

# Diferansiye Tiroit Kanserlerinde TNM Evreleme Sisteminin 8. Sürümünde Neler Değişti? Klinik Pratiği Nasıl Etkileyecek?

Mehmet Uludağ<sup>1</sup>, Adnan İşgör<sup>2</sup>

## ÖZET:

Diferansiye tiroit kanserlerinde TNM evreleme sisteminin 8. sürümünde neler değişti? Klinik pratiği nasıl etkileyecek?

TNM evreleme sisteminin son olarak sekizinci sürümü (edisiyonu) yayınlandı. Tiroit kanserleri TNM evreleme sisteminin 1987 yılında yayınlanan 4. sürümünde yer aldı. Literatürdeki kanıtlara dayalı olarak güncellenen TNM sisteminin her sürümü diğer kanserler gibi diferansiye tiroit kanserleri (DTC) için de bir önceki sürümüne göre önemli bazı farklılıklar içerir. Tiroit kanserleri için günümüze kadar 17 ayrı evreleme sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemlerden bir kısmı oldukça karmaşıktır ve pratikte kullanılmaları zordur. Günümüze kadar TNM sisteminde yapılan yeni düzenlemelerle birlikte bu sistemin DTC için farklı hasta gruplarında en tutarlı, uygulanabilir evreleme sitemi olduğu ortaya koyulmuş ve diğer kanser tiplerinde olduğu gibi tiroit kanserlerinde de TNM sistemi günümüzde en sık kullanılan evreleme sistemi olma özelliğini kazanmıştır.

Sekizinci sürümün en önemli değişikliği bugüne kadarki sürümlerde prognostik faktör olarak 45 yaş üstü ve altı olarak ayrılan yaşı 55 yaş altı ve üstü olarak düzenlenmesidir. Ayrıca T evrelemesinde T3 tanımında değişiklik dikkati çekmektedir. Yedinci sürümde minimal invaziv ekstratiroidal yayılım tanımı ve bunun örneğinde yer alan peritiroidal yumuşak doku tanımı kaldırılmıştır. Sekizinci sürümde strep kaslarından herhangi birine makroskopik invazyon T3 kategorisine alınmıştır. N evrelemesinde 7. sürümde N1b içinde yer alan üst mediasten lenf düğümü tutulumu N1a kategorisine alınmıştır. Sekizinci sürümde 55 yaş üstündeki hastalarda genel olarak yedinci sürümüne göre tüm evrelerde bir evre düşmesi olduğu görülmektedir.

Sekizinci sürümde uygun tümör evresi kolayca belirlenebilir. Elli beş yaşın altındaki hastalarda uzak metastazlı olanlar evre II, uzak metastazlı olmayanlar evre I olarak tanımlanmıştır. Elli beş yaşın üstündeki uzak metastazlı hastalar evre IVB olarak tanımlanmıştır. Elli beş yaşın üstündeki uzak metastazlı olmayan hastaların diğer klinik özelliklere (intratiroidal tümör, makroskopik ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz) göre evresi belirlenebilir. Dört cm'den küçük intratiroidal tümörlü (T1, T2) hastalarda lenf düğümü metastazı yoksa evre I, lenf düğümü metastazı varsa evre II olarak tanımlanır. Dört cm'den büyük intratiroidal tümörlü (T3) hastalar lenf düğümü durumuna bakılmaksızın (N0 veya N1) evre II'de yer alır. Makroskopik ekstratiroidal yayımlı tümörlerde; lenf düğümü metastazı durumuna bakılmaksızın tümör sadece strep kaslarına invazive ise evre II, tümör cıaltı, larinks, trakea, reküren larinjeal sinir ve özefagus yayılmışsa evre III, prevertebral fasya, mediastinal damarlara yayılmış veya karotis arteri sarmışsa evre IVA'da yer alır.

TNM evrelemesi DTC'de hastalığa özgün sağkalımı güvenilir olarak öngörebilen bir evreleme sistemidir. Bir önceki sürümüne göre TNM'nin sekizinci sürümü DTC'li hastaların büyük bölümünü mortalite açısından düşük riskli gruba evreleme olup, ilk değerlendirmelerde hastalık spesifik surviyi öngörmeye daha uygun olabileceği görülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Diferansiye tiroit kanserleri, TNM evreleme sistemi, TNM sekizinci sürümü

## ABSTRACT:

What has changed about the eighth edition of the differentiated thyroid carcinomas TNM classification system? How will it effect the clinical practice?

The eighth edition of the TNM classification system was announced. Thyroid cancers were included in the fourth edition of the TNM classification system which was published in 1987. Each version of the TNM system which is updated based on evidence in the literature, includes some important differences from the previous version for the differentiated thyroid carcinomas (DTCs), like other cancers. Seventeen different classification systems for thyroid cancer have been developed until today. Some of these systems are quite complex and are difficult to use in practice. It has been shown that the TNM system with the new regulations is the most consistent and applicable staging system for DTC in different patient groups, and the TNM system is now the most commonly used classification system in thyroid cancer, as in other cancer types.

The most important update of the eighth version is that the age as prognostic factor is regulated as younger and older than 55 years, which has been divided as younger/older than 45 years of age in prior editions. Furthermore, the change in the definition of T3 in the T stage is remarkable. In the seventh edition, the definition of minimally invasive extrathyroidal extension and the definition of perithyroidal soft tissue included in its example have been abolished. Macroscopic extension into any of the strap muscles was moved to the T3 category in the eighth edition. In N staging in the 7th edition, the upper mediastinal lymph node involvement which took place in N1b was moved to the N1a category. In the eighth edition, it is observed that generally in patients over 55 years old have a stage downgrade in all stages compared to the seventh edition.

In the eighth edition, the appropriate tumor stage can easily be determined. In patients under the age of 55 years, patients with distant metastases were defined as stage II, and without as stage I. Patients with distant metastasis over the age of 55 years are defined as stage IVB. The stages of patients without distant metastases over the age of 55 years can be defined by other clinical features (intrathyroidal tumor, macroscopic extrathyroidal extension, lymph node metastasis and distant metastasis). If there is no lymph node metastasis in patients with intrathyroidal tumors smaller than 4 cm (T1,T2), it is called stage I, and stage II, if lymph node metastasis is present. Patients with intrathyroidal tumors greater than 4 cm (T3) are placed in stage II, regardless of lymph node status (N0 or N1). In tumors with macroscopic extrathyroidal extension; irrespective of the lymph node metastasis, the tumor is in stage II if only invasive into the strap muscles, and stage III if extended to subcutaneous tissue, larynx, trachea, recurrent laryngeal nerve and esophagus, and stage IVA if extended to the prevertebral fascia, mediastinal vessels or if surrounded carotid artery.

TNM classification is a staging system that reliably predicts disease-specific survival in the DTC. The eighth edition of TNM compared to the previous editions classifies a large proportion of patients with DTC in low-risk groups in terms of mortality, and initial evaluations show that it may be more suitable in predicting disease-specific survival.

