

Akurasi P63 dalam Membedakan Lesi Epitel Jinak dan Lesi Epitel Ganas Payudara

Lely Hartati, Najib D. Lubis, Joko S. Lukito

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran
Universitas Sumatera Utara
Medan

ABSTRAK

Latar Belakang

Mekanisme karsinoma payudara terjadi melalui berbagai tahapan, yaitu perubahan morfologi dan proliferasi sel-sel epitel. Beberapa lesi jinak dan lesi ganas payudara memiliki gambaran yang mirip sehingga sulit dibedakan. Identifikasi sel-sel mioepitel pada duktus atau lobulus payudara memiliki nilai diagnostik yang tinggi untuk membedakan lesi-lesi ini. Ekspresi gen p63, yang merupakan homolog gen p53 digunakan untuk identifikasi sel mioepitel. Hilangnya ekspresi p63 biasanya dikaitkan dengan progresifitas suatu tumor. Tujuan penelitian ini untuk menentukan akurasi p63 dalam membedakan antara lesi epitel jinak dan ganas payudara.

Metode

Pulasan imunohistokimia dilakukan terhadap 60 sampel jaringan payudara yang didiagnosis sebagai lesi epitel jinak dan lesi epitel ganas payudara dengan menggunakan metode REAL En Vision. Antibodi primer yang digunakan adalah *mouse monoclonal* antibodi p63 dengan pengenceran 1:100. Imunogennya adalah Δ Np63 α .

Hasil

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tampilan p63 di inti sel basal pada kelompok lesi epitel jinak payudara menunjukkan tampilan positif kuat sebesar 36,36%, positif sedang sebesar 36,36%, positif lemah sebesar 13,64%, dan negatif sebesar 13,64%. Sedangkan, semua lesi epitel ganas menunjukkan tampilan negatif (100%).

Kesimpulan

Pemeriksaan imunohistokimia p63 ini memiliki sensitifitas sebesar 100%, spesifisitas sebesar 86%, nilai prediktif positif sebesar 93%, nilai prediktif negatif sebesar 100% dan *likelihood ratio* + sebesar 7.33%. Terdapat perbedaan yang bermakna dari tampilan p63 pada lesi epitel jinak dan lesi epitel ganas payudara ($p < 0,05$) di mana p63 lebih tertampil pada lesi epitel jinak payudara. Berdasarkan hasil penelitian ini, p63 dapat digunakan sebagai marker sel mioepitel yang sangat sensitif dan spesifik, sehingga dapat digunakan sebagai salah satu komponen panel imunohistokimia.

Kata kunci : imunohistokimia p63, lesi epitel jinak, dan ganas payudara.

ABSTRACT

Background

The mechanism of breast carcinoma occurred through various stages, including morphological changes and proliferative changes. Some benign and malignant breast lesions have a similar appearance, so it is difficult to distinguish. Identification of myoepithelial cells encountered in the ducts or lobules of the breast has a high diagnostic value to differentiate these lesions. Expression of p63 gene as a p53 gene homologue could be used for identification of myoepithelial cells. The loss of p63 expression is usually associated with a progression of a tumor. The purpose of this research is to determine the accuracy of p63 in distinguishing between benign and malignant breast epithelial lesions.

Methods

Immunohistochemistry staining was performed on 60 samples of breast tissue diagnosed as benign and malignant epithelial breast lesions using the REAL method EnVision. Primary antibodies used were mouse monoclonal antibodies p63 by dilution 1:100. The immunogen is Δ Np63 α .

Results

This research showed that appearance of p63 in the nucleus basal cells of benign breast lesions group showed strong intensity on 36.36%, moderate intensity on 36.36%, weak intensity on 13.64% and negative intensity on 13.64%. While, all malignant epithelial lesions showed negative intensity (100%).

