

## Understanding Thyroid Carcinoma: Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management

Rima Cahyati Kusumadewi<sup>1\*</sup>, Rukmanggana Satya Pratiwi<sup>1</sup>, Artiani Tresna Imut Exhasna<sup>1</sup>, Gina Aulia Azizaturrahmah<sup>1</sup>, I Gede Pande Devin Agastya Sastrawan<sup>1</sup>, Rosita Wenilia<sup>1</sup>, Syihabul Muttaqin<sup>1</sup>, Dita Supriantarini<sup>1</sup>, M. Arya Rifqi Ilham<sup>1</sup>, Walid Rivaldi Fatahillah<sup>1</sup>, Eva Triani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia;

### Article History

Received : September 28<sup>th</sup>, 2024

Revised : October 19<sup>th</sup>, 2024

Accepted : October 25<sup>th</sup>, 2024

\*Corresponding Author: **Rima Cahyati Kusumadewi**

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia;

Email:

[rimacahyatik@gmail.com](mailto:rimacahyatik@gmail.com)

**Abstract:** Thyroid carcinoma holds the 11th place in the incidence of new cancers, with a prevalence of 586,202 cases worldwide. The incidence of thyroid cancer in Indonesia reached 13,114 cases with 2,224 mortality in 2020. This literature review aims to provide information on thyroid cancer's clinical manifestations, diagnosis, and management. We conducted a literature searching from books, literature reviews, case studies, and guidelines from professional organizations such as the AJCC (American Joint Committee on Cancer) and European Society for Medical Oncology (ESMO) guideline. The initially noticed clinical manifestation of thyroid cancer is usually a painless lump or enlargement at the front-lower part of the neck. Diagnosis of thyroid cancer is done step-by-step from history taking, physical examination, laboratory testing of thyroid stimulating hormone and thyroglobulin, thyroid ultrasonography, and fine needle aspiration biopsy (FNAB). Management of thyroid cancer include pharmacological management, surgery, or/and radiotherapy according to the type and stage of the thyroid cancer. Early diagnosis and therapy of thyroid cancer are expected to improve the prognosis of thyroid cancer.

**Keywords:** Cancer, carcinoma, fine needle aspiration, thyroid.

### Pendahuluan

Karsinoma tiroid merupakan keganasan yang terjadi pada sel-sel penyusun tiroid, baik pada sel parafolikuler (sel C) maupun sel folikel tiroid (Coca-Pelaz *et al.*, 2021; Denaro, *et al.*, 2023). Karsinoma tiroid termasuk dalam keganasan endokrin yang sering terjadi dengan insiden sebesar 2,1% dari seluruh diagnosis kanker di seluruh dunia (Kitahara *et al.*, 2017). Berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2020, angka kejadian kanker tiroid dunia mencapai 586.202 kasus dan menduduki urutan ke-11 dalam angka kejadian kanker baru. Di Indonesia, kejadian kanker tiroid mencapai 13.114 kasus baru pada tahun 2020, dengan kasus kematian akibat kanker tiroid sebanyak 2.224 kasus (Sung *et al.*, 2021). *Papillary thyroid carcinoma* (PTC)

yang tergolong dalam kanker tiroid terdiferensiasi-baik paling sering ditemukan dengan insidensi sebesar 70–90% (Dideban *et al.*, 2016).

Insidensi kanker tiroid ditemukan semakin meningkat disebabkan oleh deteksi dan diagnosis kanker yang semakin baik. Peningkatan insidensi tumor yang lebih besar dan stadium lanjut juga diyakini disebabkan oleh etiologi yang masih belum diketahui (Harari & Singh, 2016; Kitahara *et al.*, 2017). Meskipun begitu, faktor seperti ras kulit putih, paparan radiasi dosis tinggi terutama radiasi ionisasi pada masa kanak-kanak, serta obesitas menjadi faktor risiko yang diketahui berhubungan dengan kejadian kanker tiroid (Marcello *et al.*, 2014, Albi *et al.*, 2017; Kitahara *et al.*, 2017).

Diagnosis dan manajemen karsinoma tiroid yang baik perlu dilakukan untuk memperoleh luaran yang baik pula. Diagnosis karsinoma tiroid dilakukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang untuk membantu penegakan diagnosis. Pasien biasanya datang dengan keluhan benjolan pada leher. Riwayat kanker tiroid pada keluarga menjadi hal yang penting untuk ditanyakan pada anamnesis. Pada pemeriksaan fisik leher, adanya nodul padat berukuran besar yang terfiksir disertai adanya limfadenopati kemungkinan besar mengarah pada karsinoma tiroid (Carling & Udelsman, 2014). Pemeriksaan penunjang lanjutan seperti pemeriksaan laboratorium *thyroid stimulating hormone* (TSH) dan tiroglobulin (Tg), *scan* tiroid, USG leher, dan biopsi aspirasi jarum halus (FNAB) dapat dilakukan untuk memastikan diagnosis dan jenis kanker tiroid. (Carling & Udelsman, 2014; Nguyen *et al.*, 2015; Amir *et al.*, 2023; *Columbia Surgery*, 2024). Manajemen karsinoma tiroid dilakukan sesuai dengan jenis karsinoma tiroid. Tatalaksana yang dapat diberikan berupa tatalaksana farmakologis, pembedahan, dan/atau radioterapi (Adham and Aldino, 2019; Filetti *et al.*, 2019; Haddad *et al.*, 2022; *National Cancer Institute*, 2024).

Karsinoma tiroid yang terdiferensiasi baik secara umum menunjukkan prognosis yang baik dengan morbiditas yang rendah dan tingkat kelangsungan hidup yang lebih lama dibanding karsinoma tiroid medular dan anaplastik. Meskipun begitu, sebagian kecil pasien karsinoma tiroid papiler dan folikuler ditemukan mengalami kematian akibat penyebab yang berhubungan dengan penyakit (Carling & Udelsman, 2014). Kanker tiroid anaplastik menunjukkan prognosis yang buruk dengan tingkat kelangsungan hidup rata-rata (*median overall survival*) bervariasi antara 4 – 10 bulan setelah diagnosis. Meskipun begitu, tingkat kelangsungan hidup rata-rata pasien dapat ditingkatkan dengan tes diagnosis serta penanganan yang khusus dan segera (Jannin *et al.*, 2022). Oleh karena itu, diagnosis dan manajemen kanker tiroid yang tepat dan cepat perlu dilakukan untuk memperbaiki prognosis dan meningkatkan kelangsungan hidup pasien.

