

Tumorklassifikation

Maligne Tumoren weisen untereinander bedeutsame Unterschiede auf, die auf die Diagnostik, die Therapie und die Prognose einen beträchtlichen Einfluss nehmen. Die Tumorklassifikation soll diese Unterschiede erfassen und für eine spätere Auswertung verfügbar machen. Die heute gültigen Klassifikationen basieren auf international vereinbarten gleichartigen Kriterien, diese sind:

- Histologischer Typ („Typing“).
- Histologischer Differenzierungs-(Malignitäts-) Grad („Grading“).
- Anatomische Ausbreitung des Tumors: TNM-Klassifikation und Stadiengruppierung („Staging“).
- Nach der Behandlung: Residualtumor-(R-)Klassifikation.

Die Bemühungen um eine Vereinheitlichung der histologischen Typisierung gehen auf das Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) in Washington, D.C., zurück, das seit 1949 in bisher zwei Auflagen den ersten Atlas der Tumorpathologie herausgegeben hat. Entscheidend war seit 1967 die Erarbeitung einer internationalen histologischen Klassifikation der Tumoren durch die WHO (WHO 1988), die die Grundlage für die heute gültige Einteilung bildet.

Stadieneinteilungen sind seit mehr als 100 Jahren üblich. Sie waren häufig mit dem Namen des Erstautors verbunden. Als Beispiel soll die Stadieneinteilung nach Dukes (1950) dienen, weil sie für Dickdarmkarzinome immer wieder zitiert und benutzt wird (Tabelle I). Im Vergleich zur Dukes-Einteilung ist es mit der TNM-Klassifikation (Tabelle II) möglich, eine wesentlich differenziertere Beschreibung vorzunehmen, die zudem nicht prognostisch unterschiedliche Kriterien in einem Stadium zusammenfasst. Bei Dukes sind im Stadium III die Größe des Primärtumors und der Befall der Lymphknoten zusammengefasst, zudem kommen zwei prognostisch unterschiedliche Ausbreitungsmuster der

Lymphknotenmetastasen im gleichen Stadium hinzu.

Eine solche Einteilung ermöglicht es nicht, eine differenzierte, der Prognose entsprechende Unterteilung vorzunehmen, denn ein Tumor im Stadium III hat eine abnehmend schlechtere Prognose, die weniger von der Größe des Primärtumors, als von dem Lymphknotenbefall bestimmt wird, einzelner oder mehrerer und den nahe oder entfernt liegenden Lymphknotengruppen. Diese Differenzierung ist nicht nur für die Beurteilung der individuellen Prognose bedeutsam, sondern auch für die Bewertung und den Vergleich verschiedener therapeutischer Verfahren, je nachdem, ob sie die regionale Tumoraussaat einbeziehen können oder nicht.

Diese Schwierigkeiten überwindet das TNM-System (Tabelle II), das auf die Züricher Radiologen Schinz und Zuppinger zurückgeht und seit 1943 systematisch von P. F. Denoix eingesetzt wurde (Denoix 1944). Die Klassifikation nach dem TNM-System erlaubt eine präzise Beschreibung der anatomischen Ausdehnung der Tumorerkrankung, die die Größe des Primärtumors, das Ausmaß der Metastasierung in die regionalen Lymphknoten und die hämatogenen Fernmetastasen getrennt erfasst. Das TNM-

Tabelle I. Stadieneinteilung des Rektumkarzinoms nach Dukes (1950).

Stadium	Beschreibung
I	Tumor auf Darmwand begrenzt, Lymphknoten negativ
II	Tumor hat Darmwand durchbrochen, Lymphknoten negativ
III	Tumor ist in die Nachbarschaft vorgedrungen mit Befall der Lymphknoten. A) nur regional; B) längs der Blutgefäße
IV	Tumor mit Fernmetastasen

Tabelle II. Kurzfassung der TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (Wittekind et al. 2003).

