

TNM-Klassifikation

Zuletzt bearbeitet: 25. Nov. 2024

Zuletzt revidiert: 9. Sept. 2024

Zuletzt revidiert von: Kristin Haavisto

Ausdruck von DEXIMED, 12. Dez. 2024 - gedruckt von Daniel Mueller

Definition:

Hinter dem Begriff TNM Klassifikation verbirgt sich ein bereits in den 50er Jahren entwickeltes System zur systematischen Kategorisierung maligner (solider) Tumoren. Ziel war und ist die internationale Vergleichbarkeit von Tumorerkrankungen und die Möglichkeit stadienabhängiger Therapieempfehlungen und prognostischer Einschätzungen.

TNM:

Tumorgröße (T), Lymphknotenstatus (N) und Fernmetastasen (M) werden anhand tumorspezifischer anatomischer Kriterien kodiert. Durch bestimmte Präfixe und Suffixe sind weitere Spezifizierungen möglich. Das auf der TNM-Klassifikation basierte Staging maligner Tumoren teilt Tumorerkrankungen in bestimmte Stadiengruppen ein (I bis IV) und ordnet den jeweiligen Stadien bestimmte Therapievorschläge sowie prognostische Aussagen zu.

Limitationen:

Durch die enormen Fortschritte in der Molekularpathologie wird es zukünftig erforderlich sein, die TNM-Klassifikation mehr und mehr um molekularpathologische und biologische Tumoreigenschaften zu ergänzen.

Allgemeine Informationen

Kategorien der TNM-Klassifikation

Die Buchstaben T, N und M

- Mithilfe der Kategorien T, N und M lassen sich Größe, Lymphknotenstatus und das Vorliegen von Fernmetastasen bei malignen Tumoren einheitlich kodieren.

T = Tumor

- Der Buchstabe T beschreibt die Größe und Ausdehnung des Primärtumors. ²
 - Verschiedene Zahlen bzw. Buchstaben präzisieren den erhobenen Befund:
 - T0: kein Primärtumor nachweisbar
 - TX: Primärtumor nicht beurteilbar

- Tis: Carcinoma in situ, d. h. Ansammlung maligner Zellen am Ursprungsort ohne bisher erfolgte Ausbreitung
- T1, T2, T3, T4: Primärtumor in zunehmender Größe und/oder mit zunehmend invasivem, organüberschreitendem Wachstum
 - Die Größe der einzelnen T-Stadien wird dabei für jede Tumorentität individuell festgelegt.
 - Falls erforderlich können die T-Stadien weiter spezifiziert werden z. B. in T1a, T1b.

N = Nodes

Allgemeine Informationen

- Der Buchstabe N gibt Auskunft über das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen. ²
 - Normalerweise wird zwischen den Kategorien N1, N2 und N3 unterschieden.
 - Auch hier kann je nach Tumorentität weiter in Subkategorien (N2a, N2b, ...) differenziert werden.
 - N1 sind tumornahe Lymphknotenstationen oder nur einige wenige, kleine befallene Lymphknoten.
 - Für den Fall, dass eine explizite Untersuchung von Wächterlymphknoten (Sentinel Nodes) erfolgte (üblich z. B. bei der Primärdiagnostik des Mamma-CA) wird der nodal positive Befund mit dem Suffix sn spezifiziert.
 - Beispiel: cT2 cN1(sn) cM0 → klinisch beurteilter, lokal begrenzter Tumor, mit positivem Biopsiebefund im Wächterlymphknoten
 - N2 und N3 sind weiter entfernte Lymphknotenkompartimente bzw. stark vergrößerte befallene Lymphknoten. ²
 - Auch hier erfolgt die Festlegung der einzelnen Kompartimente je nach Tumorlokalisation und Entität.
 - NX bedeutet, dass keine Angaben zu Lymphknotenmetastasen gemacht werden können.
 - N0 bedeutet, dass keine Lymphknotenmetastasen vorliegen.

