

В.Г. Дубинина, д.м.н., профессор, А.Г. Лурия, 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?

Ежегодно в мире регистрируется почти 600 тыс. новых случаев рака желудка (РЖ). Лидерами заболеваемости являются Япония, Китай, государства Восточной Европы и Южной Америки. Эта цифра более чем в четыре раза превосходит статистику обнаружения случаев рака поджелудочной железы, регистрируемых ежегодно, – 125 тыс. новых случаев.



В.Г. Дубинина

Развитие общепринятой системы стадирования РЖ, основанной на постулатах доказательной медицины, является вызовом для системы здравоохранения [6, 7]. Накоплено достаточное количество доказательств того, что локализация опухоли в желудке влияет на прогноз заболевания. Например, рак дистальных отделов желудка ассоциирован с лучшим прогнозом [4]. Несмотря на то что VII редакция классификации злокачественных опухолей (TNM) Международного противоракового союза (UICC) до сих пор не нашла широкого применения в Украине, больные, включенные в данное исследование, были классифицированы именно с учетом этого документа. Стадирование осуществлялось в соответствии с полученным послеоперационным гистологическим заключением [5]. Проводилось сравнение результатов лечения, полученных при различных системах классификации, групп больных по системе TNM.

Сегодня известно ограниченное количество факторов, которые влияют на продолжительность жизни больных РЖ [8]. Это, прежде всего, стадия заболевания, наличие отдаленных и регионарных метастазов, степень прорастания стенки органа, вид и интенсивность проводимого больному специального лечения, чувствительность опухоли к терапии, приверженность больного лечению, напряженность иммунного ответа, биологические свойства опухоли: скорость деления клеток, наличие тех или иных мутаций и т.д.

Но мысль о том, что система, с помощью которой специалист проклассифицировал того или иного, больного может формально повлиять на продолжительность

жизни, является достаточно новой. При этом математический аппарат, с помощью которого производятся измерения выживаемости больных, с течением времени практически не менялся. Таким образом, больные вынуждены мигрировать из одной стадии в другую, подчиняясь постоянно обновляющимся законам классификации. Например, где ранее была установлена II стадия, сегодня мы должны установить III; где ранее не было сомнений в IV стадии, сегодня диктуется классификацией II:

IV стадия: T1N3M0 в соответствии с VI изданием TNM – это прорастание РЖ в подслизистый слой (ПСл) + наличие более 16 метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов (16 мЛУ) и отсутствие отдаленных метастазов = то же, что

IIb стадия: T1bN3bM0 в соответствии с VII изданием TNM – то же: РЖ с поражением ПСл в сочетании с более чем 16 мЛУ, отсутствие отдаленных метастазов.

TNM практически не изменилась, не изменилось местное описание опухоли и количество пораженных лимфатических узлов, изменилась стадия (табл. 1). Включение этих больных в исследование может ошибочно побудить добиваться сравнимой выживаемости II и IV стадии.

Каким стадиям VI редакции соответствуют стадии VII пересмотра международной классификации? Как изменение стадирования повлияло на изменение выживаемости больных по стадиям? Как это отразилось на результатах лечения и статистических показателях работы онкологов?

За последние 10 лет работы онкологические и хирургические стационары пережили переход от IV к V, потом VI и грядущему VII изданию главной онкологической классификации. Мог ли данный факт повлиять на статистику и показатели качества лечения больных РЖ? Ведь процесс занял всего 10-12 лет. Многочисленные исследования в иностранной и отечественной литературе велись, так сказать, в различных системах исчисления, с разными переменными. Например, исследования больных РЖ IV стадии теперь корректно сравнивать не только с IV, но и с IIIa, IIIb, IIIc и даже со IIb стадиями.

Так, Sumin Chae и соавт. [3] изучали эффективность VII классификации по системе TNM в сравнении с пятой/шестой как фактора прогноза при РЖ. Сделан вывод о том, что численность пораженных лимфатических узлов является главным прогностическим фактором.

