



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

PAPİLLER TİROİD KARSİNOMLARINDA PSAMMOM CİSMİNİN VARLIĞI İLE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN İLİŞKİSİ

Dr. SÜMEYYE KARA ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Samsun - 2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

PAPİLLER TİROİD KARSİNOMLARINDA PSAMMOM CİSMİNİN VARLIĞI İLE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN İLİŞKİSİ

Dr. Sümeyye KARA ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Dr. Öğretim Üyesi Sultan ÇALIŞKAN

Samsun - 2023

TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlarken bana yol gösteren, öğreten ve desteğini hiç eksik etmeyen sevgili hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Sultan ÇALIŞKAN'a ve Prof. Dr. Mehmet KEFELİ'ye,

Bütün süreçlerde sevgisiyle ve desteğiyle en yakınımda olaran, bana güç veren sevgili eşim Dr. Dođukan Çelik'e,

Hayatım boyunca bana yol gösteren, maddi-manevi yanımda olarak beni destekleyen babam Şenel KARA, annem Aysel KARA ve abim Enes KARA'ya,

Uzmanlık sürecinde bilgi ve deneyimleri ile yetişmeme ve gelişmeme katkı sağlayan hocalarıma,

Asistanlık sürecinde her zorluğu beraber göğüslediğimiz sevgili asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık sürecinde bir arada ekip olarak çalıştığımız teknisyenlerimize ve sekreterlerimize,

Ve sevgili hocalarım Prof. Dr. Filiz KARAGÖZ ve Prof. Dr. Levent YILDIZ'a teşekkür ediyorum.

BEYAN

“Papiller Tiroid Karsinomlarında Psammom Cisminin Varlığı ile Prognostik Faktörlerin İlişkisi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlamasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



ÖZET

Giriş ve Amaç: Psammom cismi (PC), papiller tiroid karsinomlarında (PTK) sıklıkla gözlenen distrofik kalsifikasyon türüdür. Yıllar içinde yapısal özellikleri, yerleşim yeri ve tanısal gücü araştırılırken prognoza etkisi de merak konusu olmuştur. Sıklıkla klasik alt tip PTK ile bağdaştırılmasından ve mikrokarsinomların indolent davranış gösterdiği kabul edildiğinden yapılan çalışmalar çeşitli kısıtlılıklar göstermektedir. Çalışmamızda alt tip ve boyut farketmeksizin PTK vakalarında PC'nin varlığının ve yerleşim yerinin prognostik faktörlerle ilişkisini inceledik.

Gereç ve Yöntem: 2019-2021 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'nda PTK tanısıyla raporlanan 300 vaka retrospektif olarak incelenmiş ve ışık mikroskopunda tekrar değerlendirilerek PC varlığı ve yerleşim yerleri kaydedilmiştir. Patoloji raporunda belirtilen alt tip, boyut, yerleşim yeri, bilateralite, multifokalite, kapsül varlığı ve invazyon durumu, parankim invazyonu, mitoz, nekroz, kalsifikasyon, lenfatik invazyon (Lİ), vasküler invazyon (Vİ) ve perinöral invazyon (PNİ), lenf nodu (LN) durumu ve varsa metastatik lenf nodu durumu, eşlik eden stroma özellikleri, ekstratiroidal yayılım (ETY) ve cerrahi sınır (CS) durumu ile ilişkisi istatistiksel olarak incelenmiştir.

Bulgular: Vakaların %19,3'ü erkek, %80,7'si kadındır. Hastaların %71,3'ü genç, %28,7'si ileri yaştadır. Median yaş 47'dir. Vakaların %69,3'ü T1 evresindedir. Median tümör boyutu 14 mm'dir. Vakaların %18,3'ünde lenf nodu (LN) metastazı vardır. 3 vakada uzak organ metastazı mevcuttur. Vaka serisinde en sık folliküler varyant, ikinci sıklıkta klasik alt tip izlenmektedir. Vakaların %34,7'sinde PC mevcuttur. Bir vakada PC, tümörden bağımsız olarak benign folliküler adenom ile ilişkilidir. PC varlığı ile genç yaş, bilateralite, kapsül olmaması, yaygın kapsül invazyonu, parankim invazyonu, Vİ, Lİ, PNİ, ETY, metastatik LN sayısı ve CS pozitifliği anlamlı ilişki göstermektedir. PC ile LN metastazı diğer faktörlerden bağımsız kuvvetli ilişki göstermektedir. Klasik alt tip PTK'larda, PC ile bilateralite, multifokalite, kapsül olmaması, parankim invazyonu, Lİ ve LN metastazı anlamlı ilişki göstermektedir. Agresif özellikler gösteren klasik alt tip ve uzun hücreli alt tip vakalarda bu ilişki daha zayıftır. PC yerleşim yeri ve yaygınlığı ile Vİ, ETY, bilateralite, Lİ, LN metastazı, metastatik LN sayısı ve makrometastaz varlığı ile anlamlı ilişki göstermektedir.

Tartışma ve Sonuç: Psammom cisminin varlığı ve yaygınlığı, PTK'de agresif özelliklerle ilişkili olup agresif morfoloji varlığında anlamı azalmaktadır. Ayrıca PC varlığı, LN metastazı için güçlü bir belirleyicidir. Tümöre uzak yerleşimli PC'ler nadiren benign lezyonla ilişkili olup yüksek olasılıkla maligniteyi telkin etmektedir. Özellikle agresif morfoloji taşımayan PTK'larda PC varlığı ve yerleşim yerinin bildirilmesi, prognostik açıdan faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid neoplazmları, kalsifikasyon, prognoz

ABSTRACT

Introduction and Objective: Psammom body (PB) is a type of dystrophic calcification frequently observed in papillary thyroid carcinomas (PTC). While its structural features, localization and diagnostic power have been investigated over the years, its effect on prognosis has also been a matter of curiosity. Since it is often associated with the classical subtype of PTC and microcarcinomas are considered to have indolent behavior, studies have shown various limitations. In our study, we examined the relationship between the presence and localization of PB and prognostic factors in PTC cases regardless of subtype and size.

Materials and Methods: Between 2019 and 2021, 300 cases reported with the diagnosis of PTC in Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Medical Pathology Laboratory were retrospectively analyzed and re-evaluated under light microscopy and the presence and localization of PB were recorded. The subtype, size, localization, bilaterality, multifocality, presence and invasion of capsule, parenchymal invasion, mitosis, necrosis, calcification, lymphatic invasion (LI), vascular invasion (VI) and perineural invasion (PNI), lymph node status and metastatic lymph node (LN) details if any, accompanying stroma features, extra-thyroidal extension (ETE) and surgical margin (SM) status were statistically analyzed.

Results: 19.3% of the cases were male and 80.7% were female. 71.3% of the patients were young and 28.7% were elderly. Median age was 47 years. 69.3% of the cases were in T1 stage. Median tumor size was 14 mm. Lymph node (LN) metastasis was present in 18.3% of cases. 3 cases had distant organ metastasis. In the case series, follicular variant is the most common subtype and classical subtype is the second most common. PB was present in 34.7% of cases. In one case, PB was associated with benign follicular adenoma independent of the tumor. Younger age, bilaterality, absence of capsule, extensive capsule invasion, parenchymal invasion, VI, LI, PNI, ETE, number of metastatic LNs and CS positivity are significantly associated with the presence of PB. PB and LN metastasis show a strong association independent of other factors. In classical subtype PTCs, PB is significantly associated with bilaterality, multifocality, absence of capsule, parenchymal invasion, LI and LN metastasis. This association is weaker in classical subtype and tall cell subtype cases with aggressive features. PB localization and extent are significantly associated with VI, ETE, bilaterality, LI, LN metastasis, number of metastatic LNs and presence of macrometastasis.

Discussion and Conclusion: The presence and extent of Psammom body is associated with aggressive features in PTC and its significance decreases in the presence of aggressive morphology. In addition, the presence of PB is a strong predictor for LN metastasis. PBs distant to the tumor are rarely associated with a benign lesion and are highly suggestive of malignancy. Reporting the presence and localization of PBs, especially in PTCs without aggressive morphology, will be prognostically useful.

Keywords: Thyroid neoplasms, calcification, Prognosis

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Etiyoloji ve patogeneze.....	3
2.3. Alt tipler	3
2.3.1. Klasik alt tip.....	4
2.3.2. Enkapsüle folliküler varyant.....	4
2.3.3. İnfiltratif folliküler varyant.....	5
2.3.4. Uzun hücreli (“tall cell”) alt tip	5
2.3.5. Hobnail alt tip	5
2.3.6. Kolumnar alt tip	6
2.3.7. Warthin-benzeri alt tip.....	6
2.3.8. Solid alt tip	6
2.3.9. Onkositik alt tip	6
2.3.10. Kribriform-morular tiroid karsinomu	7
2.3.11. Diffüz sklerozan alt tip	7
2.3.12. Şeffaf hücreli alt tip.....	7
2.3.13. Fibromatöz/fasiit benzeri stromaya sahip alt tip	8
2.3.14. İğsi hücreli alt tip	8
2.4. Prognoz ve ilişkili faktörler	8
2.5. Tanı ve ayırıcı tanı	10
2.6. İmmünohistokimya	12
2.7. Genetik değişiklikler ve moleküler çalışmalar	13
2.8. Tedavi yöntemleri	14
2.9. Psammom cismi (“psammoma body”).....	15
2.9.1. Psammom cismi nedir?	15
2.9.2. Papiller tiroid karsinomunda psammom cismi.....	21
2.9.3. Papiller tiroid karsinomunun prognostik faktörleri ile ilişkisi	22
2.9.4. Psammom cismi ile papiller tiroid karsinomu dışı tümörlerin ilişkisi.....	23
3. MATERYAL METOD.....	27

3.1. Olgu seçimi	27
3.2. Değerlendirme yöntemi.....	27
3.3. İstatistik.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇLAR.....	63
7. ÖNERİLER.....	65
KAYNAKLAR	66
EKLER.....	74
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	74
Ek 2. Orjinallik Raporu	75



KISALTMALAR

AJCC	: Amerikan Ortak Kanser Komitesi
CAP	: Amerikan Patologlar Birliği
CS	: Cerrahi sınır
Dr	: Doktor
EFV	: Enkapsüler folliküler varyant
FN	: Folliküler neoplazi
FNH	: Folliküler nodüler hastalık
FNŞ	: Folliküler neoplazi şüphesi
FTIR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
FV	: Folliküler varyant
H&E	: Hematoksilen&Eozin
İFV	: İnfiltratif folliküler varyant
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
KLT	: Kronik lenfositik tiroidit
KNST	: Kronik non-spesifik tiroidit
Lİ	: Lenfatik invazyon
LN	: Lenf nodu
MAP	: Mitojen aktive protein
MGG	: May Grünwald-Giemsa
MŞ	: Malignite şüpheli
NIFTP	: Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv folliküler tiroid neoplazmi
OPN	: Osteopontin
ÖBA	: Önemi belirsiz atipi
ÖBFL	: Önemi belirsiz folliküler lezyon
PAS	: Periyodik Asit-Schiff
PC	: Psammom cismi
PI3K	: Fosfotidilinositol-3-kinaz
PKB	: Protein kinaz B
PNİ	: Perinöral invazyon
Prof	: Profesör
PTK	: Papiller tiroid karsinomu
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu

RAİ	: Radyoaktif iyot
SEM	: Taramalı elektron mikroskopisi
ETY	: Ekstratiroidal yayılım
TERT	: Telomeraz ters transkriptaz
TNM	: Tümör Lenf nodu Metastaz
TO	: Tanısal olmayan
TPC	: Tiroid papiller karsinomu hücre hattı
Vİ	: Vasküler invazyon



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Stromal kalsifikasyon ile yaş ilişkisi.....	34
Tablo 2: Alt tiplere göre psammom cismi olan ve olmayan vakalar	34
Tablo 3: Klasik alt tip vakalarda psammom cismi ile prognostik faktörlerin ilişkisi.....	35
Tablo 4: Agresif alt tip komponenti içeren klasik alt tip vakalarda psammom cismi ile prognostik faktörlerin ilişkisi	36
Tablo 5: Uzun hücreli alt tip vakalarda psammom cismi ile lenfatik invazyon ilişkisi	36
Tablo 6: Psammom cismi varlığının T evrelerine göre dağılımı.....	37
Tablo 7: Yaş gruplarına göre psammom cismi ile prognostik faktörlerin ilişkisi	40
Tablo 8: Kapsül varlığına göre psammom cismi ile prognostik faktörlerin ilişkisi ...	41
Tablo 9: Psammom cismi ile lenf nodu metastazı ilişkisi.....	43
Tablo 10: Psammom cismi ile prognostik faktörlerin ilişkisi	46
Tablo 11: T evrelerine göre psammom cismi ile prognostik faktörlerin ilişkisi	47
Tablo 12: T evrelerine göre psammom cismi ile prognostik faktörlerin ilişkisi devamı	48
Tablo 13: Psammom cismi yerleşim yeri ve yaygınlığı ile prognostik faktörlerin ilişkisi	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Alt tiplere göre vaka dağılımı	30
Şekil 2: T evrelerine göre vaka oranları.....	30
Şekil 3: Psammom cismi yerleşim yerlerine ve yaygınlığına göre vaka oranları	32
Şekil 4: Lenfatik içinde psammom cismi (H&E, x40)	33
Şekil 5: Lenf nodu içinde psammom cisimleri (H&E, x10)	42



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psammom cisimleri (PC), tiroid, over ve beyin dokusu başta olmak üzere çeşitli neoplastik ve non-neoplastik durumlarda histopatolojik olarak dikkat çeken distrofik kalsifikasyon türüdür (1). PC, papiller tiroid karsinomu (PTK) vakalarında sıklıkla görülmekte ve PTK için çoğu zaman tanısız kabul edilmektedir.

Psammom cisimlerinin gözlendiği tümörlerde, ilerleyen zamanlarda bu yapının prognoz ile ilişkisi merak konusu olmuştur. Tiroid, over, akciğer ve beyin tümörlerinde bu birikimin sağkalım veya bilinen prognostik faktörlerle ilişkisi araştırılmıştır (2–6). Tiroid tümörleri en sık endokrin malignitelerden biridir. PTK ise en sık görülen tiroid malignitesidir (7). İleride ayrıntılandırılacak olan PC'nin prognoz ile ilişkisi, beyin ve over tümörlerinde iyi prognoz ile ilişkilendirilirken tiroid tümörlerinde öncelikle kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (7–9). Diğer tümörlerle karşılaştırıldığında PTK'nin sık görülmesi ve PC'nin PTK'de kötü prognozla ilişkilendirilmesinin, hasta yönetiminde yönlendirici bir faktör olabilmesi açısından, PC varlığını önemli ve araştırmaya değer bir bulgu haline getirmiştir. Günümüze kadar yapılan çalışmaların bir kısmı 10 mm'den küçük PTK'leri düşük dereceli biyolojik davranış gösterdiği gerekçesi ile çalışmaya dahil etmemiş, bir kısmı da PC'nin sadece klasik alt tip PTK vakalarına özgü olduğu kanısı ile diğer alt tipleri incelemeye dahil etmemiştir (8–10). Bazı çalışmalar ise tiroid dokusunun tamamının incelenmesine elverişli olmayan total tiroidektomi harici operasyon materyallerini de çalışmalarına dahil etmiştir (8). Sadece iki çalışmada, tümör içi ve dışı olmak üzere iki grupta PC yerleşim yerinin prognostik faktörlerle ilişkisi incelenmiştir (8,9). Mevcut çalışmalar arası uyumsuzlukların olması ve araştırma kısıtlılıkları sebebiyle bu yönde daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Karadeniz bölgesinin referans hastanelerinden biridir. Bölgedeki birçok hastaneden farklı konsültasyonlar almakta ve böylece birçok şehirden çok sayıda hasta popülasyonuna ulaşmaktadır.

Çalışmamızın amacı, geçmişte araştırılan ve sunulan verileri de göz önüne alarak ve geçmiş çalışmaların kısıtlılıklarını gidererek PC ile PTK arasındaki merak konusu olan bu ilişkiyi irdelemektir.

Bu amaçla, hastanemizde 2019-2021 yılları arasında, endokrin patoloji konusunda branşlaşmış iki patoloğun raporladığı seçilmiş PTK tanılı total tiroidektomili 300

vakanın değerlendirildiği alışmamızda, PTK'lerde PC varlığı ve tiroid dokusunda yerleşim yerinin önerilen evreleme sistemi kriterleri dahil olmak üzere, kötü gidişat ile ilişkili prognostik faktörler ile ilişkisini inceledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

En sık görülen endokrin tümörler tiroid tümörleri olup tüm kanserlerin %1,5'ini oluşturmaktadır. Bu tümörler arasında PTK kendi başına tiroid tümörlerinin %85'inden fazlasını oluşturmaktadır (11). PTK insidansı, görüntüleme yöntemlerinin başarısı ve kullanımının artması ile gittikçe artmaktadır (7). Vakalarda mortalite yaygın değildir (12).

Kadınlar belirgin olarak baskın etkilenen popülasyondur. Kadın/erkek oranı 3:1'dir. En sık 40-50'li yaşlarda görülmekle birlikte ortalama 20-74 yaşları arası her yaşta görülebilir. Çocuk hastalarda görülen tiroid tümörlerinin %90'ından fazlası PTK'dir (7,12).

Hashimoto tiroiditi vakalarında PTK insidansında artıştan (%23) bahsedilir ancak Graves hastalığında PTK sıklığı artışı henüz tartışmalıdır (7,13,14).

2.2. Etiyoloji ve patogenezi

Tiroid tümörlerinin çoğu folliküler epitel hücrelerinden köken alır (15). İyonize radyasyon maruziyeti, reproduktif faktörler, obezite, diyabet, sigara, alkol, iyottan zengin diyet ve genetik değişiklikler PTK oluşumu için risk faktörleri olarak sayılabilir. Yine de PTK ile tam ilişkileri net değildir (12).

PTK'ler tüm kanserler içinde en düşük mutasyon yüküne sahip tümörlerdir ve en sık saptanan mutasyon *BRAF V600E* mutasyonudur (16,17). Başka birçok mutasyon gözlenmekte olup genetik değişiklikler kısmında ayrıntılı anlatılacaktır.

2.3. Alt tipler

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Endokrin Tümörler 2022 sınıflamasında varyant terimi genetik değişiklikleri temsil ettiği için "alt tip" tanımının kullanılmasına karar verilmiştir. Çalışmamızda da kullanılan terminoloji güncel sınıflama baz alınarak yapılmıştır (15).

Bir önceki sınıflamada PTK'nin bir varyantı olarak kabul edilen invaziv kapsüllü folliküler varyant ve kribriform morular varyant tümörlerin farklı genetik, klinik ve patolojik özellikler gösterdiği kanıtlandığından, 2022 WHO sınıflamasında PTK alt tiplerine dahil edilmeyerek farklı tümör tipleri olarak yeniden tanımlanmıştır (15).

Uzun hücreli, hobnail ve kolumnar alt tipler agresif alt tipleri tanımlar. Agresif alt tipler genellikle ileri yaş, vasküler invazyon ve ileri patolojik evre ile ilişkilidir (15).

Enkapsüle PTK, yapısal ve davranışsal farklılıklar içerdiği için tümörün morfolojik özelliklerine göre enkapsüle folliküler varyant veya enkapsüle klasik alt tip olarak ayrı isimlendirilmesi önerilmektedir (18).

2.3.1. Klasik alt tip

PTK nükleer özelliklerine sahip, fokal (bir adet gerçek papilla görmek tanı için yeterlidir) veya yaygın iyi gelişmiş fibrovasküler bir kor içeren papillalara sahip tümörleri temsil eder (16,19).

Yeni sınıflamada klasik alt tip ve enkapsüle klasik alt tip olarak tanımlanmıştır (15). Enkapsüle klasik alt tip kalın fibröz bir kapsül ile çevrili klasik alt tip histolojik özellikleri gösteren bir tümör alt tipidir. Kapsül, fokal veya tam kalınlığı boyunca infiltre olabilir. İnvazyon göstermediğinde mükemmel prognoz ile ilişkilendirilir (12,16).

2.3.2. Enkapsüle folliküler varyant

Fibröz bir reaksiyon gösteren veya göstermeyen, iyi sınırlandırılmış bir kapsül ile çevrili, folliküler büyüme paterni gösteren, az veya ince florid atipi gösteren tümörleri tanımlar (16).

Kapsüllü folliküler tiroid kanserleri kategorisinde folliküler adenom ve folliküler karsinom ile birlikte sınırlandırılmaktadır (15). Papiller nükleer özellikler göstermeyen tümörler, folliküler tiroid karsinomu kategorisinde yer almaktadır ancak bunu değerlendirmek, patologlar arası oldukça değişkenlik göstermektedir (16).

Yeni elde edilen histolojik, klinik ve moleküler verilerin sonucunda, folliküler varyant PTK'nin farklı tümörlerden oluşan heterojen bir grup olduğu anlaşılmıştır. Enkapsüle folliküler varyant (EFV) PTK, invazyon özellikleri ve lenf noduna metastaz paterni ile folliküler adenom ve folliküler tiroid karsinomu grubuna benzemektedir (20).

Fokal olarak kapsüle veya çevre parankime invazyon gösterebilir, vasküler invazyon yaptığında sıklıkla kapsül içinde kan damarlarını tutar (16). Kapsüler veya vasküler invazyonun belirgin artışı nodal metastaz oranı artışı açısından anlamlıdır (20).

2.3.3. İnfiltratif folliküler varyant

İnvaziv folliküler varyant; invaziv büyüme paterni ve lenf nodu metastazı paterni açısından daha çok klasik alt tip PTK'ye benzemektedir (20).

Klasik alt tip PTK gibi *BRAF V600E* benzeri moleküler değişiklikler gösterir, papilla varlığı dışında belirgin nükleer atipi, stomal fibrozis ve PC içermektedir. Lenfatik invazyon ve lenf nodu metastazı sıklığı (15,16).

Bir çalışmada İFV-PTK vakalarında, EFV-PTK vakalarına göre belirgin artmış intratümöral fibrozis, ekstratiroidal yayılım, metastatik lenf nodu oranı ve cerrahi sınır pozitifliği gözlenmiştir (20).

2.3.4. Uzun hücreli ("tall cell") alt tip

Genişliğinin en az 3 katı kadar uzunluğa sahip, yoğun eozinofilik sitoplazma ve belirgin hücre membranları içeren hücrelerden oluşan ve bu hücrelerin tümörün %30'undan fazlasını temsil ettiği tümörleri tanımlar (15). Nükleer psödoinklüzion sıklığı (12).

Daha yaşlı hastalarda gözlenir. Lenf nodu metastazı, ekstratiroidal yayılım ve uzak metastaz eğilimi ile hastalık ilişkili ölüm oranı, klasik alt tipe göre daha yüksek oranlarda izlenir. Bu nedenle, bu vakalar için eğer parsiyel tiroidektomi yapılmışsa tamamlayıcı tiroidektomi yapılması, santral lenf nodu diseksiyonu ve rezidüel tiroid dokusu için RAI tedavisi yapılması önerilmektedir. Negatif prognostik faktör olarak da kabul edilmektedir (12,21).

BRAF mutasyonu sık görülen mutasyondur. *TERT* (telomeraz ters transkriptaz) mutasyonu da bu vakalarda gözlenir (12,22).

2.3.5. Hobnail alt tip

Karışık papiller ve mikropapiller yapılar oluşturan, belirgin atipiye sahip diskoheziv, apikal yüzeyden kabarık, iri çekirdekli hücrelerle karakterizedir (12,15,16).

Psammom cismi gözlenir. Vasküler invazyon, lenfatik invazyon ve ekstratiroidal yayılım yaygındır. Rekürrens, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz sıklığı (12).

BRAF V600E en yaygın gözlenen mutasyondur, onu *TP53* mutasyonu takip eder (12).

Bazı vakalarda, özellikle klasik alt tip PTK'lerde, hobnail benzeri morfoloji gösteren dejeneratif atipiye sahip desmoplastik stromalı hücreler gözlenebilir. Gerçek hobnail alt tipi temsil etmez. Bu vakalar genellikle daha genç yaşta olmakla birlikte daha az agresif özellikler (mitoz, ekstratiroidal yayılım vs.) göstermektedir ve daha iyi prognozlu vakalardır (15).

2.3.6. Kolumnar alt tip

Kalın papillalar veya gland benzeri boşluklar oluşturan, belirgin psödostratifikasyon gösteren, PTK nükleer özellikleri göstermeyen, kolumnar hücrelerle karakterizedir. Bazen subnükleer vakuolizasyon veya şeffaf sitoplazma da gözlenebilir (12).

Vakaların %50'sinde CDX2 ekspresyonu görülmektedir. TTF-1 değişken pozitiflik gösterir (12,19).

Prognoz enkapsülasyonla yakın ilişkilidir, enkapsüle tümör indolent davranış gösterirken, infiltratif tümör daha kötü prognozludur (12).

