

© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.24-006.6-059

В. В. Жарков, В. П. Курчин, П. И. Моисеев, Б. Е. Полоцкий

КРИТЕРИЙ Т МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ TNM У РАДИКАЛЬНО ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО. МНОГОМЕРНЫЙ СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ У 1078 БОЛЬНЫХ

Отделение грудной хирургии и онкологии НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь; НИИ клинической онкологии

Основные понятия международной классификации lung cancer по системе TNM были определены в 1978 г. За прошедшие 20 лет, с одной стороны, накопился значительный опыт применения классификации TNM, с другой — расширились критерии операбельности больных, совершенствовалась методика радикальных операций, во многих клиниках стала выполняться медиастинальная лимфодиссекция как обязательный компонент операции. Быстрый прогресс компьютерных технологий и прикладного статистического обеспечения в сочетании с вышеуказанными причинами дает возможность объективного анализа справедливости давно постулированных и используемых критериев классификации. О необходимости их совершенствования свидетельствуют регулярные пересмотры классификации TNM [2, 8, 9]. Вносимые изменения заключались в основном в уточнении критериев неоперабельности (T4 или N3, IIIA и IIIB) или введения дополнительных подстадий (IA и IB). Однако переоценки роли основных прогностических факторов (размер опухоли, опухолевая инвазия в различные структуры) у радикально оперированных больных раком легкого не производилось. Если допустить, что T- и N-критерии не вполне адекватно определяют распространенность рака легкого по критерию 5-летней выживаемости, то и группировка по стадиям не приведет к формированию однородных групп в отношении прогноза выживаемости.

К обособляющим признакам, положенным в основание классификации, предъявляются определенные требования: они должны разделять все множество изучаемых объектов на классы, внутри которых элементы обладают одинаковым набором существенных свойств, при этом имея наибольшую степень отличия от элементов других классов, и обеспечивать удобный и быстрый диагноз, т. е. указывать объекту его настоящий класс [1].

Материалы и методы. С 1986 по 1994 г. в отделении торакальной хирургии НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова было радикально оперировано 1395 больных немелкоклеточным раком легкого. Информация по 255 признакам, характеризующим опухоль и состояние больного, содержится в компьютерной базе данных. В послеоперационном периоде умерли 99 (7,1%) больных. Из выписавшихся из отделения 1296 больных в течение 5 лет прослежено 1078 (82,2%). Возраст больных колебался от 33 до 77 лет (средний возраст 57 лет), мужчины составляли 96,7%. Согласно постхирургической классификации TNM, больные распределились следующим образом: T1N0 — 69 человек, T2N0 — 335, T3N0 — 33, T1—4N1 — 404, T1—4N2 — 237.

Гистологическая верификация рака легкого осуществлялась на основе классификации ВОЗ (1981). Эпидермоидный рак легкого наблюдался у 850

V.V.Zharkov, V.P.Kuchin, P.I.Moiseyev, B.E.Polotsky

THE T CATEGORY OF THE INTERNATIONAL TNM CLASSIFICATION IN PATIENTS UNDERGOING RADICAL SURGERY FOR LUNG CANCER. MULTIVARIATE STATISTICAL ANALYSIS OF 1078 CASES

Thoracic Surgery and Oncology Department, N.N.Alexandrov Institute of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Belarus; Institute of Clinical Oncology

Basic categories of TNM international classification for lung cancer were defined in 1978. Over the two decades lung cancer surgeons gained a considerable experience in the use of the TNM system. At the same time indications to radical surgery became broader and surgical methods were improved considerably, in particular, mediastinal lymph node dissection became an obligatory surgical procedure in many centers. Basing on advanced computer technologies and applied statistical software, on the one hand, and taking into account the above-mentioned circumstances, on the other hand, one may validate objectively the classification parameters. Regular reviews of the TNM classification confirm that the TNM system needs improvement [2,8,9]. The previous amendments mainly involved a more accurate definition of non-operability criteria (T4 or N3, IIIA and IIIB) or introduced substages (IA and IB) while leaving unchanged the basic prognostic tests (tumor size, tumor invasion) in lung cancer patients undergoing radical surgery. If the T and N are not accurate tests for lung cancer advance with respect to 5-year survival then the staging will not yield uniform groups of the patients with respect to the survival.

