

# Neue Aspekte von Tumorklassifikationen

## Zusammenfassung

Tumorklassifikationen dienen dazu, einen Tumor hinsichtlich einer Reihe von Eigenschaften möglichst individuell zu beschreiben und bilden die Grundlage international vergleichbarer Studien zu Therapie und Prognose sowie der Beurteilung von Behandlungsergebnissen. Eine vollständige Klassifikation umfaßt fünf unterschiedliche Angaben: die Tumorlokalisation, die Entität des Tumors (Typing), der histologische Malignitätsgrad der Tumorzellen (Grading), das Tumorstadium (Staging) und die R-Klassifikation (Residualtumor vorhanden/nicht vorhanden). Die Verschlüsselung der Tumorlokalisation folgt der International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O), die die anatomischen Bezirke mit einem drei- oder vierstelligen Schlüssel beschreibt. Die histologische Typisierung (Typing), die Diagnose der Tumorentität, erfolgt nach WHO-Richtlinien, der „Internationalen histologischen Klassifikation von Tumoren“. Nach den Richtlinien des Tumorhistologieschlüssels sollte die Histologie verschlüsselt werden,

um eine einheitliche und international vergleichbare Tumordokumentation zu erreichen. Die Festlegung des Malignitätsgrades (Grading) erfolgt nach histologischen und zytologischen Kriterien, wobei die Ähnlichkeit des Tumors mit dem Ausgangsgewebe eine wichtige Rolle spielt. Schließlich erfolgt die Stadieneinteilung, die Bestimmung der anatomischen Ausbreitung eines malignen Tumors in den Kategorien T (Tumor), N (Nodule) und M (Fernmetastasen). Das für die jeweiligen Organe unterschiedliche TNM-System gibt die Kriterien der Stadieneinteilung vor. Innerhalb eines definierten Tumorstadiums sollten die Patienten eine vergleichbare Prognose besitzen.

Nach Abschluß einer Behandlung wird angegeben, ob und in welchem Ausmaß nach der Therapie Tumorgewebe in situ zurückgeblieben ist. Die Residual- oder R-Klassifikation umfaßt lokoregionär verbliebene Tumorreste und Fernmetastasen; es müssen daher histologische und klinische Befunde berücksichtigt werden.

## Standardisierung: Sinn und Zweck von Tumorklassifikationen

Tumorklassifikationen dienen dazu, den individuellen Tumor nach Lokalisation, Morphologie und Tumorstadium zu beschreiben. Diese, bei bestimmten Organtumoren unterschiedlich detaillierten Einteilungen bilden die Basis therapeutischer Entscheidungen und damit einer klassifikationsgerechten Therapie. Die Klassifikationen sind keine theoretische Angelegenheit des Pathologen, sondern sie haben ganz wesentlich auch klinische Aufgaben zu erfüllen. Dazu gehören:

- International vergleichbare Grundlagen für die Planung und Durchführung von Therapien zu schaffen, besonders mit dem Ziel einer histologie- und stadiengerechten Therapie.
- Wichtige Daten für die Schätzung der individuellen Prognose zu liefern.
- Voraussetzungen für eine aussagekräftige Beurteilung von Behandlungsergebnissen zu schaffen.
- Den Vergleich diagnostischer und therapeutischer Leistungen unterschiedlicher Behandlungszentren zu ermöglichen.

Die individuelle Tumorerkrankung wird nach folgenden Prinzipien klassifiziert: Tumorlokalisation, histologische Typisierung (Entität) des Tumors (sog. Typing), histologischer Differenzierungs-

C 20.93	Oberes Rektumdr Drittel	12 bis 16 cm
C 20.92	Mittleres Rektumdr Drittel	7,5 bis weniger als 12 cm
C 20.91	Unteres Rektumdr Drittel	weniger als 7,5 cm

grad (sog. Grading), Tumorstadium (sog. Staging).

Schließlich wird die sogenannte R-Klassifikation vorgenommen, um zu dokumentieren, ob das Behandlungsverfahren kurativ war.

## 1. Tumorlokalisation

Für die Einordnung der Tumorlokalisation ist der Topographieteil der ICD-O (International Classification of Diseases for Oncology) maßgebend, der in deutscher Übersetzung (und teilweiser Erweiterung) als Tumorlokalisationsschlüssel (Wagner 1993) vorliegt. Er beschreibt die anatomischen Bezirke und Unterbezirke mit einem 3-, zum Teil auch 4-stelligem Schlüssel. Als Beispiel sei die Unterteilung des Rektum angegeben, bei dem drei Drittel unterschieden werden. Bei diesem Organ sind zudem einige Meßregularien zu beachten

(Hermanek 1995). Die Abgrenzung erfolgt nach der mit dem starren Rektosigmoidoskop gemessenen Entfernung des unteren Tumorrandes von der Anokutanlinie.

Mehrere Lokalisationen werden bei der Diagnose einer einzigen Neubildung häufig dann aufgeführt, wenn der genaue Entstehungsort nicht mehr festgelegt werden kann.

## 2. Histologische Typisierung (Typing) maligner Tumoren

Die Grundelemente der Tumorklassifikation sind in Abbildung 2 dargestellt. Als erste in der Abfolge wird die histologische Klassifikation vorgenommen, durch die grundsätzlich festgelegt wird, ob für einen Tumor ein Grading vorgenommen werden muß (zum Beispiel kein Grading bei Schilddrüsenkarzinomen) und ob die TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren zur Anwendung kommt (zum Beispiel maligner gastrointestinaler Stromatumor des Magens → keine TNM-Klassifikation,

Karzinom des Magens → TNM-Klassifikation).

