

Den Nationale Danske TNM Komite under DMCG.dk		
Introduktion til 8. udgave af UICC's TNM klassifikation		
Forfattere: Peter Ingeholm	Version: 1.0	Publiceret: 6.3.2017

Introduktion til 8. udgave af UICC's TNM klassifikation

Union for International Cancer Controls (UICC) har udgivet 8. udgave af Tumor, Node, Metastasis (TNM) klassifikation¹. TNM klassifikationen er en tumorklassifikation, som på basis af tumorens anatomiske udbredning, grupperer patienter i tumorstadier (eng: stages).

TNM-klassifikationen på diagnosetidspunktet bør registreres af følgende grunde:

- 1) Planlægning af behandling
- 2) Prognostisering i forhold til overlevelse
- 3) Vurdering af effekt af behandling
- 4) Forskning
- 5) Cancerovervågning

American Joint Committee on Cancer (AJCC) har en tilsvarende TNM-klassifikation², som stort set er identisk med UICC's klassifikation. I Danmark anvendes TNM-klassifikationen fra UICC.

Nedenstående generelle introduktion til TNM-klassifikationen er et abstrakt af kapitel 2 i TNM håndbogen og af bogen "TNM Supplement, A Commentary on Uniform Use"³.

Generelle regler for TNM-klassifikation

Den anatomiske udbredning af cancersygdommen beskrives ved hjælp af tre kategorier: T-, N- og M-kategorierne.

- T-kategori** Udbredelsen af primær tumor
- N-kategori** Forekomst eller ej af spredning til regionale tumordrænerende lymfeknuder
- M-kategori** Forekomst eller ej af metastatisk sygdom

For hver kategori angives et nummer, henholdsvis T0-4, N0-3 og M0-1, som angiver udbredelsen af cancersygdommen.

Note: I TNM klassifikationen omtales T, N og M som kategorier (eng: category) og ikke som stadium. Det hedder derfor for eksempel ikke T-stadium men T-kategori. Stadium er forbeholdt UICC stadiendelingen (eng: stage eller stage grouping).

Der findes 6 generelle regler i TNM klassifikationen:

- 1) Alle diagnoser bør bekræftes histologisk.
- 2) Der anvendes to TNM-klassifikationer for hver patient: Klinisk og patologisk TNM-klassifikation
 - a) **Klinisk TNM-klassifikation** baseres på kliniske, endoskopiske og billeddiagnostiske fund samt andre relevante undersøgelser på diagnosetidspunktet **før** behandling. Den kliniske TNM-klassifikation er essentiel i forhold til beslutning om og evaluering af behandlingen. Den kliniske TNM-klassifikation kan angives ved anvendelse af præfikset "c" foran TNM (cTNM), men konventionen er den, at hvis der ikke er anvendt et præfiks, er det angivne TNM-stadium lig det kliniske TNM-stadium.
 - b) **Patologisk TNM-klassifikation** er den postoperative histopatologiske klassifikation, som baseres på den histopatologiske undersøgelse af operationspræparatet og de kliniske,

endoskopiske og billeddiagnostiske fund gjort før behandling, suppleret eller modificeret af eventuelle per- og postoperative fund. Patologisk TNM-klassifikation angives ved hjælp af præfikset "p" foran TNM (pTNM). Patologisk TNM anvendes til beslutning om eventuel postoperativ onkologisk behandling, og prognostisering.

