

KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI LESI NEOPLASTIK TIROID DI RSUP SANGLAH DENPASAR BALI PERIODE 2016-2020

Ida Ayu Krisna Cantika Dewi¹, Ni Putu Sriwidyani², I Gusti Ayu Sri Mahendra Dewi², Ni Wayan Winarti²

¹Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah Denpasar

e-mail: cantika.dayu@yahoo.co.id

ABSTRAK

Lesi neoplastik tiroid dapat berupa tumor jinak maupun tumor ganas/kanker. Kanker tiroid adalah jenis kanker yang mengalami peningkatan di seluruh dunia serta menjadi keganasan kelenjar endokrin yang paling banyak ditemui di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik klinikopatologi lesi neoplastik tiroid di RSUP Sanglah Denpasar Bali periode 2016-2020 berdasarkan usia, jenis kelamin, tipe histopatologi, dan lokasi lesi. Penelitian ini bersifat deskriptif dengan pendekatan *cross-sectional*. Data yang digunakan merupakan data sekunder pasien lesi neoplastik tiroid yang teregister dalam pemeriksaan histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar tahun 2016-2020. Teknik pengambilan data yang digunakan adalah *total sampling* dengan hasil 407 data memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelitian menunjukkan lesi neoplastik tiroid paling banyak ditemukan pada kelompok usia 41-50 tahun (25,3%), jenis kelamin perempuan (77,4%), tipe histopatologi *papillary thyroid carcinoma* (79,9%), dan lokasi lesi terbanyak adalah multipel (gabungan dari dua lokasi atau lebih) sebanyak 36,9%. Simpulan yang dapat ditarik dari penelitian ini adalah pasien lesi neoplastik tiroid di RSUP Sanglah Denpasar periode 2016-2020 memiliki karakteristik klinikopatologi paling banyak usia 41-50 tahun, jenis kelamin perempuan, tipe histopatologi *papillary thyroid carcinoma*, dan lokasi lesi yang multipel. Hasil penelitian ini dapat dikembangkan dan menjadi dasar penelitian lainnya dengan variabel yang lebih variatif ataupun metode penelitian lain seperti penelitian analitik.

Kata Kunci: Lesi Neoplastik Tiroid, Karakteristik Klinikopatologi, Tipe Histopatologi

ABSTRACT

Thyroid neoplastic lesion can be either benign or malignant/cancerous. Thyroid cancer is a type of cancer that is increasing worldwide and is the most common endocrine gland malignant in Indonesia. The purpose of this study is to determine the clinicopathological characteristics of thyroid neoplastic lesion at Sanglah General Hospital Denpasar Bali for the 2016-2020 period based on age, sex, histopathological type, and location of lesion. This research is a descriptive study with a *cross-sectional* approach. The data used are secondary data of patients with thyroid neoplastic lesion that registered for histopathological examination at the Anatomical Pathology Laboratory of Sanglah Hospital Denpasar in 2016-2020. The data collection technique used was total sampling which results in of 407 data meeting the inclusion criteria. The results show that the most common thyroid neoplastic lesion is found in the age group of 41-50 years (25.3%), female sex (77.4%), histopathological type of papillary thyroid carcinoma (79.9%), and location of the lesion is multiple (combination of two or more locations) as much as 36.9%. The conclusions that can be drawn from this study are thyroid neoplastic lesion patients at Sanglah General Hospital Denpasar for the period 2016-2020 have the most clinicopathological characteristics aged 41-50 years, female sex, papillary thyroid carcinoma histopathology, and multiple lesion locations. The results of this study can be developed and become the basis for other research with more varied variables or other research methods such as analytical research.

Keywords: Thyroid Neoplastic Lesion, Clinicopathological Characteristics, Histopathological Type

PENDAHULUAN

Tiroid merupakan kelenjar terbesar dalam sistem endokrin dan memiliki berbagai peranan yang kompleks, sehingga kelainan pada kelenjar ini dapat mengganggu homeostasis dalam tubuh manusia. Salah satu kelainan pada tiroid adalah adanya lesi neoplastik. Lesi neoplastik tiroid adalah sesuatu yang berhubungan dengan pertumbuhan jaringan baru yang tidak normal pada kelenjar tiroid.

