

Ege Üniversitesi hastanesinde tiroit kanserlerinin epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and overall survival characteristics of thyroid cancers in Ege University hospital database

Murat Özdemir¹  Şevki Çetinkalp²  Ayşe Caner³  İlgin Yıldırım Şimşir² 
Gökhan Özgen²  Yeşim Ertan⁴  Süreyya Özbek⁵  Gökhan İçöz¹ 
Özer Makay¹  Ayşegül Akgün⁶  Mehmet Erdoğan²  Banu Şarer Yürekli² 
Füsün Saygılı²  Deniz Nart⁴  Murat Argon⁶  Ayfer Haydaroglu⁷ 

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Endokrin Cerrahisi Bölümü, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Kanser Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁶ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁷ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Ege Üniversitesi Hastanesinde 1992-2017 yılları arasında tanı alan ve tedavisi yapılan 8.450 tiroit kanserli olgunun epidemiyolojik ve sağ kalım özelliklerini analiz etmek ve sonuçlarını literatürle karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından toplanan tiroit kanseri verileri CANREG özel bilgisayar programına kayıt edilmiş, DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Ki-kare, General Linear Model, Kaplan Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan Meier sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Ege Üniversitesi Hastanesi'nde 1992-2017 yılları arasında 1.763 erkek (%20,9), 6.687 kadın (%79,1) toplam 8450 tiroit kanseri tanılı olgu değerlendirildi. Tiroit kanserleri medyan yaşı 40-49 (%26,2) olduğu görüldü. Tiroit kanseri histolojik tiplerine bakıldığında hastaların %91,2'sinin PTK (papiller tiroit kanseri), %5,7'sinin FTK (foliküler tiroit kanseri), %2,3'ünün MTK (medüller tiroit kanseri), %0,7'sinin ise ATK (anaplastik tiroit kanseri) tanısı aldığı saptandı. En sık görülen tiroit kanser tipi olan PTK alt tipleri incelendiğinde 3.273 olguda (%43,5) klasik varyant, 1.914 olguda (%25,4) foliküler varyant, 1819 olguda (%24,2) mikrokarsinom, 439 olguda (%5,8) onkositik varyant ve 21 olguda (%0,3) tall cell varyant saptandı. Erkek cinsiyet, hem tiroit kanseri histolojik tipi hem de papiller kanser histolojik varyantları için en önemli prognostik faktör olarak belirlendi ($p < 0,001$).

Sonuç: Tiroit kanseri insidansında tüm dünyada görülen artış verilerimizde de görülebilmektedir. Bu durum özellikle papiller tiroit kanseri için geçerlidir. Tiroit kanserinin histolojik tipi ve ayrıca papiller tiroit kanserinin varyantları sağ kalımda en önemli etmenlerdir.

Anahtar Sözcükler: Tiroit kanseri, epidemiyoloji, insidans, mortalite, genel sağ kalım.

Sorumlu yazar: Murat Özdemir
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Endokrin Cerrahisi Bölümü, İzmir, Türkiye
E-posta: muratozdemir.md@gmail.com

Abstract

Aim: To evaluate epidemiologic features and survival outcomes of 8450 patients treated with the diagnosis of thyroid cancer in Ege University Hospital (EUH) between 1992-2017 and compare them with the literature.

Materials and Methods: The thyroid cancer patients' data that was collected by Ege University Cancer Research Center, was recorded to CANREG computer program, and analyses was performed according to WHO and SEER system definitions. Chi-square, General Linear Model and Kaplan-Meier survival analyses was performed for further analyses. Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) and Tarone-Ware statistics was used for survival analyses. $P < 0,05$ was considered as statistically significant.

Results: A total of 8450 patients diagnosed with thyroid cancer in 1763 male (20.9%), 6687 female (79.1%) between 1992 and 2017 were evaluated in Ege University Hospital. Looking at the age group of thyroid cancers, it was seen that the median age was 40-49 (26.2%). When the histological types of thyroid cancer were examined, it was found that 91.2% of the patients were diagnosed with PTC, 5.7% of the patients with FTC, 2.3% of them with MTC and 0.7% of them with ATC. When the PTC subtypes, which is the most common thyroid cancer type, were examined, classic variant in 3273 cases (43.5%), follicular variant in 1914 cases (25.4%), papillary microcarcinoma in 1819 cases (24.2%), 439 cases (oncocytic variant (5.8%) and tall cell variant in 21 cases (0.3%) were detected. Male gender, histological type of thyroid cancer and histological variants for papillary cancer were determined as important factors in prognosis ($p < 0.001$).