Conclusion

p63 immunohistochemical examination has 100% sensitivity, 86% specificity, 93% positive predictive value, 100% negative predictive value and 7.33% positive likelihood ratio. There were significant differences of p63 expression on benign and malignant breast epithelial lesions ($p < 0.05$) in which p63 is expressed on benign breast epithelial lesions. Based on this study, p63 can be used as a marker of cells myoepithelial with a high sensitivity and specificity rate, so it can be used as an of immunohistochemical panel component.

Key words: p63 immunohistochemistry, benign and malignant of breast.

PENDAHULUAN

Kelainan pada payudara dapat berupa suatu gangguan pertumbuhan, inflamasi, penyakit proliferasi dan tumor. Risiko terjadinya tumor ganas payudara seringkali dikaitkan dengan riwayat keluarga yang menderita tumor ganas payudara.¹ Di Indonesia, karsinoma payudara merupakan penyakit keganasan kedua terbanyak setelah karsinoma serviks uteri. Berdasarkan data laporan Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia tahun 2001 insidennya mencapai 19,88% dari seluruh keganasan.² Gambaran histologi normal payudara wanita terdiri dari duktus-duktus, lobulus-lobulus, lemak, jaringan konektif, pembuluh darah dan pembuluh limfe.^{3,4}

Karsinoma payudara berasal dari sel-sel epitel duktus dan lobulus payudara. Mekanisme terjadinya karsinoma payudara dapat melalui berbagai tahapan, termasuk perubahan morfologi dan proliferasi sel-sel epitel tersebut di atas. Perubahan awal kelainan tersebut, berhubungan dengan hilangnya sinyal penghambat pertumbuhan, sinyal apoptosis, dan menghasilkan sinyal pertumbuhan sendiri. Pada karsinoma insitu, ketidakstabilan genetik dalam bentuk *loss of heterozygosity* (LOH) muncul sebagai tahap lanjutan yang jarang dijumpai pada perubahan proliferasi namun lebih sering dijumpai pada hiperplasia atipikal.^{5,6}

Surgical pathologist sering mendapat kesulitan dalam membedakan antara lesi-lesi epitel jinak dan ganas payudara. Kategori tipikal, seperti sel-sel mioepitel pada lapisan basal duktus maupun lobulus payudara digunakan untuk membedakan antara lesi proliferasi non neoplastik dengan lesi ganas payudara; misalnya antara *sclerosing adenosis* dan karsinoma invasif, karsinoma *insitu* dan karsinoma invasif dan *pseudo-invasive lesion* dan karsinoma invasif misalnya *adenosis*, *radial scar* dan *sclerosing papillary tumors* dan *atypical ductal hyperplasia* (ADH).^{7,8} Sel-sel mioepitel mudah terlihat pada duktus dan lobulus payudara normal. Akan tetapi bila struktur ini mengalami dilatasi dan sel-sel pelapisnya mengalami proliferasi atau kompresi, maka identifikasi sel-sel mioepitel dengan pewarnaan rutin (HE) sangat sulit dilakukan, sehingga dibutuhkan pewarnaan khusus dengan gen p63.⁷

Gen p63 merupakan homolog tumor supresor gen p53 yang berlokasi pada kromo-

som 3q27 dan diekspresikan pada epitel gepeng berlapis dan sel basal kelenjar prostat dan kelenjar ludah. Sedangkan pada epitel payudara, p63 diekspresikan pada sel-sel mioepitel. Hilangnya ekspresi dari p63 dikaitkan dengan progresifitas suatu tumor.⁷⁻¹³ Beberapa penelitian sebelumnya mengenai tampilan p63 pada lesi jinak dan ganas payudara menunjukkan bahwa payudara normal menunjukkan ekspresi p63 positif terwarnai pada inti sel mioepitel sebagai lapisan tunggal yang mengelilingi epitel duktal. Pada sel-sel neoplastik karsinoma intraduktal, karsinoma tubular, karsinoma lobular, karsinoma duktal invasif, menunjukkan ekspresi p63 negatif. Sedangkan pada lesi epitel jinak, menunjukkan ekspresi p63 positif.⁸⁻¹⁰