In dem Vorwort zur Serie der Internationalen histologischen Klassifikation maligner Tumoren der WHO (World Health Organisation) (sog. Blue Books) wird festgestellt, daß es eine Vorbedingung für vergleichende Studien über Krebserkrankungen ist, internationale Einigung über die histologischen Kriterien für die Definition und Klassifikation verschiedener Krebsarten zu erzielen. Diese Kriterien müssen in einer standardisierten Nomenklatur angewendet werden. Solche, auf der Basis einer standardisierten Nomenklatur erstellten, international akzeptierten und angewandten Klassifikation - gleichermaßen akzeptiert von Internisten, Chirurgen, Radiologen, Pathologen, Statistikern und anderen - würden Krebsärzte in aller Welt in die Lage versetzen, ihre Befunde und Ergebnisse zu vergleichen, und man würde so zu einer Erleichterung internationaler Zusammenarbeit beitragen.

Zu diesem Zweck hat die Welt-Gesundheitsorganisation eine Reihe von Zentren eingerichtet, die sich mit der Erarbeitung dieses Zieles beschäftigen sollen. Als Ergebnis wurden die Bände der „Internationalen histologischen Klassifikation von Tumoren“ herausgegeben, deren erste Auflage von 1967 bis 1981 erschienen. Seit 1980 werden laufend neue Bände der 2. Auflage herausgegeben.

**2.1. Grundlagen der histologischen Klassifikation**

In den histologischen Klassifikationen werden die Tumoren nach dem Konzept der „Histogenese“ oder dem Ausgangsgewebe (nach ihrer Ähnlichkeit mit dem Normalgewebe) gegliedert. Je nach Organ oder Ausgangsgewebe (zum Beispiel Weichteile) werden unterschiedliche Kriterien der Klassifikation angewendet (Tabelle 1). Deswegen sind die histologischen Klassifikationen organunterschiedlich und organspezifisch.

**Tabelle 1:** Prinzipien der histologischen Klassifikation bei verschiedenen Organtumoren

Organ	Klassifikationsprinzip	Histologische Typen
Lunge	Zelltyp	Plattenepithelkarzinom Adenokarzinom Kleinzelliges Karzinom Großzelliges Karzinom
Schilddrüse	Zelltyp, Tumorstruktur	Follikuläres Karzinom Papilläres Karzinom Undifferenziertes Karzinom Medulläres Karzinom
Kolorektum	Tumorstruktur Muzinbildung	Adenokarzinom Muzinöses Adenokarzinom Siegelringzellkarzinom Undifferenziertes Karzinom
Mamma	Ausgangsepithel Tumorstruktur	Duktales Karzinom Lobuläres Karzinom
Weichteile	Ähnlichkeit mit einem Grundgewebe	Liposarkom Rhabdomyosarkom Angiosarkom
Knochen	Zelltyp Art der vom Tumor gebildeten Zwischensubstanz	Osteosarkom Chondrosarkom

Bei den verschiedenen Klassifikationen gibt es Organe mit vergleichsweise wenigen verschiedenen malignen Tumorarten (Schilddrüse) und Organe mit sehr vielen verschiedenen malignen Tumorarten (Haut). In vielen Organen gibt es nur einige wenige histologische Typen, die häufig vorkommen (Adenokarzinome bei kolorektalen Tumoren).

Unter der Berücksichtigung der Klassifikationsrichtlinie, nach der ein Tumor nach seiner Ähnlichkeit mit dem Normalgewebe klassifiziert wird, können Probleme bei der histologischen Klassifikation oft dadurch entstehen, daß ein Tumor unterschiedliche Strukturen aufweisen kann. Grundsätzlich kann in solchen Fällen nach drei verschiedenen Arten vorgegangen werden, wobei diese Prinzipien der histologischen Klassifikation mitunter auch Aspekte des Grading zu berücksichtigen haben:

- 1) *Klassifikation nach den überwiegen- den Strukturen.*
- 2) *Klassifikation ungeachtet der Quan- tität nach den am höchsten differen- zierten Strukturen.*
- 3) *Klassifikation ungeachtet der Quan- tität nach den am wenigsten diffe- renzierten Strukturen.*

Generell gilt bei den verschiedenen Klassifikationen der WHO die Regel, einen Tumor nach seiner überwiegen- den Komponente (> 50 %) zu klassifizieren. Der Malignitätsgrad dieser Karzinom- konstellation wird als schlecht differen- ziert angegeben, da Siegelringzellkarzi- nome gemäß der WHO-Definition als schlecht differenziert (G3) gradet wer- den und das Grading nach dem schlech- testen Differenzierungsgrad durchge- führt wird (WHO-Regel!!). Für manche Organtumoren sind bei der

Bestimmung des histologischen Typs besondere Regeln zu beachten, bei der Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome, die vom Follikel epithel ausgehen. Wenn in einem Karzinom auch nur wenige papilläre Strukturen nachweisbar sind, muß ein papilläres Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert werden.

Eine generelle Regelung, die für alle Organumoren in gleicher Weise anzuwenden wäre, existiert also nicht. Für jeden Organumoren müssen die relevanten Klassifikationsregeln beachtet werden.

