

# Elementi di stadiazione dei tumori e sistema TNM

Silvia Patriarca

Registro tumori Piemonte - CPO Piemonte  
Corso di base sulla registrazione dei tumori  
Rho, 10 maggio 2010

# Cosa è lo stadio di un tumore?

---

- E' la rappresentazione sintetica dell'estensione anatomica del tumore.
- E', in pratica, il modo più semplice e standardizzato per dire quanto il tumore sia grande e quanto sia diffuso nel momento in cui viene diagnosticato.

# Perché é necessario definire lo stadio tumorale?

---

- Aiuta il clinico nel progettare il trattamento
- Fornisce elementi utili alla prognosi
- Aiuta nella valutazione dei risultati del trattamento
- Facilita lo scambio di informazioni tra i vari centri di cura

# Perché é necessario registrare lo stadio tumorale?

---

- Perché è indispensabile nella valutazione di impatto degli *screening*.
- Perché permette di effettuare valutazioni sulla qualità delle cure
- Perché fornisce informazioni più approfondite per interpretare i dati di sopravvivenza.

# TNM

---

- Il sistema TNM è il modo, universalmente accettato, per definire l'estensione di un tumore
- Il sistema TNM si basa sulla valutazione di tre elementi
  - **T** : estensione del **tumore** primitivo
  - **N**: assenza o presenza e estensione di metastasi ai **linfonodi** regionali
  - **M**: assenza o presenza di **metastasi** a distanza
- L'aggiunta di numeri a queste 3 componenti indica l'estensione del tumore, cioè
  - T0, T1,T2,T3,T4    N0,N1,N2,N3    M0,M1

# Norme generali

---

- Tutti i casi devono essere confermati istologicamente. Quelli che non lo sono devono essere riportati separatamente.
- Per ogni sede vengono definite due classificazioni
  - Clinica ( cTNM)
  - Patologica (pTNM)
- Dopo aver definito le categorie T, N e M queste possono venir raggruppate in stadi
- Se esistono dubbi il clinico deve assegnare la categoria di grado inferiore
- In caso di tumori multipli simultanei in un organo si deve classificare il tumore con la categoria più alta ed indicare tra parentesi il numero di tumori , p.es T2 (3)

# Criteri generali T

## Tumore primitivo

---

- TX Tumore primitivo non definibile
- T0 Tumore primitivo non evidenziabile
- Tis Carcinoma in situ
- T1, T2, T3, T4 Aumento delle dimensioni e/o dell'estensione locale del tumore primitivo

# Criteri generali N

## Linfonodi regionali

---

- NX linfonodi regionali non valutabili
- N0 linfonodi regionali liberi da metastasi
- N1, N2, N3 Aumento dell'interessamento dei linfonodi regionali

### **LINFONODO SENTINELLA**

**Il linfonodo sentinella è il primo linfonodo a ricevere il drenaggio linfatico del tumore primitivo**

**Quando viene eseguita la valutazione del linfonodo sentinella bisogna applicare la seguente classificazione:**

pNX(sn) linfonodo sentinella non valutabile

pN0(sn) linfonodo sentinella libero da metastasi

pN1(sn) metastasi nel linfonodo sentinella

# CRITERI GENERALI M

## METASTASI A DISTANZA

- C M0 Metastasi a distanza assenti
- C M1 Metastasi a distanza presenti
  
- P M1

|             |     |               |     |
|-------------|-----|---------------|-----|
| polmonari   | PUL | Midollo osseo | MAR |
| ossee       | OSS | pleura        | PLE |
| epatiche    | HEP | peritoneo     | PER |
| cerebrali   | BRA | surrene       | ADR |
| linfonodali | LYM | cute          | SKI |
| altre       | OTH |               |     |

# SIMBOLI AGGIUNTIVI

---

- **Simbolo m**: indica la presenza di tumori multipli
- **Simbolo y**: indica che la classificazione è effettuata durante o dopo l'inizio di una terapia multimodale
- **Simbolo r**: indica tumori recidivi stadiati dopo un intervallo libero da malattia
- **Simbolo a**: indica che la classificazione è determinata per la prima volta con l'autopsia

# Fattore-C

---

- Il fattore - C, o fattore di certezza, riflette la validità della classificazione in accordo con la metodologia diagnostica impiegata
- **C1**: uso di mezzi diagnostici standard
- **C2**: segni ottenuti con mezzi diagnostici speciali
- **C3**: segni rilevati con esplorazione chirurgica, incluse biopsia e citologia
- **C4**: dopo intervento chirurgico ed esame patologico del pezzo asportato
- **C5**: informazioni da esame autoptico

# R – classificazione dei residui tumorali

---

- L'assenza o la presenza di residui tumorali dopo il trattamento viene descritta con il simbolo R.
- **RX**: non può essere accertato
- **R0**: non vi sono residui tumorali
- **R1**: residui tumorali microscopici
- **R2**: residui tumorali macroscopici

# Raggruppamento in stadi

---

- E' la condensazione delle categorie TNM in un numero più ristretto
- Va da 0 (cancro in situ) a 4 (metastasi a distanza)
- La stratificazione adottata è tale da assicurare, per quanto possibile, che ogni stadio sia più o meno omogeneo nei confronti della sopravvivenza

# Ulteriori informazioni sull'estensione e stadiazione

---

- Dimensioni del tumore : E' spesso un dato determinante per la definizione dello stadio T, ma in molte neoplasie consente un dettaglio di estensione più preciso, altrettanto determinante per la valutazione della sensibilità diagnostica (es. nel tumore della mammella in corso di *screening*).
- Numero dei linfonodi prelevati e metastatici : E' un parametro aggiuntivo che migliora notevolmente la sensibilità dello stadio N. In caso di tumori N0 il numero dei linfonodi totali repertati assume un importante ruolo di controllo della qualità della stadiazione.