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskripsi analitik dengan rancangan *cross sectional* yang dilakukan bulan November 2010 sampai Juni 2011. Sampel jaringan payudara berasal dari hasil biopsi atau operasi, dan pemeriksaan histopatologi dilakukan di Sentra Diagnostik Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara serta beberapa laboratorium di rumah sakit pemerintah dan swasta kota Medan. Kriteria inklusi sampel adalah sediaan blok parafin jaringan payudara, yang dengan pulasan HE (hematoksilin eosin) didiagnosis sebagai lesi epitel jinak atau ganas payudara, dan dapat dilanjutkan dengan pulasan imunohistokimia p63. Sedangkan kriteria eksklusi sampel adalah sediaan blok parafin yang rusak dan tidak dapat diproses lebih lanjut dengan pulasan imunohistokimia p63. Pengamatan pemeriksaan histopatologi dilakukan oleh dua orang ahli patologi dan peneliti. Kemudian dilakukan pulasan imunohistokimia p63 dan skoring. Pulasan imunohistokimia dilakukan dengan menggunakan metode *REAL En Vision*, dengan antibodi primer adalah *mouse monoclonal* antibodi p63 dengan pengenceran 1:100, dan Imunogen adalah $\Delta Np63\alpha$.

Pemeriksaan imunohistokimia p63 dilakukan terhadap 60 sediaan blok parafin yang telah dipulas dengan HE dan didiagnosis sebagai lesi epitel jinak sebanyak 22 kasus (36.7%) dan lesi epitel ganas payudara sebanyak 38 kasus (63.3%). Lesi epitel jinak payudara terdiri dari *fibrocystic changes* sebanyak 10 kasus (45.46%); *atypical ductal*

hyperplasia 8 kasus (36.36%) dan *sclerosing adenosis* 4 kasus (18.8%). Lesi epitel ganas terdiri dari karsinoma duktal invasif sebanyak 18 kasus (47.37%); karsinoma lobular invasif 7 kasus (18,42%); karsinoma medulari sebanyak 5 kasus (1.15%); karsinoma tubular invasif 3 kasus (7.90%); karsinoma papilari invasif 3 kasus (7.90%) dan karsinoma duktal insitu 2 kasus (5.26%).

Kontrol positif adalah jaringan yang berasal dari prostat dan kontrol negatifnya *omit primary antibody*. Tampilan p63 positif, apabila pada inti sel basal tertampil warna coklat. Skor tampilan p63 adalah hasil perkalian antara skor jumlah sel yang terwarnai dengan skor intensitas warna. Skor jumlah sel yang terwarnai dibagi atas 4 yaitu skor 0 apabila tidak ada sel yang terwarnai; skor 1 apabila kurang dari 25%; skor 2 terwarnai 25-75% dan skor 3 terwarnai lebih dari 75%. Skor intensitas warna dibagi atas 3 yaitu skor 1 apabila intensitas warna lemah, skor 2 apabila intensitas warna sedang dan skor 3 apabila intensitas warna kuat. Tampilan p63 negatif, apabila hasil perkalian jumlah sel dan skor intensitas warna nol; lemah apabila hasil perkaliannya 1 sampai 3; positif sedang apabila hasil perkaliannya 4 sampai 6 dan kuat apabila hasil perkaliannya 7 sampai 9. Cara interpretasi tampilan imunohistokimia adalah modifikasi dari *Q score*.

Perbedaan tampilan imunohistokimia p63 antara lesi epitel jinak dan ganas payudara dianalisa dengan uji Chi-square. Uji diagnostik terhadap pemeriksaan imunohistokimia p63 lesi epitel jinak dan ganas payudara dilakukan dengan membandingkan pemeriksaan *gold standard* (HE). Akurasi pemeriksaan p63 terhadap lesi epitel jinak dan lesi epitel ganas dihubungkan dengan sensitivitas, spesifisitas, nilai prediktif positif, nilai prediktif negatif, *likelihood ratio*. Analisa statistik dilakukan dengan program komputer SPSS versi 17.