**Keywords:** Differentiated thyroid carcinomas, TNM classification system, TNM eighth version

S.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2017;51(4):255-265



<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Şişli Hamidiye SUAM, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul - Türkiye

<sup>2</sup>Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Mehmet Uludağ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Şişli Hamidiye SUAM, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul - Türkiye

E-posta / E-mail: drmuludag@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 24 Aralık 2017 / December 24, 2017

Kabul tarihi / Date of acceptance: 25 Aralık 2017 / December 25, 2017

## GİRİŞ

Bilindiği gibi tiroit folikülü epitel hücrelerinden kaynaklanan diferansiye tiroit kanserleri (DTC), tiroit kanserlerinin %95'inden fazlasını oluşturur ve insidansı, özellikle tanı yöntemlerinin daha sık kullanılmasına bağlı olarak, tüm dünyada artış göstermiştir (1). Prognozu çok iyi olmasına karşın, düşük oranda da olsa tedavi sonrası DTC rekürensisi ve DTC'ye bağlı mortalite ortaya çıkabilmektedir.

Diğer kanserlerde olduğu gibi DTC ile ilgili değişik sınıflamalar ve bunlara bağlı evreleme sistemleri kullanılmaktadır (2,3). Sherman ve ark. (4) DTC'de evreleme yapılmasının 3 temel amacı olduğunu vurgulamıştır. Bunlar; hastanın tedavi planını yapmak ve hastalığın prognozunu tahmin etmek, bireysel hastalar veya hasta grupları hakkında ortak tanımlayıcılar kullanarak doktorlar ve kurumlar arasında iletişimi kolaylaştırmak, retrospektif klinik çalışmalar ve klinik araştırmaların analizi ve planlaması için uygun bir ortam yaratmaktır.

Tiroit kanserleri için günümüze kadar 17 ayrı evreleme sistemi geliştirilmiştir. Genel olarak TNM dışında kalan sistemlerin bir çoğu, merkezlerin kendi verilerine uyguladıkları çok değişkenli analiz sonucu belirlenen özelliklere göre oluşturulmuştur. Ancak bu şekilde geliştirilen bir sistemin, farklı hasta gruplarına uygulandığında prognostik öngörü değerinin azalabileceği de ileri sürülmektedir (5). Ayrıca bu sis-

temlerden bir kısmı oldukça karmaşıktır ve pratikte kullanılmaları zordur. Bununla birlikte kansere özgün sağkalım (CSS) öngörüsü için özel bir formül kullanılan, 500'den fazla olgu içeren bir çalışmada 14 ayrı evreleme sistemi karşılaştırılmış ve tüm sistemlerin önemli oranda öngörü değerine sahip olduğu saptanmıştır ( $p < 0.001$ ) (6). Bu çalışmada sırasıyla MACIS, AJCC/UICC-TNM ve EORTC sistemlerinin en iyi öngörü değerine sahip olduğu, MACIS sisteminin ise oldukça iyi bir seçim olabileceği de belirtilmiştir (Tablo-1) (6). Daha sonraları TNM sisteminde yapılan yeni düzenlemelerle birlikte bu sistemin DTC için farklı hasta gruplarında en tutarlı, uygulanabilir evreleme sistemi olduğu ortaya konmaya başlanmış ve diğer kanser tiplerinde olduğu gibi tiroit kanserlerinde de TNM sistemi günümüzde en sık kullanılan evreleme sistemi olma özelliğini kazanmıştır.

## TNM Evreleme Sistemi Tarihçesi

TNM sistemi tümörün genişliği (T), bölgesel lenf düğümü metastazlarının genişliği (N) ve uzak metastazı (M) değerlendiren evreleme sistemidir. TNM sistemi malign tümörlerin derecelendirilmesi amacı ile 1943-1952 yıllarında Pierre Denoix tarafından geliştirilmiştir. Daha sonra Uluslararası Kansere Savaş Birliği (International Union Against Cancer; UICC)

Tablo-1: MACIS Classification. CSS <sup>1</sup> : Kansere spesifik survi		
41- MACIS (MAYO) Evreleme sistemi		
Değişkenler		Puan
Yaş (Age)	<39	3.1
	>40	0.08 X yaş
Tümör çapı (Size)		0.3 X en büyük çap
Ekstratiroidal yayılım (Invasion)		1
Rezeksiyonun tamlığı (Completeness of resection)		1
Uzak metastaz (Distant metastasis)		3
Risk Grupları	Total Puan	CSS <sup>1</sup> (10 years) %
I	0-5.99	99
II	6-6.99	89
III	7-7.99	56
IV	>/= 8	24

Tablo-2: EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) evreleme sistemi. FTK <sup>1</sup> : Foliküler tiroit karsinomu, CSS <sup>2</sup> : Kansere spesifik survi.		
EORTC Evreleme Sistemi		
Tüm Tiroit Kanserleri için		
Değişkenler	Puan	
Yaş	Yıl	
Erkek cinsiyet	+12	
Medüller veya kötü diferansiye FTK <sup>1</sup>	+10	
Tiroit kapsülüne invazyon	+10	
Eğer hücre tipi anaplastikse	+45	
Bir uzak metastaz	+15	
Multipl uzak metastaz	+15	
Risk Grupları	Total Puan	% CSS <sup>2</sup> (5 years)
I	<50	>95
II	50-65	80
III	66-83	51
IV	84-108	33
V	>109	5

1958 yılında meme ve larinks kanserlerinin klinik evrelemesi ile ilgili önerilerde bulundu ve yaptığı çeşitli toplantılar sonucunda 1960-1967 arasında 9 broşür olarak 23 vücut bölgesi ile ilgili TNM evreleme sistemini yayınladı (7). 1968 yılında bunlar biraraya toplanarak TNM evrelemesinin ilk sürümü (edisyonu) olan kanser için el kitabı (The Livre de Poche) yayınlandı (8).

Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer; AJCC) klinik kanser evreleme sistemi geliştirmek amacıyla 1959 yılında kuruldu ve TNM evreleme sistemini kullanmaya karar verdi. Aslında görüşleri ve yöntemleri farklı olsa da benzer çizgide ve aynı amaçlar için çalışan UICC ve AJCC, 1969 yılında Toronto'da ortak bir toplantı düzenledi. Bu toplantı sonucunda 2 gruptan herbirisi bir evreleme şeması yayınlamadan önce aralarında konsültasyon yapmak üzere anlaştılar (9). UICC, TNM evreleme sisteminin 1974'te 2. sürümünü, 1978'de 3. sürümünü yayınladı (10,11). UICC'nin 1982'de genişletilmiş ve revize edilmiş 3. sürümü yayınlandı. AJCC ise kanser için el kitabı ismi ile 1977 yılında 1. sürüm olarak kendi sınıflamasını yayınladı (12). İzleyen yıllarda yapılan toplantılar sonucunda 1982 yılında AJCC ve UICC tek tip TNM sistemi geliştirmek üzere anlaştılar (7) ve 1987 yılında TNM'nin 4. sürümünde görüş birliğine varıldı (13). Bu tarihten sonra da her iki grup ayrı ayrı kitapçık yayınlamasına karşın her iki kitapçık tek tip TNM tanımı içermekteydi. Bu bağlamda 1997 yılına kadar UICC ve AJCC'nin TNM sürüm sayıları farklıydı ve genel olarak UICC'nin sürümlerine ait numaralar dikkate alınmaktaydı. UICC ve AJCC'nin sürüm numaraları 1997'de yayınlanan 5. sürümde eşitlendi ve sistem UICC/AJCC TNM sınıflaması olarak adlandırılmaya başlandı. Bundan sonra TNM sisteminin 6. sürümü 2002 yılında, 7. sürümü 2010, sekizinci sürümü de 2017'de yayınlandı (15-19). Literatürdeki kanıtlara dayalı olarak güncellenen TNM sisteminin her sürümü DTC için de bir önceki sürümüne göre önemli bazı farklılıklar içerir. TNM evrelemesi, günümüzde araştırma veya epidemiyolojik amaçlı çalışmalarda ve mortalite riskini belirlemede yaygın olarak kullanılan evreleme sistemidir. Bu bağlamda ETA (European Thyroid Association) ve ATA (American Thyroid Association) mortalite riskini belirlemede TNM sistemini öner-

mektedirler. Bununla birlikte TNM sistemi hastalığa özgün sağkalımı güvenilir olarak öngörmesine karşın hastalık rekürensini öngörmede daha az yardımcıdır (20-22). Bu nedenle rekürens riskini öngörmek için ATA ve ETA tarafından ayrı risk sınıflamaları önerilmiştir (23-25). Sonuç olarak günümüzde TNM evreleme sistemi UICC ve AJCC tarafından sürdürülmektedir. TNM evreleme sistemi literatürdeki kanıt düzeyine göre belirli aralıklarla güncellenen tek evreleme sistemidir (14).

### TNM Evreleme Sisteminde Tiroit

Diğer tümörlerin aksine tiroit kanserleri ile ilgili TNM evrelemesi AJCC ve UICC anlaştıktan sonra UICC tarafından 1987 yılında yayınlanan TNM evreleme sisteminin 4. sürümünde tanımlandı. Bununla birlikte tiroit kanserinde T, N, M kategorileri ile ilgili ilk tanımlar AJCC'nin 1977 yılında yayınladığı kanser için el kitabının 1. sürümünde yapıldı (Tablo-2). Bu sürümde T, N, M kategorileri tanımlanmasına karşın herhangi bir evreleme önerisi yoktu (12). Günümüzde kullanılan evrelemeden farklı olmasına karşın 1983 yılında yayınlanan AJCC'nin kanser el kitabının 2. sürümünde ise TNM evrelemesi de yapıldı. DTC'de en önemli prognostik faktör olan yaş değişkeninin evreleme sistemine bu tarihte girdiği ve 45 yaş altı ve üstü gruplarının ayrı ayrı evrelendiği dikkat çekmektedir (9). 1987'den sonra yayınlanan TNM ortak sürümlerinde de yaş önemli bir değişken olarak evrelemede yer almıştır. 8. sürüme kadar olan TNM evrelemesinde hastalar 45 yaşından küçük ve büyük olmak üzere iki gruba ayrılır. Kırkbeş yaşın altındaki grupta uzak metastazı olmayan hastalar evre I, uzak metastazı olanlar ise evre II olarak sınıflandırılır. Kırkbeş yaşın üstündeki hastalar ise 4 ayrı evrede değerlendirilir (Tablo-3).

1987'den günümüze geçen 30 yıllık sürede yayınlanan 5 TNM sürümünde her sürümü bir önceki sürümüne göre önemli bazı farklılıklar içerir. Dördüncü ve 5. sürüm arasında fark yoktur. Bu iki sürümde T1; 1 cm'den küçük ve intratiroidal, T2; 1-4 cm arası intratiroidal, T3; 4 cm'den büyük intratiroidal tümörler olarak tanımlanmıştır. T4; tiroit kapsülünü aşmış herhangi bir büyüklükteki tümör olarak tanımlanmıştır. Mikroskopik ekstratiroidal yayılımında, çevre dokulara

**Tablo-3:** AJCC tarafından hazırlanmış olan TNM evrelemesinin ilk sürümü. 1: Tümörün sınıflamasına ek olarak tümörün çapı, mültisentirite varlığı, kan damarı invazyonu, tiroit kapsül invazyonu (klinik fiksasyon) gibi primer tümörlerin özellikleri not edilmelidir. 2: Akciğer, kemik, karaciğer, beyin, lenf düğümü, kemik iliği, plevra, cilt, göz, diğer. 3: Biyolojik davranışlarında büyük değişiklikler olduğu için her bir major tip ayrı olarak evrelemeye ihtiyaç duyabilir. PTC<sup>4</sup>: Papiller tiroit kanser, FTC<sup>5</sup>: Foliküler tiroit kanser, MTC<sup>6</sup>: Medüller tiroit kanser.

Primary Tümör (T) <sup>1</sup>			
Tx		Değerlendirilemiyor	
T0		Primer tümör ile ilgili bilgi yok	
T1	Mobil tümör	T1a	</=4 cm tümörün en büyük çapı
		T1b	>4 cm tümörün en büyük çapı
T2	Fikse tümör Herhangi bir çap Mörölojik tutulumlu veya tutulumsuz	T2a	Lateral pozisyon
		T2b	Ortahat pozisyon
T3	Fikse tümör Herhangi bir çap, Mörölojik tutulumlu veya tutulumsuz		
Lenf Düğümü Tutulumu (N)			
Nx		Lenf düğümleri değerlendirilemedi	
N0		Palpabl lenf düğümü yok	
N1	Palpabl mobil lenf düğümleri	N1a	Sadece ipsilateral
		N1b	Sadece kontralateral
		N1c	Bilateral ve/veya ortahat
N2	Herhangi bir palpabl fikse lenf düğümü		
Distant Metastasis (M)			
Mx		Değerlendirilmedi	
M0		Bilinen uzak metastaz yok	
M1	Uzak metastaz var	Specifik organ <sup>2</sup> (metastazın lokalizasyonu)	
Cerrahi Tedavi Sonrası Rezidual Tümör (R)			
R0		Rezidual tümör yok	
R1		Mikroskopik rezidual tümör	
R2		Makroskopik rezidual tümör Spesifik	
Evreler (E)			
Bu dönemde tiroit kanseri için evreleme önerilmedi			
Histopatoloji <sup>3</sup>			
En az 4 major tip kullanılarak tiroit kanserinin WHO sınıflamasına adapte edilmelidir		PTK <sup>4</sup>	Foliküler odaklı veya odaksız
		FTK <sup>5</sup>	Tümör kapsül invazyonlu
		MTK <sup>6</sup>	Anaplastik
		Sınıflanamayan	
Tumor Grade (G)			
G1		İyi diferansiye	
G2		Orta iyi diferansiye	
G3-4		Kötü veya çok kötü diferansiye	