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Стадия IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Стадия IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Стадия IIIB	T4b	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Стадия IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
Стадия IV	Любое T	Любое N	M1

Таблица 1. Классификация критерия T при РЖ (VII издание)

Индекс	Характеристика
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Нет признаков первичной опухоли
Tis	Carcinoma in situ: интраэпителиальная опухоль без признаков инвазии собственной пластинки слизистой
T1	Опухоль прорастает собственную пластинку слизистой (Сл), мышечную оболочку или подслизистую (ПСл)
T1a	Опухоль прорастает собственную пластинку слизистой или мышечную пластинку
T1b	Опухоль прорастает подслизистый слой
T2	Опухоль прорастает мышечную оболочку (М)
T3	Опухоль пенетрирует субсерозную соединительную (ССр) ткань без инвазии висцеральной брюшины или прилежащих структур. T3 опухоли также включают и те, которые распространяются на желудочно-ободочную или желудочно-печеночную связки, большой или малый сальники, без перфорации висцеральной брюшины, покрывающей эти структуры
T4	Опухоль вовлекает серозную оболочку (СР) (висцеральную брюшину) или окружающие структуры (ОС)
T4a	Опухоль вовлекает СР (висцеральную брюшину)
T4b	Опухоль вовлекает ОС: селезенку, поперечно-ободочную кишку, печень, диафрагму, поджелудочную железу, переднюю брюшную стенку, надпочечники, почки, тонкий кишечник, забрюшинное пространство

Таблица 2. Определение критерия N, РЖ, VII классификация по системе TNM

Индекс	Характеристика
NX	Состояние регионарных лимфатических узлов (ЛУ) не может быть оценено
N0	Метастазы в регионарные ЛУ отсутствуют
N1	Метастазы в 1-2 регионарных ЛУ (мЛУ)
N2	Метастазы в 3-6 регионарных ЛУ
N3	Метастазы в 7 и более регионарных ЛУ
N3a	Метастазы в 7-15 регионарных ЛУ
N3b	Метастазы в 16 и более регионарных ЛУ

Исследование проводилось с целью оценить рациональность [3] новой VII международной классификации по сравнению с шестой. Проанализировано 295 больных, включенных в исследование на протяжении четырех лет. В соответствии с седьмой редакцией UICC, N-классификации (табл. 2), 5-летняя кумулятивная выживаемость для N0, N1, N2, N3a и N3b составили 89,7; 73,6; 54,9; 23,1 и 5,4% соответственно ($p > 0,0001$). Используя унивариантный анализ, сделано заключение, что N-классификация седьмой и шестой UICC/AJCC TNM системы стадирования, T-классификация седьмой UICC TNM системы стадирования, размер и локализация опухоли, а также гистология были достоверно ассоциированы с общей выживаемостью для РЖ. В то же время регрессионный мультивариантный анализ по Коксу показал, что седьмая UICC N-классификация являлась независимым прогностическим фактором вместо шестой UICC N-классификации ($p > 0,0001$).

Shiro Kikuchi и соавт. [1] исследовали 609 пациентов с распространенным РЖ, которые перенесли расширенные лимфодиссекции. Оценивалась эффективность VII классификации TNM (табл. 3) в сравнении с VI классификацией как фактора прогноза при РЖ. Показатели 5-летней выживаемости не выявили отличий: IB 88%, II 74%, IIIA 53%, IIb 39%, IV 18% (IIIA против IIb, $p = 0,1307$) по TNM VI редакции; IB 94%, IIIA 85%, IIb 71%, IIIA 68%, IIb 48%, IIIC 23%, IV 13% (IIb против IIIA, $p = 0,7665$; IIIC против IV, $p = 0,4156$) по TNM седьмой и JCGC 14-й редакции; N0 85%, N1 70%, N2 46%, N3 18% и M1 13% (N3 против M1, $p = 0,8640$) по TNM шестой редакции; N0 85%, N1 80%, N2 61%, N3a 46%, N3b 18% и M1 13% (N0 против N1, $p = 0,2735$; N2 против N3a, $p = 0,0663$; N3b против M1, $p = 0,8640$) по седьмой и JCGC 14-й редакции. Сделан вывод о том, что классифицирование больных по TNM седьмой и JCGC 14-й редакции не всегда превосходит TNM VI редакции для определения прогноза после радикального хирургического лечения в распространенной стадии РЖ. Расширенные лимфодиссекции могут быть эффективны для N0-N3a, но никак не для N3b и M1 стадий TNM седьмой редакции и JCGC 14-й редакции.

Kim S.S. и соавт. [2] из университетского колледжа в г. Сеуле провели ретроспективный анализ 266 больных РЖ, прооперированных в 2000-2009 гг., выявили отсутствие отличий в выживаемости больных, классифицированных по VII редакции международной классификации: между стадиями IIA и IIb, IIb и IIIA, IIIA и IIb (70 vs 71%, $p = 0,530$; 71 vs 80%, $p = 0,703$; 80 vs 75%, $p = 0,576$, соответственно), хотя соответствующие статистические отличия в 5-летней кумулятивной выживаемости были выявлены среди проклассифицированных по VI редакции. При использовании T-стадии VII версии 5-летняя выживаемость не отличалась между T2 и T3 (86 vs 82%, $p = 0,655$). Применение N-стадии показало, что 5-летняя выживаемость не отличалась между N1 и N2, N3a и N3b (79 vs 81%, $p = 0,506$; 41 vs 17%, $p = 0,895$, соответственно). Сформулирован вывод о том, что VII классификация имеет сравнительно худшие прогностические возможности с точки зрения определения прогноза для РЖ в сравнении с VI изданием.