# *Disease staging*

---

- Un'ulteriore modalità di stadiazione riguarda il Disease Staging (D.S.)
- Questo sistema utilizza un sistema di classificazione dei pazienti che misura anche la gravità clinica del paziente, determinandone l'inclusione in stadi che presentano una prognosi simile e necessità assistenziali uguali.
- E' utilizzato in particolare per i tumori gastroenterici, per i quali il trattamento chirurgico può avvenire in condizioni di urgenza (per occlusioni, perforazioni, sanguinamenti, etc.) e quindi la gravità clinica del paziente può giustificare, a parità di stadio, differenze importanti nella sopravvivenza nel breve periodo

# Situazioni particolari

## Colon-retto

### Classificazione di Dukes modificata sec. Astler-Coller

---

- **Stadio A:** tumore limitato alla mucosa
- **B1:** il tumore si estende attraverso la muscolaris mucosae ma non attraverso la muscolaris propria.
- **B2:** il tumore si estende oltre la muscolaris propria
- **C1:** stadio B1 con linfonodi regionali positivi
- **C2:** stadio B2 con linfonodi regionali positivi
- **D:** metastasi a distanza

# Tumori del colon-retto

## Raggruppamento in stadi

| <b>Stadio</b> |                  | <b>TNM</b>    |            | <b>Dukes</b> | <b>Astler-Coller</b> |
|---------------|------------------|---------------|------------|--------------|----------------------|
| <b>0</b>      | <b>T is</b>      | <b>N 0</b>    | <b>M 0</b> |              |                      |
| <b>I</b>      | <b>T 1 o T 2</b> | <b>N 0</b>    | <b>M 0</b> | <b>A</b>     | <b>A, B1</b>         |
| <b>II A</b>   | <b>T 3</b>       | <b>N 0</b>    | <b>M 0</b> | <b>B</b>     | <b>B2</b>            |
| <b>II B</b>   | <b>T 4</b>       | <b>N 0</b>    | <b>M 0</b> | <b>B</b>     | <b>B3</b>            |
| <b>III A</b>  | <b>T 1 o T 2</b> | <b>N 1</b>    | <b>M 0</b> | <b>C</b>     | <b>C1</b>            |
| <b>III B</b>  | <b>T 3 o T 4</b> | <b>N 1</b>    | <b>M 0</b> | <b>C</b>     | <b>C2,C3</b>         |
| <b>III C</b>  | <b>Ogni T</b>    | <b>N 2</b>    | <b>M 0</b> | <b>C</b>     | <b>C1,C2,C3</b>      |
| <b>IV</b>     | <b>Ogni T</b>    | <b>Ogni N</b> | <b>M1</b>  |              | <b>D</b>             |

# Situazioni particolari

## Melanoma: livelli di Clark

---

- **Livello I:** la lesione coinvolge solo l'epidermide (tumore in situ)
- **Livello II:** invasione del derma papillare ma non raggiunge l'interfaccia papillare-reticolare
- **Livello III:** l'invasione si espande nel derma papillare ma non penetra il derma reticolare
- **Livello IV:** invasione del derma reticolare ma non dei tessuti sottocutanei
- **Livello V:** invasione dei tessuti sottocutanei

# Situazioni particolari

## Il linfoma di Hodgkin

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>Stadio I</b>   | Coinvolgimento di una sola regione linfatica (I); coinvolgimento limitato di un singolo organo o sito extralinfatico (IE)  |
| <b>Stadio II</b>  | Coinvolgimento di due o più regioni linfatiche dallo stesso lato del diaframma (II), oppure interessamento localizzato di un solo organo o sito extralinfatico assieme all'interessamento di una o più sedi linfatiche dallo stesso lato del diaframma (IIE) |
| <b>Stadio III</b> | Impegno di più regioni linfatiche sopra e sotto il diaframma (III), che può essere accompagnato da interessamento localizzato di un organo o sito extralinfatico (IIIE), o della milza (IIIS) o di entrambi (IIIES)  |
| <b>Stadio IV</b>  | Coinvolgimento diffuso o disseminato di uno o più organi o siti extralinfatici con o senza coinvolgimento di sedi linfatiche. Gli organi interessati sono indicati con un simbolo: H (fegato), L (polmoni), M (midollo), P (pleura), O (ossa), D (cute)      |

# Linfoma di Hodgkin

## Classificazione A e B (sintomi)

---

- Ogni stadio è sottoclassificato come A o B in presenza o assenza di sintomi generali ben definiti, che sono:
  - inspiegabile calo ponderale superiore al 10% negli ultimi sei mesi
  - Inspiegabile rialzo febbrile con temperatura superiore a 38°C
  - sudorazioni notturne

# Linfoma di Hodgkin

## Stadi patologici (pS)

---

- La definizione dei quattro stadi segue i medesimi criteri usati per gli stadi clinici ma con le informazioni ottenute per mezzo della laparotomia.
- La splenectomia, la biopsia dei linfonodi e del midollo osseo sono obbligatori per definire lo stadio patologico

# Il grado di differenziazione

---

- Il grado di differenziazione (grading) descrive quanto la neoplasia si discosta, nel suo aspetto istologico, dal tessuto normale da cui ha preso origine
- Si tratta quindi, sempre, di un'indicazione che può essere data solo da un esame istologico
- Si applica a tutti i tumori solidi

# Grading OMS

|         |  |
|---------|--|
| Grado 1 | Ben differenziato<br>Differenziato, Nos  |
| Grado 2 | Moderatamente differenziato<br>Mediamente differenziato<br>A differenziazione intermedia |
| Grado 3 | Scarsamente differenziato  |
| Grado 4 | Indifferenziato  |

---

Alla fine del 2009 è stata pubblicata la settima edizione della classificazione TNM, ora disponibile anche nella traduzione italiana

Le modifiche previste dalla settima edizione hanno effetto a partire dal

**primo gennaio 2010**

# I Registri Tumori e le variazioni della classificazione TNM

---

- La variazione della classificazione TNM implica, per i registri tumori, modifiche nelle procedure di registrazione dei casi e/o nei software di gestione.
- Le variazioni nei criteri di stadiazione hanno effetto sugli studi di *trend* e di confronto temporale.
- L'uso promiscuo di diverse versioni del sistema di classificazione determina errori e distorsioni interpretative.
- La tempestiva e condivisa introduzione del nuovo TNM nella pratica di stadiazione rappresenta la miglior garanzia contro tali distorsioni.
- Gli editors raccomandano agli utilizzatori, per evitare ambiguità, di indicare l'anno dell'edizione del TNM impiegata.
- I registri tumori, potrebbero/dovrebbero farsi promotori di questi comportamenti virtuosi.