invaze lokal ileri tümör de bu grupta yer almaktadır (13,15,16). Altıncı sürümde ise tiroide sınırlı 2 cm altındaki tümörler T1 olarak sınıflanmıştır. Önceki sürümlere göre 1-2 cm arası tümörlerin T evresi T2'den T1'e gerilemiştir. Ayrıca 6. sürümün ekinde 1 cm altı tümörler T1a, 1-2 cm arası tümörler T1b olarak belirtilmiştir. Beşinci sürümde hepsi T4'te yer alan ekstratiroidal invazyon 6. sürümde tekrar düzenlenmiştir. Buna göre; minimal ekstratiroidal invazyon (sternotiroit kas veya peritiroidal yumuşak doku) T3 olarak tanımlanmış, T4 ise T4a ve T4b olarak 2'ye ayrılmıştır. T4a'da herhangi bir büyüklükte cilt altı yumuşak doku, larinks, trakea, özefagus veya rekürren laringeal sinire invazyon yapmış tümörleri, T4b ise prevertebral fasyanın invazyonu, karotis arterin veya mediastinal damarların sarılması olarak tanımlanmıştır (17) (Tablo-4).

Yedinci sürümde 6. sürüme göre fazla bir değişiklik yoktur. Altıncı sürümde eklerde belirtilmiş olan 1cm altı tümörler T1a, 1-2 cm arası tümörler T1b olarak 7. sürümde ana tabloda yer almıştır. Ayrıca daha önce T derecesi yanında odak sayısı ile belirtilebileceği bildirilen multifokalite, 7. sürümde alt grup olarak gösterildi. Buna göre tüm derecelerde "s"; soliter tümör, "m" multifokal tümör olarak alt gruplara ayrılabilirliği şeklinde değiştirildi (Tablo-5).

Dördüncü ve beşinci sürümde aynı taraf lenf düğümü metastazı N1a, bilateral, orta hat veya karşı taraf veya mediastinal lenf düğümü metastazı N1b olarak tanımlanmışken, 6. sürümde tümör biyolojisini daha iyi yansıttığı için santral lenf düğümü metastazı N1a, tek taraflı lateral, bilateral lateral, karşı taraf lateral veya mediastinal lenf düğümü metastazı N1b olarak tanımlandı. Altıncı sürüme göre yedinci sürümde N değerlendirilmesi açısından fazla bir değişiklik olmadı. Altıncı sürümdeki N derecelendirilmesi aynen korunurken, 7. sürümde N1b'ye retrofaringeal lenf düğümü metastazı eklendi (18) (Tablo-5).

Dördüncü ve beşinci sürümde, 45 yaş üstünde lenf nodu ve uzak metastazı olmayan ve intratiroidal 1 cm'e kadar (T1) olan tümörler evre I, 1 cm'in üzerindeki tümörler evre II'de yer aldı. Lenf bezi metastazı ve uzak metastazı olmayan tiroit dışına yayılımı olan (T4) tümörler ve lenf nodu metastazı olan herhangi bir boyuttaki tümörler evre III, uzak metastazı olan hastalar evre IV'te yer aldı. Beşinci sürümde

**Tablo-4:** TNM evreleme sisteminin 4 ve 5. sürümü ile 6. sürümünün karşılaştırılması. BÇ<sup>1</sup>: En büyük çap, DTY<sup>2</sup>: Tiroit dışı yayılım, YD<sup>3</sup>: Yumuşak doku, HB<sup>4</sup>: Herhangi bir, RLS<sup>5</sup>: Reküren laringeal sinir. SLD<sup>6</sup>: Servikal lenf düğümü, LD<sup>7</sup>: Lenf düğümü, LBM8: Lateral boyun metastazı Beş ve altıncı sürümde tümör soliterse T(a), multifokalse T(b) olarak belirtilir. Altıncı sürümde multifokal tümörlerde en büyük çap T'yi belirler.

Primer Tümör (T)								
4 ve 5. Sürüm				6. Sürüm				
Tx	Değerlendirilemiyor			Tx	Değerlendirilemiyor			
T0	Primer tümör bulgusu yok			T0	Primer tümör bulgusu yok			
T1	Tümörün BÇ <sup>1</sup> ≤1 cm	İntratiroidal		T1	Tümörün BÇ <sup>1</sup> ≤2 cm	İntratiroidal		
T2	>1 cm - ≤4 cm	İntratiroidal		T2	>2 cm - ≤4 cm	İntratiroidal		
T3	Tümör >4 cm	İntratiroidal		T3	>4 cm in GD <sup>1</sup>	İntratiroidal		
T4	HB <sup>4</sup> çap	TDY <sup>2</sup>	TDY <sup>2</sup>	T4a	Herhangi bir çap TDY <sup>2</sup>	Cilt altı doku Larinks, trakea RLS <sup>5</sup> Özefagus		
				T4b	Herhangi bir çap TDY <sup>2</sup>	Prevertebral fasya Kerotis arter Mediastinal damarlar		
Bölgesel Lenf Düğümü (N)								
4 ve 5. Sürüm				6. Sürüm				
Nx	Değerlendirilemiyor			Nx	Değerlendirilemiyor			
NO	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok			NO	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok			
N1	N1a	İpsilateral	SLD <sup>6</sup> metastazı	N1	N1a	Santral boyun	Grup VI	
	N1b	Bilateral Orta hat Kontralateral	SLD <sup>6</sup> metastazı		N1b	İpsilateral Kontralateral Bilateral	LBM8	Grup II, III, IV, V Grup II, III, IV, V Grup II, III, IV, V
		Üst mediastinal LD <sup>7</sup> metastazı				Üst mediastinal LD <sup>7</sup> metastazı		
Metastaz (M)								
4 ve 5. Sürüm				6. Sürüm				
Mx	Değerlendirilemiyor			MX	Değerlendirilemiyor			
M0	Uzak metastaz yok			M0	Uzak metastaz yok			
M1	Uzak metastaz var			M1	Uzak metastaz var			
TNM Evreleri (E)								
4 ve 5. Sürüm				6. Sürüm				
	<b>45 yaş altı</b>	<b>45 yaş ve üstü</b>			<b>45 yaş altı</b>	<b>45 yaş ve üstü</b>		
E I	HB <sup>4</sup> T ve N, M0	T1, N0, M0		E I	HB <sup>4</sup> T ve N, M0	T1, N0, M0		
E II	HB <sup>4</sup> T ve N, M1	T2, N0, M0 T3, N0, M0		E II	HB <sup>4</sup> T, N1, M0	T2, N0, M0		
E III		T4, N0, M0 HB <sup>4</sup> T ve N, M1		E III		T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N0, M0 T3, N1a, M0		
E IV		HB <sup>4</sup> T ve N, M1		E IVA		T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T4a, N1b, M0		
				E IVB		T4b, HB <sup>4</sup> N, M0		
				E IVC		HB <sup>4</sup> T ve N, M1		