T – Primärtumor			
T 1	Submukosa infiltriert		
T 2	Muscularis propria infiltriert		
T 3	Subserosa infiltriert		
T 4	Serosa durchbrochen, Bauchhöhle oder Nachbarorgane befallen		
N – Regionäre Lymphknoten			
N X	Keine Beurteilung möglich (z.B. nur Probeexzision)		
N 0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N 1	T3-positive perikolische bzw. perirektale Lymphknoten		
N 2	4 oder mehr positive perikolische bzw. perirektale Lymphknoten		
N 3	Lymphknoten an benanntem Gefäßstamm/apikale(r) Lymphknoten		
M – Fernmetastasen			
M X	Keine Beurteilung möglich		
M 0	Keine Fernmetastasen		
M 1	Fernmetastasen		
Stadiengruppierung nach TNM			
Stadium 0	TiS	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadium II	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Stadium III	Jedes T	N1	M0
	Jedes T	N2, N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

System wurde von der UICC inzwischen für die meisten Tumoren entwickelt und immer dann modifiziert, wenn sich die prognostischen Gesichtspunkte für die Einteilung änderten. Es berücksichtigt auch das histologische Grading und die Residualtumor-Klassifikation. Einen Vergleich der Stadieneinteilung nach Dukes und nach TNM zeigt Tabelle III.

Histologischer Typ und Grading

Nach dem Ausgangsgewebe unterscheidet man zwischen Karzinomen (epitheliale maligne Tumoren), Sarkomen (mesenchymale maligne Tumoren) und malignen Lymphomen (Geschwülste des lymphoretikulären Gewebes) sowie Leukämien. Hinzu kommen seltene Tumortypen wie embryonale Geschwülste oder teratoide Tumoren. Die histologische Artdiagnose liefert die erste Unterteilung der verschiedenen möglichen Tumorarten eines Organs.

In einem zweiten Schritt wird das Ursprungsgewebe näher gekennzeichnet. Plattenepithelkarzinome gehen von Epithelien, Adenokarzinome von drüsigen Strukturen aus. Auch bei Sarkomen und Lymphomen sind zahlreiche Untergruppen eingeführt. Schwierigkeiten können sich ergeben, wenn ein Tumor mehrere Strukturen aufweist oder sein histogenetischer Ursprung nicht eindeutig erkennbar ist.

Die Klassifikation erfolgt dann nach den vorherrschenden Strukturen. Die Anwendung dieser Einteilungen hat auch zu korrekteren Begriffen geführt. Die früher in histologischen Befunden weithin gebräuchliche Bezeichnung „szirrhöses Mamma-

Tabelle III. Vergleich der Stadieneinteilungen nach Dukes und nach TNM.

Stadium UICC	Dukes	T	N	M
Stadium 0		TiS	N0	M0
Stadium I	A	T1, T2	N0	M0
Stadium II	B	T3, T4	N0	M0
Stadium III	C	Jedes T	N1, N2	M0
Stadium IV	D	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle IV. Modifizierte Ann-Arbor-Stadieneinteilung der NHL nach Musshoff (1975).

Primär nodales Stadium		Primär extranodales Stadium	
I	Befall einer Lymphknotenregion	I _E	Lokalisierte Befall eines extralymphatischen Organs oder Gewebes
II ₁	Befall von benachbarten Lymphknotenregionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II ₁) oder einer Lymphknotenregion mit lokalisiertem Übergang auf ein benachbartes Organ oder Gewebe	II _{1E}	Lokalisierte Befall eines extralymphatischen Organs einschließlich der regionalen Lymphknoten oder eines weiteren benachbarten extralymphatischen Organs (II _{1E}) ober- oder unterhalb des Zwerchfells
II ₂	Befall von zwei nicht benachbarten oder von mehr als zwei benachbarten Lymphknotenregionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II ₂) einschließlich eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (II _{2E})	II _{2E}	Lokalisierte Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall, der über die regionalen Lymphknoten hinausgeht und auch einen weiteren lokalisierten Organbefall einschließen kann (II _{2E})
III	Befall von Lymphknotenregionen ober- und unterhalb des Zwerchfells (III) einschließlich eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (III _E) oder eines Befalls der Milz (III _S) oder von beidem (III _{SE})	III _E	Lokalisierte Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall (III) ober- und unterhalb des Zwerchfells einschließlich eines weiteren lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (III _E) oder eines Befalls der Milz oder von beidem (III _{SE})
IV	Lymphknotenbefall mit diffusum oder disseminiertem Befall extralymphatischer Organe oder Gewebe	IV	Diffuser oder disseminierter Organbefall mit oder ohne Lymphknotenbefall

karzinom“ erlaubte keinen Rückschluss auf das Ausgangsgewebe, richtiger ist es, von einem duktalem oder einem lobulären Karzinom zu sprechen und damit deutlich zu machen, dass der Ursprungsort des Tumors in den Milchgängen oder in den Milchdrüsen liegt.

