

GAMBARAN DATA KLINIS STRUMA DAN KEGANASAN KELENJAR TIROID DI RSUD CIAWI DAN KOTA BOGOR TAHUN 2018

Ooki Nico Junior¹, Fernando Nathaniel², Dean Ascha Wijaya³

¹Bagian Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara

Email: ooki.nicojr@gmail.com

²Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara

Email: fernando.406202066@stu.untar.ac.id

³Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara

Email: dean.406202035@stu.untar.ac.id

Masuk: 19-04-2023, revisi: 03-05-2023, diterima untuk diterbitkan: 31-05-2023

ABSTRAK

Kanker tiroid merupakan malignansi paling sering pada sistem endokrin. Berdasarkan pada GLOBOCAN tahun 2020, insiden dari kanker tiroid di seluruh dunia adalah 6,6 per 100.000 populasi dengan risiko kumulatif seumur hidup sebesar 0,87%. Penelitian ini bertujuan untuk memberikan gambaran mengenai insidensi struma dan keganasan kelenjar tiroid di RSUD Ciawi dan RSUD Kota Bogor, baik saat masuk rumah sakit maupun saat keluar rumah sakit berdasarkan hasil klinis dan pemeriksaan patologi di RSUD Ciawi/ RSUD Kota Bogor yang dipilih sesuai kriteria secara *non-random consecutive sampling* menggunakan data rekam medis pada periode 2018. Variabel yang digunakan dalam penelitian ini yaitu usia, jenis kelamin, diagnosis saat masuk rumah sakit (struma nodosa non toksik, struma multi nodosa non toksik, struma toksik terkontrol atau karsinoma berdasarkan hasil patologi anatomi) dan diagnosis saat keluar rumah sakit berupa hasil akhir dari patologi anatomi setelah dilakukan pembedahan dan biopsi. Data disajikan dalam bentuk deskriptif. Penelitian ini mengikutsertakan 125 responden dan didominasi oleh perempuan sebesar 107 (85,6%) responden, umumnya berada pada rentang usia 36 hingga 55 tahun pada 68 (54,4%) responden. Diagnosis awal masuk rumah sakit secara klinis umumnya adalah struma nodosa non toksik pada 67 kasus dan karsinoma tiroid pada 43 kasus. Temuan patologi anatomi setelah dilakukan biopsi didominasi oleh PTC dengan varian sebanyak 69 kasus. Hasil penelitian ini menyatakan bahwa kanker tiroid lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki dengan predileksi usia paling sering untuk mengalami kanker tiroid adalah dalam rentang 36-55 tahun.

Kata kunci: Kanker Tiroid; Patologi Anatomi; Struma

ABSTRACT

Thyroid cancer is the most common malignancy in the endocrine system. According to GLOBOCAN 2020 data, worldwide incidence of thyroid cancer is 6.6 per 100,000 population with lifetime cumulative risk of 0.87%. This study aims to provide overview of the incidence of thyroid nodules and thyroid gland malignancies at Ciawi Regional General Hospital (RSUD Ciawi) and Kota Bogor Regional General Hospital (RSUD Kota Bogor), both upon admission to and discharge from hospital, based on clinical findings and pathological examinations conducted at RSUD Ciawi/RSUD Kota Bogor. The study employed non-random consecutive sampling, using medical records data from the year 2018. Variables used in this study include age, gender, initial diagnosis upon hospital admission (non-toxic nodular goiter, toxic multinodular goiter, controlled toxic goiter, carcinoma based on histopathological findings), and final diagnosis at discharge, which is result of anatomical pathology examination after surgery and biopsy. Data is presented descriptively. The study included 125 respondents, with majority being females, accounting for 107 (85.6%) of respondents. The most common age range was between 36 to 55 years, with 68 (54.4%) respondents falling into this category. The initial clinical diagnoses upon hospital admission were predominantly non-toxic nodular goiter in 67 cases and thyroid carcinoma in 43 cases. Anatomical pathology findings after biopsy were predominantly Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) with various subtypes, totaling 69

cases. Results of this study indicate that thyroid cancer occurs more frequently in females than in males, with the highest incidence in the age group of 36-55 years.

