

Einleitung

Geschichte des TNM-Systems

Das TNM-System zur Klassifikation der malignen Tumoren wurde von P. Denoix (Frankreich) in den Jahren 1943–1952 entwickelt [1].

1950 bestellte die UICC ein *Committee on Tumour Nomenclature and Statistics*. Dieses Komitee griff für die Klassifikation der klinischen Stadien die vom Subkomitee der WHO zur Registrierung von Krebserkrankungen und ihrer statistischen Erfassung [2] vorgeschlagenen allgemeinen Definitionen der lokalen Ausdehnung maligner Tumoren auf.

1958 veröffentlichte das Komitee seine ersten Empfehlungen für die klinische Stadieneinteilung des Brust- und Larynxkrebses und für die Darstellung der Behandlungsergebnisse [3]. Eine zweite Veröffentlichung im Jahr 1959 enthielt revidierte Vorschläge für die Klassifikation des Brustkrebses, deren klinische Anwendung und die Auswertung einer 5-Jahres-Periode (1960–1964) [4].

1968 wurden vorausgegangene Broschüren in einem Taschenbuch, dem „Livre de Poche“ [5], zusammengefasst. Ein Jahr später erschien ein Ergänzungsband mit Empfehlungen für die Durchführung von Feldstudien, für die Darstellung von Endergebnissen sowie für die Bestimmung von Überlebensraten [6]. Das „Livre de Poche“ wurde nach und nach in 11 Sprachen übersetzt. 1974 und 1978 erschienen die 2. und 3. Auflage [7, 8] mit Klassifikationen neuer anatomischer Bezirke und Verbesserungen früher veröffentlichter Klassifikationen. Die 4. Auflage der TNM-Klassifikation wurde 1987 veröffentlicht [9].

1993 veröffentlichte das TNM Committee das „TNM Supplement“ [10]. Der Zweck dieses Buches war, die einheitliche Anwendung von TNM durch die Veröffentlichung von detaillierten Erklärungen mit praktischen Beispielen zu fördern. Eine 2. Auflage erschien 2001 [11], die 3. Auflage 2003 [12] und die 4. Auflage 2012 [13].

Das Komitee veröffentlichte auch den TNM-Atlas als illustrierten Leitfa- den für die Klassifikation maligner Tumoren. Die 6. Auflage wurde 2014

publiziert und entsprach in ihrem Inhalt der 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren [14].

1995 veröffentlichte das TNM Committee das Buch „Prognostic Factors in Cancer“ [15], eine Zusammenstellung und Diskussion von anatomischen und nichtanatomischen Prognosefaktoren bei Krebserkrankungen verschiedener Lokalisation. Eine 2. Auflage erschien 2001 [16] die 3. Auflage im Jahr 2006 [17].

Die vorliegende 8. Auflage enthält Regeln für die Klassifikation und das Staging, die im Wesentlichen denen der 8. Auflage des *AJCC Cancer Staging Manual (2016)* [18] entsprechen. Wiewohl UICC und AJCC identische Klassifikationen haben möchten, gibt es kleinere Unterschiede, die als Anmerkungen gekennzeichnet sind. Wo immer möglich basiert die Klassifikation der UICC auf publizierten Evidenz-basierten Empfehlungen.

Der Aufbau und die Weiterentwicklung eines allgemein anerkannten Klassifikationssystems konnten nur auf der Basis engster Zusammenarbeit aller nationalen und internationalen Komitees gelingen. Nur so ist eine einheitliche Sprache aller Onkologen beim Vergleich ihres klinischen Krankengutes und bei der Bewertung ihrer Behandlungsergebnisse zu erreichen. Während die Klassifikationen generell auf publizierter Evidenz basieren, sind sie in Abschnitten ohne sehr gute Evidenz auf einem internationalen Konsensus aufgebaut. Nach wie vor bemüht sich die UICC um eine allgemeine Zustimmung zur Klassifikation der anatomischen Ausbreitung der Erkrankung.

Genauere Angaben zur Geschichte sind auf der UICC-Website verfügbar: www.uicc.org

Prinzipien des TNM-Systems

Aus der Erfahrung, dass die Überlebensraten bei lokalisierten Krebserkrankungen höher liegen als bei Ausbreitung über das Ursprungsorgan hinaus, entwickelte sich die Praxis, Krebspatienten nach sog. Stadien in verschiedene Gruppen zu unterteilen. Diese Gruppen wurden häufig als „Früh-“ bzw. „Spätfälle“ bezeichnet, wobei eine stetige Progression während des Krankheitsverlaufes angenommen wurde. Dabei kann das Sta-

dium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht nur die Wachstumsrate und die Ausdehnung der Geschwulst, sondern auch die Art des Tumors und die Tumor-Wirt-Beziehung widerspiegeln. Es ist wichtig, für jede Lokalisation exakte Angaben über die Tumorausbreitung zu registrieren, um folgende Ziele zu erreichen:

1. dem Kliniker bei der Behandlungsplanung zu helfen,
2. Hinweise auf die Prognose zu geben,
3. zur Auswertung der Behandlungsergebnisse beizutragen,
4. den Informationsaustausch zwischen Behandlungszentren zu erleichtern,
5. zur kontinuierlichen Erforschung der menschlichen Krebserkrankungen beitragen und
6. Bemühungen zur Kontrolle von Krebserkrankungen zu unterstützen.

