

# Tumor klassifikation i henhold til UICCs/AJCCs TNM-klassifikation, 8. Udgave

Lisbet Rosenkrantz Hölmich

Ansvarlig Lisbet Rosenkrantz Hölmich; udarbejdet december 2017.

## Rekommandationer

- Klinisk TNM-klassifikation bestemmes på diagnosetidspunktet for alle patienter med (malignt) melanom.
- Patologisk TNM-klassifikation bestemmes for alle patienter, som får foretaget SN biopsi og/eller exairese.

## Introduktion

Tumors TNM-kategori 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

Per 1.1.2018 anvendes i Danmark *Union for International Cancer Controls* (UICC) 8. udgave af Tumor, Node, Metastasis (TNM) klassifikation fra 2017 (1). Danmark og Dansk Melanom Gruppe er via De Danske Multidisciplinære Cancergrupper medlem af Union for International Cancer Control hvorfor det er logisk, at vi også anvender denne organisations klassifikation. Klassifikationen for kutant melanom er identisk med *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) *Cancer Staging Manual*, 8. udgave fra 2017 (2).

TNM klassifikationen er en anatomisk tumorklassifikation, som baseres på, hvor dybt tumor vokser ned i dermis, og om der er ulceration af tumor (T-kategori), involvering af regionale lymfeknuder (N-kategori), og forekomst af dissemineret sygdom (M-kategori).

Herværende TNM-klassifikation gælder for kutane melanomer, men gælder ikke mucosale, konjunktivale eller uveale melanomer, da disse har selvstændige TNM klassifikationer.

## Generelle regler for TNM-klassifikation (3)(4)

Der findes 6 generelle regler i TNM-klassifikationen:

- 1) Alle diagnoser bør bekræftes histologisk.

2) Der anvendes to klassifikationer for hver patient:

a) **Klinisk TNM-klassifikation** baseres på kliniske, og billeddiagnostiske fund samt andre relevante undersøgelser på diagnosetidspunktet **før den endelige** behandling. For kutant melanom gælder dog, at der altid anvendes patologi-oplysninger om T-kategori og oplysninger fra sentinel node biopsi inkluderes også i klinisk TNM, såfremt dette er udført. Hvis ikke, anvendes fund fra klinisk undersøgelse (palpation) til vurdering af N-kategori, ligesom klinisk M-kategori angives ud fra klinisk vurdering. 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 den angivne TNM-klassifikation klinisk.

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 for behandling, suppleret eller modificeret af eventuelle per- og postoperative fund. Patologisk TNM-klassifikation angives ved hjælp af præfikset "p" foran TNM (pTNM). Patologisk TNM-klassifikation danner dels basis for beslutning om eventuel postoperativ onkologisk behandling, dels til prognostisering.

For kutant melanom er der overensstemmelse mellem klinisk og patologisk TNM kategori, såfremt der foretages SN-biopsi, og så angives pN som pN(sn). Hvis der ikke er foretaget SN-biopsi kan pN ikke angives, og patienten må kategoriseres ud fra den kliniske TNM kategori. Hvis der foretages exaimese, så har man 6 lymfeknuder eller flere at basere klassifikationen på, hvorfor den er regulær pN. Patologisk M-kategori kan kun angives, såfremt der er positiv cytologi/histologi, som angiver en metastase. Ellers anvendes den kliniske kategori.

3) Efter at have bestemt T-, N- og M-kategorierne kan disse grupperes til et UICC stadium (eng: stage), som beskriver sygdommes anatomiske udbredning. Der kan angives både et klinisk og et patologisk UICC stadium. Stadiet skal registreres i patientens journal og må som udgangspunkt ikke efterfølgende ændres, se dog regel nummer 4.

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 melanomer angives én TNM kategori for hver enkelt tumor i henhold til svar fra TNM Helpdesk vedrørende en forespørgsel om dette. Dette giver mening, da de kan drænere forskelligt. Se i øvrigt nedenfor. (For andre typer cancere gælder i reglen, at man i stedet angiver "multiple tumorer" ved et suffix med antal).

6) T-, N- og M-kategorierne kan udvides med underinddeling af kategorierne. M1 kan f.eks. underinddeles i M1a, M1b og M1c.