Keywords: Pathology; Thyroid Cancer; Thyroid Nodules

1. PENDAHULUAN

Latar Belakang

Kanker tiroid merupakan malignansi paling sering pada sistem endokrin. Berdasarkan pada *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) tahun 2020, insiden dari kanker tiroid di seluruh dunia adalah 6,6 per 100.000 populasi dengan risiko kumulatif seumur hidup sebesar 0,87% (International Agency for Research on Cancer, 2020). Berdasarkan dari jenis kelamin, insiden dari kanker tiroid di seluruh dunia adalah 10,1 per 100.000 perempuan dan 3,1 per 100.000 laki-laki dengan tingkat kematian sebesar 0,5 per 100.000 perempuan dan 0,3 per 100.000 laki-laki. Insiden kanker tiroid di Indonesia sebesar 6,2 per 100.000 perempuan dan 3 per 100.000 laki-laki (International Agency for Research on Cancer, 2020). Kondisi ini merupakan kanker kelima yang paling umum pada perempuan (Seib & Sosa, 2019).

Salah satu studi epidemiologi menemukan onset kanker tiroid tersering pada populasi perempuan dengan usia antara 15-49 tahun, sementara itu untuk laki-laki tersering pada usia antara 50-69 tahun (Deng et al., 2020; Milano, 2018). Walaupun insiden kanker tiroid lebih tinggi pada perempuan, umumnya laki-laki memiliki prognosis yang relatif lebih buruk dan gambaran keganasan yang lebih tinggi dibandingkan perempuan (Bessey, Lai, Coorough, Chen, & Sippel, 2013; Zhang et al., 2018).

Molekuler patogenesis sebagian besar kanker tiroid melibatkan disfungsi dari jaras *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan *phosphatidylinositol-3 kinase* (PI3K)/AKT (Prete et al., 2020). Jaras tersebut memainkan peran penting dalam meregulasi proliferasi seluler. Mutasi paling sering terjadi dalam kanker tiroid non-meduler adalah mutasi BRAFT, yang menghasilkan *BRAF Mutant kinase*, yang eksklusif terjadi pada kanker tiroid papiler dan kanker tiroid anaplastik. Mutasi dalam keluarga onkogen RAS juga sering terjadi dalam kanker tiroid. Mutasi RAS paling sering terjadi dalam kanker tiroid folikular dan kanker tiroid papiler varian folikular. Translokasi kromosom juga terjadi dalam kanker tiroid. Perubahan genomik ini menyebabkan ekspresi onkogen baru yang memicu banyak jenis kanker tiroid. (Cabanillas, McFadden, & Durante, 2016).

Risiko kanker pada nodul tiroid berkisar antara 5-15% dengan salah satu faktor risiko seperti usia dibawah 20 tahun dan diatas 70 tahun (Carling & Udelsman, 2014; Elbalka et al., 2021). Beberapa studi telah menelaah faktor-faktor lain yang berpengaruh pada kejadian kanker tiroid, seperti paparan radiasi terutama daerah kepala leher, kondisi turunan, asupan yodium, tingkat *Thyroid Stimulating Hormon* (TSH), penyakit tiroid autoimun, gaya hidup, dan obesitas (Crnčić, Tomaš, Giroto, & Ivanković, 2020; Seib & Sosa, 2019).