Die Bestimmung der anatomischen Ausbreitung (Cancer staging) ist sowohl für die Forschung betreffend die Betreuung der Patienten als auch zur Kontrolle von Krebserkrankungen sehr wichtig. Aktivitäten zur Beherrschung der Krebserkrankungen schließen neben direkten die Patienten-Betreuung betreffenden Bemühungen auch die Entwicklung und Implementierung von klinischen Handlungs-orientierten Leitlinien mit ein. Dazu kommen zentralisierte Aktivitäten wie Feststellung der Tumorausbreitung in Krebsregistern zum Zwecke der Überwachung. Diese verschiedenen Komponenten erleichtern die Auswertung von Erkrankungen in einer bestimmten Population. Die Feststellung der Stadien ist sehr wichtig für die Auswertung klinischer Handlungs-orientierter Leitlinien und Krebsprogramme. Um die Langzeitverläufe in Populationen auswerten zu können, ist es wichtig, dass Klassifikationen stabil bleiben. Dabei kann es zu Konflikten kommen, dadurch dass eine Klassifikation als relevant erkannt und klinisch angewandt wird und damit gebräuchliches medizinisches Wissen unterstützt, während andererseits eine Klassifikation beibehalten wird und damit die Durchführung langfristiger (longitudinaler) Studien unterstützt. Die UICC unterstützt beide Ziele. Eine internationale Verständigung über die Klassifikation von Krebserkrankungen nach ihrer anatomischen Ausbreitung bietet eine Methode

an, klinische Erfahrungen Anderen in eindeutiger Weise zur Verfügung zu stellen.

Es gibt viele Grundlagen oder Achsen einer Klassifikation, z. B. der anatomische Sitz sowie die klinische und pathologische Ausbreitung der Erkrankung, die anamnestische Dauer der Beschwerden oder Symptome, Geschlecht und Alter der Patienten, der histologische Typ und Differenzierungsgrad. Alle diese Parameter haben einen Einfluss auf den weiteren Verlauf der Erkrankung. Das TNM-System behandelt in erster Linie die Klassifikation nach anatomischer Ausbreitung der Erkrankungen.

Der Kliniker hat vordringlich die Prognose zu beurteilen und eine Entscheidung hinsichtlich der wirkungsvollsten Behandlung zu treffen.

Diese Beurteilung und diese Entscheidung erfordern – unter anderem – eine objektive Bestimmung der anatomischen Ausbreitung der Erkrankung.

Um die genannten Anforderungen zu erfüllen, benötigen wir ein Klassifikationssystem, das

1. in seinen grundlegenden Prinzipien ungeachtet der Behandlung auf alle anatomischen Bezirke anwendbar ist und
2. spätere Ergänzungen durch Informationen, die erst durch histopathologische Untersuchung und/oder chirurgische Eingriffe erhältlich sind, zulässt.

Das TNM-System entspricht diesen Erfordernissen.

Allgemeine Regeln des TNM-Systems („General Rules“)

Das TNM-System zur Beschreibung der anatomischen Ausbreitung der Erkrankung beruht auf der Feststellung der 3 Komponenten:

- | | |
|---|--|
| T | Ausbreitung des Primärtumors |
| N | Fehlen oder Vorhandensein und Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen |
| M | Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen |

Durch Hinzufügen von Ziffern zu diesen 3 Komponenten wird die Ausbreitung der malignen Erkrankung angezeigt:

T0, T1, T2, T3, T4 N0, N1, N2, N3 M0, M1

Im Grunde ist das System eine „Kurzschrift“ zur Beschreibung der Ausdehnung eines bestimmten malignen Tumors.

Grundregeln, die sich auf alle anatomischen Bezirke anwenden lassen

1. Alle Fälle sollen mikroskopisch bestätigt sein. Alle nicht auf diese Weise verifizierten Fälle müssen gesondert aufgeführt werden.
2. Für jede Lokalisation werden 2 Klassifikationen beschrieben:
 - a) *Klinische Klassifikation*: die prätherapeutische klinische Klassifikation, bezeichnet als **TNM** (oder **cTNM**), ist wichtig für die Auswahl und Bewertung der Therapie. Sie basiert auf vor der Behandlung erhobenen Befunden. Solche ergeben sich aufgrund von klinischer Untersuchung, bildgebenden Verfahren, Endoskopie, Biopsie, chirurgischer Exploration und anderen relevanten Untersuchungen.
 - b) *Pathologische Klassifikation*: die postoperative histopathologische Klassifikation, als **pTNM** bezeichnet, wird für die Indikation zur adjuvanten Therapie verwendet und liefert zusätzliche Daten um die Prognose abzuschätzen und Endergebnisse zu berechnen. Bei dieser Klassifikation wird der vor der Behandlung festgestellte Befund ergänzt oder abgeändert durch Erkenntnisse, die beim chirurgischen Eingriff und durch die pathologische Untersuchung gewonnen werden.

Die pathologische Beurteilung des Primärtumors (pT) erfordert eine Resektion des Primärtumors oder Biopsien, die zur Bestimmung der höchsten pT-Kategorie adäquat sind.

Die pathologische Beurteilung der regionären Lymphknoten (pN) erfordert die Entfernung von Lymphknoten in einem Ausmaß, das die Aussage über das Fehlen regionärer Lymphkno-

tenmetastasen (pN0) verlässlich macht und andererseits zur Bestimmung der höchsten pN-Kategorie ausreicht.

