

A Evolução do Estadiamento do Cancro: Da Anatomia à Biologia Molecular (Modelo TNM + DB)

The Evolution of Cancer Staging: From Anatomy to Molecular Biology (TNM + DB Model)

 Maria José Bento^{1,2,3}

1. Serviço de Epidemiologia | Head of Epidemiology Service, IPO Porto, Porto, Portugal
2. Centro de Investigação do IPO Porto | IPO Porto Research Center, Porto, Portugal
3. Comprehensive Cancer Center Raquel Seruca, Porto, Portugal

Corresponding Author/Autor Correspondente:

Prof. Maria José Bento [mjbento@ipoporito.min-saude.pt]
IPO-Porto, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072 Porto

<https://doi.org/10.34635/rpc.1221>

Palavras-chave: Biomarcadores Tumorais; Estadiamento de Neoplasias; Gânglios Linfáticos; Metástase Neoplásica; Neoplasias/classificação; Neoplasias/genética; Neoplasias/patologia

Keywords: Biomarkers, Tumor; Lymph Nodes; Neoplasm Metastasis; Neoplasm Staging; Neoplasms/classification; Neoplasms/genetics; Neoplasms/pathology

INTRODUÇÃO: O SISTEMA TNM E O SEU PAPEL HISTÓRICO

O sistema de estadiamento TNM (acrónimo para *tumor*, *nodes*, *metastasis*), proposto por Pierre Denoix (1943), representa uma das conquistas mais duradouras e fundamentais da medicina moderna, com mais de



INTRODUCTION: THE TNM SYSTEM AND ITS HISTORICAL ROLE

The TNM staging system, proposed by Pierre Denoix (1943), represents one of the most enduring and fundamental achievements of modern medicine, with more than seven decades of application in

Received/Recebido: 15/09/2026 Accepted/Aceite: 25/09/2026 Published online/Publicado online: 00/00/000 Published/Publicado: 30/09/2026

© Portuguese Society of Surgery 2026. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Sociedade Portuguesa de Cirurgia 2026. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

sete décadas de aplicação na prática oncológica mundial. A sua função central tem sido estratificar os doentes em grupos prognósticos distintos, fornecendo uma linguagem universal indispensável para orientar o planeamento cirúrgico, o desenho da radioterapia, a determinação da ressecabilidade e as decisões regulatórias.

O SISTEMA TNM TRADICIONAL

- T (Tamanho do Tumor / *Tumour*): Avalia a dimensão e a extensão do tumor primário.
- N (Afetação Ganglionar / *Nodes*): Quantifica o envolvimento dos gânglios linfáticos regionais.
- M (Metástases à Distância / *Metastasis*): Identifica a presença ou ausência de disseminação metastática para órgãos distantes.

Apesar de atualizações recentes do American Joint Committee on Cancer (AJCC) e da Union for International Cancer Control (UICC) terem começado a incorporar alguns fatores não anatómicos, como o estado do vírus do papiloma humano (HPV) no cancro da orofaringe ou os ensaios genómicos no cancro da mama, estas modificações permaneceram como adições incrementais e específicas dentro de uma arquitetura essencialmente anatómica. Na era da sequenciação de nova geração (NGS – *next-generation sequencing*), da análise do DNA tumoral circulante (ctDNA) e da avaliação da doença residual mínima (MRD), o sistema TNM continua a ser necessário, mas já não é suficiente.

POR QUE RAZÃO A ANATOMIA JÁ NÃO É SUFICIENTE?

A necessidade de reforma do estadiamento fundamenta-se em três linhas de evidência clínica que revelam as limitações de tratar as histologias tumorais como entidades monolíticas:

oncology practice worldwide. Its central function has been to stratify patients into distinct prognostic groups, providing a universal language that is indispensable for guiding surgical planning, radiotherapy design, determination of resectability, and regulatory decisions.

THE TRADITIONAL TNM SYSTEM

- T (Tumour Size / *Tumour*): Assesses the size and extent of the primary tumour.
- N (Nodal Involvement / *Nodes*): Quantifies the involvement of regional lymph nodes.
- M (Distant Metastases / *Metastasis*): Identifies the presence or absence of metastatic spread to distant organs.