Zusätzlich bestimmt man den Differenzierungs- oder Malignitätsgrad innerhalb eines Tumors. Hierfür sind bestimmte histologische und zytologische Kriterien maßgebend, wie Ähnlichkeit mit dem Normalgewebe, Schwere der Zelltypen, Zahl der Mitosen, Zellreichtum und andere. Die WHO sieht für das Grading eine Unterteilung in 4 Stufen vor:

- G1 = gut differenziert
- G2 = mäßig differenziert
- G3 = schlecht differenziert
- G4 = undifferenziert

oder in zwei Stufen:

- niedriger (G1 und G2)
- hoher (G3 und G4) Malignitätsgrad

Der Malignitätsgrad besitzt bei zahlreichen Tumoren eine große Bedeutung für die Prognose, seine Bestimmung ist deshalb für die Auswahl und das Ausmaß der Therapie von Bedeutung. Je schlechter die Differenzierung, desto größer sind die Malignität, die Aggressivität, die Metastasenhäufigkeit und auch die Wachstumsgeschwindigkeit eines Tumors. Praktisch keine Geschwulst besitzt jedoch ein einheitliches histologisches Grading, Bezirke mit guter Differenzierung können innerhalb desselben Tumors ebenso gefunden werden wie solche mit mäßiger oder schlechter. Die Einteilung richtet sich dann nach dem maligneren Anteil; Aussagen wie G2–3 sollten vermieden werden, weil sich die Prognose am ungünstigeren Anteil orientiert und weil die Dokumentation nur eine eindeutige Bezeichnung zulässt. Der Tumortyp und sein Malignitätsgrad geben dem Kliniker nicht nur Hinweise auf die zu wählende Therapie, sondern ermöglichen auch Aussagen über die Prognose.

Es wird allgemein empfohlen, im Interesse einer internationalen Zusammenarbeit und Vergleichbar-

keit jeden Tumor nach der WHO-Klassifikation (WHO 1988 ff.) einzuteilen.

TNM-, R-, L- und V-Klassifikation

Mit dem TNM-System der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (Wittekind et al. 2003, 2004) ist es möglich, bei praktisch allen bösartigen Tumoren das Erkrankungsstadium nach einheitlichen Regeln zu klassifizieren. Das System ist weltweit eingeführt, akzeptiert und wird überwiegend eingesetzt. Lediglich bei malignen Lymphomen sind die TNM-Prinzipien nicht anwendbar, hier empfiehlt die UICC, weiter die Ann-Arbor-Klassifikation (1971) einzusetzen. Damit sind die früher üblichen Stadieneinteilungen überwunden (siehe dazu Tabelle IV).

In internationaler Übereinkunft, die besonders auf die Bemühungen der UICC zurückgeht, wird die anatomische Ausbreitung einer Tumorerkrankung durch drei Kriterien bestimmt:

- Kontinuierliche lokale Tumorausbreitung im Entstehungsort:
T (Tumor): Größe und Ausdehnung.
- Regionäre lymphogene Metastasierung:
N (Nodes): Erfassung von Metastasen in den regionären Lymphknoten.
- Fernmetastasen:
M (Metastasen): Hierzuzählen Absiedlungen jenseits der regionalen Lymphknoten.

Zur Bestimmung der individuellen Prognose eines Patienten ist neben der Tumorart und -differenzierung (Histologie) das Ausmaß seiner anatomischen Ausbreitung von entscheidender Bedeutung. Man unterscheidet nach dem Zeitpunkt, zu dem die Einteilung vorgenommen wurde, das prä-, intra- und postoperative Staging. Das präoperative oder klinische Staging beruht auf den vor der Behandlung erhobenen Befunden, es beschreibt die Ausgangssituation vor Beginn einer Therapie und wird als Basis-einteilung stets gefordert. Bei jedem Patienten sollte bei der Erstdiagnose die klinische Klassifikation vorgenommen werden, und zwar unbeschadet davon, ob später eine korrektere pathologische Klassifikation möglich ist oder nicht.

Die prätherapeutische klinische TNM-Klassifizierung bleibt immer mit einer gewissen Ungenauigkeit behaftet, die erst durch die histologische Aufarbeitung eines Operationspräparates oder Operationssitus überwunden werden kann.

Die postoperativ ausgewerteten Befunde erlauben vielfach eine präzisere Beschreibung der Tumorausdehnung, die als pathologische Klassifikation bezeichnet und mit dem Zusatz p als pTNM gekennzeichnet wird. Die zusätzliche postoperative histopathologische Klassifikation hat sich inzwischen durchgesetzt. Die Klassen entsprechen den T- und N-Klassen und werden durch das Präfix „p“ gekennzeichnet. Die entsprechende zusätzliche Kennzeichnung „c“ für die klinische Klassifikation ist nicht notwendig und hat sich weniger eingebürgert. Das postoperative Staging bestimmt die Indikation zu weiteren therapeutischen Maßnahmen.