- 3) Efter at have bestemt T-, N- og M-kategorien, kan disse grupperes til et UICC stadium (eng: stage), som beskriver sygdommes anatomiske udbredning. Der kan angives både et klinisk og patologisk UICC stadium. Stadiet skal registreres i patientens journal og må ikke efterfølgende ændres.
- 4) Hvis man er i tvivl om den korrekte T-, N- eller M-kategori, anvendes den nærmeste underliggende og mindre avancerede kategori. Er man f.eks. i tvivl om en forandring i leveren er en metastase eller ej, er M-kategorien lig M0. Hvis man beslutter at foretage supplerende undersøgelser for at belyse dette nærmere, kan dette senere ændres til M1, men indtil da er det M0.
- 5) Hvis der er multiple synkrone cancere i et organ, skal der kun angives 1 TNM-stadium. Man vælger den højeste T- kategori og angiver forekomsten af multiple tumorer ved enten 1) at skrive "(m)" (for multiple) efter T-kategorien, eller 2) at skrive "(n)" efter T-kategorien, hvor n angiver antallet af synkrone tumorer. Ved forekomst af bilateral cancer i parrede organer, som f.eks. i mammae eller nyrer, angives TNM-stadium for cancersygdommen i hvert organ.
- 6) T-, N- og M-kategorierne kan udvides med underinddeling af kategorierne. M1 kan f.eks. underinddeles i M1a, M1b og M1c.

Klinisk TNM-klassifikation

I TNM-klassifikationen anvendes følgende definitioner af T-, N- og M-kategorierne:

T - primær tumor

Tx	Primær tumor er ikke vurderet
T0	Ingen tegn på primær tumor (eng: no evidence of primary tumour).
Tis	Carcinoma in situ
T1-T4	Tiltagende størrelse og/eller lokal udbredning af tumor.

Klinisk T0 anvendes primært hvis man f.eks. har biopsiverificeret metastatisk sygdom (pM1) uden tegn på eller påviselig primær tumor. Klinisk T0 skal ikke bruges, hvis man har biopsiverificeret tumor i f.eks. kolon, som ikke er synlig ved CT-scanning, fordi der her er evidens for, at der er en primær tumor. Klinisk Tx anvendes hvis man ikke har undersøgt for og/eller bestemt primær tumors kliniske T-kategori.

Hvis størrelsen indgår i T-kategorien, er det den invasive tumors diameter som anvendes.

N – Regionale lymfeknuder

Nx	Regionale lymfeknuder er ikke vurderet
N0	Ingen regionale lymfeknudemetastaser påvist
N1-N3	Stigende involvering af regionale lymfeknuder med metastatisk tumorvæv

M – Fjernmetastaser

- M0 Metastatisk sygdom ikke påvist
- M1 Metastatisk sygdom påvist

Note: Mx anvendes ikke i 8. udgave af TNM klassifikationen. I kliniske databaser bør man registrere "M-kategori ukendt/uoplyst" hvis M-kategorien ikke er bestemt, eventuelt med specifikation af årsagen til den manglende bestemmelse af M-kategorien. Er M-kategorien ikke vurderet, må man ved canceranmeldelsen i Landspatientregisteret anvende koden AZCD49 (Mx: Oplysning om fjernmetastaser foreligger ikke i afdelingen) indtil man evt. har vurderet forekomsten af fjernmetastaser.

Patologisk TNM-klassifikation

Indenfor langt de fleste cancerområder er de patologiske T- og N- kategorier identiske med de kliniske, men der findes områder, hvor de er forskellige, hvilket typisk gælder forskelle i cN- og pN-kategorien.

pT - primær tumor

- pTx Primær tumor er ikke vurderet
- pT0 Ingen tegn på primær tumor (eng: no evidence of primary tumour)
- pTis Carcinoma in situ
- pT1-4 Tiltagende størrelse og/eller lokal udbredning af tumor.

pT kategorien kan kun bestemmes hvis hele tumoren er fjernet og undersøgt, eller hvis en biopsi er tilstrækkelig til at bekræfte den højeste pT kategori. Sidstnævnte kunne være en biopsi fra peritoneum, som bekræfter gennemvækst til frit peritoneum af en tumor i tyktarmen (pT4).