## 2.2. Verschlüsselung nach Tumorhistologieschlüssel

Die deutsche Krebsgesellschaft hat in einer Mitteilung von 1999 (Weißbach et al. 1999) mitgeteilt, daß der 1997 erschienene Tumorhistologieschlüssel (THS) (Grundmann et al. 1997) für die Verschlüsselung der histologischen Diagnosen verwendet werden soll. Dieses Buch stellt eine kodierte Nomenklatur der heute als klinische Entitäten anerkannten benignen und malignen Tumoren dar. Für jeden Tumor ist als erstes die Vorzugsbezeichnung angegeben, die sich aus den „Blue Books“ der WHO, den Atlanten des AFIP und den deutschsprachigen Lehrbüchern ergibt. Darunter stehen die Synonyme, die vielerorts verwendet werden.

Die internationalen Bemühungen um eine Standardisierung der morphologischen Tumordiagnostik erfordern eine einheitliche Tumordokumentation mit einheitlichen Begriffen. Dasselbe gilt auch für das gesetzlich vorgeschriebene Qualitätsmanagement, um epidemiologische Daten und Endresultate verschiedener Institutionen vergleichen zu können. Dabei kommt den Pathologen eine besondere Verantwortung zu. Diagnosen (als extremes Beispiel: „verkrebtster Polyp im Kolon“), die nicht im THS erwähnt sind, können von den Dokumentaren nicht verschlüsselt werden und entfallen somit bei der klinischen Dokumentation. Damit soll nicht ausgeschlossen werden, daß in einem ausführ-

lichen Text des pathohistologischen Gutachtens andere Klassifikationen oder andere Bezeichnungen verwendet werden. Letzteres Verfahren ist auch notwendig, um eventuelle neue Tumorentitäten adäquat zu erfassen.

## 2.3. Andere zusätzliche Klassifikationen

Für die meisten Organumoren gibt es neben den international anerkannten und etablierten Klassifikationen eine Vielzahl von zusätzlichen, manchmal auf Sprachen oder Regionen beschränkte Klassifikationen. Als Beispiel seien an dieser Stelle die Laurén-Klassifikation (Laurén 1965) und die Ming-Klassifikation (Ming 1977) beim Magenkarzinom aufgeführt.

Ein besonderes Problem stellt nach wie vor die Klassifikation maligner Lymphome dar. Für diese Tumoren existieren zahlreiche verschiedene Klassifikationen, die ihren Ursprung in Europa und Amerika hatten, aber nur zum Teil vergleichbar waren. Dieser Mißstand führte dazu, daß auf der Tumorhistologie basierende Therapiestudien europäischer und amerikanischer Autoren praktisch nicht vergleichbar waren. Erst in den letzten Jahren wurde diese ungünstige Entwicklung durch die Einführung der REAL-Klassifikation (Revised European-American Classification of lymphoid neoplasms) der malignen Lymphome gebremst (Harris et al.

1994). Die REAL-Klassifikation hat unterdessen weltweit breite Akzeptanz gefunden und soll die Grundlage einer demnächst (2000) erscheinenden WHO-Klassifikation der malignen Lymphome sein.

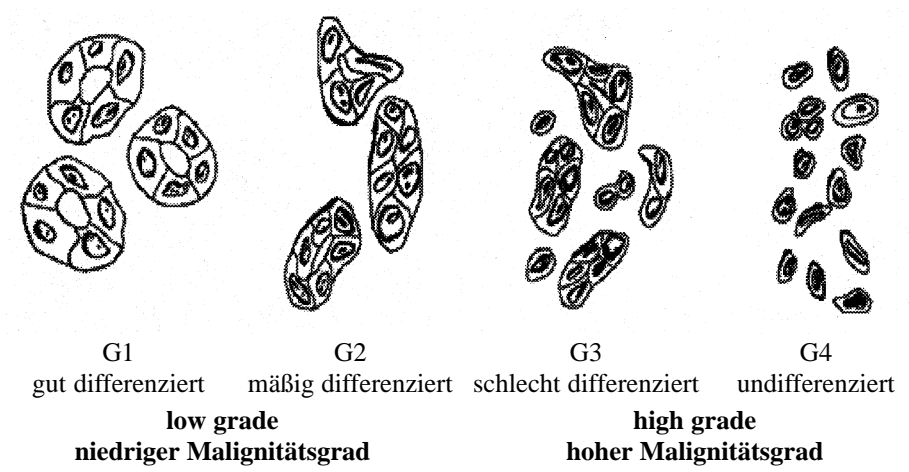
Es gibt sicherlich viele Ursachen, warum zahllose Klassifikationen maligner Tumoren keine nationale oder internationale Anerkennung gefunden haben. Dazu gehören mangelnde Reproduzierbarkeit, unklare Definitionen der verwendeten Parameter, fehlende methodische Klarheit bei der Bearbeitung einer neuen Klassifikation und natürlich auch fehlende klinische Relevanz. Sicher sind eine ganze Reihe von im Ansatz guten Klassifikationen daran gescheitert, daß von den Autoren versäumt wurde, früh

einen internationalen Konsens über die verwendeten Parameter herbeizuführen. Derzeit besteht ein Trend, Klassifikationen, die auf Parametern beruhen, die mit molekularbiologischen Methoden erzielt wurden, für das zukünftige wesentliche Element der Tumorklassifikation zu halten. Abgesehen von den nicht unerheblichen Kosten der Methodik, ist bisher noch keine ausreichende Anstrengung zu beobachten, die Methoden, die für die Bestimmung der Parameter verwendet werden, zu standardisieren. Insofern sind alle diese Bemühungen im Hinblick auf die Ablösung etablierter und die Einführung „neuer“ Klassifikationen zunächst noch skeptisch zu betrachten.