Conclusion: The worldwide increase in the incidence of thyroid cancer can also be seen in our data. This is especially true for papillary thyroid cancer. Histological type of thyroid cancer and variants of papillary thyroid cancer are the most important factors in survival.

Keywords: Thyroid cancer, epidemiology, incidence, mortality, overall survival.

Giriş

Endokrin maligniteleri içinde en sık görülen tiroit kanserleridir. Tiroit kanseri insidansı, son kırk yılda önemli ölçüde artmıştır ve 100.000'de yaklaşık 14 vakaya ulaşmaktadır (1). Tiroit kanserinin 2020 yılı sonuna kadar en yaygın üçüncü kanser olduğu tahmin edilmektedir (2). Türkiye Sağlık Bakanlığı verilerine göre yurdumuzda 2015 yılı verilerine göre en sık görülen kanserler içinde tiroit kanseri kadınlarda 2. sırada (%24,2), erkeklerde 9. sırada yer almaktadır (3).

Tiroit kanserinin papiller tiroit kanseri (PTK), folliküler tiroit kanseri (FTK), medüller tiroit kanseri (MTK) ve anaplastik tiroit kanseri (ATK) olmak üzere dört tipi vardır. Bu kanserlerin görülme sıklıkları sırasıyla PTK %85-90, FTK %5-10, MTK %3 ve ATK %1'dir. Anaplastik tiroit kanseri hızlı büyüdüğü ve aylar içinde ölüme neden olduğu için tiroit kanserinin en lokal agresif ve en ölümcül şeklidir. Medüller tiroit kanseri ise 10 yıllık %50 sağ kalımla daha iyi bir prognoza sahiptir. Düşük riskli papiller tiroit kanseri tedavisi sonrası hastaların 20 yıllık mortalitesi %1'dir (1).

Bu makale ile Ege Üniversitesi Hastanesinde (EÜH) 1992-2017 arası tanı alan ve tedavisi yapılan 8.450 tiroit kanserli olgunun

epidemiyolojik ve sağ kalım özelliklerini analiz etmek ve sonuçlarını literatürle karşılaştırmak amaçlanmıştır.

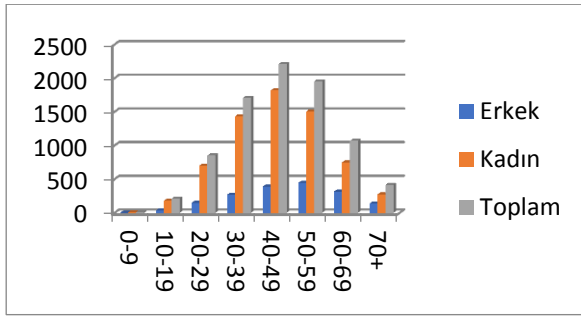
Gereç ve Yöntem

EÜ Kanser Araştırma Merkezi (EÜKAM) tarafından 1992-2017 arası EÜH'de toplanan tiroit kanseri verileri CANREG özel bilgisayar programına kaydedilmiştir. Bu veriler DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Ki-kare, General Linear Model (GLM), Kaplan Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan Meier sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

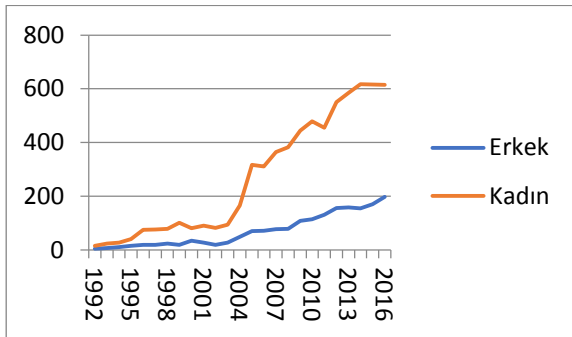
Ege Üniversitesi Hastanesi'nde 1992-2017 yılları arasında 1.763 erkek (%20,9), 6.687 kadın (%79,1) toplam 8.450 tiroit kanseri tanılı hasta değerlendirildi. Tiroit kanserleri yaş grubuna bakıldığında medyan yaşı 40-49 (%26,2) olduğu görüldü. Erkek cinsiyette en fazla vaka sayısının görüldüğü yaş aralığı 50-59 yaş (%25,5) olarak bulundu. Yirmi yaş altında hastalık görülme oranı %2,7 olarak saptandı. Tiroit kanseri cinsiyet ve

yaş gruplarına göre dağılım (Şekil-1)'de özetlenmiştir.



