

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Patrícia Pacheco Viola

Associação entre câncer de tireoide e câncer de mama: revisão
sistemática e metanálise

Porto Alegre

2024

Patrícia Pacheco Viola

Associação entre câncer de tireoide e câncer de mama: revisão sistemática e metanálise

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de mestre ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Ana Luiza Silva Maia

Coorientador: Iuri Martin Goemann

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Viola, Patrícia Pacheco

Associação entre câncer de tireoide e câncer de mama: revisão sistemática e metanálise / Patrícia Pacheco Viola. -- 2024.

55 f.

Orientadora: Ana Luiza Silva Maia.

Coorientador: Iuri Martin Goemann.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. câncer de tireoide. 2. câncer de mama. 3. risco. 4. revisão sistemática. 5. meta-análise. I. Maia, Ana Luiza Silva, orient. II. Goemann, Iuri Martin, coorient. III. Título.

Patrícia Pacheco Viola

Associação entre câncer de tireoide e câncer de mama: revisão sistemática e metanálise

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de mestre ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Ana Luiza Silva Maia

Coorientador: Iuri Martin Goemann

BANCA EXAMINADORA:

Dra. Daniela Dornelles Rosa
Médica no Hospital Moinhos de Ventos e professora colaboradora do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA

Dr. Mateus Dornelles Severo
Médico endocrinologista da EBSEH lotado no HUSM/UFMS

Dra. Erika Laurini de Souza Meyer
Professora Associada do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

Dedico essa dissertação ao meu primo Alexandre Kellermann Viola (*in memoriam*) a ser o primeiro a me apresentar à temática da dissertação.

Foi com quem entendi a grandiosidade da palavra câncer, mas compreendi que não se tratava de uma ciência exata.

O “*case study*” mais incrível que já conheci.

AGRADECIMENTOS

Durante essa jornada de aprendizado e muito crescimento, gostaria de agradecer a algumas pessoas que me acompanharam e foram fundamentais para a conquista de mais esse objetivo. Primeiramente, agradeço meus pais Lúgia e Gilberto, juntamente ao meu irmão Márcio, por toda a compreensão e suporte que me proporcionaram durante essa trajetória, sempre me estimulando e apoiando nos momentos mais difíceis. Obrigada por sempre desejarem o melhor para mim, pelo esforço que fizeram para que pudesse desfrutar dessa jornada e, principalmente, pelo amor de vocês que sempre foi meu maior combustível.

Um agradecimento especial também ao meu noivo, Augusto, por ser meu alicerce e acreditar em mim, mesmo nos momentos que eu mesma duvidei. Obrigada por ter sido meu maior incentivador, companheiro de vida e por sempre ter sido compreensível durante todo o processo.

Agradeço a Deus, pela minha vida, e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho.

Agradeço às minhas amigas Luana e Débora que sempre estiveram ao meu lado, pela amizade incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período em que me dediquei a este trabalho. Agradeço também, ao Bruno, Carol, Giovana e Gabriela, da pesquisa dos Drogômetros, que passamos todos juntos essa trajetória acadêmica. Ter vocês como suporte, quase que diário nos últimos anos, foi essencial para esta conquista.

Agradeço, também, à equipe do HCPA, à Letycia que sempre se mostrou disposta a ajudar no projeto; ao Dimitris, sempre prestativo e disposto em me auxiliar além da parte estatística do estudo; e em especial, ao Matheus, que foi incansável em dar suporte e incentivo durante este projeto.

E por fim, mas com o meu maior reconhecimento, à minha orientadora Ana Maia e meu coorientador Iuri Goemann. Profissionais dedicados e excelentes que sempre se dispuseram a me auxiliar, por acreditarem em mim, por me permitirem ser parte do grupo de tireoide durante esse período e por toda a compreensão. Obrigada pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação acadêmica.

Esta dissertação de mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, apresentada na forma de uma breve introdução geral sobre o assunto da dissertação e na sequência o artigo, original, seguido das considerações finais.

Artigo Original: Increased risk of developing thyroid cancer after breast cancer and vice-versa: systematic review and meta-analysis.