2.3.7. Warthin-benzeri alt tip

Morfolojik olarak tükrük bezinin Warthin tümörüne benzerlik gösteren, iyi gelişmiş papillalar çevresinde stromada yoğun lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu gözlenen bir PTK alt tipidir (16).

Sıklıkla düzgün sınırlı, nadiren de enkapsüledir. Prognostik olarak klasik alt tip PTK'ye benzer özellikler gösterir (12).

2.3.8. Solid alt tip

Solid/trabeküler alt tip, az diferansiye tiroid karsinomu ile ayırıcı tanıya giren ancak yüksek mitoz ve nekroz içermeyen, solid veya trabeküler büyüme paterni gösteren bir PTK alt tipidir (16).

İyonize radyasyon maruziyeti olan genç hastalarda ortaya çıkabilir. Bu vakalarda sıklıkla *RET/PTC* mutasyonu gözlenir (12).

Genel olarak klasik alt tipe göre daha agresif bir alt tip olarak kabul edilmektedir (12,23,24).

2.3.9. Onkositik alt tip

Sitoplazmalarında disfonksiyonel mitokondri birikimine bağlı olarak bol granüler eozinofilik bir görünüm izlenmektedir (16).

Tümör içinde %75 veya daha fazla onkositik tümör hücresinden oluşan PTK alt tipine verilen bir isimlendirmedir (15).

Solid yapılanması olan bu tümör alt tipinde az diferansiye bir tümör olmadığını ispatlamak için 2 mm²'de 3 veya daha fazla mitoz ve nekrozun olup olmadığını incelemek önemli ve gereklidir (16).

2.3.10. Kribriform-morular tiroid karsinomu

Önceki sınıflamada kribriform-morular varyant PTK olarak tanımlanıyorken folliküler hücre kaynaklı tümörlerden farklı genetik değişiklikler göstermesi (Wnt/beta-katenin yolağı) ve kribriform alanların Pax-8 ve tiroglobulin immünohistokimyası ile negatifliği, moruların TTF-1 immünohistokimyası ile negatifliği folliküler hücre kökeninin sorgulanmasına neden olmuştur ve sonuç olarak WHO 2022 sınıflamasında PTK alt tiplerinden çıkarılarak, kribriform-morular tiroid karsinomu olarak ayrıca isimlendirilmiştir (16).

2.3.11. Diffüz sklerozan alt tip

Nadir bir alt tiptir. Sıklıkla 20-30'lu yaşlarda kadınlarda gözlenir (12).

Tipik olarak tiroidin bir lobunun veya tamamının büyümesine yol açan, zeminde kronik lenfositik tiroidite bağlı değişikliklerin izlendiği, solid düzenlenen, skuamöz moruların eşlik ettiği PTK alt tipidir (12). Tümör içinde çok sayıda PC gözlenir (16).

Klasik alt tipten daha sık lenfatik invazyon, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz gösterme eğilimindedir. Daha kısa hastalıklı yaşam ile ilişkilidir (12).

RET/PTC yeniden düzenlenimi sık görülen mutasyondur, *BRAF* mutasyonu bu vakalarda nadirdir (12).

2.3.12. Şeffaf hücreli alt tip

Oldukça nadir gözlenen bir alt tiptir. Tümörün %50'sinden fazlasında şeffaf hücreli görünüme sahip olan tümör, yer yer onkositik alanlar içerebilmektedir (12,19).

Şeffaf hücreli medüller karsinom, metastatik renal hücreli karsinom veya intratiroidal paratiroid ayrıcı tanıda değerlendirilmelidir (12).

2.3.13. Fibromatöz/fasiit benzeri stromaya sahip alt tip

Nadir gözlenir. Tümör geniş, sellüler stromaya sahip olması ile nodüler fasiit veya fibromatözlere benzer (12).

2.3.14. İğsi hücreli alt tip

Tümör bazen fokal iğsi hücreli metaplazi alanları gösterebilir, ancak bu alanlarda tümör epitelyal morfolojide olup sitokeratin ve TTF-1 ile pozitifdir (12).

İğsi hücreli alanların aspirasyon hattını temsil etmediğinden emin olunmalıdır. Bu alanlarda hemosiderin veya kanama varlığına dikkat edilmelidir (12).

Mitoz veya nekroz varlığı açısından dikkat edilmeli, “anaplastik karsinom” ayrıcı tanıda değerlendirilmelidir (12).

2.4. Prognoz ve ilişkili faktörler

Papiller tiroid karsinomu genellikle iyi prognoza sahip, nadiren uzak metastaz yapan, 10 yıllık sağkalım oranları %95’in üzerinde olan bir tümördür (11,25). Ancak santral ve lateral lenf nodu metastazı insidansı az değildir. Mortalite %1-6,5 oranında değişmektedir (12).

Tanı anında kanda artan TSH düzeyleri, artmış malignite riski ve ileri evre hastalık ile ilişkilidir (26–28).

Tanı anında klinik olarak ileri yaş (29), erkek cinsiyet, büyük tümör boyutu ve makroskopik olarak ekstratiroidal yayılım; mikroskopik olarak az diferansiyasyon ve solid düzenlenimin varlığı ile vasküler invazyon bilinen kötü prognoz kriterlerindendir (30,31).

Prognozu belirlemek için evrensel olarak kabul edilen, Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından hazırlanan, TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. AJCC/TNM sistemi, tümörün hasta yaşı, tümör boyutu, makroskopik ekstratiroidal yayılım, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığına göre sınıflandırıldığı bir evreleme sistemidir (30,32). Bu sisteme göre 55 yaş altı hastalar genç, 55 yaş ve üstü hastalar yaşlı kabul edilmektedir. Tümör boyutu için 10 mm, 20 mm ve 40 mm sınır değerleri temsil etmektedir. Makroskopik ekstratiroidal yayılım için sadece strap kasların tutulumu, T3; subkutan yumuşak doku, larinks, trakea, özofagus ve rekürren laringeal sinir tutulumu T4a; prevertebral fasya, karotis arteri ve mediastinal damarların tutulumu, T4b olarak temsil edilmektedir. Mikroskopik ekstratiroidal

yayılım yeni sistemde evrelemeden çıkarılmıştır. Lenf nodu tutulumunun lokalizasyonu, evre gruplamasından bağımsız olmakla birlikte, pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal, Delphian veya üst mediastinal lenf nodu tutulumu, N1a; level I, II, III, IV, V ve retrofaringeal lenf nodu tutulumu, N1b olarak sınıflandırılmaktadır (32).

Her ne kadar evreleme sisteminde yer almasa da nüks ve tedavi yanıtı ile ilişkili, patoloji raporunda bildirilmesi önerilen bazı faktörler vardır. Bunlar; mikroskopik ekstratiroidal yayılım, metastatik lenf nodunun lokalizasyonu (N1a, N1b), metastatik lenf nodu sayısı, örneklenen lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodunun boyutu, en büyük metastaz çapı, ektranodal yayılımın varlığı, vasküler invazyon ve cerrahi sınır durumudur (31,32).

Klinik olarak lenf nodu metastazı kötü gidişatla ilişkilidir ancak 55 yaş altı hastalarda sağkalım üzerine etkisi olsa da anlamı nispeten düşüktür (32).

AJCC/TNM evrelemesine göre belirlenmiş prognostik evre gruplaması tanımlanmıştır. 55 yaş altı ve uzak metastazı olmayan hastalar, evre I ve uzak metastazı olan hastalar evre II olarak sınıflandırılmaktadır. 55 yaş üstü ve 4 cm'nin altındaki tümörü olan hastalar evre I; herhangi bir boyuttaki tümöre sahip bir hastada lenf nodu tutulumu veya makroskopik ekstratiroidal yayılım varsa evre II; subkutan bağ dokusuna, larinkse, trakeaya, özofagusa veya rekürren laringeal sinire makroskopik invazyon (evre T4a) varsa evre III; paravertebral fasyaya invazyon veya karotis arter veya mediastinal damarlara uzanım (evre T4b) varsa evre IVa; uzak metastaz varsa evre IVb olarak sınıflandırılmaktadır (33).

Evre I hastaların 10 yıllık sağ kalım oranı %99,5 iken, evre IV hastaların 10 yıllık sağ kalım oranı %67,6 civarına gerilemektedir (25).

Obezite ve vücut kitle indeksinin kötü prognoz oluşturabileceğini savunan çalışmalar yapılmıştır, sonuç olarak kalsifikasyonları olan normal kilolu hastalara karşı obez hastalarda ekstratiroidal yayılım ve lenf nodu metastazı oranı yüksek bulunmuştur (34).

Başka bir çalışmada, ultrasonografik olarak tiroid nodüllerinde taç yaprağı benzeri kalsifikasyon gözlenen hastalar, malignite ve agresif gidişat ile ilişkilendirilmiştir (35).

Lenfositik infiltrasyon, kronik lenfositik tiroidit, skuamöz metaplazi, fibrozis, folliküler/papiller patern oranı, neoplastik olmayan tiroid özellikleri prognoz ile ilişkisiz bulunmuştur (31).

Osteopontinin prognoz üzerine etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Tiroid tümörlerinde matriks metalloproteinaz 2 ve 9 aktivitesini arttırarak tümörün yayılmasını desteklediğini, özellikle klasik alt tip ve infiltratif özellik gösteren FV PTK'lerde iyi sınırlı lezyonlara göre daha fazla tespit edilen osteopontinin artmış tümör boyutu, vasküler invazyon, ekstratiroidal yayılım, hiyalin stroma varlığı ve *BRAF V600E* mutasyonu ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir (36–38). Anti-OPN immünohistokimyasal boyası ile pozitif boyanma ile artmış tümör boyutu ve lenf nodu metastaz varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (38). Sonuç olarak OPN'nin *RET/PTC* ve *BRAF* mutasyonları ile ilişkili olarak, CD44 yüzey antijeni üzerinden PTK'nin invaziv özelliğini tetiklediği ve tümör agresifliği ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (38).

2.5. Tanı ve ayırıcı tanı

Hastalar, çoğunlukla asemptomatik, ağrısız kitle veya servikal lenf nodu büyümesi ile başvurur. Vakaların %20'sinde ses kısıklığı veya disfaji görülür. Klinik olarak tiroid fonksiyon testleri normal sınırlardadır (12).

Başvuru anında kanda ilk serum TSH düzeyleri değerlendirilmelidir. Yüksek serum TSH düzeyleri, nodülde artmış malignite riskine işaret ederken, düşük veya normal TSH düzeylerinde radyonüklid tiroid taraması önerilmektedir. İncelemede nodülün hiperfonksiyonel (sıcak), izofonksiyonel (sıcak) veya non-fonksiyonel (soğuk) olup olmadığı belirlenmelidir. Görüntülemelerde malign nodüller, çoğunlukla soğuk-hipofonksiyone görünümündedir, ancak nadiren sıcak-hiperfonksiyone olabilir (27,28).

Tiroid nodülü tespit edilen veya şüphelenilen her vakada ultrasonografi ile tiroid nodülü ve servikal lenf nodu incelemesi gereklidir. Sonografik özelliklere ve nodül boyutuna göre malignite riski değerlendirilip gerekirse İİAB ile ileri inceleme kararı alınır (28).

Sonografide gözlenen nodüllerde PTK için yüksek risk kabul edilen görünüm, tipik olarak hipoeoik/izoeoik, solid, düzensiz/kötü sınırlı, mikrokalsifikasyon içeren, genişliğinden daha uzun boyutlarda, düzensiz vaskülarite varlığıdır(28,39). Mikrokalsifikasyon varlığı, ekstratiroidal yayılım varlığı ve genişliğinden uzun

olmayan iyi sınırlı solid nodül görünümü ise malignite için orta risk kabul edilmektedir (28).

En büyük boyutu 10 mm'ye eşit ve büyük olan yüksek ve orta riskli sonografik özellikler taşıyan, en büyük boyutu 15 mm'ye eşit ve büyük olan düşük riskli sonografik özellikler taşıyan nodüllere İİAB önerilir (28).

İnce iğne aspirasyon biyopsileri Bethesda Sistemine göre tanı grupları verilerek raporlanır, bu gruplar, “tanısal olmayan”, “benign”, “önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz folliküler lezyon”, “folliküler neoplazi şüphesi/folliküler neoplazi”, “malignite şüphesi” ve “malign” şeklindedir (28,40).

Yeni tespit edilen tiroid nodülünde PET görüntülemesi tavsiye edilmemekle birlikte tutulum olması artmış tiroid kanseri riski ile ilişkilidir. Ancak ultrasonografik ve klinik olarak kronik lenfositik tiroidit varlığında yaygın PET tutulumu, ileri inceleme gerektirmez (28).

Cerrahi sonrası patolojik incelemede, PTK'ler makroskopik olarak genellikle sert kıvamlı, granüler beyaz renkli kesi yüzeyine sahip, 2-3 cm boyutlarında, düzensiz sınırlıdır. Farklı boyutlarda olabilir. Nekroz beklenmez. Kalsifikasyon gözlenebilir (12).

Papiller tiroid karsinomları, mikroskopik olarak tipik nükleer özellikleri ile tanı alır. Nükleusta şekil boyut farklılıkları, nükleer membranda düzensizlik, kenara itilmiş ve nükleer membranı kalınlaştıran düzensiz kromatin, şeffaf camsı nükleus, nükleer çentik ve psödoinklüzyon görünümleri PTK nükleer özellikleri olarak kabul edilir (12).

Klasik tümör morfolojisi tipik olarak ince damarlar içeren fibrovasküler bir kor çevresinde dizilmiş, papiller morfoloji oluşturan, tipik PTK nükleer özellikleri gösteren tümör hücrelerinin varlığı ile karakterizedir (12). Ancak farklı yapısal ve morfolojik özellikler gösterebilir, bu özelliklerine göre farklı alt tip kategorilerinde incelenir.

Papiller tiroid karsinomunda 2 mm²'de 5 veya daha fazla mitoz ve/veya tümör nekrozu varlığında “yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu” olarak sınıflandırılması gerekir ve tedavi yaklaşımı ona göre daha agresif olmalıdır (15).

Foliküler büyüme paterni gösteren tümörler ile ayırıcı tanıya giren düşük dereceli neoplaziler arasında yer alan NIFTP (papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv folliküler tiroid neoplazmi) %1'den az papilla veya 2 mm²'de 3'ten az mitoz içerebilir. Ancak 2 mm²'de 3-4 mitoz gözlenirse tanıyı enkapsüle folliküler varyant (EFV) PTK'ye yükseltir. 2 mm²'de 5 veya daha fazla mitoz görülmesi durumunda ise "yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu" kategorisine dahil olur. Ayrıca çalışılması zorunlu olmamakla birlikte, *BRAF V600E* veya *TERT* (telomeraz ters transkriptaz) promoter mutasyonlarını göstermek de NIFTP tanısını dışlar (15).

Solid/trabeküler büyüme paternine sahip PTK'de mutlaka PTK nükleer özellikleri aranmalıdır. PTK nükleer özellikleri göstermeyen, kıvrımlı çekirdeklere sahip, solid/trabeküler büyüme paterni gösteren bir odakta veya tümörde, 2mm²'de 3 ve daha fazla mitoz ve/veya tümör nekrozu varlığında artık "az diferansiye tiroid karsinomu" olarak sınıflandırılır (15).

2.6. İmmünohistokimya

Tiroid gland follikül epitel hücreleri ve diferansiye tiroid tümörlerinde, TTF-1, TTF-2, PAX8, tiroglobulin, sitokeratin 7, sitokeratin 8, sitokeratin 19.9, EMA, vimentin, östrojen ve progesteron reseptörü gibi belirteçler eksprese edilir. Bu belirteçlerden TTF-1, TTF-2 ve PAX8 tiroid gelişimi ile ilişkili koordinasyonu sağlayan bazı transkripsiyon faktörleridir (7,12).

HBME-1, malign-benign lezyon ayrımında en spesifik belirteçtir. Folliküler varyantlarda daha az sıklıkta olmak üzere tümör hücrelerinde membranöz boyanma gösterir (12).

Galektin-1 ve galektin-3, follikül epitel kökenli tümörlerde malign dönüşüm ile ilişkili olarak pozitif boyanma gösterirken, adenomlarda veya normal tiroid follikül epitel hücrelerinde boyanma göstermez, medüller karsinomlarda değişken oranlarda zayıf pozitiflik gösterebilir (41).

Anti-OPN immünohistokimyası ile çalışmalar yapılmış olup, PTK'lerde, tümör hücrelerine sınırlı sitoplazmik boyanma (%84) gösterirken normal tiroid dokusu, folliküler adenom veya multinodüler guatrda genellikle (%90) negatiftir (38,42).

Ayrıca yapılan başka bir çalışmada, anti-OPN antikorunun PC'leri, H&E'ye göre daha net gösterdiği gözlenmiştir (37).

Anti-prokollajen III antikoru için, pozitif kontrol olarak fibroblastlarda ve PTK'lerde papiller morfoloji gösteren alanlarda daha yoğun olmak üzere (%92,1) tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma gösterdiğini bildiren çalışmalar vardır (43).

2.7. Genetik değişiklikler ve moleküler çalışmalar

Papiller tiroid karsinomları tüm kanserler içinde en düşük mutasyon yüküne sahip tümörlerdir. Son dönemlerde sürücü mutasyonu bilinmeyen PTK vakalarının oranı %25'ten %3,5 seviyelerine kadar azalmıştır (44).

Tiroid tümörlerinin çoğu folliküler epitel hücrelerinden köken alır (15) ve malignite temel olarak mitojen aktive protein (MAP) kinaz yolağı ve fosfotidilinositol-3-kinaz (PI3K)/PKB onkogenik yolağı üzerinden gelişir (11).

Papiller büyüme paterni gösteren, infiltratif karakterde ve belirgin nükleer özelliklere sahip tiroid tümörleri *BRAF V600E* benzeri moleküler değişiklikler göstermektedir. Bu moleküler değişikliklerden *BRAF V600E*, *BRAF*, *RET* içeren gen füzyonları olarak bahsedilebilir (15,44). En sık saptanan mutasyon *BRAF V600E* mutasyonudur (16). Bu mutasyon kodon 600'ün üzerindeki valinin glutamata dönüşümü (*BRAF V600E*) sonucu ortaya çıkar (11) ve agresif alt tiplerde daha yoğun şekilde izlenir. Mutasyon, MAPK sinyal yolağının aktivasyonuna, bu da hücre dışı sinyallerle düzenlenen kinazları uyarak proliferasyonun, anjiyogenezin, invazyonun uyarılmasına ve tiroid diferansiyasyonunun azalmasına neden olmaktadır (16).

BRAF V600E mutasyonu tipik olarak uzun hücreli ve klasik alt tiplerde gözlenmekte olup klasik alt tip PTK vakalarında %90 oranında saptanmaktadır. İleri hasta yaşı, yüksek ekstrasitroidal yayılım ve ileri hasta evresi ile ilişkilidir (8,12,22).

RAS mutasyonları da *BRAF* mutasyonlarına benzer olarak MAPK yolağı ve PI3K yolağı aktivasyonu oluşturmaktadır ancak MAPK sinyal çıkışı daha düşüktür. Bu da *RAS* mutasyonu gösteren vakaların *BRAF* mutasyonu taşıyan vakalara göre daha iyi prognozlu olmasının bir sebebi olarak açıklanabilir (17,44).

Baskın folliküler büyüme paternine sahip kapsüllü tümörlerin çoğu *RAS* benzeri moleküler değişiklikler gösterir, sıklıkla gözlenen *RAS* benzeri moleküler değişiklikler ise *NRAS*, *HRAS*, *KRAS*, *EZH1*, *DICER1*, *PTEN*, *BRAF K601E*, *PAX8::PPARG*, *THADA* gen füzyonlarını içermektedir (15,44). *RAS* mutasyonu daha az belirgin nükleer özellikler ve düşük lenf nodu metastazı oranı ile ilişkilidir (22).

Progresyon sıklıkla mutasyon birikimleri ile ilişkilidir (12). Bu tümörler hem *BRAF* hem de *RAS* benzeri moleküler değişikliklere ek olarak farklı genetik değişiklikler de göstererek yüksek dereceli tümör formlarına ilerleyebilirler (15).

RET/PTC yeniden düzenlenimi, sık görülen, özellikle genç hastalarda, papiller morfoloji, sık PC varlığı ve yüksek oranda lenf nodu metastazı ile ilişkilidir (22).

Vakaların %22'sinde tekrarlayan *TERT* destekleyici mutasyonları görülmekte ve bunun da telomeraz inaktivasyonu yoluyla hücrenin ölmesini engellemeye yol açtığı düşünülmektedir (45,46).

TERT mutasyonu, kötü prognoz, ileri yaş, büyük tümör boyutu, artmış lokal invazyon, RAI'ya direnç, uzak metastaz, daha kısa hastalıklı sağkalım oranı ve tiroid diferansiyasyonunun azalması ile ilişkilidir (44,45,47,48).

Özellikle 1986 yılında meydana gelen Çernobil faciasından sonra radyasyon maruziyeti öyküsü olan çocuklarda PTK insidansı artmıştır (11). Bu hastalarda *RET/PTC* yeniden düzenlenimi, en yaygın beklenen mutasyondur. Bunun dışında *PAX8/PPARc* yeniden düzenlenimi de bu vakalarda izlenen mutasyonlardandır (49).

Anöploid, uzun hücreli alt tip, yüksek derece ve agresif hastalıkla ilişkilidir (12).

Uzak metastaz gösteren ve RAI tedavisine dirençli hastaların %13'ünde *PLEKHS1* mutasyonu gözlenmiştir. Bazı çalışmalar, PTK'lerde *PLEKHS1*, *TP53* veya *TERT* mutasyonu varlığının, iyi diferansiye tiroid karsinomlarına göre daha kötü klinik gidişat ile ilişkili olduğunu savunmaktadır (50).

2.8. Tedavi yöntemleri

Ailesel geçişli PTK vakaları daha erken yaşlarda görülebilmekle birlikte sporadik ve ailesel PTK'ler arası prognostik farklılıklar tartışmalıdır. Henüz önerilen bir tarama programının parçası olmamakla birlikte, ailesel tiroid kanseri öyküsü varlığında, ailesel sendromlar açısından dikkatli olunmalı ve hastaya, rutin muayenenin bir parçası olarak dikkatli bir boyun muayenesi yaptırması önerilmelidir (28).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi sonucu primer tiroid malignitesi düşündüren hastalarda, herhangi bir komorbidite engeli yoksa cerrahi önerilir. Ancak çok düşük riskli özelliklere sahip (10 mm'den küçük boyutlu, klinik metastaz veya lokal invazyonu olmayan nodüller) vakalarda takip de bir seçenek olarak ele alınabilir (28). İİAB sonucu önemi belirsiz atipi olarak raporlanan vakalarda, aspirasyon

tekrarı veya moleküler çalışmalar yapılmalı, yapılamaz veya sonuçsuz kalırsa hastanın klinik ve sonografik risk durumuna göre takip veya tanısal amaçlı cerrahi uygulanır (28).

Papiller tiroid karsinomu şüphesi düşündürmeyen ince iğne aspirasyon öyküsü durumunda ve/veya total tiroidektomi gerektirmeyen nodülü olan vakalarda serum kalsitonin düzeyleri tedavi yaklaşımını değiştirmek adına anlamlı olabilir. Ancak bu konuda rutin öneri mevcut değildir (28).

Sonuç olarak sitolojik olarak malignite şüphesi taşıyan, karsinoma özgü mutasyonlar açısından pozitif, sonografik olarak şüpheli, büyük boyutlu (40 mm'den büyük), radyasyon maruziyeti öyküsü olan, ailesel tiroid karsinomu öyküsü olan hastalarda bilateral total tiroidektomi önerilir. Düşük riskli papiller ve folliküler karsinomlu hastalarda, tümör boyutu 10 mm'den küçük, ekstratiroidal yayılımı ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda ilk seçenek tek taraflı lobektomidir. RAI tedavisi düşük riskli hastalara artık önerilmemektedir (28,51). Yaygın invazyon veya vasküler invazyon durumunda lokal nüks ve uzak metastazı önlemek amacı ile tamamlayıcı tiroidektomi ve adjuvan tedavi gerekebilir (16).

40 mm'den küçük boyutlu, non-invaziv, klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan ve çoğu folliküler neoplazide santral kompartman lenf nodu diseksiyonuna gerek duyulmaz (28).

Amerikan Tiroid Birliği (ATA) yüksek riskli grubunda yer alıp total tiroidektomi yapılan hastalara, orta riskli olan ileri yaşlı, ekstratiroidal yayılımı olan, daha büyük boyutlu (10-40 mm) tümörü olan ve lenf nodu tutulumu olan hastalara adjuvan RAI tedavisi önerilir. Unifokal mikrokarsinomu olan vakalarda, agresif histoloji veya vasküler invazyon yoksa, lobektomi veya total tiroidektomi sonrasında adjuvan RAI önerilmez (28).