Although recent updates from the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the Union for International Cancer Control (UICC) have begun to incorporate some non-anatomical factors, such as human papillomavirus (HPV) status in oropharyngeal cancer or genomic assays in breast cancer, these modifications have remained incremental, site-specific additions within an essentially anatomical architecture. In the era of next-generation sequencing (NGS), circulating tumour DNA (ctDNA) analysis, and minimal residual disease (MRD) assessment, the TNM system remains necessary, but it is no longer sufficient.

WHY IS ANATOMY NO LONGER ENOUGH?

The need for staging reform rests on three lines of clinical evidence that reveal the limitations of treating tumour histologies as monolithic entities:

Limitação do TNM Anatómico	Evidência Clínica / Exemplo	Impacto no Doente
Perda da Homogeneidade Prognóstica	No CPCNP (cancro do pulmão de células não pequenas) estágio III, doentes com mutação <i>EGFR</i> tratados com osimertinib adjuvante (ensaio <i>ADAURA</i>) apresentam uma sobrevivência global substancialmente superior aos doentes <i>wild-type</i> tratados com quimiorradioterapia. No cancro colorretal estágio IV, doentes <i>RAS/RAF wild-type</i> apresentam maior sobrevivência do que os doentes com mutações <i>RAS</i> .	Doentes com o mesmo estágio anatómico apresentam prognósticos e respostas terapêuticas opostas, fazendo com que o sistema falhe a sua função primária de prever o desfecho clínico.
Superação do TNM pelo ctDNA na Avaliação de Risco	No cancro colorretal, o ensaio <i>DYNAMIC</i> demonstrou que o estado do ctDNA pós-resseção cirúrgica estratifica o risco com maior precisão do que a anatomia: doentes em estágio II ctDNA-positivos apresentam um prognóstico substancialmente pior do que doentes em estágio III ctDNA-negativos.	Violando a hierarquia anatómica tradicional, demonstra-se que o risco biológico microscópico suplanta a extensão anatómica macroscópica na determinação da recidiva.
Barreira no Acesso a Terapias Eficazes (<i>Gatekeeping</i>)	Doentes com CPCNP em estágio III que apresentam rearranjo do gene <i>ALK</i> ou mutação <i>BRAF V600E</i> podem ter o acesso a terapias dirigidas negado exclusivamente devido à sua classificação anatómica de estágio.	O estadiamento anatómico atua como um obstáculo burocrático, impedindo doentes de acederem a tratamentos direcionados altamente eficazes em estádios precoces.

Limitation of Anatomical TNM	Clinical Evidence / Example	Impact on the Patient
Erosion of Prognostic Homogeneity	In stage III NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer), patients with an <i>EGFR</i> mutation treated with adjuvant osimertinib (ADAURA trial) have substantially better overall survival than wild-type patients treated with chemoradiotherapy. In stage IV colorectal cancer, <i>RAS/RAF</i> wild-type patients have longer survival than patients with <i>RAS</i> mutations.	Patients with the same anatomical stage show opposite prognoses and therapeutic responses, causing the system to fail in its primary function of predicting clinical outcome.
ctDNA Outperforms TNM in Risk Assessment	In colorectal cancer, the DYNAMIC trial showed that post-resection ctDNA status stratifies risk more accurately than anatomy: ctDNA-positive stage II patients have a substantially worse prognosis than ctDNA-negative stage III patients.	Overtuning the traditional anatomical hierarchy, it demonstrates that microscopic biological risk outweighs macroscopic anatomical extent in determining recurrence.
Barrier to Accessing Effective Therapies (Gatekeeping)	Patients with stage III NSCLC harbouring an <i>ALK</i> rearrangement or <i>BRAF V600E</i> mutation may be denied access to targeted therapies solely because of their anatomical stage classification.	Anatomical staging acts as a bureaucratic obstacle, preventing patients from accessing highly effective targeted treatments at earlier stages.