**Tablo-5:** TNM evreleme sisteminin 7 ve 8. sürümlerinin karşılaştırılması. <sup>1</sup>: En geniş çap, HB<sup>2</sup>: Herhangi bir, TDY<sup>3</sup>: Tiroit dışı yayılım, YD<sup>4</sup>: Yumuşak doku, MKİ<sup>5</sup>: Makroskopik kas invazyonu, OİH<sup>6</sup>: Orta ileri lokal hastalık, RLS<sup>7</sup>: Rekürren laringeal sinir. ÇİBH<sup>8</sup>: Çok ileri bölgesel hastalık, MD<sup>9</sup>: Mediastinal damarlar, D<sup>10</sup>: Düzey Yedinci sürümde tümör soliters T(s), multifokalse T(m) olarak belirtilir. Multifokal tümörlerde en büyük çap T'yi belirler.

Primer Tümör (T)									
7. Sürüm					8. Sürüm				
Tx	Değerlendirilemiyor				Tx	Değerlendirilemiyor			
T0	Primer tümör bulgusu yok				T0	Primer tümör bulgusu yok			
T1	T1a	</=1 cm <sup>1</sup>		İntratiroidal	T1	T1a	</=1 cm <sup>1</sup>		İntratiroidal
	T1b	>1 cm - </=2 cm <sup>1</sup>		İntratiroidal		T1b	>1 cm - </=2 cm <sup>1</sup>		İntratiroidal
T2	>2 cm - </=4cm <sup>1</sup>			İntratiroidal	T2	>2 cm - </=4cm <sup>1</sup>			İntratiroidal
T3	>4 cm <sup>1</sup>			İntratiroidal	T3	T3a	>4 cm <sup>1</sup>		İntratiroidal
	HB <sup>2</sup> T	Minimal TDY <sup>3</sup>	Peritiroidal YD <sup>4</sup> Strep kasları	T3b		HB <sup>2</sup> T	TDY <sup>3</sup> (MKİ5)	Sternotiroit Sternohiyoid Omohiyoid	
T4	T4a	HB <sup>2</sup> T	TDY <sup>3</sup> (OİH) <sup>6</sup>	Cilt altı	T4	T4a	HB <sup>2</sup> T	TDY <sup>3</sup>	Cilt altı
				Larinks, trakea					Larinks, trakea
				RLS <sup>6</sup>					RLS <sup>7</sup>
				Özefagus					Özefagus
T4b	HB <sup>2</sup> T	TDY <sup>3</sup> (ÇİBH) <sup>8</sup>	Prevertebral fasya	T4b	HB <sup>2</sup> T	TDY <sup>3</sup>	Prevertebralfasya		
			MD <sup>9</sup>				MD <sup>9</sup>		
			Karotis arter				Karotis arter		

  

Bölgesel Lenf Düğümü (N)									
7. Sürüm					8. Sürüm				
Nx	Değerlendirilemiyor				Nx	Değerlendirilemiyor			
NO	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok				NO	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok			
N1	N1a	Santral boyun		D <sup>10</sup> VI	N1	N1a	Santral boyun		D <sup>10</sup> VI
		İpsilateral		D <sup>10</sup> I, II, III, IV, V			Üst mediastinal		D <sup>10</sup> VII
	Kontralateral		İpsilateral			D <sup>10</sup> I, II, III, IV, V			
	Bilateral		Kontralateral						
	Üst mediastinal		Bilateral						
	Retrofaringeal		D <sup>10</sup> VII			Retrofaringeal			

  

Metastaz (M)									
7. Sürüm					8. Sürüm				
Mx	Değerlendirilemiyor				Mx	Değerlendirilemiyor			
MO	Uzak metastaz yok				MO	Uzak metastaz yok			
M1	Uzak metastaz var				M1	Uzak metastaz var			

  

TNM Evreleri (E)									
7. Sürüm					8. Sürüm				
	45 yaş altı		45 yaş ve üstü			55 yaş altı		55 yaş ve üstü	
E I	HB <sup>2</sup> T ve N, MO		T1a, NO, MO T1b, NO, MO		E I	HB <sup>2</sup> T ve N, MO		T1a, NO, MO T1b, NO, MO T2, NO, MO	
E II	HB <sup>2</sup> T ve N, M1		T2, NO, MO		E II	HB <sup>2</sup> T ve N, M1		T1, N1, MO T2, N1, MO T3, NO, MO T3, N1, MO	
E III			T1, N1a, MO T2, N1a, MO T3, NO, MO T3, N1a, MO		E III			T4a, HB <sup>2</sup> N, MO	
E IVA			T1, N1b, MO T2, N1b, MO T3, N1b, MO T4a, NO, MO T4a, N1, MO		E IVA			T4b, HB <sup>2</sup> N, MO	
E IVB			T4b, HB <sup>2</sup> N, MO		E IVB			HB <sup>2</sup> T ve N, M1	
E IVC			HB <sup>2</sup> T ve N, M1						

evre II'de yer alan T3 N0 M0 grubu altıncı sürümde evre III'e aktarılmıştır. Ayrıca T1-3 ile birlikte olan santral metastaz varlığı da evre III içine alındı. 5. sürümdeki evre IV ise 6. sürümde evre IVA, IVB, IVC olarak 3 alt gruba ayrıldı. Evre IVA; T4a (lenf düğümü metastazı olan veya olmayanlar) ya da T1,2,3,4a ile birlikte N1b olan hastaları içermektedir. Evre IVB; T4b'li hastaları (lenf düğümü metastazı olan veya olmayanlar), evre IVC ise uzak metastazı olan hastaları kapsamaktadır (18). Evrelemede, 6. sürüme göre 7. sürümde bir değişiklik olmadı.

### Yedinci ve Sekizinci Sürüm Arasında Fark

Sekizinci sürümün en önemli değişikliği bugüne kadarki sürümlerde prognostik faktör olarak 45 yaş üstü ve altı olarak ayrılan yaşın 55 yaş altı ve üstü olarak düzenlenmesidir. Ayrıca T evrelemede T3 tanımında değişiklik dikkati çekmektedir. 7. sürümde minimal invaziv ekstratiroidal yayılım tanımı ve bunun örneğinde yer alan peritiroidal yumuşak doku tanımı kaldırılmıştır. Sekizinci sürümde strep kaslarından herhangi birine makroskopik invazyon T3 kategorisine alınmıştır. N evrelemede 7. sürümde N1b içinde yer alan üst mediasten lenf düğümü tutulumu N1a kategorisine alınmıştır (Tablo-5).