#### TNM-klassifikationens taksonomi

TNM-klassifikationen anføres efter formlen T0-4N0-3M0-1. Ved at anvende et præfiks (a, y, c, p, r) specificeres præcis, i hvilken kontekst den konkrete klassifikation er bestemt. Er der ikke anvendt et præfiks, er konventionen, at det drejer sig om klinisk TNM-klassifikation. TNM-klassifikationen kan angives mere præcist, ved at anvende et præfiks foran hver kategori som f.eks. pT3pN1cM0, hvor man kan se, at T- og N-kategorierne er baseret på anatomisk diagnostik, hvorimod M-kategorien er den kliniske M-kategori. Betydningen af de forskellige præfikser er som følger:

a: TNM-klassifikation baseret på en autopsi

y: TNM-klassifikation *efter* neoadjuverende (præoperativ) onkologisk behandling. Denne kan appliceres på både klinisk og patologisk TNM-klassifikation.

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 hvilken undersøgelsesmodalitet, som klassifikationen er baseret på, men disse præfikser er ikke en del af den officielle TNM-klassifikation. Ved multiple synkrone melanomer angives TNM for hvert melanom. Såfremt de drænerer til samme region, og der findes metastase til SN kan man naturligvis ikke afgøre, hvilket melanom, der er ansvarlig for spredningen. Her vælges at tillægge den mest alvorlige tumor (i reglen den tykkeste) ansvar for spredning og kode den anden/de øvrige som N0.

## TNM-klassifikation af kutant melanom

### Klinisk TNM-klassifikation

- TX Ingen oplysninger om primærtumors tykkelse ( for eksempel hvis tumor er curretteret)
- T0 Ingen tegn på en primær tumor
- Tis In situ melanom
- T1 Uspecificeret eller ukendt
  - T1a: < 0.8 mm – ulceration
  - T1b: < 0.8 mm + ulceration
  - T1b: 0.8-1.0 mm +/- uldceration
- T2 Uspecificeret eller ukendt
  - T2a: >1.0 – 2.0 mm, - ulceration
  - T2b: >1.0-2.0 mm, + ulceration
- T3 Uspecificeret eller ukendt
  - T3a: >2.0-4.0 mm, - ulceration
  - T3b: >2.0-4.0 mm, + ulceration
- T4 Uspecificeret eller ukendt
  - T4a: > 4.0 mm, - ulceration
  - T4b: > 4.0 mm, + ulceration

- Nx: regionale lymfeknuder kan ikke bedømmes (f.eks. er tidligere fjernet)
- N0: ingen spredning til regionale lymfeknuder
- N1: 1 involveret lymfeknude, eller intransit eller satellit/mikrosatellit metastase *uden* nodal metastase
  - N1a: mikro-metastase (diagnosticeret v. SN biopsi)
  - N1b: klinisk detekter-bar regional lymfeknudemetastase
  - N1c: intransit metastase/satellit/mikrosatellit, men *uden* involvering af regional lymfeknude
- N2: 2-3 involverede lymfeknuder eller intransit/satellit/mikrosatellit og *samtidig* regional lymfeknudemetastase
  - N2a: mikro-metastaser (diagnosticeret v. SN biopsi)
  - N2b: klinisk detekter-bare regionale lymfeknudemetastaser
  - N2c: Intransit metastase/satellit/mikrosatellit, og *samtidig* involvering af 1 regional lymfeknude
- N3: 4 eller flere involverede lymfeknuder *eller* intransit metastase/satellit eller mikrosatellit med mindst 2 involverede lymfeknuder *eller* ethvert antal af konfluerende metastatiske lymfeknuder
  - N3a: mikro-metastaser (diagnosticeret v. SN biopsi)
  - N3b: klinisk detekter-bare regionale lymfeknudemetastaser *eller* mindst 1 sæt konfluerende lymfeknuder
  - N3c: intransit metastase/satellit eller mikrosatellit *og* med 2 eller flere regionale lymfeknudemetastaser
- M0: Ingen tegn på fjern-metastaser
- M1: Tegn på fjern-metastaser
  - M1a: metastaser til hud, bløddele og/eller lymfeknuder udenfor regionale lymfeknuder
  - M1b: metastaser til lunger +/- metastaser som ovenfor
  - M1c: metastaser til andre vicereale organer +/- metastaser som ovenfor men uden CNS metastaser
  - M1d: CNS metastaser +/- metastaser som ovenfor

Hvis LDH kendes kan alle stadier yderligere subklassificeres i 0=normal LDH og 1= forhøjet LDH jf. de internationale klassifikationer, men man vil ikke kunne angive dette i anmeldelse til LPR.