SUMÁRIO

RESUMO.....	9
ABSTRACT.....	11
LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO.....	12
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	13
PARTE I – REFERENCIAL TEÓRICO	14
INTRODUÇÃO	14
JUSTIFICATIVA.....	16
PARTE II – ARTIGO ORIGINAL.....	17
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	18
REFERÊNCIAS.....	20

RESUMO

Introdução: Esta revisão sistemática e meta-análise teve como objetivo avaliar a associação entre o desenvolvimento de câncer de mama após câncer de tireoide (TC1-BC2) e o desenvolvimento de câncer de tireoide após câncer de mama (BC1-TC2) como segundo câncer primário (do inglês, *Second Primary Malignancy* – SPM).

Métodos: Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados PubMed e Embase. Procuramos artigos contendo evidências epidemiológicas de câncer de tireoide após câncer de mama e vice-versa, publicados até 2021. As diretrizes do MOOSE foram seguidas e a Escala Newcastle-Ottawa foi utilizada para avaliar a qualidade dos estudos.

Resultados: Foram incluídos 15 artigos, abrangendo 499.147 pacientes na meta-análise para TC1-BC2, encontrando risco aumentado de desenvolver câncer de mama (SIR = 1,4, IC 95% 1,2-1,6, $p < 0,01$) em pacientes com câncer de tireoide prévio quando comparado ao risco populacional ajustado. Além disso, na meta-análise para BC1-TC2, foram incluídos 24 artigos, abrangendo 1.555.480 pacientes. Foi encontrado um risco aumentado de desenvolver câncer de tireoide após câncer de mama (SIR = 1,5, IC 95% 1,3-1,8, $p < 0,01$) quando comparado ao risco populacional ajustado. Pacientes diagnosticados com câncer primário de mama com menos de 50 anos apresentaram um risco mais elevado de desenvolver câncer de tireoide (SIR = 2,1, IC 95% 1,6-2,6) daquelas diagnosticados após os 50 de idade. Além disso, os pacientes que receberam quimioterapia tiveram maior risco de desenvolver câncer de tireoide depois de ter câncer de mama (SIR = 1,6, IC 95% 1,5-1,7) quando comparados àqueles que receberam radioterapia.

Conclusões: O presente estudo combina publicações de alta qualidade com um aumento substancial no número de pacientes examinados, confirmando achados anteriores e produzindo uma conclusão ainda mais sólida de que o risco de desenvolver câncer de tireoide após câncer de mama e vice-versa é maior quando comparado ao risco ajustado da população em geral. O tipo de tratamento, a idade ao diagnóstico, assim com o curto período de acompanhamento também apresentam impacto no risco de desenvolver câncer de tireoide e câncer de mama como SPM, além dos conhecidos fatores clínicos e genéticos. Portanto, estudos futuros ajustando para essas variáveis são necessários para melhorar a compreensão desse risco.

Palavras-chave: câncer de tireoide; risco; câncer de mama; revisão sistemática;
meta-análise

ABSTRACT

Background: This systematic review and meta-analysis aimed to assess the association between developing breast cancer following thyroid cancer (TC1-BC2) and developing thyroid cancer following breast cancer (BC1-TC2) as the second primary malignancy (SPM). **Methods:** A systematic search was conducted using PubMed and Embase databases. We searched for articles having epidemiological evidence of thyroid cancer after breast cancer and vice versa, published until 2021. The MOOSE guidelines were followed, and the Newcastle–Ottawa Scale was used to assess the quality of studies. **Results:** Fifteen studies were included, comprising 499,147 patients in the meta-analysis for TC1-BC2. Increased risk of developing breast cancer was found (SIR = 1.4, 95% CI 1.2-1.6, $p < 0.01$) in patients with previous thyroid cancer when compared to adjusted population risk. Also, in the meta-analysis for BC1-TC2, 24 studies were included, comprising 1,555,480 patients. An increased risk of developing thyroid cancer following breast cancer was found (SIR = 1.5, 95% CI 1.3-1.8, $p < 0.01$) when compared to adjusted population risk. In addition, patients diagnosed with breast cancer before the age of 50 had a higher risk of developing thyroid cancer (SIR = 2.1, 95% CI 1.6-2.6) than patients diagnosed after 50 when compared to adjusted population risk. Also, patients who received chemotherapy had a higher risk of developing thyroid cancer following breast cancer (SIR = 1.6, 95% CI 1.5-1.7) compared to those who received radiotherapy. **Conclusions:** The present study combines high-quality publications with a substantial increase in the number of patients examined to confirm earlier findings, yielding an even more solid conclusion that the risk of developing thyroid cancer following breast cancer and vice-versa is higher when compared to the adjusted general population. Type of treatment, age at diagnosis, and short follow-up length would also have an impact on the chance of getting thyroid cancer and breast cancer as SPM, in addition to the well-known clinical and genetic factors. Therefore, further studies adjusting for those variables are needed to improve elucidation of that risk.