2.9. Psammom cismi (“psammoma body”)

2.9.1. Psammom cismi nedir?

Psammom cismi (kalsoferit), ilk olarak Virchow tarafından menenjiomlarda tariflenmiştir (52). Psammom cismi, Yunancada “psammos” yani kum, “oma” yani tümör kelimelerinden köken almaktadır (1,53). Kum tanelerine benzetilir.

Kalsiyum metabolizma bozukluğu veya kan kalsiyum yüksekliği olmadan gerçekleşen birikim, 20-100 mikrometre boyutunda, çift kırıcı ışıpta polarizasyon özelliği olmayan, camsı görünümde, yuvarlak şekilli, lameller distrofik kalsifikasyon türüdür (54–59).

Psammom cisimleri, giemsa boyasında koyu mavi siyah renkli, H&E ile mor, Papanicolaou (PAP) boyasında ise kahve ile siyah renkli boyanır (58,60,61). Histokimyasal olarak, PC’lerde von-Kossa ile kalsiyum, Prusya mavisini ile demir, PAS ile mukopolisakkarit içeriği gösterilmiştir (62). Anti- tip VI kollajen antikoru ile yapılan immünohistokimyasal çalışma ile de PC yüzeyinde tip VI kollajen liflerinin olduğu kanıtlanmıştır (63). Aynı zamanda PC’lerde, yüksek oranda s-100 pozitifliği bildirilmiştir (64). Anti-tOPN (total osteopontin antikoru) ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada, PC’lerin H&E’ye göre daha net boyandığı gösterilmiştir (37).

Işık mikroskobu ile “soğan kabuğu” deseninde yuvarlak bir görünüme sahip olan PC’ler, taramalı elektron mikroskobu ile incelendiğinde, üç boyutlu küresel bir görünüme sahip olduğu gösterilmiştir. Küresel yapıda izlenen, lameller görünüme sebep olan konsantrik iç içe geçmiş ve ağ oluşturan kollajen lifler gözlenmiştir (63,65).

Son dönemlerde PC’nin kristal fazı ve yapısal ve morfolojik özellikleri de taramalı elektron mikroskopisi (SEM), SEM enerji dağılımlı X ışını spektroskopisi, indüktif eşleşmiş plazma optik emisyon spektroskopisi ve mikro-Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (mikro-FTIR) ile analiz edilmiştir. Bu analizlerde, ana bileşeni apatit formunda karbonatlı kalsiyum fosfat olmak üzere farklı biçimlerde düzenlenen, magnezyum, çinko, demir, sodyum, alüminyum, potasyum ve klor gibi farklı elementlerin karışımından oluştuğu öğrenilmiştir (66–68). Ayrıca bu çalışmalar, PC’nin sıkıca paketlenmiş mikrometreden küçük partiküllerden oluşan agregatlar halinde olduğunu, diğer kalsifikasyonların ise düzgün kenarlı, 110 mikrometre boyutlarında yoğun partiküller halinde olduğunu göstermiş ve PC’nin benign lezyonlardaki stromal kalsifikasyonlara kıyasla daha fazla magnezyum ve çinko içerdiğini tanımlamış, bu minerallerin malign süreç ile ilişkili olabileceğine dair çeşitli tezler sunulsa da henüz bir kesinlik kazanmamıştır (67).

Psammom cismi oluşumu ve yapısal özelliklerine dair merak edilen çok konu vardır. Mesela neden papiller morfolojideki tümörlerde PC ile karşılaşırız? PC'yi diğer distrofik kalsifikasyonlardan ayıran nedir? Neden farklı dokularda ve tümörlerde aynı mikroskopik görünümde cisimler görürüz? Bu sorular ve sorunlar nedeniyle, literatürde özellikle menenjiomlarda ve seröz over karsinomlarında olmak üzere PC'nin yapısal ve morfolojik özellikleri araştırılmış ve çeşitli teoriler ortaya atılmıştır (54,64).

İlk görüşler, tümör hücrelerinin nekrozu prensibine dayanmaktayken daha sonrasında tümör hücrelerinin salgılarının mineralizasyonu ve bazı hormonal faktörlerin etkisi ile oluşması prensibi üzerinde yoğunlaşmıştır (54,69–71).

Johannessen ve arkadaşları, PC'nin PTK vakalarında, tümör içinde, papillaların fibrovasküler korunda, tromboz, kalsifikasyon ve tümör nekrozunun etkisiyle epitelini kaybetmesi sonucu oluştuğunu, tümör dışı parankimde ise lenfatik içinde tümör trombüslerinin nekrozu ve kalsifikasyonunun sonucu oluştuğunu savunmuştur (69,70).

Klinck ve arkadaşları da PC'leri, papiller hücrelerin ölümü sonucunda oluşan “mezar taşları” olarak tanımlamıştır (57).

Bazı teoriler ise artık tümör hücrelerinin ölümü sonucu oluştuğu teorisinden ziyade tümör tarafından salgılanan lokal faktörler sonucunda oluşabileceğini desteklemektedir (72,73).

Ferenczy ve arkadaşlarının 1977 yılında overin seröz neoplazilerinde yaptığı çalışmada, tümöral epitel hücreleri ve stromal fibroblastlarla yakın ilişki içerisinde ekstraselüler çok sayıda kalsifiye sferüller izlenmiştir. Stromada çok sayıda eflamatuar hücre ve tümör hücrelerinin parçalanması ile açığa çıkan lipidlerin fagosite edilmesi ile oluşan lipofajlar, epitel hücrelerinde ve lipofajlarda PAS (Periyodik Asit-Schiff) pozitif sitoplazmik granüller ve von-Kossa ile kalsiyum fosfatın varlığı gösterilmiştir. Neoplastik epitel hücrelerinde kalsifikasyonun oluşturduğu sitoplazmik bozulmayı göstermişlerdir. Gözlenen tüm bu yapılar, PC'nin erken ve öncül formları olarak tanımlanmıştır. Elektron mikroskobu ile yapılan incelemede, mineralizasyonun, bol miktarda mikrofilament ve dev kristaller içeren, intrasitoplazmik mikroveziküller oluşturan neoplastik epitel hücreleri ve stromal histiyositlerle sınırlı olduğu görülmüştür. Ekstraselüler kollajenin kalsifikasyonu

gözlenmemiştir. Bu bulgular eşliğinde savunduğu teori; “neoplastik hücreler nekroza giderek kalsifiye olacak mikrovezikül ve lipitler oluşturur. Mikroveziküller içinde gerçekleşen kalsifikasyonun büyümesi ile sitoplazmanın bozulması ve ortadan kaybolması sonucu kalsifikasyon ekstrasellüler alana taşınır, ardından bu kalsifiye cisimler periferik mineralizasyona uğrayarak lameller PC’lere dönüşür” şeklinde olmuştur. Non-neoplastik alanlarda ise, uzun süreli devam eden enflamatuar olaylar sonucu hücrelerin dejenerasyonunun PC oluşumunu tetiklemiş olabileceği düşünülmüştür (74).

Wen, Silva ve arkadaşları, over dokusunda yaptıkları çalışmalarda, PC’lerin epitel çevresinden çok stromada görülmesi ve yüksek dereceli dejenerasyona daha yatkın olan tümör hücrelerinin çevresinde yoğunlaşmaması, PC oluşumunun epitel dejenerasyonu ile ilişkisiz olabileceğini savunmuşlardır (75,76).

Virtanen ve arkadaşları, taramalı elektron mikroskopunda lameller görünümle ilişkili konsantrik fibriller gözlemlemiş, bunun lameller hücre dejenerasyonu ve kalsifikasyonu ile ilişkili olmakla beraber, aynı zamanda fibriller materyalin kademeli olarak birikmesi ve kalsifikasyonu ile oluştuğunu savunmuşlardır (65).

Das ve arkadaşları, büyük ve küçük hiyalin globülleri ve düzensiz hiyalin silendirlerinin, ilk önce papiller yapıların korunda gerçekleşen nekrozdan köken aldığı düşünülen PC’lerin öncülleri olabileceğini düşünmüştür (71). Sonra bu öncül formların, tümör hücreleri tarafından üretilen kollajen lifleri ve tümör hücrelerinin membranına bağlı veziküllerden oluştuğu ve bu kollajen liflerinin tabakalanıp kalsifiye olması ile konsantrik lameller görünümüne neden olduğunu savunmuş ve PC oluşumunun aktif bir süreç olabileceğini söylemişlerdir (54). Sonraki bir çalışmada, yayma örneklerinde, hücrelerde sitoplazma içinde (von-Kossa negatif) öncül globüllere benzeyen hedef tahtası görünümünde inklüzyonlar [PAP ile boyanmayan, May Grünwald-Giemsa (MGG) ile eflatun renkli boyanan, tiroglobulin ile negatif] olduğunu, bu küçük globüllerin sonrasında hücre dışına geçerek von-Kossa pozitif kalsifiye olmuş öncül madde havuzları oluşturduğunu savunmuştur. Hücre dışına çıkan globüllerin papiller yapı korlarında ve vasküler yapı çevrelerinde birikerek bir havuz oluşturduğunu göstermişlerdir (72).

Kubota’nın yaptığı çalışmada, Das ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, membrandan köken alan “matriks vezikülleri” ve onlardan daha büyük kalın duvarla

çevrili “matriks dev cisimleri” gözlenmiştir. PC’lerin, bu veziküllerin kalsiyum ve fosfordan zengin mineralize liflerle dolu olduğu daha büyük formu olduğunu göstermiştir (77). Kubota ve arkadaşları, menenjiomlarda konsantrik halkaların merkezindeki PC’lerin, hücrenin dejenerasyonu ve nekrozu sonucu sitoplazmik kalıntılardan kaynaklandığını düşünmüştür. Membrana bağlı matriks veziküllerinde hidroapatit kristallerinin, dev kalsifiye cisimlerinin içinde kademeli olarak çöktüğünü ve etrafında kollajen lifleri bulunan PC’ye dönüştüğünü göstermiştir. Matriks dev cisimlerinin, meningositik girdapların merkezindeki granüler matriksin ve perivasküler dejenere hücrelerin kalsifikasyonun ilk merkezi olduğunu savunmuştur. Aynı zamanda PC’lerin tek cisim değil, küçük cisimciklerin füzyonu ile oluştuğunu savunmuştur (65,78,79).

Jovanović ve arkadaşları, koroid pleksustaki villuslarda izlenen PC’lerini incelemiştir. Koroid pleksusun fenestrasyonlu damarlara sahip olması ve dolaşımda yer alan zararlı ajanlara açık hedef olması nedeniyle, tümör stromasıyla benzer özelliklere sahip olup olmadığı, nanobakteriler gibi ajanların immünolojik reaksiyonu sonucu PC oluşumunu tetiklemiş olabileceğini, bu nedenle non-neoplastik dokuda patolojik kalsifikasyon oluşmuş olabileceğini sorgulamıştır. Koroid pleksusta villusların yıkımını, koroid pleksus kistlerinin oluşumunu ve papiller morfolojinin kaybını gözlemlemiştir. PC varlığının, koroid pleksusta şiddetli epitel atrofi bulguları olan vakalarla güçlü ilişkisini vurgulamıştır. Kist periferlerinde olgunlaşmamış PC’ler ve merkeze yakın alanlarda damarlar çevresinde olgunlaşmış daha büyük PC’leri gözlemlemiştir (64,80).

Greer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, iyottan fakir beslenen farelerin tiroid dokusunda PC’lerin yoğunlaşp koyulaşan konsantrik tiroproteinden kaynaklanabileceği ve folliküllerin iyotlama aktivitesindeki dalgalanmaya bağlı olarak konsantrik bir görünümün oluşmuş olabileceği önerisinde bulunmuştur (81).

Tunio ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, osteopontin içeren makrofajların PC oluşumunda önemli rol gösterdiğini öne sürmüştür (82). Sun ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada, gerçek zamanlı PZR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile PTK vakalarında daha fazla osteopontin mRNA ekspresyonu gözlenirken, benign lezyonlarda normal doku ile fark gözlenmemiştir. İmmünohistokimyasal olarak da PTK’de tümöre sınırlı osteopontin boyanması mevcutken, benign lezyonlarda ve normal tiroid dokusunda zayıf ve daha az boyanmalar izlenmiştir (38,42). OPNa aşırı

eksprese eden TPC-1 (tiroid papiller karsinomu hücre hattı) hücrelerinin artmış proliferasyon, migrasyon, hareketlilik ve in-vivo invazyon gösterdiği tespit edilmiştir. İnvaziv davranışı desteklediği düşünülen OPNa ve tOPN'in, klasik alt tip PTK'de folliküler varyant PTK ve adenomdan daha yüksek seviyelerde; kötü sınırlı FVPTK'lerde iyi sınırlı PTK'lerden daha yüksek seviyede eksprese edildiği gösterilmiştir (36).

Ferreira'nın osteopontin ve PC ilişkisini araştırdığı çalışmada, OPNa ve OPNb seviyeleri ile PC varlığı arasındaki ilişki anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (36,37,42). Ultrasonografik olarak mikrokalsifikasyon olan vakalarda ve lenf nodu metastazı olan vakalarda da anlamlı derecede yüksek osteopontin düzeyleri izlenmiştir (42). OPNa seviyeleri ile tümör boyutu, vasküler invazyon, ekstratiroidal yayılım ve *BRAF V600E* mutasyonu arasında anlamlı ilişki gözlenmiş, matriks metalloproteinaz 2 ve 9 aktivitesini arttırarak tiroid kanserinde invazyonu arttıran faktörleri tetiklediği gösterilmiştir (36). Aynı çalışma, OPNa eksprese eden hücrelerin daha fazla kalsifiye ekstraselüler matriks üretebileceğini de göstermiş, TPC-1 (tiroid papiller karsinomu hücre hattı) hücrelerinin ekstraselüler matriks kalsifikasyonu ve kollajen sentezini düzenlediğini (tip 1 kollajen ve osteokalsin salınımının düzenlenimi), bunun da OPN seviyeleri tarafından düzenlendiğini kaydetmiştir. Ayrıca OPNa seviyeleri ile distrofik kalsifikasyon arasında ilişki saptanmamıştır. Bilinen bazı teoriler, PC oluşumunu, kollajen gibi ekstraselüler matriks elemanlarının kalsifikasyon süreçleri ile ilişkilendirdiğinden, PC varlığı ile yüksek OPNa ekspresyonunun anlamlı ilişkisi mevcut teorileri desteklemektedir (37).

1997 yılında tiroid karsinomlarında BMP-1 (kemik morfogenetik proteinleri-1) ve BMP-2 (kemik morfogenetik proteinleri-2) üretildiği gösterilmiş ve epitelyal tümörlerde ektopik kemik oluşumu ve kalsifikasyon ile ilişkilendirilmiştir (83). Başka bir çalışma ise kemik ve matriks oluşumunda rol alan BMP-1 ekspresyonunun stromal kalsifikasyon ve PC içeren vakalarda anlamlı derecede yüksek olduğunu kaydetmiştir, bu da PC oluşumuna dair bilinmeyen yeni bir yolak olabileceği sorusunu gündeme getirmiştir. Ancak çalışmada BMP-1 ekspresyonu ile prognostik parametreler arasındaki ilişki de incelenmiş ancak anlamlı bir sonuç gözlenmemiştir (10).

2.9.2. Papiller tiroid karsinomunda psammom cismi

Psammom cismi ile tiroid ilişkisini ilk olarak Erwin Payr ve arkadaşı 1906 yılında tanımlamıştır. O zamanlar bu kalsifikasyon türünü nadir bir oluşum olarak düşünen Erwin ve arkadaşları, tiroid tümörlerinde sıklıkla gördüğümüz konsantrik lameller kalsifikasyon tipini, ilk defa “psammoma” olarak kabul etmiş, menenjiom veya seröz over karsinomu gibi daha önceden PC varlığı bildirilmiş diğer tümörlerde gözlenen bu spesifik kalsifikasyon türü ile aynı oluşum olduğunu, histolojik görünümünü, tümör vakalarında yerleşim yerlerini ve olası oluşum mekanizmasını tartışmıştır (1).

Günümüzde PC, PTK rezeksiyon vakalarında sıklıkla görülmektedir. Literatürdeki çalışmalarda PTK vakalarında %40-50 (71), %48 (57), %25 (10), %54 (8) gibi farklı oranlarda PC varlığı bildirilmiş, ancak muhtemel araştırma kapsam farklılıkları nedeniyle net tutarlılık gözlenmemiştir. PTK vakalarında yüksek oranda *BRAF* benzeri mutasyon saptanması nedeniyle, PC ile *BRAF* mutasyonu arasındaki ilişki araştırılmış ancak mevcut çalışmalarda PC ile *BRAF V600E* mutasyonu arasında bir ilişki gösterilememiş ve PC oluşumunun daha çok tümör büyümesini etkileyen faktörler ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (8).

Distrofik kalsifikasyonlar, normal tiroid dokusunda ve bir kısmı da damar çevresinde olmak üzere, yaş ilerledikçe ortaya çıkabilir (10). Ancak PC dediğimiz düzensiz kalsifikasyonlardan kolayca ayırt edilebilen kalsifikasyon tipi, sıklıkla malignite ile ilişkili olarak görülür. Ancak kesin malignite ile ilişkisi henüz tartışmalıdır (57,84).

Psammom cismi, tanısal ince iğne aspirasyon biyopsilerinde değişken oranlarda görülmekte olup, PTK tanısı için oldukça önemlidir, kuvvetli şüphe yaratır. Ancak PC'nin benign lezyonlarda da görülebileceği bilindiğinden, PTK için kuvvetle şüphe bildirmeden önce, yanında PTK sitolojik özelliklerini de aramak gereklidir (60). Buna rağmen sitoloji örneğinde PC bulunan ve PTK nükleer özellikleri taşıyan hücrelerin izlendiği ancak rezeksiyon materyalinde “hiyalinize trabeküler adenom” tanısı alan bir vakanın da bildirildiğini akılda tutmakta fayda vardır (72).

Radyolojik olarak mikrokalsifikasyonlar, 1 mm'den küçük posterior akustik gölgelenme olmaksızın noktasal hipoekoik odaklar şeklinde gözlenir. Bunlar histopatolojik olarak PC, stromal kalsifikasyon ve ossifikasyon olarak tanımlanmaktadır (56,85).

Ultrasonografik incelemelerde, makrokalsifikasyon, mikrokalsifikasyon ve rim şeklinde kalsifikasyon gözlenmesi çeşitli araştırmalarda malignite ile ilişkilendirilmekle beraber bu oranlar değişkendir (86). Ancak mikrokalsifikasyon paterni görmek PC ve malignite varlığı açısından oldukça anlamlı kabul edilir (8,10,87).

Psammom cismi tümör içinde sıklıkla papilla uçlarında, stromada ve kistik değişiklik alanlarında izlenir ancak genellikle neoplastik ve non-neoplastik folliküllerde gözlenmezler (9,71).

1959 yılında Klenck ve arkadaşlarının çalışmasına göre PC'ler, sadece tümör hücreleri ile ilişkili alanlarda değil, lenf nodunda veya tiroid karsinomunun organ metastazında da görülebilir (57). Histopatolojik incelemede, PC'nin lenf nodu içinde veya tiroid parankiminde gözlenmesi durumunda gizli bir PTK varlığından şüphelenilmelidir (31,70,84). Bir çalışma, ekstrasitümöral PC'lerin aslında lenfatik kanallar içinde olduğunu göstermiştir (9). Başka bir çalışmada da, tümör dışı parankimde veya lenf nodunda PC gözlenmesinin metastatik hastalık ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (70). Güncel CAP (Amerikan Patologlar Birliği) protokollerine göre henüz önemi net bilinmemekle birlikte, LN'de PC varlığı N1a (TNM) olarak kabul edilmektedir (88).

2.9.3. Papiller tiroid karsinomunun prognostik faktörleri ile ilişkisi

Ultrasonografik incelemelerde mikrokalsifikasyon paterni görmek PC varlığı açısından oldukça anlamlı olmakla birlikte, yapılan çalışmalara göre mikrokalsifikasyon varlığı PTK'nin agresifliği ile orantılı olarak yorumlanabilmektedir (8,10,87).

Genellikle PC'yi temsil ettiği düşünülen mikrokalsifikasyon görünümü bir çalışmada, ileri yaş ile uyumlu olarak artış göstermektedir. PC ise bazı çalışmalarda genç yaş ile ilişkilendirilirken, bazı çalışmalarda yaş ile ilişkisi gözlenmemiştir. Stromal kalsifikasyon ise tekrarlayan farklı çalışmalarda ileri yaş ile ilişkilendirildiği için ileri yaş ile ilişkilendirilen mikrokalsifikasyon görünümünün muhtemelen stromal kalsifikasyonu temsil ettiği düşünülmüştür (8,10,29,85).

Bai ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada, PC ile makroskopik lenf nodu metastazı ve yüksek evre (IVA, AJCC TNM evrelemesi) arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Ekstratiroidal yayılımla ilişkili olma eğilimi kaydedilmiş, hastalısız

sağ kalım oranı da PC olan vakalarda daha düşük izlenmiş ancak nüks öngörme konusunda anlamlı sonuçlar elde edilememiştir (10).

Pyo ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada, PC varlığı, multifokalite, ekstratiroidal yayılım ve lenf nodu metastazı ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır (8).

Carcangiu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PC bulunan hastaların kalıcı hastalıktan daha çok etkilendiği ve lenf nodu ve pulmoner metastaz insidansının daha yüksek olduğu gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (31).

Liu ve arkadaşları 2021 yılında yaptığı çalışmada, lenf nodu metastazı için genç yaşın (55 yaş altı), büyük boyutun (10 mm'den büyük), intratümöral ve parankimal mikrokalsifikasyonların (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,046$) bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermişlerdir (85).

Li ve arkadaşları 2020 yılında yaptığı geniş kapsamlı araştırmada, ultrasonografik ve patolojik kalsifikasyon ile prognostik verileri karşılaştırmıştır. Özellikle tümör ilişkili kalsifikasyon varlığında, yokluğuna nazaran tümör boyutu, T evresi, multifokalite, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı varlığı ve metastatik lenf nodu sayısı anlamlı derecede yüksek ($p<0,001$) bulunmuştur. Kalsifikasyon olan vakalar arasında obez hastalarda tümörün invazivliği ve lenf nodu metastazı varlığının normal kilolu hastalara göre arttığını göstermişlerdir (34).

2.9.4. Psammom cismi ile papiller tiroid karsinomu dışı tümörlerin ilişkisi

PC ile prognoz ilişkili faktörler, farklı tümör türlerinde araştırılmış olup hala belirsizliğini korumakta ve farklı tümörlerde farklı prognostik özellikler göstermektedir (89).

Psammom cisimleri sadece PTK ile ilişkili olmayıp menenjiomlarda, overin seröz karsinomlarında, koroid pleksusta görülmekte ve daha az sıklıkla endometriyal seröz karsinom, endometriyal endometrioid karsinom, endoservikal adenokarsinom, kolanjiyosellüler karsinom, TFE-3 yeniden düzenlenimi gösteren renal hücreli karsinom, bifazik hiyalinize psammomatöz renal hücreli karsinom, kromofob renal hücreli karsinom vakalarında ve papiller mezotelyal hiperplazi, endometriozis, kronik endometrit, RİA ve oral kontraseptif öyküsü olan vakalarda da görülebilmektedir (54,64,90–95).

Sadece tiroid dışı tümörlerde değil, tiroidin malign olmayan lezyonları ile de ilişkili olabilir. Graves, kronik lenfositik tiroidit, multinodüler guatr, folliküler adenom, onkositik adenom, tiroid leiomyomu, PC varlığı bildirilen malign olmayan tiroid hastalıklarındandır (70,96–99). Bu vakaların bir kısmında ince iğne aspirasyon biyopsisinde de PC mevcut olup yayma preparatlarda gözlenen hücrelerde, PTK sitolojik özelliklerinin izlenmemesi ayırıcı tanıda uyarıcı olmaktadır (60). Ancak çoğunlukla desteklenen görüş, nadir PTK ilişkisiz PC gözlenebilmesine rağmen, PTK varlığına dair gerekli araştırmaların yapılması gerektiği yönündedir (70,96).

2018 yılında, Miyake ve arkadaşları, akciğer adenokarsinomlarında PC varlığını araştırmış ve PC varlığı ile papiller ve asiner histoloji, kadın cinsiyet, sigara içmeyen hastalar ve *EGFR* sürücü mutasyonu taşıyıcıları ile ilişki saptanmış ancak malign potansiyel (Ki67 indeksi, lenf nodu metastazı ve postoperatif yaşam süresi) ile net ilişkisini gösterememişlerdir (89,100). Başka bir çalışmada ise, PC içeren akciğer adenokarsinomlarında sürücü mutasyon sıklığının artmış olduğu gösterilmiş, en sık *BRAF* mutasyonu olmak üzere *EGFR* mutasyonu, *ALK* ve *RET* yeniden düzenlenmesi, *PIK3CA* ve *CDK4* mutasyonları izlenmiştir (100).