### 3. Grading maligner Tumoren

Tumoren eines bestimmten histologischen Typs können sich biologisch unterschiedlich verhalten, das heißt, vor allem unterschiedlich aggressiv sein, sowohl was das lokale Tumorwachstum als auch die Metastasierungsneigung betrifft. Mit der Bestimmung des histologischen Malignitätsgrades (histologisches Grading oder Grading) soll versucht werden, diese Unterschiede zu erfassen. Bei erfolgreicher Definition der Grading-Kriterien könnten sich weitere Hinweise auf die durchzuführende Therapie und eventuell auf die Prognose ergeben.

Bei einem Adenokarzinom des Rektums mit hohem Malignitätsgrad ist das Risiko bestehender Lymphknotenmetastasen relativ hoch und deswegen eine eingeschränkte Therapie im Sinne einer lokalen Resektion in der Regel nicht gerechtfertigt (zu berücksichtigen sind hierbei natürlich noch das Operationsrisiko, et uteru), vielmehr sollte eine klassische chirurgische Radikaloperation vorgenommen werden. Auch bei malignen Weichteiltumoren spielt der Malignitätsgrad für die Therapieentscheidung eine Rolle. Eine Chemotherapie oder kombinierte Radio-Chemotherapie wird nur bei G3- oder G4-



**Abbildung 1:** Prinzipien des Gradings  
„wie ähnlich sieht der Tumor dem Ausgangsgewebe“  
am Beispiel eines Adenokarzinoms

Sarkomen einigermaßen Aussicht auf Erfolg haben.

Das Grading kann sich auf strukturelle histologische Parameter und/oder zytologische Veränderungen stützen. Bei der Bewertung histologischer Kriterien spielt vor allem die Ähnlichkeit mit dem Ausgangsgewebe eine Rolle (Abb. 1). Bei den zytologischen Veränderungen stehen Kernanaplasie, Kernpolymorphie, Kern-Plasma-Relation und Mitosereichtum im Vordergrund. Bei Sarkomen wird die Ausbildung von Zwischensubstanzen berücksichtigt. Diese zu ermittelnden Parameter bestimmen die Einordnung in Differenzierungs- oder Malignitätsgrade. Traditionell werden vier Grade unterschieden. Zunehmend wird heute eine Unterteilung in nur zwei Grade bevorzugt, da diese besser reproduzierbar ist und für klinische Zwecke durchaus ausreicht.

Auch das Grading ist in der von der WHO herausgegebenen internationalen histologischen Klassifikation der Tumo-

ren heute international vereinheitlicht. Ebenso wie die histologischen Klassifikationen unterliegt das Grading organ-spezifischen Regeln. Bei jedem Tumortyp und bei jedem Organ müssen solche Regeln beachtet werden, um eine möglichst hohe Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Ebenso wie bei den histologischen Klassifikationen sollen bei den Gradingverfahren der einzelnen Tumoren die Richtlinien der WHO und auch die der UICC, die sich an ersteren orientieren, beachtet werden.

### 4. Prä- und postoperatives Typing/Grading: Biopsie - Resektat

Selten sind Tumoren völlig uniform strukturiert. Es ist vielmehr ein Merkmal bestimmter Tumorentitäten (zum Beispiel hepatozelluläre Karzinome, Magenkarzinome, und andere mehr), daß eine gewisse histologische Heterogenität besteht. Nur bei Tumoren, die völlig uniform strukturiert sind, besteht

Differenzierungsgrad		Malignitätsgrad	
Gut differenziert	G1 →	low grade	niedrig
Mäßig differenziert	G2 →	low grade	mittel
Schlecht differenziert	G3 →	high grade	hoch
Undifferenziert	G4 →	high grade	hoch

- zumindest theoretisch - die Möglichkeit einer definitiven Diagnose auch an einer kleinen Inzisionsbiopsie. Bei Tumoren, die histologisch heterogen aufgebaut sind, kann das Ergebnis des Typings an einer präoperativen Biopsie durchaus von dem am Tumorsektat abweichen. Aus diesem Grund ist die histologische Klassifikation an Biopsien nur mit gewissen Einschränkungen möglich. Die Erfahrung zeigt aber, daß in der Hand eines mit kleinen Biopsien erfahrenen Pathologen kaum therapeutisch relevante Diskrepanzen auftreten. Am Beispiel der Laurén-Klassifikation des Magenkarzinoms, die für die Wahl des Abstandes zu den Resektionsrändern durchaus von Relevanz ist, konnten wir zeigen, daß in 10 % der Fälle mit einer Diskrepanz zwischen Biopsie und Resektat zu rechnen ist (Biopsie: intestinaler Typ, Resektat: diffuser Typ). Einige weitere Beispiele möglicher Diskrepanzen sind in Tabelle 2 dargestellt.

## 5. Reproduzierbarkeit von Klassifikationen

Die Erfahrung zeigt - und dies belegen auch vergleichende Untersuchungen vor allem der englischsprachigen Literatur -, daß ein bestimmter Tumor bei Untersuchung der gleichen histologischen Schnitte durch verschiedene Pathologen unterschiedlich klassifiziert wird, teilweise durchaus mit therapeutischen Konsequenzen. Als Beispiel seien hier die Lungentumoren (Kleinzelliges Lungenkarzinom vs. nicht-kleinzelliges Karzinom) oder die Keimzelltumoren des Hodens (Seminom versus, Nicht-Seminom) aufgeführt.