Eine Exzisionsbiopsie eines Lymphknotens ohne pathologische Untersuchung des Primärtumors ist nicht ausreichend, um die pN-Kategorie vollständig festzulegen und entspricht deswegen einer klinischen Klassifikation.

Die pathologische Feststellung von Fernmetastasen (pM) erfordert die mikroskopische Untersuchung.

3. Nach der Festlegung von T-, N- und M- und/oder pT-, pN- und pM-Kategorien können diese zu Stadien gruppiert werden. TNM-Klassifikation und Stadien müssen, einmal festgesetzt, in den medizinischen Aufzeichnungen unverändert bleiben.
Klinische und pathologische Parameter können kombiniert werden, wenn nur unvollständige Informationen hinsichtlich der klinischen oder der pathologischen Klassifikation vorliegen.
4. Bestehen im Einzelfall Zweifel bezüglich der korrekten Zuordnung zu der T-, N- und M-Kategorie, soll die niedrigere, d. h. weniger fortgeschrittene Kategorie gewählt werden. Dies soll auch bei der Festlegung der Stadien berücksichtigt werden.
5. Im Falle multipler simultaner Tumoren in einem Organ soll der Tumor mit der höchsten T-Kategorie klassifiziert und die Multiplizität oder die Anzahl der Tumoren in Klammern angegeben werden, z. B. T2(m) oder T2(5). Bei simultanen bilateralen Krebsen paariger Organe soll jeder Tumor für sich klassifiziert werden. Bei Tumoren der Leber, des Ovars und des Eileiters ist die Multiplizität ein Kriterium der T-Klassifikation. Bei Tumoren der Lunge kann die Multiplizität sowohl in der T- als auch in der M-Klassifikation berücksichtigt werden.
6. Definitionen der TNM-Klassifikation und der Stadiengruppierungen können für klinische oder wissenschaftliche Zwecke erweitert („teleskopisch ramifiziert“) werden, solange die vorgegebenen Definitionen nicht geändert werden. So kann jedes T, N oder M in Untergruppen, z. B. T2a, T2b und T2c, unterteilt werden.

Für weitere Details zur Klassifikation werden die Leser auf das TNM-Supplement verwiesen.

Ein Lernmodul ist auf der Website der UICC verfügbar: www.uicc.org

Anatomische Regionen und Bezirke

Die Lokalisationen werden in dieser Klassifikation nach den Code-Nummern der Internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie [19]. Die Beschreibung jeder Region bzw. jedes Bezirkes gliedert sich in folgende Abschnitte.

- Regeln zur Klassifikation mit den Verfahren für die Bestimmung der T-, N- und M-Kategorien
- Anatomische Bezirke bzw. Unterbezirke, falls erforderlich
- Definition der regionären Lymphknoten
- TNM: klinische Klassifikation
- pTNM: pathologische Klassifikation
- G: histopathologisches Grading, sofern es sich von dem unten genannten (siehe Seite 12) unterscheidet
- Stadien und prognostische Gruppen
- Prognosefaktoren-Gitter

TNM: Klinische Klassifikation

Folgende allgemeine Definitionen werden stets angewendet:

T – Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1–T4	Zunehmende Größe und/oder lokale Ausdehnung des Primärtumors

N – Regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1–N3	Zunehmender Befall regionärer Lymphknoten

M – Fernmetastasen*

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Anmerkung

*Die Kategorie MX wird als unzureichend angesehen, da für die Bestimmung der klinischen M-Klassifikation die klinische Untersuchung ausreichend ist (Die Verwendung von MX kann zum Ausschluss vom Staging führen).

Die Kategorie M1 kann wie folgt spezifiziert werden:

Lunge	PUL (C34)	Knochenmark	MAR (C42.1)
Knochen	OSS (C40, 41)	Pleura	PLE (C38.4)
Leber	HEP (C22)	Peritoneum	PER (C48.1, 2)
Hirn	BRA (C71)	Nebenniere	ADR (C74)
Lymphknoten	LYM (C77)	Haut	SKI (C44)
Andere Organe	(OTH)		

Unterteilung von TNM

Manche Hauptkategorien sind dort, wo eine größere Spezifität benötigt wird, weiter unterteilt (z. B. T1a, T1b oder N2a, N2b).

pTNM: Pathologische Klassifikation

Folgende allgemeine Definitionen werden stets angewendet:

pT – Primärtumor

pTX	Primärtumor kann histologisch nicht beurteilt werden
pT0	Kein histologischer Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ

pT1–pT4 Zunehmende Größe und/oder lokale Ausdehnung des Primärtumors bei histologischer Untersuchung

pN – Regionäre Lymphknoten

pNX Regionäre Lymphknoten können histologisch nicht beurteilt werden

pN0 Histologisch keine Lymphknotenmetastasen

pN1–pN3 Zunehmender Befall regionärer Lymphknoten bei histologischer Untersuchung