Når tumors størrelse indgår i klassifikationen, er det den største diameter af den **invasive** del af tumor som måles.

pN – Regionale lymfeknuder

- pNx Regionale lymfeknuder er ikke vurderet
- pN0 Ingen regionale lymfeknudemetastaser påvist
- pN1-3 Stigende involvering af regionale lymfeknuder med metastatisk tumorvæv

pN kategorien kan kun bestemmes, hvis 1) man har fjernet og undersøgt de lymfeknuder, der er nødvendige for at **udelukke** forekomst af regionale lymfeknudemetastaser eller 2) man har fjernet den eller de lymfeknuder, som er tilstrækkelige til at bestemme den højeste pN-kategori. Hvis man har biopseret eller fjernet en regional lymfeknude med fund af metastase, som ikke definerer den højeste pN-kategori, skal dette klassificeres som klinisk N-kategori og IKKE som pN1.

Følgende gælder for lymfeknudemetastaser:

- a) Direkte vækst af primær tumor ind en regional lymfeknude, klassificeres som en regional lymfeknudemetastase.
- b) Hvis lymfeknudemetastasens diameter indgår i pN-kategorien, måler man metastasens største diameter, og ikke lymfeknudens diameter.
- c) Spredning til ikke-regionale lymfeknuder klassificeres som pM1.

- d) Ved indvækst af primær tumor i et naboorgan/- struktur, henregnes de til det naboorgan/-struktur hørende regionale lymfeknuder, som regionale lymfeknuder i forhold til primærtumoren.
- e) Fund af slim i en lymfeknude uden fund af tumorceller/-epitel klassificeres som en lymfeknudemetastase, på nær ved forudgående neoadjuvant onkologisk behandling, hvor "sterile" slimløser ikke klassificeres som metastatisk tumorbæve.
- f) Tumor deposits (TD) er diskontinuerte foci af tumorbæve i det i forhold til primærtumors lymfedrænerende område. Et TD kan være et fokus af en lymfeknudemetastase med total destruktion af den oprindelige lymfeknude, eller repræsentere foci af lymfekarinvasion, veneinvasion eller nerveindvækst. Vurderer patologen, at det drejer sig om en totalt destrueret lymfeknude, klassificeres det som en regional lymfeknudemetastase, og medtælles i antallet af fundne regionale lymfeknuder og lymfeknudemetastaser. Vurderes det, at et TD repræsenterer lymfekarinvasion, nerveindvækst eller veneinvasion, klassificeres dette i henholdsvis pL-, pPn- og pV-kategorien (se nedenfor). Kan man ikke afgøre baggrunden for et TD, kan man anvende betegnelsen tumor satellit, som indenfor for nogle cancerområder indgår i pN-kategorien.
- g) Fund af isolerede tumorceller (ITC), i HE eller ved immunhistokemisk undersøgelse, i en lymfeknude, defineret ved en størrelse på mindre end 0,2 mm eller ved et maksimalt antal celler, tæller ikke som lymfeknudemetastaser, på nær ved malignt melanom i huden eller Merkelcelle karcinom. Definitionen af ITC varierer mellem de forskellige cancerområder, hvad angår antal celler der maksimalt må være, før et ITC skal medregnes som en lymfeknudemetastase. Fund af flere foci af ITC i en lymfeknude skal ikke indgå i pN-kategorien som en metastase (personlig meddelelse fra TNM Helpdesk). Forekomst af ITC angives ved hjælp af et postfiks pN0(i+) (se afsnit om TNM-klassifikationens taksonomi nedenfor).

pM – Fjernmetastaser

pM1 Fjernmetastaser påvist

pM1 forudsætter mikroskopisk undersøgelse af en metastase. pM0 er ikke en gyldig kategori (på nær ved autopsi). Spredning til ikke-regionale lymfeknuder klassificeres som pM1. Forekomst af isolerede tumorceller i knoglemarven, klassificeres som isolerede tumorceller i lymfeknuderne, det vil sige som M0, som kan angives som M0(i+).

