

III Grundsätze der heutigen Tumorklassifikation ¹

Grundsätzlich wird heute bei jedem Tumorpatienten eine Klassifikation nach der Histomorphologie und nach der anatomischen Ausbreitung seines Tumors vorgenommen; im Falle einer Therapie wird auch das Vorhandensein oder Fehlen von Residualtumor bestimmt (Tabelle III.1). Für die meisten Tumorlokalisationen ist die anatomische Ausbreitung des Tumors der wichtigste prognostische Faktor.

Tabelle III.1: Heutige Klassifikationen maligner Tumoren.

| | | | |
|----|-----------------------------|---|--|
| 1. | Tumorlokalisation | | WHO: International Classification of Diseases for Oncology. 3rd ed. 2000 [3, 8]. |
| 2. | Histomorphologie | a) Histologischer Typ („Typing“) b) Histologischer Differenzierungs- (Malignitäts-) grad („Grading“) | WHO: International Histological Classification of Tumours [38] (1. Aufl. 1967 – 1980, 2. Aufl. 1981 – 1999, 3. Aufl. 1999 ff.) WHO Classification of Tumours. Pathol. & Genetics [39] 2000 ff |
| 3. | Anatomische Ausbreitung | a) TNM/pTNM, Stadium b) Ann-Arbor-Klassifikation für maligne Lymphome | UICC: TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 6. Aufl. 2002[32, 33] AJCC: Cancer staging manual 6th ed., 2002[1] |
| 4. | Residualtumor nach Therapie | R-Klassifikation | UICC: TNM Supplement 2003 [34], UICC: TNM Atlas, 5. Aufl., 2005 [35, 36] |

Tumorlokalisation

Die Klassifikation und Kodierung der Tumorlokalisation erfolgt nach dem Abschnitt Topographie der von der WHO herausgegebenen Internationalen Klassifikation der Krankheiten in der Onkologie (ICD-O). Derzeit ist die 3. Auflage gültig, die von Fritz et al. [8] in englischer Sprache und in deutscher Übersetzung durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) [3] vorliegt.

Für die 2. Auflage der ICD-O gab es eine deutsche Übersetzung von Wagner [37] in der die verschiedenen Bezirke und Unterbezirke in schematischen Abbildungen dargestellt sind. Auch wurde der durchwegs vierstellige Topographie-Code an einigen Stellen, wo dies wünschenswert erschien, auf fünf Stellen erweitert. Diese feinere Untergliederung wird zur fakultativen Benutzung in die OTD übernommen.

Der Topographie-Code der ICD-O-3 unterscheidet sich inhaltlich nicht von der 2. Auflage.

¹Federführender Autor: P. Hermanek, Datum der letzten Aktualisierung: 04/2005

Histologischer Typ und Differenzierungs-(Malignitäts-)grad

Maligne Tumoren – auch eines bestimmten Organs – unterscheiden sich nach ihrem feingeweblichen Bild zum Teil sehr beträchtlich. Man unterteilt sie diesbezüglich in einem ersten Schritt nach dem *histologischen* Typ. Hierbei wird zunächst zwischen epithelialen Tumoren oder Karzinomen (epitheliale Lagerung der Tumorzellen, d. h. Tumorzelle an Tumorzelle), Tumoren des lymphoretikulären Gewebes oder Lymphomen, nicht-epithelialen Tumoren oder Sarkomen sowie embryonalen Tumoren und Keimzelltumoren (germinalen Tumoren) unterschieden.

Innerhalb der Karzinome und Sarkome wird sodann die Ähnlichkeit mit Normalgewebe berücksichtigt, man spricht z.B. von einem Plattenepithelkarzinom, wenn das Karzinom Ähnlichkeit mit Plattenepithel zeigt, oder von einem Osteosarkom, wenn Ähnlichkeit mit Knochengewebe vorliegt.