Şekil-1. Tiroit kanserinin cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı.

Hasta sayısının yıllara göre dağılımı incelendiğinde özellikle 2005 yılı ve sonrası vaka sayılarında ciddi bir artış olduğu ve bu artışın özellikle kadın cinsiyette çok daha belirgin olduğu saptanmıştır. Tiroit kanserinin yıllara göre dağılımı Şekil-2' de özetlenmiştir.



Şekil-2. Tiroit kanseri yıllara göre cinsiyet / hasta sayısı dağılım grafiği.

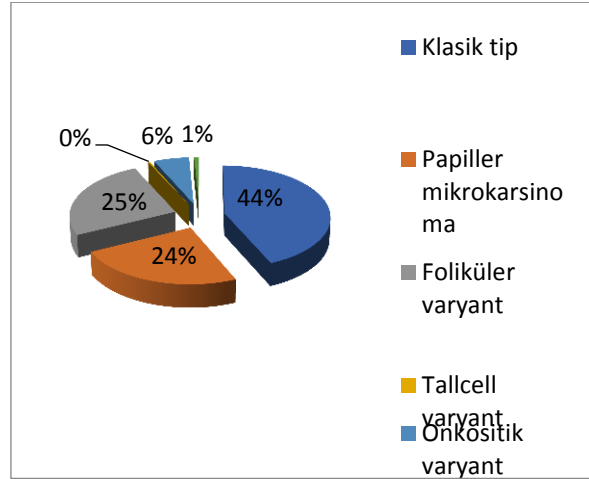
Tiroit kanseri histolojik tiplerine bakıldığında hastaların %91,2'sinin PTK, %5,7'sinin FTK, %2,3'ünün MTK, %0,7'sinin ise ATK tanısı aldığı saptandı. (Tablo-1)

Tablo-1. Tiroit kanserinin histolojik tiplerine göre görülme sıklığı.

Histolojik Tip	Sayı	%
Papiller Tiroit Kanseri	7527	91,2
Foliküler Tiroit Kanseri	471	5,7
Medüller Tiroit Kanseri	193	2,3
Anaplastik Tiroit Kanseri	60	0,7
Toplam*	8251	100

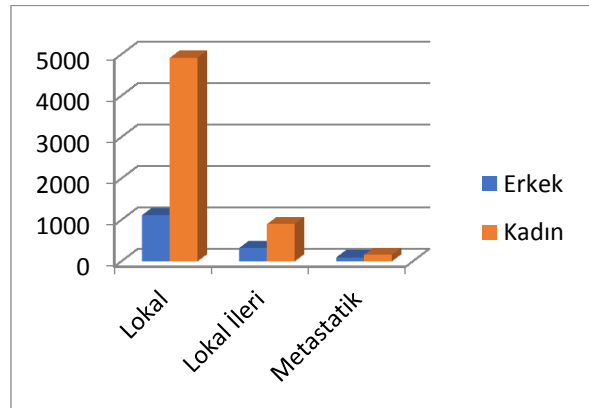
*199 olguda histolojik tiplere bilinmeyen kanser olarak kodlandığı için çıkarılmıştır.

En sık görülen tiroit kanser tipi olan PTK alt tipleri incelendiğinde 3.273 olguda (%43,5) klasik varyant, 1.914 olguda (%25,4) foliküler varyant, 1.819 olguda (%24,2) mikrokarsinom, 439 olguda (%5,8) onkositik varyant ve 21 olguda (%0,3) tall cell varyant saptandı (Şekil-3).



Şekil-3. Papiller tiroit kanseri histolojik alt tipleri.