## Bahan dan Metode

### Metode

Artikel ini ditulis menggunakan metode studi literatur yang melibatkan pengumpulan informasi dari berbagai referensi dan terfokus pada topik yang diangkat yaitu kanker tiroid. Tinjauan literatur diambil dari buku serta pencarian literatur *online* menggunakan PubMed dan Google Scholar. Kriteria inklusi yang ditetapkan penulis yaitu penggunaan publikasi yang tersedia dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris dalam kurun waktu sepuluh tahun terakhir.

## Hasil dan Pembahasan

### Manifestasi Klinis

Perkembangan kanker tiroid cenderung lambat sehingga pada awalnya sering kali tidak menimbulkan gejala. Gejala utama kanker tiroid adalah timbulnya benjolan atau pembesaran pada bagian depan-bawah leher dan tidak terasa nyeri. Pembengkakan pada leher dapat dicurigai sebagai malignansi jika terdapat massa yang teraba padat, terfiksir, dan didapatkan limfadenopati pada leher. Ukuran nodul yang tiba-tiba membesar disertai suara parau, disfagia, *dyspnea*, atau *Horner syndrome* merupakan gejala yang mengikuti pembengkakan pada leher akibat kanker tiroid. Apabila ditemukan adanya pembesaran limfonodi, nyeri pada tulang atau sendi, dan distress pernafasan, perlu dicurigai terjadinya metastasis (Amir *et al.*, 2023).



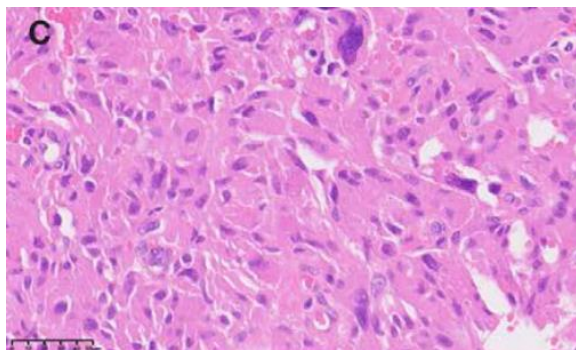
**Gambar 1.** Pembesaran leher pada kanker tiroid (Fefar *et al.*, 2016)

### Patofisiologi

Karsinoma tiroid dimulai pada sel folikular glandula tiroid. Terdapat 2 jenis keganasan sel pada parenkim tiroid, yaitu sel

parafolikuler yang dapat berkembang menjadi karsinoma tiroid medularis (*Medullary Thyroid Carcinoma/MTC*), serta keganasan sel folikel yang dapat menyebabkan kanker tiroid terdiferensiasi (*Differentiated Thyroid Carcinoma/DTC*) dan kanker tiroid terdiferensiasi buruk (*Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma/PDTC*). DTC terdiri dari kanker tiroid papiler (*Papillary Thyroid Carcinoma/PTC*), kanker tiroid folikuler (*Follicular Thyroid Carcinoma/FTC*), dan karsinoma sel Hurthel (*Hurthel Cell Carcinoma/HCC*). Karsinoma tiroid anaplastik termasuk dalam PDTC dan menjadi subtipe kanker tiroid yang paling jarang ditemukan (Coca-Pelaz *et al.*, 2021; Denaro, *et al.*, 2023).

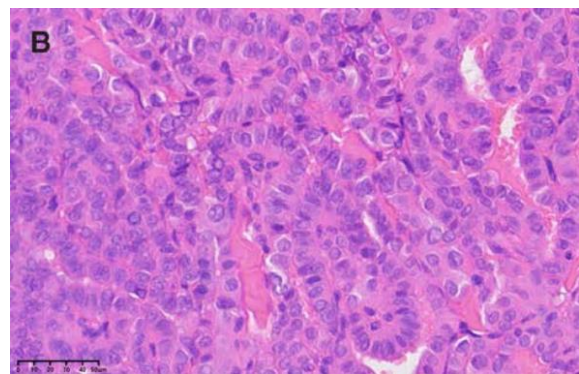
MTC berasal dari sel C parafolikuler tiroid yang memproduksi kalsitonin. 75–85% MTC terjadi secara sporadis (penyebaran tidak teratur) dan 20–25% terjadi secara herediter melibatkan mutase proto-onkogen RET. Jenis MTC herediter ini bersamaan dengan feokromositoma dan hiperparatiroidisme disebut dengan neoplasia endokrin multipel (*multiple endocrine neoplasia/MEN2A*) (Khan *et al.*, 2022). Secara histologis, MTC menunjukkan pola pertumbuhan trabekular berbagai ukuran dengan struktur folikular fokal dan deposit amiloid pada stroma. Sel-sel tumor berbentuk bulat atau poligonal besar dengan sitoplasma eosinofilik, nukleus berbentuk lonjong hingga gelendong, dan kromatin granular kasar (Hao *et al.*, 2024).



**Gambar 2.** Gambaran histologis MTC (Hao *et al.*, 2024)

Patofisiologi terjadinya PTC berhubungan dengan penyusunan ulang (*rearrangement*) RET/PTC (13–25%), penyusunan ulang NTRK1 (5–13%), mutasi Ras (0–21%), mutasi TP53 (0–5%), dan mutasi B-Raf (29–69%) (Carling & Udelsman, 2014). Mutasi B-Raf menunjukkan

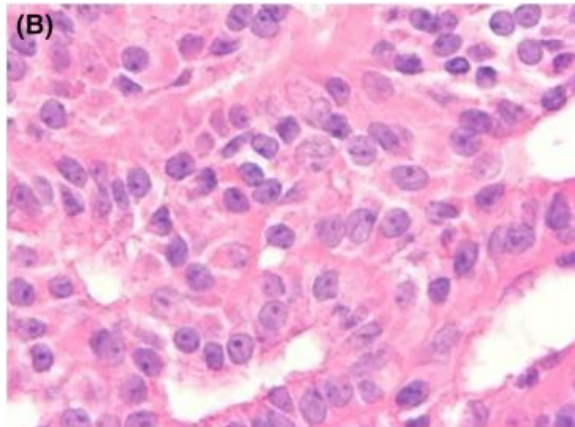
patogenesis yang lebih agresif dan luaran klinikopatologis yang lebih buruk dibandingkan mutasi RAS atau RET/PTC. Secara lebih spesifik, mutasi B-Raf dapat terjadi pada domain kinase kromosom yang menyebabkan substitusi asam amino valin menjadi asam glutamate (V600E). Mutasi B-Raf<sup>V600E</sup> secara kontinu memberi sinyal peningkatan aktivitas kinase B-Raf dengan meningkatkan fosforilasi ERK 1/2 480 kali lipat lebih tinggi dibanding normal hingga melebihi batas kebutuhan faktor pertumbuhan ekstrasel. Kondisi ini mengakibatkan ekspresi gen-gen yang terlibat dalam proliferasi dan diferensiasi sel, tumorigenesis, dan transisi epithelial-mesenkimal (Jiang, Chu & Zheng, 2015). Gambaran mikroskopis PTC menunjukkan pola papiler dan folikuler, sel-sel yang membesar dan padat, inti oval dengan kromatin pucat, serta membran nukleus ireguler (Hao *et al.*, 2024).



