

# La classificazione TNM del tumore mammario

Nel 2002 è uscita la VI edizione del TNM, che è entrata in uso a partire dal primo gennaio 2003 come raccomandato dall'AJCC (American Joint Cancer Committee): questa edizione verrà sostituita da una nuova presumibilmente nel 2009. Un intervallo di tempo più prolungato infatti potrà consentire una raccolta di dati più completa, ed eviterà di "costringere" nel tempo breve le traduzioni nelle lingue nazionali.

Come già per il passato, lo stesso "TNM - tutte le sedi" è stato stampato in pubblicazioni separate dall'UICC e dall'AJCC, pur essendo identico il contenuto.

In molte sedi anatomiche sono state apportate modifiche, e tra queste è compresa la mammella; nell'edizione del 2001 de "I tumori della mammella, linee guida sulla diagnosi, il trattamento, la riabilitazione" a opera della FONCaM erano state presentate alcune possibili innovazioni, soprattutto a carico dei linfonodi regionali, riguardanti le cellule isolate, le micrometastasi, il linfonodo sentinella e così via.

Alcune di tali innovazioni sono entrate nella VI edizione, tali da cambiare sensibilmente le "categorizzazioni" N e pN, e in parte anche il raggruppamento in stadi.

Utilizziamo per l'aggiornamento di questo capitolo le versioni italiane della VI edizione dell'UICC e dell'AJCC.

## Note introduttive e norme per la classificazione

Ciascuna sede viene descritta secondo i seguenti titoli:

- norme per la classificazione con le procedure per stabilire le categorie T, N e M. Possono essere usati dei metodi aggiuntivi se aumentano l'accuratezza della valutazione prima del trattamento;
- sottosedi anatomiche;
- definizione dei linfonodi regionali;
- classificazione clinica TNM;
- classificazione patologica pTNM;
- grading istopatologico G;
- classificazione R;
- raggruppamento in stadi;
- sommario.

La classificazione è usata solo per i carcinomi e riguarda sia la mammella maschile che femminile. Vi deve essere la conferma istologica del tumore. La sottosede anatomica di origine deve essere segnalata, ma non è considerata nella classificazione.

Nel caso di tumori multipli simultanei in una mammella, viene classificato quello con il T più elevato. Tumori multipli bilaterali simultanei vanno classificati indipendentemente per permettere la divisione dei casi secondo l'istotipo.

Le procedure per stabilire la definizione delle categorie T, N e M sono le seguenti:

- categorie T: esame clinico e diagnostica per immagini, per esempio mammografia;
- categorie N: esame clinico e diagnostica per immagini;
- categorie M: esame clinico e diagnostica per immagini.

Prima di descrivere la classificazione clinica e patologica, una sintesi delle modifiche può facilitarne la comprensione e utilizzazione.

## Riassunto delle modifiche

- Le micrometastasi vengono distinte dalle cellule tumorali isolate in base alle dimensioni e all'evidenza istologica di malignità.
- Sono stati introdotti simboli specifici per segnalare l'impiego della biopsia del linfonodo sentinella e delle tecniche di indagine immunostochimica e molecolare.
- La classificazione principale dello stato linfonodale ascellare si basa sul numero di linfonodi ascellari metastatici rilevati con l'esame istologico standard con ematossilina eosina (metodo preferito) o mediante immunostochimica.
- È stata introdotta la categoria N3 per la classificazione delle metastasi linfonodali infraclavicolari.
- Sono state riclassificate le metastasi nei linfonodi mammari interni, in base al metodo di identificazione e alla presenza o assenza di metastasi linfonodali ascellari. Le micrometastasi nei linfonodi mammari interni rilevate mediante biopsia del linfonodo sentinella con linfoscintigrafia, ma senza l'ausilio dell'imaging radiologico o della valutazione clinica, sono classificate N1. La presenza di linfonodi mammari interni microscopicamente interessati, rilevabile mediante l'imaging radiologico (a eccezione della linfoscintigrafia) o all'esame clinico è stata classificata N2, se non associata a metastasi linfonodali ascellari, o N3, in presenza di metastasi linfonodali ascellari.
- La presenza di metastasi linfonodali sopraclavicolari è stata riclassificata N3 anziché M1.

## Classificazione clinica TNM

Sedi anatomiche e linfonodi regionali:

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).