Lesi neoplastik tiroid dapat dibedakan menjadi tumor jinak (adenoma) dan tumor ganas (karsinoma). Keberadaan lesi neoplastik tiroid dapat ditandai dengan adanya nodul tiroid. Sekitar 5-7% dari populasi orang dewasa terdeteksi memiliki nodul tiroid yang teraba dengan pemeriksaan fisik. Namun, berbeda dengan prevalensi nodul teraba yang relatif rendah, nodul tiroid yang terdeteksi pada ultrasonografi (USG) mencapai 50% dari populasi orang sehat, terutama pada wanita paruh baya dan lanjut usia.¹ Data otopsi juga menunjukkan prevalensi yang tinggi pada nodul tiroid berukuran lebih dari satu sentimeter yakni mencapai 50%.² Umumnya nodul tiroid ditemukan pada daerah dengan suplai yodium yang kurang serta ditemukan pada usia dewasa antara 18-65 tahun.³ Nodul tiroid juga sangat umum ditemukan pada wanita. Prevalensi nodul tiroid yang teraba di Amerika Serikat diperkirakan sekitar 4% dari populasi orang dewasa dengan rasio wanita-pria 4:1.¹

Pada tahun 2015 tercatat bahwa terdapat 62.450 kasus kanker tiroid dan menjadi kanker dengan peningkatan paling pesat di Amerika Serikat.⁴ Sementara di Indonesia, kanker tiroid menempati peringkat ke-9 kategori tumor ganas dan jenis keganasan kelenjar endokrin yang paling banyak dijumpai.⁵

Melihat masih tingginya angka kejadian lesi neoplastik tiroid di Indonesia serta belum ada data penelitian yang membahas tentang karakteristik lesi neoplastik tiroid, maka penulis tertarik untuk mengangkat topik mengenai karakteristik lesi neoplastik tiroid di RSUP Sanglah Denpasar Bali tahun 2016-2020 yang dapat dijadikan sebagai data dasar untuk membantu penelitian selanjutnya sehingga penanganan lesi neoplastik tiroid dapat berkembang lebih baik lagi.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar setelah mendapat kelaikan etik dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dengan rincian No:443/UN14.2.2.VII.14/LT/2021. Metode penelitian yang digunakan adalah pendekatan deskriptif *cross sectional*, menggunakan data sekunder berupa data pasien yang teregister di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar periode 1 Januari 2016 - 31 Desember 2020. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien lesi neoplastik tiroid yang diperiksa di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar tahun 2016 hingga 2020. Sedangkan, subjek penelitian yang digunakan adalah seluruh pasien dengan lesi neoplastik tiroid yang diperiksa di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar serta memenuhi kriteria inklusi. Data yang dikumpulkan berupa usia, jenis kelamin, tipe histopatologi, dan lokasi lesi neoplastik tiroid. Hasil penelitian ini kemudian diolah menggunakan program perangkat lunak

Statistical Package for the Social Science (SPSS) versi 26 secara deskriptif univariat.

HASIL

Berdasarkan hasil penelitian ini, jumlah pasien lesi neoplastik tiroid secara keseluruhan sebanyak 407 orang dan semuanya memenuhi kriteria inklusi. Berikut karakteristik pasien lesi neoplastik tiroid disajikan dalam bentuk tabel serta penjelasannya.

Tabel 1 Distribusi pasien dengan lesi neoplastik tiroid di RSUP Sanglah berdasarkan usia

Usia	Frekuensi (n=407)	Persentase
1-10	2	0,5
11-20	12	2,9
21-30	57	14,0
31-40	72	17,7
41-50	103	25,3
51-60	90	22,1
61-70	50	12,3
71-80	20	4,9
81-90	1	0,2

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan bahwa distribusi usia pasien lesi neoplastik tiroid terbanyak ditemukan pada kelompok usia 41-50 tahun yaitu sebanyak 103 orang dengan persentase 25,3%. Sedangkan distribusi usia pasien lesi neoplastik tiroid paling jarang ditemukan pada kelompok usia 81-90 tahun yaitu sebanyak 1 orang dengan persentase 0,2%. Rentang usia pasien lesi neoplastik tiroid adalah 8 sampai 81 tahun dengan rerata usia 45,73 tahun.