**Gambar 3.** Gambaran histologis PTC (Hao *et al.*, 2024)

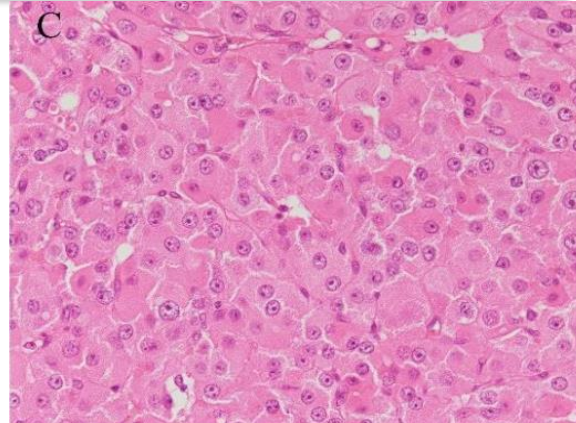
Patofisiologi FTC disebabkan oleh mutasi pada gen RAS (40–53%), mutasi TP53 (0–9%), penyusunan ulang PPARG (25–63%), fusi gen PAX8/PPARG (30–35%), dan sebagian kecil karena fusi gen PPARG-CREB3L2 (Carling & Udelsman, 2014; Raman & Koenig, 2014). Fusi gen PAX8/PPARG menghasilkan protein fusi PAX8/PPAR $\gamma$  (PPFP) yang mengurangi laju apoptosis. Selain itu, PPFP diyakini menghambat aktivitas anti tumor dari PPAR $\gamma$  (Raman & Koenig, 2014). Manifestasi FTC dapat berupa invasi kapsular dan/atau infiltrasi vascular, tanpa nukleus tipikal seperti pada PTC (Shen *et al.*, 2024). *World Health Organization* (WHO) mengklasifikasikan FTC menjadi tiga subtipe sesuai dengan gambaran histologinya, yaitu

invasi minimal (*minimally invasive*/MIFTC), angioinvasif, dan invasi luas (*widely invasive*/WIFTC) (Baloch *et al.*, 2022). WIFTC menunjukkan prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan MIFTC (Ito *et al.*, 2021; Shen *et al.*, 2024).



**Gambar 4.** Gambaran histologis WIFTC (Shen *et al.*, 2024)

HCC secara makroskopis menunjukkan adanya enkapsulasi dan berwarna coklat mahoni. Nekrosis, perdarahan, dan kalsifikasi kadang dapat ditemukan. Secara histologis, HCC menunjukkan sel-sel pleomorfik atau poligonal yang besar dengan sitoplasma asidofilik bergranular yang melimpah dan nukleus besar dengan anak inti yang prominen. Sebagian besar HCC menunjukkan pola folikular, trabekular, dan/atau solid, dan jarang menunjukkan pola papiler. HCC dengan diferensiasi buruk menunjukkan adanya nekrosis dan/atau aktivitas mitotik yang tinggi (Coca-Pelaz *et al.*, 2021). HCC secara genetik menunjukkan adanya mutasi pada DNA nukleus dan DNA mitokondria (mtDNA) (Kure & Ohashi, 2020). Mutasi yang terjadi memengaruhi jalur RTK/RAS/AKT/mTOR, kerusakan/perbaikan DNA, perubahan epigenetik, promoter TERT, dan genom mitokondria pada HCC. Selain itu, ditemukan pula adanya duplikasi pada kromosom 5 dan 7, hilangnya heterozigositas, dan fusi gen *in-frame*. Pada HCC dengan invasi luas, ditemukan adanya peningkatan beta-catenin (*CTNNB1*) yang berperan dalam invasi vaskular (Ganly *et al.*, 2018). Mutasi *missense* somatik pada *GRM19* ditemukan pada 11% kasus HCC. Mutasi pada subunit kompleks I menjadi ciri khas tumor onkositik (Coca-Pelaz *et al.*, 2021).



**Gambar 5.** Gambaran histologis HCC (Kure & Ohashi, 2020)

Gambaran pada karsinoma tiroid anaplastik berupa adanya sel *spindle*, sel raksasa pleomorfik, dan varian skuamoid. Hal yang mendasari terjadinya karsinoma anaplastik yaitu mutasi inaktivasi gen supresor tumor p53 dan mutasi pada gen *CTNNB1* serta mutasi RAS (Lee, 2023). DTC dapat berkembang menjadi PDTC jika stimulus yang menginisiasi kanker tetap berlanjut. Terdapat sekitar 15% pasien karsinoma tiroid dengan gambaran tersebut dan akan memiliki prognosis yang buruk. Sekitar kurang dari 2% kanker tiroid muncul sebagai karsinoma anaplastik yang menyebabkan sebagian besar mortalitas akibat kanker tiroid (Shah, 2015).

### Diagnosis

Pasien dengan kanker tiroid biasanya datang dengan keluhan awal berupa benjolan pada leher. Perlu dilakukan pemeriksaan berupa anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang untuk membantu penegakan diagnosis dan manajemen dari kanker tiroid (**Gambar 6**) (Columbia Surgery, 2024). Palpasi kelenjar tiroid dilakukan pada pemeriksaan fisik untuk mengevaluasi pembesaran maupun nodul pada tiroid. Hal yang perlu diperiksa pada tiroid yaitu ukuran, bentuk, konsistensi, dan nodul pada tiroid. Pada kondisi yang mengarah pada malignansi, nodul tiroid biasanya teraba padat semi-keras (*firm*) dan terfiksir pada jaringan sekitar. Nodul yang jinak biasanya seragam, berbentuk seperti telur (*egg-shaped*), dan tidak terfiksir pada jaringan di sekitarnya. Jika teraba nodul, perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan untuk membantu penegakan diagnosis (Bickley & Szilagy, 2017).

