

Κεφάλαιο 20

Σύστημα σταδιοποίησης TNM

Σ. Ευνόγαλος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα συστήματα σταδιοποίησης των κακοήθων νεοπλασιών είναι μέθοδοι αντικειμενικής εκτίμησης της έκτασης του όγκου σε δεδομένη στιγμή (κυρίως κατά την διάγνωση και πριν την θεραπεία). Είναι ουσιαστικής σημασίας στην καθημερινή άσκηση της Κλινικής Ογκολογίας και επειδή η ανατομική έκταση της νόσου είναι ο κυριότερος προγνωστικός παράγοντας όσον αφορά την επιβίωση στα περισσότερα είδη νεοπλασιών, τα περισσότερα συστήματα σταδιοποίησης είχαν και εξακολουθούν να έχουν σαν βάση τον παράγοντα αυτόν.

Ιστορικά η πρώτη διαδεδομένη προσπάθεια σταδιοποίησης αφορούσε τον καρκίνο του μαστού και έγινε από τον CF Steintal το 1905, το σύστημα του οποίου υπέστη αργότερα τροποποιήσεις και βελτιώσεις. Με την πάροδο του χρόνου και βάσει των κλινικών πληροφοριών αναπτύχθηκαν διάφορα συστήματα για διαφορετικά είδη νεοπλασμάτων, τα οποία έγιναν άλλα λιγότερο και άλλα περισσότερα αποδεκτά. Αυτό ήταν και το πρόβλημα στην εξαγωγή αποτελεσμάτων και ασφαλών συγκρίσεων μεταξύ των διαφορετικών θεραπευτικών αντιμετώπισεων. Στις αρχές της δεκαετίας του 1950 ο Pierre Denoix πρότεινε και ανέπτυξε το σύστημα σταδιοποίησης **TNM** (Tumor, Node, Metastasis).

ΦΙΛΟΣΟΦΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ TNM

Ένα κλινικά χρήσιμο σύστημα ταξινόμησης των νεοπλασματικών νόσων

πρέπει να περιλαμβάνει εκείνα τα χαρακτηριστικά του όγκου, που καθορίζουν την συμπεριφορά του. Το σύστημα TNM βασίζεται στην παραδοχή ότι νεοπλασμάτα κοινής ανατομικής και ιστολογικής προέλευσης παρουσιάζουν κοινά χαρακτηριστικά συμπεριφοράς και εξέλιξης.

Η αύξηση του όγκου της πρωτοπαθούς εστίας (T) συνοδεύεται από προσβολή των λεμφαδένων (N) και εμφάνιση μεταστάσεων (M). Η απλή αυτή σηματοποίηση της σταδιοποίησης, η οποία μπορεί να είναι και γενικά εφαρμόσιμη είναι ο στόχος του συστήματος TNM.

Τα τρία σημαντικά χαρακτηριστικά της εξέλιξης της νεοπλασματικής νόσου, δηλαδή το μέγεθος της πρωτοπαθούς εστίας (T), η εξάπλωση της νόσου στους λεμφαδένες (N) και η ύπαρξη μεταστάσεων (M), όπως αναδεικνύονται κατά την κλινική εξέταση και πριν οιαδήποτε θεραπευτική αντιμετώπιση, χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της ανατομικής έκτασης της νόσου. Η συγκεκριμένη έκταση της νόσου κατά το καθορισμένο χρονικό σημείο εκφράζει το στάδιο της νόσου.

Η προσβολή των λεμφαδένων και η ύπαρξη μεταστάσεων μπορεί να μην είναι αντιληπτά με μόνη την κλινική εξέταση. Έτσι επιβάλλεται να υπάρχει έλεγχος κατά την χειρουργική επέμβαση και προσεκτική ιστολογική εξέταση του χειρουργικά εξαιρέσιμου ιστού, ώστε να υπάρξουν σημαντικές επιπλέον πληροφορίες (T,N,M,) για την πρόγνωση του