# TNM-7 Principali Novità

---

- 9 nuove classificazioni
- 6 revisioni maggiori
- Eliminazione delle categorie Mx e pM0
- Introduzione di raggruppamenti di stadio anatomico e su base prognostica

# TNM-7 Nuove classificazioni

---

- Melanoma delle mucose del tratto aerodigestivo superiore
- Carcinomi gastroesofagei
- Tumori stromali gastrointestinali (GIST)
- Carcinomi dell'appendice
- Tumori neuroendocrini: stomaco, intestino, appendice, pancreas, polmone
- Colangiocarcinoma epatico
- Carcinoma a cellule di Merkel
- Sarcomi uterini
- Carcinoma cortico-surrenale

# TNM-7 Revisioni maggiori

---

- Esofago
- Stomaco
- Polmone
- Cute
- Vulva
- Prostata

# TNM-7 Eliminazione di Mx

---

- L'impiego di Mx può determinare l'esclusione dalla stadiazione
  - cMx è inappropriata perché la valutazione clinica delle metastasi può basarsi solo sull'esame fisico
  - pMx non esiste; pM0 non esiste (eccetto all'autopsia)

## RIMANGONO

- cM0 per i casi che non hanno clinicamente metastasi a distanza
- cM1 per i casi con metastasi a distanza clinicamente dimostrati
- pM1 per i casi con metastasi a distanza validate microscopicamente.
- Se un caso cM1 è biopsiato ed è negativo istologicamente, esso diventa cM0 e non pM0.

# TNM-7 Stadi e Gruppi prognostici

---

- Raggruppamento in stadi
  - Come di consueto si basano sull'estensione anatomica e sono composti esclusivamente sulle categorie T, N e M
- Gruppi Prognostici
  - Stadio più altri fattori prognostici, diversi da tumore a tumore

# Invasione perineurale

---

- Tra i descrittori opzionali è stata introdotta una nuova categoria: Pn (invasione perineurale)
- Pn X: Invasione perineurale non valutabile
- Pn 0: Assenza di invasione perineurale
- Pn 1: Invasione perineurale

# Depositi tumorali satelliti

---

- I depositi tumorali satelliti, ossia aggregati o noduli macro/microscopici nell'area di drenaggio linfatico di un carcinoma primitivo, senza evidenza istologica di tessuto linfonodale nel nodulo, possono rappresentare una diffusione discontinua, un'invasione venosa (V1/2) o un linfonodo completamente sostituito.
- Se il nodulo è ritenuto dall'anatomopatologo un linfonodo completamente sostituito dovrebbe essere registrato come linfonodo positivo e conteggiato separatamente.

# TNM-7 Melanoma delle mucose delle vie aerodigestive superiori

## (Nuova sede)

- T3 Epitelio, sottomucosa (neoplasia delle mucose)
- T4 A Tessuti molli profondi, cartilagine, osso o cute sovrastante
- T4 B Encefalo, dura madre, base cranica, nervi cranici inferiori (IX, X, XI, XII), spazio masticatorio, carotide, spazio prevertebrale, strutture mediastiniche
- STADIO III T3 N0
- STADIO IV A T4 A N0  
T3 T4A N1
- STADIO IV B T4 B ogni N
- STADIO IV C ogni T ogni N  
M1

I melanomi delle mucose sono tumori aggressivi, quindi T1 e T2 e gli stadi I e II sono stati omessi

# TNM-7 Esofago e giunzione gastroesofagea

---

- Sono differenziati per *istotipo* (squamoso/ghiandolare), per *localizzazione* (prossimale/distale per le forme squamose) e per *grado* di differenziazione.
- I nuovi criteri di classificazione dei linfonodi loco-regionali, includono il numero dei linfonodi metastatici.
- E' abolita la distinzione tra M1 e M2 delle metastasi a distanza.

# TNM-7 Tumori della giunzione esofago-gastrica

---

- Un tumore il cui epicentro sia situato entro 5 cm dalla giunzione esofago-gastrica e che si estenda anche all'esofago è classificato e stadiato come i tumori **esofagei**
- I tumori con epicentro nello stomaco e quelli con epicentro a più di 5 cm dalla giunzione esofago-gastrica e quelli entro 5 cm dalla giunzione esofago-gastrica senza estensione nell'esofago sono classificati e stadiati come i tumori **gastrici**

# TNM-7 Esofago

- T is carcinoma in situ /  
**displasia di alto grado**
- T 1 lamina propria o  
sottomucosa
  - **T1a lamina propria o  
muscularis mucosae**
  - **T1b sottomucosa**
- T2 muscolare propria
- T3 Avventizia
- T4 strutture adiacenti
  - **T4a pleura, pericardio,  
diaframma**
  - **T4b altre strutture  
adiacenti come aorta,  
corpi vertebrali, trachea**
- N0 assenza di metastasi nei  
linfonodi regionali
- **N1 metastasi in 1-2 linfonodi  
regionali**
- **N2 metastasi in 3-6 linfonodi  
regionali**
- **N3 metastasi in 7 o più linfonodi  
regionali**
- M metastasi a distanza
  - **M1 presenza di metastasi a  
distanza**

# TNM-7 Esofago

## Gruppi prognostici

### Carcinoma squamocellulare

|                   | T         | N         | M | Grado     | Localizzazione   |
|-------------------|-----------|-----------|---|-----------|------------------|
| <b>Gruppo 0</b>   | Tis       | 0         | 0 | 1         | Qualsiasi        |
| <b>Gruppo 1A</b>  | 1         | 0         | 0 | 1,X       | Qualsiasi        |
| <b>Gruppo 1B</b>  | 1         | 0         | 0 | 2,3       | Qualsiasi        |
|                   | 2,3       | 0         | 0 | 1,X       | Inferiore, X     |
| <b>Gruppo 2 A</b> | 2,3       | 0         | 0 | 1,X       | Superiore, medio |
|                   | 2,3       | 0         | 0 | 2,3       | Inferiore, X     |
| <b>Gruppo 2 B</b> | 2,3       | 0         | 0 | 2,3       | Superiore, medio |
|                   | 1,2       | 1         | 0 | Qualsiasi | Qualsiasi        |
| <b>Gruppo 3 A</b> | 1,2       | 2         | 0 | Qualsiasi | Qualsiasi        |
|                   | 3         | 1         | 0 | Qualsiasi | Qualsiasi        |
|                   | 4a        | 0         | 0 | Qualsiasi | Qualsiasi        |
| <b>Gruppo 3 B</b> | 3         | 2         | 0 | Qualsiasi | Qualsiasi        |
| <b>Gruppo 3 C</b> | 4a        | 1,2       | 0 | Qualsiasi | Qualsiasi        |
|                   | 4 b       | Qualsiasi | 0 | Qualsiasi | Qualsiasi        |
|                   | Qualsiasi | 3         | 0 | Qualsiasi | Qualsiasi        |
| <b>Gruppo 4</b>   | Qualsiasi | Qualsiasi | 1 | Qualsiasi | Qualsiasi        |