TNM evrelemede 55 yaş üzerinde önemli değişiklikler dikkat çekmektedir. Yedinci sürümde evre II'de yer alan T2N0M0 evre I'e çekilmiştir. Yani 4 cm'e kadar olan lenf nodu metastazı olmayan intratiroidal tümörlerin hepsi evre I'de yer almaktadır. Yedinci sürümde evre III'te T3N0M0, T1-3N1aM0, evre IVA'da T4aN0-1M0, T1-3N1bM0 yer almaktaydı. Sekizinci sürümde T3N0M0 ve T1-3N1M0 evre II'de tanımlandı. Yani sekizinci sürümde lenf bezleri N1a ve b olarak ayrı tanımlanmasına rağmen evrelemede N'in bölgesel ayırım kaldırıldı ve N evrelemesi tek düzey olarak tanımlandı. T3N0-1M0 ve T1-2N1M0 tümörler evre II olarak tanımlandı. Evre III'te T4a, herhangi bir NM0 tanımlandı. Sekizinci sürümde yedinci sürümde evre III ve evre IVA'da yer alan önemli bir bölüm evre II'ye indirilmiş, evre IVA'daki T4a tümörler Evre III'e gerilemiş oldu. Sekizinci sürümde yedinci sürümdeki evre IVB, evre IVC, sırası ile evre IVA

ve evre IVB olarak tanımlandı ve evrelemeden evre IVC çıkarıldı. Sekizinci sürümde genel olarak tüm evrelerde bir evre düşmesi olduğu görülmektedir (Tablo-5).

### TARTIŞMA

DTC TNM evreleme sistemine girdiğinden bugüne kadar ki sürümlerde önemli bazı değişiklikler olmuştur. Sekizinci sürümde dikkat çeken en büyük değişikliklerden birisi evrelemede 45 olan yaş sınırının 55 olmasıdır (19). Bugüne kadar neden prognostik eşik değer olarak 45 yaşın seçildiği net değildir (26). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda 45 yaşın eşik değer olarak alınması sorgulanmaktaydı (25). Bu konu ile ilgili dikkati çeken ilk çalışma, Amerika'da kurulan Ulusal Tiroit Kanseri Çalışma Grubu (National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group (NTCTCSG) kayıtlarındaki 3572 hasta verilerinin değerlendirildiği çalışma oldu (27). Jonklaas ve ark. (27) seri genelinde hastalığa özgün sağkalımın (disease-specific survival; DSS) genel olarak erkek ve kadınlarda benzer olduğunu saptadılar. Çok değişkenli analizde DSS'nin 55 yaş altında tanı alan kadın hastalarda erkek hastalardan daha iyi olduğunu, 55 yaş sonrası tanı alan hastalarda ise kadın ve erkelerde benzer olduğunu saptadılar. Çalışmacılar bu verilerin, yaş eşik değerinin daha üste çekilmesi ile mevcut evreleme sisteminin geliştirip geliştiremeyeceği sorusunu gündeme getirdiğini belirtmişlerdir (27). Ganly ve ark. (26) Memorial Sloan Kettering kanser merkezinin (MSKCC) 1985-2010 yılları arası kanser hastalarını 5 kategoriye ayırarak değerlendirmişlerdir. Mortalitenin yaş arttıkça doğrusal olarak arttığını, 40 yaşdan küçük gruptan 70 yaşından büyük gruba doğru gidildikçe mortalitenin 37 kata kadar arttığını saptamışlar, ancak risk belirlemede belirli bir eşik değer belirleyememişlerdir (26). Aynı merkezden yapılan diğer çalışmada; DSS için eşik değer olarak 45 yaş yerine 55 yaşın seçilmesinin TNM sisteminin uygunluğu açısından daha güçlü bir eşik değer olduğunu belirtmişlerdir (28).

Ayrıca çok merkezli 9484 olguluk çalışmada yaş sınırının 55'e çekilmesinin 45 yaşa göre TNM evrelemede istatistik geçerliliğini arttırdığı da belirlenmiştir (29). Kim ve ark. (30) Güney Kore'de

6333 hastanın değerlendirildiği çalışmada ROC analizinde DSS'yi öngörmeye optimal eşik değerin 55.4 yaş olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmalardan sonra sekizinci sürümde yaş sınırı 55 olarak belirlenmiştir.

TNM evrelemesinde yaşı 55'e çekilmesi ile ABD çok merkezli seride %12, Güney Kore serisinde %20 hasta daha düşük evreye geçiş göstermiştir (29,30). ABD serisinde evre azalması olan grupta 10 yıllık DSS %98 bulunmuştur. Bununla birlikte 45-54 yaş arası uzak metastazlı evre IV hastası evre II'ye gerilemiş ancak bu grupta 10 yıllık DSS %68 olarak saptanmıştır (29). Ancak yüksek riskli ve evre azalması olan bu küçük grubun DSS üzerindeki uzun dönem etkisinin minimal olacağı ileri sürülmektedir (31).

Minimal ekstratiroidal yayılımın, rekürens ve DSS'yi etkilemediği ortaya konmuştur (32,33). Nixon ve ark. (34) 4 cm'nin altındaki DTC'de, mikroskopik ekstratiroidal yayılımın rekürens ve mortaliteyi anlamlı olarak etkilemediğini, mikroskopik ekstratiroidal yayımlı hastalarda 10 yıllık sağkalım ve rekürens üzerine tiroidektominin genişliğinin ve radyoaktif iyot (RAİ) tedavisinin anlamlı etkisi olmadığını saptamışlardır. Ito ve ark. (35) bu bulgulara paralel olarak 45 yaş üzerindeki papiller tiroit kanser (PTC)'li hastalarda mikroskopik ekstratiroidal yayılımın rekürens anlamlı olarak etkilemediğini belirtmektedirler. Minimal ekstratiroidal yayılımın T evresindeki yerini sorgulayan bu çalışmalardan sonra (32-35) sekizinci sürümde minimal ekstratiroidal yayılım T evresinden çıkarıldı.