Keywords: thyroid cancer; risk; breast cancer; systematic review; meta-analysis

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

- Figure 1.** Flow chart of the study selection process, showing the number of studies excluded at each step and the reasons for exclusion from the systematic review and meta-analysis. **Erro! Indicador não definido.**
- Figure 2.** Forest plot showing pooled SIR of TC1-BC2 studies. **Erro! Indicador não definido.**
- Figure 3.** Forest plot showing pooled SIR of BC1-TC2 studies. **Erro! Indicador não definido.**
- Figure 4.** Forest plot of subgroup analysis of age at the time of the first breast cancer. **Erro! Indicador não definido.**
- Figure 5.** Forest plot of subgroup analysis of radiotherapy (RT) and chemotherapy (CT). **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BC – do inglês, *Breast cancer*

CT – do inglês, *Chemotherapy*

GLOBOCAN – *Global Cancer Observatory*

INCA – Instituto Nacional de Câncer

MOOSE - do inglês, *Meta-analysis of observational studies in epidemiology*

RT – do inglês, *Radiotherapy*

SEER – do inglês, *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*

SIR – do inglês, *Standard Incidence Ratio*

SPM – do inglês, *Second Primary Malignancy*

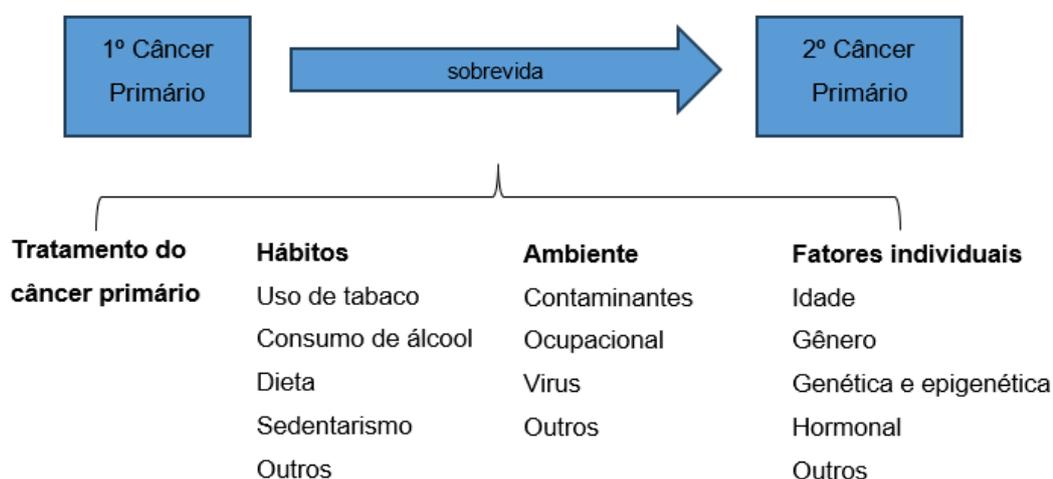
TC – do inglês, *Thyroid cancer.*

PARTE I – REFERENCIAL TEÓRICO

INTRODUÇÃO

A descrição mais antiga de câncer remete a cerca de 3000 a.C, no Egito, apesar de não ter sido usado a palavra câncer (1). Entretanto, nos últimos 2 séculos, houve significativos avanços no diagnóstico, tratamento e rastreamento do câncer (2). De acordo com o banco de dados SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) a taxa de sobrevivência relativa em 5 anos aumentou de 49% para diagnósticos feitos em meados da década de 1970 para 68% para diagnósticos feitos entre 2012 e 2018 (3). Conseqüentemente, com o aumento da sobrevida, estudos demonstram um aumento no risco de desenvolver novos cânceres (4). O segundo câncer primário (do inglês, *second primary malignancy - SPM*) não é um fenômeno de recorrência ou metástase de câncer, mas sim quando há diferenças histológicas diferentes do primeiro câncer. Vários estudos exploraram o risco de malignidades secundárias após o tratamento do câncer. Por exemplo, um estudo de Wood *et al.* investigou o risco de segundos cânceres primários entre sobreviventes de câncer testicular (5). Os investigadores encontraram um risco aumentado de malignidades secundárias, particularmente em indivíduos tratados com radioterapia e certos agentes quimioterápicos. Não é necessário que o SPM compartilhe de todos os fatores, e o papel de cada fator ainda precisa ser explicado. No entanto, a Figura 1 mostra os principais fatores etiológicos já elucidados.

Figura 1. Fatores etiológicos do segundo câncer primário [adaptado de (5)]