Die 1987 eingeführte R-Klassifikation gibt das Fehlen oder das Vorhandensein eines Resttumors nach einer Operation oder auch einer anderen Behandlung (Strahlen-, Chemotherapie) an. Sie unterscheidet:

- R0 = kein Residualtumor, z. B. nach kurativer Resektion oder kompletter Remission nach Strahlen- oder Chemotherapie
- R1 = mikroskopisch großer Residualtumor
- R2 = makroskopischer Residualtumor

Die L-Klassifikation beschreibt die Tumorzellinvasion in Lymphgefäße (Lymphangiosis):

- LX = nicht beurteilbar
- L0 = kein Lymphgefäßeinbruch
- L1 = Lymphgefäßeinbruch

Die V-Klassifikation beschreibt die Tumorzellinvasion in venöse Blutgefäße:

- VX = nicht beurteilbar
- V0 = keine Veneninvasion
- V1 = mikroskopische Veneninvasion
- V2 = makroskopische Veneninvasion

Aus den verschiedenen Möglichkeiten der Klassifikation eines Tumors wird deutlich, dass sich das TNM-System auch hervorragend zur Kurzbeschreibung während einer Behandlung oder in der Nachsorge eignet. Es ist einleuchtend, dass zur TNM-Formel grundsätzlich das Datum der Befunderhebung gehört.

Da die Tumorausdehnung und die Lymphknoten-aussaat wichtige Kriterien für die Prognose sind, kommt deren gleichartiger Klassifizierung eine besondere Bedeutung zu. Für jedes Organ müssen deshalb spezielle Untersuchungs- und Unterscheidungsprogramme festgelegt werden, wie dies durch die internationale TNM-Kommission im Auftrag der UICC (Genf) geschieht. Auch die Ergebnisse verschiedener Studien fließen kontinuierlich in die

Arbeit der Kommission ein und machen Änderungen und Aktualisierungen erforderlich, um die Einteilung der Prognose anzupassen. Deshalb ist bei der Klassifikation auch die Angabe des Schlüssels mit dem Jahr seiner Veröffentlichung, z. B. UICC 1992, notwendig.

Durch die präzise Tumorbeschreibung mit der TNM-Klassifikation entstehen zahlreiche Tumorgruppen, deren individuelle Prognose nicht immer durch ausreichend große Fallzahlen gesichert ist. Deshalb erlaubt die TNM-Einteilung auch die Zusammenfassung mehrerer Tumorkategorien zu Stadien, die sich aus den TNM- oder den pTNM-Einteilungen ergeben und im Handbuch definiert sind. Grundsätzlich werden sie wie folgt beschrieben:

- Stadium I: T1/T2 N0 M0
- Stadium II: T1/T2 N1 M0
- Stadium III: T3/T4 N1–3 M0
- Stadium IV: T0–4 N0–3 M1

Neben der Dokumentation der Tumorausdehnung als Kurzbeschreibung der Tumorerkrankung im Krankenblatt, ggf. mit regelmäßiger Aktualisierung, dient die Klassifikation auch der eigenen Erfolgssta-

tistik und dem Vergleich mit den Behandlungsergebnissen anderer Arbeitsgruppen. Dies setzt voraus, dass die Aussagen über die Tumorausdehnung auf dem gleichen diagnostischen Aufwand basieren und nicht durch eine eingeschränkte oder besonders aufwendige Diagnostik unterschiedliche Ergebnisse gewonnen wurden.

Dem trägt die TNM-Klassifikation Rechnung. In den Arbeitsunterlagen (Wittekind u. Grundmann 1997) werden Untersuchungen als Minimalkriterien vorgeschrieben. Sind die genannten Untersuchungen nicht durchgeführt worden, muss die Angabe offen bleiben und wird mit TX, NX oder MX gekennzeichnet. Die histologische oder zytologische Sicherung der Malignität muss immer vorliegen.

Parallel zur Entwicklung der TNM-Klassifikation veröffentlichte das American Joint Committee on Cancer (AJCC) eigene Anleitungen zur Klassifikation von Tumoren, die in US-amerikanischen Lehrbüchern vielfach oder ausschließlich genannt und verwendet werden. Seit der 4. Auflage des AJCC-Manuals (1992) sind beide Klassifikationen identisch.