Im 2. Schritt wird innerhalb der Tumoren eines bestimmten Typs der *Differenzierungs- oder Malignitätsgrad* bestimmt. Hierbei werden je nach Tumortyp unterschiedliche Kriterien verwendet, z.B. Ähnlichkeit mit Normalgewebe, Schwere der Zellatypien, Mitosegehalt, Zellreichtum u.a. Im Allgemeinen wird zwischen 4 Differenzierungsgraden (1–4) oder 2 Graden („low“ und „high“) unterschieden.

TNM/pTNM-Klassifikation

Das TNM-System beschreibt die anatomische Ausbreitung des Tumorgeschehens in 3 Parametern:

- T: Lokale Ausbreitung des Primärtumors,
- N: Metastasierung in regionäre Lymphknoten,
- M: Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen.

Für jeden dieser 3 Parameter sind — unterschiedlich je nach Tumorlokalisation bzw. -entität — mehrere Kategorien, maximal 5 (0–4), fallweise mit Unterkategorien (z.B. 1a, 1b, 1a(i), 1a(ii) etc.) vorgesehen. So kann jeder Tumor durch eine „TNM-Formel“ beschrieben werden, z.B. T2 N1 M0.

Ein wichtiger Grundsatz des Systems ist es, dass im Falle von Zweifeln bei der Zuordnung zu den verschiedenen Kategorien die jeweils niedrigere Kategorie gewählt werden muß, also z.B. bei Ungewissheit zwischen T2 und T3 der Tumor als T2 (und nicht als T3) zu klassifizieren ist.

Das TNM-System ist ein *Dualsystem*, in dem zwischen einer *klinischen* (prätherapeutischen) Klassifikation (TNM) und einer *pathologischen* Klassifikation (pTNM) unterschieden wird. Innerhalb der klinischen Klassifikation kann die „Sicherheit“ (Verlässlichkeit) entsprechend den angewandten diagnostischen Verfahren durch Zusatz des sog. C-(Certainty-)Faktors (TC NC MC) berücksichtigt werden.

Erfolgt eine TNM- oder pTNM-Klassifikation nach Vorbehandlung durch Strahlen- und/oder medikamentöse Therapie, so wird der TNM- bzw. pTNM-Formel das Präfix „y“ vorangesetzt.

Stadium

Je nach Zahl der T-, N- und M-Kategorien (T: 3–5, N: 2–4, M: 2) ergeben sich für die verschiedenen Tumorlokalisationen bzw. -entitäten 12–40 unterschiedliche Tumorgruppen. Aussagekräftige statistische Analysen für diese vielen Gruppen sind aber nur dort möglich, wo ausreichend große Patientenkollektive verfügbar sind. Um eine Orientierung auch an kleinerem Krankengut zu ermöglichen, hat man TNM-Gruppen mit ähnlicher Prognose zu sog. Stadien zusammengefasst. Diese mit römischen Ziffern (ggf. mit Zusatz großer Buchstaben) bezeichneten Stadien berücksichtigen T, N und M bzw. pT, pN und pM, bei einigen Organen auch noch weitere Faktoren wie z.B. Differenzierungsgrad, Alter, histologischen Typ oder Tumormarker.

Weitere Entwicklung des TNM-Systems

Wie jedes Klassifikationssystem ist auch das TNM-System nichts Unveränderliches, sondern unterliegt einer ständigen Weiterentwicklung, wobei Fortschritte in Diagnose und Therapie sowie neue Erkenntnisse über den Zusammenhang von anatomischen Befunden und Krankheitsverlauf berücksichtigt werden müssen [15, 25].

Das internationale TNM-Komitee der UICC trägt der Weiterentwicklung mit dem sogenannten TNM Supplement Rechnung. Die erste Auflage erschien 1993 [27]. Er enthält:

- Erläuterungen zur einheitlichen Benutzung des TNM-Systems;
- eine Auflistung der organspezifischen Erfordernisse für die pT- und pN-Klassifikation;
- Empfehlungen zur Testung anhand der Ramifikationsvorschläge (s. unten);
- Vorschläge für zu testende Klassifikationen für bisher noch nicht im TNM-System berücksichtigte Tumorlokalisationen oder -entitäten.