HASIL

Tabel 1. Tampilan imunohistokimia p63 di inti sel basal

No	Jenis kelainan payudara	p63 (+)			p63(-)	Jumlah
		Lemah	Se-dang	Kuat		
1	Jinak	3 (13.64%)	8 (36.36%)	8 (36.36%)	3(13.64%)	22(100%)
2	Ganas	0(0%)	0(0%)	0(0%)	38(100%)	38(100%)
	Jumlah	3	8	8	41	60

Tabel 2. Perbedaan tampilan p63 pada kedua jenis lesi dengan menggunakan uji Chi-square.

p63 \ HE	Lesi epitel jinak payudara	Lesi epitel ganas payudara	Jumlah	X ²	P value
Positif	19	0	19	48.027	.000
Negatif	3	38	41		.000
Jumlah	22	38	60		

Ket : HE = Hematoksilin eosin, X² = chi-square

Diperoleh nilai p lebih kecil dari 0.05 (p<0.05) dimana ada perbedaan tampilan p63 pada lesi epitel jinak dan lesi epitel ganas payudara secara bermakna.

Tabel 3. Perbedaan tampilan p63 pada kedua jenis lesi (tabel 2x2)

Tampilan p63	Lesi epitel payudara		Jumlah
	Ganas	Jinak	
Negatif	38(a)	3(b)	41
Positif	0(c)	19(d)	19
Jumlah	38	22	60

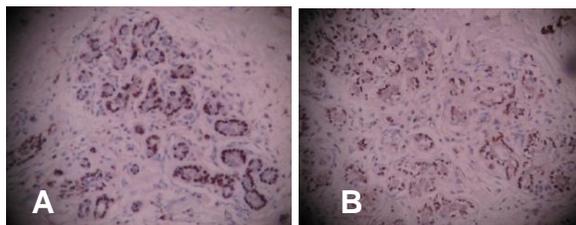
Dari tabel 2x2 di atas maka dapat dihitung :

1. Sensitivitas= $a/(a+c)=38/(38+0)=100\%$
2. Spesifisitas= $d/(b+d)=19/(3+19)=86\%$
3. Nilai prediktif positif= $a/(a+b)=38/(38+3)=93\%$
4. Nilai prediktif negatif= $d/(c+d)=19/(0+19)=100\%$
5. Likelihood ratio += $1- sensitivity/spesifisitas=1-100%/86\%=7.33\%$

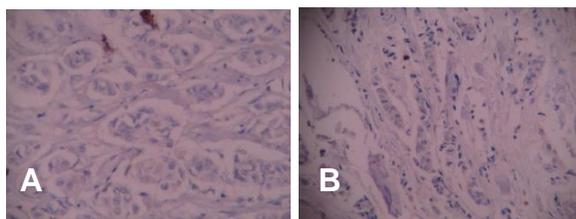
Uji diagnostik pemeriksaan imunohistokimia p63 terhadap pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan hematoksilin eosin memberikan sensitivitas, spesifisitas, nilai prediktif positif, nilai prediktif negatif, likelihood ratio + yang dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Uji diagnostik imunohistokimia

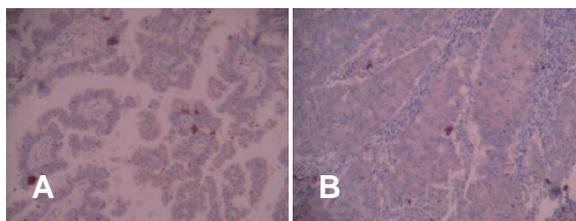
Sensitivitas	100%
Spesifisitas	86%
Nilai prediktif positif	93%
Nilai prediktif negatif	100%
Likelihood ratio +	7.33%



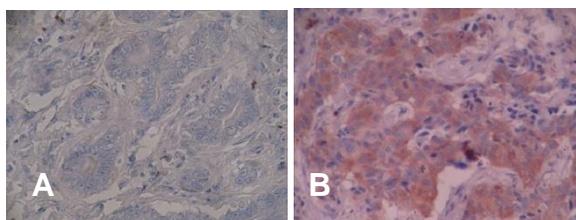
Gambar 1. A & B. *Fibrocystic changes* dengan pewarnaan p63 memberikan tampilan positif kuat.