# TNM-7 Esofago

## Gruppi prognostici

### Adenocarcinoma

|                   | <b>T</b>  | <b>N</b>  | <b>M</b> | <b>Grado</b> |
|-------------------|-----------|-----------|----------|--------------|
| <b>Gruppo 0</b>   | Tis       | 0         | 0        | 1            |
| <b>Gruppo 1A</b>  | 1         | 0         | 0        | 0            |
| <b>Gruppo 1B</b>  | 1         | 0         | 0        | 3            |
|                   | 2         | 0         | 0        | 1,2,X        |
| <b>Gruppo 2 A</b> | 2         | 0         | 0        | 3            |
| <b>Gruppo 2 B</b> | 3         | 0         | 0        | Qualsiasi    |
|                   | 1,2       | 1         | 0        | Qualsiasi    |
| <b>Gruppo 3 A</b> | 1,2       | 2         | 0        | Qualsiasi    |
|                   | 3         | 1         | 0        | Qualsiasi    |
|                   | 4a        | 0         | 0        | Qualsiasi    |
| <b>Gruppo 3 B</b> | 3         | 2         | 0        | Qualsiasi    |
| <b>Gruppo 3 C</b> | 4a        | 1,2       | 0        | Qualsiasi    |
|                   | 4 b       | Qualsiasi | 0        | Qualsiasi    |
|                   | Qualsiasi | 3         | 0        | Qualsiasi    |
| <b>Gruppo 4</b>   | Qualsiasi | Qualsiasi | 1        | Qualsiasi    |

# TNM-7 Stomaco

---

- Il parametro T è stato modificato per una maggiore uniformità rispetto ad esofago e intestino.
- Per quanto riguarda la categoria N c'è un nuovo criterio numerico per i linfonodi positivi.
- *La positività dell'esame citologico peritoneale è ora sufficiente per la definizione di M1.*
- Il raggruppamento finale in stadi è cambiato in conseguenza delle modifiche di T, N e M.

# TNM-7 Stomaco

- T 1 lamina propria, sottomucosa
  - T1 a lamina propria
  - T1 b sottomucosa
- T2 muscolare propria
- T3 sottosierosa (era T2b)
- T4 perforazione della sierosa, strutture adiacenti
  - T4 a perforazione della sierosa
  - T4 b strutture adiacenti

- N1 1-2 linfonodi
- N 2 3-6 linfonodi
- N 3 a 7-15 linfonodi
- N 3 b 16 o più linfonodi

|                |        |        |
|----------------|--------|--------|
| ■ Stadio I A   | T1     | N0     |
| ■ Stadio I B   | T2     | N0     |
|                | T1     | N1     |
| ■ Stadio II A  | T3     | N0     |
|                | T2     | N1     |
|                | T1     | N2     |
| ■ Stadio II B  | T4a    | N0     |
|                | T3     | N1     |
|                | T2     | N2     |
|                | T1     | N3     |
| ■ Stadio III A | T4a    | N1     |
|                | T3     | N2     |
|                | T2     | N3     |
| ■ Stadio III B | T4b    | N0, N1 |
|                | T4a    | N2     |
|                | T3     | N3     |
| ■ Stadio III C | T4a    | N3     |
|                | T4B    | N2,N3  |
| ■ Stadio IV    | ogni T | ogni N |
|                | M1     |        |

# TNM-7 GIST

(Nuovo capitolo)

Tutte le sedi:

- T1  $\leq$  2 cm
- T2 > 2-5 cm
- T3 > 5-10 cm
- T4 >10 cm
  
- NX linfonodi regionali non valutabili
- N0 assenza di metastasi linfonodali
- N1 presenza di metastasi linfonodali

Fattori prognostici: sede, dimensioni, **indice mitotico**

- Indice mitotico basso  $\leq$  5 per 50 HPF
- Indice mitotico alto > 5 per 50 HPF

# TNM-7 GIST

## Raggruppamento in stadi

### STOMACO

| Stadio | T           | N         | M        | Indice mitotico |
|--------|-------------|-----------|----------|-----------------|
| IA     | T1,T2       | N0        | M0       | BASSO           |
| IB     | T3          | N0        | M0       | BASSO           |
| II     | T1,T2<br>T4 | N0<br>N0  | M0<br>M0 | ALTO<br>BASSO   |
| IIIA   | T3          | N0        | M0       | ALTO            |
| III B  | T4          | N0        | M0       | ALTO            |
| IV     | QUALSIASI   | N1        | M0       | QUALSIASI       |
|        | QUALSIASI   | QUALSIASI | M1       | QUALSIASI       |

### INTESTINO TENUE

| Stadio | T         | N         | M  | Indice mitotico |
|--------|-----------|-----------|----|-----------------|
| I      | T1,T2     | N0        | M0 | BASSO           |
| II     | T3        | N0        | M0 | BASSO           |
| IIIA   | T1        | N0        | M0 | ALTO            |
|        | T4        | N0        | M0 | BASSO           |
| III B  | T2,T3,T4  | N0        | M0 | ALTO            |
| IV     | QUALSIASI | N1        | M0 | QUALSIASI       |
|        | QUALSIASI | QUALSIASI | M1 | QUALSIASI       |

# TNM-7 Carcinoidi e tumori neuroendocrini

(Nuovo capitolo)