Spezielle Informationen – die Suffixe mi, i und mol

- Mit zunehmender Verfeinerung der pathologischen Nachweismethoden wird es möglich, auch winzig kleine, durch die Bildgebung nicht detektierbare Absiedlungen von Tumorzellen in Lymphknoten nachzuweisen.
- Die korrekte Kodierung dieser molekulopathologischen Befunde gestaltet sich zunehmend komplex und bedarf weiterer Überprüfung hinsichtlich

ihrer Anwendbarkeit.²

- Mikrometastasen liegen in der Größenordnung von $> 0,2$ bis $< 2,0$ mm und werden durch das Suffix **mi** kodiert
 - Die befallenen Lymphknoten gelten formal als klinisch positiv.
 - Beispiel: cN1(mi) – Nachweis von Mikrometastasen im befallenen Lymphknoten
- Die sog. Isolated Tumorcells (ITCs) bewegen sich in der Größenordnung $< 0,2$ mm und werden mit dem Suffix **i** gekennzeichnet.
 - Sind sie durch nichtmorphologische Untersuchungstechniken, also z. B. durch Durchflusszytometrie oder PCR-Untersuchungen entdeckt worden, werden sie mit dem Suffix **mol** gekennzeichnet.
 - Bis auf wenige Ausnahmen (malignes Melanom, Merkelzellkarzinom) werden die so befallenen Lymphknoten dennoch als klinisch cN0 kategorisiert.
 - Beispiel: pT3 cN0(i+) cM0 → relativ ausgedehnter Primärtumor ohne makroskopisch nachweisbaren Lymphknotenbefall, durch spezielle histologische Färbungen mikroskopisch allerdings ITCs nachweisbar
 - Beispiel: pT2 cN0(mol+) cM0 → lokal begrenzter Tumor ohne makro- oder mikroskopisch nachweisbaren Lymphknotenbefall. Durch Verwendung von PCR-Techniken sind jedoch auf molekularer Ebene Tumorzellen im Lymphknotengewebe nachgewiesen worden.

M = Metastasen

Allgemeine Informationen

- M steht für Fernmetastasen.²
 - Anhand folgender Abkürzungen können die Lokalisationen der Metastasen – falls erforderlich – weiter spezifiziert werden:²
 - PUL = Pulmonary
 - MAR = Bone marrow
 - OSS = Osseous
 - PLE = Pleura
 - HEP = Hepatic
 - PER = Peritoneum
 - BRA = Brain
 - ADR = Adrenals

- LYM = Lymph nodes
- SKI = Skin
- OTH = Others
- M0 bedeutet, dass der Tumor bisher nicht in Organe metastasiert hat.
- M1 bedeutet, dass Fernmetastasen vorliegen.
 - Bei einigen wenigen Tumorentitäten (z. B. Prostata-CA) wird zwischen M1a-, M1b- und M1c-Metastasen unterschieden. ²

Spezielle Informationen – und das Suffix i

- Wichtig: Fernmetastasen werden ausschließlich mit cM0 (klinisch nicht nachweisbar) oder cM1 bzw. pM1 (klinisch bzw. histologisch nachgewiesen) angegeben – es gibt kein MX (und auch kein pM0)! ²
- In dem Fall, dass zirkulierende Tumorzellen (CTCs) im Blut oder disseminierte Tumorzellen (DTCs) in Organen oder Knochenmark mittels PCR oder Durchflusszytometrie detektiert werden, wird auch hier das Suffix i verwendet: cM0(i+).

Beispiele

- pT1 pN0 cM0
 - Dieser „Kode“ beschreibt einen pathologisch gesicherten, lokal begrenzten Tumor, der sich noch nicht in die benachbarten Lymphknoten ausgebreitet hat und auch keine Fernmetastasen hat.
- pT3 pN2 cM1(PUL)
 - Hier liegt ein lokal fortgeschrittener Tumor vor, der sich schon relativ weit in die Lymphknotenkompartimente ausgedehnt hat und auch bereits pulmonal fernmetastasiert ist.