TNM yedinci ve sekizinci santral bölgede sadece bir lenf düğümünde mikroskopik metastaz olması ya da birden çok sayıda lenf düğümünde ektranodal yayımlı metastaz olması aynı N kategorisi içinde (N1a) yer almaktadır. Yine lateral bölge metastazı varlığında sadece bir lenf düğümünde mikroskopik metastaz olması ya da birden çok sayıda lenf düğümünde ektranodal yayımlı metastaz olması aynı N kategorisi içinde içinde değerlendirilmektedir. ATA cerrahi grubunun tiroit kanseri nodal cerrahi çalışma grubu (36) 2012'de yayınladığı çalışmasında PTC'de lenf düğümü metastazının prognostik önemini değerlendirmişlerdir Buna göre; klinik olarak pozitif lenf düğümü metastazı olanlarda ve/veya metastatik lenf düğümü sayısı arttığında rekürens riskinin mikroskopik metastazı olanlara göre anlamlı olarak artmakta-

dır. Ayrıca lenf düğümü metastazlarında ektranodal yayılım varsa hem rekürens riski artmakta hem de hastalısız sağkalım azalmaktadır. Bu bağlamda TNM evreleme sisteminde PTC'de lenf düğümü metastazı değerlendirilmesinin ve evrelemesinin; metastatik lenf düğümü çapı, sayısı ve ektranodal yayılım durumuna göre yeniden düzenlenmesi gerektiği belirtilmiştir (36). Bu çalışma sonrasında TNM'nin bundan sonraki sürümünde lenf düğümü metastazı değerlendirmesinin bu verilere göre değişebileceği beklentisi yüksekti. Fakat sekizinci sürüm lenf düğümü metastazı evrelemesini tek kategoride ele aldı. Tutulan lenf düğümü sayısı, en büyük metastatik lenf düğümünün çapı, lenf düğümü içinde metastaz odağının çapı, ektranodal yayılım varlığı gibi özellikler bu sınıflamada da yer almamakla birlikte gelecekteki sürümlerde bu özelliklerden bazılarının TNM evreleme sistemi içine girebileceği beklenmektedir (31).

TNM evrelemesi güncellendikten sonra bazı çalışmalarda 7 ve 8. sürüm karşılaştırıldı. Bu çalışmalardan en geniş 2004-2012 yılları arasında Amerikan SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) veri tabanından 64342 hastanın ve ulusal kanser veritabanından (National Cancer Database (NCDB) 179698 hastanın verileri değerlendirildi. SEER veritabanında %23, NCDB veritabanında %24 hastada evre azalması oldu. Heriki veri tabanındaki evrelerde oranlar ve oran kaymaları benzerdi. SEER veri tabanında evre I, II, III, IV hasta oranı sırası ile yedinci sürümde %75.9, %6.8, %11.7, %5.7 sekizinci sürümde %89.8, %8.2, %1, %1 olarak, NCDB ise evre I, II, III, IV hasta oranı sırası ile yedinci sürümde %75.4, %7.2, %11.9, %5.5 sekizinci sürümde %89.3, %8.8, %1.3, %0.6 olarak saptanmıştır. Hem 7 hem de 8. sürümde DSS ve toplam yaşam süresi tanı anındaki evre ile ilişkilidi. Sekizinci sürümde evre III ve IV hastalarda prognoz yedinci sürümüne göre daha kötüydü. Çalışmacılar bu geniş değerlendirmede yaşam süresini öngörmeye sekizinci sürümün daha iyi olduğunu belirlemişlerdir (37). Bunun dışında klinik serilerin tekrar evrelendirildiği 3 çalışmada da DSS'yi öngörmeye sekizinci sürümün yedinci sürümden daha uygun olduğu bulunmuştur (38-40). Bu çalışmalarda da yaklaşık % 40 hastada sekizinci sürümde evre küçülmesi



olduğu dikkati çekmektedir (38,40). İleri evre (III/IV) hasta oranının ise önemli oranında azaldığı görülmektedir (38). Kim ve ark.'ları (38) yedinci sürüme göre sekizinci sürümde evre I hasta oranının %61.9'dan %81'e, evre II hasta oranının % 1,7'den %16'ya çıktığını saptamışlardır. Evre III hasta oranının % 27.6'dan % 2.3'e evre IVB'deki (yedinci sürümde evre IVC) hasta oranının %0.8'den %0.5'e düştüğünü belirlemişlerdir. Bu çalışmada 10 yıllık DSS, yedinci sürümde evre I, II, III, IVA'da sırası ile %99.1, %92.5, %97.5, %91.1 olarak saptanmıştır. Evre III'te ölüm oranı evre I'den yüksek, evre II'den ise düşüktür. Sekizinci sürümde 10 yıllık DSS evre I, II, III, IVA'da sırası ile %99, %94, %80.4, %66.7 olarak değişmiştir. Evre III'te DSS düşmüş, Kaplan-Meier yaşam eğrisinde çapraz geçiş olmayıp evre II'nin altında yer almıştır.

Amerikan Tiroit Birliği (ATA)'nın son klavuzunda; DTC'li hastalarda ilk tedavinin toplam ve hastalığa özgün yaşam süresini arttırması, persistan ve reküren hastalık riski ve bununla ilişkili morbiditeyi azaltması ve hastalık evrelemesine ve risk sınıflamasına olanak sağlaması, tedavi ile ilgili morbiditeyi ve gereksiz tedaviyi minimize etmesi gerektiğini belirtmektedirler (25).

Sekizinci sürümün ocak 2018'de klinik kullanıma girmesi ile birlikte 8. sürümün önemli sayıdaki hastanın evrelemesine etki ederek geçmiş döneme göre daha düşük evrede yer almalarına neden olacaktır. Pontius ve ark. (37) bu sürümle bundan sonra düşük evrelerde yer alacak hastaların düşük riskli olarak değerlendirilmelerine neden olacağını, bunun adjuvan radyoaktif iyot tedavisinin daha sınırlı kullanımına yol açabileceğini, dolayısıyla aşırı tedavilerin azalacağını öne sürmektedirler.

Tuttle ve ark. (31) sekizinci sürümün klinik uygulamaya kolayca uyarlanabileceğini ve önemli klinik özelliklere göre (yaş, makroskopik ekstratiroidal yayılım ve uzak metastaz) uygun tümör evresinin kolayca saptanabileceğini belirtmektedirler. Evrelendirme kısaca tekrarlanacak olursa;

- Ellibeş yaşın altındaki hastalarda uzak metastazlı olanlar evre II, uzak metastazlı olmayanlar evre I olarak tanımlanmıştır.

- Ellibeş yaşın üstündeki uzak metastazlı hastalar evre IVB olarak tanımlanmıştır.

- Ellibeş yaşın üstündeki uzak metastazlı olmayan hastaların diğer klinik özelliklere göre evresi belirlenebilir. Dört cm'den küçük intratiroidal tümörlü (T1,T2) hastalarda lenf düğümü metastazı yoksa evre I, lenf düğümü metastazı varsa evre II olarak tanımlanır. Dört cm'den büyük intratiroidal tümörlü (T3) hastaların lenf düğümü durumuna bakılmaksızın (N0 veya N1) evre II'de yer alır. Makroskopik ekstratiroidal yayımlı tümörlerde; lenf düğümü metastazı durumuna bakılmaksızın tümör sadece strep kaslarına invaze ise evre II, tümör ciltaltı, larinks, trakea, reküren laringeal sinir ve özefagusa yayılmışsa evre III, prevertebral fasya, mediastinal damarlara yayılmış veya karotis arteri sarmışsa evre IVA'da yer alır.

