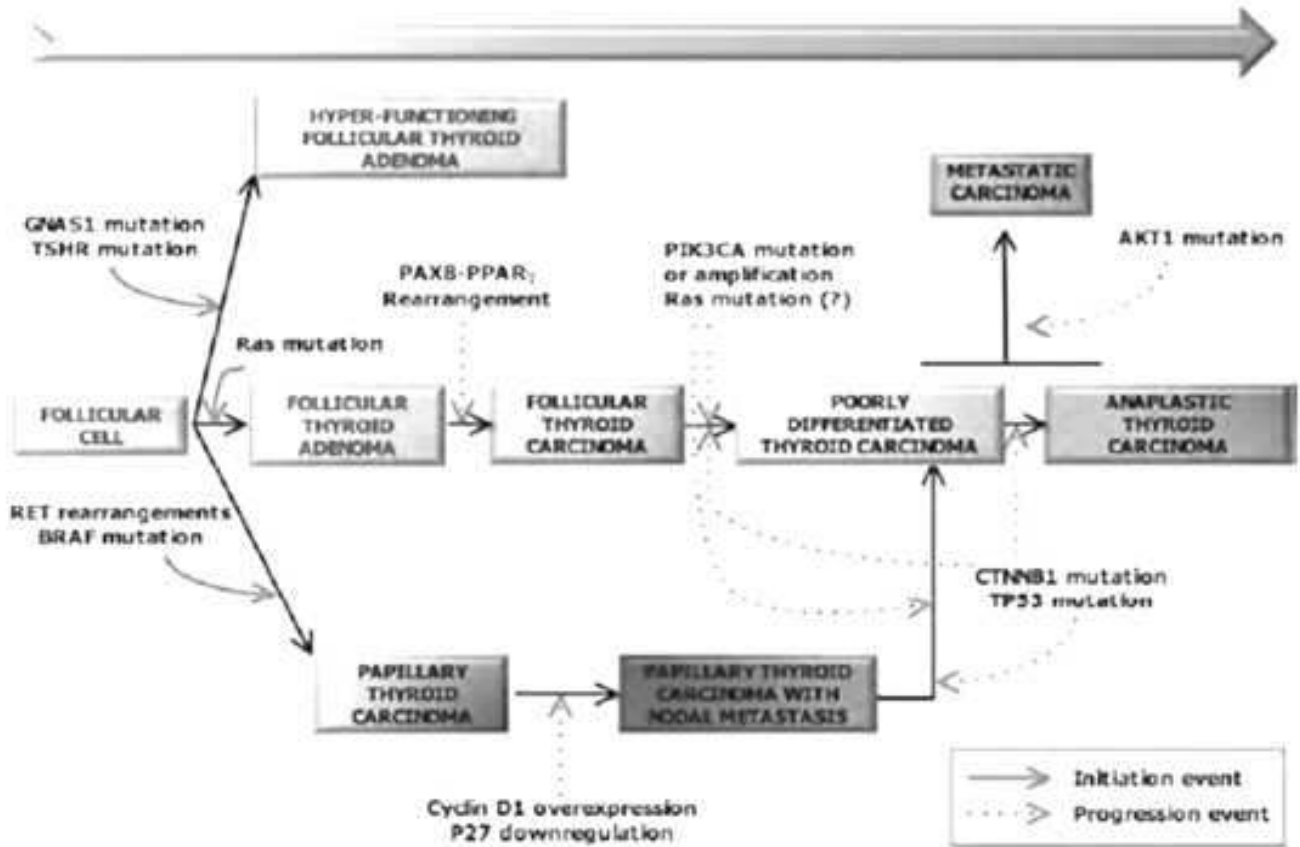
retinoblastoma (pRb). Pada awal G1, pRb ditemukan dalam keadaan terhipofosforilasi dan secara ketat berikatan dan menekan aktifitas *E2F family* dari faktor transkripsi. Kompleks pRb dengan faktor transkripsi E2F dalam keadaan terhipofosforilasi berikatan dengan DNA, merekrut faktor *remodelling* kromatin (*histon deacetylases* dan *histone methyltransferases*), dan menghambat transkripsi gen yang menghasilkan produk yang diperlukan untuk siklus sel fase S. Selama fase G1, pRb menjadi terfosforilasi (hiperfosforilasi). Fosforilasi pRb tersebut diawali oleh CDK4 dan CDK6 yang masing-masing berhubungan dengan salah satu subunit *cyclin*, yaitu D1,D2,D3. Hal ini diikuti dengan ekspresi *cyclin E* yang membentuk kompleks aktif CDK2/*cyclin E* yang kemudian melanjutkan fosforilasi pRb. Proses ini menyebabkan terganggunya interaksi pRb-E2F, sehingga terjadi pelepasan E2F secara transkripsional aktif.