- Nel 2000 questi tumori sono stati classificati in un unico capitolo dalla WHO sulla base delle loro analogie, con criteri basati su dimensione, attività proliferativa, localizzazione, differenziazione e produzione di ormoni.
- La classificazione si applica ai carcinoidi e ai tumori neuroendocrini ***ben differenziati*** del tratto gastrointestinale
- I carcinomi neuroendocrini di alto grado dell'apparato gastrointestinale sono esclusi e vanno classificati come i carcinomi delle rispettive sedi
- I carcinomi neuroendocrini del pancreas e del polmone vanno classificati come i carcinomi delle stesse sedi
- Il carcinoma a cellule di Merkel della cute è classificato separatamente

# TNM-7 TUMORI NEUROENDOCRINI

(Nuovo capitolo)

| Appendice |   |
|-----------|---|
| T1        | ≤ 2 cm  |
| T2        | > 2-4 cm; ceco                                  |
| T3        | < 4 cm; ileo                                    |
| T4        | Perfora il peritoneo o altri organi o strutture |

  

| Intestino Tenue |  |
|-----------------|--|
| T1              | Lamina propria/sottomucosa e ≤ 1 cm  |
| T2              | Muscolare propria o >1 cm  |
| T3              | Digiunale, ileale: sottosierosa<br>Ampollare, duodenale: pancreas o retroperitoneo |
| T4              | Perfora la sierosa o altre strutture   |

| Stomaco |                                      |
|---------|--------------------------------------|
| Tis     | <0,5 mm confinato alla mucosa        |
| T1      | Lamina propria/sottomucosa e ≤ 1 cm  |
| T2      | Muscolare propria o >1 cm            |
| T3      | sottosierosa                         |
| T4      | Perfora la sierosa o altre strutture |

  

| Colon |   |
|-------|---|
| T1    | Lamina propria/sottomucosa e ≤ 2 cm<br>T1 a ≤ 1 cm<br>T1 b 1-2 cm |
| T2    | Muscolare propria o >2 cm   |
| T3    | Sottosierosa o tessuto pericoloretale                             |
| T4    | Perfora la sierosa o altre strutture                              |

# TNM-7 TUMORI NEUROENDOCRINI

## STADI

| Appendice  |                   |                   | Altre sedi digerente  |                   |                   |
|------------|-------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Stadio I   | T1                | N0                | Stadio I              | T1                | N0                |
| Stadio II  | T2, T3            | N0                | Stadio IIA<br>II B    | T2<br>T3          | N0<br>N0          |
| Stadio III | T4<br>QUALSIASI T | N0<br>N1          | Stadio III A<br>III B | T4<br>QUALSIASI T | N0<br>N1          |
| StadioIV   | QUALSIASI T       | QUALSIASI N<br>M1 | Stadio IV             | QUALSIASI T       | QUALSIASI N<br>M1 |

# TNM-7 APPENDICE

## (Nuova sede)

---

- I carcinomi dell'appendice sono stati separati da quelli del grosso intestino.
- Vengono distinte la **forma mucinosa** (in cui il **grading** assume particolare importanza) **dalla non mucinosa**.
- La categoria T4 è stata divisa in T4a-b come nel colon
- La categoria M è stata divisa in M1a (pseudomixoma del peritoneo) dalla M1b (metastasi non peritoneali).
- Queste neoplasie, diversamente a quanto ora stabilito per il colon, conservano la classificazione N e conseguentemente anche i criteri di stadio III, rispetto alla VI edizione.
- Novità anche per i *carcinoidi dell'appendice*, precedentemente non classificati dal sistema TNM, che sono stati separati sia dai carcinomi appendicolari, che dagli altri tumori neuroendocrini gastrointestinali.

# TNM-7 APPENDICE - CARCINOMA

## (Nuova sede)

|      |  |
|------|--|
| T1   | Sottomucosa  |
| T2   | Muscolare propria  |
| T3   | Sottosierosa o mesoappendice   |
| T4 a | Perforazione peritoneo viscerale, tumore peritoneale mucinoso nel quadrante inferiore destro |
| T4 B | Altri organi o strutture   |
|      |  |
| N1   | ≤ 3 linfonodi regionali  |
| N2   | > 3 linfonodi regionali  |
|      |  |
| M1 a | Metastasi intraperitoneale oltre il quadrante inferiore destro                               |
| M1 b | Metastasi extraperitoneale   |

|    |                             |                         |
|----|-----------------------------|-------------------------|
| Gx | Non valutabile              |                         |
| G1 | Ben differenziato           | Mucinoso di basso grado |
| G2 | Moderatamente differenziato | Mucinoso di alto grado  |
| G3 | Scarsamente differenziato   | Mucinoso di alto grado  |
| G4 | Indifferenziato             |                         |

## TNM-7 APPENDICE - CARCINOMA RAGGRUPPAMENTO IN STADI

|              |                            |              |            |                       |
|--------------|----------------------------|--------------|------------|-----------------------|
| STADIO 0     | T is                       | N0           | M0         |                       |
| STADIO I     | T1, T2                     | N0           | M0         |                       |
| STADIO II A  | T3                         | N0           | M0         |                       |
| STADIO II B  | T4a                        | N0           | M0         |                       |
| STADIO II C  | T4 b                       | N0           | M0         |                       |
| STADIO III A | T1, T2                     | N1           | M0         |                       |
| STADIO III B | T3, T4                     | N1           | M0         |                       |
| STADIO III C | Qualsiasi T                | N2           | M0         |                       |
| STADIO IV A  | Qualsiasi T                | N0           | M1a        | G1                    |
| STADIO IV B  | Qualsiasi T<br>Qualsiasi T | N0<br>N1, N2 | M1a<br>M1a | G2, G3<br>Qualsiasi G |
| STADIO IV C  | Qualsiasi T                | Qualsiasi N  | M1 b       | Qualsiasi G           |

# TNM-7 COLON E RETTO

---

- C'è stata un'espansione delle categorie T (T4a-b), N (N1a-b-c, N2a-b) e M (M1a-b).
- La categoria pN1c è assegnata in presenza di *depositi tumorali satelliti* (da discriminare rispetto ai linfonodi completamente sostituiti da cellule metastatiche) nella sottosierosa o nei tessuti molli pericolici, in assenza di metastasi linfonodali.
- Da ciò risulta un nuovo raggruppamento per stadio.

