

CLASSIFICAZIONE TNM

Il continuo e rapido progredire conoscenze in ambito oncologico impone che i metodi di classificazione dei tumori debbano essere periodicamente rivisti e aggiornati per poter mantenere la loro utilità in ambito clinico. Questo vale ovviamente anche per il sistema TNM di cui è attesa per la fine del 2016 la pubblicazione da parte dell’AJCC (American Joint Cancer Committee) dell’ottava edizione che andrà a sostituire quella del 2009 tutt’ora in uso.

Nell’edizione attuale, rispetto alla precedente del 2002, sono state apportate alcune significative modifiche nei criteri classificativi delle forme tumorali di diversi organi e fornite nuove indicazioni sulle modalità per ottenere misurazioni e valutazioni cliniche e patologiche più precise. Per quanto riguarda in particolare il carcinoma mammario le principali novità riguardano:

- l’utilizzo del grading istologico combinato di Nottingham
- la definizione del concetto di cellule tumorali isolate⁸
- la suddivisione dello stadio I nei sottogruppi IA e IB
- la classificazione dei casi DIN (ductal intraepithelial neoplasia) e LIN (lobular intraepithelial neoplasia)
- la creazione della categoria cMO (i+)
- la raccolta dei dati sullo stato recettoriale e di HER2 anche se ininfluenti per l’assegnazione dello stadio di malattia

La classificazione TNM è usata solo per i carcinomi ed è applicabile sia alle forme femminili che maschili. Nel caso di tumori multipli sincroni nella stessa mammella viene classificato quello con il T più elevato. I tumori multipli bilaterali simultanei vanno invece classificati indipendentemente

CARCINOMA MAMMARIO: CLASSIFICAZIONE TNM

Sedi anatomiche

1. capezzolo (C50.0);
2. parte centrale (C50.1);
3. quadrante supero-interno (C50.2);
4. quadrante infero-interno (C50.3);
5. quadrante supero-esterno (C50.4);
6. quadrante infero-esterno (C50.5);
7. prolungamento ascellare (C50.6).

Linfonodi regionali

- a) ascellari omolaterali possono essere divisi nei seguenti livelli:
 - I livello : linfonodi laterali rispetto al margine laterale del muscolo piccolo pettorale;
 - II livello: linfonodi situati tra i margini mediale e laterale del muscolo piccolo pettorale e linfonodi interpettorali (di Rotter);
 - III livello (apice dell’ascella): linfonodi mediali rispetto al margine mediale del muscolo piccolo pettorale compresi quelli indicati come sottoclavicolari, infraclavicolari o apicali.
- b) infraclavicolari (subclavicolari) omolaterali
- c) mammari interni (omolaterali) situati lungo il bordo dello sterno sulla fascia endotoracica;
- d) sopraclavicolari (omolaterali)

CARCINOMA MAMMARIO - CLASSIFICAZIONE CLINICA TNM 2009

T = Tumore Primitivo

TX	tumore primitivo non definibile
T0	non evidenza del tumore primitivo
Tis	carcinoma in situ
Tis (DCIS)	carcinoma duttale in situ
Tis (LCIS)	carcinoma lobulare in situ
Tis (Paget)	malattia di Paget del capezzolo non associata con carcinoma invasivo e/o in situ nel parenchima mammario sottostante ¹
T1	tumore della dimensione massima fino a 2 cm
T1 mi	microinvasione della dimensione massima di 0,1 cm
T1a	tumore dalla dimensione compresa tra 0,1 cm e 0,5 cm
T1b	tumore dalla dimensione compresa tra 0,6 cm e 1,0 cm
T1c	tumore dalla dimensione compresa tra 1,1 cm e 2,0 cm
T2	tumore superiore a 2,0 cm ma non superiore a 5,0 cm nella dimensione massima
T3	tumore superiore a 5,0 cm nella dimensione massima
T4	tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute (ulcerazione o noduli cutanei ²
T4a	estensione alla parete toracica esclusa la sola aderenza/invasione del muscolo pettorale
T4b	Ulcerazione della cute e/o noduli cutanei satelliti ipsilaterali e/o edema della cute (inclusa cute a buccia d'arancia) che non presenta i criteri per definire il carcinoma infiammatorio
T4c	presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b
T4d	carcinoma infiammatorio ³

N = Linfonodi regionali

Nx	linfonodi regionali non valutabili
N0	linfonodi regionali liberi da metastasi
N1	linfonodi ascellari omolaterali del I o II livello metastatici e mobili
N2	linfonodi ascellari omolaterali del I o II livello metastatici e clinicamente fissi tra di loro o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari
N2a	linfonodi ascellari omolaterali metastatici e fissi tra di loro o ad altre strutture
N2b	metastasi linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili e in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari
N3	metastasi ai linfonodi sottoclaveari omolaterali o ai linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili ⁴ in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari livello I-II clinicamente evidenti; o metastasi in uno o più linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni
N3a	metastasi nei linfonodi sottoclaveari omolaterali
N3b	metastasi nei linfonodi mammari interni e ascellari
N3c	metastasi nei linfonodi sovraclaveari