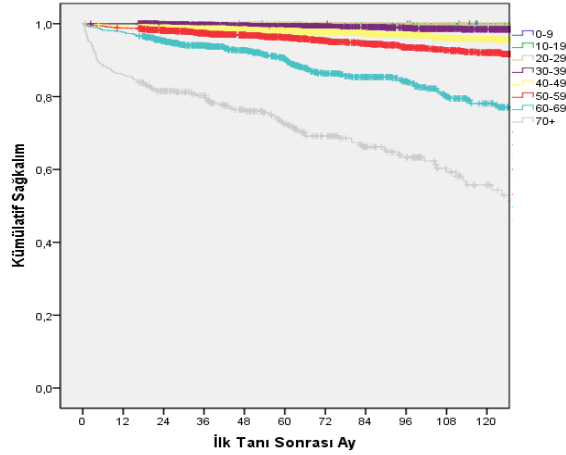
Tüm tiroit kanserleri evrelerine göre değerlendirildiğinde hastaların %80'inde hastalığın lokal kaldığı, %16'sında lokal ileri hastalık bulunduğu ve %3'ünde ise metastatik hastalık bulunduğu gözlemlendi (Şekil-4).



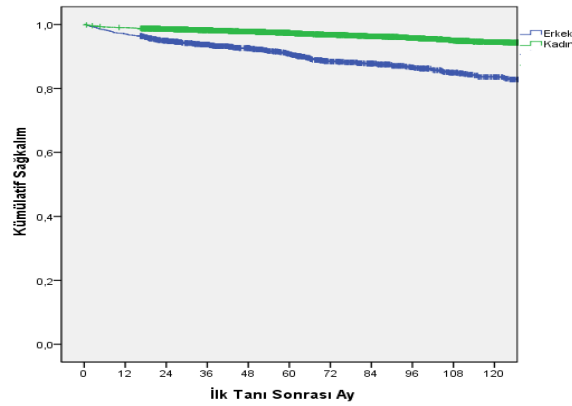
Şekil-4. Tiroit kanserinde lokal / metastatik hastalık durumu.

Tüm tiroit kanseri hastalarında kümülatif sağ kalıma bakıldığında ileri yaşın sağ kalımda etkin bir faktör olduğu belirlendi ($p < 0,001$) (Şekil-5).

Cinsiyetin tüm tiroit kanserleri üzerindeki genel sağ kalıma etkisi incelendiğinde, erkek olmak genel sağ kalımda kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır ($p < 0,001$) (Şekil-6).



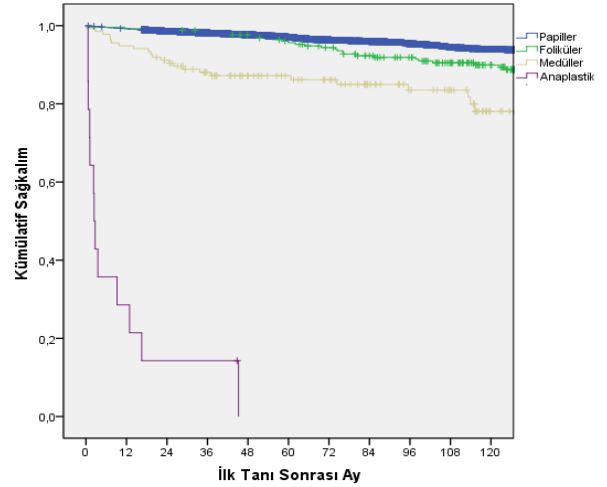
Şekil-5. Tiroit kanserlerinde yaşa göre sağ kalım eğrisi.



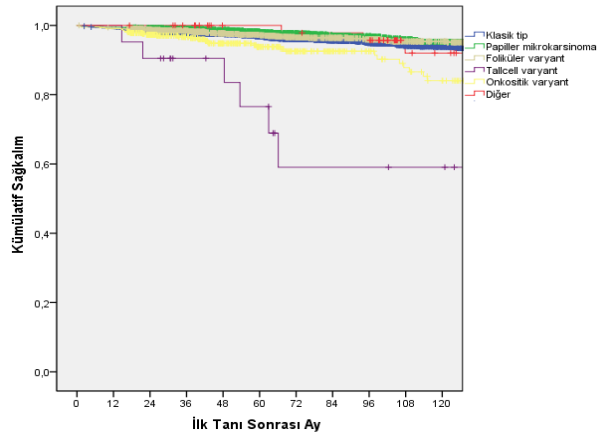
Şekil-6. Tiroit kanserlerinde cinsiyetlere göre sağ kalım eğrisi.

