

В.Г. Дубинина, д.м.н., профессор, А.Г. Лурич, А.А. Биленко, В.Е. Максимовский, А.А. Машуков, Одесский национальный медицинский университет, А.Н. Згура, С.В. Мерлич, Д.В. Рациборский, И.В. Шилин, Одесский областной онкологический диспансер

Влияет ли выбор системы классификации на выживаемость больных раком желудка?

Окончание. Начало в №5, 2014 г.

Фенотипы T1N2M0, T1abN3aM0, T2aN2M0, T2N3aM0, T2bN2M0, T3N3aM0, T3N2M0 и T4aN3aM0 существенно ничего не поменяют, так как сравнениями выживаемости групп больных внутри стадии обычно никто не занимается. Изменение буквенного индекса после числового индекса стадии большой роли не сыграет. Так происходит для IIa, IIb, IIIa, IIIb и IIIc стадий РЖ, но лишь для нижеприведенных случаев:

II стадия T1N2M0/VI изд.: Сл, ПСл + 7-15 мЛУ ≈ IIb стадия T1a, bN3aM0/VII изд.: Сл, ПСл + 7-15 мЛУ

IIIa стадия T2aN2M0/VI изд.: М + 7-15 мЛУ ≈ IIIa стадия T2N3aM0/VII изд.: М + 7-15 мЛУ

IIIa стадия T2bN2M0/VI изд.: ССр + 7-15 мЛУ ≈ IIIb стадия T3N3aM0/VII изд.: ССр + 7-15 мЛУ/

IIIb стадия T3N2M0/VI изд.: Ср + 7-15 мЛУ/ ≈ IIIc StT4aN3aM0/VII изд.: Ср + 7-15 мЛУ/.

Во всех остальных вариантах стадирования стадии опять будут изменяться существенно. Для стадии IV T1N3M0 VI издания вводится IIb стадия VII классификации: T1a, bN3bM0. Просим обратить внимание, что в обоих случаях это соответствует описанию опухоли: «прорастает слизистую оболочку и подслизистый слой, метастазировав более чем в 16 лимфатических узлов». Теперь это IIb стадия.

IV стадия T4N2M0/VI изд.: ОС + 7-15 мЛУ/ ≈ IIIc стадия T4bN3aM0/VII изд.: ОС + 7-15 мЛУ/

IV стадия T1N3M0/VI изд.: Сл, ПСл + 16 мЛУ/ ≈ IIb стадия T1a, bN3bM0/VII изд.: Сл, ПСл + 16 мЛУ.

В остальных случаях стадия широко варьирует от 3а до 3с в зависимости от прорастания стенки и количества метастазов в лимфатических узлах.

IV стадия T2aN3M0/VI изд.: М + 16 мЛУ = IIIa стадия T2N3bM0/VII изд.: М + 16 мЛУ/

IV стадия T2bN3M0/VI изд.: ССр + 16 мЛУ/ ≈ IIIb стадия T3N3bM0/VII изд.: ССр + 16 мЛУ/

IV стадия T3N3M0/VI изд.: Ср + 16 мЛУ/ ≈ IIIc стадия T4aN3bM0/VII изд.: Ср + 16 мЛУ/

IV стадия T4N3M0 /VI изд.: ОС + 16 мЛУ/ = IIIc стадия T4bN3bM0/VII изд.: ОС + 16 мЛУ.

Такое, казалось бы, подробное разделение IV стадии с практической точки зрения может быть полезным, так как большую часть больных можно отнести в IV стадию. Ранее это были T2aN3M0, T2bN3M0, T3N3M0, T4N3M0, T4N1M0, T4N2M0 и даже T1N3M0 стадии опухолевого роста. В исследованной нами группе больных при классификации их по шестой TNM более 50% находятся в IV стадии (табл. 4). Отдаленные метастазы у них отсутствовали. Все эти больные в системе координат VII классификации мигрируют в III стадию.

