

Torakaalkirurgia-onkoloogia

KOPSUVÄHI UUS TNM-KLASSIFIKATSIOON (8. VERSIOON)

Kasvajate TNM-klassifikatsioon iseloomustab haiguse anatoomilist ulatust ja levikut. Selle alusel määratud staadium võimaldab hinnata haiguse prognoosi ja langevada raviotsuseid. Üle maailma kasutatav TNM-klassifikatsioon on raviasutustes kliiniliste uuringute tegemise, ravitulemuste hindamise ja võrdlemise aluseks. Muutused kasvajate etiopatogeneesis, diagnostika- ja ravimeetodites ning paranenud teadmised prognoosist tingivad aga vajaduse TNM-klassifikatsiooni aeg-ajalt muuta.

Kopsuvähi uus TNM-klassifikatsiooni 8. versioon (1) on kasutusel alates 1. jaanuarist 2017. Uue klassifikatsiooni väljatöötamise aluseks on andmebaas, mille on prospektiivselt kogunud International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) ja mis hõlmab 77 156 kopsuvähiga patsienti. Klassifikatsiooni on kinnitanud The Union for International Cancer Control (UICC) ja American Joint Committee on Cancer (AJCC) (2, 3). Kõrvuti mitteväikerakulise kopsuvähiga on sarnaselt eelmise klassifikatsiooni versiooniga ka uus 8. versioon kasutatav väikerakulise kopsuvähi ja kartsinoidi korral. Klassifikatsiooni ei rakendata sarkoomide ja teiste harva esinevate kopsukasvajate korral.

T-KOMPONENT

TNM-klassifikatsiooni T-komponent iseloomustab kasvaja algkolde suurust ja invasiooni naaberstruktuuridesse. Võrreldes klassifikatsiooni 7. versiooniga on siin toimunud mitmeid muudatusi (4). On ootuspärane, et kasvaja suurus on tähtis prognoosi määraja, nii ongi klassifikatsiooni 8. versioonis kasvaja suurenemine 1 cm kaupa kuni 5 cm-ni aluseks eraldi jaotustele (T1a–T2b). Kasvaja diameetriga

> 5 cm, kuid ≤ 7 cm klassifitseerub kui T3 ja kasvaja > 7 cm kui T4 (vt tabel 1). Kasvaja suuruse mõõtmine on varasemast täpsemalt defineeritud: kliinilise T-komponendi (cT) määramiseks võetakse aluseks kompuutertomograafilisel uuringul tuumori soliidkomponendi suurim läbimõõt, patoloogilise T-komponendi määramisel (pT) on aluseks mikroskoopia alusel määratud tuumori suurim läbimõõt, arvestades kasvaja invasiivset komponenti (5).

Minimaalinvasiivse adenokartsinoomi klassifitseerimiseks on kasutusel uudsena jaotus T1a(mi).

Olulisteks muutusteks on veel, et

- peabronhi mis tahes haaratus klassifitseeritakse kui T2a;
- tuumorist tingitud nii sagara kui ka kogu kopsu atelektaas klassifitseeritakse kui T2a;
- diafragma invasioon klassifitseeritakse kui T4;
- isoleeritult mediastinaalse pleura invasiooni kui T-komponendi defineerimise alust uues klassifikatsioonis enam ei ole.

N-KOMPONENT

TNM-klassifikatsiooni N-komponent iseloomustab kasvaja levikut regionaalsetesse lümfisõlmedesse, milleks peetakse kopsuvähi korral intratorakaalseid lümfisõlmi alates diafragmast kuni supraklavikulaarsete ja skaleensete lümfisõlmedeni (vähi levikut kraniaalsel olevatesse kaela lümfisõlmedesse peetakse kaugmetastaasideks (M1)). Kopsuvähi otsene läbikasv lümfisõlme klassifitseeritakse kui vastava regiooni lümfogeenne metastaas.