Basic discriminative parameters of a classification should meet certain requirements, e.g. they should divide all objects in question into classes and all elements within each individual class should have a common set of significant features while being clearly distinctive from elements in other classes, i.e. assign every object to its class [1].

Materials and Methods. 1395 patients with non-small cell lung cancer underwent radical surgery at the Thoracic Surgery Department of the N.N.Alexandrov Institute of Oncology and Medical Radiology during 1986 to 1994. A computer base was created that contained information on 255 characteristics of the tumors and the patients' condition. 99 (7.1%) patients died postoperatively. 1078 (83.2%) of 1296 patients undergoing radical surgery were followed up for 5 years. The patients' age ranged from 33 to 77 years (mean 57 years), males were 96.7%. According to postoperative TNM classification the patients were staged as follows: 69 patients had T1N0, 335 patients had T2N0, 33 patients had T3N0, 404 patients had T1-4N1 and 237 patients had T1-4N2.

Histological verification of lung cancer was made by WHO (1981) classification. Epidermoid lung carcinoma was found in 850 (78.7%), adenocarcinoma in 127 (11.7%), adenocarcinoma in combination with epidermoid cancer in 19 (1.8%) and large-cell carcinoma in 82 (7.6%) patients. All the patients underwent mediastinal lymph node dissection.

The T status of the TNM system was revised with respect to tumor size, involvement of visceral pleura, pulmonary vessels and main bronchus, invasion of the chest wall and mediastinal structures.

Life tables were used to calculate survival [5]. The 'tumor size' parameter was modified into a scale of 8 intervals (0-0.9 cm, 1-1.9 cm, ..., 8 cm and

(78,7%) больных, аденокарцинома — у 127 (11,7%), аденокарцинома в сочетании с эпидермоидным — у 19 (1,8%) и крупноклеточный рак — 82 (7,6%). У всех больных выполнена медиастинальная лимфодиссекция с клетчаткой. Т-статус pTNM-классификации был пересмотрен в связи с размером опухоли, поражением висцеральной плевры и легочных сосудов, главного бронха, врастанием в грудную стенку и структуры средостения.

Для расчета выживаемости использовался метод таблиц дожития [5]. Признак «размер опухоли» был преобразован в категоризованной шкале из 8 интервалов (0—0,9, 1—1,9, 2—2,9, 3—3,9, 4—4,9, 5—5,9, 6—6,9, 7—7,9, 8 см и более) с последующим расчетом выживаемости в каждом интервале с учетом других прогностических признаков. Сравнение выживаемости в группах приводилось по методу Вилкоксона в модификации Gehan [4]. В связи с наличием цензурированных (незавершенных) наблюдений нами использована регрессионная модель Кокса [3] для выявления прогностических факторов, связанных с выживаемостью.

Для классификации больных нами применен кластерный анализ по методу к-средних [8]. В кластерном анализе объекты разделяются на классы (кластеры), однородные по учитываемым признакам и отличающиеся друг от друга. Степень близости объектов определяется расстоянием:

$$D(x, y) = \sqrt{\sum_i (x_i - y_i)^2},$$

где x, y — значение i -го фактора для двух сравниваемых больных. Классы, полученные в результате кластер-анализа, были использованы для уточнения характеристик Т-критерия классификации TNM. Надо отметить, что данный подход к решению проблемы ранее не использовался.

Результаты и обсуждение. Распределение больных в зависимости от размера опухоли представлено на рис. 1. У более 800 (74%) больных размер опухоли находился в диапазоне от 2 до 6 см. Средний размер опухоли составил 3,8 см.

С размером опухоли довольно тесно связаны два важных параметра опухолевого роста: прорастание внелегочных структур и метастазирование в лимфоузлы (рис. 2 и 3). Было установлено, что частота вовлечения экстрапульмональных структур растет пропорционально размеру опухоли: менее 3 см — 4,3%, 3–4 см — 8,3%, 5–6 см — 14,7%, 7–8 см и более — 34,5%. Экстрапульмональное поражение при раке бронха происходит при меньшем размере опухоли и чаще, чем при периферическом раке легкого. Частота метастазов в регионарные лимфоузлы также увеличивается с размером опухоли, достигая 30,6% при размере опухоли 8 см и более.