συγκεκριμένου ασθενή, που δεν ήταν δυνατόν να υπάρχουν με μόνο την κλινική εξέταση και πριν την θεραπεία. Οι πληροφορίες αυτές, που προέρχονται από την χειρουργική επέμβαση καθορίζουν την χειρουργική σταδιοποίηση (pathological-pTNM) και καταγράφονται επιπλέον της κλινικής σταδιοποίησης. Και τα δύο είδη σταδιοποίησης χρησιμοποιούνται, η μεν κλινική για να καθορισθεί το είδος της αρχικής θεραπείας, η δε χειρουργική σταδιοποίηση για την εκτίμηση της πρόγνωσης του ασθενούς, τον καθορισμό της πιθανής συμπληρωματικής θεραπείας και την αναφορά των τελικών αποτελεσμάτων.

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις, έστω και αν δεν επιφέρουν ίαση, επηρεάζουν την πορεία και την φυσική ιστορία της νόσου. Παρ' ότι η νεοπλασματική νόσος στην υποτροπή μπορεί να εκτιμηθεί, όσον αφορά την έκταση της νόσου, με τα ίδια κριτήρια, που χρησιμοποιούνται και κατά την αρχική σταδιοποίηση, η σημασία των κριτηρίων αυτών δεν είναι παρόμοια. Για τούτο η επανασταδιοποίηση της υποτροπής της νόσου (restage-rTNM) αξιολογείται ξεχωριστά για την θεραπευτική αντιμετώπιση, την πρόγνωση και την αναφορά των τελικών αποτελεσμάτων.

Η σημασία των κριτηρίων για τον καθορισμό της ανατομικής έκτασης της νόσου για νεοπλάσματα από διαφορετικές ανατομικές θέσεις και διαφορετικού ιστολογικού τύπου διαφέρει. Για τούτο τα κριτήρια για T, N και M πρέπει να καθορίζονται για τις διάφορες ανατομικές θέσεις ώστε να μπορούν να διατηρούν την αξία τους και να χρησιμεύουν στις θεραπευτικές αποφάσεις. Για συγκεκριμένα όμως νεοπλάσματα, όπως η N.Hodgkin και τα λεμφώματα, είναι α-

ναγκαίος ο καθορισμός ενός διαφορετικού συστήματος σταδιοποίησης, που να ανταποκρίνεται στην φύση του νεοπλάσματος και να μπορεί να εκπληρώνει ανάλογες ανάγκες, όπως το TNM.

Οι συνδυασμοί των T, N και M μπορούν να χρησιμοποιηθούν, ώστε να χαρακτηρισθούν υποομάδες σταδιοποίησης, που καθορίζουν ομάδες με διαφορετική έκταση νόσου και διαφορετική πρόγνωση, ανάλογη και με το είδος του νεοπλάσματος. Ο σκοπός του καθορισμού αυτών των υποομάδων είναι η διευκόλυνση στην επιλογή θεραπευτικών αποφάσεων, ανταλλαγής πληροφοριών και καθορισμού της πρόγνωσης. Τελικά αναπτύσσεται ένας μηχανισμός, ώστε να συγκρίνονται ικανοποιητικά διαφορετικές θεραπείες σε ομάδες ασθενών παρόμοιας έκτασης νόσου.

Για τα περισσότερα νεοπλάσματα η σταδιοποίηση αφορά αποκλειστικά την ανατομική έκταση της νόσου, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις ο βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης (σαρκώματα) ή η ηλικία (θυρεοειδής) είναι παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση και λαμβάνονται υπ' όψιν στην θεραπευτική απόφαση. Μελλοντικά βιολογικοί παράγοντες ή γενετικές μεταλλάξεις πιθανόν να συμπεριλαμβάνονται στην σταδιοποίηση της νόσου. Προς το παρόν οι δείκτες αυτοί έχουν συμπληρωματικό ρόλο και δεν είναι αναγκαστικά στοιχεία της σταδιοποίησης.