M = metastasi a distanza

MX	metastasi a distanza non accertabili
MO	non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza
cM0(i+)	non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza, ma depositi di cellule tumorali evidenziati mediante biologia molecolare o microscopicamente nel sangue, midollo osseo o in altri tessuti diversi dai linfonodi regionali, di dimensioni non superiori a 0,2 mm in una paziente senza segni o sintomi di metastasi
M1	metastasi a distanza evidenziate mediante classici esami clinico e radiologico e/o istologicamente dimostrate di dimensioni superiori a 0,2 mm

CARCINOMA MAMMARIO - CLASSIFICAZIONE PATOLOGICA TNM 2009

pT = Tumore Primitivo⁵

pT Il parametro T è definito con gli stessi criteri della classificazione clinica

pN = linfonodi regionali⁵

pNx linfonodi regionali non possono essere definiti (es: perché precedentemente rimossi)

pN0 assenza di metastasi ai linfonodi regionali⁸. Se il dato è basato sulla biopsia del linfonodo sentinella senza la dissezione ascellare va aggiunto (sn).

pN1 micrometastasi; o metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali; e/o metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali rilevate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili.⁶

pN1 mi micrometastasi di dimensioni superiori a 0,2 mm e/o più di 200 cellule, ma non più grandi di 2 mm.

pN1a metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, includendo almeno una metastasi delle dimensioni massimesuperiori a 2 mm

pN1b metastasi nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche rilevate con la biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili

pN1c metastasi in 1-3 linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche rilevata con la biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili

pN2 metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari

pN2a metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, includendo almeno una localizzazione tumorale delle dimensioni massime superiori a 2 mm

pN2b metastasi clinicamente rilevabili⁷ nei linfonodi mammari interni in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari

pN3 metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari (livello III ascellare) omolaterali o metastasi clinicamente rilevabili nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari positivi livello I-II; o metastasi in più di 3 linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche videnziate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili; o metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali

pN3a metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali (almeno uno delle dimensioni massime superiori a 2 mm); o metastasi nei linfonodi sottoclavicolari (linfonodi ascellari III livello)

pN3b metastasi clinicamente rilevabili⁸ nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari positivi; o metastasi in più di tre linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche rilevate attraverso biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili

pN3c metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali

pM = metastasi a distanza

pM Valgono gli stessi criteri utilizzati per la valutazione di M clinico

Note

- 1 I carcinomi nel parenchima mammario associati con malattia di Paget sono classificati in base al diametro e alle caratteristiche della malattia parenchimale, sebbene debba essere annotata la malattia di Paget.
- 2 La sola invasione del derma non permette la classificazione del tumore come T4.
- 3 Il carcinoma infiammatorio è caratterizzato da alterazioni cutanee tipiche che coinvolgono un terzo o più della cute mammaria. La evidenziazione istologica di invasione tumorale dei linfatici del derma supporta la diagnosi ma tale caratteristica NON è richiesta per la diagnosi di carcinoma

Collegio Italiano dei Senologi – linee guida 2016

Carcinoma mammario: classificazione TNM

infiammatorio. L'invasione tumorale dei linfatici del derma senza caratteristiche cliniche tipiche non è sufficiente per una diagnosi di carcinoma mammario infiammatorio.

4 Clinicamente rilevabili = rilevati mediante studi di diagnostica per immagini (esclusa la linfoscintigrafia) o mediante esame clinico e con caratteristiche altamente sospette per malignità o presunta macrometastasi patologica in base ad agoaspirato con ago sottile ed esame citologico.

5 Nella classificazione patologica i casi sottoposti a trattamento medico neoadiuvante vengono identificati anteposando la lettera y alla categoria (es: ypT2N1a)

6 Non clinicamente rilevabile = non rilevabile mediante esami di diagnostica per immagini (esclusa la linfoscintigrafia) o mediante esame clinico.

7 RT-PCR = reverse transcriptase/polymerase chain reaction. Sono stati effettuati studi con tecniche di biologia molecolare del linfonodo sentinella, che permettono in base ad analisi di RT-PCR quantitativa l'individuazione di micro e macrometastasi. L'impatto prognostico di tali risultati per la definizione della terapia oncologica deve essere ancora validato.