На рис. 4 представлена 5-летняя выживаемость в зависимости от размера опухоли. Очевидно, что размер опухоли является важным прогностическим признаком и как интегрированный показатель опухолевой прогрессии в качестве основания классификации позволяет хорошо разделять больных на классы. Другим достоинством этого параметра является доступность определения неинвазивными диагностическими методами.

Категория первичной опухоли (Т) в классификации TNM, кроме размера опухоли, учитывает инвазию опухолью различных структур. Нам не удалось подтвердить прогностическую значимость прорастания опухолью висцеральной плевры. Этот признак наблюдался у 115 из 404 больных без инвазии опухолью внелегочных структур и метастазов в лимфоузлы (5-летняя выживаемость 59,2 и 62,8% соответственно) и только у 19 (4,7%) из 134 больных с размером опухоли менее 3 см (табл. 1).

Инвазия опухолью внелегочных структур (грудная стенка, перикард) наблюдалась у 22 (5%) из 437 больных без метастазов в лимфоузлы (5-летняя выживаемость 22,1 и 62,1% соответственно). Этот редко наблюдаемый признак должен приниматься во внимание в связи со значительным влиянием на выживаемость больных. Опухолевая инвазия других структур (медиастинальная плевра, легочные сосуды до перикарда) встречалась у единичных больных без существенного влияния на их выживаемость.

Еще одной характеристикой категории Т является поражение главного бронха. Эта локализация опухоли наблюдалась у

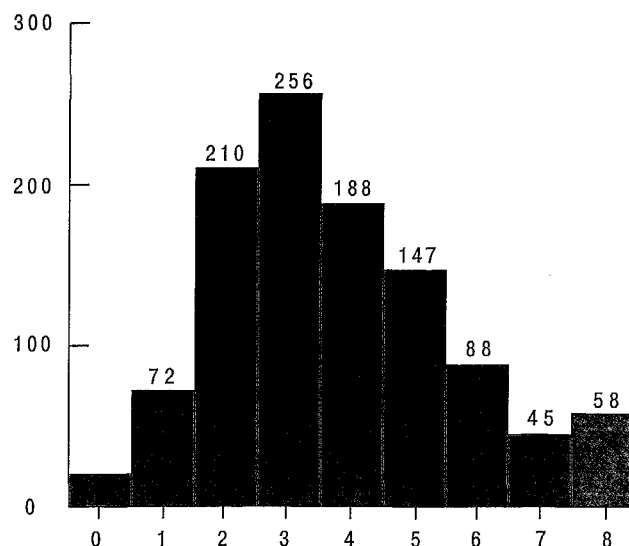


Рис. 1. Гистограмма распределения больных в зависимости от размера опухоли.

По оси ординат — число больных. Здесь и на рис. 2–4 по оси абсцисс — размер опухоли, см

Fig. 1. Distribution of cases with respect to tumor size.

Here and in figs. 2–4 numbers on the x axis are centimeters of tumor size; numerals on the y axis are numbers of cases.

more) with survival being calculated with respect to other prognostic factors. Comparison of survivals in groups was performed by Gehan modification of Wilcoxon test [4]. As censored cases were included into analysis we used the Cox regression model [3] to distinguish prognostic factors related to survival.

The patient classification was made on the basis of cluster analysis [8]. The cluster analysis divides objects into clusters that have common significant characteristics and are different from each other. Degree of objects' closeness is defined as distance

$$D(x, y) = \sqrt{\sum_i (x_i - y_i)^2},$$

where x, y are values of the i th factor for two patients compared. The resulting clusters were used to make a more accurate T-staging within the TNM classification. Note that this was the first attempt to use this approach.

Results and Discussion. Fig. 1 presents distribution of patients with respect to tumor size. More than 800 (74%) patients had tumors 2 to 6 cm in diameter, mean 3.8 cm.

Two important characteristics of tumor growth are related to tumor size, i.e. extrapulmonary invasion and lymph node

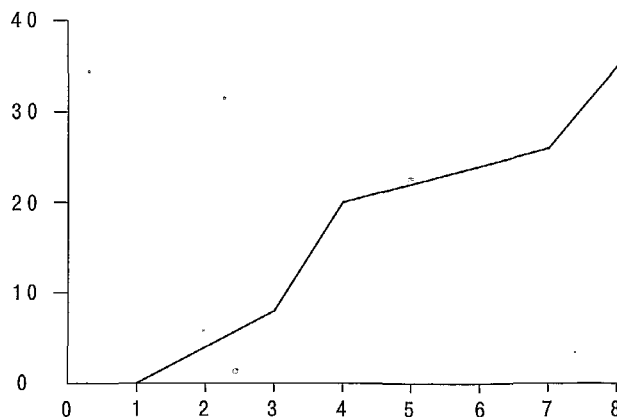


Рис. 2. Частота прорастания в грудную стенку и перикард. По оси ординат — частота прорастания, %.