À luz destes resultados, torna-se evidente que a anatomia mantém um papel central, devendo, contudo, evoluir através da integração dos avanços da biologia molecular.

A PROPOSTA DE FUTURO: O MODELO HÍBRIDO TNM + DB

A proposta de futuro apresentada por Subbiah & Nabhan¹ não visa substituir o TNM, uma vez que a anatomia permanece insubstituível para o planeamento cirúrgico e radioterapêutico. Em vez disso, propõe-se um modelo híbrido TNM + DB, que adiciona dois novos descritores moleculares à arquitetura existente: D (*Driver*) e B (*Biology/Burden*).

Do ponto de vista pedagógico, esta transição permite evoluir de uma “fotografia anatômica estática” (obtida por exames de imagem e TNM tradicional) para um “filme molecular longitudinal” (capaz de acompanhar a dinâmica biológica da doença e do ctDNA ao longo do tempo).

É fundamental clarificar que o descritor B refere-se exclusivamente à carga molecular, expressa pela quantificação de ctDNA e pela presença ou ausência de doença residual mínima (MRD), não devendo ser interpretado como uma medida da extensão anatômica ou do volume tumoral, parâmetros já contemplados pelas categorias T, N e M.

- D (D-positivo / D-negativo): Indica a presença (positivo) ou ausência (negativo) de uma alteração molecular acionável e validada no estágio da doença em causa.
- B (B-positivo / B-negativo): Indica a presença detetável (positivo) ou indetetável (negativo) de ctDNA ou MRD através de um ensaio validado.

In light of these findings, it becomes clear that the solution is not to abandon anatomy, but to evolve it by integrating molecular biology.

THE PROPOSAL FOR THE FUTURE: THE HYBRID TNM + DB MODEL

The forward-looking proposal presented by Subbiah & Nabhan¹ does not aim to replace TNM, since anatomy remains irreplaceable for surgical and radiotherapy planning. Instead, it proposes a hybrid TNM + DB model, which adds two new molecular descriptors to the existing architecture: D (*Driver*) and B (*Biology/Burden*).

From a teaching perspective, this transition allows a shift from a “static anatomical snapshot” (obtained through imaging and traditional TNM) to a “longitudinal molecular film” (capable of tracking the biological dynamics of the disease and ctDNA over time).

It is essential to clarify that the B descriptor refers exclusively to molecular burden (quantification of ctDNA and minimal residual disease – MRD status) and NOT to physical disease burden or tumour volume, which remains covered by the T, N and M categories.

- D (D-positive / D-negative): Indicates the presence (positive) or absence (negative) of an actionable, validated molecular alteration at the disease stage in question.
- B (B-positive / B-negative): Indicates detectable (positive) or undetectable (negative) ctDNA or MRD using a validated assay.

Tabela 1. Estrutura do Quadro Híbrido TNM + DB para Tumores Sólidos

Componente	Descritor	Definição Pedagógica	Exemplo Prático
T	T1 – T4	Mantido segundo os critérios atuais AJCC/UICC (dimensão e extensão local do tumor).	T2: tumor > 3 cm mas ≤ 5 cm (pulmão).
N	N0 – N3	Mantido segundo os critérios atuais AJCC/UICC (afetação de gânglios linfáticos regionais).	N2: gânglios mediastínicos ipsilaterais.
M	M0 – M1c	Mantido segundo os critérios AJCC/UICC; recomenda-se substratificação oligometastática.	M1a-oligo: ≤ 3 metástases num único órgão.
D (Driver)	D-positivo / D-negativo	Presença ou ausência de uma alteração molecular acionável e validada no respetivo estágio.	D-positivo: deleção do exão 19 do <i>EGFR</i> (CPCNP); D-negativo: ausência de alteração acionável.
B (Biology/Burden)	B-positivo / B-negativo	Presença detetável ou indetetável de ctDNA ou MRD por ensaio validado (carga molecular).	B-positivo: ctDNA detetável após resseção; B-negativo: MRD indetetável.
Estádio Composto	N/A	Classificação completa que integra todos os componentes	Estádio IIIB (D-positivo, B-positivo): doença locorregional avançada, com <i>driver</i> acionável e níveis elevados de ctDNA.

