TNM 2010

Was ist neu?

Die Erwartungen der Klinik (des Kliniklers) an die Pathologie (an den Pathologen/die Pathologin) im Rahmen der morphologischen Tumordiagnostik lassen sich im Wesentlichen wie folgt zusammenfassen:

- Erstellung einer präzisen morphologischen Diagnose,
- Feststellung des Krankheitsstadiums (Staging),
- Beurteilung der Prognose,
- Prädiktion der Therapieantwort,
- morphologische Beurteilung der Therapieantwort.

Aspekte und Probleme der morphologischen Diagnostik sollen in diesem Beitrag ebenso wenig abgehandelt werden wie die Prädiktion und die morphologische Beurteilung der Therapieantwort. Es sollen die mit der 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren [14] verbundenen Neuerungen betreffend die Feststellung des Krankheitsstadiums, also des „Stagings“ dargestellt werden. Unter Staging versteht man ein Verfahren zur Festlegung, wie viel Tumor in einem Patienten vorhanden ist, also die Beschreibung der Schwere einer individuellen Krebserkrankung durch die Bestimmung der anatomischen Ausbreitung des Primärtumors (T) und einer eventuellen Streuung in regionäre Lymphknoten (N) oder in vom Primärtumor entfernte Organe (M, Fernmetastasen).

Die TNM-Klassifikation erfährt eine zunehmende Bedeutung, weil sie sich weltweit immer mehr durchsetzt und ein wichtiger Baustein in den Kriterien zur Zertifizierung der verschiedenen Organzentren ist. Diese enorme Bedeutung von

TNM verpflichtet die Pathologie zur sorgfältigen Erstellung der Klassifikation.

TNM ist ein duales System mit einer klinischen TNM-Klassifikation (cTNM oder TNM) zur Planung der Behandlung und einer pathologischen TNM-Klassifikation (pTNM) mit den Aufgaben:

- Beurteilung der Prognose,
- Begründung der Notwendigkeit einer adjuvanten (palliativen) Therapie,
- Auswertung der Behandlungsergebnisse,
- Basis für weiterführende Untersuchungen,
- Bestätigung, Ergänzung, Änderung des cTNM.

Die Notwendigkeit einer klinischen Klassifikation ergibt sich aus der Erfordernis, die Ergebnisse einer chirurgischen mit einer nichtchirurgischen Therapie zu vergleichen.

Die Veränderungen und Modifikationen der 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren basieren auf publizierten neuen Daten zur Prognose und neuen Methoden zur Bestimmung der Prognose. In widersprüchlichen Abschnitten ist sie auf einem internationalen Konsensus aufgebaut [14].

Die 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren spiegelt unser aktuelles Wissen über „Staging“ wider, reflektiert also auch unser Unwissen über viele anatomische und nichtanatomische für die Therapieplanung und Prognosebeurteilung wichtige Faktoren. Entgegen den Behauptungen im TNM-Buch [14] und im AJCC-Manual [1] enthält sie derzeit noch einige Fehler und Unstimmigkeiten im Vergleich zur TNM-Klassifikation des AJCC („American Joint Committee on

Cancer“). Diese sind Folge einer unzureichenden Kommunikation zwischen den beiden Institutionen.

Die TNM-Klassifikation maligner Tumoren wird unterteilt in einen allgemeinen Teil, der in der Einleitung des TNM-Buches [14] abgehandelt wird, und in einen speziellen Teil, in dem die Klassifikationen der verschiedenen Tumorentitäten behandelt werden. In diesem Beitrag soll in Erläuterungen überwiegend auf die Begründungen der Veränderungen eingegangen werden und diese kommentiert werden. Eine Auflistung der Definitionen von T-, N- und M-Kategorien wird aus Platzmangel nur in wichtigen Einzelfällen erfolgen. Stattdessen wird auf die Seitenzahlen des TNM-Buches verwiesen werden.

Änderungen bei den allgemeinen Regeln

Die Angabe von MX (cMX) wurde in der Vergangenheit als wenig sinnvoll beurteilt [6]. Die Feststellung von Fernmetastasen kann allein durch die klinische Untersuchung vorgenommen werden. Wenn der Pathologe keine Kenntnis des klinischen M (cM) hat (oder mitgeteilt bekommt), soll durch ihn weder MX noch pMX verwendet werden. Somit entfallen MX und pMX in der 7. Auflage [14]. Darüber hinaus kann die Verwendung von MX zum Ausschluss bei der Dokumentation von Krebserkrankungen führen (USA). Folgende Parameter bleiben:

- pM0 kann nur nach Obduktionen angewendet werden,
- M0 (cM0) klinisch kein Nachweis von Metastasen,
- M1 (cM1) klinisch Fernmetastasen,

- pM1 Fernmetastasen histologisch nachgewiesen.

Wenn aus einem tumorverdächtiger Lymphknoten – cN1 – eine Biopsie entnommen wird und diese keinen Nachweis von Metastasen im regionären Lymphknoten erbringt, wird dies als cN0 oder cM0 (sofern der Lymphknotenbefall als Fernmetastase zu werten wäre) klassifiziert. Dies ist eine Änderung gegenüber der 6. Auflage, in der dieser Befund als pN0 oder pM0 klassifiziert worden war.

Fakultative Deskriptoren

Bisher wurden in der TNM-Klassifikation die Lymphgefäßinvasion (LX, L0, L1) und die Veneninvasion (VX, V0, V1, V2) als fakultative oder optionale Deskriptoren geführt, außer bei den Penistumoren, bei denen in der 7. Auflage die Angabe, ob eine lymphovaskuläre Invasion (Invasion von Lymphgefäßen oder Venen) vorhanden ist, obligat für die Unterteilung in T1a und T1 ist (s. Tumoren des Penis).