Uues TNM-klassifikatsioonis lümfisõlmede kategooriad N0 kuni N3 ei muutunud võrreldes 7. versiooniga, kuna erinevad grupid eris-

tusid üksteisest prognoostiliselt väga oluliselt (6). Lisaks N-kategooriatele soovitatakse lümfisõlmede kirjeldamisel kasutada juba tuttavat IASLC intratorakaalsete lümfisõlmede kaarti (7), kus on toodud 14 lümfisõlmede regiooni (ingl *station*) ning täpselt määratud regioonide piirid.

Erinevalt paljudest teistest pahaloomulistest kasvajatest ei arvesta kopsuvähi TNM-klassifikatsioon metastaatiliste lümfisõlmede arvuga ühe N-kategooria sees metastaatilistest lümfisõlmedest haaratud regioonide arvuga. Siiski leiti TNM-klassifikatsiooni 8. versiooni väljatöötamisel, et lümfogeense leviku ulatus on prognoostiliselt väga oluline tegur ning eri rühma kuuluvad patsiendid võivad olla sarnase prognoosiga (näiteks on sarnane prognoos patsiendil, kel on haaratud mitu N1-kategooria lümfisõlmede regiooni, ja patsiendil, kel puuduvad N1 lümfogeensed metastaasid, kuid on metastaasid vaid ühes N2-regioonis (ingl nn *skip*-metastaas)). Tõenäoliselt on järgmises TNM-klassifikatsiooni versioonis kasutusel juba detailsemad N-kategooriad.

Kopsuvähi operatsioonil on nõutav eemaldada minimaalselt kolm N1-regiooni ja kolm N2-regiooni lümfisõlme, väiksema arvu lümfisõlmede eemaldamisel ei ole patoloogilise N0 (pN0) diagnoosi panek korrektn.

M-KOMPONENT

TNM-klassifikatsiooni M-komponendiga kirjeldatakse kaugmetastaaside olemasolu või puudumist. Võrreldes klassifikatsiooni eelmise versiooniga on jäänud samaks intratorakaalsete kaugmetastaaside kirjeldus (M1a). Siia kuuluvad maliigne pleura ja perikardi efusioon; vistseraalse ja parietaalse pleura metastaasid, mis on eraldiseisvad kasvaja algkoldest; vastaspoolse kopsu metastaas(id).

Soovituslik on diagnoosi juures märkida metastaatiline elund (kops (PUL), pleura (PLE)).

Muutunud on ekstratorakaalsete kaugmetastaaside klassifitseerimise alused (8). Tulenevalt erinevast prognoosist ja eesmärgist paremini kirjeldada nn oligometastaatilist haigust on ekstrato-

rakaalsed metastaasid jaotatud kahte rühma:

- M1b – üksik metastaas ühes ekstratorakaalses elundis (soovituslik on diagnoosi juures märkida elund, milles metastaas paikneb: aju (BRA), luuüdi (MAR), neerupealis (ADR), skelett (OSS), maks (HEP), mitteregionaalne

lümfiõlm (LYM), nahk (SKI), peritoneum (PER), muud (OTH));

- M1c – mitmed metastaasid ühes ekstratorakaalses elundis või metastaasid mitmes ekstratorakaalses elundis (soovituslik on registreerida, kas tegemist on üksiku või hulgi metastaasidega ja haaratud elundite arv).

Tabel 1. Kopsuvähi TNM-klassifikatsiooni 8. versiooni T, N ja M komponendi kirjeldus