Kelenjar tiroid normal secara histologis memiliki dua jenis sel utama. Sel folikel, berfungsi mengkonsentrasikan iodium dan menghasilkan hormon tiroid. Sel-sel ini menjadi asal dari *papillary thyroid carcinoma* (PTC) dan *follicular thyroid carcinoma* (FTC) serta *anaplastic thyroid carcinoma* (ATC). Jenis sel kedua, yaitu sel C atau sel parafolikular, bertanggung jawab untuk menghasilkan hormon kalsitonin dan merupakan sel asal dari karsinoma tiroid medular (Carling & Udelsman, 2014). Sekitar 95% kasus kanker tiroid merupakan turunan dari sel folikel

dengan didominasi oleh PTC yang mencakup lebih dari 80% kasus kanker tiroid (Nabhan, Dedhia, & Ringel, 2021; van Gerwen et al., 2020). PTC terdiri dari bentuk umum / *classical* (CVPTC) dan subtype/varian seperti *follicular* (FVPTC), *diffuse sclerosing*, *solid*, *hobnail*, *tall cell*, *oncocytic*, dan lain-lain (Jung, Bychkov, & Kakudo, 2022).

Pada penelitian populasi, terdapat pola kurva berbentuk “U” yang menunjukkan hubungan tingkat asupan yodium dengan risiko penyakit tiroid (Kim et al., 2017). Asupan yodium yang terlalu tinggi atau terlalu rendah dalam jangka panjang menyebabkan sekresi TSH dan menyebabkan proliferasi sel epitel folikuler dan pada beberapa kasus yang mengalami mutasi akan menjadi kanker tiroid. Insidens PTC lebih tinggi pada daerah yang memiliki asupan yodium yang tinggi, sebaliknya kasus FTC lebih tinggi pada daerah yang memiliki asupan yodium yang rendah (Wang, Yu, Shang, Ping, & Liu, 2020). Penelitian ini dilaksanakan di Kota Bogor dan Ciawi dikarenakan kedua tempat tersebut merupakan dataran tinggi yang memiliki tingkat prevalensi penyakit tiroid yang lebih tinggi (secara teroris) dibandingkan dengan populasi yang tinggal di dataran rendah. Disisi lain, dataran tinggi seperti Kota Bogor dan Ciawi memiliki faktor-faktor seperti defisiensi yodium atau paparan radikal bebas yang dapat berkontribusi pada perkembangan masalah kelenjar tiroid.

Rumusan Masalah

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran mengenai kejadian struma dan keganasan kelenjar tiroid di RSUD Ciawi dan RSUD Kota Bogor, baik saat masuk rumah sakit maupun saat keluar rumah sakit berdasarkan hasil klinis dan pemeriksaan patologi.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif yang bertujuan untuk memberikan gambaran mengenai insidensi struma dan keganasan kelenjar tiroid di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Ciawi dan RSUD Kota Bogor, baik saat masuk rumah sakit maupun saat keluar rumah sakit berdasarkan hasil klinis dan pemeriksaan patologi. Sampel pada penelitian ini adalah seluruh pasien dengan pembesaran kelenjar tiroid yang telah dilakukan pemeriksaan fisik/ klinis, pemeriksaan ultasonografi (USG), pemeriksaan fungsi tiroid yang meliputi TSHs dan *free* T4 (struma nodosa non toksik (SNNT), struma multi nodosa non toksik (SMNT), struma toksik terkontrol), serta dilakukan pemeriksaan patologi anatomi (struma adematosa atau karsinoma) di rumah sakit di RSUD Ciawi/ RSUD Kota Bogor periode tahun 2018. Penelitian ini dilaksanakan dengan mengambil data rekam medis di RSUD Ciawi dan RSUD Kota Bogor pada periode waktu penelitian. Teknik pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah *non-random consecutive sampling*.