Baseado nas estimativas do Global Cancer Observatory (Globocan), elaboradas pela International Agency for Research on Cancer (IARC), o impacto do câncer no mundo em 2020 foi de 19,3 milhões de novos casos (18,1 milhões se forem excluídos os casos de câncer de pele não melanoma) Com uma incidência na qual estima-se que 1 em cada 5 indivíduos terão câncer durante sua vida (7). Os cinco cânceres mais frequentes em mulheres representam quase 60% de todos os cânceres femininos. Sendo o câncer de mama, o tipo de câncer mais frequente (30,1%), seguido pelo câncer de cólon e reto (9,7%) câncer de colo de útero (7,0%), câncer de pulmão, traqueia e brônquios (6,0%) e câncer de tireoide (5,8%) (INCA, 2023). Em 2021, a mortalidade devido ao câncer de mama foi de 16,4% (representando 18.139 óbitos) e devido ao câncer de tireoide foi de 0,5% (8). Apesar do câncer de tireoide apresentar menor letalidade há evidências crescentes sugerindo uma co-ocorrência maior do que o esperado desses cânceres nos mesmos indivíduos, com os primeiros achados registrados datando mais de 50 anos (Chalstrey & Benjamin, 1966; Ron et al., 1984). Diversos estudos têm investigado essa associação, com resultados divergentes revelando um risco elevado de câncer de mama naqueles com história de câncer de tireoide e vice-versa, sugerindo uma potencial etiologia compartilhada (9–15). As explicações para essas associações incluem viés de detecção, fatores de risco hormonais compartilhados, suscetibilidade genética e efeitos específicos do tratamento, como radioterapia e quimioterapia para BC e radioiodo terapia para TC (15–18).

A revisão sistemática e meta-análise possui o grau de evidência mais robusta da pirâmide hierárquica das evidências científicas (Paul, 2014). Embora alguns estudos anteriores (de coorte, transversal e caso-controle) tenham indicado uma possível ligação entre o câncer de tireoide e de mama, ainda é incerto se o diagnóstico de câncer de tireoide ou de mama, previamente, predispõe o indivíduo a desenvolver o outro câncer como secundário (19,20). Além disso, as poucas revisões realizadas incluíram estudos mais antigos (Chen et al., 2021; Joseph et al., 2015; Subramanian et al., 2007; Trinh et al., 2021) sendo necessária uma revisão sistemática com meta-análise atualizada, devido às grandes mudanças de tratamento para ambos os cânceres, como a introdução do uso fármacos de terapia-alvo, imunoterapia, e o uso de quimioterapia neoadjuvante (21–23).

JUSTIFICATIVA

A fim de verificar a hipótese de que há aumento de risco de desenvolver câncer de mama após o diagnóstico de câncer de tireoide e a hipótese de que há aumento de risco de desenvolver câncer de tireoide após o diagnóstico de câncer de mama quando comparado à população geral, conduzimos uma revisão sistemática com posterior meta-análise dos dados seguindo as recomendações da diretriz MOOSE (Meta-analysis of observational studies in epidemiology).