Таблица 4. Распределение больных РЖ по стадиям в процентах после классификации в соответствии с VI пересмотром международной классификации

Стадия	Количество больных, %
IA	1,7
IB	9,4
II	6,8
IIIa	24,8
IIIb	6,8
IV	50,5

Разделение T4 на T4a и T4b также находит свое отражение в результатах, получаемых при стадировании больных (табл. 5). Большая часть РЖ указанной выборки – целиком прорастающие стенку опухоли. РЖ имел вертикальный рост, мы наблюдали опухоли размером 2 см, которые морфолог классифицировал как прорастающие всю стенку и врастающие в парагастральную жировую клетчатку. По этой же причине при РЖ в отличие, скажем, от колоректального рака, широко рекомендуется взятие смывов с брюшины для интраоперационной диагностики M1.

Из приведенных таблиц видно, что для рака желудка местная стадия pT4 практически всегда соответствовала IV стадии опухолевого роста, если стадировать больных,

Таблица 5. Характеристика больных по степени местной распространенности РЖ

Критерий T	Количество больных в абсолютных цифрах	То же в процентах
pT1	1	0,53
pT2a	17	9,04
pT2b	10	5,32
pT3	61	32,45
pT4	99	52,66

используя шестую классификацию Международного противоракового союза, потому что опухоли с фенотипом T4N0M0 достаточно редки.

Цель работы – сравнение влияния различных систем классификации на продолжительность жизни больных РЖ.

Материалы и методы

Всего в исследовании, проведенном на базе абдоминального онкохирургического отделения КУ «Одесский областной онкологический диспансер», приняли участие 188 больных, оперированных по поводу РЖ в период с 2007 по 2011 год. Исследование включало только радикально или условно-радикально прооперированных больных. Средний возраст 60,6±10,5 лет, мужчин – 120, женщин – 68.

Всего выполнено 126 гастрэктомий и 62 дистальных субтотальных резекций. Гастрэктомии выполнялись по методике Бондаря с формированием терминолатерального петлевого муфтообразного позадиободочного эзофагоюноанастомоза с межкишечным соустьем по Брауну. Дистальные субтотальные резекции заканчивались в большинстве случаев формированием впередиободочного гастроэнтероанастомоза по Бильрот-II в модификации Гофмейстера-Финстерера.

Изучалась продолжительность жизни больных РЖ, вошедших в исследование. Информация о продолжительности жизни была получена из Областного канцер-регистра, обновление данных осуществлялось 1 раз в месяц. Далее строились таблицы дожития для каждой группы, стадии и использованного метода лечения. Выживаемость рассчитывалась при помощи построения модели регрессии пропорциональных интенсивностей (рисков) Д.Р. Кокса (1972) по формуле:

$$h_i(t) = h_0(t) \times e^{b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + \dots + b_nX_n}$$

– $h_0(t)$ – исходная вероятность (риск) наступления события;

– $b_1 \dots b_n$ – коэффициенты регрессии;

– $X_1 \dots X_n$ – прогностические факторы.

Когда $b=0$, соотношение рисков (HR, опасностей, вероятностей наступления события) равно 1.

Наблюдения были цензурированы: для больных РЖ, с которыми удавалось поддерживать контакт, цензор равнялся 0, если же пациент умирал, цензор равнялся 1. При анализе выживаемости изучалась частота события во времени – медиана выживаемости больных, т.е. время, за которое популяция больных РЖ сокращалась вдвое. Точкой отсчета являлась дата операции, шкала времени – месяцы жизни больных, событие – смерть больного.

Стандартно учитывались правое цензурирование – выбытие больного из-под наблюдения либо смерть от других причин; и левое отсечение – неравномерность включения больных в исследование (а именно – в 2007, 2008, 2009, 2010 и т.д. годах). При построении графиков шкала ординат включала процент выживших больных S, шкала абсцисс – месяцы наблюдения. Преимущество модели Кокса заключается в возможности добавления ковариант, отсутствии необходимости стратифицировать группы, обосновывать правильность стратификации, как в логранговой модели (метод логистической регрессии) и модели Каплана-Майера. Кроме того, в других моделях невозможен подсчет достоверности отличий между группами p в том случае, если графики выживаемости пересекаются.