T-komponent – primaartuumor	
Tx	Primaarset kasvajat ei saa hinnata või kasvaja on tõestatud tsütoloogiliselt röga või bronhiloputusmaterjali uurimisel, kuid ei ole visualiseeritud radioloogiliselt või bronhoskoopiliselt
T0	Primaarset kasvajat ei leita
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>
T1	Kasvajad suurusega ≤ 3 cm ümbritsetuna kopsukoe või vistseraalse pleura poolt ilma bronhoskoopial nähtava invasioonita sagara bronhist proksimaalsemale (s.t puudub peabronhi invasioon). Harva esinev, vaid endobronhiaalselt leviv tuumor, mille invasioon piirdub vaid bronhi seinaga, mis võib ulatuda ka peabronhini, klassifitseeritakse kui T1a.
T1mi	Minimaalinvasiivne adenokartsinoom
T1a	Kasvaja suurim mõõde ≤ 1 cm
T1b	Kasvaja suurim mõõde > 1 cm, kuid ≤ 2 cm
T1c	Kasvaja suurim mõõde > 2 cm, kuid ≤ 3 cm
T2	Kasvajad suurusega > 3 cm, kuid ≤ 5 cm või kasvajakasv vähemalt ühe alljärgneva tunnusega: <ul style="list-style-type: none"> • peabronhi invasioon sõltumata kaugusest trahhea bifurkatsioonist, kuid ei ole trahhea bifurkatsiooni invasiooni • vistseraalse pleura invasioon • atelektaas või obstruktiivne pneumoniit, mis ulatub kopsuväratini, põhjustades osalise või kogu kopsu atelektaasi
T2a	Kasvaja suurim mõõde > 3 cm, kuid ≤ 4 cm
T2b	Kasvaja suurim mõõde > 4 cm, kuid ≤ 5 cm
T3	Kasvaja suurim mõõde > 5 cm, kuid ≤ 7 cm või kasvajakasv vähemalt ühe alljärgneva tunnusega: <ul style="list-style-type: none"> • invasioon rindkereseina (sealhulgas parietaalne pleura ja Pancoasti tuumor), <i>n. phrenicus</i>'sse või parietaalsesse perikardi • metastaasi(de) algkolle samas kopsusagaras
T4	Kasvaja suurim mõõde > 7 cm või kasvajakasv vähemalt ühe alljärgneva tunnusega: <ul style="list-style-type: none"> • invasioon diafragma, keskseinandisse, südamesse, suurtesse veresoontesse, trahheasse, <i>n. laryngeus recurrens</i>'isse, söögitorru, lüüsimbasse, trahhea bifurkatsioonini • metastaasi(de) algkolle samal rindkerepoolel, kuid teises sagaras
N-komponent – regionaalsed lümfogeensed metastaasid	
Nx	Regionaalseid lümfiõlmi ei saa hinnata
N0	Regionaalsetes lümfiõlmedes metastaase ei ole
N1	Metastaasid samapoolsetes peribronhiaalsetes ja/või samapoolsetes kopsuväratini ja intrapulmonaalsetes lümfiõlmedes, kaasa arvatud primaarse kasvaja otsene läbikasv lümfiõlmedesse
N2	Metastaasid samapoolsetes mediastinaalsetes ja/või trahhea bifurkatsiooni alustes lümfiõlmedes
N3	Metastaasid vastaspoole mediastinaalsetes või kopsuväratini lümfiõlmedes; metastaasid sama- või vastaspoolsetes skaleense(te)s või supraklavikulaarse(te)s lümfiõlme(d)es
M-komponent – kaugmetastaasid	
M0	Kaugmetastaase ei ole
M1	Kaugmetastaasid
M1a	Kasvaja metastaasi(de)ga vastaspoolsetes kopsus, pleural või perikardil; maligne pleura/perikardi efusioon
M1b	Üksik ekstratorakaalne kaugmetastaas
M1c	Mitmed ekstratorakaalsed kaugmetastaasid ühes või mitmes elundis

Rindkereseina või diafragma metastaas, mis ei ole seotud pleura, klassifitseeritakse metastaaside arvu järgi kui M1b või M1c.

STAADIUMID

Kopsuvähi staadium tuleneb kasvaja T, N ja M komponendist. Võrreldes klassifikatsiooni 7. väljaandega on uues versioonis mitmeid muudatusi: IA staadium on jaotatud kolmeks (IA1, IA2, IA3), lisandunud on IIIC staadium ning IV staadium on jaotatud kaheks (IVA ja IVB). Täpsem jaotus on esitatud tabelis 2.