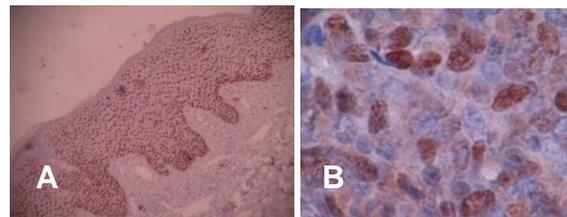
Gambar 2. A. Karsinoma duktal invasif. B. Karsinoma lobular invasif. Keduanya terwarnai negatif dengan p63.



Gambar 3. A. Karsinoma papillary invasif. B. Karsinoma medullary. Keduanya terwarnai negatif dengan p63.



Gambar 4. A. Atypical ductal Hyperplasia tertampil negatif dengan p63. B. Histopatologi karsinoma duktal invasif dengan pewarnaan imunohistokimia p63 yang menunjukkan tampilan positif kuat abberant p63.



Gambar 5. A. Tampilan p63 pada epitel skuamous dari kulit papilla mammae. B. Tampilan p63 pada inti sel-sel tumor yang mengalami keganasan.

DISKUSI

Pada tabel 1, tampak tampilan imunohistokimia p63 di inti sel basal sebagai berikut: lesi epitel jinak tertampil p63 positif kuat sebesar 36.36%; positif sedang sebesar 36.36%; positif lemah sebesar 13.64%; negatif sebesar 13.64% dan lesi epitel ganas tertampil p63 negatif (100%). Artinya pada pulasan p63 tertampil negatif 100% menunjukkan terjadinya progresivitas tumor. Hal ini diduga karena kelainan-kelainan tersebut bersifat ganas. Hal ini didukung oleh peneliti terdahulu yang menyatakan bahwa tampilan p63 pada inti sel-sel tumor yang mengalami keganasan biasanya dijumpai pada karsinoma duktal invasif yang memiliki grade yang tinggi. Data ini mengindikasikan bahwa p63 adalah petanda penting adanya sel-sel dengan differensiasi buruk.¹⁰ Dan peneliti menyatakan bahwa secara normal, p63 disintesis di dalam sitoplasma dan ditansportasi melalui *nuclear pore complex* ke dalam inti sebagai faktor transkripsi. Seperti halnya dengan p53, gangguan pada pergeseran inti-sitoplasma dapat mengawali mislokasi dari seluler yang mengganggu regulasi dari *check-points* siklus sel dan apoptosis yang berperan pada progresifitas dari kanker.¹⁴

Sedangkan, pada beberapa kasus lesi epitel jinak dengan p63 tertampil positif lemah. Artinya lesi-lesi tersebut tidak menunjukkan tampilan p63. Hal ini diduga bahwa adanya perubahan kearah keganasan atau merupakan karsinoma in situ. Hal ini dibuktikan pada pulasan HE yang menunjukkan bahwa ke-tiga lesi tersebut adalah *fibrocystic changes*; *atypical ductal hyperplasia* dan *sclerosing adenosis*. Hal ini didukung oleh penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa sel-sel mioepitel yang mengalami dilatasi dan sel-sel pelapisnya mengalami proliferasi atau kompresi, maka identifikasi sel-sel mioepitel dengan pewarnaan rutin (HE) sangat sulit dilakukan, sehingga

dibutuhkan pewarnaan khusus dengan gen p63.⁷ Sedang peneliti lain menyatakan bahwa pada karsinoma insitu, ketidakstabilan genetik dalam bentuk *loss of heterozygosity* (LOH) dapat muncul sebagai tahap lanjutan perubahan proliferasi.^{5,6}