Table 2. Structure of the Hybrid TNM + DB Framework for Solid Tumours

Component	Descriptor	Teaching Definition	Practical Example
T	T1 – T4	Retained according to current AJCC/UICC criteria (size and local extent of the tumour).	T2: tumour > 3 cm but ≤ 5 cm (lung).
N	N0 – N3	Retained according to current AJCC/UICC criteria (regional lymph node involvement).	N2: ipsilateral mediastinal nodes.
M	M0 – M1c	Retained according to AJCC/UICC criteria; oligometastatic substratification is recommended.	M1a-oligo: ≤ 3 metastases in a single organ.
D (Driver)	D-positive / D-negative	Presence or absence of an actionable, validated molecular alteration at the respective stage.	D-positive: <i>EGFR</i> exon 19 deletion (NSCLC); D-negative: no actionable alteration.
B (Biology/ Burden)	B-positive / B-negative	Detectable or undetectable ctDNA or MRD by a validated assay (molecular burden).	B-positive: detectable ctDNA after resection; B-negative: undetectable MRD.
Composite Stage	N/A	Full designation integrating the anatomical dimension (TNM) and the molecular layer (DB).	Stage IIIB (D-positive, B-positive): locoregionally advanced disease, with an actionable driver and elevated ctDNA levels.

DESCODIFICAÇÃO DA SINTAXE DO ESTADIAMENTO HÍBRIDO

[Estádio TNM Anatômico] + [Driver Molecular (D)] + [Carga Molecular (B)]

- Exemplo 1: Estádio IIIB (D-positivo, B-positivo) – doença anatómica locorregional avançada + presença de mutação acionável (*EGFR*) + presença de carga molecular detetável (ctDNA+ pós-reseção).

DECODING THE HYBRID STAGING SYNTAX

[Anatomical TNM Stage] + [Molecular Driver (D)] + [Molecular Burden (B)]

- Example 1: Stage IIIB (D-positive, B-positive) – loco-regionally advanced anatomical disease + presence of an actionable mutation (*EGFR*) + presence of detectable molecular burden (ctDNA+ after resection).

- Exemplo 2: Estádio IV-oligo (D-negativo, B-negativo) – doença oligometastática anatómica + ausência de *driver* acionável + doença residual molecular indetetável.

OBJEÇÕES DA PRÁTICA CLÍNICA E RESPOSTAS FUNDAMENTADAS

A transição para um modelo híbrido suscita objeções na comunidade oncológica, às quais Subbiah & Nabhan contrapõem argumentos sólidos¹:

Complexidade versus simplicidade: Os críticos sustentam que a força histórica do TNM é a sua simplicidade e que adicionar dados moleculares introduz uma complexidade excessiva.

Resposta: Os defensores argumentam que um sistema estritamente simples, mas biologicamente cego, transmite uma falsa confiança clínica, o que é substancialmente mais perigoso para o doente do que um sistema complexo, mas biologicamente preciso. Além disso, os clínicos já interpretam relatórios moleculares, resultados de ctDNA e algoritmos orientados por biomarcadores na prática clínica corrente; a sua incorporação formal apenas sistematizaria aquilo que já é realizado de forma informal.

Falta de Padronização dos Ensaios: Aponta-se a variabilidade na sensibilidade e acessibilidade dos testes de NGS e ctDNA entre centros.

Resposta: Esta preocupação é real, mas não inviabiliza o modelo. A estratégia consiste em começar com biomarcadores bem validados (ex.: ctDNA no cancro colorretal; EGFR e ALK no CPCNP; ERBB2 e ensaios genómicos no cancro da mama; e c-KIT/PDGFR em tumores estromais gastrointestinais [GIST]) e expandir progressivamente o âmbito de aplicação à medida que novas evidências forem surgindo. Este processo de incorporação gradual replica exatamente o precedente histórico de edições anteriores do TNM, como a inclusão do estado do HPV no cancro da orofaringe e dos painéis multigénicos no cancro da mama.