Anmerkungen

1. Direkte Ausbreitung des Primärtumors in Lymphknoten wird als Lymphknotenmetastase klassifiziert.
2. „Tumour deposits“ (Satelliten) sind makroskopisch oder mikroskopische Nester oder Knötchen im Lymphabflussgebiet eines Primärtumors ohne histologisch erkennbare Residuen eines Lymphknotens. Sie können einer diskontinuierlichen Ausbreitung, einer Veneninvasion (V1, V2) oder komplett metastatisch durchsetzten regionären Lymphknoten entsprechen. Wenn ein derartiges Tumorknötchen durch den Pathologen als komplett metastatisch durchsetzter Lymphknoten angesehen wird (im Allgemeinen mit glatter Kontur), soll es als positiver Lymphknoten dokumentiert werden. In diesem Fall ist in der definitiven pN-Klassifikation jedes derartige Tumorknötchen als eigener befallener Lymphknoten zu zählen.
3. Metastasen in anderen als nichtregionären Lymphknoten sind als Fernmetastasen zu klassifizieren.
4. Wenn die Größe ein Kriterium der pN-Klassifikation ist, wird die Größe der Metastase(n) gemessen und nicht die Größe des Lymphknotens.
5. Fälle, bei denen nur Mikrometastasen vorliegen, d. h. Metastasen, die 0,2 cm oder kleiner sind, können durch den Zusatz (mi) kenntlich gemacht werden, z. B. pN1(mi).

pN0 Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten nicht erreicht wird, soll pN0 klassifiziert werden und in Klammern die Zahl der untersuchten Lymphknoten hinzugefügt werden.

Anmerkung der Übersetzer

Die Angabe der Zahl der untersuchten Lymphknoten ist in der englischen Fassung nicht vorgesehen, wird aber in der organspezifischen Tumordokumentation [20–22] empfohlen.

Schildwächterlymphknoten („Sentinel Lymph Node“)

Der Schildwächterlymphknoten ist der erste Lymphknoten, der die abfließende Lymphe des Primärtumors aufnimmt. Wenn er Metastasen enthält, ist dies ein Hinweis, dass andere (nachgeschaltete) Lymphknoten ebenfalls Metastasen enthalten. Wenn er keine Metastasen enthält, ist es wenig wahrscheinlich, dass andere (nachgeschaltete) Lymphknoten Metastasen enthalten. Gelegentlich kann mehr als ein Schildwächterlymphknoten vorkommen.

Folgende Bezeichnungen sind anwendbar, wenn eine Klassifikation des Schildwächterlymphknotens angestrebt wird:

- (p)NX(sn) Schildwächterlymphknoten kann histologisch nicht beurteilt werden
- (p)N0(sn) Histologisch keine Lymphknotenmetastasen in Schildwächterlymphknoten
- (p)N1(sn) Befall des (der) Schildwächterlymphknoten

Isolierte Tumorzellen

Unter isolierten Tumorzellen (ITC) versteht man einzelne Tumorzellen oder kleine Kluster von Zellen, die nicht größer als 0,2 mm im Durchmesser sind und die üblicherweise durch immunhistochemische oder molekularbiologische Methoden entdeckt werden, aber auch mit der HE-Färbung nachgewiesen werden können [23]. Als zusätzliches Kri-

terium wurde vorgeschlagen, auch Kluster von weniger als 200 Tumorzellen in einem einzelnen histologischen Querschnitt einzubeziehen. Isolierte Tumorzellen zeigen typischerweise nicht Eigenschaften von Metastasen (z. B. Proliferation oder eine Stromareaktion) und keine Penetration von Blut- und Lymphgefäßwänden. Fälle mit isolierten Tumorzellen in regionären Lymphknoten oder in nicht regionärer Lokalisation sollen als N0 oder M0 klassifiziert werden. Diese Regel gilt auch für Fälle mit Befunden, die darauf hinweisen, dass Tumorzellen oder Komponenten von ihnen, die durch nicht-morphologische Techniken wie Durchflusszytometrie oder DNA-Analyse nachgewiesen werden konnten, vorhanden sind. Ausnahmen stellen ITC in regionären Lymphknoten von malignen Melanomen der Haut und von Merkelzellkarzinomen dar, die als N1 zu klassifizieren sind.

Diese Fälle sollten gesondert ausgewertet werden [23].

Folgende Klassifikation sollte angewendet werden:

(p)N0	Histologisch keine Lymphknotenmetastasen, keine Untersuchung zum Nachweis isolierter Tumorzellen
(p)N0(i-)	Histologisch keine Lymphknotenmetastasen, kein morphologischer Nachweis von isolierten Tumorzellen
(p)N0(i+)	Histologisch keine Lymphknotenmetastasen, morphologischer Nachweis von isolierten Tumorzellen
(p)N0(mol-)	Histologisch keine Lymphknotenmetastasen, kein nichtmorphologischer Nachweis von isolierten Tumorzellen
(p)N0(mol+)	Histologisch keine Lymphknotenmetastasen, nichtmorphologischer Nachweis von isolierten Tumorzellen

Fälle, bei denen Schildwächterlymphknoten auf das Vorhandensein von ITC untersucht wurden, können wie folgt klassifiziert werden:

(p)N0(sn)	Histologisch keine Lymphknotenmetastasen, keine Untersuchung zum Nachweis isolierter Tumorzellen
(p)N0(i-)(sn)	Histologisch keine Lymphknotenmetastasen, kein morphologischer Nachweis von isolierten Tumorzellen

- (p)N0(i+) Histologisch keine Lymphknotenmetastasen, morphologischer Nachweis von isolierten Tumorzellen
- (p)N0(mol–)(sn) Histologisch keine Lymphknotenmetastasen, kein nichtmorphologischer Nachweis von isolierten Tumorzellen
- (p)N0(mol+)(sn) Histologisch keine Lymphknotenmetastasen, nichtmorphologischer Nachweis von isolierten Tumorzellen

pM – Fernmetastasen

pM1 Fernmetastasen mikroskopisch bestätigt

Anmerkung

pM0 und pMX sind keine anwendbaren Kategorien.

