

THYROID CANCER: THE DIAGNOSE AND THE MANAGEMENT

Daniel Sampepajung

Oncology Division, Department of Surgery Medical Faculty, Hasanuddin University

ABSTRACT

Thyroid cancer is a cancer that is most commonly found in the endocrine glands, where the incidents are 1% out of all malignancy. About 90% of all thyroid cancer are well differentiated types; the most found is the Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) 85% and Follicular Thyroid Cancer (FTC) 11 % which is most commonly found in women. Well Differentiated Thyroid (WDT) cancer is a slow progression cancer type and has a good prognosis, while undifferentiated thyroid cancer or Thyroid Cancer Anaplastic is much more aggressive and grows much faster with a bad prognosis. Diagnosis can be done by combination of history taking, physical examination and fine needle aspiration with or without USG guiding. The goal of thyroid cancer management is to reduce the risks of recurrence and wide metastasis so that it could also reduce the morbidity and mortality of the patient. There are many combinations to treat patients with thyroid cancer for examples: thyroidectomy, thyroid ablation with radioactive iodine, thyrotropin and external radiation. Patients with thyroid cancer (PTC and FTC) that's been treated with total thyroidectomy and thyroid with ¹³¹I ablation needs to be followed up by measuring the thyroglobulin (Tg) rate periodically and also ¹³¹I diagnostic whole body scan (dxWBS) until the complete remission is achieved. The prognosis of a thyroid cancer patient (WDT) has a percentage >90% of survival although there can be one third of them that can have recurrence.

Key words: thyroid cancer, diagnosis, management.

KANKER TIROID : DIAGNOSIS DAN PENANGANAN

ABSTRAK

Kanker tiroid merupakan kanker yang paling sering ditemukan pada kelenjar endokrin insidensinya sekitar 1% dari seluruh keganasan. Sekitar 90% kanker tiroid adalah tipe *well-differentiated*. *Well-differentiated thyroid cancer (WDT) carcinoma* mempunyai perjalanan penyakit yang lambat dan prognosinya sangat baik, sedang *undifferentiated thyroid cancer* atau kanker tiroid tipe anaplastik mempunyai sifat yang sangat agresif, tumbuh cepat dan prognosinya sangat jelek. Diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisis yang teliti dan pastikan dengan pemeriksaan *fine needle aspiration* baik dengan atau tanpa bantuan USG. Tujuan utama dari penanganan kanker tiroid adalah memperkecil resiko rekurensi dan metastasis jauh, sehingga bisa menurunkan angka morbiditas dan mortalitas penderita. Banyak kombinasi modalitas terapi yang bisa digunakan untuk penanganan penderita kanker tiroid diantaranya adalah tiroidektomi, ablasi tiroid dengan iodine radioaktif, supresi thyrotropin dan radiasi eksternal. Pasien kanker tiroid (PTC dan FTC) yang telah dilakukan total tiroidektomi dan ablasi tiroid dengan I ¹³¹ perlu dilakukan follow-up dengan mengukur kadar thyroglobulin (Tg) secara periodik dan dilakukan I ¹³¹ *diagnostik Whole Body Scan (dxWBS)* sampai remisi komplik tercapai. Prognosis penderita kanker tiroid (WDT) sangat baik dengan survival >90% namun demikian ada sepertiga dari penderita ini dapat mengalami rekurensi.

Kata kunci : kanker tiroid , diagnosis , penanganan

PENDAHULUAN

Kelenjar tiroid merupakan kelenjar endokrin yang paling besar pada tubuh manusia¹. Pada kelenjar tiroid cukup sering ditemukan nodul didalamnya. Sekitar 4-8% nodul tiroid bisa ditemukan saat pemeriksaan fisik (palpasi daerah leher) dan sekitar 13-67% bisa ditemukan saat pemeriksaan ultrasonografi, umumnya lebih banyak ditemukan pada wanita². Nodul tiroid pada orang dewasa umumnya adalah nodul jinak dan hanya sekitar 5% yang ganas³. Nodul tiroid yang ditemukan pada anak-anak dan dewasa muda, insidensinya hanya sekitar 1,5%. Nodul pada anak-anak dan dewasa muda lebih sering ditemukan ganas sekitar 26%⁴.