Als fakultativer Parameter neu aufgenommen wurde die perineurale Invasion (Pn) mit folgenden Definitionen

- PnX perineurale Invasion kann nicht bestimmt werden,
- Pn0 keine perineurale Invasion,
- Pn1 perineurale Invasion.

Kopf-Hals-Tumoren

Bei den Kopf-Hals-Tumoren wurden geringfügige Änderungen der T3-Kategorie der Tumoren des Oropharynx vorgenommen sowie Änderungen der Kategorien T1 bis T3 und N1 bei den in den westlichen Ländern sehr seltenen Nasopharynxkarzinomen.

Neu eingeführt wurde eine TNM-Klassifikation der malignen Melanome der Schleimhäute des oberen Aerodigestivtraktes (TNM-Buch S. 48–50). Der besonderen Bösartigkeit dieser Tumoren Rechnung tragend, wurden keine T1- und T2-Kategorien und keine Stadien I und II vergeben.

Tumoren des Verdauungstraktes

Ösophagus

An der 6. Auflage der TNM-Klassifikation der Ösophagustumoren [17] wurde vielfach Kritik geübt. Beklagt wurde die Gefahr der uneinheitlichen Klassifikation von Tumoren des ösophagogastralen Übergangs, die entweder nach der Klassifikation der Tumoren des Ösophagus oder der des Magens eingeordnet wurden. Die im TNM-Supplement beschriebenen Regeln zur Vorgehensweise beim Staging dieser Tumoren sind wenig beachtet worden [16, 18]. Da die Definitionen der T- und N-Kategorien Unterschiede zwischen Tumoren des Ösophagus und des Magens aufwiesen, bestand die Gefahr einer uneinheitlichen und somit nicht vergleichbaren Klassifikation. Zudem wurde bemängelt, dass die T1-Kategorie der Ösophagustumoren nicht weiter unterteilt war und die N-Kategorisierung nicht die Anzahl der befallenen regionären Lymphknoten berücksichtigte.

Diese anhaltende Kritik veranlasste das AJCC und die UICC („Union International Contre le Cancer“), ein verändertes Staging-System zu entwickeln, welches Daten aus der ganzen Welt mit einbezog [7, 9, 10, 13].

Die Erfassung der Tumorlokalisation wurde vereinfacht und die Tumoren des ösophagogastralen Übergangs und die der ersten 5 cm des Magens wurden mit einbezogen.

Von Bedeutung für therapeutische Entscheidungen sind die Definitionen der regionären Lymphknoten, die für den Ösophagus folgendermaßen neu definiert worden sind:

Unabhängig vom Sitz des Primärtumors sind die regionären Lymphknoten diejenigen, die in dem lymphatischen Abflussgebiet des Ösophagus lokalisiert sind, eingeschlossen die zöliakalen Lymphknoten und paraösophagealen Lymphknoten des Halses, aber nicht die supraklavikulären Lymphknoten.

Metastasen eines Ösophaguskarzinoms in den zöliakalen Lymphknoten werden als regionäre Lymphknotenmetastasen in die Kategorien N1 bis N3/pN1 bis pN3 eingeordnet, abhängig von der Zahl der befallenen Lymphknoten.

In der 7. Auflage wurde die Unterteilung in M1a und M1b in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation nicht mehr verwendet, da diese – auch kaum angewandte – Subkategorisierung keine prognostische Relevanz zeigte.

Ein neues Verfahren wurde eingeführt, um zur etablierten Stadiengruppierung eine prognostische Gruppeneinteilung hinzuzufügen (TNM-Buch S. 66–68). Die biologische Aktivität von Krebserkrankungen, wie sie im „Grading“ reflektiert wird, kann das Stadium verändern. Auch die Lokalisation des Tumors ist zumindest bei Plattenepithelkarzinomen therapeutisch und prognostisch bedeutsam. In früheren Klassifikationen wurden die histologischen Subtypen nicht berücksichtigt. Aufgrund von weltweit rekrutierten Patientendaten [7, 9, 10] schien eine unterschiedliche prognostische Gruppeneinteilung für Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome gerechtfertigt.

Magen

Bei den Tumoren des Magens wurde die letzte gravierende Änderung in der 5. Auflage vorgenommen [15], und zwar bei den Definitionen der N-Kategorien mit der Umstellung auf die Anzahl der metastatisch befallenen regionären Lymphknoten. Die Einteilung der T-Kategorien der 5. und 6. Auflage war akzeptiert und prognostisch aussagekräftig. Die Unterteilung in T2a und T2b wurde allerdings im klinischen Alltag und auch in Studien kaum beachtet, so dass die Kategorie T2 sowohl Patienten mit Tumoren mit einer beginnenden Invasion der Muscularis propria als auch solche mit Tumoren, die bis in die Subserosa reichten, beinhaltete. Auch wurde die Perforation der Serosa in Analogie zu den kolorektalen Tumoren häufig mit T4 fehlklassifiziert. Diese Möglichkeiten der Fehlinterpretation waren u. a. Anlass, in der 7. Auflage die Definitionen der T-Kategorien zu ändern und die der N-Kategorien an die des Ösophagus anzupassen [14]. Die neuen Definitionen sind im TNM-Buch auf S. 70 gezeigt.

Die Unterteilung der N-Kategorien mit Zahlen der regionären Lymphknoten von 1 bis 6, 7 bis 15 und mehr als 15 erschien zu grob und wurde nach Prüfung der prognostischen Relevanz denen der Ösophagus-

gustumoren angepasst (TNM-Buch S. 71). Die Zahl der notwendigen Lymphknoten, um pNo klassifizieren zu können, wurde auf 16 verändert.