Tabel 2 Distribusi pasien dengan lesi neoplastik tiroid di RSUP Sanglah berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	Frekuensi (n=407)	Persentase
Perempuan	315	77,4
Laki-laki	92	22,6

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan bahwa distribusi jenis kelamin pasien lesi neoplastik tiroid lebih banyak ditemukan pada perempuan yaitu sebanyak 315 orang dengan persentase 77,4%. Sedangkan distribusi pasien lesi neoplastik tiroid lebih jarang ditemukan pada laki-laki yaitu sebanyak 92 orang dengan persentase 22,6%.

Tabel 3 Distribusi pasien dengan lesi neoplastik tiroid di RSUP Sanglah berdasarkan tipe histopatologi

Tipe Histopatologi	Frekuensi (n=407)	Persentase
<i>Follicular adenoma</i>	16	3,9
<i>Hyalinizing trabecular tumour</i>	2	0,5
<i>Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features</i>	18	4,4
<i>Papillary thyroid carcinoma</i>	325	79,9

<i>Follicular thyroid carcinoma</i>	6	1,5
<i>Anaplastic thyroid carcinoma</i>	15	3,7
<i>Squamous cell carcinoma</i>	1	0,2
<i>Medullary thyroid carcinoma</i>	2	0,5
<i>Poorly differentiated thyroid carcinoma</i>	5	1,2
<i>Tumours of uncertain malignant potential</i>	13	3,2
<i>Malignant, NOS</i>	4	1,0

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan bahwa terdapat 18 kasus tumor jinak dengan persentase 4,4% dan 389 kasus tumor ganas dengan persentase 95,6%. Tipe histopatologi lesi neoplastik tiroid terbanyak adalah *papillary thyroid carcinoma* yaitu sebanyak 325 kasus dengan persentase 79,9%. Sedangkan, tipe histopatologi lesi neoplastik tiroid paling jarang ditemukan adalah *squamous cell carcinoma* yaitu sebanyak 1 kasus dengan persentase 0,2%.

Tabel 4 Distribusi pasien dengan lesi neoplastik tiroid di RSUP Sanglah berdasarkan lokasi lesi

Lokasi Lesi	Frekuensi (n=407)	Persentase
Tiroid Lobus Dekstra	113	27,8
Tiroid Lobus Sinistra	108	26,5
Isthmus	26	6,4
Multiple	150	36,9
Tidak Ada Data	10	2,5

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan bahwa lokasi lesi neoplastik tiroid terbanyak ditemukan multipel (dua lokasi atau lebih) yaitu sebanyak 150 kasus dengan persentase 36,9%. Kemudian lokasi lesi pada tiroid lobus dekstra sebanyak 113 kasus dengan persentase 27,8%. Lokasi lesi pada tiroid lobus sinistra sebanyak 108 kasus atau 26,5%. Sedangkan pada *isthmus* ditemukan sebanyak 26 kasus dengan persentase 6,4%. Pada 10 kasus (2,5%) tidak terdapat data lokasi lesi.

PEMBAHASAN

Berdasarkan Tabel 1, terlihat bahwa usia puncak pasien dengan lesi neoplastik tiroid adalah 41-50 tahun, kemudian usia 51-60 tahun, dan usia 31-40 tahun. Hasil yang sejalan juga disebutkan dalam penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Hasanuddin pada tahun 2017 dimana hasil tertinggi kasus neoplasma tiroid ditemukan pada dekade keempat sampai dekade keenam.⁶ Penelitian lainnya yang dilakukan pada RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado pada tahun 2016 juga menunjukkan insiden paling banyak pada kelompok usia 41-60 tahun.⁷ Tingginya angka kasus pada usia tua berkaitan dengan peningkatan agresivitas sel-sel pada tumor tiroid. Selain itu, paparan radiasi dan mutasi gen

RET yang menyebabkan MEN-2 sebagai resiko dari tumor tiroid juga dapat berkembang pada usia tua.^{8,9}

Tabel 2 menunjukkan bahwa karakteristik lesi neoplastik tiroid berdasarkan jenis kelamin didominasi oleh jenis kelamin perempuan yakni sebanyak 77,4% sementara jenis kelamin laki-laki hanya 22,6%. Data tersebut sejalan dengan penelitian-penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya seperti data National Cancer Institute tahun 2013-2017 pada ras Asia Pasifik dimana insiden kanker tiroid yang ditemukan pada jenis kelamin perempuan adalah 22,7% per 100.000 perempuan sementara pada laki-laki hanya sebanyak 7,9% per 100.000 laki-laki.¹⁰ Data serupa juga didapatkan dari American Cancer Society tahun 2017 dimana insiden kanker tiroid pada perempuan adalah 3:1 dibandingkan dengan laki-laki.¹¹ Penelitian yang dilakukan pada tahun 2017 di Rumah Sakit Hasanuddin juga menunjukkan hasil yang serupa yakni 81% pasien neoplasma tiroid berjenis kelamin perempuan sementara 19% sisanya berjenis kelamin laki-laki.⁶