Die Hauptursache für derartige Diskrepanzen liegt darin, daß die beteiligten Pathologen die anzuwendenden Klassifikationsprinzipien entweder nicht kennen oder nicht konsequent anwenden. Wenn die international gültigen Klassifikationsprinzipien von kompetenten Pathologen angewendet werden, ist nach eigenen Erfahrungen bei der überwiegenden Mehrheit der organotypischen

**Tabelle 2:** Beispiele für Diskrepanzen zwischen prä- und postoperativem Befund

Organ	Präoperativer Befund	Postoperativer Befund	Klinische Relevanz
Ösophagus	Undifferenziertes Karzinom	Plattenepithelkarzinom	nein
Magen	Papilläres Adenokarzinom	Tubuläres Adenokarzinom	nein
Kolorektum	Adenokarzinom	Muzinöse Adenokarzinom	nein
Lunge	Großzelliges Karzinom	Plattenepithelkarzinom	nein
Knochen	Chondroid differenzierter Maligner Tumor	Chondrosarkom oder Osteosarkom	möglich

Tumoren ein gleiches Klassifikationsergebnis zu erwarten und Diskrepanzen werden Raritäten darstellen. Es muß aber besonders darauf hingewiesen werden, daß der Kliniker, der einen Teil des Tumors entfernt, um ihn für wissenschaftliche Untersuchungen zu verwenden oder auch an einen anderen Pathologen zur Mitbeurteilung zu schicken, im letzteren Falle bei heterogenen Tumoren durchaus mit unterschiedlichen Klassifikationsresultaten rechnen muß. Im Falle einer falschen histologischen Klassifikation aufgrund für wissenschaftliche Zwecke entfernten Gewebes trifft ihn die Hauptschuld, sofern aus dieser Fehldiagnose eine Fehltherapie resultiert.

## 6. Staging

Unter Staging versteht man die Bestimmung der anatomischen Ausbreitung eines malignen Tumors in den Kategorien T (Tumor), N (Nodule) und M (Fernmetastasen).

Nach internationalen Vereinbarungen erfolgt die Beschreibung der anatomischen Tumorausbreitung heute allgemein nach dem TNM-System. Für maligne Lymphome und Leukämien sind dabei spezielle Regeln vorgesehen. Das TNM-System, von Denoix zwischen 1942 und 1952 entwickelt, wurde von der UICC allmählich ausgebaut und ist seit der 4. Auflage (1987) von allen nationalen TNM-Komitees akzeptiert und weltweit gültig. Die einheitlichen Prinzipien des TNM-Systems (Sobin und Wittekind 1997) sind in Tabelle 3 (S. 521) zusammengestellt.

Von besonderer Bedeutung ist die

Unterscheidung zwischen klinischer und pathologischer Klassifikation (cTNM oder TNM versus pTNM).

→ **TNM - Klinische Klassifikation** beruht auf prätherapeutisch erhobenen klinischen Befunden wie allgemeiner klinischer Untersuchung, bildgebende Verfahren, Endoskopie, Biopsie und chirurgischer Exploration.

→ **pTNM - Pathologische Klassifikation** berücksichtigt zusätzlich Befunde, die beim chirurgischen Eingriff und durch die pathologische Untersuchung gewonnen wurden.

Bei jedem Patienten mit malignem Tumor ist grundsätzlich zunächst die klinische Klassifikation vorzunehmen und zwar auch dann, wenn später eine pathologische Klassifikation möglich ist. Die Voraussetzungen für eine pTNM-Klassifikation sind für jedes Organ im TNM Supplement 1993 und bezüglich der pN-Klassifikation auch in der TNM-Klassifikation 1997 definiert (Beispiel: Tabelle 4, S. 521).

Die Durchführung einer klinischen TNM-Klassifikation auch bei chirurgischer Therapie ist aus verschiedenen Gründen notwendig. Nur dadurch ist ein Vergleich zwischen Ergebnissen einer chirurgischen und einer nicht-chirurgischen Therapie möglich. Im Vergleich der klinischen Klassifikation mit der pTNM-Klassifikation kann die Aussagekraft klinischer Methoden zur Bestimmung von TNM beurteilt werden. Beide Möglichkeiten dienen dem Qualitätsmanagement. Die pathologische Klassifikation hat die Aufgabe, die klinische Klassifikation zu bestätigen, zu