Masif PC (%75’inden fazla alanda) görülen seröz over tümörleri, bir dönem “Psammokarsinom” olarak tanımlanmıştır (101). 1971’de yapılan bir çalışmada, overin seröz karsinomunda her evrede olmamakla birlikte, bazı gruplarda (FIGO evresine göre evre II ve evre III vakalarda) PC varlığı yüksek sağkalımla ilişkilendirilmiştir (5). 1982 yılında yapılan çalışmada, evresi ve histolojik derecesi benzer olan vakalar arasında, PC varlığına göre sağkalım oranlarında anlamlı bir farklılık gözlenmemiş ve prognoza bir etkisinin olmadığı savunulmuş ancak genç popülasyonda görülme sıklığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (102). Gilks ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptığı araştırmada da masif PC içeren seröz over tümörlerinin, borderline seröz karsinom ile benzer davranışla seyrettiği ve iyi prognozla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (4).

Motohara ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada da benzer şekilde, %5’ten daha fazla alanda PC varlığı (hiç olmaması ile %5’ten az olması arasında fark gözlenmemesi nedeniyle), *p53* mutasyonu içermeyen (wild-tip *p53* boyanması gösteren) seröz over tümörlerinde görülmüş ve yüksek sağkalım ile anlamlı ilişki göstermiştir. Vaka serisinde PC içeren vakalarda anöploidi gözlenmemiştir (6).

Psammom yokluğu, menenjiom vakalarında nükse kadar geçen sürenin azalması ile ilişkili olup kötü prognostik bir faktör olarak kabul edilmiştir (2,3).

Psammom cismi, servikovajinal yayma örneklerinde yapılan araştırmalarda oldukça nadiren gözlenmiştir. Hastaların bir kısmında uterin ve ovaryan seröz karsinom, tuba uterin karsinom gibi malign lezyonlar, bir kısmında da seröz kistadenofibrom, endosalpingiozis ve kronik endometrit varlığı, oral kontraseptif ve RİA kullanımı öyküsü mevcuttur (59,90,103). Smear örneklerinde atipik hücre görülmeden PC varlığı, malignite için güçlü bir bulgu kabul edilmese de genç hastalarda hastanın ayrıntılı araştırılması, tekrarlı smear örneği alınması gerektiği ancak cerrahi araştırmanın gerekmediğini; 45 yaş üstü hastalarda ise artmış malignite riski nedeniyle endometriyal ve endoservikal biyopsi gibi cerrahi araştırma gerektiğini öne sürmüştür. Diğer bir çalışma ise, yaş ve klinik bulguya bakılmaksızın atipik hücre olmadan PC varlığında smear tekrarı, endometriyal biyopsi, endoservikal biyopsi ve pelvik ultrasonografi ile ileri klinik araştırma önermiştir (59,90,103).

Endometriyal biyopsi örneklerinde nadir gözlenen PC, sıklıkla benign değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Ancak farklı lokalizasyonlarda ve örneklerde malignite ile ilişkilendirilmesi nedeniyle daha az kapsamlı olmak üzere ek araştırmalar uygun kabul edilmiştir (104).

Peritoneal, pulmoner, perikardiyal efüzyon vakalarında %3-4 civarında gözlenen PC, yüksek oranlarda altta yatan malignite ile ilişkili (renal hücreli karsinom, akciğer adenokarsinomu, overin seröz adenokarsinomu, uterus ve tiroid tümörleri, mezotelyoma) olarak gözlenmektedir (91).

Pelvik yıkama örneklerinde nadir (%3-4) gözlenen PC, vaka serilerinin yarısından fazlasında benign değişiklikler ile ilişkili olarak (mezotelyal hiperplazi, endometriozis, seröz kistadenom, endosalpingiozis) gözlenmiştir. Bir kısmı ise malign veya borderline neoplazi (seröz neoplaziler, endometriyal endometrioid karsinom, berrak hücreli karsinom, mikst malign mülleryan tümör) ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada 60 yaş altı hastalarda PC varlığının benign veya borderline neoplazi ile ilişkili olma olasılığı anlamlı bulunmuştur. Dikkat çekici olarak benign değişikliklere sahip PC içeren vakaların yarısına yakını atipik sitolojik özellikler olarak raporlanmış, bu durum da sitopatologların PC görmesine dair endişesi olarak yorumlanmıştır. Sonuç olarak pelvik yıkama örneğinde PC görmenin,

ek bulgu yokluğunda kuvvetli bir malignite bulgusu oluşturmadığı sonucuna varılmıştır (105).

Meme dokusunda gelişen kalsifikasyonlara ilişkin yapılan çalışmalarda ise, benign lezyonlardan malign lezyonlara doğru ilerledikçe magnezyum içeren kalsiyum ortofosfat (whitlockite) yüzdesinin arttığı ortaya koyulmuştur (106).



3. MATERYAL METOD

3.1. Olgu seçimi

Çalışmamız, 2019-2021 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'nda PTK tanısı verilmiş 300 olgunun retrospektif analizi şeklinde yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalından birim izni ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu onayı (22.10.2022 2022000403-2 sayı) alınmıştır

Papiller tiroid karsinomu tanısı almış biyopsiler geriye dönük olarak hastane veri sisteminden taranmıştır. Hastanemizde tek seferde veya takip eden tamamlayıcı prosedürü ile beraber olmak üzere belirlenen tarihler arasında total tiroidektomi prosedürü uygulanmış, makroskopik ve mikroskopik değerlendirmesi tarafımızca yapılan vakalar çalışmaya dahil edilmiştir. Dış merkezde tek seferde veya takip eden tamamlayıcı prosedürü ile beraber olmak üzere total tiroidektomi prosedürü uygulanmış, makroskopik ve mikroskopik incelemenin dış merkez laboratuvarınca yapıldığı ancak yeniden mikroskopik değerlendirme amacı ile hazır blokları ve/veya H&E boyalı preparatları laboratuvarımıza konsülte edilen vakalar çalışmaya dahil edilmiştir. Total tiroidektomiye takiben farklı biyopsi numarası ile tarafımızca raporlanmış bölgesel lenf nodu diseksiyonları da çalışmaya dahil edilmiştir

Seçilen vakaların, makroskopik örnekleme esnasında Patoloji Dernekleri Federasyonun makroskopik örnekleme kılavuzlarına uygun örneklenmiş olmasına dikkat edilmiştir. Hastanemizde opere olmasına karşın total cerrahi yapılmamış vakalar ile dış merkezde opere olmuş ve cerrahi prosedürü total yapılmamış veya blok/lamları eksik gönderilmiş vakalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Papiller tiroid karsinomu tanısı verilen subtotal tiroidektomi, hemitiroidektomi, lobektomi ve istmektomi yapılmış vakalar, tiroidin diğer histolojik tipteki tümörlerinin eşlik ettiği vakalar, dış merkezden konsülte edilmiş olup yetersiz örneklenmiş vakalar, dış merkezde yeterli örnekleme yapılmış ancak inceleme için yetersiz sayıda blok konsülte edilmiş olan vakalar çalışmadan çıkarılmıştır.

3.2. Değerlendirme yöntemi

Retrospektif olarak yapılan çalışmada, belirtilen kriterlere uygun cerrahi prosedürlerin uygulandığı tespit edilen, PTK tanısı verilmiş 300 vakaya ait biyopsi

tekrar incelenmiştir. Histopatolojik inceleme primer endokrin patoloji ile ilgilenen iki patolog tarafından yapılmıştır. Verilerin hasta raporlarından kaydedilmesi ve gerektiği durumlarda PC varlığı, yerleşim yeri ve bahsi geçen prognostik parametreleri ile ilişkisinin incelenmesi bir araştırma görevlisi tarafından yapılmıştır. İnceleme esnasında Olympus BX51TF ve Nikon Eclipse Ni-U mikroskopları kullanılmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022 sınıflamasının güncel önerileri esas alınarak patoloji raporunda belirtilmesi gerekli olan prognostik faktörler ile hastanın prognozunu etkileyebilecek klinik ve histopatolojik bilgiler hastane veri sisteminden araştırılarak kaydedilmiştir.

Evreleme, AJCC TNM evreleme sisteminin 8. baskısına göre yapılmıştır.

Mikroskopik değerlendirme ve patoloji raporunda belirtilen prognostik parametreler, güncel CAP protokolleri ile uyumludur.

Prognostik değerlendirme için not edilen veriler, en büyük tümör çapına sahip (dominant) tümör üzerinden not edilmiştir. Psammom varlığı, agresif biyolojik davranış ile ilişkilendirildiğinden PC izlenen vakalarda, en büyük tümörde PC olmadığı durumda PC içeren en büyük tümör üzerinden veriler kaydedilmiştir.

Hasta yaşı, tümör boyutu (mm), mitoz ($/2 \text{ mm}^2$), metastatik lenf nodu (LN) sayısı, en büyük metastaz çapı (mm) için sayısal değerler kullanılmıştır.

Hasta yaşı ve tümör boyutu AJCC 8. baskıya göre gruplandırılmıştır. 55 yaşa kadar genç yaş, 55 yaş ve üstü ileri yaş kabul edilmiştir. Tümör boyutu T1a, T1b, T2 ve T3a olarak kaydedilmiştir. Metastaz çapı, mikrometastaz ($\leq 2 \text{ mm}$) ve makrometastaz ($> 2 \text{ mm}$) olarak ayrıca 2 grupta incelenmiştir.

Mikst alt tiplerin ve agresif morfolojilerin eşlik ettiği klasik alt tiplerde morfolojisi ve yüzdesi kaydedilmiştir. Cinsiyet, tümör yerleşim yeri, bilateralite, multifokalite, kapsül invazyonu, parankim invazyonu, lenfatik invazyon (Lİ), vasküler invazyon (Vİ), kronik lenfositik tiroidit (KLT), ekstratiroidal yayılım (ETY), cerrahi sınır (CS) ve stroma özellikleri, metastatik LN lokalizasyonu, uzak metastaz vaka serisine uygun şekilde kategorize edilmiştir.

Psammom cismi varlığı, kapsül varlığı, dejeneratif nekroz, stromal kalsifikasyon, perinöral invazyon (PNİ), folliküler nodüler hastalık (FNH), metastatik lenf nodu

varlığı, ektranodal yayılım (ENY) varlığı, uzak organ metastazı varlığı; “var” ve “yok” şeklinde kategorize edilmiştir. Stromal kalsifikasyon, PC kriterlerini karşılayamayan düzensiz kalsifikasyonları belirtmektedir.

Psammom cismi yerleşim yeri; tümör içi, lenfatik içi, aynı taraf parankim içi, karşı taraf parankim içi ve lenf nodu içi olmak üzere 5 bölgede ayrı ayrı incelenip kaydedilmiştir. İstmus yerleşimli PC aynı lob parankim kategorisine alınmıştır. Bahsi geçen 5 bölgede de PC olan vakalar “yaygın psammom” grubuna alınmıştır.

Kronik lenfositik tiroidit şiddet değerlendirmesi için kabul edilmiş bir dereceleme sistemi bulunmamaktadır. Tümör dışı parankimde lenfositik infiltrasyon ile lenfoid folliküllerin varlığı, tiroositlerdeki reaktif atipi, onkositik metaplazi ve parankim hücre kaybının şiddetine göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere derecelendirilmiştir.

3.3. İstatistik

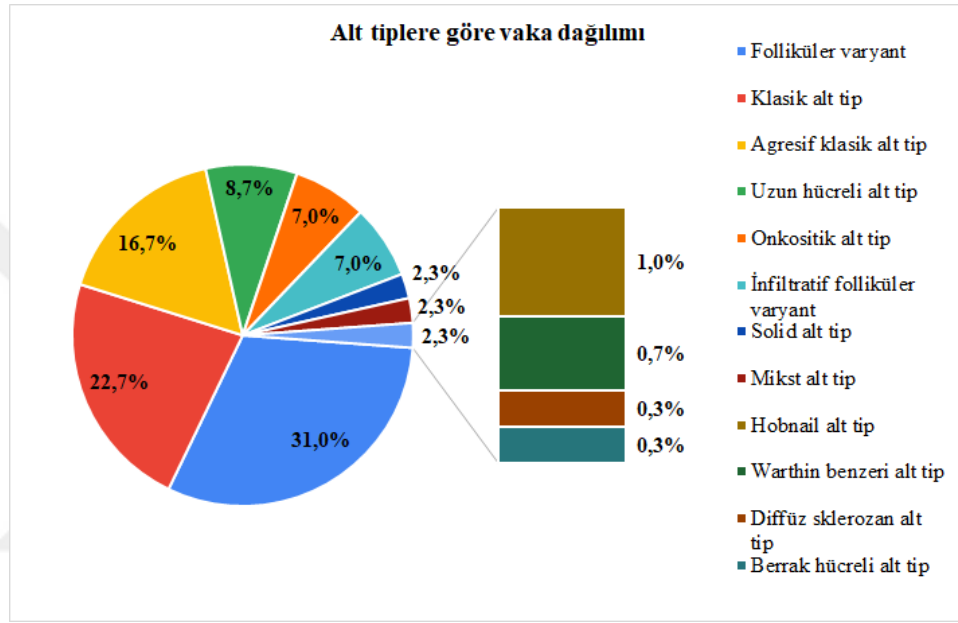
Psammom cismi varlığı ve yerleşim yeri, mevcut prognostik faktörler, yukarıda belirtilen klinik ve histopatolojik verilerin tanımlayıcı istatistik analizi bilgisayar ortamında SPSS 22 Windows sürümü programı ile yapılmıştır. “ $p < 0.05$ ” istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

PC varlığı ve yokluğunun, yaş ile ilişkisi Independent Sample T test ile; tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, metastaz çapı, reaktif lenf nodu sayısı ile ilişkisi Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arası trend varlığı araştırmasında Linear-by-Linear Association testi ile kullanılmıştır. PC yerleşim yeri grupları ile tüm parameterelerin karşılaştıran çoklu analizlerde Kruskal-Wallis testi, PC yerleşim yeri gruplarının ikili karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

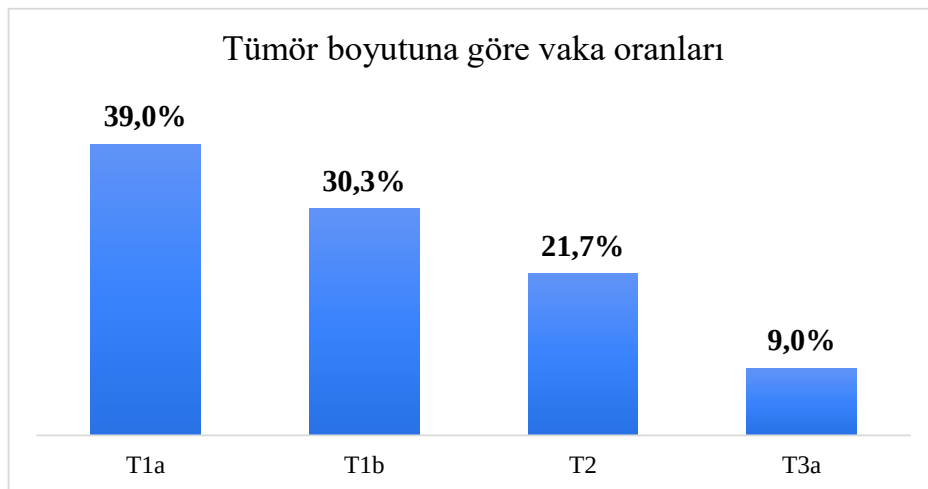
Çalışmaya dahil olan 300 olgunun 58'i (%19,3) erkek, 242'si (%80,7) kadındır. Hastalar 18-87 yaşları arasında olup, median yaş 47 yıldır. Hastaların %71,3'ü 55 yaş altı, %28,7'si 55 yaş ve üstüdür.

Alt tiplere göre vaka oranları Şekil 1'de gösterilmiştir. Agresif alt tip komponenti eşlik eden klasik alt tip tümörlerde, eşlik eden komponent 51 vakanın 37'sinde uzun hücreli, 16'sında hobnail alt tip özellikleridir.



Şekil 1: Alt tiplere göre vaka dağılımı

En küçük tümör boyutu 0,6 mm, en büyük tümör boyutu 85 mm'dir. Median tümör boyutu 14 mm'dir. T evrelerine göre vaka oranı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: T evrelerine göre vaka oranları

Vakaların 154'ü (%51,3) sağ lob, 126'sı (%42) sol lob, 18'i istmus (%6), 1'i (%0,3) sağ lob ve istmus yerleşimli olup 1'i de (%0,3) tüm tiroidi kaplamaktadır.

Vakaların 164'ünde (%54,7) tümör tek lobda sınırlıyken, 136'sinde (%45,3) tümör bilateralidir. 112'sinde (%37,3) tümör unifokal, 188'sinde (%62,7) multifokaldır.

Tiroidektomi materyalinde saptanan en büyük boyutlu (dominant) tümörlerin 165'i (%55) tam bir kapsüle sahip iken, 12'si (%4) parsiyel kapsül içermektedir. 123 tümör (%41) ise kapsülsüzdür. Otuzaltı tümörde yaygın kapsül invazyonu, 66 tümörde minimal kapsül invazyonu mevcuttur. Tümörlerin 76'sında ise kapsül invazyonu mevcut değildir. 181 vakada (%60,3) parankim invazyonu mevcut iken 119 vakada (%39,7) ise parankim invazyonu izlenmemiştir.

255 vakada (%85) mitoz gözlenmemiştir, 38 vakada (%12,7) 1 mitoz, 6 vakada (%2) 2 mitoz, 1 vakada (%0,3) ise 4 mitoz gözlenmiştir.

43 vakada (%14,4) Vİ izlenirken, 74 vakada (%24,7) Lİ, 10 vakada (%3,3) PNİ mevcuttur.

Sekiz vakada (%2,7) mikroskopik ETY, 1 vakada ise makroskopik ETY mevcuttur. 291 vakada (%97) ETY gözlenmemiştir.

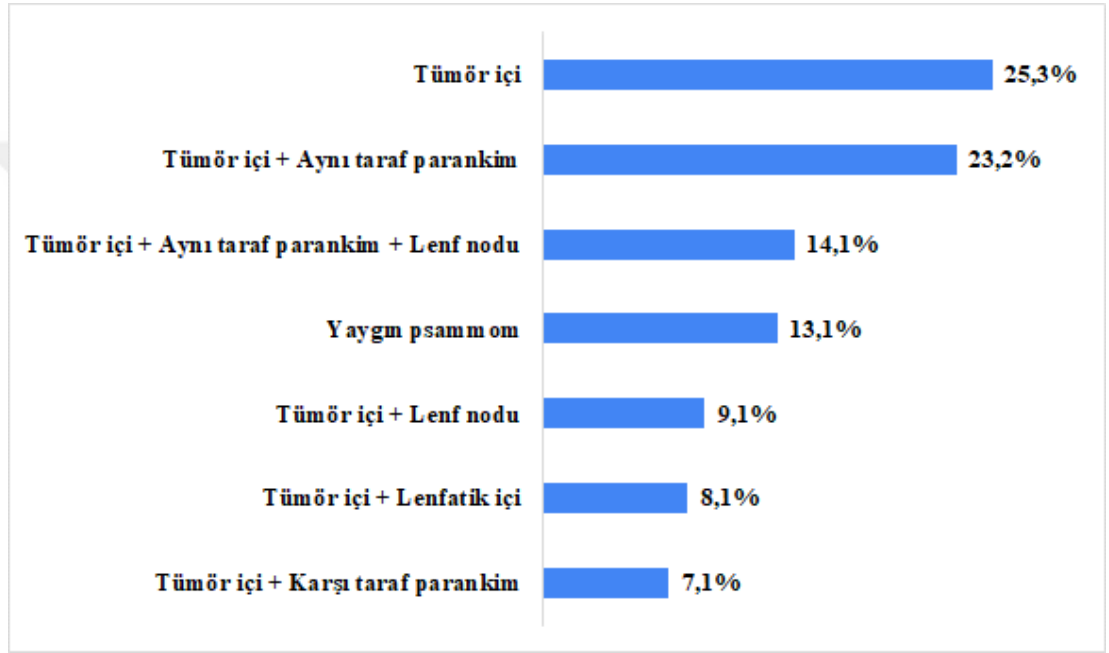
Yirmi bir vakada (%7) boyalı CS'de tümör mevcut iken 279 vakada (%93) boyalı CS intaktır.

Olguların 55 tanesinde (%18,3) LN metastazı saptanmıştır. Metastatik LN'lerin 33 tanesi (%60) santral kompartmanda, 17 tanesi (%30,9) ise lateral kompartmandadır. Beş vakada (%9,1) metastatik LN'nin yeri bilinmemektedir. En küçük metastaz çapı 0,2 mm, en büyük metastaz çapı 60 mm olup, median metastaz çapı 5 mm'dir. Metastatik LN'lerin 35'i (%62,7) makrometastaz (>2 mm), 19 tanesi (%37,3) mikrometastazdır. On yedi vakada (%30,9) ENY mevcuttur, 37 vakada (%67,3) ENY gözlenmemiştir. 1 vakada radyolojik LN metastazı mevcut olup, metastaz çapı ve ENY bilgisine ulaşılamadı.

Olgulardan üçünde (%1) uzak organ metastazı vardı. Bir olguda akciğer, bir olguda kemik, birinde de hem kemik hem akciğer metastazı mevcuttur. Vakaların 4 tanesinde (%1,3) dejeneratif nekroz, 74'ünde (%24,3) stromal kalsifikasyon mevcuttur.

124 vakanın tümör dışı tiroid parankiminde KLT saptanmıştır. 37'sinde (%12,3) hafif, 32'sinde (%10,7) orta, 55'inde (%18,3) şiddetli KLT vardır. Kırk bir vakada (%85,4) kronik non spesifik tiroidit (KNST), 4 vakada (%8,3) Graves Hastalığı, 1 vakada (%2,1) IgG4 ilişkili tiroidit, 2 vakada (%4,2) granümatöz tiroidit, 223 vakada (%74,3) FNH mevcuttur.

Toplam 104 vakada (%34,7) PC mevcuttur. 196 vakada (%65,3) PC gözlenmemiştir. Vakalarda PC yerleşim yerleri ve yerleşim yeri grupları ayrıntılı olarak ve gruplandırılmış halde Şekil 3'te gösterilmektedir.



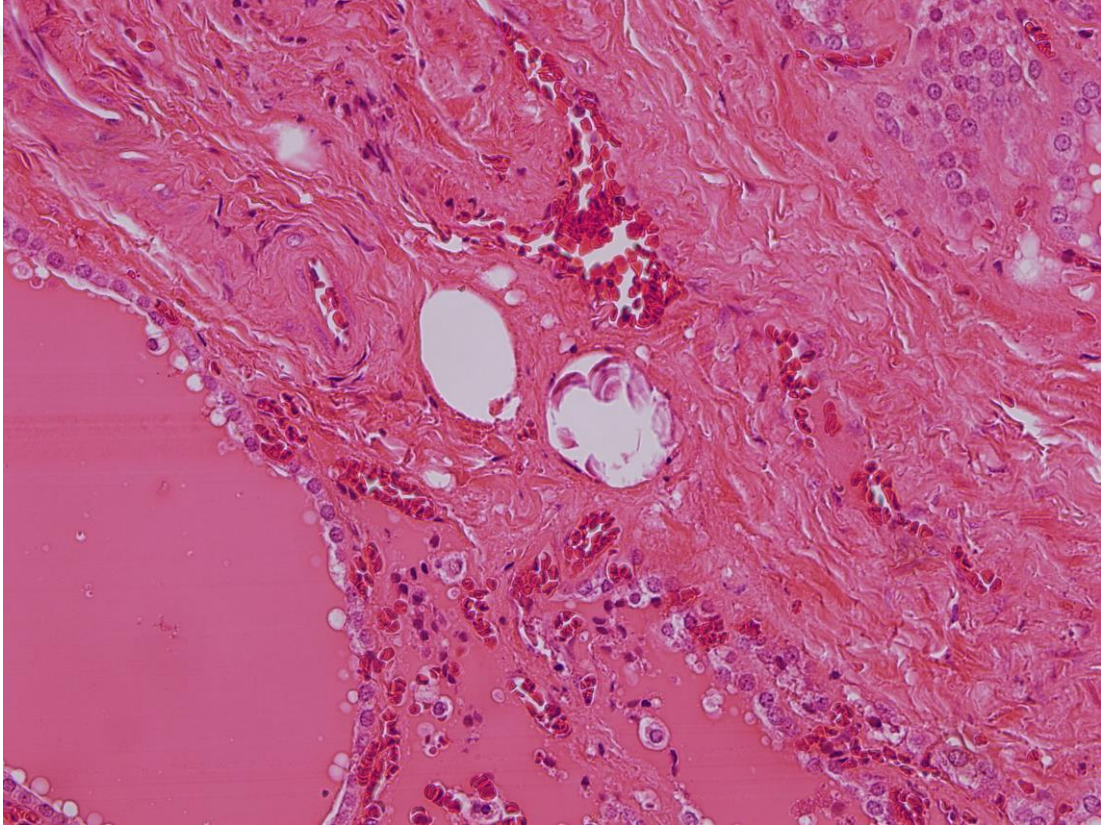
Şekil 3: Psammom cismi yerleşim yerlerine ve yaygınlığına göre vaka oranları

Psammom cismi varlığının cinsiyet dağılımını değerlendirildiğinde, PC olan kadın/erkek cinsiyet oranı (%80,8/%19,2) ile PC olmayan kadın/erkek oranı (%80,6/%19,4) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). Yaşa göre cinsiyet dağılımı Tablo 7'de gösterilmiş olup, ileri yaş hastalarda erkek cinsiyet oranı istatistiksel olarak anlamlı artış göstermektedir. PC yaygınlığı ile cinsiyet ilişkisinde kadın popülasyonu her grupta baskın olsa da anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Psammom cismi varlığının yaş dağılımı ile ilişkisini incelediğimizde, PC'lerinin bulunduğu hastaların yaş ortalaması ($43,76 \pm 12,65$), psammom cisimleri bulunmayan hastaların yaş ortalamasından ($49,32 \pm 12,50$) anlamlı derecede

düşüktür ($p<0,001$). PC bulunan hastaların %79,8'i genç yaş, %20,2'si ileri yaştadır ($p=0,018$) (Tablo 7).