Pemeriksaan laboratorium untuk mengetahui fungsi tiroid dapat dilakukan dengan mengukur kadar *thyroid stimulating hormone* (TSH). TSH berkaitan dengan kadar hormon tiroid. Jika kadar hormon tiroid rendah, TSH akan meningkat sebagai respon. Pengukuran TSH dapat membedakan nodul yang fungsional dan non fungsional. Nodul hiperfungsi jarang bersifat ganas. Namun, kadar TSH di bawah normal (subnormal) menunjukkan hiperaktivitas kelenjar dan perlu dilakukan *scan* tiroid. Pemeriksaan tiroglobulin (Tg), yang merupakan marker dari kanker tiroid, juga dapat dilakukan. Tg dapat digunakan untuk mengevaluasi diferensiasi dari kanker tiroid pasca operasi. Kadar kalsitonin serum dapat digunakan untuk mengevaluasi kanker tiroid medular sebelum tindakan dan dapat diperiksa untuk *follow-up*. Namun, pemeriksaan rutin Tg dan kalsitonin tidak dianjurkan untuk diagnosis awal kanker tiroid (Amir *et al.*, 2023; Nguyen *et al.*, 2015).

*Scan* tiroid dapat dilakukan jika pada pemeriksaan kadar TSH didapatkan kadar TSH yang subnormal. Pemeriksaan ini dilakukan untuk menentukan apakah nodul hiperfungsi (panas), isofungsi/normal (hangat), atau non fungsional (dingin). Nodul nonfungsional lebih sering mengarah pada keganasan. Pencitraan lain dapat dilakukan untuk pemeriksaan lanjutan nodul tiroid, yaitu ultrasonografi (USG) tiroid. Pada USG, nodul yang bersifat kanker dapat menunjukkan karakteristik nodul *hipoechoic*, mikrokalsifikasi, hipervaskularitas, dan batas tidak jelas. Mikrokalsifikasi merupakan salah satu penanda dari kanker tiroid papiler. Pada kanker tiroid folikuler, biasanya tidak ditemukan mikrokalsifikasi. Selain untuk melihat gambaran tiroid, USG juga dapat digunakan untuk melihat kelenjar getah bening yang mengalami pembesaran (Columbia Surgery, 2024; Nguyen *et al.*, 2015). USG resolusi tinggi (*high resolution ultrasonography*/HRUS) dapat digunakan untuk mengevaluasi nodul *multiple* yang sulit dipalpasi, nodul limfoid, serta dapat mempermudah prosedur biopsi aspirasi jarum halus. USG ini dapat mengidentifikasi jenis lesi kistik atau solid, di mana lesi kistik tiroid biasanya tidak mengarah pada keganasan (Carling & Udelsman, 2014).

Biopsi Aspirasi Jarum Halus (*Fine Needle Aspiration Biopsy*/FNAB) dilakukan jika didapatkan temuan nodul nonfungsional dan

gambaran USG yang mengarah pada keganasan. FNAB dapat dilakukan dengan bantuan palpasi atau USG. Umumnya, USG saat FNAB lebih dipilih, terutama pada nodul yang memiliki komponen kistik, berada di posterior, atau sulit dipalpasi. Hasil biopsi FNAB dikategorikan menjadi nondiagnostik, keganasan, curiga keganasan (risiko 50%-75%), tidak dapat ditentukan atau curiga neoplasma (risiko 20%-30%), lesi folikuler dengan signifikansi yang belum ditentukan (risiko 5%-10%), dan jinak. Selain pada nodul tiroid, FNAB juga dapat dilakukan pada kelenjar getah bening yang abnormal (Nguyen *et al.*, 2015).

### Stadium Karsinoma Tiroid

Stadium kanker tiroid ditentukan berdasarkan *American Joint Committee on Cancer* tahun 2017 (*American Joint Committee on Cancer*, 2018).

#### *Karsinoma Tiroid Terdiferensiasi (Papiler atau Folikuler)*

Penentuan stadium kanker tiroid tipe terdiferensiasi bergantung pada usia pasien. Semua pasien yang lebih muda dari 55 tahun termasuk dalam stadium I jika belum ada metastasis jauh dan termasuk stadium II jika sudah ada metastasis jauh (**Tabel 1**).

#### *Karsinoma Tiroid Medular*

Penentuan stadium kanker tiroid tipe medular tidak dipengaruhi oleh usia (**Tabel 2**).

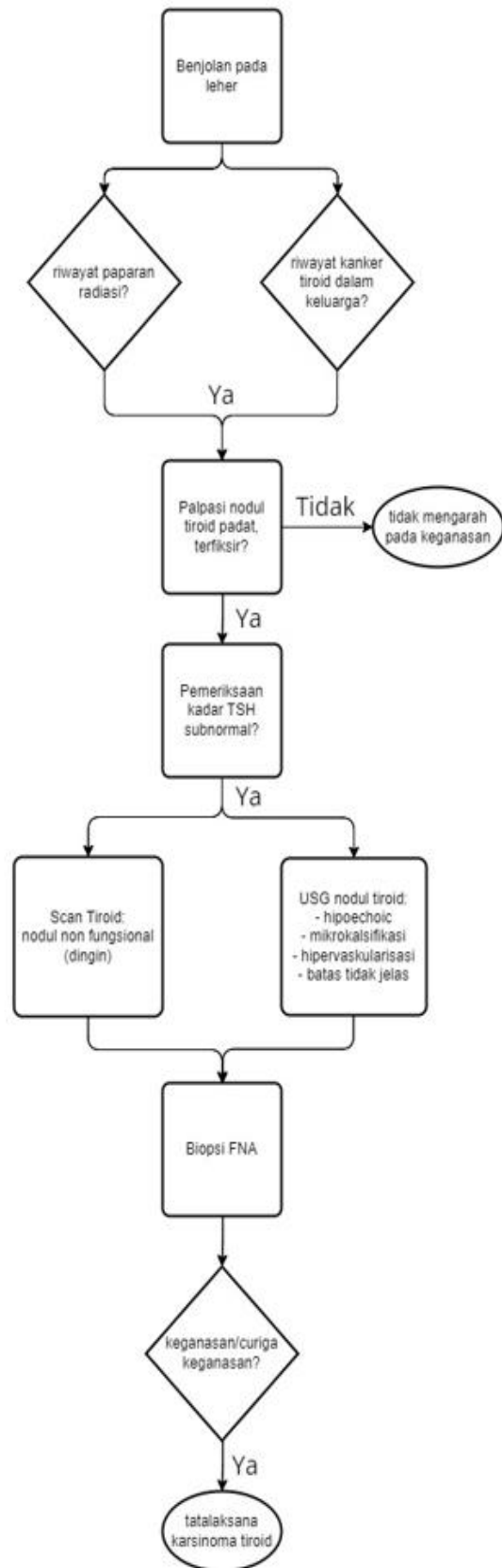
#### *Karsinoma Tiroid Anaplastik*

Semua kanker tiroid tipe anaplastik merupakan stadium IV yang menunjukkan prognosis yang buruk dari kanker tipe ini (**Tabel 3**).