Aktivasi ini diperlukan agar sel tersebut bisa melewati *restriction point*, sehingga sel bisa lanjut dari fase G1 ke fase S (**Gambar 3**).<sup>6-8</sup>

Aktifitas CDK akan dinetralkan oleh protein penghambat siklus sel yang disebut dengan *CDK inhibitors* (CDKI), yang berikatan dengan CDK atau kompleks CDK-*cyclin* dan mengatur aktivitas CDK. *Cyclin dependent kinase inhibitors* merupakan rem untuk menghentikan perkembangan siklus sel. Pada siklus sel, *cyclin* dan CDK berfungsi sebagai onkogen, sedangkan CDKI berfungsi sebagai tumor supresor. Tumor supresor TP53 memicu *cell-cycle arrest* dengan meningkatkan p21CIP1. Fungsi TP53 dikontrol oleh *negative regulators*, meliputi MDM2, yang merupakan target TP53 terhadap *ubiquitin-mediated degradation*. Protein ini berperan sebagai mekanisme umpan balik yang mempertahankan konsentrasi TP53 tetap rendah dalam sel (**Gambar 3**).<sup>7</sup>



Gambar 3. Peristiwa genetik regulasi siklus sel pada kanker tiroid.<sup>7</sup>



Gambar 4. Tahapan karsinogenesis neoplasma tiroid.<sup>14</sup>

Tabel 1. Efek non-genomic estrogen pada sel tiroid<sup>2</sup>

Studi	Sel	GPR30	MAPK	PI3K	Cyclin D1	c-fos	Bcl-2	Bax
Kumar <i>et al.</i> , 2010	NPA87	-	↑	↑				
	KAT5	-	↑	↑	↑			
	WRO	+	↑	↑	↑			
Zinger <i>et al.</i> , 2007	KAT5						↑	↓
	FRO						↑	↓
	WRO						↑	↓
Vivacqua <i>et al.</i> , 2007	WRO	+	↑		↑	↑		
	FRO	+	↑		↑	↑		
	ARO	+	↑		↑	↑		
Zinger <i>et al.</i> , 2007	HTC-TSHr		↑		↑			
	Goiter		↑		↑			
	XTC133		↑		↑			

**Keterangan Tabel :**

NPA87 dan KAT 5 : jalur sel karsinoma papiler tiroid, WRO dan FRO : jalur sel karsinoma folikular tiroid, ARO : jalur sel karsinoma anaplastik tiroid, HTC-TSHr: jalur sel karsinoma tiroid yang mengalami kekurangan reseptor TSH endogen, XTC133 : jalur sel karsinoma tiroid yang berasal dari sel *hurthle*, Goiter : sel jaringan tiroid yang diisolasi dari nodul goiter, (+) : ekspresi positif, (-) : tidak ada ekspresi, (!) : meningkat, (!!) : menurun, (0) : tidak ada efek setelah paparan estrogen.

Penelitian menyebutkan adanya tiga jalur proliferasi neoplastik sel folikel tiroid, meliputi nodul hiperfungsi (seperti adenoma), karsinoma folikular, dan karsinoma papiler. Karsinoma tiroid yang berdiferensiasi buruk (*poorly differentiated*) maupun anaplastik (*undifferentiated*) awalnya berasal dari diferensiasi baik (*well differentiated*) yang mengalami kejadian genetik tambahan, meliputi akumulasi  $\beta$ -katenin inti (disandikan oleh CTNNB1) dan inaktivasi P53. Ekspresi yang berlebihan dari *cyclin D1* dan penekanan ekspresi P27 (CDKI) merupakan prediktor kuat metastasis karsinoma papiler pada kelenjar getah bening (**Gambar 4**).<sup>3,14,17</sup>

Hormon estrogen secara signifikan meningkatkan ekspresi *cyclin D1* pada jalur sel karsinoma tiroid yang mengalami kekurangan reseptor TSH endogen (HTC-TSHr cells), dan pada jalur sel karsinoma tiroid yang berasal dari sel *hurthle* (XTC-133). Hormon estrogen juga meningkatkan regulasi *cyclins A* dan *D1*, serta protoonkogen *c-fos* pada jalur sel karsinoma folikular tiroid (WRO dan FRO), dan jalur sel karsinoma anaplastik tiroid (ARO). *Cyclin D1* regulasinya ditingkatkan oleh estrogen pada KAT5 (jalur sel karsinoma papiler tiroid) dan sel WRO (**Tabel 1**).<sup>2</sup>

## RINGKASAN

Hormon estrogen telah diketahui memiliki peranan pada karsinogenesis organ tiroid. Secara klasik adanya *estrogen receptor* merupakan dasar dari aksi hormon estrogen pada sel. *Estrogen receptor* ditemukan baik pada jaringan tiroid nonneoplastik maupun neoplastik. Pada karsinoma tiroid ditemukan bahwa hormon estrogen mengikat ER $\alpha$  yang berperan memicu proliferasi dan pertumbuhan sel, sebaliknya ER $\beta$  memicu aksi apoptosis dan fungsi supresif tumor tiroid. Rasio ER $\alpha$ : ER $\beta$

selanjutnya memainkan peranan pada patofisiologi kanker tiroid.