### Patologisk TNM-klassifikation

Er ikke forskellig fra den kliniske jf. indledningen, idet vi jo anvender patologisk T-kategori også i den kliniske TNM. Dog tilføjes (sn) på N-kategorien, såfremt diagnosen hviler på sentinel node biopsi. En regulær p-N kategori kræver at der er fjernet mindst 6 lymfeknuder i en given region, hvilket normalt svarer til at der er foretaget exairese. Der findes ikke en pM kategori, med mindre der er positiv cytologi/histologi fra fjernmetastase.

Konfluerende, eller "matted nodes" defineres som: To eller flere lymfeknuder, som hænger sammen. Dette identificeres makroskopisk, og beskrives som sådan i den makroskopiske del af patologibesvarelsen.

Debut med metastase fra ukendt primær tumor angives som T0,N(1b-3b),M0, såfremt man vurderer, at der er tale om en lymfeknudemetastase og som T0,N0,M1, såfremt der er tale om en fjerne metastase.

#### Væsentligste ændringer i af TNM klassifikationen 8. udgave i forhold til 7. udgave:

- De forskellige T-stadier er uændret undtagen for T1:

Her skelnes nu mellem T1a og T1b på baggrund af tykkelse og ulcerationstatus. Tumorer med Breslows tykkelse < 0.8 mm uden ulceration er T1a, mens tumorer med ulceration er T1b, ligesom alle tumorer uanset ulceration med Breslows tykkelse 0.8-1.0 mm.

- Breslows tykkelse angives nu kun med 1 decimal.
- Mitoseforekomst som kriterium T1b er udgået. Det er stadig en vigtig prognostisk parameter for alle tumortykkelser, men påvirker ikke TNM klassifikationen.
- Mikroskopisk og makroskopisk spredning til lymfeknuder er nu klarificeret: klinisk okkult = mikroskopisk og klinisk detekterbar = makroskopisk
- In transit metastaser incl. satellitter og mikrosatellitter kategoriseres nu som regionær sygdom med N-stadie (N1c, N2c, N3c) afhængig af, hvor mange samtidige lymfeknuder, der er involveret.
- M1 er udvidet med selvstændig kategori for hjernemetastaser, og man kan nu subkategorisere alle M-stadier afhængig af LDH niveau (normal/ forhøjet) hvis dette kendes. Tidligere udsagde forhøjet LDH at pt. var i M1c; det gælder ikke længere jf. ovenstående.
- I begge klassifikationer skelnes, således at klinisk cT1b,N0,M0 uændret er stadie IB, mens patologisk pT1b,N0,M0 nu er stadium IA.

#### Tildeling af klinisk stadium af kutant melanom

TNM-klassifikationen anvendes til at gruppere patienten i et sygdomsstadium (eng. Stage eller stage group) og det angiver den anatomiske udbredning af cancersygdommen. Der angives både et klinisk og et patologisk UICC stadium. Det kliniske UICC stadium, som generelt bestemmes inden beslutning om behandlingsstrategi, skal registreres i journalen, og må ikke efterfølgende ændres. For kutant melanom stadiet inddeles patienten efter definitiv behandling, som i mange tilfælde blot er re-excision, hos andre re-excision og SN-biopsi og hos en mindre del tillige lymfeknudeexairese.

#### Patologisk stadium:

Det patologiske UICC stadium kan bestemmes, når det definitive kirurgiske indgreb er foretaget. Foretages flere kirurgiske indgreb for samme tumor, baseres det resulterende patologiske UICC stadium på en samlet vurdering af alle de histopatologiske undersøgelser af alle præparaterne. For at kunne angive et patologisk UICC stadium kræves det, at der foreligger både en pT- og pN-kategori. M-kategorien kan være både klinisk (cM0, cM1) eller patologisk (pM1). Undtaget er dog, hvis man udelukkende har en biopsiverificeret metastase (pM1), så er det resulterende UICC stadium patologisk, selvom både T- og N-kategorien måtte være klinisk (som f.eks. cT3cN1pM1).