### Tatalaksana Karsinoma Tiroid

#### *Tatalaksana Farmakologis*

Pengobatan kanker tiroid telah mengalami kemajuan yang signifikan dengan adanya terapi yang lebih canggih dan berorientasi pada target spesifik yang terlibat dalam pertumbuhan sel kanker. Salah satu terapi terbaru adalah Sorafenib tosylate (Nexavar) dan lenvatinib (Lenvima), yang digunakan untuk mengatasi kanker tiroid folikuler yang bersifat agresif serta



**Gambar 6.** Alur diagnosis karsinoma tiroid

telah menyebar bahkan setelah pasien menjalani operasi dan terapi iodin radioaktif. Sementara itu, Vandetanib (Caprelsa) dan cabozantinib (Cometriq) digunakan dalam penanganan kanker tiroid medular yang kambuh setelah operasi atau telah menyebar ke organ lain (Filetti et al., 2019; National Cancer Institute, 2024).

Alternatif terapi lain seperti selpercatinib (Retevmo), pralsetinib (Gavreto), larotrectinib (Vittrakvi), dan entrectinib (Rozlytrek) digunakan untuk mengobati kanker tiroid yang telah mencapai stadium lanjut. Penting untuk diperhatikan bahwa setiap terapi memiliki indikasi khusus tergantung pada jenis dan stadium kanker tiroid yang dialami pasien (Filetti et al., 2019; National Cancer Institute, 2024).

#### Pembedahan

Terdapat lima jenis operasi tiroidektomi yang dapat dipilih berdasarkan keadaan klinis serta pengembangan risiko dari kanker tiroid yaitu: 1) Lobektomi subtotal; pengangkatan sebagian lobus. Umumnya dilakukan ketika hanya sebagian kecil dari kelenjar tiroid terpengaruh oleh penyakit. 2) Lobektomi total (Hemitiroidektomi/Ismolobektomi); melibatkan pengangkatan seluruh satu lobus tiroid. 3) Strumektomi (Tiroidektomi); melibatkan pengangkatan sebagian kelenjar tiroid, termasuk kedua lobus tiroid. 4) Tiroidektomi *near* total; pengangkatan seluruh lobus tiroid yang terkena penyakit dan sebagian besar lobus tiroid kontralateral. 5) Tiroidektomi total; pengangkatan seluruh kelenjar tiroid (Adham and Aldino, 2019).

#### Radioterapi

Terapi *Radioactive Iodine* (RAI) memiliki peran yang penting dalam penanganan kanker tiroid. RAI diberikan setelah tiroidektomi total dengan tujuan utama menghilangkan sisa-sisa jaringan tiroid normal dan memastikan kadar hormon tiroglobulin dalam serum pasien tetap tidak terdeteksi, yang disebut sebagai ablasi sisa-sisa. Tindakan ini memudahkan pemantauan pasien dalam tindak lanjut. Selain itu, RAI juga digunakan sebagai terapi adjuvan untuk terapi radiasi pada area yang diduga mengandung sel-sel kanker yang mungkin masih ada dalam tubuh pasien, tujuan mengurangi risiko kekambuhan penyakit setelah operasi. RAI dapat juga digunakan sebagai pengobatan terapeutik untuk

mengatasi penyakit yang persisten atau kambuh setelah operasi, membantu menghilangkan sel-sel kanker. Peran RAI ini telah diperjelas sebagai langkah penting dalam manajemen pascaoperasi

kanker tiroid, dengan tujuan menghilangkan sisa-sisa jaringan, mencegah rekurensi, dan mengobati penyakit yang sudah diketahui efektif (Haddad *et al.*, 2022).

Tabel 1. Stadium karsinoma tiroid terdiferensiasi

Stadium AJCC	Usia saat diagnosis	Kelompok Stadium	Deskripsi Stadium
I	< 55 tahun	Any T (T berapa pun) Any N (N berapa pun) M0	Kanker dengan ukuran berapa pun ( <i>Any T</i> ). Belum atau sudah metastasis ke KGB terdekat ( <i>Any N</i> ). Belum metastasis ke organ lain (M0).
	Atau ≥ 55 tahun	T1 N0 / NX M0	Ukuran kanker ≤ 2 cm (0.8 inci) terbatas pada tiroid (T1). KGB tidak dapat dievaluasi (NX) atau belum metastasis ke KGB terdekat (N0). Belum metastasis ke organ lain (M0).
	Atau ≥ 55 tahun	T2 N0 / NX M0	Ukuran kanker > 2 cm (0.8 inci), ≤ 4 cm, terbatas pada tiroid (T2). KGB tidak dapat dievaluasi (NX) atau belum metastasis ke KGB terdekat (N0). Belum metastasis ke organ lain (M0).
II	< 55 tahun	Any T Any N M1	Kanker dengan ukuran berapa pun ( <i>Any T</i> ). Belum atau sudah metastasis ke KGB terdekat ( <i>Any N</i> ). Sudah metastasis ke organ lain seperti KGB jauh, organ internal, tulang, dll. (M1).
	Atau ≥ 55 tahun	T1 N1 M0	Ukuran kanker ≤ 2 cm (0.8 inci) terbatas pada tiroid (T1). Sudah metastasis ke KGB terdekat (N1). Belum metastasis ke organ lain (M0).
	Atau ≥ 55 tahun	T2 N1 M0	Ukuran kanker > 2 cm (0.8 inci), ≤ 4 cm, terbatas pada tiroid (T2). Sudah metastasis ke KGB terdekat (N1). Belum metastasis ke organ lain (M0).
	Atau ≥ 55 tahun	T3a / T3b Any N M0	Ukuran kanker > 4 cm, terbatas pada tiroid (T3a) atau sudah tumbuh ke serabut otot di sekitar tiroid (T3b). Belum atau sudah metastasis ke KGB terdekat ( <i>Any N</i> ). Belum metastasis ke organ lain (M0).
III	≥ 55 tahun	T4a Any N M0	Kanker dengan ukuran berapa pun dan sudah tumbuh melebihi kelenjar tiroid ke jaringan terdekat pada leher seperti laring, trakea, esofagus, atau saraf menuju laring (T4a). Belum atau sudah metastasis ke KGB terdekat ( <i>Any N</i> ). Belum metastasis ke organ lain (M0).
IVA	≥ 55 tahun	T4b Any N M0	Kanker dengan ukuran berapa pun dan sudah tumbuh melebihi kelenjar tiroid hingga ke tulang belakang atau pembuluh darah besar terdekat (T4b). Belum atau sudah metastasis ke KGB terdekat ( <i>Any N</i> ). Belum metastasis ke organ lain (M0).
IVB	≥ 55 tahun	Any T Any N M1	Kanker dengan ukuran berapa pun ( <i>Any T</i> ). Belum atau sudah metastasis ke KGB terdekat ( <i>Any N</i> ). Sudah metastasis ke organ lain seperti KGB jauh, organ internal, tulang, dll. (M1).