Gastrointestinaler Stromatumor

Neu ist die TNM-Klassifikation der gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), wohl wissend, dass einige dieser Tumoren einen gutartigen Verlauf nehmen können und somit streng genommen nicht unter die malignen Tumoren fallen. Da aber alle GIST als potenziell maligne anzusehen sind und der Wunsch bestand, alle GIST einheitlich zu klassifizieren, wurden auch alle GIST mit einbezogen und nicht nur eine Subgruppe, die wahrscheinlich maligne ist. Bei der Klassifikation wurden die Tumorgroße, das Grading und die Lokalisation berücksichtigt. Die Größe bestimmt die T-Kategorie einheitlich für GIST verschiedener Lokalisation:

- T1 ≤ 2 cm,
- T2 > 2 –5 cm,
- T3 > 5 –10 cm,
- T4 > 10 cm.

Das Grading für GIST ist abhängig von der Mitoserate:

- G1 niedrige Mitoserate: 5 oder weniger per 50 HPF (hochauflösendes Gesichtsfeld),
- G2 hohe Mitoserate: über 5 per 50 HPF.

Der Prognosefaktor „Lokalisation“ findet insofern Eingang in die TNM-Klassifikation als die Stadiengruppierung für GIST unterschiedlicher Lokalisation verschieden sind (TNM-Buch S. 76–77). Die Kriterien für die Stadiengruppierung der Magen-GIST können für den primären, soliden GIST des großen Netzes angewandt werden. Die Kriterien für die Stadiengruppierung von Dünndarm-GIST können für GIST in weniger häufigen Lokalisationen angewandt werden, z. B. Ösophagus, Kolon, Rektum und Mesenterium.

Dünndarm

Entsprechend der Unterteilung der T1-Kategorie bei den Tumoren des Ösophagus und Magens wurde diese Unterteilung auch bei den Tumoren des Dün-

darms vorgenommen. Die N-Kategorien wurden in einer Weise unterteilt, um sie denjenigen der kolorektalen Tumoren anzupassen, und konsekutiv wurde auch die Stadiengruppierung adaptiert (TNM-Buch S. 78–81).

Appendix

Für Karzinome der Appendix wurde bisher die TNM-Klassifikation der kolorektalen Karzinome verwendet. Karzinome der Appendix wurden entweder gar nicht oder ebenfalls wie kolorektale Karzinome klassifiziert. Das in der 7. Auflage neu vorgestellte Kapitel der Appendixtumoren beinhaltet 2 unterschiedliche Klassifikationen (TNM-Buch S. 82–88), eine für Karzinome und eine für Karzinomide (neuroendokrine Tumoren). Eine histologische Diagnosesicherung und Unterteilung der Karzinome in muzinöse und nichtmuzinöse ist erforderlich. Der histologische Differenzierungsgrad ist bedeutsam für muzinöse Karzinome und wird in der Stadiengruppierung metastasierter Tumoren berücksichtigt. Die Kategorie T4 wird wie bei Tumoren des Kolons und Rektums unterteilt in T4a und T4b und wird auch in der Stadiengruppierung berücksichtigt:

- Stadium IIB T4a N0 M0,
- Stadium IIC T4b N0 M0.

Die Klassifikation der regionären Lymphknotenmetastasen wurde gegenüber der 6. Auflage nicht geändert, da für Karzinome der Appendix keine Daten vorliegen, die eine solche Unterteilung rechtfertigen würden. Becherzellkarzinomide („goblet cell carcinoids“) werden wie Karzinome klassifiziert.

Eine neue Klassifikation wurde für Karzinomide der Appendix vorgestellt. Diese Tumoren wurden bisher nicht in einer TNM-Klassifikation erfasst. Sie unterscheidet sich von der TNM-Klassifikation der Appendixkarzinome und den TNM-Klassifikationen anderer neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltraktes.

Zusammenfassung · Abstract

Pathologie 2010 · [Suppl 2] 31:153–160
DOI 10.1007/s00292-010-1341-y
© Springer-Verlag 2010

C. Wittekind

TNM 2010. Was ist neu?

Zusammenfassung

In der 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren wurden für einige Tumor-entitäten völlig neue Klassifikationen eingeführt: Schleimhautmelanome des oberen Aerodigestivtrakts, gastrointestinale Stromatumoren, gastrointestinale neuroendokrine Tumoren, intrahepatische Gallengangskarzinome, Merkel-Zell-Karzinome, Uterussarkome, Nebennierenrindenkarcinome. Wesentliche Neuerungen betreffen Tumoren des Ösophagus, des ösophagogastralen Übergangs, des Magens, des Blinddarms, der Gallengänge, der Lunge, der Haut, der Prostata und der Augentumoren, die in dieser Darstellung nicht behandelt werden. Bei weiteren Tumor-entitäten wurden nur Kleinigkeiten geändert, die aber für die tägliche Praxis bedeutsam sein können. Die Neuerungen und Änderungen werden erläutert, ohne auf Details einzugehen.

Schlüsselwörter

Tumorklassifikation · Krankheitsstadium · Primärtumor · Prognose · Änderungen

TNM 2010. What's new?

Abstract

In the seventh edition of the TNM Classification of Malignant Tumours there are several entirely new classifications: upper aerodigestive mucosal melanoma, gastrointestinal stromal tumour, gastrointestinal carcinoid (neuroendocrine tumour), intrahepatic cholangiocarcinoma, Merkel cell carcinoma, uterine sarcomas, and adrenal cortical carcinoma. Significant modifications concern carcinomas of the oesophagus, oesophagogastric junction, stomach, appendix, biliary tract, lung, skin, prostate and ophthalmic tumours, which will be not addressed in this article. For several tumour entities only minor changes were introduced which might be of importance in daily practice.