Fig. 2. Rate of chest wall/pericardium invasion. Numbers on the y axis are percentages of invasion.

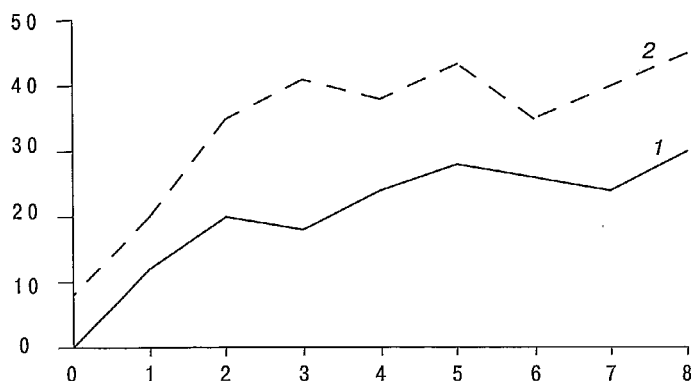


Рис. 3. Частота метастазов в регионарные лимфоузлы и размер опухоли.
1 — N1; 2 — N2 — лимфатические узлы. По оси ординат — частота метастазов, %.

Fig. 3. Regional lymph node metastasis vs tumor size.
1, N1; 2, N2. Numbers on the y-axis are percentages of metastasis.

13 (3,0%) из 437 больных без поражения лимфоузлов с 5-летней выживаемостью 59,6%. Из них у 6 больных имелось поражение главного бронха на расстоянии менее 2 см от карины трахеи. После пульмонэктомии с клиновидной резекцией трахеи 5-летняя выживаемость составила 60%. Небольшой размер выборки не позволяет сделать заключения о прогностическом значении поражения главного бронха при раке легкого. Таким образом, статистически значимое влияние на выживаемость больных подтверждено только для двух признаков (табл. 2).

Полученные результаты были подтверждены регрессионной моделью Кокса. Только размер опухоли и прорастание опухолью грудной стенки или перикарда учитывались в этой модели как прогностически значимые (табл. 3).

Целью кластерного анализа больных раком легкого без поражения лимфоузлов явилось получение однородных по прогностическим признакам групп (классов, кластеров) при условии, что эти группы находятся друг от друга на максимальном расстоянии. Для анализа использовались 3 признака: размер опухоли, поражение грудной стенки или перикарда и показатель выживаемости (например, всем больным с опухолью менее 1 см приписывался показатель выживаемости, равный

Таблица 1

Table 1

Выживаемость больных раком легкого с опухолью менее 3 см в диаметре в зависимости от инвазии висцеральной плевры
Survival in lung cancer with tumor size less than 3 cm with respect to visceral pleura invasion

Прорастание плевры	Число больных	Выживаемость, %			Тест Вилкоксона
		1 год	3 года	5 лет	
Есть / Yes	19	100,0	82,2	62,2	p = 0,6785
Нет / No	134	94,3	82,9	73,1	
Pleura invasion	No. of case	1 year	3 year	5 year	Wilcoxon test
		Survival, %			

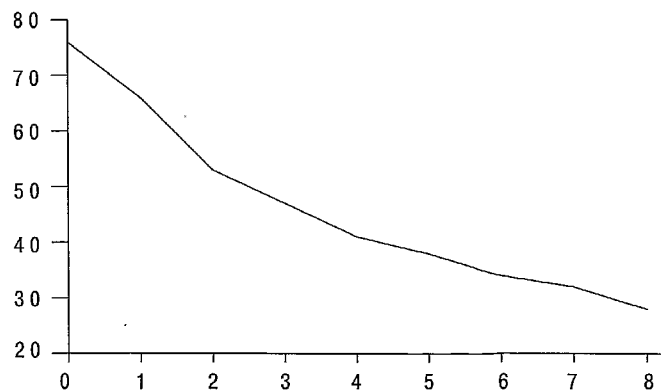


Рис. 4. Пятилетняя выживаемость и размер опухоли.
Здесь и на рис. 5 по оси ординат — 5-летняя выживаемость, %.