Η εισαγωγή νέων τεχνολογιών και μεθόδων διάγνωσης και θεραπευτικών παρεμβάσεων απαιτούν τροποποίηση της ταξινόμησης και των σταδιοποιητικών συστημάτων. Η δυναμική αυτή διαδικασία επηρεάζει επίσης και το είδος της θεραπείας και τα αποτελέσματα. Για τον λόγο αυτό πρέπει να αναγνωρίζεται

η δυναμική του συστήματος TNM, που μπορεί να προσαρμόζεται στις νέες συνθήκες. Πάντως οιαδήποτε αλλαγή του συστήματος δημιουργεί δυσκολίες στην εκτίμηση των τελικών αποτελεσμάτων. Για τούτο η αλλαγή των σταδιοποιητικών συστημάτων θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή και να βασίζεται σε μεγάλης έκτασης μελέτες και να γίνεται σε χρονικά διαστήματα τέτοια, ώστε να έχουν παγιωθεί τα κλινικά δεδομένα.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ

Η πρακτική της ομαδοποίησης των ασθενών σε στάδια νόσου, ανάλογα με την έκταση της νόσου, βασίζεται στην παρατήρηση ότι η επιβίωση είναι καλύτερη σε αυτούς που η νόσος είναι περιορισμένη σε αντίθεση με εκείνους, των οποίων η νόσος έχει διασπαρεί. Συχνά χρησιμοποιούνται οι όροι «πρώιμη νόσος» και «τελική νόσος» για τους ασθενείς με αρχική και προχωρημένη νόσο αντίστοιχα, υπονοώντας ότι υπάρχει μία εξέλιξη σε σχέση με τον χρόνο. Στην πραγματικότητα το στάδιο της νόσου κατά την διάγνωση δεν αντανακλά μόνο τον ρυθμό ανάπτυξης της νόσου και την έκταση, αλλά σχετίζεται με τον τύπο του νεοπλασματος και την σχέση νόσου (όγκου) και ξενιστή.

Το στάδιο της νόσου χρησιμοποιείται για να αναλύονται και να συγκρίνονται ομάδες ασθενών με παρόμοιας έκτασης νόσο. Είναι αναγκαίο να υπάρχει συμφωνία στην καταγραφή σαφών πληροφοριών για την ανατομική έκταση της νόσου, διότι η ακριβής κλινική περιγραφή και η ιστολογική ταξινόμηση των κακοήθων νεοπλασμάτων εξυπηρετεί συγκεκριμένες σκοπιμότητες, όπως:

1. την επιλογή της αρχικής και συμπλη-

ρωματικής θεραπείας,

2. την εκτίμηση της πρόγνωσης,

3. την ανάλυση των αποτελεσμάτων της κάθε θεραπείας,

4. την διευκόλυνση ανταλλαγής πληροφοριών για την αποτελεσματικότητα διαφόρων θεραπειών, και

5. την συμβολή στην συνεχή έρευνα των κακοήθων νεοπλασμάτων.

Ο κύριος όμως σκοπός ενός σταδιοποιητικού συστήματος είναι η με σαφή τρόπο μεταφορά της κλινικής εμπειρίας στην αντιμετώπιση των ασθενών συγκεκριμένου σταδίου νόσου.

Υπάρχουν αρκετά και διαφορετικά συστήματα ταξινόμησης, όπως η κλινική και χειρουργική έκταση της νόσου, η διάρκεια των συμπτωμάτων και των κλινικών ευρημάτων, το φύλο και η ηλικία των ασθενών και ο ιστολογικός τύπος και ο βαθμός κακοήθειας. Όλα τα παραπάνω είναι μεταβλητές, που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την εξέλιξη αυτών των ασθενών.

Ο άμεσος στόχος του κλινικού είναι η εκτίμηση της πρόγνωσης του ασθενούς και η επιλογή της καταλληλότερης και αποτελεσματικότερης θεραπείας. Η απόφαση αυτή απαιτεί μία αντικειμενική εκτίμηση της ανατομικής έκτασης της νόσου.

Για να επιτευχθεί αυτό είναι απαραίτητο ένα σταδιοποιητικό σύστημα, που:

1. οι βασικές αρχές του να είναι εφαρμόσιμες σε όλες τις ανατομικές θέσεις, ανεξάρτητα του είδους της θεραπείας, και

2. να επιτρέπει η αρχική κλινική εκτίμηση της έκτασης της νόσου να συμπληρώνεται από τις πληροφορίες, που προέρχονται από την εγχείρηση, την ιστολογική εξέταση ή άλλες σταδιοποιητικές μεθόδους.