Die letzte aktualisierte Auflage des TNM Supplements ist im Jahr 2003 erschienen [34].

Von besonderer Bedeutung ist die sogenannte *teleskopische Ramifikation*. Hierbei werden Vorschläge zur Modifikation oder Ergänzung der derzeit bestehenden TNM-Klassifikation so in das System eingearbeitet, dass die derzeit gültigen T-, N- und M-Kategorien unverändert bleiben, aber fakultativ unterteilt werden. So kann z.B. die derzeitige Kategorie N1 in N1a und N1b und die Kategorie N2 in N2a und N2b aufgesplittet werden. Durch Auswertung der nach dieser Ramifikation unterteilten Daten kann man später anhand des Krankheitsverlaufs den Wert einer solchen Detaillierung erkennen und ggf. Änderungen in den Definitionen der Kategorien vornehmen, wenn sich beispielsweise herausstellen sollte, dass die Kategorien N1b und N2a die gleiche Prognose haben, sich aber von N1a und von N2b unterscheiden.

Um eine Stabilität der Klassifikation zu gewährleisten und die Sammlung uniformer Daten über längere Zeit zu gewährleisten, sollen Änderungen einer Auflage nicht zu häufig erfolgen. Die UICC befürwortet aber die Testung etwaiger Änderungsvorschläge nach dem dargestellten Prinzip der Ramifikation, um so Daten für neue Auflagen zu sammeln.

Residualtumor-(R-)Klassifikation

Nach erfolgter Behandlung ist es für die Prognose von entscheidender Bedeutung, ob durch die Behandlung sämtliche Manifestationen des Tumorgeschehens beseitigt werden konnten oder nicht. Dementsprechend unterscheidet die R-Klassifikation zwischen

- R0: kein Residualtumor nachweisbar,
- R1: Residualtumor nur mikroskopisch nachzuweisen,
- R2: schon makroskopisch erkennbarer Residualtumor.

Die von AJCC und UICC zunächst als fakultativ empfohlene R-Klassifikation muss nach dem heutigen Wissensstand in jedem behandelten Fall vorgenommen werden, weil sie nicht nur für die Prognose entscheidend ist, sondern auch maßgeblich die Indikation zur weiteren Behandlung beeinflusst [40].

Prognostischer Index/prognostische Gruppen

Bei den meisten Organtumoren sind die anatomische Ausbreitung des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose (also TNM/pTNM-definiertes Stadium) und – im Falle der Behandlung – die R-Klassifikation die wesentlichsten prognostischen Parameter. Grundsätzlich kommen für die Prognose aber auch noch verschiedene andere Faktoren in Frage [10, 11, 12, 13, 14, 25]. Zwischen diesen möglichen Faktoren bestehen untereinander und mit TNM sowie R vielfache Wechselwirkungen. Es ist daher erforderlich, multivariate Verfahren einzusetzen, um weitere selbständige Prognosefaktoren (außer TNM/pTNM und R) zu identifizieren. Mit modernen biometrischen Analysen geeigneten Datenmaterials ist es auch möglich, mathematische Modelle zu entwickeln, die den Krankheitsverlauf in Abhängigkeit von der Ausgangssituation und von Varianten in der Behandlung voraussagen lassen. Die so errechneten sogenannten „prognostischen Indices“ geben für den einzelnen Patienten die individuelle Chance des Überlebens bzw. des tumorfreien Überlebens sowie das individuelle Risiko für Lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasen an. Dementsprechend können die Patienten dann sogenannten „prognostischen Gruppen“ zugeordnet werden. Im Gegensatz zu den bisherigen TNM/pTNM-definierten Stadien, die im Wesentlichen nur die anatomische Ausbreitung des Tumors berücksichtigen, beziehen die prognostischen Gruppen auch weitere selbständige Prognosefaktoren einschließlich Unterschieden in den Behandlungsverfahren ein.