Daniele Marrelli и соавт. [4] проанализировали 2090 случаев у больных с некардиальным РЖ, прооперированных в период 1991-2005 гг. В целях сравнения симулирована оценка всех этих больных по TNM седьмой редакции. Прослежены изменения в распределении больных РЖ по стадиям в VI и VII классификации TNM, во многом благодаря сдвигу большого количества случаев из IB в стадию IIA и из IIIA и IV в стадию IIb и IIIC. Канцерзависимая 10-летняя выживаемость составила $53 \pm 1\%$. Прослежены достоверные различия

в Т (T2 vs T3, p<0,001) и N категориях (N1 vs N2, p<0,001). Уровень выживаемости N3a подгруппы (7-15 пораженных лимфатических узлов) был существенно лучше по сравнению с N3b (>15 пораженных лимфоузлов; p<0,001). Стадии IB и IIA VII классификации TNM продемонстрировали аналогичный прогноз, в то время как между другими подгруппами выявлены достоверные отличия. Анализ TNM-категорий внутри стадий VII TNM показал неоднородность уровней выживаемости в стадиях IIB, IIIB и IV. Сделан вывод о том, что седьмая классификация UICC/AJCC TNM для некардиального рака желудка демонстрирует подгруппы больных с неодинаковым прогнозом. Распределение по стадиям и стадийзависимая выживаемость существенно изменились по сравнению с шестой редакцией.

Ниже приведены некоторые отличия VII от VI редакции классификации TNM. IV и V системы классификации здесь не приводятся, чтобы не загромождать работу.

1. Разделение индекса T1 на T1a и T1b стадии прогрессирования первичной опухоли.
2. Разделение фенотипа опухоли T4 на T4a и T4b стадии.
3. T2a и T2b индексы теперь отсутствуют, введены IIIa и IIIb стадии.
4. Цифровые значения индексов T и N приобрели новые качественные значения, о чем будет сказано ниже.
5. Значения индекса N3 теперь разделены на N3a и N3b.
6. Пересмотру подверглись стадии РЖ, например IV стадия теперь означает исключительно наличие отдаленных метастазов, III стадия разделена на три стадии: IIIa, IIIb, IIIc.
7. Те TNM-сочетания, которые ранее означали одну стадию, теперь показывают другую (о чем ниже будет сказано более подробно), значок ≈ здесь означает формальное равенство этих стадий:

T1 N1 M0 ≈ T1a N2 M0
 T1 N1 M0 ≈ T1b N2 M0
 T2a N1 M0 ≈ T2 N2 M0
 T2b N1 M0 ≈ T3N1M0
 T3 N1 M0 ≈ T4a N2 M0
 T2b N1 M0 ≈ T3 N2 M0
 T3 N1 M0 ≈ T4a N1 M0
 T4 N1 M0 ≈ T4b N2 M0
 T1 N2 M0 ≈ T1a N3a M0
 T1 N2 M0 ≈ T1b N3a M0
 T2a N2 M0 ≈ T2 N3a M0
 T2b N2 M0 ≈ T3 N3a M0
 T3 N2 M0 ≈ T4a N3a M0
 T4 N2 M0 ≈ T4b N3a M0
 T2b N3 M0 ≈ T3 N3b M0
 T3 N3 M0 ≈ T4a N3b M0

Несмотря на то что проводимые аналогии между стадированием в VI и VII пересмотре классификации поначалу покажутся слишком сложными, актуальность состоит в некоторой некорректности сравнения выживаемости в одной и той же стадии. Действительно, внедряется какая-либо новая лечебная опция, сравниваются группы больных с дополнением и без дополнения этой опции. Однако выживаемость больных по ее внедрению сравниваем с выживаемостью группы, стадированной 4-5 лет назад по другой редакции. На первый взгляд кажется, что разницы нет. Но разница, как мы увидим дальше, есть.