Tingginya angka insiden lesi neoplastik tiroid pada perempuan dapat dihubungkan dengan keberadaan hormon estrogen. Insiden puncak yang terjadi pada wanita mendekati menopause sangat menunjukkan bahwa hormon estrogen perempuan berperan dalam patogenesis lesi neoplastik tiroid. Kadar estrogen yang tinggi pada perempuan meningkatkan konsentrasi serum *Thyroxine Binding Globulin* (TBG) yang kemudian mempengaruhi aktivitas dari kelenjar tiroid.¹² Hormon estrogen juga berkaitan dengan aktivasi jalur PI3K/AKT yang berperan dalam memberikan sinyal kaskade hiperplasia dan neoplastik tiroid. Data lainnya menunjukkan bahwa ditemukan peningkatan jumlah reseptor estrogen alfa pada sel kanker tiroid. Secara keseluruhan, estrogen dapat mempengaruhi perkembangan, fisiologi, dan patologi dari tiroid manusia.¹³

Pada Tabel 3, dapat dilihat bahwa tipe histopatologi lesi neoplastik tiroid terbanyak adalah *papillary thyroid carcinoma* (karsinoma papiler) sebanyak 79,9%. Hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan pada RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dimana diperoleh data terbanyak dengan tipe histopatologi karsinoma papiler.⁷ Penelitian lain di Rumah Sakit Haji Malik pada tahun 2017 juga menunjukkan hal serupa dimana tipe histopatologi yang ditemukan didominasi oleh tipe karsinoma papiler.¹⁴ Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), hampir semua tumor yang mengalami peningkatan dalam beberapa dekade belakangan adalah tipe karsinoma papiler. Penyebabnya dikaitkan dengan penggunaan teknik pencitraan resolusi tinggi seperti USG tiroid.¹⁵

Tipe histopatologi selanjutnya adalah *follicular adenoma* (adenoma folikuler) sebanyak 3,9% kasus. Hasil ini sejalan dengan data epidemiologi WHO, dimana persentase adenoma folikuler pada orang dewasa adalah 3-5%.¹⁶ Sedangkan untuk tipe *hyalinizing trabecular tumour* sangat jarang ditemukan pada penelitian ini, yaitu hanya

0,5% kasus. Menurut data WHO, tipe histopatologis tersebut lebih banyak dijumpai pada perempuan dengan rata-rata usia pasien adalah 50 tahun.¹⁷

Selanjutnya tipe *non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features* (NIFTP) ditemukan sebesar 4,4% kasus. Berdasarkan data WHO, angka kejadian NIFTP pada negara-negara di Eropa dan beberapa negara Amerika Utara adalah 10-20% dan diperkirakan lebih rendah di benua Asia.¹⁸ Kemudian *follicular thyroid carcinoma* (karsinoma folikuler) juga jarang ditemukan, hanya sebesar 1,5%. Menurut data WHO persentasenya adalah 6-10% dengan angka kejadian yang relatif konstan kecuali pada beberapa negara seperti Italia yang mengalami penurunan angka kasus.¹⁹

Anaplastic thyroid carcinoma (ATC) adalah tipe paling agresif diantara keganasan primer tiroid lainnya. Pada penelitian ini, ATC ditemukan sebanyak 3,7% kasus. Menurut data epidemiologi WHO, tipe ini umumnya ditemukan pada usia tua dan lebih banyak pada wanita.²⁰ Selanjutnya tipe yang paling jarang ditemukan pada penelitian ini adalah *squamous cell carcinoma* (0,2%). Tipe ini disebutkan pula sebagai tipe tumor yang sangat langka oleh WHO.²¹ Tipe *medullary thyroid carcinoma* juga sangat jarang ditemukan yakni sebanyak 0,5% kasus, sejalan dengan data WHO yakni < 2-3% dari seluruh kasus keganasan tiroid.²²