Proses apoptosis dan proliferasi regulasinya ditemukan baik pada jaringan normal maupun neoplastik. Disregulasi pada proses ini akan menuju ke arah *survival* yang abnormal dari sel dan meningkatkan risiko terjadinya mutagenesis dan onkogenesis. Pada tumor tiroid yang berasal dari diferensiasi sel folikular, ekspresi ER berkaitan dengan *well-differentiated* tumor dengan diferensiasi dan prognosis yang baik, serta rendahnya insiden kekambuhan penyakit.

Aksi dari hormon estrogen terhadap proliferasi sel tiroid dimediasi oleh aktivasi jalur transduksi sinyal MAPK/ERK, PI3K, regulasi siklus sel *cyclin D1*, faktor transkripsi *c-fos*, dan jalur apoptosis Bcl2/Bax.

Mempelajari dan memahami peranan estrogen pada patogenesis lesi tiroid sangat penting, karena dapat digunakan sebagai acuan dalam mengembangkan *targeting therapy* terhadap lesi-lesi tiroid tersebut.

## DAFTAR PUSTAKA

1. DiVito M, Santis ED, Perrone GA, Mari E, Giordano MC, Antoni E, dkk. Overexpression of estrogen receptor- $\alpha$  in human papillary thyroid carcinomas studied by laser-capture microdissection and molecular biology. *Cancer Science*. 2011;102(10):1921-7.
2. Santin AP, Furlanetto TW. Role of estrogen in thyroid function and growth regulation. *Journal of Thyroid Research*. 2011;2:1-7.
3. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adams E, Derwahl M. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;86(3):1072-8.
4. Gown AM. Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *Modern Pathology*. 2008;21(2):S8-15.
5. Chen GG, Vlantis AC, Zeng Q, VanHasselt CA. Regulation of cell growth by estrogen signaling and potential targets in thyroid cancer. *Current Cancer Drug Targets*. 2008;8(5):367-77.
6. Baloch ZW, LiVolsi VA. Pathology of Thyroid and Parathyroid Disease. Dalam: Mills SE, penyunting. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. Edisi ke-5. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. h. 493-527.
7. Stricker TP, Kumar V. Neoplasia. Dalam: Mitchell RN, Kumar V, Abbas K, Fausto N, penyunting. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Edisi ke-8. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. h. 284-92.
8. Tavangar SM, Monajemzadeh M, Larijani B, Haghpanah V. Immunohistochemical study of oestrogen receptors in 351 human thyroid glands. *Singapore Medical Journal*. 2007;48(8):744-7.
9. Kavanagh DO, McIlroy M, Myers E. The Role of oestrogen receptor  $\alpha$  in human thyroid cancer : contributions from coregulatory proteins and the tyrosine kinase receptor HER2. *Endocrine-Related Cancer*. 2010;17(1):255-64.
10. Sotoca AM, Van den Berg H, Vervoort J. Influence of cellular ER $\alpha$ /ER $\beta$  ratio on the ER $\alpha$ -agonist induced proliferation of human T47D breast cancer cells. *Toxicological Sciences*. 2008;105(2):303-11.

11. Vivacqua A, Bonofiglio D, Albanito L. 17 $\alpha$ -Estradiol, genistein, and 4-hydroxy-tamoxifen induced the proliferation of thyroid cancer cells through the G Protein-Coupled Receptor GPR30. *Molecular Pharmacology*. 2006;70(4):1414-23.
12. Furlanetto TW, Nunes RB, Sopelsa AMI, Maciel RMB. Estradiol decrease iodide uptake by rat thyroid follicular FRTL-5 cells. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2005;34(2):259-63.
13. Zeng Q, Chen GC, Vlantis AC, Van Hasselt CA. Oestrogen mediates the growth of human thyroid carcinoma cells via an oestrogen receptor-ERK pathway. *Cell Proliferation*. 2007;40(6):921-35.
14. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanism in thyroid follicular cell neoplasia. *Nature Publishing Group*. 2006;6:292-303.
15. Chien W, Koeffler P. Molecular biology of thyroid cancer. 2012:35-43 [diakses 2 Oktober 2014]; Diunduh dari: URL: <http://www.springer.com/978-1-4614-0874-1>.
16. Fuhrer D. Genetics of benign and malignant tumours. *Thyroid International*. 2006; 2:1-10.
17. Maitra A. The Endocrine System. Dalam: Mitchell RN, Kumar V, Abbas K, Fausto N, penyunting. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Edisi ke-8. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. h. 1118-25.