Kanker tiroid merupakan kanker yang paling sering ditemukan pada kelenjar endokrin, insidensinya relative kecil, diperkirakan hanya sekitar 1% dari seluruh keganasan¹. Kanker tiroid dibagi menjadi 2 kelompok besar yaitu *Non Medullary Thyroid Cancer* sekitar 95% dan *Medullary Thyroid Cancer*. *Non Medullary Thyroid Cancer* secara histologis dapat dibagi menjadi 4 subtipe yaitu : *Papillary* (85%), *Follicular* (11%), *Hurthle cell* (3%) , *Anaplastik* (1%).¹² Sekitar 90% kanker tiroid adalah *well differentiated* yang terdiri atas *Papillary Thyroid Carcinoma* (PTC; 80%) dan *Follicular Thyroid Carcinoma* (FTC; 10%)⁵.

Diffirentiated Thyroid Cancer merupakan keganasan tiroid yang agak sering ditemukan dengan prognosis yang baik. Tetapi bisa juga bersifat agresif, sehingga bisa terjadi rekuren dan bahkan kematian bagi penderita⁶. *Anaplastic Thyroid Carcinoma* merupakan salah satu tumor solid yang paling agresif dengan prognosis yang sangat jelek, dimana median survival sekitar 4 sampai 12 bulan⁷.

Tujuan tulisan ini yaitu untuk menjelaskan cara diagnosis dan penanganan kanker tiroid menurut kepastakaan yang terbaru.

Insidens dan Klasifikasi Kanker Tiroid

Kanker tiroid merupakan kanker relative jarang ditemukan, setiap tahun di Amerika ditemukan 30.000 kasus⁸, dengan insidens sekitar 5 per 100.000 dan angka kematian sebesar 0,4 per 100.000⁹. Kanker tiroid merupakan kanker yang paling sering ditemukan pada kelenjar endokrin⁸. Kanker tiroid diklasifikasikan sesuai dengan asal sel dari mana kanker itu berkembang. Kanker tiroid dibagi menjadi 2 kelompok besar yaitu *Non Medullary Thyroid Cancer* (90%) yang berasal dari sel epitel dan *Medullary Thyroid Cancer* [$< 5%$]^{2,8}.

Kanker primer tiroid yang paling sering ditemukan adalah PTC dan FTC, sedang *Medullary* dan *Anaplastic cancer* jarang ditemukan. Tumor metastasis pada tiroid sangat jarang, biasanya merupakan metastasis dari renal cell carcinoma, kanker payudara, endocervical carcinoma dan lung cancer. Thyroglobulin dan Calcitonin dapat digunakan untuk membedakan tumor primer dan sekunder pada tiroid³.

Kanker tiroid tipe medullary, anaplastic dan metastasis mempunyai tingkat kematian yang tinggi, sedang kanker tiroid tipe differentiated kurang agresif.¹⁸ *Anaplastic Thyroid Carcinoma* (ATC) merupakan salah satu tumor solid yang paling agresif dengan prognosis yang sangat jelek, dengan median survival sekitar 4 sampai 12 bulan. Sering ditemukan ada metastasis kelenjar, saat diagnosis ditegakkan 50% sudah ada metastasis⁷.

Insidens ATC 2 kali lebih banyak pada daerah endemic goiter. Secara mikroskopis ATC terdiri dari 3 tipe yaitu: spindle cell (53%), giant cell (50%) dan squamoid (19%) dan ketiga jenis ini mempunyai prognosis yang sama⁷.

Diagnosis

Pada saat melakukan pemeriksaan fisik pada seorang penderita, apabila ditemukan nodul dalam tiroid maka yang pertama timbul dalam pikiran adalah kemungkinan nodul tersebut adalah nodul ganas, untuk itu harus dilakukan evaluasi terhadap nodul tersebut. Untuk menyingkirkan kemungkinan perlu dilakukan *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB), apakah dengan atau tanpa bantuan USG yang merupakan pilihan yang paling tepat¹⁰.