# TNM-7 COLON E RETTO

|     |  |
|-----|--|
| T4  | Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale |
| T4a | Perfora il peritoneo viscerale   |
| T4b | invade direttamente altri organi o strutture   |
| M1  | Metastasi a distanza   |
| M1a | Un organo  |
| M b | Più di un organo o peritoneo   |

|      |  |
|------|--|
| N1   | Metastasi in 1-3 linfonodi regionali   |
| N1 a | 1 linfonodo  |
| N1b  | 2-3 linfonodi  |
| N1 c | Tumori satelliti nella sottosierosa <i>senza</i> metastasi nei linfonodi regionali |
| N2   | Metastasi in 4 o più linfonodi regionali   |
| N2 a | 4-6 linfonodi  |
| N2 b | 7 p più linfonodi  |

# TNM-7 COLON E RETTO

## STADI

|              |          |        |      |
|--------------|----------|--------|------|
| STADIO 0     | T is     | N0     | M0   |
| STADIO I     | T1, T2   | N0     | M0   |
| STADIO II    | T3,T4    | N0     | M0   |
| STADIO II A  | T3       | N0     | M0   |
| STADIO II B  | T4 a     | N0     | M0   |
| STADIO II C  | T4 b     | N0     | M0   |
| STADIO III   | Ogni T   | N1-2   | M0   |
| STADIO III A | T1, T2   | N1     | M0   |
|              | T1       | N2 a   | M0   |
| STADIO III B | T3, T4 a | N1     | M0   |
|              | T2,T3    | N2 a   | M0   |
|              | T1,T2    | N2 b   | M0   |
| STADIO III C | T4 a     | N2 a   | M0   |
|              | T3, T4 a | N2 b   | M0   |
|              | T4B      | N1-2   | M0   |
| STADIO IV    | Ogni T   | Ogni N | M1   |
| STADIO IV A  | Ogni T   | Ogni N | M1 a |
| STADIO IV B  | Ogni T   | Ogni N | M1 B |

# TNM-7 DOTTI BILIARI INTRAEPATICI

## (Nuova sede)

---

- Sono stati ***separati sia dal carcinoma epatocellulare, sia dai tumori maligni dei dotti biliari extraepatici.***
- Il parametro T è basato su tre fattori prognostici maggiori: numero di localizzazioni tumorali, invasione vascolare, estensione extraepatica.
- N ed M sono articolati sulla semplice assenza/presenza di metastasi.
- In quest'ambito devono essere comprese e classificate anche le rare forme combinate colangiocarcinoma/carcinoma epatocellulare.

# TNM-7 DOTTI BILIARI EXTRAEPATICI (Nuova sede)

## PERIILARI (T. DI KLATSKIN)

|     |  |
|-----|--|
| T1  | Parete duttale   |
| T2a | Oltre la parete duttale                                |
| T2b | Parenchima epatico adiacente                           |
| T3  | Rami monolaterali v.porta o a.epatica                  |
| T4  | Tronco principale v.porta o rami bilaterali a. epatica |
| N1  | Linfonodi regionali                                    |

|              |        |        |    |
|--------------|--------|--------|----|
| STADIO I     | T1     | N0     | M0 |
| STADIO II    | T2a-b  | N0     | M0 |
| STADIO III A | T3     | N0     | M0 |
| STADIO III B | T1-3   | N1     | M0 |
| STADIO IV A  | T4     | ogni N | M0 |
| STADIO IV B  | ogni T | ogni N | M1 |

## DISTALI

|     |  |
|-----|--|
| T1  | Parete duttale                                 |
| T2a | Oltre la parete duttale                        |
| T3  | colecisti, pancreas, duodeno, organi adiacenti |
| T4  | asse celiaco o a. mesenterica superiore        |
| N1  | Linfonodi regionali                            |

|            |        |        |    |
|------------|--------|--------|----|
| STADIO IA  | T1     | N0     | M0 |
| STADIO I B | T2     | N0     | M0 |
| STADIO IIA | T3     | N0     | M0 |
| STADIO IIB | T1-3   | N1     | M0 |
| STADIO III | T4     | N1     | M0 |
| STADIO IV  | ogni T | ogni N | M1 |

# TNM-7 POLMONE

---

- La classificazione comprende le forme *small cell*, *non small cell* e i carcinoidi.
- I cambiamenti rispetto alla edizione precedente sono stati concordati con l'*International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Project*.
- Sono state ridefinite le categoria T ed M
  - sottoclassificazione T1a-b, T2a-b
  - ridefinizione di T2-T3-T4
  - riclassificazione dei noduli neoplastici multipli da M1 a T4
  - sottoclassificazione M1a-b
  - riclassificazione delle diffusionsi pleuriche e pericardiche da T4 a M1a e dei noduli tumorali nel polmone controlaterale ad M1a
- Ne deriva un diverso criterio di assegnazione degli stadi.

# TNM-7 POLMONE

|     |  |
|-----|--|
| T1  | ≤3 cm  |
| T1a | ≤ 2 cm   |
| T1b | >2 cm, ≤ 3 cm  |
| T2  | Bronco principale ≤ 2cm dalla carena, invasione della pleura viscerale, parziale atelettasia   |
| T2a | >3cm, ≤ 5cm  |
| T2B | > 5 cm, ≤ 7 cm   |
| T3  | > 7 cm; parete toracica, diaframma, pericardio, pleura mediastinica, bronco principale < 2 cm dalla carena, atelettasia completa; <b>uno o più noduli separati nello stesso lobo</b> |
| T4  | Mediastino, cuore, grossi vasi, carena, trachea, esofago, corpi vertebrali, <b>uno o più noduli separati in un lobo omolaterale diverso</b>  |
| N1  | Peribronchiali omolaterali, ilari omolaterali  |
| N2  | Mediastinici omolaterali; sottocarenali omolaterali  |
| N3  | Mediastinici i ilari controlaterali, scalenici o sovraclavearei  |
| M1  | Metastasi a distanza   |
| M1a | uno o più noduli separati in un lobo controlaterale; noduli pleurici o <b>versamento maligno pleurico o pericardico (era T4)</b>   |
| M1b | Metastasi a distanza   |