Tipe histopatologi *poorly differentiated thyroid carcinoma* ditemukan sebesar 1,2% kasus. Hal ini sejalan dengan data epidemiologi WHO dimana tipe ini ditemukan dalam jumlah kecil yakni hanya 0,3% di Jepang dan 1,8% di Amerika Serikat.²³ Tipe lainnya yakni *tumours of uncertain malignant potential* (TUMP) yang ditemukan sebesar 3,2% kasus. Menurut epidemiologi, angka kejadian TUMP bervariasi di tiap negara antara lain negara Italia (1,1%), Perancis (15,7%), dan Jepang (5,6%).²⁴ Terakhir adalah tipe malignant, NOS yang ditemukan sebanyak 1% kasus. Tipe ini tidak termuat dalam klasifikasi WHO, namun bisa menjadi diagnosis dikarenakan keterbatasan pulasan rutin yang digunakan yakni hematoxilin eosin (HE).

Pada Tabel 4, terlihat bahwa lokasi lesi neoplastik tiroid yang paling sering ditemukan adalah multipel (gabungan dari dua lokasi atau lebih), kemudian secara berturut-turut pada lobus dekstra, lobus sinistra, dan *isthmus* yang paling jarang ditemukan. Penelitian yang dilakukan di RSUP Kariadi Semarang menunjukkan bahwa lesi multipel lebih banyak ditemukan daripada lesi soliter.²⁵ Penelitian lainnya pada tahun 2019 yang mengeksklusikan kasus dengan lokasi multipel menunjukkan hal serupa yakni kasus tertinggi ditemukan pada lobus sinistra dan lobus dekstra, sedangkan *isthmus* dengan kasus yang paling jarang. Belum terdapat penelitian yang menjelaskan hubungan lokasi dan insiden lesi neoplastik tiroid. Namun, penelitian pada tahun 2019 menunjukkan adanya peningkatan risiko keganasan pada lesi tiroid yang ditemukan pada level setinggi lobus tengah.²⁶

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian karakteristik klinikopatologi lesi neoplastik tiroid di RSUP Sanglah Denpasar Bali Periode 2016-2020 pada 407 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, didapatkan simpulan bahwa lesi neoplastik tiroid paling banyak ditemukan pada kelompok usia 41-50 tahun yaitu 103 orang (25,3%), jenis kelamin perempuan yakni sebanyak 315 orang (77,4%), gambaran histopatologi *papillary thyroid carcinoma* yaitu sejumlah 325 kasus (79,9%), dan lokasi lesi multipel yaitu sejumlah 150 orang (36,9%).

Penelitian ini hanya menggambarkan karakteristik lesi neoplastik tiroid di RSUP Sanglah Denpasar sehingga perlu adanya penelitian lebih lanjut yang dapat menjelaskan hubungan antara faktor resiko dengan angka kejadian lesi neoplastik tiroid di RSUP Sanglah Denpasar. Selain itu, penelitian mengenai karakteristik lesi neoplastik tiroid dapat terus dilakukan dengan variabel yang lebih variatif sehingga dapat memberikan informasi mengenai lesi neoplastik tiroid ke depannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wiersinga W. Smoking and thyroid. *Clinical Endocrinology*. 2013 Apr 13;79(2):145-151.
2. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, dkk. The Natural History of Benign Thyroid Nodules. *JAMA*. 2015 Mar 3;313(9):926.
3. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid Nodules. *Medical Clinics of North America*. 2012 Mar;96(2):329-349.
4. American Cancer Society. Cancer Facts and Statistics 2015 [Internet]. Cancer.org. 2015 [diakses pada 15 Maret 2019]. Tersedia di: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2015>.
5. Pedoman Pengelolaan Rekam Medis Rumah Sakit di Indonesia [Internet]. Yankes.kemkes.go.id. 2011 [diakses pada 19 Maret 2019]. Tersedia di: <http://yankes.kemkes.go.id/>.
6. Miskad A. Karakteristik Penderita Neoplasma Tiroid di Bagian Patologi Anatomi Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Tahun 2015 - 2016 [skripsi]. Makassar: Universitas Hasanuddin; 2017.
7. Parura Y, Pontoh V, Werung M. Pola Kanker Tiroid Periode Juli 2013-Juni 2016 di RSUP Prof. Dr. R. D Kandou Manado. *e-CliniC*. 2016 Jul;4(2).
8. Maitra A. Endocrine System. In: Kumar V, Abbas K, Aster C, editors. *Robbins Basic Pathology*. 10th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2018.H.754-760.
9. Rukhman N, Silverberg A. Thyroid cancer in older men. *The Aging Male*. 2011 Jun;14(2):91-98.
10. Howlader N, Noone M, Krapcho N, Miller D, Brest A, Yu M dkk. SEER Cancer Statistics Review 1975-2017 [Internet]. SEER. 2020 [diakses pada 3 November 2021]. Tersedia di: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/.
11. American Cancer Society. Cancer Facts and Statistics 2017 [Internet]. Cancer.org. 2017 [diakses pada 15 Agustus 2021]. Tersedia di: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>.
12. Moleti M, Sturniolo G, Di Mauro M, Russo M, Vermiglio F.