Das TNM Committee der UICC verfolgt diese Weiterentwicklung der Tumorklassifikation [14]. 1995 veröffentlichte die UICC eine Zusammenstellung der bisher gesicherten und der wahrscheinlichen selbständigen Prognosefaktoren [28]. Eine zweite Auflage ist 2001 erschienen [31].

Literaturverzeichnis zu den Abschnitten A.II. – A.V.

- [1] American Joint Committee on Cancer (AJCC) (2002) Cancer staging manual, 6th ed (Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG Balch ChM, Haller DG, Morrow M, eds) Springer, New York Berlin Heidelberg
- [2] Deutsche Gesellschaft für Ernährungskunde (2003) Leitlinie Enterale Ernährung. Akt Ernähr Med 28, Supp11: 1-120
- [3] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg) (2003) Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie (ICD-O). Dritte Revision. 1. Aufl. DIMDI, Köln
- [4] Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gatrigh B, Hardcastle JD, Hermanek P et al. (1991) Clinicopathological staging for colorectal cancer: An International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). J Gastroenterol Hepatol 6:325-344
- [5] FIGO Committee on Gynecological Oncology (Benedet JL, Bender H, Jones III H, Ngan HYS, Pecorelli S) (2000) FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. Int J Gynecol Obstetr: 70: 209-262
- [6] FIGO (2001) Annual report on the results of treatment in gynecological cancer, 24th vol (Pecorelli S, ed). J Epidemiol Biostat 6: 1-184
- [7] Flesch R, Hoferichter S (1986) Nachsorge nach Krebsoperationen. In: Gall FP, Hermanek P, Tonak J (Hrsg) Chirurgische Onkologie. Histologie und stadiengerechte Therapie maligner Tumoren. Springer, Berlin Heidelberg New York
- [8] Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S (eds) (2000) International classification of diseases for oncology. 3rd ed. WHO, Geneva
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss (2004) Richtlinien über Leistungen zur medizinischen Rehabilitation (Rehabilitationsrichtlinien) in der Fassung vom 16 März 2004. Anhang 3. Dtsch Ärztbl 101: A 1198-1200
- [10] Gospodarowicz M, Mackillop W, O'Sullivan B, Sobin L, Henson D, Hutter RV, Wittekind C. (2001) Prognostic factors in clinical decision making: The future. Cancer 91: 1688-1695
- [11] Gospodarowicz M, O'Sullivan B. (2003) Patient management scenario: a framework for clinical decision and prognosis. Semin Surg Oncol 21: 8-12
- [12] Gospodarowicz M, O'Sullivan B. (2003) Prognostic factors in cancer. Semin Surg Oncol 21: 13-8
- [13] Hammond ME, Fitzgibbons PL, Compton CC et al. for the Memberso of the Cancer Committee and Conference Participants (2000) College of American Pathologists Conference XXXV: solid tumor prognostic factors-which, how and so what? Summary document and recommendations for implementation. Cancer Committee and Conference Participants. Arch Pathol Lab Med 124: 958-65.
- [14] Hermanek P, Sobin LH, Fleming ID (1996) What do we need beyond TNM? Cancer 77:815-817.
- [15] Hermanek P, Wagner G (1991) Weiterentwicklung der Tumordokumentation. GBK-Fortbildung aktuell 59:81-83
- [16] Hermanek P, Kreienberg P, Wagner G (1999) 14 Thesen zur klinischen Tumordokumentation. Forum-DKG 14:799-800
- [17] Herschbach P, Brandt T, Knight L, Kleler M (2004) Einheitliche Beschreibung des subjektiven Befundens von Krebspatienten. Entwicklung einer psychoonkologischen Basisdokumentation (PO-Bado). Dtsch Ärztbl 101: A 799-802
- [18] Kreutzberg K (2004) Psycho-Onkologie: Fünf Fragen reichen aus. Fragebogen zur Psycho-Onkologischen Kurzeinschätzung. Dtsch Ärztbl 101: C2778