## TNM-7 POLMONE: stadi

|                    |                |        |    |
|--------------------|----------------|--------|----|
| STADIO 0           | Tis            | N0     | M0 |
| STADIO IA          | T1 a,b         | N0     | M0 |
| <b>STADIO I B</b>  | T2 a           | N0     | M0 |
| <b>STADIO II A</b> | T2 b           | N0     | M0 |
|                    | T1 a,b         | N1     | M0 |
|                    | T2 a           | N1     | M0 |
| <b>STADIO II B</b> | T2 b           | N1     | M0 |
|                    | T3             | N0     | M0 |
| STADIO III A       | T1 a,b; T2 a,b | N2     | M0 |
|                    | T3             | N1, N2 | M0 |
|                    | <b>T4</b>      | N0, N1 | M0 |
| STADIO III B       | <b>T4</b>      | N2     | M0 |
|                    | Ogni T         | N3     | M0 |
| STADIO IV          | Ogni T         | Ogni N | M1 |

# TNM-7 CUTE

---

- Per i carcinomi sono stati ridisegnati i criteri della categoria T e della categoria N, con inclusione dei criteri di dimensione e numero dei linfonodi metastatici.
- Per la prima volta sono contemplate **caratteristiche di “alto rischio”** della lesione, sulla base dei più promettenti parametri prognostici *evidence-based*. Per l’AJCC in particolare, il grading elevato gioca ora un ruolo critico per l’assegnazione dello stadio
- Nel melanoma cutaneo pT1 la presenza di 1 o più mitosi per mm<sup>2</sup> determina il passaggio da pT1a a pT1b.
- Il Carcinoma a cellule di Merkel viene separato dai restanti carcinomi cutanei, in considerazione della sua spesso più marcata aggressività e tendenza alla disseminazione (per rapidità ed estensione). Ne deriva un maggior dettaglio sulle metastasi ai linfonodi locoregionali (micro/macro) e a distanza (cute, sottocute, linfonodi non regionali vs polmone vs altre sedi viscerali).

# TNM-7 CUTE: Carcinomi

|    |                                 |
|----|---------------------------------|
| T1 | ≤ 2 cm                          |
| T2 | > 2 cm                          |
| T3 | Strutture profonde              |
| T4 | Base cranica, scheletro assiale |
| N1 | Singolo, ≤ 3 cm                 |
| N2 | singolo, >3 cm, ≤ 6 cm ;        |
|    | Multipli, ≤ 6 cm                |
| N3 | > 6 cm                          |

|            |          |        |    |
|------------|----------|--------|----|
| STADIO I*  | T1       | N0     | M0 |
| STADIO II  | T2       | N0     | M0 |
| STADIO III | T3       | N0     | M0 |
|            | T1,T2,T3 | N1     | M0 |
| STADIO IV  | T1,T2,T3 | N2,N3  | M0 |
|            | T4       | ogni N | M0 |
|            | Ogni T   | ogni N | M1 |

L'AJCC considera i tumori di stadio I con più di un fattore di rischio come stadio II

# TNM-7 CUTE: Carcinomi

## FATTORI DI ALTO RISCHIO (AJCC)

---

- Profondità/invasione
  - Spessore > 4mm
  - Livello IV di Clark
  - Invasione perineurale
  - Invasione perivascolare
- Localizzazione anatomica
  - Sede primitiva: orecchio
  - Sede primitiva: labbro non glabro
- Differenziazione
  - Scarsamente differenziato
  - Indifferenziato

# TNM-7 CUTE

## Carcinoma a cellule di Merkel

### (Nuova sede)

|      |   |
|------|---|
| T1   | ≤ 2 cm                                    |
| T2   | >2-5 cm                                   |
| T3   | > 5 cm                                    |
| T4   | Strutture profonde                        |
|      |   |
| N1   | Linfonodi regionali                       |
| N1 a | microscopica                              |
| N1b  | macroscopica                              |
| N2   | metastasi in transito                     |
|      |   |
| M1   | Metastasi a distanza                      |
| M1a  | Cute, sottocute o linfonodi non regionali |
| M1b  | Polmone                                   |
| M1c  | Altre sedi                                |

|             |        |         |    |
|-------------|--------|---------|----|
| STADIO I    | T1     | N0      | M0 |
| STADIO IA   | T1     | pN0     | M0 |
| STADIO IB   | T1     | cN0     | M0 |
| STADIO IIA  | T2,T3  | pN0     | M0 |
| STADIO IIB  | T2,T3  | cN0     | M0 |
| STADIO IIC  | T4     | N0      | M0 |
| STADIO IIIA | Ogni T | N1A     | M0 |
| STADIO IIIB | Ogni T | N1B, N2 | M0 |
| STADIO IV   | Ogni T | ogni N  | M1 |

# TNM-7 VULVA

Come per l'utero si fa riferimento ai nuovi criteri di stadiazione FIGO 2008

|      |  |
|------|--|
| T1   | confinato a vulva/perineo  |
| T1a  | ≤ 2 cm con invasione stromale ≤ 1,0 mm   |
| T1b  | > 2 cm o con invasione stromale > 1,0 mm   |
| T2   | uretra inferiore, vagina inferiore, ano  |
| T3   | uretra superiore, vagina superiore, mucosa vescicale o rettale, fisso all'osso pelvico |
| N1 a | 1-2 linfonodi < 5 mm   |
| N1b  | 1 linfonodo ≤ 5 mm   |
| N2a  | 3 o più linfonodi < 5 mm   |
| N2b  | 1-2 linfonodi ≤ 5 mm   |
| N2 c | diffusione extracapsulare  |
| N3   | fisso  |
| M1   | Metastasi a distanza   |

|              |        |          |    |
|--------------|--------|----------|----|
| STADIO 0 *   | Tis    | N0       | M0 |
| STADIO I     | T1     | N0       | M0 |
| STADIO IA    | T1 a   | N0       | M0 |
| STADIO I B   | T1B    | N0       | M0 |
| STADIO II    | T2     | N0       | M0 |
| STADIO III A | T1; T2 | N1a, N1b | M0 |
| STADIO III B | T1; T2 | N2a, N2b | M0 |
| STADIO IIIC  | T1; T2 | N2c      | M0 |
| STADIO IV A  | T1,T2  | N3       | M0 |
|              | T3     | Ogni N   | M0 |
| STADIO IV    | Ogni T | Ogni N   | M1 |