Die Präfixe c, p, a, y und r

- Die Buchstaben c, p, a, y und r geben Informationen darüber, auf welcher Grundlage die TNM-Einstufung zustande gekommen ist und werden den jeweiligen Großbuchstaben vorangestellt.
- Die Präfixe c und p haben dabei die größte Relevanz.
 - Initial können Tumorerkrankungen anhand klinischer Untersuchungen oder bildgebender Verfahren beurteilt werden (Präfix c), im weiteren Verlauf erfolgt dann die histopathologische Diagnosesicherung, meist durch operative Tumorentfernung oder aussagekräftige Biospieverfahren (Präfix p).
 - Wichtig bei der Verwendung der Präfixe ist, dass sie in T-, N- und M-Kategorie voneinander abweichen können:

- pT2 cN0 cM0 → histologisch gesicherter Primärtumor, bei dem klinisch weder Lymphknoten noch Fernmetastasen nachgewiesen werden können.
- Eine Variante bei der Verwendung des Präfix c ist, es einfach wegzulassen.²
 - Beispiel: cT1 cN0 cM0 ≡ T1 N0 M0: klinisch evaluierter kleiner Tumor ohne Nachweis von Lymphknoten- oder Fernmetastasen

c = klinisch

- Tumorlokalisierung und Ausbreitung sind auf Grundlage klinischer Untersuchungen (z. B. körperliche Untersuchung, Bildgebung, Endoskopie, Biopsien) festgestellt worden.²
 - Um die Ergebnisse bildgebender Verfahren (z. B. CT, MRT, PET-CT) vergleichbar und transparent darzustellen, wird die Verwendung definierter radiologischer Beurteilungskriterien empfohlen.²

p = pathologisch

- Tumorentität und Ausbreitung sind histopathologisch bestätigt worden (durch OP-Präparat oder aussagekräftiges Biopsat).²
 - Generell ist immer eine histopathologische Diagnosesicherung anzustreben.
 - Bei der histopathologischen Untersuchung von Lymphknoten ist es häufig erforderlich, die Anzahl der untersuchten Lymphknoten mit anzugeben, meist ist eine Mindestanzahl zu untersuchender Lymphknoten vorgeschrieben.
 - pT3 pN1(3/11) cM0 → histologisch gesicherter, ausgedehnter Tumor mit ebenfalls histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen. In 3 von 11 untersuchten Lymphknoten waren Metastasen nachweisbar, die Lymphknoten befinden sich im ersten Abflusskompartiment oder sind relativ klein (N1).
 - pT2 pN0(0/11) cM0 → histologischer Ausschluss von Lymphknotenmetastasen, 11 untersuchte Lymphknoten waren tumorfrei.

a = Autopsie

- Ein Tumor wird als Zufallsbefund im Rahmen einer Autopsie entdeckt.²

y = Klassifizierung während oder nach multimodaler Therapie

- Der Tumorbefund bezieht sich auf die Situation nach einer (neoadjuvanten) Therapie.²

r = Rezidiv

- Rezidivtumor nach kompletter Remission ²

m = multipel

- Nachweis mehrerer Primärtumoren ²
- In diesem Fall wird der Tumor mit größter Ausdehnung (also das höchste vorliegende T-Stadium) dokumentiert und als „multipel“ gekennzeichnet:
 - z. B. pT2(m) cN0 cM0

Beispiele

- pT3 pN1 cM1
 - histopathologisch bestätigter fortgeschrittener Tumor mit histologisch bestätigtem Lymphknotenbefall und Nachweis von Fernmetastasen in der Bildgebung
- ypT2 ypN1 cM0
 - lokal begrenzter histologisch bestätigter Tumor mit ebenfalls histologisch bestätigtem Befall benachbarter Lymphknotenkompartimente, ohne klinischen Nachweis von Fernmetastasen, Erhebungsstatus nach (neoadjuvanter) Therapie
- rpT2 rpN1 rpM1
 - Rezidivtumor mit im Rahmen des Rezidivs aufgetretenem Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung, alles histologisch gesichert
- aT1 aN0 aM0
 - kleiner lokal begrenzter Tumor ohne Lymphknotenbefall und Fernmetastasen als Zufallsbefund in der Autopsie

Die Zusatzbezeichnungen G, LVI, und R

- Liefern weitere Informationen, die in Ergänzung zur TNM-Klassifikation stehen.