Bir önceki sürüme göre TNM'nin sekizinci sürümü DTC'li hastaların büyük bölümünü mortalite açısından düşük riskli gruba evrelemektedir. TNM evrelemesi DTC'de mortaliteyi öngörmede yararlı bir yöntemdir. Ancak mortalite ile rekürens birbiri ile paralel seyretmemektedir. Dolayısıyla hastaya TNM evrelemesi ile birlikte ATA klavuzunda önerildiği gibi rekürens riski için de değerlendirme yapılmalıdır (25,31).

## KAYNAKLAR

1. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* 2016; 388: 2783-95. [CrossRef]
2. Lang BH, Chow SM, Lo CY, Law SC, Lam KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a study of 2 tertiary referral centers. *Ann Surg* 2007; 246: 114-21. [CrossRef]
3. Wong RM, Bresee C, Braunstein GD. Comparison with published systems of a new staging system for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2013; 23: 566-74. [CrossRef]
4. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, et al. 1998 Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment, initial analysis of staging and outcome. *Cancer* 1998; 83: 1012-21. [CrossRef]
5. Hannequin P, Liehn JC, Delisle MJ. Multifactorial analysis of survival in thyroid cancer. Pitfalls of applying the results of published studies to another population. *Cancer* 1986; 98: 1749-55. [CrossRef]

6. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. *Ann Surg* 2007; 245: 366-78. [\[CrossRef\]](#)
7. Sobin LH. TNM: evolution and relation to other prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2003; 21: 3-7. [\[CrossRef\]](#)
8. UICC. "TNM classification of malignant tumors." Geneva: International Union Against Cancer; 1968.
9. Beahrs OH, Myers MH. Manual for staging of cancer. The American Joint Committee on Cancer. Second edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1983.
10. UICC. "TNM classification of malignant tumors." 2nd ed. Geneva: International Union Against Cancer; 1974.
11. Harmer MH (ed): "TNM classification of malignant tumors." 3rd ed. Geneva: International Union Against Cancer; 1978 [enlarged and revised 1982].
12. Beahrs OH, Carr DT, Rubin P. Manual for staging of cancer 1977. The American Joint Committee for Cancer Staging and End-Results Reporting. First edition. 1977. p.53-8.
13. Hermanek P, Sobin LH (eds): International Union Against Cancer (UICC): "TNM classification of malignant tumors." 4th ed. Berlin- Heidelberg-New York: Springer-Verlag; 1987 [revised 1992]. [\[CrossRef\]](#)
14. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-4. [\[CrossRef\]](#)
15. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumors. 5th edition. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1997.
16. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP, et al., editors. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC cancer staging manual. 5th edition. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1997.
17. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumors. 6th edition. New York: John Wiley, 2002.
18. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC cancer staging manual. 7th edition. New York: Springer; 2010.
19. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. (editors). AJCC cancer staging manual. 8th edition. New York: Springer; 2017. [\[CrossRef\]](#)
20. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. *Thyroid carcinoma as an example. Cancer* 1997; 79: 2414-23. [\[CrossRef\]](#)
21. Lang BH, Chow SM, Lo CY, Law SC, Lam KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a study of 2 tertiary referral centers. *Ann Surg* 2007; 246: 114-21. [\[CrossRef\]](#)
22. Passler C, Prager G, Scheuba C, Kaserer K, Zettinig G, Niederle B. Application of staging systems for differentiated thyroid carcinoma in an endemic goiter region with iodine substitution. *Ann Surg* 2003; 237: 227-34. [\[CrossRef\]](#)
23. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-214. [\[CrossRef\]](#)
24. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787-803. [\[CrossRef\]](#)
25. 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; 26: 1-133. [\[CrossRef\]](#)
26. Ganly I, Nixon IJ, Wang LY, Palmer FL, Migliacci JC, Aniss A, et al. Survival from differentiated thyroid cancer: What has age got to do with it? *Thyroid* 2015; 25: 1106-14. [\[CrossRef\]](#)
27. Jonklaas J, Noguera-Gonzalez G, Munsell M, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, et al; National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group. The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 9: E878-87. [\[CrossRef\]](#)
28. Nixon IJ, Kuk D, Wreesmann V, Morris L, Palmer FL, Ganly I et al. Defining a Valid Age Cutoff in Staging of Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 410-5. [\[CrossRef\]](#)
29. 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; 26: 373-80. [\[CrossRef\]](#)
30. Kim M, Kim YN, Kim WG, Park S, Kwon H, Jeon MJ, et al. Optimal cut-off age in the TNM Staging system of differentiated thyroid cancer: is 55 years better than 45 years? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86: 438-43. [\[CrossRef\]](#)
31. 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; 27: 751-6.
32. Hay ID, Johnson TR, Thompson GB, Sebo TJ, Reinalda MS. Minimal extrathyroid extension in papillary thyroid carcinoma does not result in increased rates of either cause-specific mortality or postoperative tumor recurrence. *Surgery* 2016; 159: 11-9. [\[CrossRef\]](#)
33. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg* 2006; 30: 780-6. [\[CrossRef\]](#)
34. Nixon IJ, Ganly I, Patel S, et al. The impact of microscopic extrathyroid extension on outcome in patients with clinical T1 and T2 well-differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2011; 150: 1242-9. [\[CrossRef\]](#)
35. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Minimal extrathyroid extension does not affect the relapse-free survival of patients with papillary thyroid carcinoma measuring 4 cm or less over the age of 45 years. *Surg Today* 2006; 36: 12-8. [\[CrossRef\]](#)
36. Randolph G, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. The Prognostic Significance of Nodal Metastases from Papillary Thyroid Carcinoma can be Stratified Based on the Size and Number of Metastatic Lymph Nodes, as Well as the Presence of Extranodal Extension ATA Surgical Affairs Committee's Taskforce on Thyroid Cancer Nodal Surgery. *Thyroid* 2012; 22: 1144-52. [\[CrossRef\]](#)
37. Pontius LN, Oyekunle TO, Thomas SM, Stang MT, Scheri RP, Roman SA, et al. Projecting Survival in Papillary Thyroid Cancer: A Comparison of the Seventh and Eighth Editions of the American Joint Commission on Cancer/Union for International Cancer Control Staging Systems in Two Contemporary National Patient Cohorts. *Thyroid* 2017; 27: 1408-16. [\[CrossRef\]](#)
38. Kim TH, Kim YN, Kim HI, Park SY, Choe JH, Kim JH, et al. Prognostic value of the eighth edition AJCC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma. *Oral Oncol* 2017; 71: 81-6. [\[CrossRef\]](#)

39. Suh S, Kim YH, Goh TS, Lee J, Jeong DC, Oh SO, et al. Outcome prediction with the revised American joint committee on cancer staging system and American thyroid association guidelines for thyroid cancer. *Endocrine*. 2017 Oct 13. doi: 10.1007/s12020-017-1449-4. [Epub ahead of print] [CrossRef]
40. Kim M, Kim WG, Oh HS, Park S, Kwon H, Song DE, et al. Comparison of the Seventh and Eighth Editions of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2017; 27: 1149-55. [CrossRef]