Το σύστημα TNM ικανοποιεί τις πα-

ραπάνω προϋποθέσεις.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ TNM

Το σύστημα TNM εκφράζει την ανατομική έκταση της νόσου και βασίζεται στον προσδιορισμό τριών συνιστωσών:

1. την έκταση του πρωτοπαθούς όγκου (T-Tumor)
2. την απουσία ή παρουσία λεμφαδενικής προσβολής και τον βαθμό προσβολής των περιοχικών λεμφαδένων (N-Nodes)
3. την απουσία ή παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (M-Metastasis).

Η χρήση των αριθμητικών προθεμάτων στους δείκτες TNM δείχνει την προϊούσα επέκταση της νόσου:

T0, T1, T2, T3, T4

N0, N1, N2, N3

M0, M1.

Στην πραγματικότητα η χρήση των συμβόλων είναι μία περιληπτική σημειογραφία, που περιγράφει την κλινική και χειρουργική έκταση ενός συγκεκριμένου νεοπλασματος. Οι παρακάτω κανόνες ισχύουν για όλες τις θέσεις:

1. Η σταδιοποίηση θα πρέπει να ολοκληρώνεται στο διάστημα πριν την πρώτη εγχείρηση μέχρι και τέσσερις μήνες μετά.
2. Όλες οι περιπτώσεις θα πρέπει να έχουν ιστολογική ταυτοποίηση και σταδιοποίηση. Σε σπάνιες περιπτώσεις που δεν υπάρχει ιστολογική ή κυτταρολογική επιβεβαίωση αρκεί η κλινική σταδιοποίηση, αλλά οι περιπτώσεις αυτές δεν θα πρέπει να αναλύονται μαζί με τους ασθενείς ανάλογου σταδίου.
3. Τέσσερις ταξινομήσεις περιγράφονται για κάθε θέση:

- Κλινική σταδιοποίηση που υποσημαίνεται σαν c(clinical)TNM,

- Χειρουργική σταδιοποίηση που υποσημαίνεται σαν p(athological)TNM,
- Σταδιοποίηση υποτροπής που υποσημαίνεται σαν r(etreatment)TNM, και
- Σταδιοποίηση νεκροψίας που υποσημαίνεται σαν a(utopsy)TNM.

Κλινική σταδιοποίηση: βασίζεται στα στοιχεία που προκύπτουν από τον σταδιακτικό έλεγχο πριν την αρχική θεραπεία. Η κλινική εκτίμηση χρησιμοποιεί τα δεδομένα που προέρχονται από την κλινική εξέταση, τις απεικονιστικές και ενδοσκοπικές εξετάσεις, την χειρουργική διαδικασία για βιοψία και την ίδια την βιοψία. Το κλινικό στάδιο καθορίζεται πριν οιαδήποτε ειδική αντινεοπλασματική θεραπεία και μεταβάλλεται βάσει νέων πληροφοριών που θα προκύψουν σε μεταγενέστερη φάση της νόσου. Η κλινική σταδιακτική τερματίζεται εάν υπάρξει απόφαση για μη ειδική αντιμετώπιση του ασθενούς. Το κλινικό στάδιο είναι ουσιαστικής σημασίας για την επιλογή της αρχικής θεραπείας.

Χειρουργική σταδιοποίηση: χρησιμοποιεί τα δεδομένα που καθορίζουν την κλινική σταδιοποίηση και συμπληρώνεται ή τροποποιείται βάσει των επιπλέον πληροφοριών που αποκτούνται κατά την εγχείρηση και την ιστολογική εξέταση. Η χειρουργική σταδιοποίηση παρέχει επιπλέον στοιχεία για την εκτίμηση της πρόγνωσης, αλλά και την ανάλυση των αποτελεσμάτων με σαφέστερη γνώση της πραγματικής έκτασης της νόσου.