Psammom cisminin yerleşim yeri alt grup karşılaştırmalarında sadece tümör içi yerleşimli PC bulunan hastaların median yaşı 47, tümör içi ve lenfatik içi (Şekil 4) yerleşimlilerin median yaşı 57, yaygın PC bulunan hastaların median yaşı 34'tür. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlıdır (sadece tümör içi PC içeren grubun diğer iki gruba ilişkisi, sırası ile $p=0,044$; $p=0,018$). Ancak tümör içi yerleşimli grup ile diğer yerleşim yeri grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Ayrıca genç ve yaşlı hasta grupları PC yerleşim yeri gruplarına göre değerlendirildiğinde, genç hastalar ileri yaş hastalara göre tüm yerleşim yerlerinde daha büyük bir yüzdeye sahiptir ($p=0,032$).



Şekil 4: Lenfatik içinde psammom cismi (H&E, x40)

Yaş ile stromal kalsifikasyon arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde, istatistiksel olarak ileri yaş ile stromal kalsifikasyonun anlamlı ilişki göstermektedir ($p<0,001$) (Tablo 1).

Tablo 1: Stromal kalsifikasyon ile yaş ilişkisi

	Stromal kalsifikasyon		Total	p değeri
	Var	Yok		
Genç yaş	38(%17,8)	176(%82,2)	214	<0,001
İleri yaş	35(%40,7)	51(%59,3)	86	
Total	73(%24,3)	227(%75,7)	300	

Psammom cismi olan ve olmayan hastaları, alt tiplere göre değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmektedir ($p<0.001$) (Tablo 2).

Tablo 2: Alt tiplere göre psammom cismi olan ve olmayan vakalar

	Psammom Cismi	
	Var	Yok
Agresif özellikler gösteren klasik alt tip	36(%72)	14(%28)
Klasik alt tip	35(%51,5)	33(%48,5)
Uzun hücreli alt tip	16(%61,5)	10(%38,5)
Mikst alt tip	6(%85,7)	1(%14,3)
İnfiltratif folliküler varyant	6(%28,6)	15(%71,4)
Hobnail alt tip	2(%66,7)	1(%33,3)
Warthin benzeri alt tip	1(%50)	1(%50)
Folliküler varyant	1(%1,1)	92(%98,9)
Diffüz sklerozan alt tip	1(%100)	0(%0)
Onkositik alt tip	0(%0)	21(%100)
Solid alt tip	0(%0)	7(%100)
Berrak hücreli alt tip	0(%0)	1(%100)

Alt tip gruplarında, klasik alt tip 68 vakanın PC varlığı ile prognostik faktörlerin ilişkisi ayrıca değerlendirilmiştir.

Psammom cismi olan klasik alt tip vakalarda, PC olmayan vakalara göre bilateralite oranı (%33,3'den %65,7'ye), multifokalite oranı (%60,6'dan %88,6'ya), kapsülsüz (%45,5'ten %60'a) ve parsiyel kapsüllü (%0'dan %11,4'e) vaka oranı, parankim invazyonu oranı (%57,6'dan %85,7), Lİ oranı (%12,1'den %42,9'a) ve lenf nodu metastazı oranı (%3'ten %34,3'e) anlamlı artış göstermektedir (Tablo 3).

Tablo 3: Klasik alt tip vakalarda psammom cismi ile prognostik faktörlerin ilişkisi

Klasik alt tip		Psammom Cismi		p değeri
		Var	Yok	
Bilateralite	Var	23(%65,7)	11(%33,3)	0,015
	Yok	12(%34,3)	22(%66,7)	
Multifokalite	Var	31(%88,6)	20(%60,6)	0,017
	Yok	4(%11,4)	13(%39,4)	
Kapsül	Var	10(%28,6)	18(%54,5)	0,027
	Parsiyel	4(%11,4)	0(%0)	
	Yok	21(%60)	15(%45,5)	
Parankim invazyonu	Var	30(%85,7)	19(%57,6)	0,021
	Yok	5(%14,3)	14(%42,4)	
Lenfatik invazyon	Var	15(%42,9)	4(%12,1)	0,011
	Yok	20(%57,1)	29(%87,9)	
Lenf nodu metastazı	Var	12(%34,3)	1(%3)	0,003
	Yok	23(%65,7)	32(%97)	

Psammom cismi olan klasik alt tip vakalarda, PC olmayanlara göre yaygın kapsül invazyonu oranı (%22,2'den %50'ye), Vİ oranı (%9,1'den %14,3'e), ETY oranı (%3'dan %5,7'ye), CS pozitifliği oranı (%3'ten %14,3'e) artış göstermekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Psammom cismi olan klasik alt tip vakalarda, PC olmayan vakalara göre makrometastaz oranı (%100'den %63,6'ya) ve ENY oranı (%100'den %25'e) azalma göstermektedir. İstatistiksel olarak bu bulgular anlamlı değildir ($p>0,05$).

Agresif alt tip komponenti içeren klasik alt tip 50 vakanın PC varlığı ile prognostik faktörlerin ilişkisi ayrıca değerlendirilmiştir.

Psammom cismi olan agresif alt tip komponenti içeren klasik alt tip vakalarda, PC olmayan vakalara göre kapsül invazyonu oranı (%0'dan %63,6'ya), Vİ oranı (%0'dan %27,3'e), Lİ oranı (%7,1'dan %63,9'a), lenf nodu metastazı oranı (%7,1'dan %55,6'ya) anlamlı artış göstermektedir (Tablo 4).

Agresif alt tip komponenti içeren klasik alt tip vakalarda, PC olan vakalarda PC olmayanlara göre bilateralite oranı (%35,7'den %54,1'ye), kapsülsüz vaka oranı (%64,3'den %69,4'e), ETY oranı (%0'dan %5,6'ya), makrometastaz oranı (%0'dan %52,6'ya) ve ENY oranı (%0'dan %35'e) artış göstermekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Agresif alt tip komponenti içeren klasik alt tip vakalarda, PC olan vakalarda PC olmayan vakalara göre parankim invazyonu oranında (%100'den %97,2'ye), CS

pozitifliği oranında (%14,3'ten %11,1'e) ve multifokalite oranında (%71,4'ten %63,9'a) azalma vardır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Tablo 4: Agresif alt tip komponenti içeren klasik alt tip vakalarda psammom cismi ile prognostik faktörlerin ilişkisi

Agresif alt tip komponenti içeren klasik alt tip		Psammom Cismi		p değeri
		Var	Yok	
Kapsül invazyonu	Yaygın	7(%63,6)	0(%0)	0,034
	Minimal	4(%36,4)	5(%100)	
Vasküler invazyon	Var	9(%27,3)	0(%0)	0,042
	Yok	24(%72,7)	14(%100)	
Lenfatik invazyon	Var	23(%63,9)	1(%7,1)	0,001
	Yok	13(%36,1)	13(%92,9)	
Lenf nodu metastazı	Var	20(%55,6)	1(%7,1)	0,005
	Yok	16(%44,4)	13(%92,9)	

Uzun hücreli alt tip 26 vakada PC varlığı açısından prognostik bazı faktörlerle ilişkisi ayrıca değerlendirilmiştir. PC olan hastalarda, olmayan hastalara göre Lİ oranı anlamlı artış göstermektedir ($p=0,014$) (Tablo 5).

Psammom cismi olan uzun hücreli alt tip vakalarda, PC olmayanlara göre bilateralite oranı (%20'den %56,3'e), multifokalite oranı (%50'den %68,8'e), Vİ oranı (%11,1'den %20'ye), ETY oranı (%0'dan %6,3'e), LN metastazı oranı (%10'dan %43,8'e) ve ENY oranı (%0'dan %28,6'ya) artış göstermekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Psammom cismi olan uzun hücreli alt tip vakalarda, PC olmayan vakalara göre CS pozitifliği oranında (%20'den %12,5'e) ve kapsülsüz vakaların oranında (%90'dan %81,3'e) azalma vardır. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Diğer alt tiplerde ise vaka sayısı veya PC oranı düşük olduğu için değerlendirme yapılmamıştır

Tablo 5: Uzun hücreli alt tip vakalarda psammom cismi ile lenfatik invazyon ilişkisi

Uzun hücreli alt tip		Lenfatik invazyon		Total	p değeri
		Var	Yok		
Psammom Cismi	Var	12(%75)	4(%25)	16	0,014
	Yok	2(%20)	8(%80)	10	
Total		14(%53,8)	12(%46,2)	26	

PC varlığının tümör boyutu ile ilişkisinin incelenmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$). PC varlığının T evreleri ile ilişkisi Tablo 6'da gösterilmektedir. Bulgularımıza göre T1b evresindeki vakalarda, T1a'ya göre daha fazla oranda PC izlense de bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Tablo 6). Psammom cisminin yerleşim yeri ve yaygınlığının tümör boyutu ile ilişkisini incelediğimizde, gruplar arası karşılaştırmada anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 6: Psammom cismi varlığının T evrelerine göre dağılımı

	Psammom Cismi	
	Var	Yok
T1a	38(%36,5)	79(%40,3)
T1b	42(%40,4)	49(%25)
T2	17(%16,3)	48(%24,5)
T3	7(%6,7)	20(%10,2)

Psammom cismi varlığının ve yaygınlığının tümör lokalizasyonu ile ilişkisini incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$). Tümörlerin çoğu sağ lob veya sol lob yerleşimlidir.

Psammom cismi varlığının bilateralite üzerindeki etkisini değerlendirdiğimizde, PC bulunan vakalarda (%54,8), bulunmayan vakalara göre (%40,3) bilateralite oranı istatistiksel olarak anlamlı artış göstermektedir ($p=0,016$). İleri yaş hastalarda istatistiksel anlamlı ilişki bulunmazken, genç hastalarda PC varlığı ile artmış bilateralite arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p=0,013$) (Tablo 7). T evrelerine göre PC varlığı ile bilateralite ile ilişkisini incelediğimizde sadece T1a evresindeki hastalarda PC varlığı ile bilateralite artışı anlamlı ilişki göstermektedir ($p=0,008$) (Tablo 11). Yerleşim yeri ve yaygınlığa göre de, istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmaktadır ($p=0,001$). Tümör içi ve karşı lob parankim yerleşimli PC olan 7 hastanın ise tamamında (%100), yaygın PC bulunan hastalarda %84,6 oranında bilateralite gözlenmektedir (Tablo 13).

Psammom cismi varlığının fokalite durumu ile ilişkisini incelediğimizde tümörde PC bulunan vakalarda multifokal vaka oranı (%70,2), PC bulunmayan vakalara (%58,7) göre artış göstermektedir. Ancak PC varlığı ve yaygınlığı, multifokalite ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemiştir ($p>0,05$). Kapsül varlığına göre değerlendirdiğimizde, kapsülsüz vakalarda PC varlığı ile multifokalite (%50'den %70,8'e) anlamlı ilişki göstermektedir ($p=0,03$) (Tablo 8). T evrelerine göre ise

sadece T1a evresindeki tümörlerde PC ile multifokalite arasında anlamlı ilişki saptanırken ($p=0,004$) diğer T evrelerinde PC ile multifokalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 11).

Psammom cismi varlığının kapsül varlığı ile ilişkisini değerlendirdiğimizde, PC bulunan vakalarda, tam kapsül ile çevrili olmayan (kapsülsüz veya parsiyel kapsüllü) tümörlerin oranı, PC içermeyen vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0,001$) (Tablo 10). Ancak PC yerleşim yeri ve yaygınlığının, kapsül varlığı ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). T evrelerine göre PC varlığının kapsül varlığı ile ilişkisini incelediğimizde, tüm evrelerde PC varlığı ile kapsülsüz tümör oranı artış gösterse de (Tablo 11), sadece T1a, T1b ve T2 evre tümörlerde bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $p=0,011$; $p<0,001$; $p=0,024$). Yaş gruplarına göre incelediğimizde, genç hastalarda PC ile artmış kapsülsüz vakaların oranı anlamlı ilişki göstermektedir ($p<0,001$). İleri yaş hastalarda da PC içerenlerde içermeyenlere göre tümörün kapsülsüz olma oranı artış gösterse de istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 7).

Psammom cismi varlığının kapsül invazyonuyla ilişkisini değerlendirdiğimizde, PC bulunan vakalarda yaygın kapsül invazyonu PC bulunmayan vakalara göre anlamlı artış göstermektedir ($p<0,001$) (Tablo 10). Genç ve ileri yaş hastalarda yaştan bağımsız olarak PC varlığı, yaygın ve fokal farketmeksizin toplam kapsül invazyonu bulunan hasta sayısı ile anlamlı ilişki göstermektedir (genç $p<0,001$; ileri yaş $p=0,006$) (Tablo 7). T evresinden bağımsız olarak da PC varlığında kapsül invazyonu olan vakaların oranı anlamlı artış göstermektedir (sırasıyla $p=0,008$; $p=0,001$; $p<0,001$; $p=0,021$) (Tablo 11). Ancak PC yerleşim yeri ve yaygınlığı, kapsül invazyonu varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$).

Psammom cismi varlığının parankim invazyonu ile ilişkisini değerlendirdiğimizde, PC bulunan vakalardaki parankim invazyonu oranı, PC olmayan vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik göstermektedir ($p<0,001$) (Tablo 10). Ancak PC yerleşim yerinin ve yaygınlığının, parankim invazyonu varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi yoktur ($p>0,05$). T evrelerine göre ise tüm T evrelerinde, PC varlığında, parankim invazyonu yüzdesel olarak artmaktadır, T3 evresi hariç bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p>0,05$) (Tablo 12). Ayrıca yaştan ve kapsül varlığından bağımsız olarak da (parsiyel kapsül hariç)

PC'nin varlığı, artmış parankim invazyonu ile anlamlı ilişki göstermektedir ($p<0,001$) (Tablo 7 ve 8).

PC varlığının mitoz ile ilişkisini değerlendirdiğimizde, istatistiksel olarak fark anlamlıdır ($p=0,001$). PC bulunmayan vakalarda, 0, 1, 2 ve 4 mitoz sayılan vakaların oranı sırasıyla %88.8, %7.7, %3.1, %0.5'dir. PC bulunan vakalarda, mitoz içermeyen vakalar %77.9 oranında, 1 mitoz içeren vakalar %22.1 oranındadır. PC bulunan vakalarda daha yüksek mitoz oranı gözlenmemektedir. PC içermeyen vakalara göre 1 mitoz sayılan vaka sayısı artış göstermiş olsa da, artan mitoz ve PC varlığı arasında doğrusal bir ilişki yoktur. Psammom cisminin yerleşim yeri ve yaygınlığı, mitoz ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$).

Psammom cismi varlığının ve yerleşim yerinin, dejeneratif nekroz ile ilişkisini incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Psammom cismi varlığının ve yaygınlığının stromal kalsifikasyon varlığı ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

PC varlığının Vİ varlığı ile ilişkisi Tablo 10'da gösterilmiş olup Vİ istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0,001$). Ayrıca genç hastalarda PC varlığı ile Vİ oranı anlamlı bir artış göstermektedir ($p<0,001$) ancak ileri yaş hastalarda PC varlığı ile Vİ oranı artış gösterse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Tablo 7). Kapsülü olmayan ve parsiyel kapsülü olan vakalarda, PC varlığı ile Vİ oranı artış göstermekte ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemektedir ($p>0,05$). Tam kapsülle çevrili vakalarda ise anlamlı şekilde yüksek oranda Vİ izlenmektedir ($p<0,001$) (Tablo 8). T evrelerine göre değerlendirdiğimizde, sadece T1b ve T2 evre tümörlerde PC varlığı ile artan Vİ anlamlı ilişki göstermektedir ($p<0,05$) (Tablo 12). Veriler doğrusal ve tutarlı bir ilişki göstermemektedir.

Yerleşim yeri gruplarına göre tümörde Vİ sıklığı, tümör içi ve lenf nodu yerleşimli grupta, tümör içi, aynı lob parankim ve lenf nodu yerleşimli grupta ve yaygın psammom grubunda diğer gruplara göre anlamlı yüksektir ($p=0,032$). Vİ en az oranda PC'nin sadece tümör içinde izlendiği vakalarda gözlenmektedir (Tablo 13).

Tablo 7: Yaş gruplarına göre psammom cismi ile prognostik faktörlerin ilişkisi

		Genç yaş			İleri yaş		
		PC var	PC yok	p değeri	PC var	PC yok	p değeri
Cinsiyet	Kadın	74(%89,2)	109(%83,2)	0,319	10(%47,6)	49(%75,4)	0,035
	Erkek	9(%10,8)	22(%16,8)		11(%52,4)	16(%24,6)	
Bilateralite	Var	44(%53)	47(%35,9)	0,013	13(%61,9)	32(%49,2)	0,447
	Yok	39(%47)	84(%64,1)		8(%38,1)	33(%50,8)	
Kapsül	Var	21(%25,3)	89(%67,9)	<0,001	11(%52,4)	44(%68)	0,343
	Parsiyel	6(%7,2)	3(%2,3)		1(%4,8)	2(%3)	
	Yok	56(%67,5)	39(%29,8)		9(%42,9)	19(%29)	
Kapsül invazyonu	Yaygın	19(%70,4)	7(%7,5)	<0,001	6(%50)	4(%8,7)	0,006
	Minimal	7(%25,9)	40(%43)		3(%25)	16(%34,8)	
	Yok	1(%3,7)	46(%49,5)		3(%25)	26(%56,5)	
Parankim invazyonu	Var	79(%95,2)	57(%43,5)	<0,001	18(%85,7)	27(%41,5)	0,001
	Yok	4(%4,8)	74(%56,5)		3(%14,3)	38(%58,5)	
Vasküler invazyon	Var	19(%24,4)	8(%6,3)	<0,001	7(%33,3)	9(%14,5)	0,062
	Yok	59(%75,6)	120(%93,8)		14(%66,7)	53(%85,5)	

Psammom cismi varlığının Lİ ile ilişkisini incelediğimizde, PC bulunan vakalarda Lİ varlığı, PC bulunmayan vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0.001$) (Tablo 10). Ayrıca T evrelerinden, kapsül varlığından (parsiyel kapsül hariç) bağımsız olarak da PC ile Lİ anlamlı ilişki göstermektedir (Tablo 12 ve 8).

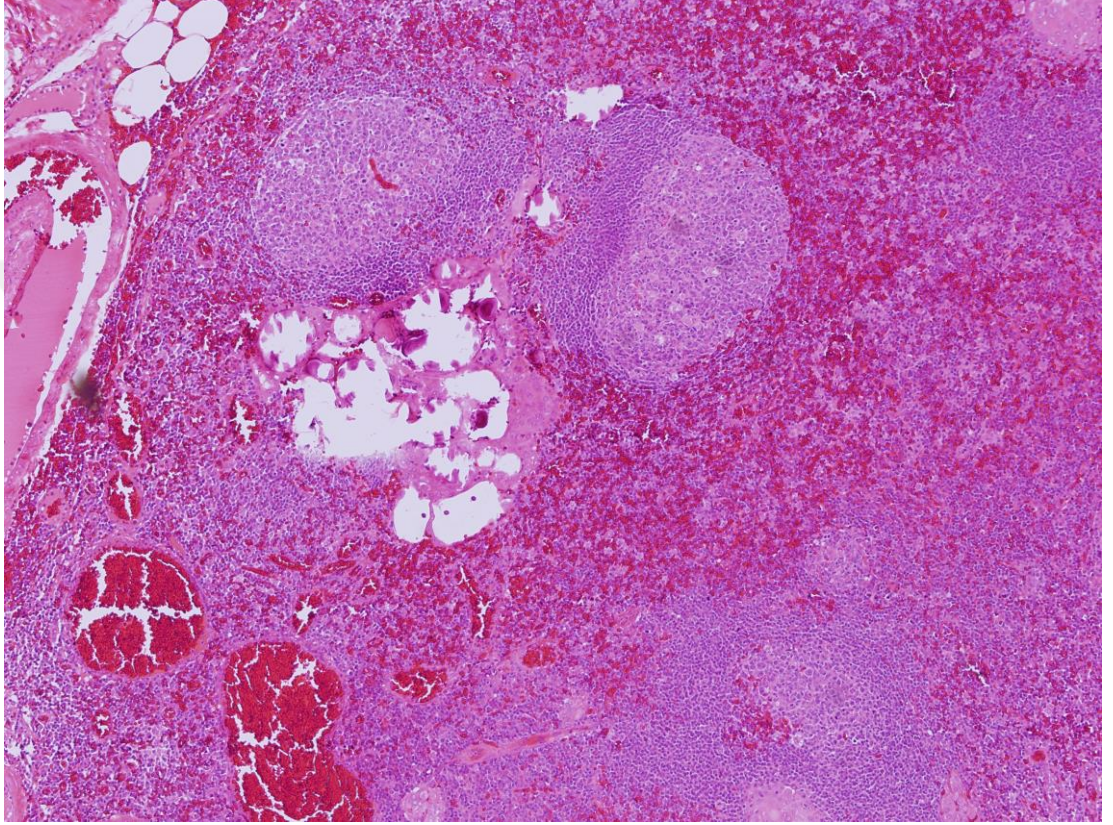
Psammom cisminin yerleşim yeri ve yaygınlığının değerlendirilmesinde de Lİ varlığı ile anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,001$). LN'de PC izlenen vakaların tamamında Lİ izlenmektedir. Lİ, sadece tümör içi PC olan vakalarda en az oranda (%28) gözlenmektedir (Tablo 13).

Tablo 8: Kapsül varlığına göre psammom cismi ile prognostik faktörlerin ilişkisi

Multifokalite			Parankim invazyonu		Vasküler invazyon		Lenfatik invazyon			
			Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var		
Kapsül	Var	PC Var	11(%34,4)	21(%65,6)	6(%18,8)	26(%81,3)	16(%53,3)	14(%46,7)	18(%56,3)	
		PC Yok	49(%36,8)	84(%63,2)	86(%64,7)	47(%35,3)	114(%89,1)	14(%10,9)	9(%6,8)	
	p değeri		0,955		<0,001		<0,001		<0,001	
	Parsiyel	PC Var	1(%14,3)	6(%85,7)	1(%14,3)	6(%85,7)	5(%71,4)	2(%28,6)	3(%42,9)	4(%57,1)
		PC Yok	3(%60)	2(%40)	3(%60)	2(%40)	5(%100)	0(%0)	5(%100)	0(%0)
	p değeri		0,222		0,222		0,47		0,081	
	Yok	PC Var	19(%29,2)	46(%70,8)	0(%0)	65(%100)	52(%83,9)	10(%16,1)	27(%41,5)	38(%58,5)
		PC Yok	29(%50)	29(%50)	23(%39,7)	35(%60,3)	54(%94,7)	3(%5,3)	53(%91,4)	5(%8,6)
	p değeri		0,03		<0,001		0,109		<0,001	

Psammom cismi LN metastazı varlığı ile anlamlı ilişki göstermektedir ($p<0.001$) (Tablo 10). PC yerleşim yeri ve yaygınlığını incelediğimizde de, PC'nin LN

yerleşimli olduğu gruplardaki vakaların tamamında (Şekil 5) LN metastazı mevcuttur. LN'de PC izlenmeyen gruplarda ise, karşı lob parankim yerleşimli grupta (%42,9), lenfatik yerleşimli ve aynı lob parankim yerleşimli gruba göre yüksek oranda lenf nodu metastazı izlenmektedir. Bu bulgular istatistiksel olarak PC'nin yerleşim yeri ve yaygınlığının LN metastazını etkilediğini göstermektedir ($p<0.001$) (Tablo 13).