PARTE II – ARTIGO ORIGINAL

O artigo criado a partir da pesquisa realizada para esta dissertação de mestrado ainda não está atualmente submetido para publicação em periódico com referências no formato *American Psychological Association - APA*).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossos resultados mostram um aumento geral de 40% no risco de desenvolver um segundo câncer de mama primário após câncer de tireoide, em comparação com a população em geral. Além disso, também encontramos um risco geral aumentado de 50% de desenvolver um segundo câncer primário de tireoide após o câncer de mama. Os resultados do nosso estudo estão de acordo com outras meta-análises que também demonstram um risco aumentado de TC1-BC2 e vice-versa. Em relação à idade do primeiro diagnóstico primário, nosso estudo também mostrou um risco altamente aumentado no subgrupo de <50 anos e um risco marginalmente aumentado em maiores de 50 anos, indicando que há duas vezes o risco de desenvolver câncer de tireoide como SPM se o diagnóstico de câncer de mama ocorreu antes dos 50 anos. Nossa pesquisa mostrou um risco acentuadamente elevado, ressaltando a importância dos ajustes do SIR específicos para a idade para avaliar com precisão o risco total de desenvolvimento de câncer de tireoide. A importância clínica deste achado, sabendo que existe um risco aumentado de desenvolver uma segunda malignidade, reside no potencial destes indivíduos beneficiarem de uma melhor vigilância e de um diagnóstico mais precoce. No entanto, é importante notar que, embora o rastreamento do câncer de mama tenha provado reduzir eficazmente a mortalidade, existe atualmente uma falta de literatura que apoie esta recomendação em situações clínicas específicas, tais como o rastreamento de indivíduos mais jovens com maior risco de desenvolver câncer de mama secundário. O uso de procedimentos rigorosos de revisão sistemática e abordagens meta-analíticas para extrair e agregar todos os dados possivelmente relevantes da literatura de língua inglesa é um dos pontos fortes do estudo. Algumas limitações do nosso estudo seriam devido ao viés de não publicação. A Cochrane define vieses de publicação como o risco devido à falta de resultados quando os resultados de alguns estudos elegíveis não estão disponíveis devido ao valor P, magnitude ou direção dos resultados. Nossos gráficos de funil inferem, devido a sua assimetria, que o viés de publicação está presente, talvez devido à indisponibilidade de pequenos estudos devido à natureza das descobertas. Sendo assim, como futura abordagem seria interessante atualizar a busca de artigos até a atual data, assim como ampliar buscar na literatura cinza para inclusão desses estudos pequenos. Até onde sabemos, além de serem poucos

estudos tenham meta-analisado os dados para verificar a associação entre câncer de tireoide e câncer de mama (Hoxha et al., 2022; Nabhan et al., 2021; Zhai et al., 2023), dada a idade de dos estudos e das modificações significativas no tratamento de ambos os tipos de cânceres, era necessária uma nova revisão sistemática e meta-análise. Ao nosso conhecimento, é a maior revisão sistemática e metanálise dessa correlação com a inclusão ampla de estudos globalmente e de pacientes. Além de se atentar a fatores importantes como estratificação quanto a idade e tempo de acompanhamento.

Portanto, essa dissertação corrobora os achados anteriores com um aumento significativo no número de pacientes analisados, proporcionando um achado ainda mais robusto. Concluindo, apesar das conhecidas influências patológicas e genéticas, a não idade e o ajuste do tratamento, e o curto período de acompanhamento também teriam influência no risco de desenvolvimento de câncer de mama e de tireoide como SPM. Portanto, são necessários mais estudos ajustando essas variáveis para validar o risco real de desenvolver TC1-BC2 e BC1-TC2.