O IMPACTO TRANSFORMADOR NO CUIDADO AO DOENTE

A incorporação da dimensão molecular no estadiamento transforma quatro áreas determinantes da medicina oncológica, fundamentando-se num princípio ético central salientado pelos autores: “O *status quo* não é neutro; contribui para o erro de classificação, o atraso no acesso ao tratamento e danos evitáveis.”

- Example 2: Stage IV-oligo (D-negative, B-negative) – anatomical oligometastatic disease + no actionable driver + undetectable molecular residual disease.

OBJECTIONS FROM CLINICAL PRACTICE AND EVIDENCE-BASED RESPONSES

The transition to a hybrid model raises objections within the oncology community, which Subbiah & Nabhan counter with solid arguments¹:

Complexity versus Simplicity: Critics argue that TNM’s historical strength is its simplicity and that adding molecular data introduces excessive complexity.

Response: Proponents argue that a strictly simple but biologically blind system conveys false clinical confidence, which is substantially more dangerous for the patient than a complex but biologically accurate system. Moreover, clinicians already interpret molecular reports, ctDNA assays and biomarker algorithms every day; the TNM + DB model simply formally codifies what is already done informally.

Lack of Assay Standardisation: Variability in the sensitivity and accessibility of NGS and ctDNA testing across centres is highlighted.

Response: This concern is real but does not make the model unworkable. The strategy is to start with well-validated biomarkers (e.g., ctDNA in colorectal cancer; EGFR and ALK in NSCLC; ERBB2 and genomic assays in breast cancer; and c-KIT/PDGFR in gastrointestinal stromal tumours [GIST]) and expand progressively as the evidence matures. This process of gradual incorporation mirrors exactly the historical precedent of previous TNM editions, such as the inclusion of HPV status in oropharyngeal cancer and multigene panels in breast cancer.

THE TRANSFORMATIVE IMPACT ON PATIENT CARE

Incorporating the molecular dimension into staging transforms four key areas of oncology, grounded in a central ethical principle emphasised by the authors: “The status quo is not neutral; it contributes to misclassification, delayed access to treatment, and avoidable harm.”

- **Prognóstico Mais Preciso:** Compreender o prognóstico passa a ser, em si mesmo, uma intervenção clínica. Um doente com cancro do cólon em estágio II mas B-positivo, apresenta um risco de recidiva comparável ao estágio III; em contrapartida, um doente em estágio IV oligometastático D-negativo e B-negativo pode ser considerado para tratamento local agressivo com intenção curativa em vez de ser remetido, por defeito, para cuidados paliativos.
- **Prática Clínica e Equidade Molecular:** Ao integrar os fatores biológicos nos critérios oficiais de estadiamento, padronizam-se as decisões entre centros académicos e hospitais comunitários, promovendo a democratização do acesso à sequenciação de nova geração (NGS) e reduzindo disparidades nos cuidados.
- **Decisões Regulatórias e Reembolso:** O modelo TNM + DB estabelece um enquadramento para a redação da informação constante da indicação terapêutica (*label language*) que define com maior precisão quais os doentes que poderão beneficiar de determinada intervenção. Isto diminui a dependência de prescrições *off-label* e acelera a aprovação de terapias dirigidas em estádios precoces ao identificar doença de alto risco biológico.
- **Elegibilidade para ensaios clínicos:** Permite agrupar os doentes com base na sua vulnerabilidade biológica e não apenas na localização anatómica. Um doente em estágio III D-positivo partilha uma vulnerabilidade biológica idêntica a um doente em estágio IV D-positivo; alinhar a inclusão em ensaios com a biologia enriquece as populações de estudo e acelera a obtenção de resultados clinicamente relevantes.
- **More Accurate Prognosis:** Understanding prognosis becomes a clinical intervention in itself. A patient with stage II but B-positive colon cancer has a recurrence risk comparable to stage III; conversely, a patient with D-negative and B-negative oligometastatic stage IV disease may be considered for aggressive local treatment with curative intent rather than being referred to palliative care by default.
- **Clinical Practice and Molecular Equity:** By formalising biological factors within official staging criteria, decisions are standardised across academic centres and community hospitals, promoting broader access to next-generation sequencing (NGS) and reducing disparities in care.
- **Regulatory Decisions and Reimbursement:** The TNM + DB model establishes more precise label language for regulatory agencies, defining exactly who truly benefits from each drug. This reduces reliance on off-label prescribing and accelerates the approval of targeted therapies at earlier stages by identifying biologically high-risk disease.
- **Clinical Trial Eligibility:** It allows patients to be grouped by biological vulnerability rather than anatomical location alone. A D-positive stage III patient shares the same biological vulnerability as a D-positive stage IV patient; aligning trial enrolment with biology enriches study populations and speeds the generation of clinically meaningful results.