Şekil 5: Lenf nodu içinde psammom cisimleri (H&E, x10)

Yaş gruplarına göre PC varlığının LN metastazına etkisini incelediğimizde, genç hastalarda, yaygın kapsül invazyonu, parankim invazyonu olan ve ETY olmayan vakalarda anlamlı ilişki bulunmaktadır. T evresinden, fokaliteden, Vİ'den, kapsül durumundan (parsiyel kapsül hariç) bağımsız olarak da PC, LN metastazı ile anlamlı ilişki göstermektedir (Tablo 9).

Tablo 9: Psammom cismi ile lenf nodu metastazı ilişkisi

		Lenf nodu metastazı				p değeri
		Var		Yok		
		PC var	PC yok	PC var	PC yok	
Yaş grupları	Genç	43(%51,8)	4(%3,1)	40(%48,2)	127(%96,9)	<0,001
	İleri yaş	6(%28,6)	2(%3,1)	15(%71,4)	63(%96,9)	0,002
T evreleri	T1a	11(%28,9)	1(%1,3)	27(%71,1)	78(%98,7)	<0,001
	T1b	21(%50)	3(%6,1)	21(%50)	46(%93,9)	<0,001
	T2	13(%76,5)	0(%0)	4(%23,5)	48(%100)	<0,001
	T3a	4(%57,1)	2(%10)	3(%42,9)	18(%90)	0,024
Multifokalite	Var	30(%41,1)	2(%1,7)	43(%58,9)	113(%98,3)	<0,001
	Yok	19(%61,3)	4(%4,9)	12(%38,7)	77(%95,1)	<0,001
Kapsül	Var	16(%50)	1(%0,8)	16(%50)	132(%99,2)	<0,001
	Parsiyel	3(%42,9)	1(%20)	4(%57,1)	4(%80)	0,576
	Yok	30(%46,2)	4(%6,9)	35(%53,8)	54(%95,1)	<0,001
Kapsül invazyonu	Yaygın	16(%64)	0(%0)	9(%36)	11(%100)	0,001
	Minimal	2(%20)	1(%1,8)	8(%80)	55(%98,2)	0,058
	Yok	1(%25)	1(%1,4)	3(%75)	71(%98,6)	0,103
Parankim invazyonu	Var	49(%50,5)	5(%6)	48(%49,5)	79(%94)	<0,001
	Yok	0(%0)	1(%0,9)	7(%100)	111(%99,1)	1,0
Vasküler invazyon	Var	19(%73,1)	2(%11,8)	7(%26,9)	15(%88,2)	<0,001
	Yok	27(%37)	4(%2,3)	46(%63)	169(%97,7)	<0,001
Mikroskopik ekstratiroidal yayılım	Var	6(%85,7)	1(%100)	1(%14,3)	0(%0)	1,0
	Yok	43(%44,3)	4(%2,1)	54(%55,7)	190(%97,9)	<0,001

Psammom cismi varlığının metastatik LN sayısı ile ilişkisini incelediğimizde PC bulunan hastaların metastatik LN sayısı ($2,49 \pm 4,51$), PC bulunmayan hastaların metastatik LN sayısından ($0,10 \pm 0,93$) anlamlı derecede yüksektir ($p<0,05$). Metastatik LN sayısı ile PC yerleşim yeri ve yaygınlığının karşılaştırmasında gruplar arasında belirgin fark gözlenmektedir ($p<0,001$). Grupların kendi arasında incelenmesinde, LN’de PC izlenmeyen gruplar arasında ve lenf nodunda PC izlenen gruplar arasında anlamlı farklılıklar yoktur. Tümör içi ve karşı lob parankim yerleşimli grup ile tümör içi ve LN yerleşimli grup arasında yapılan inceleme hariç, LN yerleşimli PC içeren gruplar ile LN yerleşimi olmayan PC grupları arasında yapılan kombinasyonlarda LN’de PC bulunması durumunda ortalama metastaz sayısı anlamlı artış göstermektedir ($p<0,05$)

Psammom cismi varlığının metastaz çapı ortalamasına göre ilişkisini incelediğimizde, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). PC yerleşim yeri ve yaygınlığı ile ilişkisi veri yetersizliği nedeniyle yapılamamıştır.

Psammom cismi varlığının mikrometastaz ve makrometastaz varlığına etkisini incelediğimizde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). PC yerleşim yeri ve yaygınlığının da, metastaz gruplarına göre istatistiksel anlamlı ilişkisi bulunmaktadır. Özellikle lenf nodu yerleşimli olan gruplarda diğer gruplara göre yüksek oranda makrometastaz izlenmektedir. Tümör içi ve lenfatik yerleşimli grupta makrometastaz oranı %100 olarak izlenmesi kafa karışıklığına yol açsa da bu grupta sadece 1 vaka bulunmaktadır.

Psammom cismi varlığı durumunda ENY izlenen metastatik LN oranı %20'den %32,7'ye çıksa da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). PC yerleşim yeri ve yaygınlığını ENY izlenen metastatik LN sayısına göre değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Psammom cismi varlığını metastatik LN lokalizasyonuna (santral ve lateral kompartman) göre değerlendirdiğimizde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). PC yerleşim yeri ve yaygınlığı açısından gruplar arası metastatik lenf nodu lokalizasyonuna göre yapılan incelemede, istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur ($p=0,025$). Sadece tümör içi yerleşimli grupta, karşı lob parankim yerleşimli grupta ve tümör içi-lenf nodu yerleşimli grupta vakaların tamamında santral kompartmanda metastaz vardır. Tümör içi ve aynı lob parankim yerleşimli grup, en yüksek oranda lateral kompartmana metastaz yapan gruptur. Ancak PC yaygınlığı ile doğrusal bir ilişki gözlenmemektedir.

Psammom cismi varlığının PNİ ile ilişkisini incelediğimizde, PC bulunan vakalarda PNİ varlığı, PC bulunmayan vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p=0,036$) (Tablo 10). T evresine göre değerlendirdiğimizde, tüm T evrelerinde PC varlığı ile PNİ oranı artış gösterse de (T1a'da %1,3'ten %2,6'ya, T1b'de %2'den %9,5'a, T2'de %0'dan %5,9'a, T3a'da %5'ten %14,3'e) istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmemektedir ($p>0,05$). PC yerleşim yeri ve yaygınlığı da, PNİ ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$).

Psammom cismi varlığının ETY ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,003$) (Tablo 10). T evrelerine göre PC varlığının ETY ile ilişkisini incelediğimizde T1a

(%0'dan %2,6'ya), T1b (%2'den %7,1'e) ve T2 (%0'dan %17,6'ya) evre tümörlerde PC varlığı ile mikroskopik ETY oranı artış göstermektedir. T3a tümörlerin hiçbirinde mikroskopik ETY yoktur.

Psammom cismi yerleşim yeri ve yaygınlığının, mikroskopik ETY ile ilişkisini incelediğimizde, tümör içi yerleşimli, tümör içi ve aynı lob parankim yerleşimli grupta ve tümör içi ve lenfatik içi yerleşimli grupta ETY gözlenmemektedir. En sık tümör içi ve lenf nodu yerleşimli grupta (%33,3) mikroskopik ETY gözlenmektedir. PC'nin karşı lob parankim ve lenf nodu yerleşimli olduğu gruplarda, olmadığı gruplara göre ETY açısından daha fazla orana sahip olması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,008$).

Psammom cismi varlığında, CS pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p=0,001$) (Tablo 10). PC yerleşim yeri ve yaygınlığı, cerrahi sınır durumu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$). Lenfatik invazyon varlığına göre PC'nin CS durumuna etkisini incelediğimizde, Lİ varlığında PC'nin CS durumu ile anlamlı ilişkisi olmadığı ($p>0,05$) gözlenirken, Lİ olmadığı durumlarda, PC varlığı ile CS pozitifliği anlamlı oranda artmaktadır ($p=0,028$). T evrelerine göre ise sadece T2 tümörlerde PC varlığı ile CS pozitifliği ilişkisi anlamlıdır ($p=0,016$).

Tablo 10: Psammom cismi ile prognostik faktörlerin ilişkisi

		Psammom Cismi		p değeri
		Var	Yok	
Yaş grupları	Genç	83(%79,8)	131(%66,8)	0,018
	İleri yaş	21(%20,2)	65(%33,2)	
Bilateralite	Var	57(%54,8)	79(%40,3)	0,016
	Yok	47(%45,2)	117(%59,7)	
Kapsül	Var	32(%30,8)	133(%67,9)	<0,001
	Parsiyel	7(%6,7)	5(%2,6)	
	Yok	65(%62,5)	58(%29,6)	
Kapsül invazyonu	Yaygın	25(%69,4)	11(%30,6)	<0,001
	Minimal	10(%15,2)	56(%84,8)	
	Yok	4(%5,3)	72(%94,7)	
Parankim invazyonu	Var	97(%93,3)	84(%42,9)	<0,001
	Yok	7(%6,7)	112(%57,1)	
Vasküler invazyon	Var	26(%60,5)	17(%39,5)	<0,001
	Yok	73(%29,7)	173(%70,3)	
Lenfatik invazyon	Var	60(%57,7)	14(%7,1)	<0,001
	Yok	44(%42,3)	182(%92,9)	
Perinöral invazyon	Var	7(%6,7)	3(%1,5)	0,036
	Yok	97(%93,3)	193(%98,5)	
Ekstratiroidal yayılım	Makroskopik	0(%0)	1(%0,5)	0,003
	Mikroskopik	7(%6,7)	1(%0,5)	
	Yok	97(%93,3)	194(%99)	
Cerrahi sınır	Pozitif	14(%13,5)	7(%3,6)	0,001
	İntakt	90(%86,5)	189(%96,4)	
Lenf nodu metastazı	Var	49(%47,1)	6(%3,1)	<0,001
	Yok	55(%52,9)	190(%96,9)	

Tablo 11: T evrelerine göre psammom cismi ile prognostik faktörlerin ilişkisi

T evresine göre		Bilateralite		Multifokalite		Kapsül				Kapsül invazyonu			
	PC	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Parsiyel	Var	Yok	Minimal	Yaygın		
T1a	Var	15(%39,5)	23(%60,5)	8(%21,1)	30(%78,9)	28(%73,7)	3(%7,9)	7(%18,4)	2(%20)	5(%50)	3(%30)		
	Yok	53(%67,1)	26(%32,9)	40(%50,6)	39(%49,4)	45(%57)	1(%1,3)	33(%41,8)	25(%71,4)	7(%20)	3(%8,6)		
	p değeri	0,008		0,004		0,011				0,008			
T1b	Var	21(%50)	21(%50)	17(%40,5)	25(%59,5)	32(%76,2)	3(%7,1)	7(%16,7)	1(%10)	3(%30)	6(%60)		
	Yok	32(%65,3)	17(%34,7)	19(%38,8)	30(%61,2)	9(%18,4)	3(%6,1)	37(%75,5)	18(%45)	19(%47,5)	3(%7,5)		
	p değeri	0,207		1,0		<0,001				0,001			
T2	Var	7(%41,2)	10(%58,8)	4(%23,5)	13(%76,5)	4(%23,5)	1(%5,9)	12(%70,6)	0(%0)	2(%15,4)	11(%84,6)		
	Yok	23(%47,9)	25(%52,1)	15(%31,3)	33(%68,8)	2(%4,2)	1(%2,1)	45(%93,8)	19(%41,3)	25(%54,3)	2(%4,3)		
	p değeri	0,845		0,758		0,024				<0,001			
T3a	Var	4(%57,1)	3(%42,9)	2(%28,6)	5(%71,4)	1(%14,3)	0(%0)	6(%85,7)	1(%16,7)	0(%0)	5(%83,3)		
	Yok	9(%45)	11(%55)	7(%35)	13(%65)	2(%10)	0(%0)	18(%90)	10(%55,6)	5(%27,8)	3(%16,7)		
	p değeri	0,678		1,0		1,0				0,021			

Tablo 12: T evrelerine göre psammom cismi ile prognostik faktörlerin ilişkisi devamı

T evresine göre	Parankim invazyonu		Vasküler invazyon		Lenfatik invazyon		Cerrahi sınır	
	PC	Yok	Var	Yok	Var	Yok	İntakt	Pozitif
T1a	Var	5(%13,2)	33(%86,8)	35(%94,6)	2(%5,4)	22(%57,9)	35(%92,1)	3(%7,9)
	Yok	46(%58,2)	33(%41,8)	78(%98,7)	1(%1,3)	77(%97,5)	76(%96,2)	3(%3,8)
	p değeri	<0,001		0,238		<0,001		0,388
T1b	Var	1(%2,4)	41(%97,6)	30(%76,9)	9(%23,1)	16(%38,1)	36(%85,7)	6(%14,3)
	Yok	26(%53,1)	23(%46,9)	46(%97,9)	1(%2,1)	44(%89,8)	47(%95,9)	2(%4,1)
	p değeri	<0,001		0,004		<0,001		0,137
T2	Var	0(%0)	17(%100)	6(%37,5)	10(%62,5)	5(%29,4)	14(%82,4)	3(%17,6)
	Yok	28(%58,3)	20(%41,7)	38(%84,4)	7(%15,6)	45(%93,8)	48(%100)	0(%0)
	p değeri	<0,001		0,001		<0,001		0,016
T3a	Var	1(%14,3)	6(%85,7)	2(%28,6)	5(%71,4)	1(%14,3)	5(%71,4)	2(%28,6)
	Yok	12(%60)	8(%40)	11(%57,9)	8(%42,1)	16(%80)	18(%90)	2(%10)
	p değeri	0,077		0,378		0,004		0,269

Tablo 13: Psammom cismi yerleşim yeri ve yaygınlığı ile prognostik faktörlerin ilişkisi

Psammom cismi yerleşim yeri ve yaygınlığı	YAYGIN PSAMMOM	TÜMÖR İÇİ + AYNI TARAF PARANKİM + LENF NODU	TÜMÖR İÇİ + AYNI TARAF PARANKİM	TÜMÖR İÇİ + LENFATİK	TÜMÖR İÇİ + LENF NODU	TÜMÖR + KARŞI TARAF PARANKİM	SADECE TÜMÖR İÇİ	p değeri
Bilateralite	Var	11(%84,6)	3(%21,4)	14(%60,9)	5(%62,5)	2(%22,2)	13(%52)	0,001
	Yok	2(%15,4)	11(%78,6)	9(%39,1)	3(%37,5)	7(%77,8)	12(%48)	
Vasküler invazyon	Var	5(%41,7)	5(%41,7)	5(%11,7)	3(%37,5)	4(%44,4)	1(%4,2)	0,032
	Yok	7(%58,3)	7(%58,3)	17(%77,3)	5(%62,5)	5(%55,6)	23(%95,8)	
Lenfatik invazyon	Var	13(%100)	14(%100)	10(%43,5)	3(%37,5)	9(%100)	7(%28)	<0,001
	Yok	0(%0)	0(%0)	13(%56,5)	5(%62,5)	0(%0)	18(%72)	
Lenf nodu metastazi	Var	13(%100)	14(%100)	6(%26,1)	1(%12,5)	9(%100)	3(%12)	<0,001
	Yok	0(%0)	0(%0)	17(%73,9)	7(%87,5)	0(%0)	22(%88)	

Psammom cismi varlığını uzak organ metastazı varlığına ve yerine göre değerlendirdiğimizde, vaka sayısı oldukça az olmakla birlikte, uzak metastaz varlığı ile PC varlığının ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamaktadır ($p>0,05$). Uzak metastaz olan 3 vakanın ikisinde PC izlenmektedir. Birinde PC sadece tümör içi yerleşimli, diğerinde tümör içi, aynı lob parankim ve lenf nodu yerleşimlidir.

Psammom cismi varlığının tümör dışı tiroid stroma özellikleri ile ilişkisini incelediğimizde, Graves, IgG4 ilişkili tiroidit ve granüloamatöz tiroidit olan vakaların hiçbirinde PC izlenmemektedir. KNST olan vakaların %34'ünde PC bulunmaktadır. Bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Psammom cismi varlığının ve yerleşim yerinin KLT varlığı ve şiddeti ile ilişkisini değerlendirdiğimizde, her ikisi de istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Psammom cismi varlığının FNH varlığı ile ilişkisinin incelenmesinde, PC bulunan vakalarda, FNH görülme oranı %58,7 iken, PC bulunmayan vakalarda FNH görülme oranı %82,7'dir. İstatistiksel olarak PC varlığında FNH, anlamlı olarak düşüktür ($p<0.001$). PC yerleşim yeri ve yaygınlığı ise FNH varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$). Sadece PC'nin LN yerleşimli olduğu gruplarda, FNH varlığı yüzdesel olarak LN yerleşimi olmayan gruplara göre yüksektir.

5. TARTIŞMA

Psammom cismi, PTK vakalarında sıklıkla gözlenen bir distrofik kalsifikasyon türü olup PTK alt tiplerinde prognostik faktörlerle ilişkisi net değildir. Bu konuda literatürde yapılan çalışmalar çoğunlukla klasik alt tip PTK vakalarından oluşmaktadır. Diğer alt tiplerin dahil edildiği çalışmalarda ise hasta sayısı oldukça azdır. Ayrıca 10 mm'den küçük tümörlerin ve birçok prognostik faktörün dahil edildiği ve farklı alt tiplerin araştırıldığı, geniş vaka sayılı patolojik çalışma bulunmamaktadır (8-10,71,85).

Çalışmamız ayrıca PC'nin yerleşim yerlerini, yaygınlığını ve tümörle ilişkisini araştırmaktadır. Yerleşim yeri ile ilgili olarak 2 çalışma sadece tümör içi, tümör dışı PC olmasını incelemiştir. Bu çalışmalar da klasik alt tip vakalar ile sınırlı inceleme yaparken, tüm vakalarda tiroid dokusunun tamamının patolojik tarafından incelenmesine dikkat etmemiştir (8,9). Çalışmamız ayrıntılı biçimde PC yaygınlığı ile ilgilenirken, mevcut çalışmalardan da farklı olarak PC varlığının daha geniş hasta grubu ve parametre ile ilişkisini irdelemektedir (8,9,85).

Lamartina ve arkadaşlarının geniş vaka sayılı çalışmasında, PTK'da kadın popülasyon baskınlığı (%78) izlenmiştir. Vaka serimizde de literatüre benzer şekilde kadın baskınlığı mevcut olup K:E oranı 4:1'dir. WHO verilerine göre her yaşta görülebilmekle birlikte ortalama yaş 48'dir (12,33). Literatüre benzer şekilde, vakalarımız 18-87 yaşları arasında olup, median yaş 47'dir. Hastaların %71,3'ü genç yaş, %28,7'si ileri yaş kategorisindedir.

Xu ve arkadaşlarının çalışmasında, en sık folliküler varyant (%58), devamında sırasıyla klasik alt tip (%26) ve uzun hücreli alt tip (%2,5), %12 oranında da mikrokarsinom izlenmiştir (107). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sırasıyla folliküler varyant, klasik alt tip, agresif alt tip komponenti içeren klasik alt tip ve uzun hücreli alt tip ön planda izlenmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün son verilerine göre PTK, yaklaşık 20-30 mm boyutlarında olmak üzere her boyutta gözlenebilmektedir (12). Nie ve arkadaşlarının çalışmasında da median tümör boyutu 15 mm (0,1-60 mm) olarak bildirilmiştir (108). Vakalarımızda benzer şekilde median tümör boyutu 14 mm (0,6-85)'dir. Kaliszewski ve arkadaşlarının çalışmasında, vakaların çoğunluğu (%84,9) T1 evresindedir (29). Muhtemel tiroid kanseri konusunda bilinçlenmenin artışı ve görüntüleme

yöntemlerinin tanındaki başarısı nedeniyle literatüre benzer şekilde, bizim vakalarımızın da çoğunluğu T1a (%39) ve T1b (%30,3) evresindedir (%69,3) (7).

Kaliszewski ve arkadaşlarının çalışmasında, %8 oranında bilateralite, %27,3 oranında multifokalite bildirilmiş olup bizim çalışmamızda, literatüre göre daha yüksek oranda bilateralite (%45,3) ve multifokalite (%62,7) izlenmektedir (29). Çalışmamızdaki tüm vakalara total tiroidektomi prosedürü uygulanması ve makroskopik örnekleme sayısının fazla olması sonuçlarımızın yüksek oranlar göstermesine neden olabilir.

Gubbiotti ve arkadaşlarının geniş vaka sayılı çalışmasında, kapsüllü vaka oranı %45,7 olarak bildirilmiş olup, bu vakaların %83,5'inde kapsül invazyonu izlenmiştir (9). Bizim çalışmamızda, vakalarımızın 165'i (%55) tam bir kapsül ile ve 12'si (%4) parsiyel kapsül ile sarılı olup, bunların 36'sı yaygın kapsül invazyonu, 66'sı ise minimal kapsül invazyonu göstermektedir. Vakalarımızda kapsül varlığı oranı literatüre göre yüksek olup, kapsül invazyonu daha az oranda izlenmektedir.

Parankim invazyonu mevcut çalışmalarda bildirilmemiş olup bizim vaka serimizde %60,3 oranındadır.

Mete ve arkadaşlarının geniş vaka sayılı folliküler kökenli tiroid tümörlerini incelediği çalışmasında, vakaların sadece %3'ünde Vİ bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise vakaların %14,4'ünde Vİ mevcuttur. Vİ incelememizi CAP protokolleri standartları kullanarak yapmakta ve immünohistokimya ile ispat ettiğimiz vakalarda bildirmekteyiz. Farklı sonuçlar elde etmemiz, Mete ve arkadaşlarının çalışmalarına folliküler karsinomları da dahil etmesi nedeniyle olabilir (109).

Gubbiotti ve arkadaşlarının çalışmasında %18,3 oranında Lİ bildirilmiştir (9). Vaka serimizde ise literatüre göre daha yüksek oranda (%24,7) Lİ mevcuttur. Bahsi geçen literatür çalışmalarının agresif alt tipleri dahil etmemesi istatistiksel farklılıkların oluşmasına sebep olabilir.

Perinöral invazyon oranları daha önce bildirilmemiş olup vaka serimizde 10 vakada (%3,3) mevcuttur.

Lamartina ve arkadaşlarının geniş vaka sayılı çalışmasında ETY hastaların %29'unda izlenirken, makroskopik ETY %2 oranında izlenmiştir (33). Verilerimiz literatüre

göre daha az oranda (%2,7) mikroskopik ETY içermekte olup sadece 1 vakada makroskopik ETY izlenmektedir.

Bai ve arkadaşlarının çalışmasında, cerrahi sınır pozitifliği %2,2 oranında gözlenmiştir (10). Bizim vaka serimizde ise 21 vakada (%7) tümör boyalı cerrahi sınırda devam etmektedir.

Lamartina ve arkadaşlarının çalışmasında vakaların %21'inde LN metastazı izlenmiştir, bunların %12'si santral kompartmanda, %9'u lateral kompartmandadır (33). Vaka serimizde de benzer şekilde 55 vakada (%18,3) metastatik LN mevcuttur. 33 tanesi (%11) santral kompartman, 17 tanesi (%5) lateral kompartman yerleşimlidir. Lamartina ve arkadaşlarının aynı çalışmasında %1,8 oranında uzak metastaz gözlenmiştir (33). Bizim vaka serimizde ise yalnızca 3 vakada (%1) uzak organ metastazı mevcuttur.

Gubbiotti ve arkadaşlarının çalışmasında %40 oranında lenfositik ve nonspesifik ayrımı belirtilmemiş kronik tiroidit bulgusu bildirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda ise 124 vakada (%41,3) KLT mevcut olup, 41 vakada (%13,6) KNST mevcuttur. KLT oranı literatüre benzer olmakla birlikte KNST oranı da dahil edildiğinde tiroidit zemini, vakalarımızda daha yüksek oranda gözlenmektedir.

PC ile çok karışan bir distrofik kalsifikasyon türü olan stromal kalsifikasyon, PTK vakalarında ultrasonografik incelemede genellikle makrokalsifikasyon görünümü oluştururken, %36 oranında da PC gibi mikrokalsifikasyon görünümü oluşturmaktadır (87). Bai ile arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTK vakalarının %47'sinde stromal kalsifikasyon izlenmiştir (10). Vaka serimizde ise %24,3 oranında stromal kalsifikasyon mevcuttur. Psammom cismi ile morfolojik farklılıklar da gösteren stromal kalsifikasyon, literatürde mevcut araştırmalarda genellikle ileri yaş ile ilişkilendirmiştir (10,29). Bizim vaka serimiz de literatüre benzer şekilde ileri yaş ile stromal kalsifikasyon ilişkisinin anlamlı olduğunu göstermektedir ($p<0,001$).