Die Kategorie pM1 kann in gleicher Weise wie M1 weiter spezifiziert werden (siehe Seite 12).

Der Nachweis isolierter Tumorzellen mit morphologischen Techniken, z. B. im Knochenmark, wird analog wie bei N klassifiziert, z. B. M0(i+). Für nichtmorphologische Techniken soll „mol“ als Addendum zu M0 hinzugefügt werden, z. B. M0(mol+).

Histopathologisches Grading

Bei den meisten anatomischen Lokalisationen kann eine weitere Information über den Primärtumor unter folgender Rubrik festgehalten werden:

G – Histopathologisches Grading

- GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- G1 Gut differenziert
- G2 Mäßig differenziert
- G3 Schlecht differenziert
- G4 Undifferenziert

Anmerkung

Grad 3 und 4 können in manchen Fällen zu „G3–4“ („Schlecht differenziert/Undifferenziert“) zusammengefasst werden.

Spezielle Gradingssysteme werden für Tumoren der Mamma, des Endometrium und der Prostata empfohlen.

Anmerkung der Übersetzer

Im Dokumentationssystem der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren [20] ist in Übereinstimmung mit der Internationalen Histologischen Klassifikation der WHO auch die Zusammenfassung von G1 und G2 zu „low grade“ und von G3 und G4 zu „high grade“ vorgesehen. Eine solche Unterteilung wurde auch in einer 2. und 3. Auflage der Online-Versionen beibehalten [21, 22].

Zusätzliche Kennzeichen

Zur Kennzeichnung von speziellen Fällen in der TNM- oder pTNM-Klassifikation werden die Symbole m, y, r, und a benutzt. Diese Kennzeichen beeinflussen die Stadiengruppierung nicht; sie zeigen aber Fälle an, die eine gesonderte Analyse erfordern.

m-Symbol

Das Suffix „m“, in Klammern gesetzt, wird benutzt, um multiple Primärtumoren in einem anatomischen Bezirk anzuzeigen (Näheres s. „Allgemeine Regel Nr. 5“, S. 6).

y-Symbol

Wenn die Klassifikation während oder nach initialer multimodaler Therapie erfolgt, werden die TNM- oder pTNM-Kategorien durch das Präfix „y“ gekennzeichnet (z. B. yT2N1M0 oder ypT2pN2pM0). Das ycTNM oder ypTNM kennzeichnet die Ausdehnung des Tumors, die tatsächlich

während des Zeitpunktes der Untersuchung nachweisbar ist. Die Zusatzbezeichnung „y“ soll nicht dazu dienen, die mögliche Ausdehnung eines Tumors vor einer multimodalen Therapie abzuschätzen.

r-Symbol

Rezidivtumoren nach krankheitsfreiem Intervall werden durch das Präfix „r“ gekennzeichnet (z. B. rT2N0M0 oder rpT3pN1pMX).

a-Symbol

Das Symbol „a“ kennzeichnet Fälle, bei denen die Klassifikation erst anlässlich einer Autopsie erfolgte.

Fakultative Deskriptoren

L – Lymphgefäßinvasion

- LX Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden
- L0 Keine Lymphgefäßinvasion
- L1 Lymphgefäßinvasion

V – Veneninvasion

- VX Veneninvasion kann nicht beurteilt werden
- V0 Keine Veneninvasion
- V1 Mikroskopische Veneninvasion
- V2 Makroskopische Veneninvasion

Anmerkung

Makroskopischer Befall der Wand einer Vene (ohne Tumor im Lumen) wird als V2 klassifiziert.

Pn – Perineurale Invasion

- PnX Perineurale Invasion kann nicht beurteilt werden
- Pn0 Keine perineurale Invasion
- Pn1 Perineurale Invasion

Residualtumor- (R-)Klassifikation

Das Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumor (Resttumor) nach Behandlung wird durch die R-Klassifikation beschrieben¹. Detaillierte Angaben sind im TNM-Supplement nachzulesen (siehe Vorwort und Fußnote 3).

TNM und pTNM beschreiben die anatomische Ausbreitung des Tumors ohne Berücksichtigung der Behandlung. Sie können ergänzt werden durch die R-Klassifikation, die den Tumorstatus nach Behandlung erfasst. Sie spiegelt die Effekte der Therapie wider, beeinflusst das weitere therapeutische Vorgehen und liefert die zuverlässigsten Voraussagen zur Prognose.

Die Definitionen der R-Klassifikation sind:

- RX Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
- R0 Kein Residualtumor
- R1 Mikroskopischer Residualtumor
- R2 Makroskopischer Residualtumor

Anmerkung

Einige gehen davon aus, dass die R-Klassifikation nur in Bezug auf den Primärtumor und seine lokale bzw. regionäre Ausbreitung angewendet werden kann. Andere haben die R-Klassifikation breiter angewendet und Fernmetastasen eingeschlossen. Die jeweilige Verwendungsweise sollte angegeben werden, wenn die R-Klassifikation verwendet wird.