Variabel pada penelitian ini berfokus pada karakteristik demografi (usia dan jenis kelamin), diagnosis saat masuk rumah sakit (struma nodosa non toksik, struma multi nodosa non toksik, struma toksik terkontrol atau karsinoma berdasarkan hasil patologi anatomi) dan diagnosis saat keluar rumah sakit. Diagnosis saat keluar rumah sakit berupa hasil akhir dari patologi anatomi setelah dilakukan pembedahan dan biopsi. Hasil akhir tersebut meliputi struma adematosa, *papillary thyroid carcinoma*, *follicular thyroid carcinoma*, dan *anaplastic thyroid carcinoma*. Penyajian data pada penelitian ini berupa penyajian deskriptif dalam bentuk proporsi (%).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini mengikutsertakan 125 responden yang memenuhi kriteria inklusi. Karakteristik responden didominasi oleh perempuan sebesar 107 (85,6%) responden, umumnya berada pada rentang usia 36 hingga 55 tahun pada 68 (54,4%) responden. (Tabel 1)

Tabel 1. Karakteristik Responden Penelitian

Parameter	N (%)
Jenis Kelamin	
• Laki-laki	18 (14,4%)
• Perempuan	107 (85,6%)
Usia	
• 0-16 tahun	2 (1,6%)
• 17-25 tahun	10 (8,0%)
• 26-35 tahun	22 (17,6%)
• 36-55 tahun	68 (54,4%)
• >55 tahun	23 (18,4%)

Analisa lebih lanjut membagi diagnosa masuk rumah sakit dan keluar rumah sakit berdasarkan jenis kelamin serta umur dijabarkan pada tabel 2 dan tabel 3.

Tabel 2. Karakteristik Klinis dan Diagnosis Pasien saat Masuk Rumah Sakit

Parameter	Klinis, USG, Tes Fungsi Tiroid			
	Struma Nodosa Non Toksik (SNNT)	Struma Multi Nodosa Non Toksik (SMNT)	Struma Toksik Terkontrol	Karsinoma (Patologi Anatomi)
Laki-laki	0-16	0	0	0
	17-25	1	0	0
	26-35	1	0	0
	36-55	6	0	0
	>55	2	3	0
	<i>Jumlah</i>	10	3	0
Wanita	0-16	2	0	0
	17-25	4	1	0
	26-35	13	2	0
	36-55	31	7	0
	>55	7	2	0
	<i>Jumlah</i>	57	12	0

*Jumlah diatas merupakan angka kasus

Tabel 3. Karakteristik Klinis dan Diagnosis Pasien saat Keluar Rumah Sakit

Parameter	Diagnosis Post Operasi					
	Papillary Thyroid Ca					
	Struma Adenomatosa	Diagnosis Lain	PTC	PTC Varian	Follicular Thyroid Ca	Anaplastik Ca
Laki-laki	0-16	0	0	0	0	0
	17-25	1	0	0	0	0
	26-35	1	0	0	0	0
	36-55	3	Kista perdarahan	0	3	0
	>55	2	Struma koloid	2	4	0
	<i>Jumlah</i>	7	2	2	7	0
		0-16	0	0	2	0
Perempuan	17-25	3	0	0	6	0
	26-35	7	0	1	13	0
	36-55	21	<i>Tiroiditis Hashimoto (1), Follicular Adenoma (1)</i>	3	33	0
	>55	3	<i>Kista Perdarahan (2)</i>	1	8	0
	<i>Jumlah</i>	34	4	5	62	0

PTC: *Papillary Thyroid Carcinoma*, Ca: *Carcinoma*

*Jumlah diatas merupakan angka kasus

Studi menemukan kanker tiroid lebih sering terjadi pada jenis kelamin perempuan dengan rasio 3:1 terhadap laki-laki (Seib & Sosa, 2019). Sementara itu penelitian ini menyatakan total perbandingan kasus kanker tiroid antara laki-laki dan perempuan sebesar 18 : 107 kasus (ratio 1:5,94). Penelitian ini juga menemukan kasus nodul tiroid yang lebih banyak pada jenis kelamin perempuan. Konsisten dengan temuan dari studi sebelumnya, perempuan memiliki risiko 2,2 kali lipat terjadi nodul tiroid dibandingkan laki-laki dengan prevalensi 45,2% (95% CI, 44,1%–46,4%) dibandingkan dengan laki-laki sebesar 31,2% (95% CI, 30,1%–32,2%) (Li et al., 2021).