Psammom cisimleri, mevcut literatürde yapılan araştırmalarda oldukça farklı oranlarda bildirilmiştir. Pyo ve Bai'nin yaptıkları çalışmalarda, PTK vakalarında sırasıyla %54 ve %25 gibi farklı oranlarda PC varlığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise 104 vakada, %34,7 oranında PC izlenmektedir. Bu farklı veriler, muhtemel çalışma kapsam farklılıkları ile ilişkilidir (8,10).

Psammom cisminin PTK ile kuvvetli ilişkisini savunan Barnes ve arkadaşları tümör ilişkisiz PC olan hastaların %44'ünde karşı lobda tümör tespit etmiştir (70). Ancak çeşitli çalışmalarda da tiroid dokusunda nadir de olsa PC'nin tümörden bağımsız faktörlerle ilişkili olabildiğini, folliküler adenomlarda da görülebildiği bildirilmiştir (97,99). Bizim vaka serimizde PC içeren 104 vaka içerisinde 23 vakada (%22) tümörün karşı lobunda PC mevcut olup sadece 3'ü (%2,8) tümörle ilişkisizdir. Üç vakanın ikisi tek loba sınırlı, unifokal, agresif özellikler gösteren klasik alt tip tümör içerirken, birinde hafif KLT, diğerinde folliküler nodüler hastalık izlenmiştir. Diğer vakada PC, sadece benign folliküler adenom içinde gözlenmektedir. Tümörden bağımsız PC izlenen iki vakada, agresif alt tip komponenti içeren klasik alt tip morfolojisinde tümör gözleendiğinden, PC'nin ön planda tümörle ilişkili olduğunu ancak bu ilişkiyi mikroskopik olarak gösteremediğimizi düşünmekteyiz. Daha önceden birçok çalışmanın önerdiği gibi biz de tümörsüz tiroid dokusunda PC varlığında, tümör varlığı açısından tetikte olunmasını, benign lezyon ilişkisi gösterilmiş olsa da malignite açısından araştırılması gerektiğini savunuyoruz (58,70,96).

Bai ve arkadaşlarının 2009 yılında ve Gubbiotti ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptıkları çalışmalarda yaştan bağımsız olarak PC olan ve olmayan vakalar karşılaştırıldığında, kadın ve erkek cinsiyet açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (9,10). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kadın/erkek cinsiyet oranında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemektedir ($p>0.05$). Yalnızca ileri yaş popülasyonda, PC olan hastalarda olmayanlara göre erkek cinsiyet anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.05$).

Ferreira ve arkadaşlarının 48 vakada yaptığı çalışmada, PC varlığı ile genç yaş arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir ($p<0.05$) (37). Seröz over karsinomlarında da PTK ile benzer şekilde PC, genç yaş ile ilişkilendirilmiştir (5). Ancak Bai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PC ile yaş arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (10). Bizim çalışmamızda da genç yaş ile PC arasında anlamlı ilişki gözlenmektedir ($p<0.05$).

Gubbiotti ve arkadaşlarının çalışmasında, ekstrasitümöral PC olan hastalarda 55 yaş ve altı hastaların oranı %66,6 iken, 55 yaş üstü hasta oranı %34,4 bulunmuştur (9). Vaka serimizde de yaygın PC içeren grupların median yaşının diğer gruplara göre genç olması, yaygın PC içeren ve karşı lob parankimde PC izlenen vakaların

tamamının genç hastalardan oluşması, genç yaştan psammom cisimlerinin artan yayılımı üzerindeki anlamlı etkisini desteklemektedir ($p<0,05$).

Literatürdeki mevcut çalışmalar yüksek çoğunlukla klasik alt tip vakalar üzerinde yapılmıştır. Çalışmamız ise tüm alt tipleri dahil ederek PC'nin önemini incelemiştir. Ancak alt tipleri ayrıca değerlendirmek amacıyla oransal olarak PC içeren hasta sayısı daha fazla olan klasik alt tip, agresif alt tip komponenti içeren klasik alt tip ve uzun hücreli alt tip vakalarında da PC'nin bazı prognostik faktörlerle ilişkisi incelenmiştir.

Pyo ve arkadaşlarının çalışmasında, PC ile multifokalite ve lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$) (8). Gubbiotti ve arkadaşlarının çalışmasında, ekstrasitümöral PC olan ve olmayan vakalar karşılaştırıldığında, kapsül varlığı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir, ancak bu çalışma, sadece ekstrasitümöral PC varlığını karşılaştırmıştır (9). Ferreira ve arkadaşlarının çalışmasında, Lİ ve Vİ ayrıca belirtilmemiş olup PC ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (37). Vaka serimizde de literatüre benzer şekilde, klasik alt tip morfolojide, PC içeren vakalarda, PC olmayan vakalara göre bilateralite oranı (%33,3'den %65,7'ye), multifokalite oranı (%60,6'dan %88,6'ya), kapsülsüz (%45,5'ten %60'a) ve parsiyel kapsüllü vaka oranı (%0'dan %11,4'e), parankim invazyonu oranı (%57,6'dan %85,7), Lİ oranı (%12,1'den %42,9'a) ve LN metastazı oranı (%3'ten %34,3'e) anlamlı artış göstermektedir ($p<0,05$). Bu veriler literatüre benzer şekilde klasik alt tip vakalarda PC'nin agresif biyolojik davranış ile ilgili prognostik faktörlerle anlamlı ilişkisini desteklemektedir (8).

Gubbiotti ve Ferreira'nın arkadaşları ile yaptığı çalışmalarda, PC olan ve olmayan vakalar karşılaştırıldığında, kapsül invazyonu ve ETY açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (9,37). Pyo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, PC ile ETY arasında anlamlı ilişki izlenmiştir ($p<0,05$) (8). Klasik alt tip vaka serimizde, PC olan vakalarda olmayanlara göre yaygın kapsül invazyonu, Vİ, ETY ve CS pozitifliği oranı artış gösterse de istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Bulgularımız genel olarak literatüre benzerlik göstermektedir.

Bai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PC varlığı, mikroskopik metastaz ile anlamlı ilişki göstermezken makroskopik metastaz ile anlamlı ilişki göstermiştir ($p<0,05$) (10). Gubbiotti ve arkadaşlarının çalışmasında, PC olan ve olmayan vakalar

karşılaştırıldığında, ENY açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$) (9). Çalışmamızda ise PC olan vakalarda, PC olmayan vakalara göre makrometastaz oranı ve ENY oranı azalma gösterirken istatistiksel olarak bu bulgu anlamlı değildir ($p>0,05$).

Agresif alt tip komponenti içeren klasik alt tip vakalarda, PC ile prognostik faktörlerin ilişkisi daha önce ayrıca araştırılmamıştır. Bu vaka serimizde, PC olan hastalarda, PC olmayan hastalara göre kapsül invazyonu oranı (%0'dan %63,6'ya), Vİ oranı (%0'dan %26,5'a), Lİ oranı (%7,1'dan %64,9'ya), LN metastazı oranı (%7,1'dan %56,8'ya) anlamlı artış göstermektedir ($p<0,05$). Diğer prognostik faktörlerle ilişkisi ise anlamlı değildir.

Uzun hücreli alt tip vakalarda, klasik alt tip dışı diğer PTK'lar gibi mevcut literatürde PC'nin prognostik anlamı araştırılmamıştır. Bu vaka serimizde PC olan hastalarda, PC olmayan hastalara göre sadece Lİ oranı (%20'den %75'e) anlamlı artış göstermektedir ($p<0,05$). Diğer prognostik faktörlerle ilişkisi anlamlı değildir.

Agresif alt tip komponenti içeren vakalarda, klasik alt tip vakalardan farklı olarak Vİ ve kapsül invazyonu ile ilişki gösterilse de, PC'nin bilateralite, multifokalite, kapsül varlığı ve parankim invazyonu ile faktörlerle ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. Uzun hücreli alt tip vakalarda da PC ile sadece Lİ varlığı anlamlı ilişki göstermektedir. Bu sonuçlar morfolojide agresif komponent artışı ile PC'nin agresif etki ile ilgili prognostik faktörlerle ilişkisinin azaldığını, ayrıca uzun hücreli alt tip vakalarda PC'nin prognostik öneme sahip birçok faktörle ilişkili olmadığını göstermektedir. Bu çalışma özellikle alt tipin, PC'nin etkisini incelemek açısından önemli bir değişken olduğunu göstermektedir.

Bai ve Ferreira'nın arkadaşları ile yaptıkları çalışmalarda, PC varlığı ile tümör boyutu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (10,37). Ancak Pyo ve arkadaşlarının klasik alt tip 258 vakada yaptıkları çalışmada, 10 mm'den büyük tümörlerde, anlamlı şekilde daha fazla PC varlığı gözlenmiştir (8). Yine Li ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı araştırmada, ultrasonografik tümör ilişkili kalsifikasyon varlığı tümör boyutu ve T evresi ile anlamlı ilişki göstermiştir ($p<0,001$) (34). Vaka serimizde ise PC varlığı ve tümör boyutu arasında anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$). Aynı şekilde artan T evresi ile PC varlığının artışı ilişkisi anlamlı değildir ($p>0,05$). Tümör boyutu ve PC ilişkisi, literatürde yer alan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda uyumsuzluklar

gösterdiğinden daha geniş gruplarda tekrar değerlendirilmeye ihtiyaç duymaktadır. PC yerleşim yerinin ve yaygınlığının tümör boyutu ile ilişkisi literatürde incelenmemiş olup, bizim çalışmamızda anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0.05$).

PC ile tümör bilateralitesi arasındaki ilişki mevcut literatürde incelenmemiştir. Muhtemel sebep, birçoğunda total tiroidektomi yapılmış olmasına dikkat edilmemesi olabilir. Bizim çalışmamızda, özellikle genç yaşlarda, T1a tümörlerde olmak üzere PC bulunan vakalarda, PC bulunmayan vakalara göre bilateralite istatistiksel olarak anlamlı artış göstermektedir ($p<0.05$). Özellikle kötü prognoz göstermeyen vaka gruplarında, PC'nin bilateralite ile artan ilişki göstermesi dikkat çekicidir. PC yerleşim yeri ve yaygınlığının, tümör bilateralitesi ile ilişkisini incelediğimizde, karşı lob parankimde PC izlenen gruplarda diğer gruplara göre, bilateralite oranı anlamlı yüksektir ($p<0.05$). Bu veriler, karşı lob parankimde PC varlığında o lobun dikkatli incelenmesi gerektiğini göstermekte ve bilateralite oranı artışına dair uyarıcı olmaktadır.

Li ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı araştırmada, ultrasonografik tümör ilişkili kalsifikasyon varlığında multifokalite ile anlamlı ilişki gösterilmiştir ($p<0,001$) (34). Pyo ve arkadaşlarının çalışmasında da literatüre benzer şekilde PC varlığı ile multifokalite anlamlı ilişki göstermiştir (8). Gubbiotti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ekstrasitümöral PC olan ve ekstrasitümöral PC olmayan vakalar karşılaştırıldığında, multifokalite ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (9). Bizim vakalarımızda ise PC varlığı ve yaygınlığı, multifokalite ile anlamlı ilişki göstermemektedir. Bu farklılık, farklı alt tiplerdeki vakaları çalışmamıza dahil etmemiz nedeniyle olup, T1a evresinde, klasik alt tip tümörlerde veya kapsülsüz tümörlerde literatüre benzer şekilde PC ile multifokalite arasında anlamlı ilişki izlenmektedir ($p<0,05$).

Gubbiotti ve arkadaşlarının çalışmasında, ekstrasitümöral PC olan ve olmayan vakalar karşılaştırıldığında, kapsül varlığı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (9). Bizim çalışmamızda ise, PC bulunan vakalarda tam kapsül ile çevrili olmayan tümörlerin oranı, PC içermeyen vakalara göre anlamlı yüksektir ($p<0.001$). Bulgularımız literatürle muhtemel kapsam farklılıkları (alt tip, boyut gibi) nedeniyle uyuşmamaktadır. Ancak T3a evre tümörlerde ve ileri yaş hastalarda PC ile kapsül varlığı arasında anlamlı ilişki gözlenmemektedir ($p>0,05$).

Gubbiotti ve arkadaşlarının 584 vakada ve Ferreira ve arkadaşlarının ise 48 vakada yaptığı çalışmalarda, PC olan ve olmayan vakalar karşılaştırıldığında, kapsül invazyonu açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (9,37). Bizim çalışmamızda ise genç-ileri yaş grupları ve tüm T evre gruplarında PC varlığı ile kapsül invazyonu arasında anlamlı ilişki gözlenmektedir. Ancak PC yerleşim yeri ve yaygınlığı, kapsül invazyonu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$). Literatürdeki çalışmalarda, PC varlığı ile kapsül invazyonunun anlamlı ilişkisinin gösterilememesi, minimal kapsül invazyonunun ve diğer alt tiplerin ayrıca değerlendirilmemesi nedeni ile olabilir.

Literatürde parankim invazyonu ile PC arasındaki ilişki araştırılmamış olup, bizim çalışmamızda T3a evresi hariç T evresinden, parsiyel kapsül hariç kapsül varlığından ve yaş gruplarından bağımsız, PC varlığı ile parankim invazyonu anlamlı ilişki göstermektedir. Ancak PC yerleşim yeri ve yaygınlığı ile parankim invazyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Bai ve arkadaşlarının 181 vakada, sadece 10 mm'den büyük tümöre sahip PTK'larda yaptığı çalışmada, PC ile stromal kalsifikasyon varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (10). Psammom cismi ile dejeneratif nekroz ve mitoz arasındaki ilişki ise daha önce literatürde incelenmemiştir. Çalışmamızda, PC'nin varlığı ve yaygınlığının artan mitoz, dejeneratif nekroz ve stromal kalsifikasyon ile ilişkisi izlenmemiştir ($p>0,05$).

Ferreira ve arkadaşlarının çalışmasında, PC ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (37). Bizim çalışmamızda PC bulunan hastalarda Vİ varlığı, PC bulunmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermektedir ($p<0,001$). Ancak ileri yaş hastalarda ve tam kapsülle çevrili olmayan tümöre sahip vakalarda, PC ile Vİ ilişkisi anlamlı değildir. Psammom cismi yerleşim yeri ve yaygınlığının Vİ ile ilişkisi önceki literatür çalışmalarında incelenmemiştir. Bizim çalışmamızda, tümörde Vİ varlığı, PC'nin sadece tümör içinde olduğu vakalarda en az oranda izlenmektedir. Tümör içi ve lenf nodu yerleşimli, tümör içi, aynı lob parankim ve lenf nodu yerleşimli ve yaygın psammom gruplarında diğer gruplara göre Vİ anlamlı artış göstermektedir ($p<0,05$). Bu veriler özellikle LN'da PC izlenmesinin, Vİ varlığı açısından uyarıcı olması gerektiğini göstermektedir.

Gubbiotti ve arkadaşlarının çalışmasında PC olan vakalarda (%31,8) PC olmayan vakalara göre (%6,6) daha yüksek oranda lenfatik invazyon izlenmiştir. Aynı çalışmada, D2-40 immünohistokimyası ile ekstratümöral PC'lerinin aslında lenfatik yerleşimli oldukları gösterilmiştir (9). Bizim çalışmamızda, literatüre benzer şekilde T evresinden, parsiyel kapsül varlığı hariç kapsül varlığından bağımsız olarak, PC varlığı ile Lİ anlamlı ilişki göstermektedir. Benzer şekilde PC yerleşim yeri ve yaygınlığı da Lİ ile anlamlı ilişki göstermekte olup LN yerleşimli PC izlenen tüm hastalarda Lİ mevcuttur ($p<0,001$).

Psammom cismi ile PNI ilişkisi daha önce literatürde incelenmemiş olup, bizim çalışmamızda PC varlığında PNI oranı anlamlı artış göstermektedir ($p<0,05$). Ancak PC yerleşim yeri ve yaygınlığının PNI ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Literatürdeki birçok çalışmada, PC veya tümör ilişkili kalsifikasyon ile ETY arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (8,10,34). Ayrıca Pyo ve arkadaşları tümör dışı PC içeren vakalarda, tümör içi PC içeren vakalara göre ETY'yi anlamlı yüksek bulmuştur ($p<0,05$) (8). Ancak Gubbiotti ve arkadaşlarının ve Ferreira ve arkadaşlarının çalışmasında, PC olan ve olmayan vakalar karşılaştırıldığında ETY açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (9,37). Bizim vaka serimizde ise, mikroskopik ETY ile PC varlığının ilişkisini incelediğimizde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmektedir ($p<0,05$). Ayrıca tümör içi ve lenf nodu yerleşimli grupta, en sık oranda (%33,3) mikroskopik ETY gözlenmekte ve PC'nin karşı lob parankim ve lenf nodu yerleşimli olduğu gruplarda, olmadığı gruplara göre ETY anlamlı artış göstermektedir ($p<0,05$). Bu veriler literatüre benzer şekilde PC yaygınlığının ETY ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak PC bulunmayan 1 vakada makroskopik ETY gözlenirken, PC içeren vakalarımızın hiçbirinde makroskopik invazyon gözlenmediği için makroskopik ETY ile PC ilişkisini kendi vaka serimizde değerlendirmek mümkün olmamıştır.

PC varlığı ve yerleşim yeri ile CS pozitifliği oranı literatürdeki mevcut çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Vaka serimizde özellikle Lİ olmayan hastalarda olmak üzere PC olan hastalarda CS pozitifliği oranı anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,05$). PC yerleşim yeri ve yaygınlığı ise CS pozitifliği ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$).

Lenf nodu metastazı, güncel evrelemede özellikle ileri yaş hastalarda ciddi öneme sahiptir (29). Barnes ve arkadaşlarının çalışmasında, PC içeren hastaların %61'inde LN metastazı izlendiği bildirilmiştir (70). Pyo ve Liu'nun arkadaşları ile yaptıkları çalışmalarda, PC'nin LN metastazı için önemli bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (8,85). Pyo ve arkadaşlarının yaptığı 258 vakalı çalışmada da, PC varlığı ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$) (8). Benzer şekilde, Li ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı araştırmada da tümör ilişkili kalsifikasyon varlığı, LN metastazı varlığı ile anlamlı ilişki göstermiştir ($p<0,001$) (34). Gubbiotti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tümör dışı PC olan hastalarda sadece genç yaş, 10 mm'den büyük tümörler veya kapsülün olmaması ile LN metastazı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Tümör dışı PC olan ve olmayan her iki vaka grubunda da Lİ ile LN metastazı oranında anlamlı artışı göstermiştir ($p<0,001$) (9).

Bizim çalışmamızda, benzer şekilde PC varlığının LN metastazı varlığı ile anlamlı ilişkisi izlenmektedir ($p<0.001$). Ayrıca PC varlığı, genç ve yaşlı hasta gruplarından, T evre gruplarından, multifokaliteden, Vİ'den, parsiyel kapsül hariç kapsül durumundan bağımsız olarak LN metastazı ile anlamlı ilişki göstermektedir.

Bu veriler, PC'nin LN metastazı açısından önemli bir belirleyici olduğunu desteklemekte, birçok prognostik faktörden bağımsız olarak LN metastazını etkilediğini göstermektedir.

Gubbiotti ve arkadaşlarının çalışmasında, LN metastazı olan vakalarda, LN metastazı olmayan vakalara göre ekstrasitümöral PC varlığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Aynı çalışmada, LN metastazı olan ve ekstrasitümöral PC olan vakalarda, olmayanlara kıyasla Lİ da anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (9). Çalışmamızda, PC'nin LN yerleşimli olduğu gruplarda, vakaların tamamında LN metastazı mevcuttur. LN'de PC izlenmeyen gruplarda ise karşı lob parankim yerleşimli grupta (%42,9), diğer gruplara göre daha yüksek oranda metastatik LN varlığı izlenmektedir. Bu bulgular literatüre benzer şekilde PC'nin yerleşim yeri ve yaygınlığının LN metastazını etkilediğini göstermektedir ($p<0.001$).

Li ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı araştırma, özellikle tümör ilişkili kalsifikasyon varlığının metastatik LN sayısı ile anlamlı ilişkisini göstermiştir ($p<0,001$) (34). Bizim çalışmamızda da PC varlığı ile metastatik lenf nodu sayısı artış göstermektedir ($p<0,05$). Aynı şekilde metastatik LN sayısı ile PC yerleşim yeri

ve yaygınlığının karşılaştırılmasında, özellikle LN'de ve karşı lob parankimde PC bulunması durumunda ortalama metastatik LN sayısı anlamlı artış göstermektedir ($p<0.001$).

Bai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PC varlığı, makroskopik LN metastazı ile anlamlı ilişki göstermiştir (10). Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak PC varlığının, hem metastaz çapı ortalamasına göre hem de mikrometastaz ve makrometastaz varlığına göre etkisini incelediğimizde anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). PC yerleşim yeri ve yaygınlığının metastaz çapı ile ilişkisi mevcut literatürde incelenmemiş olup, özellikle lenf nodu yerleşimli olan gruplarda, diğer gruplara göre makrometastaz daha yüksek orandadır.

Gubbiotti ve arkadaşlarının çalışmasında, LN metastazı olan vakalarda, PC olan ve olmayan vakalar karşılaştırıldığında, ENY açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$) (9). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde PC varlığı durumunda ENY oranı artış gösterse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Nie ve arkadaşlarının çalışması, PC ile lateral kompartmanda LN metastazı varlığı arasında anlamlı ilişki gösterememiştir ($p>0.05$) (108). Bu çalışma dışında, PC ile LN metastazı lokalizasyonu ilişkisini inceleyen çalışma gözlenmemiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde PC varlığı, metastatik LN lokalizasyonu (santral ve lateral kompartman) ile anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0.05$).

Carcangiu ve arkadaşlarının 241 vakada yaptığı çalışmada PC bulunan hastalarda akciğer metastazı insidansı daha yüksek izlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (31). Kalizevski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 55 yaş altı vakalarda uzak metastaz gözlenmezken, 55 yaş üstü vakaların %3,6'sında uzak metastaz gözlenmiştir (29). Çalışmamızda genç yaş grubunda sadece 1 hastada uzak metastaz izlenirken, ileri yaş grubunda 2 hastada (%2,3) uzak metastaz mevcuttur. Sadece 3 hastada uzak metastaz olması nedeniyle istatistiksel olarak güvenilir yorum yapmak mümkün değildir.

Gubbiotti ve arkadaşlarının çalışmasında, ekstrasitümöral PC olan ve olmayan vakalar karşılaştırıldığında, kronik tiroidit açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (9). Bizim vaka serimizde de KLT varlığı ve şiddeti, KNST ve diğer stroma özellikleri ile PC arasında anlamlı ilişki gözlenmemektedir ($p>0.05$).

Literatürde nadir vakalarda benign folliküler adenomlarda PC izlenmesi dışında FNH ve PC ilişkisi incelenmemiştir (70,97,99). Çalışmamızda PC olan hastalarda anlamlı şekilde daha az oranda FNH izlenmektedir ($p<0.001$). PC yerleşim yeri ve yaygınlığı ise FNH varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$). Bu verilerle, PC olan vakalarda bir nodülün benign olmamasının, daha olası olduğu yorumu yapılabilir.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda literatürde daha önce incelenmeyen PC yaygınlığının histopatolojik veriler ile ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan çalışmalardan farklı olarak PC varlığının daha geniş hasta grubu ve parametre ile ilişkisini irdelemiştir.
2. Psammom cismi, PTK vakalarında yüksek sıklıkla gözlenmekte olup vaka serimizin %34,7'sinde PC izlenmiştir.
3. Psammom cismi ön planda genç yaş ile ilişkilidir. Genç hastalarda erkek popülasyonda baskın gözlenmektedir.
4. Stromal kalsifikasyon, PC'den sadece morfolojik olarak değil, hasta popülasyonu olarak da farklılık göstermektedir, ileri yaşta anlamlı şekilde artmaktadır.
5. Psammom cismi varlığı ile bilateralite, PNİ, CS pozitifliği ve artmış metastatik lenf nodu sayısı arasındaki ilişki ilk defa bu çalışmada gösterilmiştir. Özellikle genç hastalarda veya T1a tümörlerde PC ile bilateralitenin anlamlı ilişkisi gösterilmiştir.
6. Psammom cismi varlığı ile multifokalite ilişkisi literatüre benzer şekilde sadece T1a, klasik alt tip veya kapsülsüz tümörlerde anlamlı sonuç vermiştir. Diğer alt tiplerde PC ile multifokalitenin anlamlı ilişkisi bulunamamıştır.
7. Klasik alt tip vakalarda PC varlığı bilateralite, multifokalite, kapsül olmaması, parankim invazyonu, Lİ ve LN metastazı ile anlamlı ilişki göstermiştir. Literatüre benzer şekilde bulgular PC'nin agresif davranışla ilgili prognostik faktörlerle ilişkisini desteklemektedir.
8. Uzun hücreli alt tip vakalarda PC, lenfatik invazyon hariç agresif davranış ile ilgili prognostik parametreler ile ilişkili değildir.
9. Psammom cismi varlığı, yaş grupları (AJCC) ve T evrelerinden bağımsız olarak kapsül invazyonu ile anlamlı ilişki göstermiştir.
10. Psammom cismi varlığı, T evresi ve kapsülden bağımsız olarak lenfatik yayılım ile anlamlı ilişki göstermiştir.
11. Lenf nodunda ve/veya karşı lobda PC izlenmesi durumunda, Vİ, Lİ, bilateralite, ETY, LN metastazı ve metastatik lenf nodu sayısı anlamlı artış göstermiştir.