Olgularımızda, histolojik tipin sağ kalıma etkisi araştırılmıştır ve anlamlı ilişki bulunmuştur. Genel sağ kalıma bakıldığında anaplastik tiroit kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım %0 olarak bulunmuştur. Medüller kanserde 10 yıllık sağ kalım %80'inin üzerindeyken; en iyi sağ kalım papiller tiroit kanserinde saptanmıştır ($p<0,001$) (Şekil-7).

En sık görülen tiroit kanseri olan papiller tiroit kanseri alt tiplerinin genel sağ kalıma olan etkisine bakıldığında; en düşük sağ kalımın tall cell ve onkositik varyantta olduğu görülürken papiller mikrokarsinom tipinde en yüksek sağ kalım gözlenmiştir ($p<0,001$) (Şekil-8).



Şekil-7. Tiroit kanserlerinde histolojik tiplere göre sağ kalım eğrisi.



Şekil-8. Papiller tiroit kanserinde histolojik alt tiplere göre genel sağ kalım eğrisi.

Tartışma

Ege Üniversitesi Kanser Araştırma Merkezi'ne kayıtlı 117.139 olgudan 8.450'sini (%7,2) tiroit kanserleri oluşturmaktadır. Tiroit kanseri en sık görülen endokrin malignite olup, bu sıklık giderek artmaktadır (4). Bu bağlamda önemli noktalardan biri tiroit kanseri olan hasta sayısında artma mı mevcuttur? Yoksa var olan kanserlere tanı koyma oranında olan bir artış mı söz konusudur? Günümüzde radyolojik tanı yöntemlerinin sık kullanılması rastlantısal olarak saptanan ve özellikle 10 mm'den küçük kanserleri ifade eden mikro kanserlerde bir artış meydana getirmiştir. Ancak tiroit kanserlerinin artışında gözden kaçmaması gereken çevresel faktörlerde vardır. Özellikle 20 yaş altında boyun bölgesinin radyasyona maruz kalınması, ileri ki dönemlerde

papiller tiroit kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Bunun en değerli örneği 1986 yılında meydana gelen Chernobyl nükleer reaktör kazasından 4-5 yıl sonra artan tiroit kanser olgularıdır. Ayrıca diş hastalıkları için sık çekilen röntgen, tekrarlanan bilgisayarlı tomografiler ve çevresel etkenler radyasyona maruz kalmayı arttırmıştır. İyot eksikliği bölgelerinde artan TSH hormonu, tiroit nodüllerinde kanser yönünde farklılaşmalara yol açmaktadır. Endüstriyel gıdalar içinde yer alan nitratlar, papiller tiroit kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Günümüzün pandemisi obezite, metabolik sendrom ve patojenezlerinde yer alan insülin direnci yani hiperinsülinemi, tiroit kanser gelişimi ile yakın ilişkilidir (5).

GLOBOCAN 2018 verilerine bakıldığında dünya genelinde tiroit kanserinin kadın cinsiyette en fazla görülen 5. kanser olduğunu göstermiştir (6). GLOBOCAN 2018 Türkiye verilerinde ise tiroit kanseri tüm kanserler arasında %6,2 görülme oranı ile cinsiyetten bağımsız olarak en sık görülen 5. kanserdir. Tiroit kanserinin genel insidansı 100.000 de 14,3 iken, kadınlarda görülme oranı 22,4, erkeklerde 5,7'dir. Bu verilerde tiroit kanseri kadınlarda görülen tüm kanserlerin %11,5'ini oluşturmakta ve sıklık olarak tüm kanserler arasında 2. sırada bulunmaktadır (6). Ülkemiz Kanser Araştırma Derneğinin yayınladığı 2010 raporuna bakıldığında kadın kanserlerinde yine 2. sırada olmasına rağmen görülme yüzdesi %10,7 olarak raporlanmıştır (7). Erkeklerde ise 2010 yılı verilerinde en sık görülen ilk 10 kanser arasında bulunmamaktadır. Aynı şekilde EÜKAM verilerine bakıldığında da 2005 yılı itibari ile tiroit kanseri sayısında her yıl lineer bir artış söz konusudur. Türkiye Sağlık Bakanlığı 2015 yılı verilerine göre yurdumuzda en sık görülen kanserler içinde tiroit kanseri kadınlarda 2. sırada (%24,2), erkeklerde 9. sırada yer almaktadır (8). Bu durum tiroit kanserinin hem ülkemizde hem de global olarak son yıllardaki artışı ile paralellik göstermektedir.