В.Г. Дубинина

Как уже было сказано, для целого ряда TNM-стадий изменение классификации не привело к изменению стадии и группы TNM: TisN0M0, T1N0M0, T1N1M0, T1N3M0, T2aN1M0, T2aN3M0, T4N1M0, T4N3M0. Данные группы больных в исследование не включались. Часть групп были малочисленными и из исследования выбыли: T1N1M0, T2aN1M0, T2bN1M0, T1N2M0, T2aN2M0, T2bN2M0, T2bN3M0. В ряде случаев при сравнении достоверности отличий кумулятивной выживаемости больных группы достоверно не отличались друг от друга, $p > 0,05$.

Сравнение продолжительности жизни больных РЖ во II и IIIa стадии выявило отличия в выживаемости. Синим цветом на рисунках 1-4 показаны графики выживаемости больных, стадированных по классификации седьмого пересмотра, красным – шестого пересмотра. По оси абсцисс отмечена продолжительность жизни больных РЖ после операции, измеренная в месяцах жизни. По оси ординат отмечен процент больных. Вертикальная ось пронумерована в экспоненциальном исчислении.

Достоверность отличий, рассчитанная при помощи программы Microsoft Office Excel 2007, составила для II стадии $p=0,0495$, для IIIa – $p=0,021$, соотношения рисков – 1,17 и 1,55 соответственно. Доверительные интервалы 95%: -0,6543–1,3755 и -0,0975–0,1153. Медианы выживаемости также отличались: 35 и 60 месяцев – для II стадии (хотя красный график и напоминает кривую Каплана-Майера) и 39 и 46 месяцев – для III.

Сделан вывод, что миграция из одной стадии в другую изменяла риск смерти на 17% для II стадии и на 55% – для III.

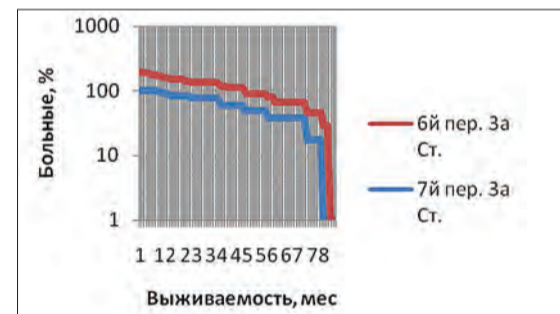


Рис. 1. Различия продолжительности жизни в одной и той же группе больных II стадии, простадированных по TNM различных пересмотров

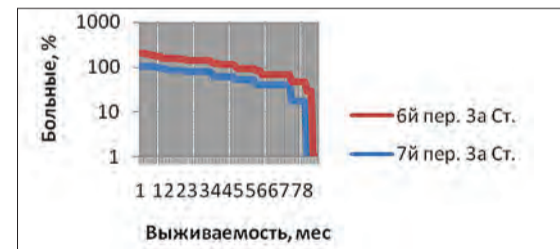


Рис. 2. Различия продолжительности жизни в одной и той же группе больных IIIa стадии, простадированных по TNM различных пересмотров

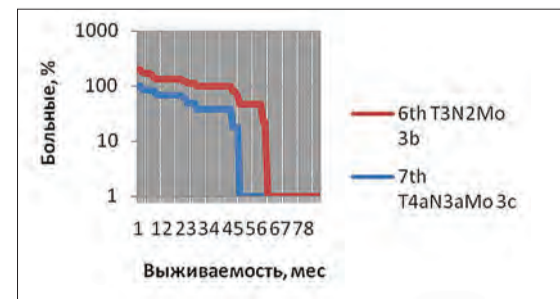


Рис. 3. Различия продолжительности жизни в одной и той же группе больных (опухоль прорастает серозную оболочку стенки желудка с метастатическим поражением 7-15 регионарных лимфатических узлов)