TNM klassifikationens taksonomi

TNM-klassifikation anføres efter formelen T[0-4]N[0-3]M[0-1]. Ved at anvende et præfiks (a, y, c, p, r) foran kategorierne, specificeres præcis i hvilken kontekst den konkrete klassifikation er bestemt. Er der ikke anvendt et præfiks, er konventionen, at den angivne klassifikation er klinisk.

Betydningen af de forskellige præfikser er som følger:

- a: TNM-klassifikation baseret på en autopsi
- y: TNM-klassifikation efter neoadjuvant (præoperativ) onkologisk behandling. Kan appliceres på både klinisk og patologisk TNM-stadium
- c: Klinisk TNM-klassifikation
- p: Patologisk TNM-klassifikation

- r: TNM-klassifikation ved recidiv af cancer (genvækst af cancer efter en periode med klinisk remission)

Der anvendes andre præfikser i litteraturen, som f.eks. "mr", "ct" og "u" til at angive med hvilken undersøgelsesmodalitet, som et klassifikationen er baseret på, men disse præfikser er ikke en del af den officielle TNM klassifikation.

En række postfikser, kan anvendes inden for forskellige cancerområder. De anføres i parentes efter den relevant T-, N- eller M-kategori

- m Ved synkrone tumorer anføres "(m)" eller "(n)" efter T-kategorien, hvor "m" betyder multiple, og hvor "n" angiver antallet af tumorer.
- mi Anvendes hvis der udelukkende findes mikrometastaser (< 0,2 cm)
- sn Anvendes hvis man har undersøgt en sentinel lymfeknude
- i Morfologisk fund af isolerede tumorceller (ITC)
- mol Ikke-morfologisk fund (ved f.eks. PCR) af tumorceller.

Postfikserne kan kombineres. Finder man således en mikrometastase i en sentinel lymfeknude, kan dette angives som pN1(mi)(sn).

Andre postfikser anvendes inden for specifikke cancerområder, som f.eks. pTis(LAMN) ved low grade mucinous neoplasm i appendiks.

Supplerende kategorier i TNM klassifikationen

Foruden T-, N- og M-kategorierne, findes der følgende kategorier i TNM-klassifikationen: R, V, L og Pn.

R-kategori

Forekomst af residual/rest-tumor i patienten, efter endt behandling, kan klassificeres i R-aksen:

- Rx Resttumor ikke vurderet
- R0 Ingen resttumor
- R1 Mikroskopisk resttumorvæv påvist
- R2 Makroskopisk resttumorvæv påvist

Note: R0 anvendes i daglig jargon til at beskrive en radikal resektion, det vil sige en makro- og mikroradikal resektion, hvilket ikke er en korrekt anvendelse af R-kategorien. Man kan f.eks. godt opnå en makro- og mikroradikal resektion af tumor, hos en patient med synlige levermetastaser, som er R2, med mindre, at man fjerner metastaserne, hvor R-stadium så bliver R0. R0 er derfor ikke synonymt med en radikal resektion af tumor, i henhold til TNM klassifikationen.

V-kategori (veneinvasion)

- (p)Vx Veneinvasion ikke vurderet
- (p)V0 Ingen veneinvasion påvist
- (p)V1 Mikroskopisk veneinvasion påvist
- (p)V2 Makroskopisk veneinvasion

Note: Veneinvasion indgår ikke i T-kategorien.

L-kategori (lymfekarinvasjon)

- (p)Lx Lymfekarinvasion ikke vurderet
- (p)L0 Ingen lymfekarinvasion påvist
- (p)L1 Lymfekarinvasion påvist

Note: Lymfekarinvasion indgår ikke i T-kategorien.

Pn-kategori (nerveindvækst)

- (p)PnX Nerveindvækst ikke vurderet
- (p)Pn0 Ingen nerveindvækst påvist
- (p)Pn1 Nerveindvækst påvist

Note: Nerveindvækst indgår ikke i T-kategorien.