Pada penelitian ini, temuan dari patologi anatomi saat keluar rumah sakit didominasi oleh PTC varian. Temuan ini sesuai dengan literatur yang mengungkapkan bahwa jenis keganasan tiroid yang paling umum adalah PTC (Nabhan et al., 2021; van Gerwen et al., 2020). Dari beberapa subtype PTC, subtype *follicular* (FVPTC) merupakan yang paling umum. Insidens FVPTC meningkat dibandingkan dengan karakteristik PTC pada umumnya. Sebanyak 30-40% dari PTC merupakan FVPTC (Daniels, 2016; Jung et al., 2014). Giani, dkk menemukan perempuan memiliki prevalensi FVPTC yang lebih tinggi (Giani et al., 2020).

Dengan bertambahnya usia, prevalensi nodul tiroid yang relevan secara klinis meningkat, sementara risiko keganasan pada nodul yang baru terdeteksi menurun seiring bertambahnya usia. Untuk pasien berusia 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, dan >70 tahun, prevalensi kanker secara berturut-turut adalah 22,9%, 21,8%, 17,1%, 13,0%, 13,7%, dan 12,6%. Risiko tersebut stabil setelah usia 60 tahun (Kwong et al., 2015). Hal ini sedikit berbeda dengan hasil penelitian

ini yang mengungkapkan bahwa usia dominan untuk nodul tiroid adalah berada pada rentang usia 36 hingga 55 tahun.

Meskipun begitu, saat kanker tiroid terdeteksi pada orang tua, kemungkinan munculnya jenis histologis yang berisiko tinggi lebih besar (Hsu et al., 2016; Kwong et al., 2015). Mulai dari 0% pada kelompok usia 20-29 tahun hingga 16% pada karsinoma yang terdeteksi pada kelompok usia >70 tahun. Peningkatan tersebut paling nyata pada pasien >40 tahun, dimana terdeteksi peningkatan risiko relatif karsinoma berisiko tinggi sebesar 7,0% setiap tahunnya (OR, 1,073; $P < .001$) (Kwong et al., 2015).

Pada salah satu studi retrospektif yang dilakukan di Filipina, PTC paling sering ditemukan pada usia 40-50 tahun (Lo, Uy, & Maningat, 2016). Berdasarkan pada varian PTC, Kwong, dkk menemukan FVPTC merupakan varian PTC paling dominan pada seluruh kelompok usia (20 tahun keatas) dan paling signifikan pada kelompok usia >70 tahun. Diikuti oleh CVPTC yang paling tinggi ditemukan pada kelompok 30 - 39 tahun, varian *diffuse sclerosing* pada kelompok usia 20-39 tahun, dan varian *tall cell* pada usia 50 tahun keatas (Kwong et al., 2015).

Penelitian ini menemukan dua kasus ATC pada perempuan kelompok usia 36-55 tahun. ATC merupakan salah satu kanker tiroid yang sangat agresif, terdiagnosis kurang dari 5% kanker tiroid secara keseluruhan dengan puncak insidens pada usia 60-70 tahun (Rossi, Faquin, & Pantanowitz, 2019).

Karakteristik klinis yang paling umum ditemukan pada saat masuk rumah sakit yaitu struma nodosa non toksik. Beberapa studi telah mengkaitkan kondisi hipertiroid dengan peningkatan risiko kanker tiroid. Sebuah studi kohort retrospektif dari Taiwan pada kelompok yang mengalami hipertiroid dalam pengobatan farmakologi menemukan peningkatan risiko kanker tiroid yang signifikan dengan *hazard ratio* 6,803 (95% CI: 3,58-12,91) (Yeh et al., 2013). Begitu juga dengan peningkatan kadar TSH yang meningkatkan risiko kanker tiroid dan diagnosis kanker tiroid yang lebih lanjut (Petranović Ovčariček et al., 2021).