The new classifications and changes will be commented on without going into details.

Keywords

Classification of tumors · Staging · Primary tumor · Prognosis · Changes

Tab. 1 Gradingschema für gastro-intestinale Karzinoide

Grad	Mitosezahl (pro 10 HPF)	Ki-67-Index (%)
G1	<2	≤2
G2	2–20	3–20
G3	>20	>20

Karzinoide und neuroendokrine Tumoren

Bei der neuen TNM-Klassifikation von neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes wurden bereits Vorbehalte hinsichtlich der Einbeziehung von gutartig verlaufenden Tumoren geäußert. Genau wie bei den GIST war es wichtiger, alle Tumoren in die TNM-Klassifikation mit einzuschließen. Potenziell sind auch diese Tumoren alle maligne. Klöppel et al. [8] haben darauf hingewiesen, dass die Unterschiede in der ENETS- („European Neuroendocrine Tumor Society“-) Klassifikation [11, 12] und der UICC/AJCC-Klassifikation und somit das Vorliegen von 2 Parallelsystemen zu erheblichen Unterschieden in der Dokumentation von Daten führen kann.

Bei den neuroendokrinen Tumoren gibt es einige Grundregeln, die dringend zu beachten sind:

- Neuroendokrine Tumoren des Pankreas werden wie Pankreaskarzinome klassifiziert.
- Neuroendokrine Tumoren der Lunge werden wie Lungenkarzinome klassifiziert.
- Für die neuroendokrinen Tumoren der Haut (Merkel-Zell-Karzinome) gibt es eine separate TNM-Klassifikation.

Diese Regeln werden ergänzt durch solche speziell für die Tumoren des Gastrointestinaltraktes:

- Für Karzinoide ist die Stadiengruppierung je nach Lokalisation unterschiedlich.
- Für kleinzellige/großzellige neuroendokrine Karzinome muss das Staging entsprechend den Karzinomen des jeweiligen Organs erfolgen.

Neben diesen allgemeinen Regeln spielen die Parameter Größe, Tiefeninvasion und Invasion von Nachbarstrukturen für

die Definition der T-Kategorien eine Rolle (TNM-Buch S. 89–93; **Tab. 1**).

Kolon und Rektum

Bei den Tumoren des Kolons und Rektums sind nur wenige, in der täglichen Anwendung aber bedeutsame Änderungen vorgenommen worden. In der T4-Kategorie wurde die bisher im TNM-Supplement [18] angegebene Unterteilung in T4a und T4b umgedreht, das bedeutet aktuell:

- T4a Tumor perforiert viszerale Peritoneum,
- T4b Tumor infiltriert direkt andere Organe oder Strukturen.

Bedeutsamer und in ihren Konsequenzen für die Therapie noch nicht ganz abzusehen sind die Neuerungen bei den Definitionen der regionären Lymphknoten:

- N1 Metastase(n) in ein bis 3 regionären Lymphknoten,
- N1a Metastase in einem regionären Lymphknoten,
- N1b Metastase(n) in 2 bis 3 regionären Lymphknoten,
- N1c Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nichtperitonealisierten perikolischen/perirektalen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen,
- N2 Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten,
- N2a Metastasen in 4 bis 6 regionären Lymphknoten,
- N2b Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten.

Diese Tumorknötchen oder Satelliten wurden in der TNM-Klassifikation von 1997 [15] durch die Messung der Größe von regionären Lymphknotenmetastasen unterschieden: Knötchen kleiner oder gleich 3 mm wurden als Satelliten eingeordnet, Knötchen größer als 3 mm als regionäre Lymphknotenmetastasen. Da für diese Unterteilung keine Evidenz vorlag, wurde die Definition in der 6. Auflage geändert und eine Beurteilung nach Form und Kontur vorgeschlagen. Auch diese Art der Unterscheidung wurde kritisiert und in der 7. Auflage die Entscheidung dem Pathologen übertragen:

„Tumor deposits“ (Satelliten) sind makroskopische oder mikroskopische Nester

oder Knötchen im perikolorektalen Fettgewebe des Lymphabflussgebietes des Primärtumors ohne histologisch erkennbare Residuen eines Lymphknotens. Sie können einer kontinuierlichen Ausbreitung, einer Veneninvasion (V1, V2) oder komplett metastatisch durchsetzten Lymphknoten entsprechen. Wenn solche Tumorknötchen bei Läsionen, die sonst als T1 oder T2 klassifiziert werden, nachgewiesen werden, ändert sich die T-Klassifikation nicht, aber die Knötchen werden als N1c/pN1c beurteilt.

Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (im Allgemeinen mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden, und jedes Tumorknötchen sollte einzeln als Lymphknotenmetastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

Fernmetastasen von kolorektalen Tumoren wurden neu definiert mit der Unterteilung in M1a [Metastase(n) in einem Organ] und M1b (Metastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum).

Leber

In der 6. Auflage von TNM [17] umfasste die Klassifikation von Tumoren der Leber hepatozelluläre Karzinome (HCC) und intrahepatische Cholangiokarzinome (ICC). In der 7. Auflage wurde eine neue TNM-Klassifikation für ICC vorgestellt, die in ihren Definitionen auf die schlechtere Prognose von Patienten mit diesen Tumoren Bezug nahm. Die „alte“ Klassifikation gilt jetzt nur noch für HCC und wurde in der T3-Kategorie geringfügig modifiziert mit einer Unterscheidung von multiplen Tumoren und solchen, die in größere Gefäße infiltrieren (TNM-Buch S. 104–106). Zudem wurde die Stadiengruppierung modifiziert mit einer Unterteilung des Stadiums III und Einordnung von regionären Lymphknotenmetastasen in das Stadium IVA.