Fine Needle Aspiration Biopsy

Dalam mengevaluasi suatu nodul tiroid yang ditemukan maka langkah yang paling penting dilakukan adalah pemeriksaan FNAB^{11,12}, yang merupakan metode pemeriksaan yang akurat dan merupakan metode terpilih dalam mengevaluasi kelainan kelenjar tiroid^{11,13}, karena FNAB dapat memberikan informasi yang spesifik mengenai komposisi seluler dari nodul tiroid yang bias mengarahkan dokter dalam memutuskan penanganan yang tepat untuk nodul tersebut¹².

FNAB merupakan metode pengambilan contoh sel dari nodul tiroid yang praktis. Cepat, akurat dan murah¹⁴, dapat dilakukan dengan tuntunan USG dan tehnik ini sudah terbukti dapat mengurangi hasil false negatif dari 15% menjadi 3%¹². FNAB pada nodul tunggal sekitar 20% tidak memberikan informasi (inkonklusif), problem yang sering dihadapi dalam pemeriksaan FNAB adalah sulit membedakan antara *follicular adenoma* dengan karsinoma tipe *well differentiated*¹⁰.

Ultrasonography

Saat menemukan ada nodul tiroid maka nodul tersebut perlu dievaluasi. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce menganjurkan evaluasi nodul dengan menggunakan USG sehingga bisa diketahui ukuran nodul, ada tidaknya nodul lain dalam tiroid, karakteristik nodul bisa diketahui dengan lebih jelas sehingga bisa dibedakan apakah nodul itu jinak atau ganas⁸.

Dengan pemeriksaan USG resolusi tinggi dalam populasi umum, nodul tiroid dapat ditemukan sekitar 1946%¹⁰. *High-frequency, real-time ultrasonography* merupakan alat yang sangat sensitif untuk mengevaluasi nodul pada tiroid, USG ini bisa mendeteksi metastasis kanker tiroid ke kelenjar limfe, infiltrasi tumor ke jaringan sekitar dan juga dapat dipakai untuk menuntun jarum biopsi ke arah yang tepat saat melakukan FNAB¹⁴.

USG merupakan pemeriksaan yang non invasif, mudah didapat dan relatif murah, setiap penderita yang ditemukan nodul dalam tiroidnya harus menjalani evaluasi seluruh jaringan tiroidnya termasuk nodul dan kelenjar limfe leher dengan USG. Yang dievaluasi adalah ukuran nodul, ada tidaknya nodul lain dalam tiroid, komposisi dalam nodul dan tanda tanda ganas dalam nodul tersebut¹². Ciri ciri yang menunjukkan suatu keganasan adalah adanya mikrokalsifikasi, tepi irreguler, aliran darah meningkat, hypoechoic⁸. USG merupakan pemeriksaan yang cukup sensitif dan akurat dalam mendeteksi metastasis kelenjar dan rekurensi dari kanker tiroid¹².

Pemeriksaan Thyroglobulin [Tg] dan TSH

Dalam mengevaluasi suatu nodul tiroid perlu dimulai dengan mengevaluasi status fungsi dari kelenjar tiroid tersebut, pemeriksaan yang perlu dilakukan adalah thyroid stimulating hormone (TSH), free tetraiodothyroxine (FT4), dan triiodothyroxine (T3). Pemeriksaan TSH merupakan langkah pertama yang sangat penting karena dapat mengetahui disfungsi dari tiroid dan dapat diketahui hanya dengan pemeriksaan ini saja¹³.

Thyroid scintigraphy

Peranan *thyroid scintigraphy* dalam mengevaluasi nodul tiroid yang tunggal sangat terbatas. Pada pemeriksaan ini nodul tiroid dapat diklasifikasikan sebagai : *hot nodule* (hiperfungsi), *cold nodule* (hipofungsi) atau *warm nodule* (normal). Kemungkinan ganas pada hot nodule adalah 5%, pada cold nodule sekitar 80-85% dan warm nodule sekitar 9%¹².

Whole Body Scan

Sebelum dilakukan *Whole Body Scan* (WBS), protokol yang umum dipakai : menghentikan Thyroxine selama 4-6 minggu, dan pengukuran kadar Tg dan TSH dilakukan sebelum tindakan WBS. Tujuan penghentian Thyroxine adalah untuk mencapai kadar TSH diatas 25-30 mU/L karena pada kadar ini sel kanker akan menangkap I¹³¹ dengan lebih baik¹⁵.