8 Si definiscono cellule tumorali isolate (isolated tumor cell = ITC) piccoli aggregati di cellule non più grandi di 0,2 mm o singole cellule tumorali o un piccolo raggruppamento di cellule con meno di 200 cellule in una singola sezione istologica. Le cellule tumorali isolate possono essere evidenziate con i metodi istologici tradizionali o con metodi immunoistochimici. I linfonodi contenenti solo cellule tumorali isolate sono esclusi dalla conta totale dei linfonodi positivi ai fini della classificazione N, ma dovrebbero essere inclusi nel numero totale dei linfonodi esaminati.

- pNO (i-): non metastasi nei linfonodi regionali all'istologia (con colorazione standard ematossilina eosina), negativo il metodo immunoistochimico
- pNO (i+): presenza di cellule maligne (ITC) nei linfonodi regionali non superiori a 0,2 mm (evidenziate con ematossilina –eosina o con l'immunoistochimica)
- pNO (mol-): non metastasi nei linfonodi regionali istologicamente accertate, RT- PCR (real time polymerase chain reaction) (6) negativa
- pNO (mol+): RT-PCR positiva(6) ma non metastasi nei linfonodi regionali all'istologia o all'immunoistochimica

TNM 2009 - CLASSIFICAZIONE IN STADI

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I A	T1	N0	M0
Stadio IB	T0	N1 mi	M0
	T1	N1 mi	
Stadio II A	T0	N1 mi	M0
	T1	N1 mi	
Stadio II B	T2	N0	
	T3	N0	M0
Stadio III A	T0	N2	M0
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1	
Stadio III B	T3	N2	
	T4	N0	M0
	T4	N1	
Stadio III C	T4	N2	
	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni T	M1

Note

- Se una paziente si presenta con M1 prima di una terapia sistemica neoadiuvante, lo stadio è considerato IV e rimane IV indipendentemente dalla risposta alla terapia neoadiuvante.
- La designazione di stadio può cambiare se esami diagnostici per immagine rivelano la presenza di metastasi a distanza, a condizione che siano stati eseguiti entro quattro mesi dalla diagnosi in assenza di progressione di malattia e che la paziente non abbia ricevuto terapia neoadiuvante.
- Nessun gruppo di stadio è assegnato nel caso di ottenimento di una risposta completa patologica dopo terapia neoadiuvante (ad esempio ypT0N0 cM0).
- M0 comprende M0(i+).

Collegio Italiano dei Senologi – linee guida 2016
Carcinoma mammario: classificazione TNM

Bibliografia

- American Joint Committee on Cancer, Cancer Staging Manual. Sixth Edition p. 227-228, 2002.
- Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76.
- Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2006 Jan-Feb;56(1):37-47
- Amir H, Azizi MR, Makwaya CK, Jessani S. TNM classification and breast cancer in an African population: a descriptive study. *Cent Afr J Med* 1997; 43: 357–359.
- Jeruss, JS., Mittendorf, EA., Tucker, SL, Gonzales, AM., Buchholz, TA., Sahin, AA., Cornmier, JN., Buzdar, AU., Hortobagyi, GN., Hunt, KK. Staging of Breast Cancer in the Neoadjuvant Setting *Cancer Res.*, (August 2008) 68(16): 6477 – 6481.
- AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds), Springer-Verlag, New York, 2010. p.347-377.
- Al-Raheem, SN., Atoum, MF., Hourani, HM., Shoter, A., AlMuhrib, TK. TNM staging and classification (familial and nonfamilial) of breast cancer in Jordanian females. *Indian Journal of Cancer*, (April 2010)
- Veronesi, U., Zurrada, S., Viala, G., Galimberti, V., Arnone, P. Nole, F. Rethinking TNM: A Breast Cancer Classification to Guide to Treatment and Facilitate Research. *The Breast Journal* (May-June 2009) Volume 15, Issue 3, pages 291–295.
- Mathew Purdom, Michael L. Cibull, Terry D. Stratton, et al., “Should Histologic Grade Be Incorporated into the TNM Classification System for Small (T1, T2) Node-Negative Breast Adenocarcinomas?,” *Pathology Research International*, (2011) 4 pages.
- P. L. Fitzgibbons, D. L. Page, and D. Weaver, “Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999,” *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, vol. 124, pp. 966–978, 2000.
- L. Tabár, H. H. Chen, and S. W. Duffy, “A novel method for prediction of long-term outcome of women with T1a, T1b, and 10-14 mm invasive breast cancers: a prospective study,” *The Lancet*, (2000) vol. 355, no. 9212, p. 1372.
- L. Tabar, H.-H. T. Chen, and H.-H. T. Chen, “Mammographic tumor features can predict long-term outcomes reliably in women with 1-14-mm invasive breast carcinoma: suggestions for the reconsideration of current therapeutic practice and the TNM classification system,” *Cancer*, (2004) vol. 101, no. 8, pp. 1745–1759