SÍNTESE FINAL E MENSAGEM-CHAVE

O estadiamento TNM serviu à oncologia com notável fidelidade ao longo de mais de 70 anos. A incorporação da camada molecular não constitui uma rutura com o passado, mas sim a continuação lógica e incremental da sua evolução ao longo de oito edições – cuja exequibilidade prática já foi demonstrada na 8.ª edição do AJCC para o cancro da mama.

O paradigma da oncologia moderna não deve ser encarado como uma escolha entre “Anatomia versus Biologia”, mas sim como a “Anatomia INFORMADA pela Biologia”. Cabe agora à comunidade oncológica global adotar esta evolução com a urgência necessária, garantindo que cada doente recebe um estágio que reflete a totalidade da sua realidade biológica.

FINAL SYNTHESIS AND KEY MESSAGE

TNM staging has served oncology with remarkable fidelity for more than 70 years. Incorporating the molecular layer is not a break with the past, but rather the logical, incremental continuation of its evolution across eight editions – whose practical feasibility has already been demonstrated in the AJCC 8th edition for breast cancer.

The paradigm of modern oncology should not be framed as a choice between “Anatomy versus Biology”, but as the affirmation of “Anatomy INFORMED by Biology”. It is now up to the global oncology community to embrace this evolution with the necessary urgency, ensuring that every patient receives a stage that reflects the full extent of their biological reality.



PONTOS-CHAVE

1. O TNM anatômico é necessário, mas insuficiente: Embora continue indispensável para o planejamento cirúrgico e radioterapêutico, o TNM isolado falha em captar a heterogeneidade biológica e o risco real de recidiva na era da medicina de precisão.
2. A adição da camada DB (*Driver e Biology/Burden*): A integração dos descritores D (alterações acionáveis) e B (carga molecular avaliada por ctDNA/MRD) converte a “fotografia anatômica estática” num modelo híbrido e num “filme molecular dinâmico”.
3. Anatomia informada pela biologia: A evolução para o sistema TNM + DB otimiza a precisão prognóstica, democratiza a sequenciação molecular, reduz barreiras regulatórias e evita o dano clínico decorrente de um estadiamento biologicamente cego.

KEY POINTS

1. Anatomical TNM is necessary but insufficient: Although it remains indispensable for surgical and radiotherapy planning, TNM alone fails to capture biological heterogeneity and true recurrence risk in the era of precision medicine.
2. Adding the DB Layer (*Driver and Biology/Burden*): Integrating the D (actionable alterations) and B (molecular burden assessed by ctDNA/MRD) descriptors turns the “static anatomical snapshot” into a hybrid model and a “dynamic molecular film”.
3. Anatomy Informed by Biology: Evolving to the TNM + DB system improves prognostic accuracy, broadens access to molecular sequencing, lowers regulatory barriers, and prevents the clinical harm caused by biologically blind staging.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

Apoio Financeiro: Este trabalho não recebeu qualquer subsídio, bolsa ou financiamento.

Proveniência e Revisão por Pares: Solicitado; sem revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Commissioned; without external peer review.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

1. Subbiah V, Nabhan C. When TNM Staging Is Not Sufficient. *JAMA Oncol.* 2026;12:921-2. doi: 10.1001/jamaoncol.2026.2658.