Η ιστολογική εκτίμηση του μεγέθους του πρωτοπαθούς όγκου προϋποθέτει ικανοποιητική και επαρκή εξαίρεση αυτού, ώστε να μπορεί να εκτιμηθεί με βεβαιότητα η υψηλότερη κατηγορία T. Στην περίπτωση εξαίρεσης με πολλαπλές διατομές είναι σημαντικό να α-

θροίζονται οι διαστάσεις των μερικών εξαιρεθέντων τμημάτων και να υπολογίζεται το συνολικό μέγεθος.

Η πλήρης ιστολογική εκτίμηση των περιοχικών λεμφαδένων προϋποθέτει την εξαίρεση επαρκούς αριθμού λεμφαδένων, ώστε να εκτιμηθεί η υψηλότερη κατηγορία N.

Σε ορισμένα νεοπλάσματα θεωρείται επαρκής η εξαίρεση του «φρουρού λεμφαδένα». Σαν τέτοιος λεμφαδένας καθορίζεται αυτός, που πρώτος δέχεται την λεμφική παροχέτευση του πρωτοπαθούς όγκου. Εάν ανευρεθούν μεταστατικά κύτταρα υπάρχουν αυξημένες πιθανότητες και άλλοι λεμφαδένες να είναι προσβεβλημένοι. Εάν δεν υπάρχει μεταστατική νόσος στον φρουρό λεμφαδένα, η πιθανότητα προσβολής άλλων λεμφαδένων είναι εξαιρετικά μειωμένη. Σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν περισσότεροι του ενός φρουροί λεμφαδένες.

Εάν δεν διαπιστωθεί νόσος στους εξαιρεθέντες λεμφαδένες, αλλά ο αριθμός αυτών είναι μικρότερος του συνιστώμενου, η νόσος κατηγοριοποιείται σαν N0.

Μόνα καρκινικά κύτταρα ή ομάδες καρκινικών κυττάρων μεγέθους μικρότερου από 0.2 mm, που ανιχνεύονται με ανοσοϊστοχημικές ή μοριακές μεθόδους, χαρακτηρίζονται σαν «απομονωμένα καρκινικά κύτταρα». Η ανεύρεση τέτοιων κυττάρων σε λεμφαδένες ή απομακρυσμένες θέσεις κατηγοριοποιείται σαν N0 ή M0 νόσος αντίστοιχα. Ανάλογα ισχύουν όταν υπάρχουν ευρήματα υπαινικτικά καρκινικών κυττάρων με μεθόδους όπως αυτές της κυτταρομετρίας ροής ή ανάλυσης DNA.

Η σταδιοποιητική εκτίμηση των μεταστάσεων δεν είναι απαραίτητο να συ-

μπεριλαμβάνει και ιστολογική επιβεβαίωση.

Η χειρουργική σταδιοποίηση της έκτασης της πρωτοπαθούς νόσου και των λεμφαδένων είναι ουσιαστική και εξαρτάται από την αποδεδειγμένη ανατομική επέκταση της νόσου, ανεξάρτητα αν η πρωτοπαθής εστία έχει εξαιρεθεί ολικά. Εάν έχει γίνει βιοψία της πρωτοπαθούς νόσου, η οποία δεν δύναται ή δεν συντρέχουν λόγοι εξαίρεσης και υπάρχει ιστολογική επιβεβαίωση της ύπαρξης των υψηλότερων κατηγοριών T ή N ή M1 νόσου, τα κριτήρια χειρουργικής σταδιοποίησης θεωρούνται ικανοποιητικά, χωρίς εξαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου.

Σταδιοποίηση υποτροπής: με αυτό τον όρο καθορίζεται η έκταση της νόσου, πριν την χορήγηση οιασδήποτε θεραπείας, όταν η νόσος έχει υποτροπιάσει μετά από διάστημα ελεύθερο νόσου. Η ιστολογική ταυτοποίηση της νόσου είναι επιθυμητή, εάν είναι κλινικά εφικτή, αλλά αρκεί και η κλινική σταδιοποίηση (με απεικονιστικές μεθόδους).