Без изменений (правильнее сказать: почти без изменений) остались:

Tis N0 M0 = Tis N0 M0
 T1 N0 M0 = T1a N0 M0
 T1 N0 M0 = T1b N0 M0
 T1 N1 M0 = T1a N1 M0
 T1 N1 M0 = T1b N1 M0
 T1 N3 M0 = T1a N3b M0
 T1 N3 M0 = T1b N3b M0
 T2a N1 M0 = T2 N1 M0
 T2a N3 M0 = T2 N3b M0
 T4 N1 M0 = T4b N1 M0
 T4 N3 M0 = T4b N3b M0

T1a теперь означает, что опухоль прорастает собственную пластинку слизистой или мышечную пластинку слизистой оболочки желудка (не путать с мышечной стенкой желудка). Вращение в подслизистый слой обозначается индексом T1b. Однако на общем стадировании данный факт все еще не сказывается никак: и то и другое соответствует одной и той же стадии при

одинаковой численности пораженных регионарных лимфатических узлов.

I стадия опухоли одинакова и для VI и для VII классификации. T1 в шестой редакции означает то же, что и T1 в седьмой редакции, так же как и целиком аналогичны символы N0 и M0.

NX/VI издание/ → NX/VII издание/
 N0, M0/VI издание/ → N0, M0/VII издание/

T1N0M0 соответствует IA стадии вне зависимости от того, прорастает ли опухоль собственную пластинку слизистой или мышечную пластинку слизистой оболочки желудка или врастает в подслизистый слой. То же можно сказать и о трех других стадиях VII пересмотра классификации РЖ, в которых мы находим стадию T1 роста первичной опухоли.

N1 в шестой редакции означает поражение метастазами 1-6 регионарных лимфатических узлов, в то время как N1 в седьмой редакции – поражение регионарными метастазами 1-2 регионарных лимфатических узлов. Это означает, что T1N1M0/VI/ и T1N1M0/VII/ – уже совсем не одно и то же, и выживаемость двух этих групп будет разной.

N1/VI издание: 1-6 мЛУ/ → $\left\{ \begin{array}{l} \text{N1/VII издание:} \\ \text{1-2 мЛУ/} \\ \text{N2/VII издание:} \\ \text{3-6 мЛУ/} \end{array} \right.$

Хотя критерии T1/VI/ и T1/VII/, как мы уже выяснили, полностью совпадают, индексы N2/VI/ и N2/VII/ – совершенно разные явления. N2/VI/ означает, что имеются метастазы в 7-15 регионарных лимфатических узлах, N2/VII/ – 3-6 регионарных метастазов. T1N2M0/VI/ и T1N2M0/VII/ – совсем не одно и то же. Ориентируясь на вышесказанное, то же можно говорить и о группах рубрики T1N3M0.

Следующим не менее важным отличием является отсутствие разделения индекса T2 на T2a и T2b в VII классификации. Теперь стадия «опухоль прорастает мышечную оболочку» носит название T2, что соответствовало фенотипу T2a в VI издании классификации TNM. T2b/VI/ издание соответствует T3/VII, это стадия «опухоль инфильтрирует субсерозную оболочку». Индекс T2 соответствует следующим стадиям классификации UICC TNM:

Но группы больных N1, N2 и N3 будут совершенно разными в различных системах стадирования.

N1/VI издание: 1-6 мЛУ/ → $\left\{ \begin{array}{l} \text{N1/VII издание:} \\ \text{1-2 мЛУ/} \\ \text{N2/VII издание:} \\ \text{3-6 мЛУ/} \end{array} \right.$

N2/VI-е издание: 7-15 мЛУ/ → N3a/VII издание: 7-15 мЛУ/

N3/VI издание: 16 и более мЛУ/ }
 N3/VI издание: 16 и более мЛУ/ } → N3b/VII издание: 16 и более мЛУ/

Поэтому сравнение, например, выживаемости больного РЖ со стадией T3N1M0/VI/ и T3N1M0/VII/ будет некорректно, а именно так мы и поступали. Больные, классифицированные по пятой редакции, сравнивались с четвертой, по шестой – с пятой и т.д. Статистический риск смерти уменьшался, описываемое лечебное воздействие признавалось эффективным. В заключении статьи показано, как простой перевод больного из одной классификации в другую смещает соотношение рисков (hazard ratio) в сторону увеличения продолжительности жизни и нарастания силы лечебного воздействия.

Индекс T4a/VII/ соответствует описанию «опухоль вовлекает серозную оболочку», он соответствовал ранее критерию T3/VI/. Старый T4 теперь называется T4b: «Опухоль вовлекает окружающие структуры».