Staging Kanker Tiroid

Banyak sistem staging yang bisa ditemukan dalam literatur, yang bertujuan untuk menentukan prognosis penderita dan menentukan agresifitas terapi pada tipe keganasan tertentu. Salah satu sistem yang paling sederhana adalah AMES (age, metastasis, extent, dan size), yang membagi penderita atas 2 kelompok yaitu kelompok resiko tinggi dan kelompok resiko rendah⁸.

Yang termasuk kelompok resiko rendah adalah penderita : laki laki dengan umur < 41 tahun dan wanita < 51 tahun, ukuran tumor < 5 cm, tidak ada invasi kapsul dan metastasis jauh. Sedangkan kelompok resiko tinggi adalah penderita dengan ukuran tumor > 1,5cm. Ada metastasis ke kelenjar regional, usia > 40 tahun serta ada sisa tumor setelah operasi⁸. Pada kelompok resiko rendah, resiko terjadi rekurensi hanya sebesar 5% dan resiko kematian akibat kanker tiroid sebesar 1,8%, sedang pada kelompok resiko tinggi, resiko rekurensi sebesar 55% dan resiko kematian adalah 46%⁸.

Penanganan Kanker Tiroid

Tujuan utama dari terapi kanker tiroid adalah memperkecil resiko rekurensi dan metastasis jauh, dalam hal ini menurunkan angka morbiditas dan mortalitas penderita kanker. Banyak modalitas terapi yang bisa digunakan untuk penanganan penderita kanker tiroid diantaranya adalah tiroidektomi, ablasi tiroid dengan iodine radioaktif, supresi thyrotropin dan radiasi eksterna⁸.

Operasi

Total atau near total thyroidectomy dianjurkan dilakukan untuk penderita kanker tiroid dengan ukuran tumor >1- 1,5cm, ada nodul tiroid kontralateral, ada metastasis regional atau metastasis jauh, riwayat kanker tiroid dalam keluarga atau ada riwayat radiasi di daerah kepala leher. Karena hampir 20-90% kanker tiroid tipe papiller dan Hurthle cell cancer ditemukan ada metastasis ke kelenjar regional, maka *central compartment neck dissection* perlu dipertimbangkan pada penderita sejenis ini⁸.

Pada pasien PTC dan FTC yang dilakukan *total thyroidectomy* harus dilakukan ablasi dengan I¹³¹, tujuannya untuk menghancurkan sisa jaringan tiroid yang masih ada. Ablasi tiroid berguna untuk mengurangi kemungkinan rekurensi lokoregional, juga berguna untuk pengawasan jangka panjang pasien dengan pemeriksaan *whole-body iodine scans* dan pemeriksaan thyroglobulin². Kadar Tg yang tinggi pasca operasi menunjukkan bahwa masih ada sisa sel kanker dalam tubuh yang mungkin tidak terdeteksi oleh pemeriksaan I¹³¹ atau pemeriksaan konvensional lainnya¹⁶. Penelitian menunjukkan bahwa makin banyak jaringan tiroid yang tersisa pasca operasi, makin jelek untuk prognosis penderita¹⁶.

Pada penderita FTC dengan *widely invasive* harus dilakukan total thyroidectomy tanpa dilakukan diseksi kelenjar karena tipe ini cenderung metastasis secara hematogen, sedang untuk FTC dengan *minimally invasive* maka lobektomi tiroid saja sudah dianggap cukup². Terapi standar untuk penderita PTC yang mengalami rekurensi di leher adalah operasi kemudian diberi terapi tambahan dengan RAI (*Radioactive Iodine*) dan selanjutnya diteruskan dengan terapi supresi TSH¹⁷.