I linfonodi regionali sono:

1. *ascellari* (omolaterali): linfonodi interpettorali (di Rotter) e linfonodi lungo la vena ascellare e le sue tributarie, che possono essere divisi nei seguenti livelli: a) *I livello* (ascella inferiore): linfonodi laterali rispetto al margine laterale del muscolo piccolo pettorale; b) *II livello* (ascella media): linfonodi situati tra i margini mediale e laterale del muscolo piccolo petto-

**TAB. 24 - T - Tumore primitivo**

TX tumore primitivo non definibile  
T0 tumore primitivo non evidenziabile  
Tis carcinoma in situ

Tis(DCIS) carcinoma duttale in situ  
Tis(LCIS) carcinoma lobulare in situ  
Tis(Paget) malattia di Paget del capezzolo senza che si evidenzia il tumore

Nota: la malattia di Paget associata a tumore viene classificata secondo la dimensione del tumore

T1 tumore della dimensione massima fino a 2 cm  
T1mic microinvasione della dimensione massima di 0.1 cm

Nota: la microinvasione è l'estensione di cellule neoplastiche oltre la membrana basale nei tessuti adiacenti senza focolai maggiori di 0.1 cm nella dimensione massima. Quando vi sono multipli focolai microinvasivi, la classificazione è basata sulle dimensioni di quello maggiore (non viene usata la somma dei diversi focolai). La presenza di focolai multipli deve essere annotata, come accade per i carcinomi multipli di maggiori dimensioni

T1a tumore dalla dimensione compresa fra 0.1 e 0.5 cm  
T1b tumore dalla dimensione compresa fra 0.5 e 1 cm  
T1c tumore dalla dimensione compresa fra 1 e 2 cm

T2 tumore superiore a 2 cm ma non più di 5 cm nella dimensione massima

T3 tumore superiore a 5 cm nella dimensione massima

T4 tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica o alla cute, solo come descritto in T4a-T4d

Nota: la parete toracica include le coste, i muscoli intercostali e il muscolo dentato anteriore, ma non i muscoli pettorali

T4a estensione alla parete toracica  
T4b edema (inclusa la pelle a buccia di arancia), o ulcerazione della cute della mammella o noduli satelliti della cute situati nella medesima mammella  
T4c presenza contemporanea delle caratteristiche di 4a e 4b  
T4d carcinoma infiammatorio

Nota: Il carcinoma infiammatorio della mammella è caratterizzato da un diffuso indurimento infiammatorio della cute con bordo erisipelatoide, di solito senza una massa sottostante palpabile. Se la biopsia della cute è negativa e non vi è cancro primitivo localizzato misurabile, quando la diagnosi clinica è di carcinoma infiammatorio (T4d), nello staging patologico la categoria T va indicata come pTX. Avvallamento della cute, retrazione del capezzolo o altre modificazioni cutanee, fatta eccezione per quelle T4b e T4d, possono esservi nei T1, T2 o T3 senza modificare la classificazione.

**TAB. 25 - N - Linfonodi regionali**

NX linfonodi regionali non valutabili (per esempio se precedentemente asportati)  
N0 linfonodi regionali liberi da metastasi  
N1 metastasi in linfonodi ascellari omolaterali mobili  
N2 metastasi in linfonodi ascellari omolaterale fissi o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili\* in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari  
N2a metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi tra loro o ad altre strutture  
N2b metastasi solo clinicamente rilevabili\* in linfonodi mammari interni in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari  
N3 metastasi in linfonodi sottoclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili\* in presenza di metastasi clinicamente evidenti in linfonodi ascellari; o metastasi in linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni  
N3a metastasi in linfonodi sottoclaveari  
N3b metastasi in linfonodi mammari interni e ascellari  
N3c metastasi in linfonodi sovraclaveari

\* clinicamente rilevabili = rilevati mediante esame clinico o diagnostica per immagini (esclusa la linfoscintigrafia)

rale e linfonodi interpettorali (di Rotter); c) *III livello* (apice dell'ascella): linfonodi mediali rispetto al margine mediale del muscolo piccolo pettorale compresi quelli indicati come sotto-clavicolari, infraclavicolari o apicali. Nota: i linfonodi intramammari sono considerati linfonodi ascellari;

2. *infraclavicolari* (subclavicolari) omolaterali;
3. *mammari interni* (omolaterali): linfonodi situati negli spazi intercostali lungo il bordo dello sterno sulla fascia endotoracica;
4. *sopraclavicolari* (omolaterali).

Ogni altra metastasi linfonodale è codificata come metastasi a distanza (M1), inclusi i linfonodi sovraclaveari, cervicali, o mammari interni contralaterali.

## Classificazione patologica pTNM

### pT - Tumore primitivo

Per la classificazione patologica è necessario l'esame del carcinoma primitivo senza che vi sia

**TAB. 26 - M - Metastasi a distanza**

MX metastasi a distanza non accertabili  
M0 metastasi a distanza assenti  
M1 metastasi a distanza presenti

Le categorie M1 e pM1 possono essere così ulteriormente definite:

Polmonari	PUL	Midollo osseo	MAR
Ossee	OSS	Pleura	PLE
Epatiche	HEP	Peritoneo	PER
Cerebrali	BRA	Surrene	ADR
Linfonodali	LYM	Cute	SKI
Altre	OTH		

tumore macroscopico sui margini di resezione. La classificazione pT è possibile se vi è solo tumore microscopico su un margine. Le categorie pT corrispondono alle categorie T.