Σταδιοποίηση νεκροψίας: με τον τρόπο αυτό χαρακτηρίζεται η έκταση της νεοπλασματικής νόσου που ανακαλύπτεται κατά την νεκροψία και δεν ήταν γνωστή εν ζωή. Η σταδιοποίηση περιλαμβάνει όλες τις πληροφορίες που προέρχονται από την ιστολογική εξέταση και επιβεβαίωση της έκτασης της νόσου κατά την νεκροψία.

Μετά τον προσδιορισμό των κατηγοριών cT, cN, cM ή pT, pN, pM ακολουθεί ο καθορισμός του σταδίου που προκύπτει από την ομαδοποίηση των προηγούμενων κατηγοριών ανάλογα με τον βαθμό έκτασης της νόσου. Εάν υπάρχουν αμφιβολίες για τον βαθμό προσβολής σε οιαδήποτε κατηγορία (T,N,M),

τότε αποδίδεται αυτή με τον μικρότερο βαθμό, κάτι που συμβαίνει και στον προσδιορισμό του σταδίου. Η μόνη εξαίρεση αφορά την περίπτωση καρκινωμάτων *in situ*, στα οποία, λόγω της φύσεως της νόσου, αποδίδεται το στάδιο 0.

Στην περίπτωση πολλαπλών, σύγχρονων όγκων στο ίδιο όργανο η κατηγορία T εκφράζεται με το βαθμό που χαρακτηρίζει τον όγκο με το μεγαλύτερο μέγεθος, συνοδευόμενο από τον αριθμό των πολλαπλών όγκων σε παρένθεση.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΩΝ TNM

Μετά την ολοκλήρωση της σταδιοποίησης και τον καθορισμό της έκτασης της νόσου, όσον αφορά το T, N και M, σε κάθε κατηγορία αποδίδεται ένα χαρακτηριστικό πρόσφυμα, εκ των προτέρων αποδεκτό και καθορισμένο, που εκφράζει την έκταση της νόσου για την συγκεκριμένη κατηγορία.

Πρωτοπαθή όγκος (T)

Tx: ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να προσδιορισθεί

T0: χωρίς στοιχεία πρωτοπαθούς όγκου

Tis: καρκίνωμα *in situ*

T1,T2,T3,T4: προϊούσα αύξηση του μεγέθους και της έκτασης του πρωτοπαθούς όγκου

Τοπικοί λεμφαδένες (N)

Nx: οι τοπικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν

N0: χωρίς στοιχεία τοπικής προσβολής των τοπικών λεμφαδένων

N1,N2,N3: προϊούσα προσβολή των τοπικών λεμφαδένων

Εάν υπάρχει διήθηση λεμφαδένα από τον πρωτοπαθή όγκο κατά συνέχεια ιστού, τότε κατηγοριοποιείται σαν λεμφαδενική προσβολή.

Η προσβολή απομακρυσμένου λεμφαδένα χαρακτηρίζεται σαν μεταστατική

νόσος.

Απομακρυσμένη μετάσταση (M)

Mx: απομακρυσμένη μετάσταση δεν μπορεί να εκτιμηθεί

M0: χωρίς στοιχεία απομακρυσμένης μετάστασης

M1: ύπαρξη μεταστατικής νόσου

Εάν επαρκής ιστός έχει εξαιρεθεί για τον ασφαλή καθορισμό των κατηγοριών T και N, δεν είναι απαραίτητη η ιστολογική επιβεβαίωση της μεταστατικής νόσου και το στάδιο καθορίζεται σαν cM1. Εάν υπάρχει ιστολογική επιβεβαίωση της μεταστατικής νόσου το στάδιο προσδιορίζεται σαν pM1.

Η κατηγορία M1 μπορεί επιπλέον να προσδιορισθεί ανάλογα με το προσβεβλημένο όργανο, ως εξής:

Πνεύμονας	PUL
Οστά	OSS
Ήπαρ	HEP
ΚΝΣ	BRA
Λεμφαδένες	LYM
Μυελός των οστών	MAR
Υπεζωκότας	PLE
Περιτόναιο	PER
Επινεφρίδια	ADR
Δέρμα	SKI
Άλλο	OTH

Εάν η κλινική χρησιμότητα το επιβάλει μπορεί να υπάρξουν υποκατηγορίες, δηλ T1a, T1b ή N1a, N1b(όπως συμβαίνει στον μαστό).