Untuk penderita kanker tiroid pasca operasi perlu diberikan terapi supresi TSH dengan pemberian Thyroxine, pada awalnya dianjurkan kadar TSH mencapai < 0,1 mU/L, untuk penderita dengan resiko rendah, apabila setelah 1 tahun tidak ada tanda rekurensi maka kadar thyroxine bisa diturunkan dan kadar TSH dipertahankan terus pada kisaran 0,1 mU/L selama 3-5 tahun setelah remisi dicapai; tapi ATA menganjurkan di pertahankan 5-10 tahun¹⁵. Beberapa penelitian retrospektif menunjukkan bahwa pasien yang diberikan terapi thyroxine dengan dosis supresif menunjukkan angka rekurensi yang jauh lebih rendah¹⁵. Terapi supresi TSH bukan hanya perlu untuk menggantikan fungsi tiroid tetapi juga berperan untuk mencegah rekurensi kanker dan metastasis. TSH perlu ditekan karena pada permukaan sel tiroid terdapat reseptor TSH yang dapat meningkatkan kecepatan pertumbuhan sel, baik sel normal maupun sel kanker⁸.

Peranan operasi untuk ATC masih kontroversi dan sudah diketahui bahwa operasi sendiri tidak mampu mengubah perjalanan penyakit ini⁷. Junor dkk melaporkan bahwa penderita ATC yang dilakukan total atau partial thyroidectomy kemudian diberikan EBRT dapat memperpanjang survival penderita dibandingkan dengan penderita yang hanya dilakukan biopsi saja. Beberapa penelitian melaporkan bahwa radioterapi preop dapat meningkatkan resektabilitas tumor⁷. Sebaliknya Melver dkk melaporkan bahwa apapun yang dilakukan pada penderita ini tidak dapat memperbaiki survival penderita⁷.

Radioterapi

Radioterapi dalam hal ini adalah *Radioactive Iodine, External Beam Radio therapy* (EBRT) atau keduanya mempunyai peranan dalam meningkatkan survival pada pasien yang tumornya tidak bersih diangkat. *Radioactive iodine therapy* juga berperan menurunkan angka kematian pada penderita yang mengalami metastasis jauh¹⁸. Peranan radioterapi adjuvan untuk pasca operasi kanker tiroid (WTC) masih diperdebatkan dan menurut Lin, Tsang dkk. Radioterapi adjuvant tidak memperbaiki survival penderita usia >45 tahun dan stadium lanjut. Survival penderita stadium 3 yang diberikan radioterapi tambahan tidak lebih baik dari penderita stadium 3 yang tidak diberikan radioterapi¹⁹. Walaupun radioterapi terbukti bisa mengecilkan tumor pada penderita PTC dan FTC tetapi tidak memperbaiki survival penderita¹⁹.

Radioiodine ablation yang bertujuan untuk menghancurkan sisa tiroid biasanya dilakukan 1 sampai 3 bulan pasca operasi, tindakan ini dapat menurunkan resiko rekurensi dan kematian pada kelompok penderita resiko tinggi. Ablasi tiroid ini tidak bermanfaat untuk kelompok penderita resiko rendah dan tidak dianjurkan untuk penderita yang tidak dilakukan total atau *near total thyroidectomy*⁸.

Manfaat ablasi tiroid akan lebih meningkat bila dilakukan stimulasi thyrotropin yang akan meningkatkan daya serap terhadap I^{131} oleh jaringan tiroid normal maupun sel kanker tiroid. Untuk mencapai hasil yang maksimal maka dianjurkan kadar TSH > 30 mU/L sebelum ablasi tiroid dimulai⁸. Sebelum ablasi tiroid dilakukan, perlu dilakukan radioiodine scanning dengan I^{131} atau I^{123} yang bisa memberikan informasi berapa banyak jaringan tiroid yang masih tersisa, apakah ada infiltrasi kanker ke jaringan sekitar dan apakah sudah ada metastasis ke kelenjar regional⁶.

External-beam Radiotherapy [EBRT]

Dalam penanganan kanker tiroid, pemberian radiotherapi eksterna masih merupakan masalah yang kontroversi antara pakar endokrinologi, ahli bedah kepala leher dan radiasi onkologi, belum ada keseragaman dalam pemberian terapi dan belum ada pedoman penderita mana yang harus diberikan EBRT, terutama untuk kanker tiroid tipe papiller karena perjalanan penyakitnya yang bervariasi dari yang bisa disembuhkan hanya dengan operasi saja sampai yang mempunyai sifat yang sangat agresif dengan tingkat rekurensi dan kematian yang tinggi¹⁷.