**Tabel 2.** Stadium karsinoma tiroid medular

Stadium AJCC	Kelompok Stadium	Deskripsi Stadium
I	T1	Ukuran kanker ≤ 2 cm (0.8 inchi) terbatas pada tiroid (T1).
	N0	Belum metastasis ke KGB terdekat (N0).
	M0	Belum metastasis ke organ lain (M0).
II	T2	Ukuran kanker > 2 cm (0.8 inchi), ≤ 4 cm, terbatas pada tiroid (T2).
	N0	Belum metastasis ke KGB terdekat (N0).
	M0	Belum metastasis ke organ lain (M0).
	Atau	
	T3	Ukuran kanker > 4 cm dan terbatas pada tiroid atau kanker dengan ukuran berapa pun dan tumbuh melebihi kelenjar tiroid tetapi tidak melibatkan struktur terdekat (T3).
III	N0	Belum metastasis ke KGB terdekat (N0).
	M0	Belum metastasis ke organ lain (M0).
	T1, T2, atau T3	Kanker dengan ukuran berapa pun dan mungkin tumbuh melebihi kelenjar tiroid tetapi tidak melibatkan struktur terdekat (T1, T2, atau T3).
IVA	N1a	Sudah metastasis ke KGB leher (pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal, atau mediastinal) (N1a).
	M0	Belum metastasis ke KGB lain atau organ lain (M0).
	T4a	Kanker dengan ukuran berapa pun dan sudah tumbuh melebihi kelenjar tiroid ke jaringan terdekat pada leher seperti laring, trakea, esofagus, atau saraf menuju laring (T4a).
	Any N	Belum atau sudah metastasis ke KGB terdekat (Any N).
	M0	Belum metastasis ke organ lain (M0).
IVB	Atau	
	T1, T2, atau T3	Kanker dengan ukuran berapa pun dan mungkin tumbuh melebihi kelenjar tiroid tetapi tidak melibatkan struktur terdekat (T1, T2, atau T3).
	N1b	Sudah metastasis ke KGB di leher seperti KGB servikal dan jugular (N1b).
IVC	M0	Belum metastasis ke organ lain (M0).
	T4b	Kanker dengan ukuran berapa pun dan sudah tumbuh melebihi kelenjar tiroid hingga ke tulang belakang atau pembuluh darah besar terdekat (T4b).
	Any N	Belum atau sudah metastasis ke KGB terdekat (Any N).
IVD	M0	Belum metastasis ke organ lain (M0).
	Any T	Kanker dengan ukuran berapa pun (Any T).
	Any N	Belum atau sudah metastasis ke KGB terdekat (Any N).
IVE	M1	Sudah metastasis ke organ lain seperti KGB jauh, organ internal, tulang, dll. (M1).

**Tabel 3.** Stadium karsinoma tiroid anaplastik

Stadium AJCC	Kelompok Stadium	Deskripsi Stadium
IVA	T1, T2, atau T3a	Kanker dengan ukuran berapa pun, terbatas pada tiroid (T1, T2, atau T3a).
	N0 atau NX	KGB tidak dapat dievaluasi (NX) atau belum metastasis ke KGB terdekat (N0).
	M0	Belum metastasis ke organ lain (M0).
IVB	T1, T2, atau T3a	Kanker dengan ukuran berapa pun, terbatas pada tiroid (T1, T2, atau T3a).
	N1	Sudah metastasis ke KGB terdekat (N1).
	M0	Belum metastasis ke organ lain (M0).
	Atau	
	T3b	Kanker dengan ukuran berapa pun dan sudah tumbuh ke serabut otot di sekitar tiroid (T3b).
IVC	Any N	Belum atau sudah metastasis ke KGB terdekat (Any N).
	M0	Belum metastasis ke organ lain (M0).
IVE	Atau	



Stadium AJCC	Kelompok Stadium	Deskripsi Stadium
IVB	T4 Any N M0	Kanker dengan ukuran berapa pun dan sudah tumbuh melebihi kelenjar tiroid hingga jaringan terdekat pada leher seperti laring, trakea, esofagus, saraf menuju laring, ke tulang belakang atau pembuluh darah besar terdekat (T4). Belum atau sudah metastasis ke KGB terdekat (Any N). Belum metastasis ke organ lain (M0).
IVC	Any T Any N M1	Kanker dengan ukuran berapa pun (Any T). Belum atau sudah metastasis ke KGB terdekat (Any N). Sudah metastasis ke organ lain seperti KGB jauh, organ internal, tulang, dll. (M1).

### Manajemen Karsinoma Tiroid

Manajemen karsinoma tiroid dilakukan sesuai dengan tipe kanker tiroid serta kondisi klinis yang dialami oleh pasien berdasarkan panduan *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (**Tabel 4**).

**Tabel 4.** Tatalaksana karsinoma tiroid sesuai tipe kanker (Filetti *et al.*, 2019)

Karsinoma Tiroid Terdiferensiasi dan Terdiferensiasi Buruk
<p><b>Pembedahan</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengawasan USG aktif kelenjar tiroid dan nodus limfa leher (setiap 6-12 bulan) dapat diusulkan untuk mikrokarsinoma papiler unifokal (<math>\geq 10</math> mm) tanpa bukti perluasan di luar kapsul atau metastasis nodus limfa.</li> <li>• Lobektomi (alternatif tiroidektomi total) dapat diusulkan untuk tumor berisiko rendah terpilih (T1a-T1b-T2, N0).</li> <li>• Pembedahan leher tengah profilaktik untuk tumor berisiko rendah (T1b-T2, N0) bervariasi dari satu pusat ke pusat lain. Ini mungkin meningkatkan kontrol regional untuk tumor yang lebih invasif (T3-T4).</li> </ul> <p><b>Iodin Radioaktif (RAI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak direkomendasikan untuk karsinoma tiroid intratiroidal kecil.</li> <li>• Mungkin dipertimbangkan pada pasien berisiko menengah (dengan pemberian rhTSH atau penarikan levotiroksin); keputusan mengenai dosis RAI dan modalitas stimulasi TSH didasarkan pada karakteristik kasus.</li> </ul> <p>• Pengobatan dengan dosis tinggi RAI (dengan pemberian rhTSH atau penarikan levotiroksin) direkomendasikan untuk pasien dengan risiko kambuh tinggi.</p>
<p><b>Karsinoma Tiroid Medular</b></p> <p><b>Pembedahan</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pendekatan bedah awal tergantung pada kadar kalsitonin serum praoperatif dan temuan citra leher.</li> </ul>

- Pemantauan kalsitonin dan *carcinoembryonic antigen* (CEA) perlu disertakan pada pemeriksaan awal dan jangka panjang pasca operasi.