REFERÊNCIAS

1. Hajdu SI. A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2023 Nov 29];117(5):1097–102. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.25553>
2. Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nature Reviews Cancer* 2008 8:6 [Internet]. 2008 May 12 [cited 2023 Nov 29];8(6):473–80. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrc2394>
3. Siegel Mph RL, Miller KD, Sandeep N, Mbbs W, Ahmedin |, Dvm J, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Nov 29];73(1):17–48. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21763>
4. Zheng X, Li X, Wang M, Shen J, Sisti G, He Z, et al. Second primary malignancies among cancer patients. *Ann Transl Med* [Internet]. 2020 May [cited 2022 Oct 11];8(10):638–638. Available from: </pmc/articles/PMC7290649/>
5. Wood ME, Vogel V, Ng A, Foxhall L, Goodwin P, Travis LB. Second malignant neoplasms: Assessment and strategies for risk reduction. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Oct 20;30(30):3734–45.
6. Síntese de Resultados e Comentários [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 24]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Oct 15];71(3):209–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>
8. INCA. Atlas on-line de mortalidade. [Rio de Janeiro: INCA, 2020a]. [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 15]. Available from: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb>.
9. Akslen LA, Glattre E. Second malignancies in thyroid cancer patients: a population-based survey of 3658 cases from Norway. *Eur J Cancer*. 1992;28(2–3):491–5.

10. An JH, Hwangbo Y, Ahn HY, Keam B, Lee KE, Han W, et al. A Possible Association Between Thyroid Cancer and Breast Cancer. *Thyroid* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Sep 16];25(12):1330–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26442580/>
11. Berthe E, Henry-Amar M, Michels JJ, Rame JP, Berthet P, Babin E, et al. Risk of second primary cancer following differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2004 [cited 2022 Sep 16];31(5):685–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14747959/>
12. Canchola AJ, Horn-Ross PL, Purdie DM. Risk of second primary malignancies in women with papillary thyroid cancer. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2006 Mar [cited 2022 Sep 19];163(6):521–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16421240/>
13. Bazire L, De Rycke Y, Asselain B, Fourquet A, Kirova YM. Risks of second malignancies after breast cancer treatment: Long-term results. *Cancer Radiother* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Sep 16];21(1):10–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034681/>
14. Corso G, Veronesi P, Santomauro GI, Maisonneuve P, Morigi C, Peruzzotti G, et al. Multiple primary non-breast tumors in breast cancer survivors. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Sep 19];144(5):979–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29502170/>
15. Burt LM, Ying J, Poppe MM, Suneja G, Gaffney DK. Risk of Secondary Malignancies after Radiation Therapy for Breast Cancer: Comprehensive Results. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2022 Sep 19];93(3): S107–8. Available from: <http://www.redjournal.org/article/S036030161500989X/fulltext>
16. Adjadj É, Rubino C, Shamsaldim A, Lê MG, Schlumberger M, De Vathaire F. The risk of multiple primary breast and thyroid carcinomas: Role of the radiation dose. *Cancer*. 2003 Sep 15;98(6):1309–17.
17. Teng CJ, Hu YW, Chen SC, Yeh CM, Chiang HL, Chen TJ, et al. Use of Radioactive Iodine for Thyroid Cancer and Risk for Second Primary Malignancy: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Feb 1;108(2).
18. Consorti F, Di Tanna G, Milazzo F, Antonaci A. Nulliparity enhances the risk of second primary malignancy of the breast in a cohort of women treated for thyroid

- cancer. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2011 Aug 12 [cited 2022 Oct 15];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21835042/>
19. Nielsen SM, White MG, Hong S, Aschebrook-Kilfoy B, Kaplan EL, Angelos P, et al. The Breast-Thyroid Cancer Link: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Dec 7];25(2):231–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26908594/>
 20. Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. The association between breast cancer and thyroid cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2015 Jun 10 [cited 2022 Sep 24];152(1):173–81. Available from: <https://europepmc.org/article/med/26058757>
 21. Hoxha I, Islami DA, Uwizeye G, Forbes V, Chamberlin MD. Forty-Five Years of Research and Progress in Breast Cancer: Progress for Some, Disparities for Most. *JCO Glob Oncol*. 2022 May 4;(8).
 22. Nabhan F, Dedhia PH, Ringel MD. Thyroid cancer, recent advances in diagnosis and therapy. *Int J Cancer* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Dec 7];149(5):984–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.33690>
 23. Zhai J, Wu Y, Ma F, Kaklamani V, Xu B. Advances in medical treatment of breast cancer in 2022. *Cancer Innovation*. 2023 Feb 1;2(1):1–17.