Pada lesi epitel jinak dengan tampilan p63 positif kuat dan positif sedang menunjukkan bahwa pada lesi tersebut belum menunjukkan progresivitas tumor, namun masih menunjukkan fungsi dan sifat seperti jaringan normal. Hal ini didukung oleh peneliti terdahulu yang menyatakan bahwa normal dijumpai karena p63 juga ditampilkan pada sel-sel epitel berlapis seperti pada pelapis epitel kulit, esofagus, ektoserviks, kandung kemih.⁸ Juga peneliti lain menyatakan bahwa histogenesis bahwa payudara normal dapat menunjukkan tampilan p63, sebab *self renewing stem cells* akan membelah menghasilkan satu sel anak yang mempertahankan tampilan *stem cells*. Sel yang lain akan berkembang menjadi sel progenitor primer. Sel progenitor primer adalah sel yang berperan dalam menghasilkan sel progenitor alveolar dan duktal. Sel-sel progenitor duktal dan alveolar adalah sel epitel luminal dan sel mioepitel. Berdasarkan hal di atas maka diduga tumor-tumor yang positif dengan p63 berasal dari sel progenitor primer yang mengalami diferensiasi menyebar terhadap sel duktal dan mioepitelial selama masa ekspansi klonal. Kemungkinan yang lain adalah *dedifferentiation* dari *poorly differentiated* dari sel-sel duktal yang malignan yang mengekspresikan *smooth muscle actin*.¹⁰

Pada tabel 2, tampak adanya perbedaan bermakna tampilan p63 antara lesi epitel jinak dan ganas. Artinya p63 dapat digunakan untuk membedakan lesi epitel jinak dan ganas. Hal ini diduga karena terjadi penurunan apoptosis dan peningkatan proliferasi sel-sel epitel. Hal ini didukung oleh peneliti terdahulu yang menyatakan bahwa terjadi pergeseran p63 sitoplasma dengan menurunkan apoptosis dan meningkatkan proliferasi. Mislokasi dan ketidakseimbangan p63 isoform dapat menghambat stabilitas dan fungsi p63 dan mengganggu fase istirahat dan apoptosis dari siklus sel yang dapat memiliki prognostik yang bermakna terhadap *cytoplasmic sequestration* dari p63 dan progresi dari kanker.¹⁴

Tabel 3 menunjukkan perbedaan tampilan p63 pada lesi epitel jinak dan ganas. Hasil

ini diperkuat dalam tabel 4 yang menunjukkan sensitivitas sebesar 100%, spesifisitas sebesar 86%, nilai prediktif positif sebesar 93%, nilai prediktif negatif sebesar 100% dan *likelihood ratio* + sebesar 7.33%. Artinya dapat digunakan secara akurat untuk membedakan lesi tumor jinak dan ganas. Hal ini diduga karena terjadinya progresivitas sel-sel tumor. Hal ini didukung oleh peneliti terdahulu yang melakukan penelitian pada kelenjar prostat dan menyatakan bahwa tampilan *abberant* ini dihubungkan dengan aktivitas proliferasi yang sangat tinggi dan penurunan apoptosis dan diduga adanya jalur *oncogenic* pada progresivitas kanker prostat dan *survival*.¹⁴ Juga peneliti lain menyatakan bahwa lokalisasi pergeseran dapat berasal dari gangguan dalam *pathway* transport inti seperti yang dimediasi oleh murin-double minute-z gene di mana dari data penelitian menunjukkan bahwa apoptosis yang diinduksi p63 menurun ketika murin-double minute-z gene mengeluarkan dua isoform p63 (TAp63 α dan TAp63 γ) dari inti untuk menghambat transkripsi dan aktifitas proapoptotik. Data ini berhubungan dengan kadar yang sangat dari p63 sitoplasma dengan menurunkan apoptosis dan meningkatkan proliferasi.¹⁴

Tampilan p63 positif di inti sel basal pada kelompok lesi epitel jinak sebanyak 86,36%, sedangkan tampilan negatif pada kelompok lesi epitel ganas sebanyak 100%. Penelitian ini memberikan nilai p di bawah 0.05 ($p < 0.05$), ini berarti terdapat perbedaan tampilan p63 antara lesi epitel jinak dengan lesi epitel ganas payudara, di mana p63 lebih tertampil pada lesi jinak payudara. Pemeriksaan imunohistokimia ini memiliki sensitivitas sebesar 100%, spesifisitas sebesar 86%, nilai prediktif positif sebesar 93%, nilai prediktif negatif sebesar 100%, *likehood ratio* + sebesar 7,33%.