Insidens FTC diketahui lebih tinggi pada daerah yang memiliki asupan yodium yang rendah seperti tinggal di pegunungan yang sesuai dengan domisili sampel penelitian saat ini (Wang et al., 2020). Walaupun demikian, penelitian ini tidak menemukan satupun kasus FTC di RSUD Ciawi dan RSUD Kota Bogor. Salah satu studi mengutip bahwa daerah yang umumnya mengalami defisiensi yodium sebelumnya (pegunungan), menunjukkan peningkatan insiden PTC setelah diberikan profilaksis yodium seperti garam beryodium (Kim et al., 2017). Kondisi ini diperlukan penelitian lebih lanjut.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Hasil penelitian ini menyatakan bahwa kanker tiroid lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki dengan predileksi kelompok usia paling tinggi untuk mengalami kanker tiroid adalah 36 hingga 55 tahun. Berdasarkan hasil biopsi, temuan patologi anatomi didominasi oleh PTC varian. Berdasarkan dari temuan penelitian ini, diharapkan dapat memperluas pemahaman tenaga kesehatan tentang gambaran klinis terkait masalah pada kelenjar tiroid terutama keganasan.

REFERENSI

- Bessey, L. J., Lai, N. B. K., Coorough, N. E., Chen, H., & Sippel, R. S. (2013). The incidence of thyroid cancer by fine needle aspiration varies by age and gender. *Journal of Surgical Research*, 184(2), 761–765. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.03.086>
- Cabanillas, M. E., McFadden, D. G., & Durante, C. (2016). Thyroid Cancer. *Lancet*, 388, 2783–2795. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/>
- Carling, T., & Udelsman, R. (2014). Thyroid Cancer. *Annual Review of Medicine*, 65(1), 125–137. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-061512-105739>
- Crnčić, T. B., Tomaš, M. I., Giroto, N., & Ivanković, S. G. (2020). Risk Factors for Thyroid Cancer: What Do We Know So Far? *Acta Clinica Croatica*, 59(1), 66–72. <https://doi.org/10.20471/acc.2020.59.s1.08>
- Daniels, G. H. (2016). Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Hybrid or Mixture? *Thyroid*, 26(7), 872–874. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0244>
- Deng, Y., Li, H., Wang, M., Li, N., Tian, T., Wu, Y., ... Dai, Z. (2020). Global Burden of Thyroid Cancer From 1990 to 2017. *JAMA Network Open*, 3(6), e208759. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8759>
- Elbalka, S., Metwally, I., Shetiwy, M., Awany, S., Hamdy, O., Kotb, S., ... Elzahaby, I. (2021). Prevalence and predictors of thyroid cancer among thyroid nodules: a retrospective cohort study of 1,000 patients. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 103(9), 683–689. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2021.0057>
- Giani, C., Torregrossa, L., Piaggi, P., Matrone, A., Viola, D., Molinaro, E., ... Elisei, R. (2020). Outcome of classical (CVPTC) and follicular (FVPTC) variants of papillary thyroid cancer: 15 years of follow-up. *Endocrine*, 68(3), 607–616. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02229-0>
- Hsu, Y.-C., Liu, C.-L., Yang, P.-S., Tsai, C.-H., Lee, J.-J., & Cheng, S.-P. (2016). Interaction of Age at Diagnosis with Transcriptional Profiling in Papillary Thyroid Cancer. *World Journal of Surgery*, 40(12), 2922–2929. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3625-8>
- International Agency for Research on Cancer. (2020). *Thyroid*. <https://doi.org/https://geo.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/32-Thyroid-fact-sheet.pdf>
- Jung, C. K., Bychkov, A., & Kakudo, K. (2022). Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinology and Metabolism*, 37(5), 703–718. <https://doi.org/10.3803/EnM.2022.1553>
- Jung, C. K., Little, M. P., Lubin, J. H., Brenner, A. V., Wells, S. A., Sigurdson, A. J., & Nikiforov, Y. E. (2014). The Increase in Thyroid Cancer Incidence During the Last Four Decades Is Accompanied by a High Frequency of BRAF Mutations and a Sharp Increase in RAS Mutations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(2), E276–E285. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2503>
- Kim, H. J., Kim, N. K., Park, H. K., Byun, D. W., Suh, K., Yoo, M. H., ... Chung, J. H. (2017). Strong association of relatively low and extremely excessive iodine intakes with thyroid cancer in an iodine-replete area. *European Journal of Nutrition*, 56(3), 965–971. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1144-2>
- Kwong, N., Medici, M., Angell, T. E., Liu, X., Marqusee, E., Cibas, E. S., ... Alexander, E. K. (2015). The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and