**FIGO non prevede più lo stadio 0**

## TNM-7 SARCOMI UTERINI (NUOVA SEDE)

### Leiomiosarcoma, sarcoma stromale endometriale, adenosarcoma

*E' escluso il carcinosarcoma, che segue le regole del carcinoma*

#### Leiomiosarcoma/sarcoma stromale endometrio

| TMN | FIGO |                            |
|-----|------|----------------------------|
| T1  | I    | Limitato all'utero         |
| T1a | IA   | ≤ 5 cm                     |
| T1b | IB   | > 5 cm                     |
| T2  | II   | Oltre l'utero, nella pelvi |
| T2a | IIA  | Annessi                    |
| T2b | IIB  | Altri tessuti pelvici      |
| T3  | III  | Tessuti addominali         |
| T3a | IIIA | una sede                   |
| T3b | IIIB | > di una sede              |
| N1  | IIIC | Linfonodi regionali        |
| T4  | IVA  | Mucosa vescicale o rettale |
| M1  | IVB  | Metastasi a distanza       |

#### Adenosarcoma

| TMN | FIGO |                            |
|-----|------|----------------------------|
| T1  | I    | Limitato all'utero         |
| T1a | IA   | endometrio/endocervice     |
| T1b | IB   | < metà miometrio           |
| T1c | IC   | > metà miometrio           |
| T2  | II   | Oltre l'utero, nella pelvi |
| T2a | IIA  | Annessi                    |
| T2b | IIB  | Altri tessuti pelvici      |
| T3  | III  | Tessuti addominali         |
| T3a | IIIA | una sede                   |
| T3b | IIIB | > di una sede              |
| N1  | IIIC | Linfonodi regionali        |
| T4  | IVA  | Mucosa vescicale o rettale |
| M1  | IVB  | Metastasi a distanza       |

# TNM-7 PROSTATA

---

- Riclassificazione dell'invasione microscopica del collo vescicale (da T4 a T3)
- Definizione di gruppi prognostici sulla base anche dello Score di Gleason e del livello di PSA preoperatorio.

# TNM-7 PROSTATA

|     |   |
|-----|---|
| T1  | Non palpabile né visibile               |
| T1a | ≤ 5 cm                                  |
| T1b | > 5 cm                                  |
| T1c | Agobiopsia                              |
| T2  | All'interno della prostata              |
| T2a | ≤ metà di un lobo                       |
| T2b | > metà di un lobo                       |
| T3  | oltre la capsula prostatica             |
| T3a | extracapsulare                          |
| T3b | vescicola/e seminale/i                  |
| T4  | Adeso o infiltrante strutture adiacenti |
| N1  | Linfonodo/i regionale/i                 |
| M1  | Linfonodo/i non regionale/i             |
| M2  | Osso/a                                  |
| M3  | Altra/e sede/i                          |

|            |          |        |    |
|------------|----------|--------|----|
| STADIO I   | T1, T2a  | N0     | M0 |
| STADIO II  | T2b, T2c | N0     | M0 |
| STADIO III | T3       | N0     | M0 |
| STADIO IV  | T4       | N0     | M0 |
| .          | Ogni T   | N1     | M0 |
| .          | Ogni T   | ogni N | M1 |

# TNM-7 PROSTATA

## Gruppi prognostici

|             |         |        |    |             |              |
|-------------|---------|--------|----|-------------|--------------|
| Gruppo I    | T1 a-c  | N0     | M0 | PSA <10     | Gleason ≤ 6  |
| .           | T2 a    | N0     | M0 | PSA <10     | Gleason ≤ 6  |
| Gruppo II A | T1 a-c  | N0     | M0 | PSA <20     | Gleason 7    |
| .           | T1 a-c  | N0     | M0 | PSA ≥10 <20 | Gleason 7    |
| .           | T2 a,b  | N0     | M0 | PSA <20     | Gleason ≤7   |
| Gruppo II B | T2 c    | N0     | M0 | ogni PSA    | ogni Gleason |
| .           | T1-2    | N0     | M0 | PSA ≥20     | ogni Gleason |
| .           | T1-2    | N0     | M0 | ogni PSA    | Gleason ≥ 8  |
| Gruppo III  | T 3 a,b | N0     | M0 | ogni PSA    | ogni Gleason |
| Gruppo IV   | T4      | N0     | M0 | ogni PSA    | ogni Gleason |
| .           | ogni T  | N1     | M0 | ogni PSA    | ogni Gleason |
| .           | ogni T  | ogni N | M1 | ogni PSA    | ogni Gleason |

# Carcinomi della corteccia surrenale

## (nuova sede)

|    |                                      |
|----|--------------------------------------|
| T1 | ≤ 5 cm, non invasione extrasurrenale |
| T2 | >5 cm, non invasione extrasurrenale  |
| T3 | invasione locale                     |
| T4 | organi adiacenti                     |
| N1 | linfonodi regionali                  |
| M1 | metastasi a distanza                 |

|            |        |        |    |
|------------|--------|--------|----|
| STADIO I   | T1     | N0     | M0 |
| STADIO II  | T2     | N0     | M0 |
| STADIO III | T1, T2 | N1     | M0 |
|            | T3     | N0     | M0 |
| STADIO IV  | T3     | N1     | M0 |
| .          | T4     | ogni N | M0 |
| .          | Ogni T | ogni N | M1 |

# PROSPETTIVE

---

- ***TNM Supplement 3rd ed.***
  - commentario per facilitare l'uso uniforme delle procedure di stadiazione
- ***TNM Atlas 3rd ed.***
  - guida illustrata per l'applicazione pratica
- ***Prognostic Factors in Cancer 3rd ed.***
  - esamina in dettaglio i fattori prognostici per le diverse neoplasie sulla base dei più recenti avanzamenti diagnostico-terapeutici.

# Conclusioni

---

- La definizione dello stadio è essenziale per interpretare i dati di sopravvivenza
- Per definirlo bisogna seguire le regole internazionali ed adeguarsi tempestivamente ai loro cambiamenti
- La raccolta delle informazioni necessarie alla definizione di stadio è fondamentale per i RT