#### UICC klinisk stadium:

Stadium 0	Tis	N0	M0	0
Stadium IA	T1a	N0	M0	IA
Stadium IB	T1b	N0	M0	IB
	T2a	N0	M0	IB
Stadium IIA	T2b	N0	M0	IIA
	T3a	N0	M0	IIA
Stadium IIB	T3b	N0	M0	IIB
	T4a	N0	M0	IIB
Stadium IIC	T4b	N0	M0	IIC
Stadium III	enhver T	≥N1	M0	III
Stadium IV	enhver T	enhver N	≥M1	IV

#### UICC patologisk stadium:

Stadium 0	pTis	N0	M0	
Stadium IA	pT1a	N0	M0	
	pT1b	N0	M0	
Stadium IB	pT2a	N0	M0	
Stadium IIA	pT2b	N0	M0	
	pT3a	N0	M0	
Stadium IIB	pT3b	N0	M0	
	pT4a	N0	M0	
Stadium IIC	pT4b	N0	M0	
Stadium III	enhver pT	≥N1	M0	
Stadium IIIA	pT1a, T1b, T2a		N1a, N2a	M0
Stadium IIIB	pT1a, T1b, T2a		N1b, N1c, N2b	M0
	pT2b, T3a		N1, N2a, N2b	M0
Stadium IIIC	pT1a, pT1b, pT2a, pT2b, T3a		N2c, N3	M0
	pT3b, T4a		N1, N2, N3	M0
	PT4b		N1, N2	M0
Stadium IIID	pT4b		N3	M0
Stadium IV	enhver T		enhver N	≥M1

Hvis der er lymfeknudemetastase uden kendt primær tumor, kategoriseres som følger:

Stadium IIIB T0 N1b, N1c M0  
 Stadium IIIC T0 N2b, N2c, N3b, N3c M0

Nedenstående figur fra artikel om AJCCs 8. edition (6) letter identifikation af patologisk Stadium III subgruppe, og den er identisk med den tilsvarende UICC subgruppering:

AJCC Eighth Edition Melanoma Stage III Subgroups									
N Category	T Category								
	T0	T1a	T1b	T2a	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b
N1a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C
N1b	B	B	B	B	B	B	C	C	C
N1c	B	B	B	B	B	B	C	C	C
N2a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C
N2b	C	B	B	B	B	B	C	C	C
N2c	C	C	C	C	C	C	C	C	C
N3a	N/A	C	C	C	C	C	C	C	D
N3b	C	C	C	C	C	C	C	C	D
N3c	C	C	C	C	C	C	C	C	D

**Instructions**  
 (1) Select patient's N category at left of chart.  
 (2) Select patient's T category at top of chart.  
 (3) Note letter at the intersection of T&N on grid.  
 (4) Determine patient's AJCC stage using legend.

Legend	
A	Stage IIIA
B	Stage IIIB
C	Stage IIIC
D	Stage IIID

*N/A=Not assigned, please see manual for details.<sup>4</sup>*

**FIGURE 8.** American Joint Committee on Cancer (AJCC) Eighth Edition Stage III Subgroups Based on T and N Categories.

## Referencer

- 1 Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8. edn. Wiley-Blackwell, 2017.

- 2 Mahul BA, Edge S, Greene F, Byrd DR. *AJCC Cancer Staging Manual, 8th edn.* Springer, 2017.
3. Introduktion til 8. udgave af UICC's TNM klassifikation. Den Nationale Danske TNM Komite under DMCG.dk, forfatter Peter Ingeholm  
[http://dmcg.dk/fileadmin/dmcbg.dk/TNM/introduktion\\_til\\_8.\\_udgave\\_af\\_UICCs\\_TNM\\_klassifikation\\_version\\_1.0\\_20170308.pdf](http://dmcg.dk/fileadmin/dmcbg.dk/TNM/introduktion_til_8._udgave_af_UICCs_TNM_klassifikation_version_1.0_20170308.pdf)
4. *Ændringer i 8. udgave af TNM-klassifikationen*, Den Danske Nationale TNM komite under DMCG.dk. forfatter Peter Ingeholm. [http://dmcg.dk/fileadmin/dmcbg.dk/TNM/TNM8\\_aendringer.pdf](http://dmcg.dk/fileadmin/dmcbg.dk/TNM/TNM8_aendringer.pdf)
- 5 Wittekind C (Christian), *International Union against Cancer. TNM supplement : a commentary on uniform use.* Wiley-Blackwell, 2012.