ΣΤΑΔΙΑ

Με την χρήση του συστήματος TNM καθορίζεται με ακρίβεια η ανατομική έκταση της νόσου. Στην περίπτωση ενός νεοπλάσματος με 4 κατηγορίες T, 3 κατηγορίες N, και 2 κατηγορίες M υπάρχουν 24 συνδυασμοί TNM. Για λόγους ανάλυσης και σύγκρισης είναι αναγκαίο να υπάρχει μία ομαδοποίηση των συν-

δυσασμών αυτών σε στάδια. Η ομαδοποίηση αυτή προσπαθεί να εξασφαλίσει, κατά το δυνατόν, μία σχετική ομοιογένεια των ασθενών, όσον αφορά την επιβίωση. Επιπλέον τα ποσοστά επιβίωσης κάθε σταδίου, για συγκεκριμένο νεόπλασμα, είναι διαφορετικά.

Τα καρκινώματα *in situ* χαρακτηρίζονται σαν στάδιο 0. Η γενικευμένη νόσος χαρακτηρίζεται, συνήθως, σαν στάδιο IV. Τα ενδιάμεσα στάδια I, II και III χαρακτηρίζουν αντίστοιχα νόσο μεγαλύτερης ανατομικής έκτασης, μεταξύ αυτής των σταδίων 0 και IV.

ΧΡΗΣΗ ΠΡΟΘΕΜΑΤΩΝ

Για τον καλύτερο προσδιορισμό της πρόγνωσης έχει καθιερωθεί η χρήση διαφόρων προθεμάτων ή άλλων προσδιοριστικών παραγόντων, που καθορίζουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της νόσου, που σχετίζονται με την πρόγνωση. Παρ' ότι δεν επηρεάζουν την ανατομική έκταση και το στάδιο της νόσου, επισημαίνουν περιστατικά που απαιτούν ξεχωριστή ανάλυση.

Ορισμένα προθέματα έχουν ήδη παρουσιασθεί, όπως c(linical), p(athological), r(etreatment), a(utopsy) και αφορούν τις συνθήκες υπό τις οποίες προσδιορίστηκε ή έκταση της νόσου (cTNM, pTNM, rTNM, aTNM).

Το πρόθεμα y χρησιμοποιείται στην περίπτωση που ο καθορισμός της έκτασης της νόσου γίνεται κατά ή μετά την συνδυασμένη πολυκλαδική αντιμετώπιση. Η χρήση του προσδιορισμού ycTNM ή ypTNM καθορίζει την έκταση της νόσου κατά την εξέταση και όχι πριν την εφαρμογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Το πρόσφυμα m χρησιμοποιείται μέσα σε παρένθεση και προσδιορίζει την ύ-

παρξη πολλαπλών πρωτοπαθών όγκων στο ίδιο όργανο - pT(m)NM

ΧΡΗΣΗ ΑΛΛΩΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Η ιστολογική διαφοροποίηση εκφράζει τον βαθμό διαφοροποίησης (grade), που παρουσιάζει η πρωτοπαθής εστία σε σχέση με το φυσιολογικό ιστό του οργάνου από το οποίο προέρχεται και σχετίζεται με την πρόγνωση. Εκφράζεται σε αριθμητική διαβάθμιση μεταξύ του καλά διαφοροποιημένου βαθμού και αδιαφοροποίητου βαθμού, ως εξής:

- Gx: δεν μπορεί να εκτιμηθεί ο βαθμός διαφοροποίησης
- G1: καλά διαφοροποιημένο
- G2: μέτρια διαφοροποιημένο
- G3: πτωχά διαφοροποιημένο
- G4: αδιαφοροποίητο

Στην περίπτωση που το ιστολογικό παρασκεύασμα εκφράζει δύο βαθμούς διαφοροποίησης, ο υψηλότερος είναι αυτός που αποδίδεται στο νεόπλασμα. Οι βαθμοί διαφοροποίησης G3 και G4, στα περισσότερα νεοπλάσματα, συνδυάζονται σε ένα, ενώ ο βαθμός διαφοροποίησης G4 περιορίζεται για αυτά που δεν εκφράζουν συγκεκριμένη διαφοροποίηση, ώστε να ταυτοποιηθούν ότι προέρχονται από το όργανο στο οποίο αναπτύσσονται.