Даже с чисто умозрительной точки зрения, без изучения выживаемости одной и той же группы больных, стадированных по разным системам, отличия есть. Несоответствия между индексами T, характеризующими рост первичной опухоли РЖ, представлены на схеме:

T1/VI редакция: Сл, ПСл → $\left\{ \begin{array}{l} \text{T1a/VII} \\ \text{пересмотр: Сл/} \\ \text{T1b/VII} \\ \text{пересмотр: ПСл/} \end{array} \right.$
 T2a/VI редакция: M/ → T2/VII пересмотр: M/
 T2b/VI редакция: ССр/ → T3/VII пересмотр: ССр/
 T3/VI редакция: Ср/ → T4a/VII пересмотр: Ср/
 T4/VI редакция: ОС/ → T4b/VII пересмотр: ОС/

Таким образом, со стадированием по критерию T сначала проблем нет: наблюдается практически полное соответствие между системами. И в той и в другой системе координат есть группы, обозначенные индексами TX, T0 и Tis.

0 стадия TisN0M0/VI изд./ = 0 стадия TisN0M0/VII изд./

Ia стадия T1N0M0/VI изд./ = Ia стадия T1a, bN0M0/VII изд./

Подразделение индекса T1 на индексы T1a и T1b никакой угрозы не несет, так как не изменяет стадию при одном и том же индексе лимфоузлов.

Ib стадия T1N1M0/VI изд.: ПСл + 1-6 мЛУ = Ib стадия T1a, bN1M0/VII изд.: ПСл + 1,2 мЛУ.

То есть, прорастание опухоли в слизистый и подслизистый слой стенки желудка в VI издании классификации всегда означает Ib стадию и соответствует буквенному индексу стадии T1N1M0. Теперь же в VII редакции прорастание опухоли в слизистую и подслизистый слой обозначает также Ib стадию при разном количестве пораженных лимфоузлов (1-2) и может быть объяснено двумя различными индексами T1a и T1b. Но та же Ib стадия VI издания становится IIa стадией VII:

Ib стадия T1N1M0/VI изд.: Сл, ПСл + 1-6 мЛУ ≈ IIa стадия T1a, bN2M0/VII изд.: Сл, ПСл + 3-6 мЛУ.

Гораздо более сложные взаимоотношения между стадиями происходят далее, с увеличением T.

II стадия T2aN1M0/VI изд.: M + 1-6 мЛУ/ }
 II стадия T2aN1M0/VI изд.: M + 1-6 мЛУ/ } $\left\{ \begin{array}{l} \text{IIa стадия T2N1M0/} \\ \text{VII изд.: M + 1,2 мЛУ/} \\ \text{IIb стадия T2N2M0/} \\ \text{VII изд.: M + 3-6} \\ \text{мЛУ/} \end{array} \right.$

II стадия T2bN1M0/VI изд.: ССр + 1-6 мЛУ/ }
 II стадия T2bN1M0/VI изд.: ССр + 1-6 мЛУ/ } $\left\{ \begin{array}{l} \text{IIb стадия T3N1M0/} \\ \text{VII изд.: ССр + 1,2 мЛУ/} \\ \text{IIb стадия T3N2M0/} \\ \text{VII изд.: ССр + 3-6 мЛУ/} \end{array} \right.$

IIIa стадия может быть разделена на собственно IIIa и IIIb стадии с различным количеством пораженных лимфатических узлов. В таком случае данный факт никак не повлияет на сравнение выживаемости больных РЖ по стадиям.

IIIa стадия T3N1M0/VI изд.: Ср + 1-6 мЛУ }
 IIIa стадия T3N1M0/VI изд.: Ср + 1-6 мЛУ } $\left\{ \begin{array}{l} \text{IIIa стадия} \\ \text{T4aN1M0/VII изд.: Ср} \\ \text{+ 1-2 мЛУ/} \\ \text{IIIb стадия T4aN2M0/} \\ \text{VII изд.: Ср + 3-6} \\ \text{мЛУ/} \end{array} \right.$

IV стадия теперь разделена на IIIc и IIIb стадии с различным количеством пораженных лимфатических узлов. Глубина прорастания стенки при этом никакой роли не играет. И жить больные РЖ одной и той же популяции в IIIb и IIIc стадии начнут столько же, сколько раньше жили в IV. Это существенно изменит статистику специального лечения в этой стадии.

IV стадия T4N1M0/VI изд.: ОС + 1-6 мЛУ/ }
 IV стадия T4N1M0/VI изд.: ОС + 1-6 мЛУ/ } $\left\{ \begin{array}{l} \text{IIIb стадия} \\ \text{T4bN1M0/VII изд.:} \\ \text{ОС + 1-2 мЛУ/} \\ \text{IIIc стадия} \\ \text{T4bN2M0/VII изд.:} \\ \text{ОС + 3-6 мЛУ/} \end{array} \right.$

Продолжение в следующем номере.