Das neue Staging-System der ICC unterscheidet sich von dem der HCC und von dem der extrahepatischen Gallengänge. Die sehr seltenen kombinierten Hepato-Cholangio-Karzinome werden wie ICC klassifiziert. Die T-Kategorien werden bestimmt durch die Anzahl der Tu-

moren, die Gefäßinvasion und eine direkte extrahepatische Tumorausbreitung. Als prognostisch besonders ungünstige Tumorentität wird der primär periduktal infiltrierende Typ des ICC abgegrenzt und aufgrund seiner schlechten Prognose als T4/pT4 klassifiziert (TNM-Buch S. 107–109).

Gallenblase

Tumoren des Ductus cysticus werden in der 7. Auflage wie Tumoren der Gallenblase klassifiziert. Metastasen in den zöliakalen, periduodenalen, peripankreatischen und Lymphknoten entlang der A. mesenterica superior werden als Fernmetastasen (M1/pM1) klassifiziert und nicht wie bei der AJCC-TNM-Klassifikation als N2. Die Stadiengruppierung wurde verändert, um besser mit der chirurgischen Resektabilität zu korrelieren (TNM-Buch S. 110–112).

Perihiläre extrahepatische Gallengänge

Die Tumoren der extrahepatischen Gallengänge wurden in perihiläre (proximale) und distale Karzinome unterteilt (TNM-Buch S. 113–118). Die Grenze wird durch die Einmündung des Ductus cysticus in den Ductus choledochus markiert. Die im TNM-Buch für die T1- und T2-Kategorie verwendeten Definitionen entsprechen der wörtlichen Übersetzung der englischen Ausgabe. Eine genauere Beschreibung wäre:

- T1 Tumor beschränkt auf Tunica mucosa und Tunica muscularis,
- T2 Tumor infiltriert Tela subserosa (perimuskuläres Bindegewebe).

Regionäre Lymphknotenmetastasen werden als Stadium III klassifiziert.

Distale extrahepatische Gallengänge

Im Vergleich zur 6. Auflage der TNM-Klassifikation von Tumoren der extrahepatischen Gallengänge wurden die Definitionen der T3- und T4-Kategorien modifiziert. Regionäre Lymphknotenmetastasen, die hinsichtlich der beteiligten

Lymphknoten neu definiert wurden, verbleiben weiterhin im Stadium IIB.

Ampulla Vateri und Pankreas

Die Definitionen von TNM und der Stadiengruppierung haben sich gegenüber der 6. Auflage nicht geändert. Die TNM-Klassifikation für Pankreastumoren gilt für Karzinome des exokrinen Pankreas und für neuroendokrine Tumoren, eingeschlossen Karzinoide.

Lunge

Die TNM-Klassifikation der Lungentumoren gilt für kleinzellige Karzinome, nichtkleinzellige Karzinome und bronchopulmonale Karzinoide (typisch, atypisch; TNM-Buch S. 127–133).

Die T1-Kategorie wird unterteilt in T1a (≤ 2 cm) und in T1b (> 2 –3 cm), die T2-Kategorie in T2a (> 3 –5 cm) und T2b (> 5 –7 cm). Tumoren über 7 cm Größe werden als T3 klassifiziert. Multiple Tumorknoten im selben Lungenlappen werden nicht wie in der 6. Auflage als T4, sondern als T3 klassifiziert. Multiple Tumorknoten in derselben Lunge werden als T4 klassifiziert und multiple Tumorknoten in der kontralateralen Lunge als M1a. Maligne Pleura- oder Perikardergüsse werden als M1a klassifiziert und nicht mehr als T4.

Keine Veränderungen gab es bei den Definitionen der regionären Lymphknoten. Die Feststellung von pNo erfordert die regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten/Stationen. Drei davon sollten mediastinale Lymphknoten und subkarinale Lymphknoten einschließen und 3 von N1-Lymphknotenstationen stammen. Eine Bezeichnung entsprechend der IASLC- („International Association for the Study of Lung Cancer“-) Darstellung und -Tabelle ist wünschenswert.

Knochen

Bei den Knochentumoren wurden durch das AJCC einige Änderungen vorgenommen, die in dieser Form zunächst nicht in die UICC-Version übernommen wurde, aber doch gleich wie bei dem AJCC angewendet werden sollen (TNM-Buch

S. 143–145). Entsprechend der Einteilung in prognostische Gruppen des AJCC [1] soll ein niedriggradiger T3-Tumor in das Stadium IB eingeordnet werden und nicht wie von der UICC empfohlen in das Stadium III. Die UICC hat ihre Empfehlungen geändert, um kongruent mit dem AJCC zu sein.

Weichteile

Von dem AJCC [1] wird empfohlen, Angiosarkome, extraskelettale Ewing-Sarkome und das Dermatofibrosarcoma protuberans in die Liste der zu klassifizierenden Entitäten mit aufzunehmen. Die UICC dagegen empfiehlt, die genannten Tumorentitäten nicht nach TNM zu klassifizieren. Hier muss eine einheitliche Lösung gefunden werden. Das Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen wird als Stadium III und nicht mehr, wie in der 6. Auflage [17], als Stadium IV klassifiziert. Das AJCC hat ein 3-Grad-System übernommen, wodurch sich die Stadiengruppierung ändert. Diese Übernahme wird von der UICC ebenfalls empfohlen (TNM-Buch S. 146–150).

Hauttumoren

Unter den Hauttumoren werden zusammengefasst: Karzinome der Haut, Karzinome der Augenlider, malignes Melanom der Haut und neu die Merkel-Zell-Karzinome.