Anmerkung der Übersetzer

¹ Die R-Klassifikation ist aus historischen Gründen nicht obligater Bestandteil der TNM-Klassifikation. Aufgrund ihrer prognostischen Bedeutung ist sie aber, insbesondere nach chirurgischer Therapie, un-

erlässlich und daher auch im Dokumentationssystem der ADT und der Deutschen Krebsgesellschaft als essenzieller Bestandteil der Tumorklassifikation neben der Erfassung der anatomischen Tumorausbreitung durch die TNM-Kategorien zwingend vorgesehen [21, 22].

Im Hinblick auf die prognostische Bedeutung der R-Klassifikation sollte stets die Fernmetastasierung mit eingeschlossen werden.

Stadien und prognostische Gruppeneinteilung

Das TNM-System wird verwendet, um die anatomische Ausbreitung eines Tumors zu beschreiben und dokumentieren. Um die Ergebnisse zu tabellieren und zu analysieren, ist es hilfreich, die Kategorien in eine überschaubare Anzahl von (p)TNM-Stadien zusammenzufassen.

Das Carcinoma in situ wird als Stadium 0, Fälle, die auf das Ursprungsorgan beschränkt sind als Stadien I oder II, ausgedehnte lokale Ausbreitung, besonders in die Lymphknoten als Stadium III und solche mit Fernmetastasen als Stadium IV bezeichnet. Das Stadium in der so definierten Form soll so gut wie möglich sicherstellen, dass jede Gruppe in sich in Bezug auf die Überlebensrate mehr oder weniger homogen ist, und dass sich für die jeweilige Krebslokalisation die Überlebensraten in den verschiedenen Gruppen unterscheiden.

Wenn bei der pathologischen Stadiengruppierung genügend Gewebe entfernt worden ist, um die jeweils höchste T/pT- und N/pN-Kategorie festzulegen, kann ein M1 entweder klinisch (cM1) oder pathologisch (pM1) festgelegt werden. Falls jedoch nur eine einzige Fernmetastase mikroskopisch gesichert wurde, entspricht dies einer pathologischen Klassifikation (pM1) und ermöglicht die Feststellung pathologischer Stadien.

Obwohl die anatomische Ausbreitung eines Tumors in ihrer Beschreibung durch das TNM-System ein sehr wichtiger Indikator der Prognose von Krebserkrankungen ist, wurde festgestellt, dass viele andere Faktoren wichtig sind, um die Prognose vorauszusagen. In dieser achten Auflage neu werden HPV-assoziierte Karzinome anders klassifiziert als nicht-HPV-assoziierte Karzinome. Einige Faktoren wurden mit dem TNM-System in der Bildung prognostischer Gruppen kombiniert: un-

terschiedliche histologische Typen des Schilddrüsenkarzinome erfahren werden unterschiedlichen Stadien zugeordnet. Auch die Ätiologie von Krebserkrankungen spielt für die Stadien eine Rolle, z. B. bei HPV-assoziierten Karzinomen.

In dieser Auflage wird der Begriff „Stadium“ für die Definition der anatomischen Ausbreitung verwendet während der Begriff „prognostische Gruppenbildung“ für Klassifikationen angewendet wird, die andere Prognosefaktoren mit einbeziehen (PSA und Grad-Gruppe bei Prostatakarzinomen, β hCG und Reaktion auf eine Therapie bei trophoblastären Schwangerschaftstumoren). Historisch wurden das Alter bei Schilddrüsentumoren und das Grading bei Weichteilsarkomen in die Stadien mit einbezogen und dabei der Begriff „Stadium“ beibehalten.

Klassifikation der Prognosefaktoren

Prognosefaktoren können in ihrer Zugehörigkeit folgendermaßen klassifiziert werden:

- **Anatomische Ausbreitung der Erkrankung:** beschreibt die Ausbreitung einer Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose. Klassischerweise geschieht das durch das TNM-System, es können aber auch Tumormarker berücksichtigt werden, die die Tumormarklast widerspiegeln, z. B. PSA bei Prostatakarzinomen und CEA bei kolorektalen Karzinomen.
- **Tumorprofil:** Dieses schließt pathologische, z. B. Grad, oder molekulare Eigenschaften eines Tumors mit ein, aber auch die Bestimmung von Genexpressionsprofilen, die das biologische Verhalten vorgeben sollen und sich wie nachfolgend einteilen lassen:
 - Prädiktive Faktoren
 - Prognostische Faktoren
 - Begleitdiagnostik-Marker
- **Patientenprofil:** Hier sind Begriffe eingeschlossen, die Bezug zum „Wirt“ einer Krebserkrankung haben. Dazu zählen demographische Faktoren wie Alter und Geschlecht oder erworbene Faktoren wie ein Immundefizienzsyndrom oder der Allgemeinzustand.

- **Umwelt:** Dazu zählen Begriffe wie „Behandlungsbezogen“ und Ausbildung (Expertise, Zugang, Altersdiskriminierung und Zugang zur medizinischen Versorgung) und Qualitätsmanagement.

Bei der Beschreibung von Prognosefaktoren ist es wichtig festzustellen, für was die Faktoren geeignet sind und in zu welchem Zeitpunkt des Verlaufs einer Tumorerkrankung eines Patienten. Die anatomische Ausbreitung, die mit dem TNM-System beschrieben wird, beschreibt üblicherweise die Prognose betreffend das Überleben.