Literatürde kadın cinsiyetin tiroit kanserinde görülme sıklığını 3 kat arttırdığı görülmektedir (9). Bizim çalışmamızda ise kadın cinsiyetin yaklaşık 4 kat daha fazla olduğu görülmektedir. Çalışmamızda tiroit kanserleri yaş grubuna bakıldığında medyan yaşı 40-49 (%26,2) olduğu görüldü. Erkek cinsiyette en fazla vaka sayısının görüldüğü yaş aralığı 50-59 yaş (%25,5) olarak bulundu. Rahbari R. ve ark. yaptığı çalışmada da zirve yaşı kadınlarda 40-49 yaşlarında, erkeklerde ise 60-69 yaş olarak bulunmuştur (9).

EÜKAM verilerinde tiroit kanseri histolojik tiplerine bakıldığında hastaların %91,2'sinin PTK, %5,7'sinin FTK, %2,3'ünün MTK, %0,7'sinin ise ATK tanısı aldığı saptandı. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Araştırma Derneği'nin 2016 yılı raporunda bu oranlar PTK için %94,4, FTK için %3,4 ve MTK için %1,9'dur (3). Bizim verilerimizde medüller ve anaplastik tirod kanseri yüzdesinde görülen fazlalık referans merkezi olmamız ile ilişkilendirilebilir. Genel literatür ile verilerimiz karşılaştırıldığında tiroit kanseri histolojik tipleri görülme oranı uyumludur (1).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık görülen papiller kanser varyantı klasik tip olarak (%43,5) tanımlandı. Ayrıca 10 mm'den küçük papiller kanser olarak sınıflandırılan papiller mikrokanser görülme oranı ise %25,4 olarak saptandı. Özellikle son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artması ile papiller mikrokarsinom sayısında tüm dünyada bir artış söz konusudur. PTK foliküler varyant, 1.819 olguda (%24,2) saptandı. Literatürde foliküler varyant insidansı değişiklik göstermektedir. Bunu sebebini PTK foliküler varyantın tanı kriterlerindeki değişimin tarihsel gelişimi ve değişimidir (10). Güncel literatürde foliküler varyant insidansının %9-22,5'lardan %41'e kadar çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur (11).

Cinsiyetin tüm tiroit kanserleri üzerindeki genel sağ kalıma etkisi incelendiğinde erkek tiroit kanseri hastalarında genel sağ kalım daha kötü olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Literatürde de kadınların başlangıç yaşı daha erken, ancak erkeklerin tanı anında daha agresif hastalığa sahip olma eğiliminde olduğu ve erkek cinsiyetin daha düşük hastaliksız sağ kalım ve daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (9). Tiroit kanseri görülme sıklığı arttıkça, özellikle papiller tiroit kanseri, gözlenen cinsiyet farklılıkları muhtemelen daha da dramatik olacaktır.

Olgularımızda, tiroit kanserinin histolojik tipi ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,001$). Anaplastik tiroit kanserleri son derece agresiftir ve hastalığa bağlı ölüm oranı yüzde 100'e yaklaşmaktadır. Tanıdan itibaren medyan sağ kalım 3 ila 7 ay arasında değişmektedir. Beş yıllık sağ kalım oranlarının %5-14 arasında olduğu çalışmalar varsa da hastalığın tiroit içinde lokal kalması, küçük tümör çapı ve uzak metastaz olmaması gibi olumlu prognostik faktörlerin varlığında mümkündür (12,13). Bizim çalışmamızda genel sağ kalıma bakıldığında

anaplastik tiroit kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım %0 olarak bulunmuştur.

Medüller kanser için sağ kalımda en önemli prognostik faktörler, sporadik hastalık olması, hasta yaşı ve hastalığın evresidir. Evre I, II, III ve IV medüller tiroit kanseri olan hastalar için 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla yüzde 100, 93, 71 ve 21'dir (14,15). Çalışmamızda medüller kanserde 10 yıllık sağ kalım yaklaşık %80 olarak hesaplanmıştır. Bu oran genel literatürden yüksektir. Medüller kanser sağ kalımını etkileyen faktörler bu çalışmada ayrı olarak incelenmediği için yüksek sağ kalıma etki eden nedenler belirlenememiştir.