Hautkarzinome

Bei den Hautkarzinomen wurden die Definitionen der T-Kategorien gegenüber der 6. Auflage teilweise geändert (■ Tab. 2).

Auch die Definitionen der N-Kategorien wurden präzisiert und Größe sowie Anzahl der befallenen Lymphknoten berücksichtigt und nicht mehr wie in der 6. Auflage nur No und N1 unterschieden (TNM-Buch S. 155).

Laut Klassifikation des AJCC werden Hautkarzinome des Stadiums I mit mehr als einer Hochrisikoeigenschaft als Stadium-II-Karzinome klassifiziert (■ Tab. 3).

Um eine einheitliche Anwendung der Klassifikationen zu erreichen, wird von Seiten der UICC empfohlen, die 2 mm

Tab. 2 Änderungen bei den Hautkarzinomen

6. Auflage	7. Auflage
T1 Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung	Tumor mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T3 Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung	Tumor infiltriert tiefe extradermale Strukturen wie Skelettmuskel, Knochen, Knorpel, Kiefer, Orbita
T4 Tumor infiltriert tiefe extradermale Strukturen wie Knorpel, Skelettmuskel oder Knochen	Tumor infiltriert direkt oder perineural Schädelbasis oder das Achsenskelett

Tab. 3 Hochrisikoeigenschaften

Tiefe	4 mm Dicke, Clark-Level IV (AJCC 2 mm)
Invasion	Perineurale Invasion Lymphgefäßinvasion
Anatomische Lokalisation	Ohr, behaarte Lippe
Differenzierung	Schlecht- oder undifferenziert

der AJCC als Hochrisikoeigenschaft zu verwenden und nicht die im TNM-Buch angegebenen 4 mm.

Malignes Melanom der Haut

Bei der TNM-Klassifikation der malignen Melanome wurde eine Änderung des AJCC von der UICC zunächst nicht übernommen, soll aber der Einheitlichkeit wegen, so wie vom AJCC [1] empfohlen, verwendet werden (■ **Tab. 4**).

Die anderen Definitionen der pT-Kategorien sind unverändert geblieben. Clark-Level werden als Kriterium der pT-Kategorien nicht mehr verwendet. Nur wenn keine Mitosedaten verfügbar sind, soll Clark-Level IV/V als pT1b klassifiziert werden (Literatur s. [1]).

Merkel-Zell-Karzinome

Neu eingeführt wurde eine TNM-Klassifikation für Merkel-Zell-Karzinome (TNM-Buch S. 166–168; ■ **Tab. 5**).

Mammatumoren

Die 7. Auflage der TNM-Klassifikation beinhaltet nur geringe Änderungen in den Hauptkategorien von TNM (TNM-Buch S. 169–179). Beim In-situ-Karzinom (pTis) wurde neben dem duktalem und lobulären Carcinoma in situ auch der iso-

lierte M. Paget der Mamille berücksichtigt, nicht jedoch die atypischen duktalem und lobulären Epithelhyperplasien. Beim invasiven Karzinom wurde vom AJCC die Bedeutung der histologischen Größenbestimmung bei kleinen Tumoren hervorgehoben und die strikte Anwendung der Kriterien für pT4 betont. Die Definition von Tumoreinzelzellen in regionären Lymphknoten [pNo(i+)] wurde zur besseren Abgrenzung gegenüber Mikrometastasen (pN1mi) präzisiert. Im Übrigen blieb die pN-Klassifikation unverändert.

Bei Zustand nach neoadjuvanter Chemotherapie ist die Gesamtausdehnung des vitalen Tumors im Tumorbett maßgebend für ypT1–3, unbeschadet der eingetretenen Tumoregression. Im Stadium I wurde eine Unterteilung in die Stadien IA und IB vorgenommen, dabei beinhaltet das neue Stadium IB die pT1-Tumoren mit Lymphknotenmikrometastasen (pN1mi). Diese Änderungen und Klarstellungen werden dazu beitragen, dass die TNM-Klassifikation beim Mammakarzinom weiterhin ihre klinische und prognostische Relevanz behält.

Gynäkologische Tumoren

Vulva

Die grundlegendsten Änderungen wurden beim Vulvakarzinom vorgenommen (TNM-Buch S. 184–187) und basieren auf Daten der FIGO („Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique“), die von der UICC und dem AJCC für ihre TNM-Klassifikationen übernommen wurden. Die alleinige Bedeutung der Tumorgöße wurde durch andere Parameter ergänzt. Die Zahl metastatisch befallener regionärer Lymphknoten hat Eingang in das Staging gefunden.

Cervix uteri

Die wesentlichste Änderung der Klassifikation beim invasiven Zervixkarzinom (TNM-Buch S. 192–196) betrifft die Kategorie IIA/T2a. In Analogie zur Kategorie IB/T1b wird sie anhand der Tumorgöße mit einem Grenzwert von ≤ 4 cm vs. > 4 cm unterteilt in IIA1/T2a1 und IIA2/T2a2.

Karzinome des Endometrium (eingeschlossen maligne Müller-Mischtumoren)

Die beiden wesentlichsten Änderungen betreffen die Kategorie I/pT1. Dabei werden die bisherigen Kategorien IA/pT1a und IB/pT1b zu IA/pT1a zusammengefasst und die bisherige Kategorie IC/T1c wird zu IB/T1b. Die frühere Kategorie IIA/T2a mit einer Infiltration der endozervikalen Drüsen, nicht jedoch des zervikalen Stromas, entfällt. Diese Kategorie wird in der Kategorie I/T1 subsummiert. Die bisherige Kategorie IIB/T2b mit Nachweis der Infiltration des Stromas der Cervix uteri wird zu II/T2. Die malignen Müller-Mischtumoren werden in Analogie zum Endometriumkarzinom klassifiziert (TNM-Buch S. 198–202).