In der 2. Auflage des UICC-Buches „Prognostic Factors in Cancer“ wurden für jeden Tumor sogenannte Prognosefaktoren-Gitter entwickelt, in denen Prognosefaktoren danach eingeteilt wurden, ob sie als essentiell, zusätzlich oder als neu und vielversprechend betrachtet wurden [16]. Die Inhalte dieser Gitter wurden für die 3. Auflage auf den neuesten Stand gebracht [17] und auch in die 9. Auflage des UICC-Manual of Clinical Oncology eingebracht [24].

„Essentielle Faktoren“ sind solche, die zusätzlich zur anatomischen Ausbreitung für die Festlegung einer Therapie benötigt werden wie in publizierten Leitlinien festgelegt. Die nachfolgende Tabelle ist ein Beispiel eines Prognosefaktoren-Gitters. Die „Gitter“ stammen aus der 9. Auflage des UICC-Manual of Clinical Oncology [24] und werden in dieser achten Auflage nachgedruckt. Für einige weniger häufige Tumoren sind keine Prognosefaktoren-Gitter vorhanden.

Beispiele für das UICC-Prognosefaktoren-Gitter*

Prognosefaktor	Tumor-bezogen	Wirt-bezogen	Umwelt-bezogen
Essentiell*	Anatomische Ausbreitung Histologischer Typ	Alter	Verfügbarkeit oder Zugang zu einer Strahlentherapie
Zusätzlich	Tumormasse Tumormarker Programmierter- Zelltod-Rezeptor und seine Ligan- den	Ethnie Geschlecht Herzfunktion	Expertise in der Behandlung in bestimmten Bereichen (z. B. Chirurgie, Strahlentherapie, etc.)
Neu und vielver- sprechend	Epidermaler Wachstumsfak- torrezeptor Genexpressions- profile	Keimbahnmuta- tion-p53	Zugang zu Infor- mationen

Anmerkung

*Die essentiellen Prognosefaktoren als wichtige Parameter für Therapieentscheidungen stammen aus bekannten und zugänglichen klinischen Leitlinien.

Essentielles TNM

Stagingdaten sind sehr wichtig für eine globale Krebsdatensammlung um die Krebshäufigkeit zu bestimmen. Die Daten liefern Informationen über die Stadienverteilung der wichtigen Krebsarten und zur Inzidenz und Krebssterblichkeit [25]. Zentrale Krebsregister in Ländern mit geringem oder mittlerem Einkommen haben häufig zu wenige Informationen um Daten für die TNM-Stadien zu vervollständigen, entweder

weil die notwendigen Untersuchungen nicht durchgeführt werden können oder weil erhobene Informationen nicht dokumentiert werden können. Angesichts dieser Tatsache hat die TNM Prognostic Core Group zusammen mit der International Agency for Research in Cancer (IARC) und dem National Cancer Institute der USA ein sogenanntes essentielles TNM entwickelt. Dieses kann für die Sammlung von Stagingdaten verwendet werden, wenn die kompletten Informationen nicht vorhanden sind. Essentielle TNM-Schemen wurden für Mammakarzinome, Zervixkarzinome, Kolonkarzinome und Prostatakarzinome entwickelt. Sie wurden für die achte Auflage auf den neuesten Stand gebracht und werden in diesem Buch gezeigt, sind aber auch zum Runterladen unter www.uicc.org abrufbar.

Kindertumoren

Unmittelbar vorausgegangene Ausgaben der TNM-Klassifikationen maligner Tumoren beinhalteten keine Klassifikationen von Kindertumoren. Diese Entscheidung resultierte aus dem Mangel an international akzeptierten und standardisierten Staging-System für viele bösartige Kindertumoren. Es wird eine Übereinkunft betreffend das Cancer-Staging benötigt, um die Sammlung von Stagingdaten durch bevölkerungsbasierte Krebsregister zu ermöglichen.

Diese Erkenntnis war Anlass eines Konsensusmeeting im Jahre 2014 und führte zu einer Veröffentlichung von Empfehlungen für das Staging von bösartigen Kindertumoren zum Zwecke der Gewinnung von bevölkerungsbezogenen Daten [26]. Diese achte Auflage ist seit der 4. Auflage die erste, welche einen Abschnitt betreffend das Staging einiger bösartiger Kindertumoren enthält. Die veröffentlichten Klassifikationen sollen aber nicht die von den Klinikern bisher verwendeten Klassifikationen ersetzen, sondern die Sammlung von Daten in bevölkerungsbezogenen Krebsregistern erleichtern.

Verwandte Klassifikationen

Seit 1958 hat sich die Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit einem Programm zur Erarbeitung international akzeptabler Kriterien für die histologische Tumordiagnostik beschäftigt. Daraus entwickelte sich eine *International Histological Classification of Tumours*, die in einer illustrierten 25bändigen Serie die Definitionen der Tumortypen und die vorgeschlagene Nomenklatur enthält. Eine neue Serie, *WHO Classification of Tumours – Pathology and Genetics of Tumours*, setzt diese Bemühungen fort. (Informationen zu den Klassifikationen lassen sich bei www.iarc.fr finden.)