Secara umum disepakati bahwa EBRT pasca operasi tidak perlu diberikan pada penderita usia muda dengan sisa tumor yang sangat sedikit karena ini sudah bisa teratasi dengan pemberian RAI¹⁷. Dari hasil penelitian terhadap 1.300 pasien, Chow dkk berpendapat bahwa EBRT hanya diindikasikan untuk penderita pasca operasi dengan sisa tumor yang cukup banyak, tepi tidak bebas tumor, penderita dengan staging pT4, pN1b atau ukuran kelenjar leher >2 cm¹⁷. Banyak pusat penelitian menganjurkan EBRT apabila ditemukan infiltrasi pada jaringan lunak leher atau ditemukan tumor sudah menembus keluar dinding kelenjar limfe saat rekurensi¹⁷.

EBRT juga terbukti efektif untuk penderita yang telah mengalami infiltrasi tumor pada trakea, karena dekatnya tiroid ke spinal cord dan paru paru, maka dosis adekuat EBRT sulit dicapai sehingga tidak bisa memberikan hasil optimal. Untuk mengatasi hal ini, saat ini telah tersedia alat yang bisa memberikan dosis radiasi sesuai yang dibutuhkan pada lokasi tertentu dan dosis radiasi pada daerah vital seperti spinal cord bisa diatur menerima dosis yang minimal, alat tersebut dikenal sebagai *Intensive Modulated Radio Therapy* [IMRT]¹⁷.

Peranan EBRT pada terapi PTC masih diperdebatkan, sampai saat ini belum ada penelitian mengenai manfaat EBRT yang diberikan pasca operasi. Chow dkk menganjurkan EBRT jangan digunakan secara rutin dan hanya diberikan pada pasien tertentu saja¹⁷.

Follow-up pasca operasi

Pasien kanker tiroid (PTC dan FTC) yang telah dilakukan total tiroidektomi dan ablasi tiroid perlu dilakukan follow-up dengan mengukur kadar thyroglobulin (Tg) secara periodik dan dilakukan I^{131} diagnostik whole body scan (dx WBS) sampai remisi komplit tercapai¹⁵. Pasien yang scanningnya negatif pasca ablasi tiroid mempunyai prognosis yang baik⁶. Pemeriksaan kadar Thyroglobulin (Tg) berperan sangat penting dalam follow-up penderita kanker tiroid, terdeteksinya kadat Tg dalam darah menandakan kanker tiroid masih ada⁶.

Kadar Tg dapat dipakai sebagai tumor marker dalam melakukan follow-up penderita¹⁶. Dari data penelitian telah terbukti bahwa kadat Tg dan TSH setelah 1 tahun pemberian terapi primer merupakan faktor prediktor terhadap rekurensi kanker tiroid (WTC)⁶. Beberapa penelitian retrospektif menunjukkan bahwa pasien yang diberikan terapi thyroxine dengan dosis supresif menunjukkan angka rekurensi yang jauh lebih rendah¹⁵.

Selain itu perlu dilakukan staging pasca operasi, tujuannya adalah untuk menentukan prognosis penderita, membantu menentukan terapi tambahan apa yang perlu diberikan untuk pasien dan juga membantu menentukan seberapa sering dan intensif follow-up yang perlu dilakukan, selain itu staging pasca operasi juga bisa merupakan alat komunikasi yang akurat antar pakar kesehatan¹⁵.

Saat ini pemeriksaan kadar Tg-off dan USG leher dianjurkan saat melakukan follow-up penderita WTC dengan resiko rendah. The American Thyroid Association (ATA) dan The European Thyroid Association (ETA) merekomendasikan cut off 2 ng/ml sebagai batas untuk menentukan adanya rekurensi¹⁵.

Prognosis kanker tiroid

Secara umum prognosis penderita kanker tiroid (WDT) sangat baik dengan survival lebih dari 90% namun demikian ada sepertiga dari penderita ini dapat mengalami rekurensi²⁰. Beberapa penelitian membuktikan bahwa prognosis ini berhubungan dengan usia penderita, umur > 60 tahun mempunyai tingkat rekurensi dan kematian yang lebih tinggi⁶.