**Tabelle 3:** Einheitliche Prinzipien des TNM-Systems

• Die Klassifikation soll nur nach histologischer/zytologischer Sicherung des malignen Tumors vorgenommen werden.		
• <b>Beschreibung der Tumorausbreitung durch drei Parameter:</b>		
- Primärtumor/kontinuierliche Ausbreitung im Entstehungsorgan	<b>T</b>	<b>TNM-Formel</b>
- beziehungsweise Übergreifen auf Umgebung		
- Regionäre Lymphknoten/lymphogene Metastasierung	<b>N</b>	
- Fernmetastasen	<b>M</b>	
• <b>Dualsystem:</b>		
klinische Klassifikation (prätherapeutisch)	TNM	
pathologische Klassifikation (postoperativ-histopathologisch)	pTNM	
• <b>Sicherheit</b> („certainty“ - oder C-Faktor) der Diagnosen/Befunde		
C1 Ergebnisse aufgrund von diagnostischen Standardmethoden, zum Beispiel Inspektion, Palpation und Standard-Röntgenaufnahmen, intraluminale Endoskopie bei bestimmten Organen		
C2 Ergebnisse aufgrund spezieller diagnostischer Maßnahmen, zum Beispiel bildgebende Verfahren, Röntgenaufnahmen in speziellen Projektionen, Schichtaufnahmen, Computertomographie, Sonographie, Lymphographie, Angiographie, nuklear-medizinische Untersuchungen, Kernspintomographie (NMR), Endoskopie, Biopsie und Zytologie		
C3 Ergebnisse aufgrund chirurgischer Exploration einschließlich Biopsie und zytologischer Untersuchung		
C4 Ergebnisse über die Ausdehnung der Erkrankung nach definitiver Chirurgie und pathologischer Untersuchung des Tumorsektates		
C5 Ergebnisse aufgrund einer Autopsie		
<i>zum Beispiel: Der C-Faktor wird hinter die Kategorien T, N und M gesetzt. Ein Fall kann zum Beispiel beschrieben werden als T3C2, N2C1, M0C2.</i>		
• Die Klassifikation kann zu unterschiedlichen Zeiten der Tumorerkrankung erfolgen:		
- bei Erstmanifestation	TNM/pTNM	
- bei multimodaler Therapie nach Vorbehandlung	yTNM/ypTNM	
- bei Rezidivtumoren	rTNM/rpTNM	

**Tabelle 4:** Beispiel für die Erfordernisse der pTNM-Klassifikation am Beispiel des kolorektalen Karzinoms

<b><u>pT-Kategorie</u></b>	
pT	Histologische Untersuchung des durch limitierte oder radikale Resektion entfernten Primärtumors ohne makroskopisch erkennbaren Tumor an den zirkumferentiellen (lateralen), oralen und aboralen Resektionsrändern oder histologische Untersuchung des durch endoskopische Polypektomie oder lokale Exzision entfernten Primärtumors mit histologisch tumorfreien Resektionsrändern oder mikroskopische Bestätigung einer Perforation der viszeralen Serosa oder mikroskopische Bestätigung der Infiltration benachbarter Organe oder Strukturen
<b><u>pN-Kategorie</u></b>	
pN0:	Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten
pN1:	Histologische Bestätigung von Metastasen in nicht mehr als 3 regionären Lymphknoten
pN2:	Histologische Bestätigung von Metastasen in mehr als 3 regionären Lymphknoten
<b><u>pM-Kategorie</u></b>	
pM1:	Mikroskopischer (histologischer oder zytologischer) Nachweis von Fernmetastasen

ergänzen oder gegebenenfalls zu ändern. Dafür ist allerdings eine Information der durch klinische Untersuchung festgestellten Befunde notwendig. Die pathologische Klassifikation ist verlässlicher als die klinische. Sie liefert die zuverlässigen Daten für die Beurteilung der Prognose und für die Analyse chirurgischer Therapieregebnisse. Die pTNM-Klassifikation ist auch für die Indikation zur postoperativen Radio- und/oder Chemotherapie maßgebend. Die TNM-Klassifikation kann auch zur Beschreibung des Krankheitsverlaufes mit verwendet werden. Im Rahmen der Nachsorge können die zu erhebenden Befunde immer wieder durch eine TNM-Formel charakterisiert werden. Ein Rezidivtumor wird dabei durch das Präfix „r“ gekennzeichnet.

**6.1. Stadiengruppierung**

Die Klassifikation durch das TNM/pTNM-System erlaubt eine präzise Beschreibung und Dokumentation der anatomischen Tumorausbreitung. Für die einzelnen Organe ergibt sich dabei allerdings eine relativ große Zahl von TNM-Kategorien, beim Magenkarzinom zum Beispiel 32 (4 T-Kategorien, 4 N-Kategorien und 2 M-Kategorien). Wenn keine großen Patientenzahlen vorliegen, ist es für die Analyse des Krankengutes notwendig, diese große Zahl von Kategorien in eine kleinere Zahl von „Stadien“ zusammenzufassen (Hermanek et al. 1997). Dabei soll gewährleistet sein, daß jedes Stadium in bezug auf die Prognose mehr oder weniger homogen ist und daß sich die verschiedenen Stadien entsprechend unterscheiden. Da die Begriffe „Kategorie“ und „Stadium“ häufig verwechselt oder synonym gebraucht werden, sollen sie hier noch einmal erläutert werden. Als Kategorie werden die verschiedenen Möglichkeiten von T, N und M sowie deren Kombination bezeichnet (Tabelle 5).

**Fallbeispiel:** „Pathogramm“ eines Patienten mit Rektumkarzinom

Datum	Tumorklassifikation
April 1992	klinischer Befund: T1N0M0 Therapie: chirurgische lokale Exzision pathologischer Befund: pT1pN0pMX/R0
Juli 1992	klinischer Befund: T0N0M0 (kein Rezidiv)
↓	Nachsorge
Oktober 1993	klinischer Befund: rT1N0M0 (Rezidiv) Therapie: Tiefe anteriore Resektion pathologischer Befund: rpT1pN1pMX/R0
Januar 1994	klinischer Befund: T0N0M0 (kein Rezidiv)
↓	Nachsorge
Oktober 1994	klinischer Befund: T0N0M1 (Lebermetastasen) Therapie: Segmentresektion der Leber Pathologischer Befund: pT0pN0pM1/R0
↓	Nachsorge
Januar 1999	klinischer Befund: T0N0M0 (kein Rezidiv)