Δύο άλλοι παράγοντες, που η παρουσία τους σχετίζεται με την πρόγνωση, είναι η λεμφική και φλεβική διήθηση και ταξινομούνται ως εξής:

- Λεμφική διήθηση
- Lx: λεμφική διήθηση δεν μπορεί να εκτιμηθεί.
- L0: δεν υπάρχει λεμφική διήθηση.
- L1: παρουσία λεμφικής διήθησης.
- Φλεβική διήθηση
- Vx: φλεβική διήθηση δεν μπορεί να εκτι-

μηθεί.

V0: δεν υπάρχει φλεβική διήθηση.

V1: μικροσκοπική φλεβική διήθηση.

V2: μακροσκοπική φλεβική διήθηση.

Η πιθανότητα ίασης ή μακράς επιβίωσης σχετίζεται με την ύπαρξη υπολειπόμενης νόσου μετά την πρωτογενή θεραπεία. Για την περιγραφή της παρουσίας ή απουσίας υπολειπόμενης νόσου μετά την θεραπεία, έχει εισαχθεί από το 1987 ο παράγων R (residual), που έχει την παρακάτω ταξινόμηση:

Rx: η ύπαρξη υπολειπόμενης νόσου δεν μπορεί να εκτιμηθεί.

R0: απουσία υπολειπόμενης νόσου.

R1: παρουσία μικροσκοπικής υπολειπόμενης νόσου.

R2: παρουσία μακροσκοπικής υπολειπόμενης νόσου.

Για την εκτίμηση των κατηγοριών του R μετά χημειο- ή ακτινοθεραπεία απαιτείται βιοψία, ενώ μετά χειρουργική επέμβαση γίνεται βάσει των χειρουργικών ευρημάτων και της ιστολογικής απάντησης.

Ένας άλλος παράγων είναι ο παράγων C(Certainty factor) χαρακτηρίζει την αξιοπιστία της σταδιοκτίμησης από την άποψη των διαγνωστικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν και έχει τις ακόλουθη ταξινόμηση:

C1: συνήθεις διαγνωστικές μέθοδοι (κλινική εξέταση, ενδοσκοπήσεις, συνήθεις ακτινογραφίες)

C2: ειδικές διαγνωστικές μέθοδοι (ειδικός ακτινογραφικός έλεγχος, τομογραφίες, αξονική ή μαγνητική τομογραφία, βιοψία ή κυτταρολογική εξέταση).

C3: χειρουργική διερεύνηση με βιοψία ή/και κυτταρολογική εξέταση.

C4: χειρουργική επέμβαση με συγκεκριμένα κριτήρια και πλήρη ιστολογική εξέταση του χειρουργικού δείγματος.

C5: νεκροτομή και αυτοψία.

Οι βαθμοί του C εφαρμόζονται στις κατηγορίες του TNM, όπως T3C2, N2C1, M0C2. Η cTNM ταξινόμηση έχει αξιοπιστία διαφόρων βαθμών C1 ή C2 ή C3, ενώ η pTNM ταξινόμηση έχει βαθμό αξιοπιστίας C4.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rubin P. A unified classification of cancers: an oncotaxonomy with symbols. *Cancer* 1973;31:963-82.
2. Atlas of tumor pathology, 3rd series. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1991-2002.
3. International Union Against Cancer (UICC): Prognostic factors in cancer, 2nd ed. Gspondarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, O' Sullivan B, Sobin LH, Wittekind Ch (eds). Wiley-Liss, 2001.
4. International Union Against Cancer (UICC): TNM supplement: a commentary on uniform use, 2nd ed. Wittekind Ch, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (eds). Wiley-Liss, 2001.
5. World Health Organization. International histological classification, 2nd ed, Springer-Verlag, 1988-1997.
6. World Health Organization. International classification of diseases for oncology, 3rd ed. Geneva, WHO 2000