Таблиця 6. Отличия в выживаемости больных РЖ, стратифицированных по группам TNM и виду лимфодиссекции

VI редакция TNM	VII редакция TNM	Диапазон отличий выживаемости больных РЖ, F test, точный критерий Фишера	
		D1 диссекции	D2 диссекции
T2aN1M0	T2N1M0 T2N2M0	Группы оказались малочисленными	
T2bN1M0	T3N1M0 T3N2M0	Группы оказались малочисленными	
T3N1M0	T4aN1M0 (n=20)	p=0,023<0,05	p=0,00029<0,05
	T4aN2M0 (n=25)	p=0,00239<0,05	p=0,072>0,05
T4N1M0	T4bN1M0 (n=22)	p=0,00468<0,05	p=0,00326<0,05
	T4bN2M0 (n=12)	p=0,0164<0,05	p=0,0526>0,05
T2aN2M0	T2N3M0	Группы оказались малочисленными	
T2bN2M0 T2bN3M0	T3N3M0	Группы оказались малочисленными	
T3N2M0	T4aN3M0 (n=14)	p=0,0147 <0,05	p=0,00018<0,05
T3N3M0		p=0,0002<0,05	p=0,0002<0,05
T4N2M0	T4bN3M0 (n=24)	p=0,063>0,05	p=0,0137<0,05
T4N3M0		p=0,00056<0,05	p=0,0001<0,05

Как уже было показано выше, понятие «стадия» включает достаточное количество различных комбинаций TNM. Поэтому мы двигались в направлении поиска таких комбинаций, при которых выживаемость статистически достоверно отличалась между разными редакциями.

Сравнение продолжительности жизни больных РЖ в группах T4aN3aM0 (T3N2M0 по «старому стилю») и T4bN3M0 (ранее писалось T4N2M0) стадий выявило достоверность отличий в выживаемости. Достоверность отличий составила $p=0,00146$ и $p=0,0137$, соотношение рисков 1,12 и 1,11 соответственно. Доверительные интервалы 95%: -0,2711–0,4934 и -0,1357–0,2158. Отличие медиан выживаемости было следующим: 22 и 44 месяца – для T4aN3aM0 \approx T3N2M0 связи и 28 и 23 месяца для T4bN3M0 \approx T4N2M0.

Сделан вывод, что перемещение больных РЖ из одной TNM-группы в другую изменяло риск наступления события, смерти от прогрессирования на 12 и 11% соответственно.

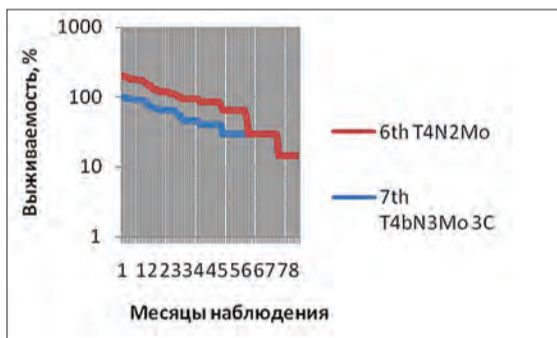


Рис. 4. Различия продолжительности жизни в одной и той же группе больных (опухоль прорастает в соседние органы с метастатическим поражением 7-15 регионарных лимфатических узлов)

В таблицах 6 и 7 приведены отличия в выживаемости больных РЖ, стратифицированных по группам TNM и виду лимфодиссекции (несколько большая точность стадирования в случае D2 диссекции) и в соответствии с требованиями различных систем TNM классификации. В соответствии с рекомендациями Cochrane для клинических исследований, учитывая небольшие размеры выборок, использовался точный тест Фишера. Таблица характеризует различия кумулятивной выживаемости между подгруппами TNM разных пересмотров, сравнимая кривые выживаемости между стадиями TNM различных изданий классификации. Лишь в трех случаях, выделенных жирным шрифтом, можно говорить о том, что целиком всю подгруппу больных T_aN_bM_c VI редакции можно чисто механически перевести в полностью соответствующую ей подгруппу T_xN_yM_z VII редакции без неконтролируемого оттока больных РЖ. Пациенты непрогнозируемо распределялись между подгруппами по-разному, производя статистически