UICC stadium

Sygdomsstadium rapporteres samlet som et UICC stadium (eng: stage, stage group), som angiver den anatomiske udbredning af cancersygdommen. Der kan angives både et klinisk og et patologisk stadium. Indenfor langt de fleste cancerområder, er det kliniske og patologiske UICC stadium ens, men der kan være forskel indenfor enkelte cancerområder, som f.eks. ved P16-positiv oropharynx cancer.

Det kliniske UICC stadium, som bestemmes inden beslutning om behandlingsstrategi, skal registreres i journalen, og må ikke efterfølgende ændres.

Foretages flere kirurgiske indgreb for samme tumor, baseres det resulterende patologiske UICC stadium på en samlet vurdering af den histopatologiske undersøgelse af alle præparater, dog under hensyntagen til tiden mellem indgrebene.

Stadium 0	angives ved (p)Tis og ved ypT0N0M0.
Stadium I og II	Anvendes typisk hvis tumoren kun er udbredt svarende til primærlokaliseringen.
Stadium III	Ved spredning til regionale lymfeknuder anvendes UICC stadium III
Stadium IV	Ved fjernmetastasering er stadiet altid UICC stadium IV.

Definitionen af UICC stadiet varierer dog mellem de enkelte cancerområder.

For at kunne angive et patologisk UICC stadium kræves det, at der foreligger både en pT- og pN-kategori. M-kategorien kan være enten klinisk (cM0, cM1) eller patologisk (pM1). Hvis man udelukkende har en biopsiverificeret metastase (pM1) er det resulterende UICC stadium patologisk, selvom både T- og N-kategorien er kliniske (som f.eks. cT3cN1pM1).

Definitioner og terminologi

Nedenfor defineres en række anvendte begreber og termer, som anvendes i relation til TNM-klassificering af patienters cancersygdom.

Cancerstadium (engelsk: a stage)

UICC har defineret cancerstadium (eng: "stage" og "stage group") som udtryk for den anatomiske udbredning af sygdommen.

Stadieinddele (engelsk: to stage)

At stadieinddele (eng: "to stage") beskriver den eller de processer hvorved cancerstadiet hos en patient bestemmes.

Downstaging

Ved **downstaging** forstås en reduktion af enten T- eller N-kategorien efter neoadjuverende behandling. (Fra engelsk: The term "downstaging" is used to describe a reduction in T or N category after neoadjuvant therapy Downsizing).

Note: Det angelsaksiske ord "downstaging" er en del af det onkologiske ordforråd i Danmark, og derfor er det ikke forsøgt oversat til dansk.

Downsizing

Ved **downsizing** forstås en reduktion af tumors størrelse (tumorskrumpning) efter neoadjuverende behandling (Fra engelsk: The term "downsizing" is used to describe a reduction in size of tumor after neoadjuvant therapy).

Stage shift

Ved **stage shift** eller på dansk **stadieskift** forstås en ændring i stadium eller stadieskift, enten til et lavere stadium eller til et højere stadium. Førstnævnte kan være en følge af en intervention rettet mod tidlig detektion af cancer. (Fra engelsk: The term "stage shift" describes a change in the pattern of stage distribution to lower stage following the introduction of early detection or screening programs, or to higher stage when access to care becomes limited).

Stage migration

Ved **stage migration** eller på dansk **stadiemigration** forstås en ændring i forholdet mellem T-, N- og M-kategorierne efter indførelse af en ny metode til at vurdere omfanget af cancersygdommen. (Fra engelsk: The term "stage migration" describes a change in the proportion of T, N or M categories following introduction of new means of assessing disease extent.)

Referencer

- 1 Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8. ed. Wiley-Blackwell, 2017.
- 2 Mahul BA, Edge S, Greene F, Byrd DR. AJCC Cancer Staging Manual, 8th edn. Springer, 2017.
- 3 Wittekind C (Christian), International Union against Cancer. TNM supplement : a commentary on uniform use. Wiley-Blackwell, 2012.