Nota: Quando si classifica il pT la dimensione del tumore è determinata sulla componente invasi-

va. Se vi è un'ampia componente in situ (per esempio 4 cm) e una piccola componente invasiva (per esempio 0.5 cm) il tumore è codificato come pT1a.

#### TAB. 27 - N - Linfonodi regionali

pNX I linfonodi regionali non possono venire definiti (non sono stati prelevati per venire esaminati o sono stati rimossi in precedenza)

pN0 Non metastasi nei linfonodi regionali\*

\*casi con sola presenza di cellule tumorali isolate (ITC) nei linfonodi regionali sono classificati come pN0. Le cellule tumorali isolate (ITC) sono singole cellule tumorali o piccoli gruppi di cellule la cui dimensione massima non supera 0.2 mm e che sono generalmente rilevate mediante metodi di immunistochemical o di analisi molecolare, ma possono essere rilevate anche con colorazione ematossilina-eosina. Le ITC, in genere, non mostrano attività di tipo metastatico, per esempio, proliferazione o reazione stromale

pN1mi Micrometastasi (delle dimensioni massime comprese tra 0.2 mm e 2 mm)

pN1 Metastasi a 1-3 linfonodi ascellari omolaterali, e/o linfonodi mammari interni omolaterali con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile

pN1a Metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, includendo almeno un linfonodo delle dimensioni massime > 2 mm

pN1b Linfonodi mammari interni con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile

pN1c Metastasi in 1-3 linfonodi ascellari e linfonodi mammari interni con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile

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

pN2a Metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, includendo almeno un linfonodo delle dimensioni massime >2mm

pN2b Metastasi clinicamente rilevabile in linfonodi mammari interni, in assenza di metastasi in linfonodi ascellari

pN3 Metastasi in ≥ 10 linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari omolaterali; o metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari; o in > 3 linfonodi ascellari con metastasi microscopiche, clinicamente negative, in linfonodi mammari interni; o in linfonodi sovraclaveari omolaterali

pN3a Metastasi in ≥ 10 linfonodi ascellari (almeno uno delle dimensioni massime > 2 mm) o metastasi in linfonodi sottoclavicolari

pN3b Metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni in presenza di metastasi in linfonodi ascellari; o metastasi in > 3 linfonodi ascellari e linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche rilevate valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili

pN3c Metastasi in linfonodo(i) sovraclaveare(i)

Nota: 1. non clinicamente rilevabile = non rilevabile mediante esame clinico o diagnostica per immagini (esclusa la linfoscintigrafia); 2. clinicamente rilevabile = rilevato mediante esame clinico o diagnostica per immagini (esclusa la linfoscintigrafia) o macroscopicamente visibile dal punto di vista anatomopatologico

#### pN - Linfonodi regionali

Per la classificazione patologica sono necessari l'asportazione e l'esame almeno dei linfonodi della parte inferiore dell'ascella (I livello). Tale asportazione comprende normalmente 6 o più linfonodi.

Se i linfonodi sono negativi, ma il numero di linfonodi è inferiore a quello usualmente esaminato, si classifica come pN0.

La valutazione del linfonodo sentinella senza conseguente dissezione linfonodale ascellare si deve indicare (sn) per il linfonodo sentinella, per esempio pN1(sn).

#### pM - Metastasi a distanza

Le categorie pM corrispondono alle categorie M.

#### Grading istopatologico G

GX Il grado di differenziazione non può essere accertato:

G1 ben differenziato;

G2 moderatamente differenziato;

G3 scarsamente differenziato;

G4 indifferenziato.

#### Classificazione R

La presenza o l'assenza di residui tumorali dopo il trattamento vengono indicate con la lettera R. Le definizioni della classificazione R sono:

RX non può essere accertata la presenza di residui tumorali

R0 non vi sono residui tumorali

R1 residui tumorali microscopici

R2 residui tumorali macroscopici

#### TAB. 28 - Raggruppamento in stadi

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1*	N0	M0
Stadio IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadio IIIB	T4	N1, N2, N3	M0
Stadio III C	ogni T	N3	M0
Stadio IV	ogni T	ogni N	M1

\*T1 comprende T1mic.