MITU SAMAAEGSET KASVAJAKOLLET KOPSUS

Kaasajal diagnoositakse üha sagedamini ühel patsiendil samal ajal kopsus mitu vähikollet (9). Tegemist võib olla hulgakordelise kasvaja, samuti ühe kasvajaga, mis on andnud kopsu metastaasi(d), või mitme sünkroonse erineva kasvaja. Sealjuures võivad kaks erinevat kasvajat olla sarnase histoloogiaga, mistõttu nõuab nende eristamine detailset morfoloogilist uuringut. Samuti ei pruugi kasvaja algkolle ning metastaas olla täiesti identse ehitusega (erinevused võivad olla näiteks mutatsioonide esinemises).

Uues klassifikatsioonis on toodud välja neli erinevat stsenaariumi mitme kasvajakolde puhuse diagnoosi püstitamiseks:

- **Kaks erinevat primaartuumorit** (10). Sageli on kaks erinevat kopsukasvajast sarnase morfoloogiaga. Seega on kasvajate erinev morfoloogia kinnituseks kahe eri algkolde olemasolule, kuid sarnane morfoloogia ei kinnita, et tegemist on kahe sama kasvaja koldega. Diagnoosi püstitamisel tuleb lähtuda kliinilistest andmetest, radioloogiliste uuringute tulemustest ja detailsest morfoloogilisest uuringust, mis sisaldab kasvaja subtüübi ja diferentseerumistasme määramist ning biomarkerite uuringuid. Kahe erineva algkolde puhul käsitletakse mõlemaid tuumoreid sõltumata, prognoos tuleneb mõlema kasvaja prognoosist sõltuvalt staadiumist ja morfoloogiast. Mõlema kasvaja kirjeldamiseks kasutatakse eraldi T, N ja M komponenti ja määratakse ka eraldi staadiumid.
- **Kopsukasvaja kopsu metastaasiga** (11). Kasvaja algkolle ja metastaas võivad olla samas

sagaras, sama kopsu erinevates sagarates või erinevates kopsudes. Vastavalt on halvenev ka haiguse prognoos. Kasvaja kirjeldatakse ühe T, N ja M komponendiga (metastaas samas sagaras – T3; metastaas sama kopsu teises sagaras – T4; vastaspoolse kopsu metastaas – M1a). Morfoloogiline kinnitus nii algkoldest kui ka metastaasist on diagnoosimise aluseks.

- **Hulgikordeline kopsu adenokartsinoom** (mattklaasi tüüpi või lepiidne) (12). Suureneb kopsu adenokartsinoomide hulk, mis väljenduvad kompuutertomograafial mattklaasi tüüpi varjustus(t)ena (ingl *ground glass opacity* – GGO). Osa koldeid võib sisaldada ka soliidkomponenti (ingl *part solid nodule*). Morfoloogiliselt on tegemist predominantset lepiidse kasvumustriga adenokartsinoomiga (*lepidic predominant adenocarcinoma* – LPA), minimaalinvasiivse adenokartsinoomiga (MIA) või *in situ* adenokartsinoomiga (AIC), mille koosseisus võib olla ka teisi adenokartsinoomi subtüüpe. Hulgikordelise adenokartsinoomiga patsient on sageli naine ja mittesuitsetaja. Prognoos on võrdlemisi hea ja metastaseerumine harv. Vaatamata mitme kasvajakolde olemasolule kasutatakse ühte T, N ja M komponenti, kusjuures T-komponenti määramise aluseks on haiguskolle, mille T-komponent on suurim. Sulgudes märgitakse kollete arv või lihtsalt m, et tähistada mitme kolde olemasolu. Haiguskolde mõõtmisel lähtutakse soliidkomponenti läbimõõdust kompuutertomograafial (cT) ja invasiivse komponendi läbimõõdust mikroskoopial (pT). T-komponentile lisatakse kollete arv sõltumata asjaolust, kas kolded asuvad samas sagaras, kopsus või ka mõlemas kopsus (näiteks nelja GGO-kolde esinemise korral, millest suurima kolde soliid-