**Tabelle 5:** Grundelemente der heutigen Tumorklassifikationen

	Histomorphologie	Histologischer Tumortyp Histologischer Differenzierungsgrad	Typing Grading
Status vor Therapie		Primärtumor regionäre Lymphknoten Fernmetastasen	pT pN pM Staging
Status nach Therapie	Fehlen/ Vorhandensein von Residualtumor	Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumor	R-Klassifikation

**Stadiengruppierung beim medullären Schilddrüsenkarzinom**

<b>Stadium I</b>	T1N0M0	<b>Stadium IV</b>	T1N0M1
<b>Stadium II</b>	T2N0M0 T3N0M0 T4N0M0		T2N0M1 T3N0M1 T4N0M1
<b>Stadium III</b>	T1N1M0 T2N1M0 T3N1M0 T4N1M0		T1N1M1 T2N1M1 T3N1M1 T4N1M1

Dagegen ist Stadium die Bezeichnung für eine Gruppe von Patienten mit möglichst gleicher Prognose, definiert durch Tumoren einer oder (meist) mehrerer TNM-Kategorien.

Als Beispiel sei die Stadiengruppierung beim medullären Schilddrüsenkarzinom gezeigt: (siehe Seite 522).

Im allgemeinen wird zwischen den Stadien I bis IV unterschieden, fallweise kommen noch Substadien, bezeichnet mit großen Buchstaben (zum Beispiel IIIA oder IIIB), hinzu. Für nicht-invasive Karzinome wird die Bezeichnung Stadium 0 angewandt.

Nur bei einigen wenigen Organtumoren werden zur Definition der Stadien zusätzliche Parameter berücksichtigt, zum Beispiel bei Tumoren von Knochen, Weichteilen und Prostata der Differenzierungsgrad, bei Tumoren der Schilddrüse der histologische Typ und das Alter, bei trophoblastären Schwangerschaftstumoren und germinalen Hodentumoren der Serumspiegel der Tumormarker.

Die prognostische Bedeutung regionärer Lymphknotenmetastasen ist je nach Tumorklassifikation und -entität unterschiedlich und zum Teil vom Ausmaß der lymphogenen Metastasierung und/oder vom T-Status abhängig. Patienten mit lymphogenen Metastasen werden in

der Regel dem Stadium III, bei etlichen Lokalisationen aber auch zum Teil dem Stadium II, bei Magenkarzinomen sogar dem Stadium IB zugerechnet. Bei einigen Tumoren (zum Beispiel Knochen, Prostata, Nierenbecken, Urether, Harnblase und beim Retinoblastom) werden Patienten mit Lymphknotenmetastasen immer dem Stadium IV zugeteilt.

Patienten mit Fernmetastasen werden im allgemeinen dem Stadium IV zugeordnet. Ausnahmen sind die papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome bei Patienten unter 45 Jahre, die in das Stadium II eingeordnet werden. Bei Hodentumoren werden Patienten mit Fernmetastasen dem Stadium III, bei Trophoblasttumoren der Schwangerschaft werden Lungenmetastasen dem Stadium III, andere Fernmetastasen dem Stadium IV zugeordnet. Allerdings schließt das Stadium IV in einigen Lokalisationen nicht nur Patienten mit Fernmetastasen ein, sondern auch weit fortgeschrittene Tumoren mit dementsprechend schlechter Prognose (zum Beispiel große Speicheldrüsen, Leber, Gallenblase, Pankreas, Pleuramesotheliom, Niere).

Eine Besonderheit stellen die undifferenzierten Schilddrüsenkarzinome dar, bei denen alle Patienten unabhängig von den TNM-Kategorien, in das Stadium IV eingeordnet werden.

Bei einigen Tumoren gibt es in der 1997

erschienenen Neuauflage der TNM-Klassifikation Ansätze, die M-Kategorie zu unterteilen. Beim Ösophaguskarzinom wird Metastasen in regionären Lymphknoten (M1a) und anderen Fernmetastasen (M1b) unterschieden. Auch beim malignen Melanom der Haut wird bei den M-Kategorien zwischen Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten (M1a) und viszerale Metastasen (M1b) unterschieden. Ein weiteres Beispiel ist das Prostatakarzinom, bei dem zwischen Fernmetastasen in nicht-regionären Lymphknoten (M1a), in Knochen (M1b) und in anderen Lokalisationen (M1c) unterteilt wird.

## 7. Residualtumor - (R-)Klassifikation

Bei der großen Mehrzahl der Patienten mit Tumoren ist eine nennenswerte Chance auf Heilung oder längeres Überleben nur gegeben, wenn nach Abschluß der Behandlung kein Hinweis auf zurückbleibenden Residualtumor besteht (Hermanek und Wittekind 1994a, UICC 1995). Es soll mit der R-Klassifikation also bestimmt werden, ob und in welchem Ausmaß nach der Therapie Tumorgewebe zurückgeblieben ist, inwieweit also eine R0-Situation erreicht werden konnte. Dabei werden sowohl lokoregionär verbleibende Tumorreste als auch Fernmetastasen erfaßt. In der R-



Klassifikation werden sowohl klinische Befunde als auch histologische Befunde am Resektionsrand (-fläche) des Resektates berücksichtigt (Hermanek und Wittekind 1994b). Nach internistischer oder Strahlen-Therapie erfolgt die R-Klassifikation in der Regel durch klinische Untersuchungsmethoden einschließlich Biopsie (cTNM). Nach chirurgischer Therapie ist die R-Klassifikation das Ergebnis einer Synthese der klinischen Befunde und der Befunde bei der pathohistologischen Untersuchung des Tumorsektates (Abbildung 2).