12. Psammom cismi yaştan, T evresinden, fokaliteden, Vİ'dan ve kapsül varlığından bağımsız olarak lenf nodu metastazı ile anlamlı ilişki göstermiştir.



7. ÖNERİLER

1. Psammom cismi tiroidektomi materyallerinde yüksek sıklıkla PTK ile ilişkili olup tümörden bağımsız PC varlığı durumunda gerekirse makroskopik incelemeye kadar, geriye dönük malignite araştırması yapılmalıdır.
2. Agresif morfoloji göstermeyen PTK'larda, PC kötü prognoz göstergeleri ile ilişkili olup ileride klinik yaklaşımı değiştirebilir. Özenle araştırılmalı ve gerekli klinik yaklaşımın sağlanabilmesi için patoloji raporunda belirtilmelidir.
3. Psammom cisminin gözlenmesi durumunda, lenfatik, aynı lob parankim, karşı lob parankim ve lenf nodları PC yerleşim yeri ve yaygınlığı açısından incelenmelidir.
4. Karşı lob parankim veya lenf nodu yerleşimli PC varlığında diğer agresif prognoz göstergeleri aranmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Erwin Payr AM. Über wahre laterale Nebenkropfe; pathologisch-anatomische und klinische Beiträge. 1906;85:535–76.
2. Nakasu S, Fukami T, Jito J, Nozaki K. Recurrence and regrowth of benign meningiomas. *Brain Tumor Pathol.* 2009 Oct 27;26(2):69–72.
3. Backer-Grøndahl T, Moen BH, Sundstrøm SH, Torp SH. Histopathology and prognosis in human meningiomas. *APMIS.* 2014 Sep;122(9):856–66.
4. Gilks CB, Bell DA, Scully RE. Serous Psammocarcinoma of the Ovary and Peritoneum. *International Journal of Gynecological Pathology.* 1990 Apr;9(2):110–21.
5. Aure JChr, Høeg K, Kolstad P. Psammoma bodies in serous carcinoma of the ovary. *Am J Obstet Gynecol.* 1971 Jan;109(1):113–8.
6. Motohara T, Tashiro H, Miyahara Y, Sakaguchi I, Ohtake H, Katabuchi H. Long-term oncological outcomes of ovarian serous carcinomas with psammoma bodies: A novel insight into the molecular pathogenesis of ovarian epithelial carcinoma. *Cancer Sci.* 2010 Mar 10;101(6):1550–6.
7. Giordano GT a. TJ. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, in Thyroid Gland. In: M. John R. Goldblum LWLMJKMMJLMM, editor. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.* 11th ed. 2018. p. 278–342.
8. Pyo JS, Kang G, Kim DH, Park C, Kim JH, Sohn JH. The Prognostic Relevance of Psammoma Bodies and Ultrasonographic Intratumoral Calcifications in Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Surg.* 2013 Oct 29;37(10):2330–5.
9. Gubbiotti M, Baloch Z, Montone K, Livolsi V. Non-tumoral Psammoma Bodies Correlate With Adverse Histology in Classic Type Papillary Thyroid Carcinoma. *Archives of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery.* 2022;6(1).
10. Bai Y, Zhou G, Nakamura M, Ozaki T, Mori I, Taniguchi E, et al. Survival impact of psammoma body, stromal calcification, and bone formation in papillary thyroid carcinoma. *Modern Pathology.* 2009 Jul;22(7):887–94.
11. Anirban Maitra. Endocrine System. In: Vinay Kumar AA, editor. *Robbins Basic Pathology.* 9th ed. 2014. p. 721–35.
12. Rosai J., Albores Saavedra J., Ascoli S., Baloch Z. W. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed. Ricardo V. Lloyd, Robert Y., editors. 2017. 81–91 p.
13. Tamimi DM. The Association Between Chronic Lymphocytic Thyroiditis and Thyroid Tumors. *Int J Surg Pathol.* 2002 Apr 27;10(2):141–6.
14. Nikiforova MN, Caudill CM, Biddinger P, Nikiforov YE. Prevalence of RET/PTC Rearrangements in Hashimoto's Thyroiditis and Papillary Thyroid Carcinomas. *Int J Surg Pathol.* 2002 Jan 16;10(1):15–22.
15. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinology and Metabolism.* 2022 Oct 31;37(5):703–18.

16. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022 Mar 14;33(1):27–63.
17. Fagin JA, Wells SA. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2016 Sep 15;375(11):1054–67.
18. Michael Rivera MDRMTMD, 2 SPMD, 3 ASMD, 3 JPSMD, and RAGMD. Encapsulated Papillary Thyroid Carcinoma: A Clinico-Pathologic Study of 106 Cases with Emphasis on Its Morphologic Subtypes (Histologic Growth Pattern). *THYROID.* 2009;19(2).
19. Gücer H, Kefeli M, Mete Ö, Kıran T. *Patolojide Tuzaklar.* 1st ed. Dervişoğlu S, editor. Vol. 1. 2022. 671–774 p.
20. Liu J, Singh B, Tallini G, Carlson DL, Katabi N, Shaha A, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2006 Sep 15;107(6):1255–64.
21. Jalisi S, Ainsworth T, LaValley M. Prognostic Outcomes of Tall Cell Variant Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *J Thyroid Res.* 2010;2010:1–4.
22. Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, Steward DL, Fidler JP, Giordano TJ, et al. Correlation Between Genetic Alterations and Microscopic Features, Clinical Manifestations, and Prognostic Characteristics of Thyroid Papillary Carcinomas. *American Journal of Surgical Pathology.* 2006 Feb;30(2):216–22.
23. Collini P, Mattavelli F, Pellegrinelli A, Barisella M, Ferrari A, Massimino M. Papillary Carcinoma of the Thyroid Gland of Childhood and Adolescence: Morphologic Subtypes, Biologic Behavior and Prognosis. *American Journal of Surgical Pathology.* 2006 Nov;30(11):1420–6.
24. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck.* 2011 Jul;33(7):1052–9.
25. Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC, Eskander A, Campbell MJ, Aniss A, et al. An International Multi-Institutional Validation of Age 55 Years as a Cutoff for Risk Stratification in the AJCC/UICC Staging System for Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Mar;26(3):373–80.
26. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Higher Serum Thyroid Stimulating Hormone Level in Thyroid Nodule Patients Is Associated with Greater Risks of Differentiated Thyroid Cancer and Advanced Tumor Stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar 1;93(3):809–14.
27. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum Thyrotropin Concentration as a Novel Predictor of Malignancy in Thyroid Nodules Investigated by Fine-Needle Aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov 1;91(11):4295–301.
28. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Jan;26(1):1–133.

29. Kaliszewski K, Diakowska D, Nowak Ł, Wojtczak B, Rudnicki J. The age threshold of the 8th edition AJCC classification is useful for indicating patients with aggressive papillary thyroid cancer in clinical practice. *BMC Cancer*. 2020 Dec 30;20(1):1166.
30. Zubair W, Baloch VAL. Thyroid and parathyroid. In: Stacey E. Mills, editor. *Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 6th ed. 2015. p. 539–97.
31. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer*. 1985 Feb 15;55(4):805–28.
32. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid*. 2017 Jun;27(6):751–6.
33. Lamartina L, Grani G, Arvat E, Nervo A, Zatelli MC, Rossi R, et al. 8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: what to expect (ITCO#2). *Endocr Relat Cancer*. 2018 Mar;25(3):L7–11.
34. Li C, Zhou L, Dionigi G, Li F, Zhao Y, Sun H. The Association Between Tumor Tissue Calcification, Obesity, and Thyroid Cancer Invasiveness In A Cohort Study. *Endocrine Practice*. 2020 Aug;26(8):830–9.
35. Peng Q, Zhang Q, Chen S, Niu C. Petal-Like Calcifications in Thyroid Nodules on Ultrasonography: A Rare Morphologic Characteristic of Calcification Associated With Aggressive Biological Behavior. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 May 22;11.
36. Ferreira LB, Tavares C, Pestana A, Pereira CL, Eloy C, Pinto MT, et al. Osteopontin-a splice variant is overexpressed in papillary thyroid carcinoma and modulates invasive behavior. *Oncotarget*. 2016 Aug 9;7(32):52003–16.
37. Ferreira L, Lima R, Bastos A, Silva A, Tavares C, Pestana A, et al. OPNa Overexpression Is Associated with Matrix Calcification in Thyroid Cancer Cell Lines. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 30;19(10):2990.
38. Guarino V, Faviana P, Salvatore G, Castellone MD, Cirafici AM, De Falco V, et al. Osteopontin Is Overexpressed in Human Papillary Thyroid Carcinomas and Enhances Thyroid Carcinoma Cell Invasiveness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Sep;90(9):5270–8.
39. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and Distribution of Carcinoma in Patients with Solitary and Multiple Thyroid Nodules on Sonography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Sep 1;91(9):3411–7.
40. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009 Nov 1;132(5):658–65.
41. Xu XC, el-Naggar AK, Lotan R. Differential expression of galectin-1 and galectin-3 in thyroid tumors. Potential diagnostic implications. *Am J Pathol*. 1995 Sep;147(3):815–22.
42. Sun Y, Fang S, Dong H, Zhao C, Yang Z, Li P, et al. Correlation Between Osteopontin Messenger RNA Expression and Microcalcification Shown on

- Sonography in Papillary Thyroid Carcinoma. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2011 Jun;30(6):765–71.
43. Katoh R, Iida Y, Suzuki K, Kawaoi A, Muramatsu A. Immunohistochemical and immunoelectron microscopical localization of procollagen III peptide in papillary carcinoma of thyroid. *Endocr Pathol*. 1992 Sep 1;3(3):129–33.
 44. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*. 2014 Oct;159(3):676–90.
 45. Landa I, Ganly I, Chan TA, Mitsutake N, Matsuse M, Ibrahimpasic T, et al. Frequent Somatic TERT Promoter Mutations in Thyroid Cancer: Higher Prevalence in Advanced Forms of the Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep 1;98(9):E1562–6.
 46. Greenberg RA, Allsopp RC, Chin L, Morin GB, DePinho RA. Expression of mouse telomerase reverse transcriptase during development, differentiation and proliferation. *Oncogene*. 1998 Apr 2;16(13):1723–30.
 47. Liu T, Wang N, Cao J, Sofiadis A, Dinets A, Zedenius J, et al. The age- and shorter telomere-dependent TERT promoter mutation in follicular thyroid cell-derived carcinomas. *Oncogene*. 2014 Oct 16;33(42):4978–84.
 48. Huang M, Yan C, Xiao J, Wang T, Ling R. Relevance and clinicopathologic relationship of BRAF V600E, TERT and NRAS mutations for papillary thyroid carcinoma patients in Northwest China. *Diagn Pathol*. 2019 Dec 12;14(1):74.
 49. Leeman-Neill RJ, Brenner A V., Little MP, Bogdanova TI, Hatch M, Zurnadzy LY, et al. *RET/PTC* and *PAX8/PPAR* γ chromosomal rearrangements in post-Chernobyl thyroid cancer and their association with iodine-131 radiation dose and other characteristics. *Cancer*. 2013 May 15;119(10):1792–9.
 50. Jung CK, Jung SH, Jeon S, Jeong YM, Kim Y, Lee S, et al. Risk Stratification Using a Novel Genetic Classifier Including *PLEKHS1* Promoter Mutations for Differentiated Thyroid Cancer with Distant Metastasis. *Thyroid*. 2020 Nov 1;30(11):1589–600.
 51. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery*. 2008 Dec;144(6):980–8.
 52. Virchow. Virchows Archiv European Journal of Pathology. *European Journal of Pathology*. 1886;106.
 53. Johannessen JV and MSS. The origin and significance of thyroid psammoma bodies. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 1980;43(3):287–96.
 54. Das DK. Psammoma Body: A Product of Dystrophic Calcification or of a Biologically Active Process That Aims at Limiting the Growth and Spread of Tumor? *Diagn Cytopathol*. 2009;37(7).
 55. Guerlain J, Perie S, Lefevre M, Perez J, Vandermeersch S, Jouanneau C, et al. Localization and characterization of thyroid microcalcifications: A histopathological study. *PLoS One*. 2019 Oct 24;14(10):e0224138.

56. Ferreira LB, Gimba E, Vinagre J, Sobrinho-Simões M, Soares P. Molecular Aspects of Thyroid Calcification. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 19;21(20):7718.
57. G. H. Klinck TW. Psammoma bodies and thyroid cancer. *Medicine - Cancer.* 1959;
58. Triggiani V, Guastamacchia E, Licchelli B, Tafaro E. Microcalcifications and Psammoma Bodies in Thyroid Tumors. *Thyroid.* 2008 Sep;18(9):1017–8.
59. Ersoy E, Kashikar RM. Psammoma bodies in Papanicolaou tests and associated factors to predict an underlying malignancy: a clinicopathological analysis of 10 cases. *J Am Soc Cytopathol.* 2020 Jul;9(4):266–71.
60. Ellison E, Lapuerta P, Martin SE. Psammoma bodies in fine-needle aspirates of the thyroid. *Cancer.* 1998 Jun 25;84(3):169–75.
61. Triggiani V, Guastamacchia E, Licchelli B, Tafaro E. Microcalcifications and Psammoma Bodies in Thyroid Tumors. *Thyroid.* 2008 Sep;18(9):1017–8.
62. Unterman DH, Reingold IM. The Occurrence of Psammoma Bodies in Papillary Adenocarcinoma of the Lung. *Am J Clin Pathol.* 1972 Mar 1;57(3):297–302.
63. Han J, Daniel JC, Pappas GD. Expression of Type VI Collagen in Psammoma Bodies. *Acta Cytol.* 1996;40(2):177–81.
64. Jovanović I, Ugrenović S, Vasović L, Petrović D, Cekić S. Psammoma bodies – Friends or foes of the aging choroid plexus. *Med Hypotheses.* 2010 Jun;74(6):1017–20.
65. Virtanen I, Lehtonen E, Wartiovaara J. Structure of psammoma bodies of a meningioma in scanning electron microscopy. *Cancer.* 1976 Aug;38(2):824–9.
66. De Santis S, Sotgiu G, Crescenzi A, Taffon C, Felici AC, Orsini M. On the chemical composition of psammoma bodies microcalcifications in thyroid cancer tissues. *J Pharm Biomed Anal.* 2020 Oct;190:113534.
67. Gotnayer L, Aranovich D, Fraenkel M, Yoel U, Vidavsky N. Zinc in microscopic calcifications isolated from thyroid fine needle aspiration may serve as a biomarker of thyroid nodule malignancy: A promising proof-of-concept. *Acta Biomater.* 2023 Apr;161:275–84.
68. Porcelli F, Verri M, De Santis S, Crescenzi A, Bianchi A, Felici AC, et al. Considerations on chemical composition of psammoma bodies: Automated detection strategy by infrared microspectroscopy in ovarian and thyroid cancer tissues. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2023 Oct;298:122792.
69. Johannessen J V, Sobrinho-Simões M. The origin and significance of thyroid psammoma bodies. *Lab Invest.* 1980 Sep;43(3):287–96.
70. Barnes MEL, Hunt MJL. Non-Tumor-Associated Psammoma Bodies in the Thyroid. *Am J Clin Pathol.* 2003 Jan 1;119(1):90–4.
71. Das DK, Mallik MK, Haji BE, Ahmed MS, Al-Shama'a M, Al-Ayadhy B, et al. Psammoma body and its precursors in papillary thyroid carcinoma: A study by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2004 Dec;31(6):380–6.

72. Livolsi VA, Gupta PK. Thyroid fine-needle aspiration: Intranuclear inclusions, nuclear grooves and psammoma bodies—paraganglioma-like adenoma of the thyroid. *Diagn Cytopathol.* 1992 Jan;8(1):82–4.
73. Cameron RI. Extensive psammomatous calcification of the uterus and cervix associated with a uterine serous carcinoma. *J Clin Pathol.* 2004 Aug 1;57(8):888–90.
74. Ferenczy A, Talens M, Zoghby M, Hussain SS. Ultrastructural studies on the morphogenesis of psammoma bodies in ovarian serous neoplasia. *Cancer.* 1977 Jun;39(6):2451–9.
75. Wen J, Zhao Z, Huang L, Li L, Li J, Zeng Y, et al. Switch of the ovarian cancer cell to a calcifying phenotype in the calcification of ovarian cancer. *J Cancer.* 2018;9(6):1006–16.
76. Silva EG, Deavers MT, Parlow AF, Gershenson DM, Malpica A. Calcifications in Ovary and Endometrium and Their Neoplasms. *Modern Pathology.* 2003 Mar;16(3):219–22.
77. Kubota T, Yamashima T, Hasegawa M, Kida S, Hayashi M, Yamamoto S. Formation of psammoma bodies in meningocytic whorls. *Acta Neuropathol.* 1986;70(3–4):262–8.
78. Kubota T, Sato K, Yamamoto S, Hirano A. Ultrastructural study of the formation of psammoma bodies in fibroblastic meningioma. *J Neurosurg.* 1984 Mar;60(3):512–7.
79. Kubota T, Hirano A, Sato K, Yamamoto S. Fine structure of psammoma bodies at the outer aspect of blood vessels in meningioma. *Acta Neuropathol.* 1985;66(2):163–6.
80. Jovanović I, Ugrenović S, Vasović L, Čukuranović R, Stojiljković N. Morphometric characteristics of choroid plexus epithelial cells in cases with significantly different psammoma bodies' presence. *Microsc Res Tech.* 2009 Jan;72(1):32–41.
81. Greer MA, Panton P. Studies on iodine concentration in psammoma bodies in the thyroids of chronically iodine-deficient rats: effect of iodine repletion. *Am J Pathol.* 1973 Dec;73(3):775–88.
82. Tunio GM, Hirota S, Nomura S, Kitamura Y. Possible relation of osteopontin to development of psammoma bodies in human papillary thyroid cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 1998 Dec;122(12):1087–90.
83. Hatakeyama S, Gao YH, Ohara-Nemoto Y, Kataoka H, Satoh M. Expression of bone morphogenetic proteins of human neoplastic epithelial cells. *IUBMB Life.* 1997 Jul;42(3):497–505.
84. Maria Luisa Carcangiu. Thyroid. In: Stacey E. Mills, editor. *Histology for Pathologists.* 4th ed. 2012. p. 1185–207.
85. Liu J, Jia X, Gu Y, Chen X, Guan L, Yan J, et al. Thyroid Parenchyma Microcalcifications on Ultrasound for Predicting Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: A Prospective Multicenter Study in China. *Front Oncol.* 2021 Mar 3;11.

86. Taki S, Terahata S, Yamashita R, Kinuya K, Nobata K, Kakuda K, et al. Thyroid calcifications. *Clin Imaging*. 2004 Sep;28(5):368–71.
87. Kim BK, Lee EM, Kim JH, Oak SY, Kwon SK, Choi YS, et al. Relationship between ultrasonographic and pathologic calcification patterns in papillary thyroid cancer. *Medicine*. 2018 Oct;97(41):e12675.
88. Mete O, Asa SL, Baloch ZW. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinomas of the Thyroid Gland [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 30]. Available from: [https://documents. cap.org/ documents/ Thyroid_4.4.0.0.REL_CAPCP.pdf](https://documents.cap.org/documents/Thyroid_4.4.0.0.REL_CAPCP.pdf)
89. Miyake A, Okudela K, Matsumura M, Hideaki M, Arai H, Umeda S, et al. Update on the potential significance of psammoma bodies in lung adenocarcinoma from a modern perspective. *Histopathology*. 2018 Mar;72(4):609–18.
90. Parkash V, Chacho MS. Psammoma bodies in cervicovaginal smears: Incidence and significance. *Diagn Cytopathol*. 2002 Feb;26(2):81–6.
91. Parwani A V., Chan TY, Ali SZ. Significance of psammoma bodies in serous cavity fluid. *Cancer*. 2004 Mar 16;102(2):87–91.
92. AbdullGaffar B, AlMulla A. Endometrial Calcifications. *Int J Surg Pathol*. 2020 Sep 1;28(6):590–9.
93. Argani P. Translocation carcinomas of the kidney. *Genes Chromosomes Cancer*. 2022 May 3;61(5):219–27.
94. Cohen RJ, Weinstein S, Robertson T, Sellner LN, Dawkins HJS, McNeal JE. Variant Chromophobe Renal Cell Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Jun 1;124(6):904–6.
95. Wang X tong, Xia Q yuan, Fang R, Zhang R song, Ye S bing, Li R, et al. Clinicopathological and molecular characterization of biphasic hyalinizing psammomatous renal cell carcinoma: further support for the newly proposed entity. *Hum Pathol*. 2022 May;123:102–12.
96. Cardisciani L, Policardo F, Tralongo P, Fiorentino V, Rossi ED. What psammoma bodies can represent in the thyroid. What we recently learnt from a story of lack of evidence. *Pathologica*. 2022 Oct;114(5):373–5.
97. Olson JL, Penney DP, Averill KA. Fine structural studies of a human thyroid adenoma, with special reference to psammoma bodies. *Hum Pathol*. 1977 Jan;8(1):103–11.
98. Mohammed A, Edino S, Umar A. Leiomyoma of the thyroid gland with psammoma bodies. *Nigerian Medical Journal*. 2015;56(1):71.
99. Ronen N, Suster D. Psammomatous calcifications in thyroid oncocytic (Hürthle cell) follicular tumors. *Ann Diagn Pathol*. 2023 Feb;62:152061.
100. Trisolini R, Cancellieri A, Livi V, Annema JT, Ferrari M, Natali F, et al. Pulmonary adenocarcinoma with psammoma bodies is associated with a specific endobronchial ultrasound pattern and a high prevalence of actionable driver mutations. *Lung Cancer*. 2020 Sep;147:204–8.

101. Gilks CB, Bell DA, Scully RE. Serous Psammocarcinoma of the Ovary and Peritoneum. *International Journal of Gynecological Pathology*. 1990 Apr;9(2):110–21.
102. Sorbe B, Frankendal B. Prognostic importance of psammoma bodies in adenocarcinomas of the ovaries. *Gynecol Oncol*. 1982 Aug;14(1):6–14.
103. Fadare O, Chacho MS, Parkash V. Psammoma Bodies in Cervicovaginal Smears. *Adv Anat Pathol*. 2004 Sep;11(5):250–61.
104. Fausett MB, Zahn CM, Kendall BS, Barth WH. The significance of psammoma bodies that are found incidentally during endometrial biopsy. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Feb;186(2):180–3.
105. Sun T, Pitman MB, Torous VF. Determining the significance of psammoma bodies in pelvic washings: A 10-year retrospective review. *Cancer Cytopathol*. 2021 Jan 15;129(1):83–9.
106. Scott R, Stone N, Kendall C, Geraki K, Rogers K. Relationships between pathology and crystal structure in breast calcifications: an in situ X-ray diffraction study in histological sections. *NPJ Breast Cancer*. 2016 Sep 14;2(1):16029.
107. Xu B, Wang L, Tuttle RM, Ganly I, Ghossein R. Prognostic impact of extent of vascular invasion in low-grade encapsulated follicular cell-derived thyroid carcinomas: a clinicopathologic study of 276 cases. *Hum Pathol*. 2015 Dec;46(12):1789–98.
108. Nie X, Tan Z, Ge M, LieHaoJiang, Wang J, Zheng C. Risk factors analyses for lateral lymph node metastases in papillary thyroid carcinomas: a retrospective study of 356 patients. *Arch Endocrinol Metab*. 2016 Oct;60(5):492–9.
109. Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Modern Pathology*. 2011;24(12):1545–52.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/ 683

01.10.2022

Sayın Dr. Öğretim Üyesi Sultan Çalışkan

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Papiller tiroid kansinonlarında psammom cisminin varlığı ile prognostik faktörlerin ilişkisi başlıklı OMÜ KAEK 2022/403 Karar nolu Patoloji çalışması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 14.09.2022 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr. Ramis COLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ek 2. Orjinallik Raporu

PAPİLLER TİROİD KARSİNOMLARINDA PSAMMOM CİSMİNİN VARLIĞI İLE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN İLİŞKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

%**6**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**6**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%**2**

2

acikerisim.baskent.edu.tr

İnternet Kaynağı

%**1**

3

Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<%**1**

4

nek.istanbul.edu.tr:4444

İnternet Kaynağı

<%**1**

5

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

halksagligiokulu.org

İnternet Kaynağı

<%**1**

7

acikerisim.omu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

8

jag.journalagent.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

9

fizyoterapirehabilitasyon.org

İnternet Kaynağı

<%**1**