Tabel 2. Kopsuvähi staadium tulenevalt T, N ja M komponendist. Kaugmetastaaside puudumisel (M0) on staadiumi määramise aluseks T ja N komponent, intratorakaalsete kaugmetastaaside olemasolu korral on tegemist IVA-staadiumi ning ekstratorakaalsete kaugmetastaaside korral IVB-staadiumi kasvajaga

T/M komponent	N0	N1	N2	N3
Tis	0	–	–	–
T1				
T1mi	IA1	–	–	–
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2				
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1				
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

komponendi diameeter on 1,2 cm, märgitakse diagnoos kas T1b(4) või T1b(m)).

- **Pneumoonia tüüpi kopsu adenokartsinoom** (12). Adenokartsinoomi üheks väljendusvormiks on pneumooniat meenutavate konsolidatsioonide esinemine kopsus, sealjuures puudub tsentraalne bronhi obstruktsioon. Kompuutertomograafial on sageli nähtavad mattklaasi tüüpi varjustused kõrvuti hajusalt piiritletud konsolidatsioonidega, milles on nähtav õhk-bronhogramm. Morfoloogiliselt on enamasti tegemist invasiivse mutsinoosse adenokartsinoomiga, sageli on tuumor heterogeense ehitusega. Vaatamata tuumori ulatuslikule levikule kopsus diagnoositakse harva metastaase lümfisõlmedes või teistes elundites. Kasvaja kirjeldatakse ühe T, N ja M komponendiga (ühe konsolidatsiooniala esinemisel lähtutakse T-komponendi kirjeldamisel selle suurimast mõõdust; mitu konsolidatsiooniala samas sagaras – T3; konsolidatsioonid, mis haaravad ühe kopsu mitu

sagarat – T4; konsolidatsioonid mõlemas kopsus – M1a).

KOKKUVÕTTEKS

Kopsuvähi TNM-klassifikatsiooni 8. versioon rajaneb suuremahulisel kliinilisel andmebaasil, mis võimaldab varasemast täpsemalt määrata haiguse prognoosi. Suurimateks muutusteks on kasvaja läbimõõdust tulenevate alajaotuste täpsustumine; eraldi üksiku kaugmetastaasi klassifitseerimiseks uue alajaotuse loomine ja hulgakordelise kopsuvähi TNM-klassifitseerimise detailsem kirjeldamine.

KIRJANDUS

1. UICC. TNM classification of malignant tumors. 8th Ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2016.
2. AJCC. AJCC Cancer Staging Manual, 8th Ed. New York: Springer; 2016.
3. Rami-Porta R. Executive editor. Staging Handbook in Thoracic Oncology. Second edition, 2016.
4. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:990–1003.
5. Travis D, Asamura H, Bankier AA, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:1204–23.
6. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging project: Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:1675–84.

7. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project. A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:568–77.
8. Eberhardt W, Mitchell J, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming (8th) edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:1515–22.
9. Detterbeck F, Nicholson F, Franklin W, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Summary of Proposal Revisions of the Classification of Lung Cancers with Multiple Pulmonary sites of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification. *J Thorac Oncol* 2016;11:639–650.
10. Detterbeck F, Franklin W, Nicholson F, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposed Criteria to Distinguish Separate Primary Lung Cancers from Metastatic Foci in Patients with Two Lung Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:651–65.
11. Detterbeck F, Bolejack V, Arenberg D, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposals for the Classification of Lung Cancer with Separate Tumor Nodules in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:681–92.
12. Detterbeck F, Arenberg D, Asamura H, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposals for the Application of TNM Staging rules to Lung Cancer Presenting as Multiple Nodules with Ground Glass or Lepidic Features or a Pneumonic-Type of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM classification. *J Thorac Oncol* 2016;11:666–80.



Tanel Laisaar –
TÜ Kliinikumi
kopsukliinik;
TÜ kliinilise
meditsiini
instituudi
kopsukliinik