- Thyroid Cancer Risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(12), 4434–4440. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3100>
- Li, Y., Jin, C., Li, J., Tong, M., Wang, M., Huang, J., ... Ren, G. (2021). Prevalence of Thyroid Nodules in China: A Health Examination Cohort-Based Study. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.676144>
- Lo, T. E. N., Uy, A. T., & Maningat, P. D. D. (2016). Well-Differentiated Thyroid Cancer: The Philippine General Hospital Experience. *Endocrinology and Metabolism*, 31(1), 72. <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.1.72>
- Milano, A. F. (2018). Thyroid Cancer: 20-Year Comparative Mortality and Survival Analysis of Six Thyroid Cancer Histologic Subtypes by Age, Sex, Race, Stage, Cohort Entry Time-Period and Disease Duration (SEER*Stat 8.3.2) A Systematic Review of 145,457 Cases for Diagnosis Year. *Journal of Insurance Medicine*, 47(3), 143–158. <https://doi.org/10.17849/inm-47-03-143-158.1>
- Nabhan, F., Dedhia, P. H., & Ringel, M. D. (2021). Thyroid cancer, recent advances in diagnosis and therapy. *International Journal of Cancer*, 149(5), 984–992. <https://doi.org/10.1002/ijc.33690>
- Petranović Ovcariček, P., Verburg, F. A., Hoffmann, M., Iakovou, I., Mihailovic, J., Vrachimis, A., ... Giovanella, L. (2021). Higher thyroid hormone levels and cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48(3), 808–821. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05018-z>
- Prete, A., Borges de Souza, P., Censi, S., Muzza, M., Nucci, N., & Sponziello, M. (2020). Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Frontiers in Endocrinology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00102>
- Rossi, E. D., Faquin, W. C., & Pantanowitz, L. (2019). Cytologic features of aggressive variants of follicular-derived thyroid carcinoma. *Cancer Cytopathology*, 127(7), 432–446. <https://doi.org/10.1002/cncy.22136>
- Seib, C. D., & Sosa, J. A. (2019). Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 48(1), 23–35. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.002>
- van Gerwen, M., Alpert, N., Sinclair, C., Kale, M., Genden, E., & Taioli, E. (2020). Assessing non-aggressiveness of untreated, local and regional, papillary thyroid cancer. *Oral Oncology*, 105, 104674. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104674>
- Wang, J., Yu, F., Shang, Y., Ping, Z., & Liu, L. (2020). Thyroid cancer: incidence and mortality trends in China, 2005–2015. *Endocrine*, 68(1), 163–173. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02207-6>
- Yeh, N.-C., Chou, C.-W., Weng, S.-F., Yang, C.-Y., Yen, F.-C., Lee, S.-Y., ... Tien, K.-J. (2013). Hyperthyroidism and Thyroid Cancer Risk: A Population-based Cohort Study. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 121(07), 402–406. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1341474>
- Zhang, D., Tang, J., Kong, D., Cui, Q., Wang, K., Gong, Y., & Wu, G. (2018). Impact of Gender and Age on the Prognosis of Differentiated Thyroid Carcinoma: a Retrospective Analysis Based on SEER. *Hormones and Cancer*, 9(5), 361–370. <https://doi.org/10.1007/s12672-018-0340-y>