### Karsinoma Tiroid Anaplastik

#### Pembedahan

- Jarang dapat diangkat sepenuhnya. Reseksi paliatif yang tidak lengkap (R2) atau ‘*debulking*’ tidak memengaruhi prognosis dan tidak direkomendasikan.

#### Radioterapi

- Hasil optimal dalam hal kelangsungan hidup dan pengendalian penyakit lokal pada ATC memerlukan reseksi yang lengkap atau hampir lengkap (R0 atau R1) diikuti oleh Terapi Radiasi Sinar Eksternal (EBRT) dosis tinggi, dengan atau tanpa ChT (kemoterapi) bersamaan.
- Untuk hasil terbaik, radioterapi pascaoperasi (PORT) harus diberikan sesegera mungkin setelah pembedahan.
- Pendekatan *intensity modulated radiation therapy* (IMRT) direkomendasikan.
- Diskusi yang tepat waktu oleh tim multidisiplin sangat dianjurkan.

### Prognosis

Prognosis karsinoma tiroid dapat dipengaruhi oleh usia, jenis karsinoma, hingga derajat metastasis (Park *et al.*, 2018). Secara umum, penderita karsinoma tiroid memiliki 5 *years survival rate* sebesar 98,5% setelah mendapatkan perawatan. Prognosis juga dapat dilihat dari stadium keparahan karsinoma (metastasis); stadium yang terlokalisasi memiliki *survival rate* sebesar 99,9% setelah perawatan, apabila telah memasuki stadium regional dan mencapai kelenjar getah bening terdekat memiliki *survival rate* sebesar 98,3% setelah perawatan, untuk kasus yang sudah bermetastasis hingga organ lainnya memiliki nilai *survival rate* sebesar 53,5% setelah perawatan. Akan tetapi, angka tersebut dapat berubah apabila didapati kasus *recurrent carcinoma* serta penyakit

komorbid (Lam, 2022). Kanker tiroid anaplastik menunjukkan prognosis yang buruk dengan tingkat kelangsungan hidup rata-rata (*median overall survival*) bervariasi antara 4 – 10 bulan setelah diagnosis. Meskipun begitu, tingkat kelangsungan hidup rata-rata pasien dapat ditingkatkan dengan tes diagnosis serta penanganan yang khusus dan segera (Jannin *et al.*, 2022).

### Pencegahan

Pencegahan kanker tiroid berkaitan erat dengan faktor risiko pemicunya seperti paparan radiasi tinggi terutama pada bagian kepala dan leher serta konsumsi yodium yang kurang. Beberapa cara untuk mengatasi hal hal tersebut adalah mengkonsumsi yodium yang cukup dan menghindari paparan-paparan radiasi di lingkungan sekitar maupun pekerjaan (Siregar, 2023). Selain itu, faktor risiko obesitas serta riwayat kanker tiroid pada keluarga juga menjadi pemicu munculnya kanker tiroid. Hal ini dapat dicegah dengan cara menjaga pola makan dan kesehatan serta melakukan skrining rutin pada pasien atau orang dengan riwayat keluarga memiliki kanker terutama kanker tiroid (Siregar, 2023).

### Kesimpulan

Kanker tiroid merupakan salah satu kanker dengan tingkat kejadian yang tinggi dan dapat memengaruhi tingkat kelangsungan hidup penderitanya. Deteksi dini, diagnosis, serta tatalaksana yang tepat dapat memperbaiki prognosis dari penyakit ini. Pencegahan dengan mengurangi radiasi pada kepala, menjaga pola makan yang sehat, serta melakukan skrining pada individu berisiko seperti memiliki riwayat kanker tiroid pada keluarga dapat mempermudah diagnosis dan pengobatan kanker tiroid. Selain itu, tatalaksana yang tepat dan cepat sesuai stadium kanker perlu dilakukan untuk prognosis yang lebih baik.

### Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dr. Eva Triani, M.Ked.Trop selaku pembimbing dalam penulisan tinjauan pustaka ini.

### Referensi

- Adham, M. and Aldino, N. (2019) 'Diagnosis Dan Tatalaksana Karsinoma Tiroid Berdiferensiasi', *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana*, 48(2), p. 197. doi: 10.32637/orli.v48i2.270.
- Albi, E., Cataldi, S., Lazzarini, A., Codini, M., Beccari, T., Saverio, F., & Curcio, F. (2017). Radiation and Thyroid Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(5), 911. <https://doi.org/10.3390/ijms18050911>.
- American Joint Committee on Cancer. (2018). AJCC Cancer Staging Manual. 8<sup>th</sup> Edition. Springer, Chicago. ISBN 978-0-9968262-9-7, DOI 10.1007/978-3-319-40618-3, pp: 881-910.
- Amir, N. A. B., Kasprata, H. N., Priyahita, P. D., Syahla, T., and Triani, E. (2023). Clinical Diagnosis and Management of Thyroid Cancer. *Jurnal Kedokteran Unram*, DOI: 10.29303/jku.v12i3.96.
- Baloch, Z. W., Asa, S. L., Barletta, J. A., Ghossein, R. A., Juhlin, C. C., Jung, C. K., LiVolsi, V. A., Papotti, M. G., Sobrinho-Simões, M., Tallini, G., & Mete, O. (2022). Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocrine pathology*, 33(1), 27–63. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09707-3>.
- Bickley, L.S. & Szilagy, P.G. (2017). Bates' Guide to Physical Examination and History Taking. 12th Ed. Wolters Kluwer, Philadelphia. ISBN 9781469893419.
- Carling, T., & Udelsman, R. (2014). Thyroid cancer. *Annual review of medicine*, 65, 125–137. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-061512-105739>.
- Coca-Pelaz, A., Rodrigo, J. P., Shah, J. P., Sanabria, A., Al Ghuzlan, A., Silver, C. E., Shaha, A. R., Angelos, P., Hartl, D. M., Mäkitie, A. A., Olsen, K. D., Owen, R. P., Randolph, G. W., Simó, R., Tufano, R. P., Kowalski, L. P., Zafereo, M. E., Rinaldo, A., & Ferlito, A. (2021). Hürthle Cell Carcinoma of the Thyroid Gland: Systematic Review and Meta-analysis. *Advances in therapy*, 38(10), 5144–5164. <https://doi.org/10.1007/s12325-021->