Die *WHO International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O)* [19] wurde als Code-System für Topographie und Morphologie sowie das Verhalten (z. B. maligne, benigne) von Neoplasmen entwickelt. Diese kodierte Nomenklatur ist identisch mit dem Tumormorphologieteil in der *Systematized Nomenclature of Medicine (SNOMED)* [27].

Im Interesse der Förderung der nationalen und internationalen Zusammenarbeit in der Krebsforschung und vor allem, um die Kooperation bei klinischen Forschungen zu erleichtern, wird empfohlen, die *WHO Classification of Tumours* zur Klassifikation und Definition der Tumortypen und den ICD-O-Code entsprechend dem Tumorphistologieschlüssel für die Datenverarbeitung zu verwenden.

Literatur

- 1 Denoix, PF: Nomenclature des cancer. Bull Inst Nat Hyg (Paris) 1944:69–73; 1945:82–84; 1950:81–84; 1952:743–748.
- 2 World Health Organization Technical Report Series, number 53, July 1952, pp. 47–48.
- 3 International Union Against Cancer (UICC): Committee on Clinical Stage Classification and Applied Statistics: Clinical stage classification and presentation of results, malignant tumours of the breast and larynx. Paris; 1958.
- 4 International Union Against Cancer (UICC): Committee on Stage Classification and Applied Statistics: Clinical stage classification and presentation of results, malignant tumours of the breast. Paris; 1959.

- 5 International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of malignant tumours. Geneva; 1968.
- 6 International Union Against Cancer (UICC): TNM General Rules. Geneva; 1969.
- 7 International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of malignant tumours. 2nd ed. Geneva; 1974.
- 8 International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of malignant tumours. 3rd ed. Harmer MH, ed. Geneva; 1978. Enlarged and revised 1982.
- 9 International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of malignant tumours. 4th ed. Hermanek P, Sobin LH, eds. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 1987. Revised 1992.
- 10 International Union Against Cancer (UICC): TNM Supplement 1993. A commentary on uniform use. Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, eds., Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 1993.
- 11 International Union Against Cancer (UICC): TNM Supplement. A commentary on uniform use. 2nd ed. Wittekind Ch, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, eds., New York: Wiley; 2001.
- 12 International Union Against Cancer (UICC): TNM Supplement. A commentary on uniform use. 3rd ed. Wittekind Ch, Greene FL, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, eds. New York: Wiley; 2003.
- 13 International Union Against Cancer (UICC): TNM Supplement. A commentary on uniform use. 4th ed. Wittekind Ch, Compton CC, Brierley JD, Sobin LH, eds. New York: Wiley; 2012.
- 14 International Union Against Cancer (UICC): TNM Atlas. Illustrated Guide to the TNM Classification of Malignant Tumours. Wittekind Ch, Asamura H, Sobin LH, eds. Oxford: Wiley-Blackwell, 2012.
- 15 International Union Against Cancer (UICC): Prognostic factors in cancer. Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, eds., Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 1995.
- 16 International Union Against Cancer (UICC): Prognostic factors in cancer. 2nd ed. Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, O'Sullivan B, Sobin LH, Wittekind Ch, eds. New York: Wiley; 2001.
- 17 International Union Against Cancer (UICC): Prognostic factors in cancer. 3rd ed. Gospodarowicz MK, O'Sullivan B, Sobin LH, eds., New York: Wiley; 2003.
- 18 American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual 8th ed., Amin MB, Edge SB, Greene FL *et al.* (eds.) New York: Springer, 2017.
- 19 Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin LH, Parkin DM, Whelan S (eds) WHO International Classification of Diseases for Oncology ICD-O, 3rd ed., WHO, Geneva 2000.

- 20 Wagner G, Hermanek P. Organspezifische Tumordokumentation – Prinzipien und Verschlüsselungsanweisungen für Klinik und Praxis. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) – Tumordokumentation in Klinik und Praxis, Bd 2. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1995.
- 21 Wagner G, Hermanek P, Wittekind Ch, Sinn HP. Organspezifische Tumordokumentation – Prinzipien und Verschlüsselungsanweisungen für Klinik und Praxis. 2. Aufl. Online-Version: Deutsche Krebsgesellschaft, Frankfurt (Main). <http://www.krebsgesellschaft.de>, 2002.
- 22 Sinn HP, Hermanek P, Wagner G, Wittekind Ch. Organspezifische Tumordokumentation. 3. Aufl. Empfehlungen zu Dokumentationsinhalten für Studien. Internetfassung („ODT-3-Internet“). ADT/Deutsche Krebsgesellschaft. <http://otd.uni-hd.de.2004ff>.
- 23 Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind Ch. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86:2668–2673.
- 24 Manual of Clinical Oncology, 9th ed. O’Sullivan B, Brierley J, D’Cruz A, Fey M, Pollock R, Vermorken J, Huang S. Wiley-Blackwell Oxford. 2015.
- 25 The World Health Organization „Cancer Control Knowledge into Action, Guide for Effective Programs“ www.who.int/cancer/modules/en/ (accessed August 2016).
- 26 Gupta S, Aitken J, Bartels U, *et al.* Paediatric cancer stage in population-based cancer registries: the Toronto consensus principles and guidelines. *Lancet Oncology* 2016; 17:e163–e172.
- 27 SNOMED International: The systematized nomenclature of human and veterinary medicine, Northfield, III: College of American Pathologists, <http://www.cap.org> (accessed August 2016).