Uterussarkome

Neu eingeführt wurde eine TNM-Klassifikation der Uterussarkome (TNM-Buch S. 203–207; ■ **Tab. 6**).

Die TMM/FIGO-Klassifikation der malignen Tumoren der Vagina, der Tuben sowie die Klassifikation der trophoblastären Schwangerschaftstumoren haben im Vergleich zur vorangegangenen Auflage der TNM/FIGO-Klassifikation keine wesentlichen Änderungen erfahren.

Urologische Tumoren

Unter den urologischen Tumoren werden die folgenden anatomischen Bezirke klassifiziert: Penis, Prostata (nur Adenokarzinome), Hoden, Niere, Nierenbecken und Harnleiter, Harnblase und Harnröhre (eingeschlossen Übergangszellkarzinome der Prostata und der prostatistischen Harnröhre).

Änderungen wurden bei den Tumoren des Penis, der Prostata und der Niere vorgenommen.

Penis

Die Änderungen betreffen die T-Kategorien, vor allem die Unterteilung von T₁ in T_{1a} und T_{1b} in Abhängigkeit von der Lymphgefäßinvasion und dem Differenzierungsgrad des Karzinoms. Die T₃-Kategorie umfasst nur die Invasion der Urethra, eine Invasion der Prostata wird in der 7. Auflage als T₄/pT₄ klassifiziert. Auch bei den N-Kategorien wurden Änderungen eingeführt und klinische und pathologische Kategorien definiert. Geringe Veränderungen gab es auch beim der Stadiengruppierung. Im Folgenden sollen nur die veränderten Definitionen zusammengefasst werden:

- T₁ Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe,
- T_{1a} keine lymphovaskuläre Infiltration, nicht schlecht differenziert/undifferenziert,
- T_{1b} mit lymphovaskulärer Infiltration oder schlecht differenziert/undifferenziert,
- T₂ und folgende s. TNM-Buch S. 225–228.

Änderungen der N-Klassifikation betreffen eine Unterscheidung zwischen klinischer und pathologischer N-Klassifikation (TNM-Buch S. 226).

Bei den Tumoren des Penis wurde insofern eine Neuerung eingeführt, als die Parameter „lymphovaskuläre Infiltration“ und das Grading in die T-Kategorie eingeführt wurden und nicht wie sonst üblich bei der Stadiengruppierung berücksichtigt wurden. Diese Unterteilung der T₁-Kategorie berücksichtigt Daten von Ficarra et al. [4]. Unter lymphovaskulärer Infiltration wird dabei sowohl eine Infiltration von Lymphgefäßen als auch von Venen verstanden.

Prostata (Adenokarzinome)

Bei den Definitionen der T-Kategorie wurde die mikroskopische Invasion des Blasenhalses von pT₄ nach pT_{3a} zurückgestuft. Die makroskopische Invasion des Blasenhalses wird nach wie vor

Tab. 4 Änderungen bei den malignen Melanomen

	6. Auflage	7. Auflage (AJCC)
pT ₁	Tumor 1 mm oder weniger dick	Tumor 1 mm oder weniger dick
pT _{1a}	Clark-Level II oder III, ohne Ulzeration	<1/mm ² Mitose, ohne Ulzeration
pT _{1b}	Clark-Level IV oder V oder mit Ulzeration	≥1/mm ² Mitosen, mit Ulzeration

Tab. 5 Stadieneinteilung für Merkel-Zell-Karzinome

Stadium I	T ₁	N ₀	M ₀	
Stadium IA	T ₁	pN ₀	M ₀	pN ₀ = mikroskopisch nachgewiesen
Stadium IB	T ₁	cN ₀	M ₀	cN ₀ = klinisch negativ; Lymphknoten nicht mikroskopisch untersucht
Stadium IIA	T ₂ , T ₃	pN ₀	M ₀	
Stadium IIB	T ₂ , T ₃	cN ₀	M ₀	
Stadium IIC	T ₄	N ₀	M ₀	
Stadium IIIA	Jedes T	N _{1a}	M ₀	
Stadium IIIB	Jedes T	N _{1b} , N ₂	M ₀	
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M ₁	

Tab. 6 Stadieneinteilung der Uterussarkome

Stadium	Leiomyosarkome/endometriales Stromasarkom (L/ES)	Stadium	Adenosarkom
I	Tumor begrenzt auf Uterus	I	Tumor begrenzt auf Uterus
IA	≤5 cm	IA	Endometrium/Endozervix
IB	>5 cm	IB	≤ Hälfte Myometrium
		IC	> Hälfte Myometrium
II	Jenseits des Uterus, im Becken	II	Jenseits des Uterus, im Becken
IIA	Adnexe	IIA	Adnexe
IIB	Andere Beckenstrukturen	IIB	Andere Beckenstrukturen
III	Tumor infiltriert Abdominalstrukturen	III	Tumor infiltriert Abdominalstrukturen
IIIA	Eine Lokalisation	IIIA	Eine Lokalisation
IIIB	> eine Lokalisation	IIIB	> eine Lokalisation
IIIC	Becken/paraaortale Lymphknoten	IIIC	Becken/paraaortale Lymphknoten
IVA	Infiltration von Blasen-/Rektum Schleimhaut	IVA	Identisch wie L/ES
IVB	Fernmetastasen	IVB	Fernmetastasen

als pT₄ klassifiziert. Der Gleason-Score ist in der neuen Auflage das bevorzugte Grading-System und geht zusammen mit dem präoperativen PSA-Wert in die prognostische Gruppierung ein (TNM-Buch S. 229–233).