- 01876-7.  
Columbia Surgery (2024). Thyroid Cancer Diagnosis. Columbia University Irving Medical Center, Department of Surgery. <https://columbiasurgery.org/thyroid/thyroid-cancer-diagnosis>.
- Denaro, N., Romanò, R., Alfieri, S., Dolci, A., Licitra, L., Nuzzolese, I., Ghidini, M., Bareggi, C., Bertaglia, V., Solinas, C., & Garrone, O. (2023). The Tumor Microenvironment and the Estrogen Loop in Thyroid Cancer. *Cancers*, 15(9). <https://doi.org/10.3390/cancers15092458>.
- Dideban, S., Abdollahi, A., Meysamie, A., Sedghi, S., & Shahriari, M. (2015). Thyroid Papillary Microcarcinoma: Etiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, Follow-up, Histopathology and Prognosis. *Iranian Journal of Pathology*, 11(1), 1-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4749190/>.
- Fefar, A.D., Gohel, U., Mistry, S.N., Khavdu, P.J., Mehta, M.R. (2016). Papillary carcinoma of thyroid-an unusual lateral neck presentation. *Indian Journal of Anatomy and Surgery of Head, Neck and Brain*, 2(4), 114–115. <https://doi.org/10.18231/2455-846X.2016.0008>.
- Filetti, S., Durante, C., Hartl, D., Leboulleux, S., Locati, L. D., Newbold, K., Papotti, M. G., Berruti, A., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org) (2019). Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 30(12), 1856–1883. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400>.
- Ganly, I., Makarov, V., Deraje, S., Dong, Y., Reznik, E., Seshan, V., Nanjangud, G., Eng, S., Bose, P., Kuo, F., Morris, L. G. T., Landa, I., Carrillo Albornoz, P. B., Riaz, N., Nikiforov, Y. E., Patel, K., Umbricht, C., Zeiger, M., Kebebew, E., Sherman, E., ... Chan, T. A. (2018). Integrated Genomic Analysis of Hürthle Cell Cancer Reveals Oncogenic Drivers, Recurrent Mitochondrial Mutations, and Unique Chromosomal Landscapes. *Cancer cell*, 34(2), 256–270.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.07.002>.
- Haddad, R. I., Bischoff, L., Ball, D., Bernet, V., Blomain, E., Busaidy, N. L., Campbell, M., Dickson, P., Duh, Q. Y., Ehya, H., Goldner, W. S., Guo, T., Haymart, M., Holt, S., Hunt, J. P., Iagaru, A., Kandeel, F., Lamonica, D. M., Mandel, S., Markovina, S., ... Darlow, S. (2022). Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 20(8), 925–951. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0040>.
- Hao, Z., Cui, H., Li, Y., Wu, W., Wang, Y., Dan, H., Lou, L., Wang, H., & Zhao, P. (2024). Simultaneous occurrence of papillary thyroid carcinoma, medullary thyroid carcinoma, and lymphoma: A case report. *Medicine*, 103(33), e39363. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000039363>.
- Harari, A., & Singh, R. K. (2016). Increased rates of advanced thyroid cancer in California. *Journal of Surgical Research*, 201(1), 244–252. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.10.037>
- Ito, Y., Hirokawa, M., Fujishima, M., Masuoka, H., Higashiyama, T., Kihara, M., Onoda, N., Miya, A., & Miyauchi, A. (2021). Prognostic significance of vascular invasion and cell-proliferation activity in widely invasive follicular carcinoma of the thyroid. *Endocrine journal*, 68(8), 881–888. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ21-0064>.
- Jannin, A., Escande, A., Al Ghuzlan, A., Blanchard, P., Hartl, D., Chevalier, B., ... & Dupuy, C. (2022). Anaplastic thyroid carcinoma: an update. *Cancers* 2022 14 1061. *Endocrine and Neuroendocrine Cancers*, 103. <https://doi.org/10.3390/cancers14041061>.
- Jiang, L., Chu, H., & Zheng, H. (2016). B-Raf mutation and papillary thyroid carcinoma patients. *Oncology letters*, 11(4), 2699–2705. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4298>.
- Khan, S. A., Aziz, A., Esbhani, U. A., & Masood, M. Q. (2022). Medullary Thyroid Cancer:

- An Experience from a Tertiary Care Hospital of a Developing Country. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 26(1), 68–72. [https://doi.org/10.4103/ijem.ijem\\_474\\_21](https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_474_21).
- Kitahara, C. M., K Rmendingé Farkas, D., Jørgensen, J. O. L., Cronin-Fenton, D., & Sørensen, H. T. (2018). Benign Thyroid Diseases and Risk of Thyroid Cancer: A Nationwide Cohort Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 103(6), 2216–2224. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02599>.
- Kure, S., & Ohashi, R. (2020). Thyroid Hürthle Cell Carcinoma: Clinical, Pathological, and Molecular Features. *Cancers*, 13(1), 26. <https://doi.org/10.3390/cancers13010026>.
- Lam A. K. (2022). Papillary Thyroid Carcinoma: Current Position in Epidemiology, Genomics, and Classification. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 2534, 1–15. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2505-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2505-7_1).
- Marcello, M. A., Cunha, L. L., Batista, F. A., & Ward, L. S. (2014). Obesity and thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 21(5), T255-T271. Retrieved Oct 14, 2024, <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0070>.
- National Cancer Institute. (2024). Thyroid Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. US Department of Health and Human Services. <https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/thyroid-treatment-pdq>.
- Nguyen, Q. T., Lee, E. J., Huang, M. G., Park, Y. I., Khullar, A., & Plodkowski, R. A. (2015). Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer. *American Health & Drug Benefits*, 8(1), 30-40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4415174/>.
- Park, S. Y., Kim, H. I., Kim, J. H., Kim, J. S., Oh, Y. L., Kim, S. W., Chung, J. H., Jang, H. W., & Kim, T. H. (2018). Prognostic significance of gross extrathyroidal extension invading only strap muscles in differentiated thyroid carcinoma. *The British journal of surgery*, 105(9), 1155–1162. <https://doi.org/10.1002/bjs.10830>.
- Raman, P., & Koenig, R. J. (2014). PAX8-PPAR $\gamma$  fusion protein in thyroid carcinoma. *Nature Reviews. Endocrinology*, 10(10), 616. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.115>
- Shah, J. P. (2015). Thyroid Carcinoma: Epidemiology, Histology, and Diagnosis. *Clinical Advances in Hematology & Oncology : H&O*, 13(4 Suppl 4), 3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5526593/>.
- Shen, J., Yan, M., Chen, L., Ou, D., Yao, J., Feng, N., Zhou, X., Lei, Z., & Xu, D. (2023). Prognosis and influencing factors of follicular thyroid cancer. *Cancer Medicine*, 13(1). <https://doi.org/10.1002/cam4.6727>.
- Siregar, K. B. (2023) ‘Kanker Tiroid: Penjelasan Komprehensif Tentang Kanker Tiroid’, *Perpustakaan Nasional : Katalog Dalam Terbitan (KDT)*, pp. 1–23.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.