G = Grading

- Beschreibt den Differenzierungsgrad des Tumorgewebes, d. h. das Ausmaß in dem der Tumor dem Ursprungsgewebe, aus dem er sich entwickelt hat, noch gleicht. ²
 - G1: Gut differenziert, das Tumorgewebe ähnelt dem Ursprungsgewebe in hohem Ausmaß.
 - G2, G3: zunehmende Entdifferenzierung
 - G4: Schlecht differenziertes bis undifferenziertes Gewebe, häufig ist histopathologisch nicht mehr zu erkennen, aus welchem

Gewebe sich der Tumor ursprünglich entwickelt hat.

LVI = Lymphovascular Invasion

- Beschreibt das Ausmaß, mit dem der Tumor in lymphatische, vaskuläre oder lymphovaskuläre Strukturen einwächst. ²
 - L0: kein Nachweis einer lymphovaskulären Invasion
 - L1: nachgewiesene Infiltration, nicht weiter spezifiziert
 - L2: Invasion in lymphatische und kleine Gefäße
 - L3: Invasion großer, venöser Gefäße
 - L4: Invasion von lymphatischen/kleinen Gefäßen UND großen venösen Gefäßen
 - L9: Lymphovaskuläre Invasion nicht zu beurteilen.

R = Resektionsstatus

- Beschreibt den Sicherheitsabstand im gesunden Gewebe, mit dem ein Tumor operativ entfernt worden ist. ²
 - Rx: Resektionsstatus kann nicht beurteilt werden.
 - R0: tumorfreie Resektionsränder
 - R1: mikroskopisch nachweisbares Tumorgewebe
 - R2: makroskopisch nachweisbares Tumorgewebe

Staging

- Auf Grundlage der TNM-Klassifikation wird eine Stadieneinteilung maligner Tumoren vorgenommen.
- Beim sog. „Staging“ werden die zuvor ermittelten Parameter der TNM-Klassifikation in vier verschiedene Stadien eingeteilt (Stadium I bis Stadium IV).
 - Essenziell dabei ist, dass nur die Zusammenschau aus T, N und M als Stadium betrachtet wird und nicht die einzelnen Komponenten. ²
 - Falls erforderlich erfolgt eine weitere Unterteilung mithilfe von Großbuchstaben, z. B. Stadium IIA, Stadium IIB usw.
 - Stadium 0: Krebsfrühformen, die sich noch nicht in angrenzende Strukturen ausgebreitet haben (z. B. Carcinoma in situ), kein metastatisches Potenzial. ²
 - Stadium I: lokal begrenzter kleiner Tumor ohne regionalen Lymphknotenbefall und ohne Fernmetastasen ² (z. B. pT1 pN0 cM0)
 - Prognose meist sehr gut

- Stadium II und III: zunehmende Tumorgroße und/oder -ausbreitung, Befall regionaler Lymphknoten(kompartimente), keine Fernmetastasen (z. B. pT2b pN1 cM0)
- Stadium IV: Vorliegen von Fernmetastasen ² (z. B. pT3 pN2 pM1)
 - Prognose häufig infaust
- Diese – auch als UICC-Stadien oder AJCC Prognostic Stage Groups bezeichnete Einteilung – ermöglicht die Gruppierung unterschiedlicher Krankheitsstadien und danach ausgerichtete Therapieentscheidungen und prognostische Aussagen.
- Mögliche relevante biologische Faktoren können dabei mit berücksichtigt werden (z. B. Patientenalter, histologische Subtypen, Mitoserate, Serumentumormarker, Hormonrezeptoren).

Wo liegen die Grenzen der TNM-Klassifikation?

Das TNM-Klassifikationssystem in Abgrenzung zur WHO-Klassifikation

- Im Unterschied zur TNM-Klassifikation, die auf anatomischen und histopathologischen Kriterien beruht, legen die Klassifikationssysteme der WHO (bekannt auch als Blue Books [🔗](#)) den Fokus auf die diagnostische Aufschlüsselung maligner Neoplasien auf molekularpathologischer und genetischer Ebene.
 - Dies führt zu Informationen über:
 - spezifische Genmutationen mit positiver oder negativer Auswirkung auf den Krankheitsverlauf
 - Tumoresistenzmechanismen
 - epigenetische Veränderungen
 - immunologische Faktoren und Markern
 - tumorbiologische Eigenschaften
 - Dies ermöglicht durch ein immer besseres Verständnis der zugrunde liegenden molekulargenetischen Pathomechanismen die Entwicklung hochspezifischer, individualisierter Tumorthapien.
 - Die WHO-Tumorklassifikationen sind damit internationaler Maßstab für Tumordiagnostik und -forschung.