- Female Reproductive Factors and Differentiated Thyroid Cancer. *Frontiers in Endocrinology*. 2017 May 23;8(111):1-9.
13. Liu J, Xu T, Ma L, Chang W. Signal Pathway of Estrogen and Estrogen Receptor in the Development of Thyroid Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2021 Apr 28;11(593479).
 14. Harahap A. Karakteristik Penderita Kanker Tiroid di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Tahun 2013-2015 [skripsi]. Sumatra Utara: Universitas Sumatra Utara; 2017.
 15. Rosai J, Albores SJ, Asioli S, Baloch ZW, Bogdanova T, Chen H, dkk. Papillary Thyroid Carcinoma. In: Lioyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, editors. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th edition. IARC (International Agency for Research on Cancer) Scientific Publications; 2017.H.81-91.
 16. Nikiforov YE, Baloch ZW, Belge G, Chan JK, Derwahl KM, Evans HL, dkk. Follicular Adenoma. In: Lioyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, editors. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th edition. IARC (International Agency for Research on Cancer) Scientific Publications; 2017.H.69-72.
 17. Papotti M, Volante M. 2017. Hyalinizing Trabecular Tumour. In: Lioyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, editors. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th edition. IARC (International Agency for Research on Cancer) Scientific Publications; 2017.H.73-74.
 18. Chan JK, Nikiforov YE, Tallini G. Other Encapsulated Follicular-Patterned. In: Lioyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, editors. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th edition. IARC (International Agency for Research on Cancer) Scientific Publications; 2017.H.75-77.
 19. LiVolsi V, Abdulkader NI, Baloch ZW, Bartolazzi A, Chan JK, DeLellis AK, dkk. Follicular Thyroid Carcinoma. In: Lioyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, editors. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th edition. IARC (International Agency for Research on Cancer) Scientific Publications; 2017.H.92-95.
 20. El-Naggar AK, Baloch ZW, Eng C, Evans HL, Fagin JA, Faquin WC, dkk. Anaplastic Thyroid Carcinoma. In: Lioyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, editors. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th edition. IARC (International Agency for Research on Cancer) Scientific Publications; 2017.H.104-106.
 21. Carcangiu ML, Lam AK, Montone KT. Squamous Cell Carcinoma. In: Lioyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, editors. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th edition. IARC (International Agency for Research on Cancer) Scientific Publications; 2017.H.107.
 22. DeLellis RA, AlGhuzlan A, Albores SJ, Baloch ZW, Basolo F, Elisei R, dkk. Medullary Thyroid Carcinoma. In: Lioyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, editors. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th edition. IARC (International Agency for Research on Cancer) Scientific Publications; 2017.H.108-113.
 23. Tallini G, Asioli S, Aubert S, Carcangiu ML, Chernock RD, Fellegara G, dkk. Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. In: Lioyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, editors. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th edition. IARC (International Agency for Research on Cancer) Scientific Publications; 2019.H.100-103.
 24. Chan JK, Tallini G. Tumours Of Uncertain Malignant Potential. In: Lioyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, editors. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th edition. IARC (International Agency for Research on Cancer) Scientific Publications; 2017.H.76-77.
 25. Trihadi N, Pemayun T. Ciri-ciri Karakteristik Penderita Nodul Tiroid di Poliklinik Endokrin dan Poliklinik Bedah RSUP Dr. Kariadi Semarang. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 2014;3(1):1-15.
 26. Ramundo V, Lamartina L, Falcone R, Ciotti L, Lomonaco C, Biffoni M dkk. Is Thyroid Nodule Location Associated with Malignancy Risk?. *Ultrasonography*. 2019 Jul;38(3):231-235.