- [19] Nikolaus T (2000) Geriatisches Assessment. In: Nikolaus T (Hrsg) Klinische Geriatrie. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 159-188
- [20] Lamport L, LaTeX, A Document Preparation System. User's Guide and Reference Manual. Addison-Wesley, Reading u.a. 1998
- [21] Lindena G, Nauck F, Bausewein C et al. (2005) Qualitätssicherung in der Palliativmedizin – Ergebnisse der Kerndokumentation 1999-2002. Z Arztl Fortbild Quallsich (in Druck)
- [22] Norman K, Lochs H, Pirlich M (2004) Malnutrition als prognostischer Faktor. Chir Gastroenterol 20: 175-180
- [23] Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, Parodi S, Dal Lago D, Gioia F, Monfardini S, Aapro MS, Serraino D, Zagonel V (2002) Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. J Clin Oncol. 20: 494-502
- [24] Sinn HP (2000) Tumorweb - Web-basierende Tumordokumentation und Statistik. <http://www.tumorweb.de>
- [25] Sobin LH (2003) TNM: Evolution and relation to other prognostic factors. Seminars Surg Oncol 21: 3-7
- [26] Soreide O, Norstein J, Fielding LP, Siten W (1997) International standardization and documentation of the treatment of rectal cancer . In: Soreide O, Norstein J (eds) Rectal cancer surgery. Optimisation - standardisation - documentation. Springer, Berlin Heidelberg New York
- [27] UICC (1993) TNM Supplement 1993. A commentary on uniform use (Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, O'Sullivan B, Sobin LH, eds) Springer, Berlin Heidelberg New York
- [28] UICC (1995) Prognostic factors in cancer (Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, eds) Springer, Berlin Heidelberg New York
- [29] UICC (1997) TNM Classification of malignant tumours, 5th ed. (Sobin L, Wittekind Ch, eds) John Wiley & Sons, New York
- [30] UICC (1997) TNM Klassifikation maligner Tumoren, 5. Aufl. (Wittekind Ch, Wagner G, Hrsg). Springer, Berlin Heidelberg New York
- [31] UICC (2001) Prognostic factors in cancer. 2nd ed. (Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, O'Sullivan B, Sobin LH, Wittekind Ch, eds). John Wiley & Sons, New York
- [32] UICC (2002) TNM classification of malignant tumours, 6th ed (Sobin LH, Wittekind Ch, eds). John Wiley & Sons, New York
- [33] UICC (2002) TNM Klassifikation maligner Tumoren, 6.Aufl. (Wittekind Ch, Meyer H-J, Bootz F, Hrsg). Springer, Berlin Heidelberg New York
- [34] UICC (2003) TNM Supplement. A commentary on uniform use. 3rd ed (Wittekind Ch, Greene FL, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, eds) John Wiley & Sons, New York
- [35] UICC (2005) TNM Atlas. Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5.Aufl. (Wittekind Ch, Klimpfinger M, Sobin LH, Hrsg). Springer Medizin, Heidelberg
- [36] UICC (2005) TNM Atlas. Illustrated guide to the TNM/pTNM Classification of malignant tumours. 5th ed (Wittekind Ch, Greene FL, Hutter RVP, Klimpfinger M, Sobin LH, eds). Springer, Berlin Heidelberg
- [37] Wagner G (Hrsg) (1993) Tumorlokalisationsschlüssel. International classification of diseases for oncology, ICD-O, 2. Aufl. Topographischer Teil. 5. Aufl. 1993. Springer, Berlin Heidelberg New York
- [38] WHO (1967ff) International histological classification of tumours, 1st edn, vol 1-25 (1967-1981). WHO, Geneva. 2nd edn, vol 1 and 2 (1981) WHO, Geneva; further volumes (1988-99) and 3rd edn, (1999) Springer, Berlin Heidelberg New York
- [39] WHO (2000ff) Classification of Tumours. Pathology & Genetics. IARC Press, Lyon
- [40] Wittekind Ch, Compton CC, Greene FL, Sobin LH (2002) Residual tumor classification revisited. Cancer 94:2511-2519