Limitationen des TNM-Systems







- Durch den immensen wissenschaftlichen Fortschritt in der Molekularpathologie können wir heute auf Erkenntnisse zurückgreifen, die zur Zeit der Entwicklung des TNM-Systems nicht relevant – weil nicht bekannt – waren.
- Die aktuellen Limitationen der TNM-Klassifikation liegen damit sicherlich im Bereich der molekularen und genetischen Tumoreigenschaften.
 - unzureichende Berücksichtigung genetischer Tumorprofile mit Auswirkung auf Wachstum, Therapieansprechen und Entwicklung von Therapieresistenzen
 - keine Aussagen zur Tumorheterogenität (d. h. Vorhandensein unterschiedlicher molekularer Eigenschaften bei Zellen ein- und desselben Tumors)
 - geringe Aussagen zur Tumorbiologie
 - z. B. Proliferationsrate, Expression bestimmter Rezeptoren und Wachstumsfaktoren, Expression bestimmter Gene ³
 - kaum Adaptation an die Tumordynamik
 - geringe Berücksichtigung immunologischer Faktoren ⁴⁻⁵
 - wenig Grundlage für die Entscheidung zum Einsatz zielgerichteter, individualisierter Therapien
- Diese Problematik wird verstärkt seit der 8. Auflage der TNM-Klassifikation aufgegriffen, um den Anforderungen an eine patientenzentrierte, „State-of the-art“-Krebstherapie gerecht werden zu können. ^{2, 6}
 - Vermutlich wird das TNM-Klassifikationssystem sich auch zukünftig weiter bewähren, allerdings scheint eine molekularpathologische Adaptation oder Ergänzung in vielen Bereichen erforderlich zu sein. ^{2, 5}
 - Anhand der aktuellen Empfehlungen zum Staging des Mamma-CA ³ lassen sich die erforderlichen Anpassungsprozesse beispielhaft nachvollziehen.
 - Es wird zwischen einer anatomischen Stadiengruppe, beruhend auf der traditionellen TNM-Klassifikation und einer prognostischen Stadiengruppe (→ neuer Goldstandard) mit Fokus auf tumorbiologischen Eigenschaften differenziert, um den signifikanten Auswirkungen der Tumorbiologie auf Therapie und Prognose besser gerecht werden zu können. ³

Patienteninformationen

- Krebsinformationsdienst. Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz) [☑](#)

Quellen

Literatur

1. Harmer M, Denoix P, Hamperl, H. Das TNM-System zur Klassifikation von Tumorkrankheiten. Klin Wochenschr 46, 1181–1185 (1968).
link.springer.com 
2. Gress DM, Edges SB, Greene FL, et al. Principles of Cancer Staging. In: AJCC Cancer Staging Manual. Amin M.B. et al. (eds). AJCC Cancer Staging Manual. 8th Edition, 2017. Springer. New York Dordrecht Heidelberg London.
www.facs.org 
3. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017 Jul 8;67(4):290-303. doi: 10.3322/caac.21393. Epub 2017 Mar 14. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2017 Jul 8;67(4):345. doi: 10.3322/caac.21401. PMID: 28294295.
pubmed.ncbi.nlm.nih.gov 
4. Galon J, Mlecnik B, Bindea G, et al. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. J Pathol. 2014 Jan;232(2):199-209. doi: 10.1002/path.4287. PMID: 24122236; PMCID: PMC4255306.
pubmed.ncbi.nlm.nih.gov 
5. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. Lancet. 2018 May 26;391(10135):2128-2139. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30789-X. Epub 2018 May 10. PMID: 29754777.
pubmed.ncbi.nlm.nih.gov 
6. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017 Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28094848.
pubmed.ncbi.nlm.nih.gov 

Autor*innen

- Kristin Haavisto, Dr. med., FÄ für Innere Medizin und Hämato-/Onkologie, FÄ für Allgemeinmedizin, Kaarina (Finnland)