Secara keseluruhan, kanker tiroid tipe papiller mempunyai angka survival yang lebih tinggi dari tipe follikular, adanya infiltrasi ke jaringan sekitar akan membuat prognosis jadi jelek¹⁵. Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa ukuran tumor, jenis histopatologis dan kadar Tg 1 bulan pasca operasi merupakan faktor prognostik yang sangat penting untuk penderita kanker tiroid¹⁹.

REFERENSI

1. How J, Tabah R. Explaining the increasing of differentiated thyroid cancer. *CMAJ* 2007; 177: 1383-4.
2. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *The Oncologist* 2008; 13: 105-12.
3. Idowu MO, Reiter ER, Powers CN. Adenoid cystic carcinoma. A pitfall in aspiration cytology of the thyroid. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: 551-6
4. Wiersinga WM. Management of thyroid nodules in children and adolescents, *HORMONES* 2007; 6: 194-9.
5. Zidan J, Karen D, Stein M, Rosenblatt E, Basher W, Kuten A. Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Clinical features, prognostic factors, treatment and survival . *Cancer* 2003; 97: 1181-5.
6. Bo"hm J, Kosma VM, Eskelinen M, Hollmen S, Niskanen M, Tulla M, et al. Non Suppressed thyrotropin and elevated thyroglobulin are independent predictors of recurrence in differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Endocrinology* 1999; 141: 460-7.
7. Are C, Shaha AR. Educational review anaplastic thyroid carcinoma: Biology, Pathogenesis, Prognostic factors and treatment approaches. *Annals of Surgical Oncology* 2006; 13: 453-64.
8. Freeby M, Mc Connell RJ. Differentiated thyroid cancer. *Common Oncol* 2007; 197-204.
9. Oyen WJG, Verhagen C, Saris E, Van den Broek WJM, Pieter GR, Corstens FHM. Follow-up regimen of differentiated thyroid carcinoma in thyroidectomized patients after thyroid hormone withdrawal. *J Nucl Med* 2000; 41:643-6.
10. Paresi Jr RJ, Cunto Amesty G, Shah D. Thyroid incidentalomas on positron emission tomography: Is further workup necessary? *SURG ROUNDS* 2008; 31: 22-6.
11. Ergete W, Abede D. Discordance rate between thyroid fine needle aspiration cytology and histopathologic diagnosis. *Ethiop. J. Health Dev* 2002; 16: 227-31.
12. Lang BH, Chow SM, Lo CY, Law SCK, King Yin Lam KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma. A study of 2 tertiary referral centers. *Ann Surg* 2007; 246: 114-21.
13. Harach HR, Day ES, Zusman SB. Occult papillary microcarcinoma of the thyroid A potential pitfall of fine needle aspiration cytology? *J Clin Pathol* 1991, 44:205-7.
14. Pang HN, Chen CM. Incidence of cancer in nodular goiters. *Ann Acad Med Singapore* 2007, 36:241-3.
15. Benbabassat CA, Mechlich Frish S, Guttman H, Glaser B, Krausz Y. Current Concepts in the follow up of patients with differentiated thyroid cancer. *Review IMAJ* 2007; 9: 540-5.
16. Lin JD, Liou MJ, Chao TC, Weng HF, Ho YS. Prognostic variables of papillary and Follicular thyroid carcinoma patients with lymph node metastasis and without distant metastasis. *Endocrine Related Cancer* 1999; 6: 109-115.
17. Lee N, Tuttle M, The role of external beam radiotherapy in the treatment of papillary Thyroid cancer. *Endocrine Related Cancer*. 2006; 13: 971-7.

18. Wada N , Hasegawa S , Masudo Y , Hirakawa S, Matsuzu K, Suganuma N. Clinical Outcome by AMES risk definition in Japanese differentiated thyroid carcinoma Patients. *Asian J Surg* 2007; 30: 102-7.
19. Lin DJ, Tsang MN, Huang MJ, Weng HF. Result of external beam radiotherapy in Patients with well differentiated thyroid carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 244-7
20. Mc Dougall IR, Berry GJ. Management of thyroid cancer and related nodular disease. Book review. *N Engl J Med* 2006; 355: 328-9.