Таблиця 7. Достоверность отличий выживаемости больных РЖ, стратифицированных по стадиям и виду лимфодиссекции в соответствии с требованиями различных систем стадирования TNM

VI редакция TNM, стадия	VII редакция TNM, стадия	Диапазон отличий выживаемости больных РЖ, F test, точный критерий Фишера	
		D1 диссекции	D2 диссекции
I	I	Группы оказались малочисленными	
II	IIb	p=0,14>0,05, n=21	p=0,037<0,05, n=20
	IIa	p=0,054>0,05, n=4	p=0,66>0,05, n=5
IIIa	IIIa	p=0,019<0,05, n=14	p=0,0071<0,05, n=12
IIIa		p=0,002<0,05, n=14	p=0,0056<0,05, n=13
IIIa		p=0,00025<0,05, n=6	p=0,0001<0,05, n=12
IIIb	IIIb	p=0,0001<0,05, n=6	p=0,0001<0,05, n=27
IV	IIIc	p=0,0001<0,05, n=21	p=0,0001<0,05, n=18
	IIIc	p=0,01<0,05, n=21	p=0,0002<0,05, n=18
	IIIc	p=0,04<0,05, n=21	p=0,0003<0,05, n=11
	IIIc	p=0,0001<0,05, n=10	p=0,0001<0,05, n=10

достоверно отличающиеся по выживаемости подгруппы, поэтому отследить все эти миграции в исследовании не удалось.

При сравнении выживаемости подгрупп больных, находящихся в различных стадиях, из 20 пунктов сравнения только в трех случаях миграция в другую систему классификации, так называемый сдвиг (shift), по выражению Daniele Marrelli, не приводил к статистически значимому изменению показателей продолжительности жизни.

Таким образом, сделан вывод о влиянии изменения системы классификации больных на выживаемость, что могло не учитываться при формировании групп исторического контроля в клинических исследованиях, так как переход от одной системы к другой был относительно быстрым. Группа исторического контроля как минимум должна содержать в себе ту же редакцию Международной классификации, что и основная группа.

Так как при изучении выживаемости больных часто встречаются перекрещенные графики выживаемости групп, модель Кокса представляется единственным существующим на сегодняшний день методом, позволяющим получить объективные исследовательские результаты.

Указанные изменения риска смерти – 11; 12; 17 и 55% – очевидно, находятся вне пределов зоны ошибки вычислений и могут ошибочно приписываться эффекту какого-то нового лечебного воздействия, которого в данном случае, конечно же, не было.

Остается надеяться, что грядущая седьмая классификация UICC TNM надолго останется тем инструментом, с помощью которого будут проводиться как проспективные, так и ретроспективные клинические исследования.

Литература

- Kikuchi S., Futawatari N., Sakuramoto S. et al. (2011) Comparison of staging between the old (6th edition) and new (7th edition) TNM classifications in advanced gastric cancer. *Anticancer Res.* 31(6): 2361-2365.
- Kim S.S., Choi B.Y., Seo S.I. et al. (2011) The Comparison between 6th and 7th International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer Classification for Survival Prognosis of Gastric Cancer. *Korean J Gastroenterol.* 58 (5): 258-263.
- Chae S., Lee A., Lee J.H. (2011) The effectiveness of the new (7th) UICC N classification in the prognosis evaluation of gastric cancer patients: a comparative study between the 5th/6th and 7th UICC N classification. *Gastric Cancer.* 14 (2): 166-171.
- Marrelli D., Morgagni P., de Manzoni G. et al. (2012) Prognostic value of the 7th AJCC/UICC TNM classification of noncardia gastric cancer: analysis of a large series from specialized Western centers. *Ann Surg.* 255 (3): 486-491.
- Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. Eds. (2009) TNM Classification of Malignant Tumors, 7th ed. Wiley-Blackwell, Oxford: 310 p.
- Edge S.B., Byrd D.R., Carducci M.A. et al. (2009) American Joint Committee on Cancer (AJCC). *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer.
- Fritz A., Percy C., Jack A. et al. (2000) WHO International Classification of Diseases for Oncology ICD-O, 3rd ed. Geneva: WHO.
- Hermanek P., Hutter R.V.P., Sobin L.H., Wittekind Ch. (1999) Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer.* 86: 2668–2673.