Tiroit kanserleri arasında en iyi sağ kalıma sahip olan papiller tiroit kanserin histolojik alt tipleri sağ kalıma etki eden önemli faktörlerdendir. Tipik olarak BRAF genindeki bir V600E mutasyonu ile ilişkili olan tall cell varyant sıklıkla invaziv olup, birçok hastada tanı anında hem lokal hem de uzak metastazlar vardır. Beş yıllık ölüm oranı klasik papiller kanserli hastalardan daha yüksektir (16,17). Çalışmamızda en düşük sağ kalım tall cell varyantta çıkmıştır. Daha sık görülen klasik ve foliküler varyant 10 yıllık sağ kalım oranları %95'in üzerindedir (P<0,001).

Sonuç

Sonuç olarak, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde, EÜKAM tarafından 1992-2017 yılları arasında, 117.139 kanser kaydı gerçekleştirilmiş ve bunlardan 8.450 olgu tiroit

kanseridir. Tiroit kanseri insidansında tüm dünyada görülen artış verilerimizde de görülebilmektedir. Bu durum özellikle papiller tiroit kanseri için geçerlidir. Tiroit kanserinin histolojik tipi ve ayrıca papiller tiroit kanserinin varyantları sağ kalımda en önemli etmenlerdir.

Teşekkür: Bu çalışma 1992'den itibaren 25 yıllık olguları kapsamaktadır. Ege Üniversitesi Hastanesi'nde tiroit kanserlerinin gerek tanı gerekse tedavi ve takibinde Ege Tiroit Konseyinin birincil katkısı vardır. Ege Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı ve Ege Tiroit Konseyi kurucusu Sayın Prof. Dr. Taylan Kabalak hocamızı rahmetle anıyoruz. Ege Tiroit Konseyi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Endokrin Cerrahisi Bölümü, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Radyoloji Anabilim Dalı, Patoloji Anabilim Dalı katkıları ile her cuma günü toplanmaktadır. Konseyimizin kuruluşunda yer alan ve emekli olan sayın Prof. Dr. Enis Yetkin, Prof. Dr. Mahir Akyıldız, Prof.Dr. Candeğer Yılmaz, Prof.Dr. Kamil Kumanlıoğlu, Prof.Dr. Hayal Özkılıç ve rahmetli Prof.Dr. Müge Tunçyürek hocalarımıza teşekkürü borç biliriz. Ayrıca bu verilerin ortaya çıkmasına büyük katkısı olan ve istatistik analizleri yapan EÜKAM bilgisayar ve istatistik uzmanı Ömer Karaca'ya, EÜKAM kanser kayıt elemanlarına teşekkürü borç biliriz.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. J.P. Brito, L. Davies. Is there really an increased incidence of thyroid cancer? Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014;21(5):405-8.
2. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973–1991. Cancer. 1997; 79: 564–573.
3. Türkiye Kanser Kontrol Programı, T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı, 1. Baskı, sayfa 20-24, Ankara, 2016
4. Haydaroğlu A, Sert F, Caner A. Ege Üniversitesi Hastanesi veri tabanındaki kanser olgularının epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikler. Ege Tıp Dergisi 2019;58;1-9.
5. Yıldırım Simsir I, Cetinkalp S, Kabalak T. Review of Factors Contributing to Nodular Goitre and Thyroid Carcinoma. Med Princ Pract 2020;29:1–5.
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL., Torre LA and Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018; 68:394-424.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Araştırma Derneği'nin 2010 yılı raporu, <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2010-yili-kanser-istatistikleri.html>

8. Gültekin M,Boztaş G; Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C.Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Savaş Daire Başkanlığı. 2016
9. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol*.2010; 6(11):1771-9.
10. Tallini G, Tuttle RM, Ghossein RA. The History of the Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(1):15-22.
11. Yu XM, Schneider DF, Levenson G, Chen H, Sippel RS. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma is a unique clinical entity: a population-based study of 10,740 cases. *Thyroid*. 2013;23(10):1263-8.
12. Tan RK, Finley RK 3rd, Driscoll D, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. *Head Neck* 1995;17(1):41-7.
13. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001; 130(6):1028-34.
14. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567-610.
15. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88 (5):1139-48.
16. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, et al. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988;12(1):22-7.
17. Ghossein R, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid* 2008; 18(11):1179-81.