Pada penelitian ini, ada beberapa kasus yang sebelumnya didiagnosis dengan *atypical ductal hyperplasia* dengan pewarnaan HE, namun setelah dilakukan pewarnaan dengan p63 ternyata tertampil negatif. Hal ini menjadi perhatian bagi kita bahwa pada beberapa kasus *atypical ductal hyperplasia* kadangkala sulit bagi kita untuk membedakannya dengan karsinoma duktal insitu maupun invasif dengan pewarnaan HE.

KESIMPULAN DAN SARAN

p63 merupakan marker sel mioepitel yang sangat sensitif dan spesifik, sehingga dapat digunakan sebagai panel imunohistokimia.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut apakah tampilan aberrant pada karsinoma payudara berhubungan dengan berbagai grade dari karsinoma payudara seperti yang dijumpai pada karsinoma prostat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Budiani DR, Pesik RN. Profil lesi jinak dan ganas pada sediaan jaringan tumor payudara di laboratorium fakultas kedokteran universitas: [cited 2011 Jan 12]. Available from: <http://fk.uns.ac.id/index.php/penelitiandosen> 25.
2. Kartika EP, Maulani H, Sulastri H, Yuwono. Ekspresi Protein Her2/neu, Status Reseptor Estrogen dan Progesteron pada Berbagai Derajat Keganasan Karsinoma Duktal Invasif Wanita Usia Muda. *Majalah Patologi* 2009;18(1):23-5.
3. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology: Breast. 9th edition. Mosby; 2004. p.1764-1835.
4. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre, Bussolati G, Tavassoli FA, Eusebi V, et al. Invasive breast carcinoma. In: Fattaneh A, Tavassoli, Devilee P, editors. WHO Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press Lyon;2003.p.17.
5. Lester, Susan C. The Breast. In : Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th edition. Elsevier;2005.p.1119-51.
6. Cell cycle related proteins in hyperplasia of usual type in breast specimens of patients with and without breast cancer: [cited 2011 Jan 15]. Available from: <http://www.biomedcentral.com/147-2121/7/29>.
7. Bhargava R, Esposito NN, Dabbs DJ. Immunohistology of the breast. In: Dabbs DJ. Diagnostic Immunohistochemistry Theranostic and Genomic Applications. 3th edition. Elsevier ; 2010 .p.763-71.
8. Stefanou D, Batistatou A, Nonni A, Arkoumani E, Agnantis NJ. P63 expression in benign and malignant breast lesions. *Histopathol* 2004;19:465-71.
9. Wang X, Mori I, Tang W, Nakamura M, Nakamura Y, Sato M et al. P63 expression in Normal, Hyperplastic and Malignant Breast Tissues. *Breast Cancer* 2002;9(3): 216-9.
10. Silva AR, Ramalho LNZ, Garcia SB, Zucoloto S. The Relationship Between p63 and p53 Expression in Normal and Neoplastic Breast Tissue. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(3):336-40.
11. Mattia B, Lorenza P, Giulia M, Ettore M, Aroldo R, Giuseppe V et al. P63, a P53 Homologue, Is a Selective Nuclear Marker of Myoepithelial Cells of the Human Breast. *Amer J Surg Pathol* 2001;25(8):1054-60, August 2001. [cited 2010 Nov 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11474290>.
12. Immunohistochemical distinction of invasive from noninvasive breast lesions. [cited 2010 Nov 14]. Available from: http://www.obgyn.net/newsheadlines/womens_health-BreastCancer-20030304-5.
13. Westfall MD, Pietenpol JA. P63 : molecular complexity in development and cancer. *Carcinogenesis* Vol.25. Oxford University Press 2004 : 857-864.