НОВОСТИ

Проведено сравнение эффективности лучевой и химиолучевой терапии в уменьшении симптомов дисфагии и улучшении качества жизни у больных распространенным раком пищевода

Лучевая терапия используется для облегчения дисфагии при распространенном раке пищевода. Однако до настоящего времени не проводились рандомизированные исследования III фазы, в которых бы определялась частота ответов, токсичность или роль паллиативной химиолучевой терапии, и убедительные доказательные данные в отношении этого метода лечения отсутствуют. Поэтому в рамках международного исследования III фазы были поставлены следующие цели:

- разработать эффективное и наименее токсичное лечение для облегчения симптомов дисфагии;
- определить влияние общих методов лечения рака пищевода на качество жизни;
- разработать доказательную базу для решений, принимаемых пациентами.

В рамках исследования 220 больных были рандомизированы в группу паллиативной лучевой терапии, пациенты которой получили облучение 35 Гр в 15 фракциях (n=115) или 30 Гр в 10 фракциях (n=105), а также в группу одновременной химиолучевой терапии с цисплатином и 5-фторурацилом (1-4-й день) (n=111). Степень дисфагии определялась при помощи шкалы Mellow, оценка токсичности проводилась согласно критериям CTCAE v2[u1], качество жизни анализировали на основании данных опросника EORTC QLQ30[u2], а именно модуля[u3] для пациентов с заболеваниями пищевода (OES-18). Первичной конечной точкой исследования являлся процент пациентов с уменьшением симптомов дисфагии к 9-й неделе и поддержание этого улучшения до 13-й недели.

По результатам исследования разница между частотой ответов в разрешении дисфагии в группах лучевой (68%) и химиолучевой терапии (74%) не достигла статистической значимости ($p=0,343$). Первичная конечная точка исследования – поддержание улучшения глотания – была достигнута у 41% пациентов в группе лучевой терапии и у 47% в группе химиолучевой терапии, но разница также не оказалась статистически значимой ($p=0,4163$). Отмечалось увеличение токсичности у пациентов в группе химиолучевой терапии: тошнота ($p=0,0019$) и рвота ($p=0,0072$). Медиана выживаемости составила 210 дней в группе химиолучевой терапии и 203 дня в группе лучевой терапии. Хотя результаты исследования показали одинаково неблагоприятный прогноз выживаемости в обеих группах, некоторые пациенты (n=21) продолжают жить спустя 2 года после лечения. Анализ качества жизни не выявил статистических различий между группами. 17 пациентов из группы лучевой терапии в конечном итоге получали химиотерапию по поводу определенных паллиативных конечных точек, таким образом, химиотерапия не проводилась 92 пациентам.

Несмотря на то что в группе химиолучевой терапии отмечались несколько лучший ответ в отношении дисфагии, а также лучшая медиана выживаемости, кишечная токсичность была заметно хуже. Почти 10% пациентов продолжали жить спустя 2 года после лечения, и это указывает на то, что такие группы пациентов не должны быть лишены активного лечения, но это лечение должно быть индивидуально адаптировано для обеспечения максимального облегчения симптомов токсичности. Данное многоцентровое исследование проводилось в Великобритании, Канаде, Австралии и Новой Зеландии и отражает текущую клиническую практику в некоторых странах.

Источник: M.G. Penniment, *Journal of Clinical Oncology* 33, 2015 (suppl 3; abstr 6).