Niere

Die T₂-Kategorie wurde unterteilt in T_{2a} und T_{2b}. Eine Beteiligung der ipsilateralen Nebenniere wird als T₄ klassifiziert, wenn sie direkt erfolgt, und als M₁, wenn sie diskontinuierlich erfolgt. Die Beteiligung der Nierenvenen wurde als T_{3a} reklassifiziert. Die vom AJCC vorgeschlagene Klassifikation von Lymphknotenmetastasen mit einer Vereinfachung von N₀ und N₁ wurde

von der UICC nicht übernommen (TNM-Buch S. 239–241).

Harnblase

Die regionären Lymphknoten wurden neu definiert: Regionäre Lymphknoten sind die Lymphknoten des kleinen Beckens, die den Beckenlymphknoten unter der Bifurkation der Aa. iliacae communes und entlang der Aa. iliacae communes entsprechen. Die Seitenlokalisation beeinflusst die N-Klassifikation nicht (TNM-Buch S. 246–249). Die N-Klassifikation ist etwas detaillierter ausgearbeitet als in der 6. Auflage.

Tab. 7 T- und N-Klassifikation der Nebennierenkarzinome und Stadiengruppierung

T-Klassifikation			
T1	Tumor 5 cm oder weniger in der größten Ausdehnung, keine extraadrenale Invasion		
T2	Tumor >5 cm, keine extraadrenale Invasion		
T3	Tumor jeder Größe mit lokaler Invasion, aber ohne Invasion von Nachbarorganen ^a		
T4	Tumor jeder Größe mit Invasion von Nachbarorganen ^a		
N-Klassifikation			
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastase(n) in regionären Lymphknoten		
Stadiengruppierung			
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IV	T3	N1	M0
	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

^a Nachbarorgane schließen mit ein: Niere, Zwerchfell, große Gefäße, Pankreas, Leber.

Nebennierenrindentumoren

Neu vorgestellt wurde eine TNM-Klassifikation der Nebennierenkarzinome. Sie beruht auf den Vorschlägen des TNM-Supplement 2003 ([16, 18]; **Tab. 7**).

Diese vorgeschlagene TNM-Klassifikation der Nebennierenrindenkarzinome wurde bereits kritisiert und durch eine leicht modifizierte Form ersetzt [2, 3, 4].

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. Wittekind

Institut für Pathologie,
Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstr. 26, 04103 Leipzig
christian.wittekind@medizin.uni-leipzig.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. AJCC (American Joint Committee on Cancer) (2009) Cancer Staging Manual. Edge SB, Byrd DR, Campton CC et al (Hrsg) 7. Aufl. Springer, New York
2. Fassnacht M, Johanssen S, Fenske W et al (2010) Improved survival in patients with stage II adrenocortical carcinoma followed prospectively by specialized centers. J Clin Endocrinol Metab (Manuskript in Revision)
3. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M et al (2009) Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a revised TNM classification. Cancer 115:243–250
4. Fassnacht M, Wittekind C, Allolio B (2010) TNM-Klassifikationssysteme für das Nebennierenkarzinom. Pathologie
5. Ficcaro V, Zattoni F, Cunico SC et al (2005) Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis: Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer Data Base. Cancer 103:2507–2516
6. Greene FL, Brierley J, O'Sullivan B et al (2005) On the use and abuse of X in the TNM classification. Cancer 103:647–649
7. Ishwaran H, Blackstone EH, Apperson-Hansen C, Rice TW (2009) A novel approach to cancer staging: application to esophageal cancer. Biostatistics 10:603–620
8. Klöppel G, Rindi G, Perren A et al (2010) The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. Virchows Arch 456:595–597
9. Rice TW, Rusch VW, Apperson-Hansen C et al (2009) Worldwide Esophageal Cancer Collaboration. Dis Esophagus 22:1–8
10. Rice TW, Rusch VW, Ishwaran H, Blackstone EH (2010) Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: data-driven staging for the 7th edition of the AJCC cancer staging manual. Cancer 116:3763–3773
11. Rindi G, Klöppel G, Ahlmann H et al (2006) TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch 449:395–401
12. Rindi G, Klöppel G, Coulevar A et al (2007) TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch 451:757–762
13. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW et al (2010) Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. Ann Surg 251:46–50
14. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Hrsg) (2010) TNM classification of malignant tumours, 7. Aufl. Blackwell, Oxford (deutsche Übersetzung: UICC 2010. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Herausgegeben und übersetzt von Wittekind C, Meyer HJ. Wiley, Weinheim)

15. UICC American Joint Committee on Cancer (1997) Sobin L, Wittekind C (Hrsg) TNM classification of malignant tumours, 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York (deutsche Übersetzung: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Herausgegeben und übersetzt von Wittekind C, Wagner G. Springer, Berlin Heidelberg New York)
16. UICC (International Union Against Cancer) (2001) Wittekind C, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (Hrsg) TNM supplement: a commentary on uniform use, 2. Aufl., Wiley, New York, p 96
17. UICC (International Union Against Cancer) (2002) TNM classification of malignant tumours, 6. Aufl. Sobin LH, Wittekind C (Hrsg) Wiley, New York (deutsche Übersetzung TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 6. Aufl. 2002. Herausgegeben und übersetzt von Wittekind C, Bootz F, Meyer HJ. Springer, Berlin Heidelberg New York)
18. UICC (International Union Against Cancer) (2003) TNM supplement: a commentary on uniform use. Wittekind C, Greene FL, Henson DE et al (Hrsg) 3. Aufl. Wiley, New York