Tabelle V. Karnofsky-Index.

100 %	Keine Beschwerden, keine sichtbaren Krankheitszeichen, Normalität
90 %	Fähigkeit zu normaler Aktivität, keine Symptome oder Krankheitszeichen
80 %	Normale Aktivität unter Anstrengung, einige Krankheitszeichen oder Symptome
70 %	Patient kann sich selbst versorgen, ist aber zu normaler Aktivität und zur Arbeit nicht fähig
60 %	Patient braucht gelegentlich Hilfe, kann aber die meisten Angelegenheiten selbst erledigen
50 %	Patient ist beträchtlich hilfsbedürftig, benötigt oft medizinische Betreuung
40 %	Patient ist auf Pflege und Hilfe angewiesen
30 %	Starke Behinderung, Krankenhausaufnahme indiziert, noch keine Lebensgefahr
20 %	Krankenhausaufnahme notwendig, starke Krankheitszeichen, supportive Therapie notwendig
10 %	Sterben

Tabelle VI. Befindlichkeitsskala nach EORTC/RTOG/WHO/ECOG.

Grad 0	Volle körperliche Leistungsfähigkeit (Karnofsky 100 %)
Grad 1	Geringe körperliche Beeinträchtigung, wie leichte Ermüdbarkeit, Abgeschlagenheit (Karnofsky 80–90 %)
Grad 2	Mäßige körperliche Beeinträchtigung: starke Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Selbstversorgung noch möglich (Karnofsky 60–70 %)
Grad 3	Starke körperliche Beeinträchtigung: zeitweise Bettlägerigkeit, Selbstversorgung nur noch mit Hilfe (Karnofsky 40–50 %)
Grad 4	Massive körperliche Beeinträchtigung: ständige Bettlägerigkeit, Krankenhausaufnahme notwendig (Karnofsky < 40 %)
Grad 5	Tot

In einem gut geführten Krankenblatt kommt der Verlauf der Erkrankung bei einem individuellen Patienten durch jeweils aktualisierte TNM-Klassifikationen zum Ausdruck. Dies bedeutet auch, dass jede TNM-Klassifikation mit einem Datum versehen ist. Folgende weitere Präfixe, die jeweils T, N oder M zugeordnet werden, sind für die Beschreibung des Verlaufs eingeführt, werden jedoch seltener genutzt:

- c = klinische Klassifikation, Beispiel: cT2 N2 M1
- y = nach initialer Radio- oder Chemotherapie, Beispiel: yT0 N0 M0
- r = lokoregionäre Rezidive, Beispiel: rT1 rN3 M1

Genauere Angaben sind durch die folgenden Suffixe möglich:

- (is) begleitende Carcinomata in situ
- (m) multiple Primärtumoren in einem anatomischen Bezirk, alternativ Angabe der Anzahl
- (sn) Sentinel(= Wächter)-Lymphknoten; nur wenn ausschließlich Sentinel-Lymphknoten untersucht wurden
- (mi) Mikrometastasen (> 0,2 mm bis 2 mm) in regionären Lymphknotenmetastasen
- (i+/-) positiver oder negativer morphologischer Nachweis isolierter Tumorzellen in regionären Lymphknoten, analog auch für Fernmetastasen
- (mol+/-) positiver oder negativer nichtmorphologischer Nachweis isolierter Tumorzellen in regionären Lymphknoten, analog auch für Fernmetastasen

Die TNM-Klassifikation ist für alle Tumoren erarbeitet und liegt aktualisiert vor. Ihre Anwendung ist Pflicht.

Dokumentation der allgemeinen körperlichen Befindlichkeit

Die Beurteilung des Allgemeinzustands erfolgt nach dem Karnofsky-Index (Tabelle V) oder besser nach WHO (EORTC, RTOG) (Tabelle VI).

Bewertung der Tumorremission

Seit vielen Jahren hat sich besonders bei den internistischen Onkologen die Beschreibung der Tumorremission als Maßstab für die Beurteilung des Erfolges einer Chemotherapie bewährt. Sie ist eine insgesamt weiche und unverbindliche Einteilung, die nicht die dauerhafte Qualität einer Behandlung, sondern deren kurzfristige Auswirkung beschreibt.

Komplette Remission (CR)

Vollständiger Rückgang sämtlicher Tumorbefunde für mindestens vier Wochen.

Partielle Remission (PR)

≥ 50 % Verkleinerung der dreidimensionalen Tumorausdehnung für mindestens vier Wochen; keine neuen Metastasen, keine Progredienz einer Läsion.