Die R-Klassifikation ist aus historischen Gründen bisher nicht obligater Bestandteil der TNM-Klassifikation. Aufgrund ihrer prognostischen Bedeutung ist sie aber, insbesondere nach chirurgischer Therapie, unerlässlich und daher auch im Dokumentationssystem der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) als essentieller Bestandteil der Tumorklassifikation neben der Erfassung der TNM-Kategorien zur Beschreibung des Tumorstatus nach Therapie zwingend vorgesehen (Dudeck et al. 1994, Wagner und Hermanek 1995).

Ein makroskopischer Residualtumor jeglicher Lokalisation sollte stets mikroskopisch (zytologisch oder histologisch) gesichert werden!

Bei Tumoren des Gastrointestinaltraktes muß die histologische Untersuchung im Rahmen der R-Klassifikation besonders die zirkumferentiellen Resektionsränder (Synonyme: laterale, radiäre, tiefe Resektionsränder) im Bereich des Halteapparates (Mediastinum, Retroperitoneum, kleines Netz, Lig. hepatoduodenale, Lig. gastrocolicum, Mesokolon, Mesorektum) berücksichtigen, da in erster Linie an diesen Resektionsrändern, viel seltener an den oralen oder aboralen Rändern histologisch Tumorausläufer oder Satelliten nachgewiesen werden (Wittekind 1993).

In den letzten Jahren wurden einige neue Methoden eingeführt, um die R-Klassifikation zu präzisieren und damit

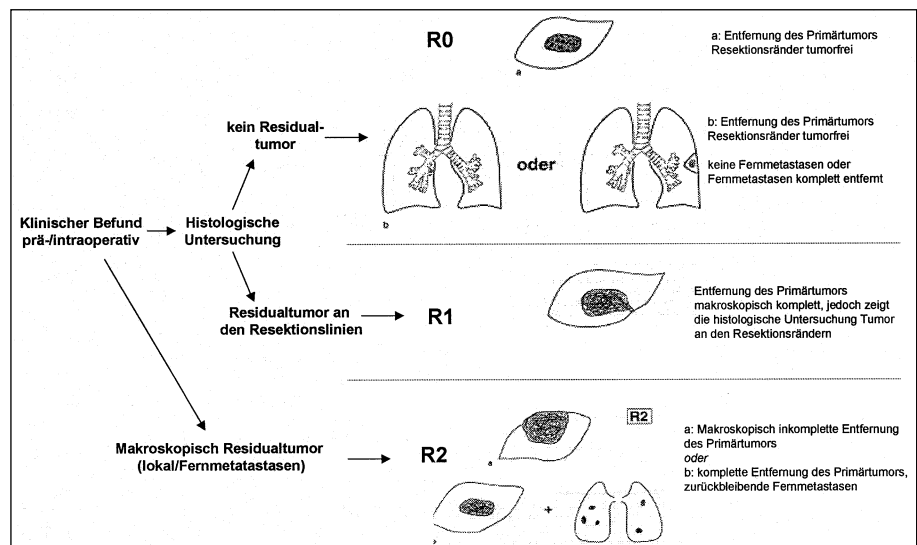


Abbildung 2: Schematische Darstellung der R - Klassifikation

**Die Kategorien der R-Klassifikation sind:**

UICC:	R-Klassifikation (Residualtumorklassifikation)
RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor (exakter: Residualtumor nicht feststellbar)
R1	Mikroskopisch Residualtumor
R2	Makroskopisch Residualtumor
	R0 = kurative Tumorentfernung = komplette Remission

die Aussagekraft zu verbessern. Zu diesen Methoden gehören die von Veronesi et al. (1991) an Mammatumorsektaten vorgestellte Imprint-Zytologie, die auch an anderen tumortragenden Organresektaten (retroperitoneale Resektionsfläche bei Pankreasresektaten) angewendet werden kann. Zu diesen Methoden zählen zytologische Untersuchungen von Aszites oder abdomineller Lavageflüssigkeit (vor Entfernen des Tumors entnommen) oder die Untersuchungen an Knochenmarksbiopsien mit monoklonalen Antikörpern, zum Beispiel gegen Zytokeratine (Schlimo et al. 1998). Auch molekularbiologische Techniken mit Gen-Rearrangement und Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) haben hier Anwendung gefunden (Übersicht bei Fenoglio-Preisser 1992). Patienten, bei denen eine R-Klassifikation ohne diese Methoden vorgenommen wurde, kön-

nen nicht mit solchen verglichen werden, bei denen eine oder mehrere Methoden Anwendung fanden. Deswegen wurde von Hermanek und Wittekind (1994b) vorgeschlagen, diese Arten der R-Klassifikation gesondert zu kennzeichnen, R0 (conv) für konventionelle Methoden oder R1 (spec), falls spezielle Methoden zum Nachweis von Tumorzellen verwendet wurden.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzanschrift:  
 Prof. Dr. med. Christian Wittekind  
 Institut für Pathologie  
 der Universität Leipzig  
 Liebigstraße 26  
 04103 Leipzig  
 Tel. (03 41) 9 71 50 00  
 Fax: (03 41) 9 71 50 09

Artikel eingegangen: 15. 3. 1999  
 Artikel nach Revision angenommen:  
 7. 5. 1999