**TAB. 29** - Categorizzazione TNM

Tis	In situ
T1	≤ 2 cm
T1mic	≤ 0.1 cm
T1a	> 0.1-0.5 cm
T1b	> 0.5-1 cm
T1c	> 1-2 cm
T2	> 2-5 cm
T3	> 5 cm
T4	Parete toracica/cute
T4a	Parete toracica
T4b	Edema cute/ulcerazioni, noduli cutanei satelliti
T4c	Entrambi 4a e 4b
T4d	Carcinoma infiammatorio
N1 Ascellari mobili	
pN1mi	Micrometastasi > 0.2 mm ≤ 2mm
pN 1a	1-3 linfonodi ascellari
pN 1b	Linfonodi mammari interni con metastasi macroscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile
pN1c	Metastasi in 1-3 linfonodi ascellari e linfonodi mammari interni con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile
N2a Ascellari fissi	
pN2a	4-9 linfonodi ascellari
N2b Mammari interni clinicamente rilevabili	
pN2b	Linfonodi mammari interni clinicamente rilevabili, senza linfonodi ascellari
N3a Sottoclavicolari	
pN3a	≥ 10 linfonodi ascellari o sottoclavicolari
N3b Mammari interni e ascellari	
pN3b	linfonodi mammari interni, clinicamente rilevabili, con linfonodi ascellari o > 3 linfonodi ascellari e mammari interni con metastasi microscopiche rilevate valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili
N3c Sopraclavicolari	
pN3c	Sopraclavicolari

L'assemblaggio delle diverse categorie T, N e M consente il raggruppamento in stadi, che rispetto alla quinta edizione vede una modifica del IIIB con un logico inserimento di un IIIC, dovuto al diverso target anatomico di N3.

### Raggruppamento in stadi

La tabella 28 riporta il raggruppamento in stadi. Il TNM, essendo un sistema flessibile, potrà in futuro fare suoi quei fattori che dimostreranno su base statistica di meglio rappresentare il comportamento tumorale. Per ora si utilizza la categorizzazione TNM descritta nella tabella 29. L'AJCC nelle sue pubblicazioni si pone alcune domande sul come utilizzare altri dati e fattori prognostici nella classificazione TNM. Per ora la risposta è negativa, pur essendo molti quesiti assai interessanti e promettenti.

In maniera sintetica possiamo così esporre le maggiori questioni:

- Si può incorporare nel TNM il grading istologico?
- Quale valore dare nella classificazione patologica linfonodale alle cellule tumorali isolate, identificate con immunoistochimica?
- Le micrometastasi (pN1mi) individuate con l'esame immunoistochimico ma non con ematossilina-eosina vanno considerate pN1?
- Quali possono essere i criteri per l'uso della RT-PCR (reverse transcriptase - polymerase chain reaction) per la ricerca dei piccoli focolai neoplastici?
- Vi sono altri fattori prognostici sufficientemente predittivi da essere inseriti nel TNM?

Pur esistendo circa ottanta fattori prognostici per il carcinoma mammario correlati al tumore, all'ospite e all'ambiente, non possono attualmente integrare la definizione dell'estensione locoregionale del tumore.

Può essere utile ricordare che il sistema TNM ha diversi obiettivi: aiutare la programmazione terapeutica, fornire informazioni prognostiche, aiutare nella valutazione dei risultati terapeutici, facilitare lo scambio di informazioni tra medici, ricercatori e istituzioni, contribuire alle ricerche oncologiche; inoltre tra gli esperti dell'AJCC e dell'UICC si va sempre più facendo solida l'opinione che la classificazione TNM sarà funzionale e vantaggiosa nelle indagini epidemiologiche, nei registri tumori, e noi aggiungiamo anche nelle vertenze assicurative e giudiziarie. La patologia mammaria spesso costituisce parte del contenere in questi settori.

### Bibliografia

1. Sobin LH, Wittekind C: *TNM classification of malignant tumours*, 6th ed. UICC International Union Against Cancer, 2002.
2. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Am Cancer Society, Am Joint Committee on Cancer: *AJCC cancer staging manual*, 6th ed. Springer, 2002.
3. Greene FL, Am Cancer Society, Fleming ID: *AJCC cancer staging handbook*, 6th ed. Springer, 2002.
4. Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario: *I tumori della mammella linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione*. Firenze, Scientific Press, 2001.
5. Sobin LH, Wittekind C: *TNM classificazione dei tumori maligni*, sesta edizione. UICC International Union Against Cancer, 2002.
6. Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, O'Sullivan B, Sobin LH, Wittekind C: *Prognostic factors in cancer*, 2<sup>nd</sup> ed. UICC International Union Against Cancer, 2001.
7. Brierley JD, O'Sullivan B, Gospodarowicz MK: *Cancer staging*, 6<sup>th</sup> edition of the UICC/AJCC TNM classification. Oncology Rounds, 2003.