Fig. 4. 5-year survival vs tumor size.

Here and in fig. 5 numbers on the y-axis are percentages of 5-year survival.

involvement (figs. 2 and 3). Frequency of extrapulmonary invasion grows in proportion to tumor size, cf. 4.3% for tumors less than 3 cm and 34.5% for tumors 8 cm and more. Extrapulmonary invasion in bronchial cancer is encountered with smaller tumors and more frequently than in peripheral lung cancer. Rate of lymph node metastasis also rises with tumor size to reach 30.6% for tumors 8 cm and more.

Fig. 4 demonstrates the 5-year survival with respect to tumor size. As seen, tumor size is an important prognostic sign and as an integral characteristic of disease progression is a good test for classification of cases. This characteristic also has the advantage of non-invasive measurement.

The TNM category of the primary (T), besides tumor size, takes into account tumor invasion of various structures. We failed to confirm prognostic significance of tumor invasion into visceral pleura. This characteristic was found in 115 of 404 patients

Таблица 2

Table 2

Статистическая оценка различных компонентов Т при раке легкого без метастазов в регионарные лимфоузлы
Statistical analysis of T components in lung cancer without lymph node metastases

Признак	Код	Статистическая значимость
Размер опухоли, см Tumor size, cm	0(0—0,9), 1(1—1,9) и т. д.	0,0173
Инвазия грудной стенки и перикарда Chest wall/pericardium invasion	Да — Нет Yes vs. no	0,0082
Поражение плевры Pleura invasion	Да — Нет Yes vs. no	—
Поражение главного бронха Main bronchus invasion	Да — Нет Yes vs. no	—
Ателектаз Atelectasis	Да — Нет Yes vs. no	—
Characteristic	Code	Statistical significance

Таблица 3

Table 3

Регрессионная модель Кокса / Cox regression model

Признак	Коэффициент β	Статистическая значимость
Размер опухоли Tumor size, cm	0,1021	0,0173
Инвазия грудной стенки или перикарда Chest wall/pericardium invasion	-0,7535	0,0082
Поражение плевры* Pleura invasion*	-0,2417	—
Поражение главного бронха Main bronchus invasion	-0,1243	—
Ателектаз Atelectasis	0,0467	—
Characteristic	Coefficient β	Statistical significance

*При размере опухоли менее 3 см. / *, in tumor size less than 3 cm.

74,4, что соответствует 5-летней выживаемости для этой категории больных). В результате кластер-анализа (табл. 4) все больные были разделены на 3 кластера (C1, C2, C3) с высокой степенью достоверности различий между классами по показателю 5-летней выживаемости.

В табл. 5 приведена характеристика кластеров по прогностическим признакам.

По результатам кластерного анализа категория Т классификации TNM должна быть подразделена на 3 подгруппы:

T1 — (C3) — размер опухоли менее 3 см;

T2 — (C1) — размер опухоли 3 см и более;

T3 — (C2) — размер опухоли 8 см и более или прорастание опухоли грудной стенки или перикарда.

Рис. 5 демонстрирует отличие Т и новой Т (nT) классификации по критерию выживаемости больных.

В регрессионной модели Кокса предпочтение отдавалось nT ($p = 0,009$ против $p = 0,2672$ для Т).

Таким образом, изучение отдаленных результатов радикального лечения 1078 больных раком легкого подтвердило прогностическую значимость Т-критерия международной классификации TNM. 5-летняя выживаемость при T1N0M0 составила 78,3%, при T2N0M0 — 57,6% и при T3N0M0 —

free from extrapulmonary invasion and lymph node metastases (5-year survivals 59.2% and 62.8%, respectively) versus 19 (4.7%) of 134 patients with tumors less than 3 cm (table 1).

Extrapulmonary invasion (chest wall, pericardium) was found in 22 (5%) of 437 node-negative cases (5-year survivals 22.1% vs 62.1%, respectively). This rather rare parameter should be taken into account due to its dramatic effect on patients' survival. Invasion of other structures (mediastinal pleura, pulmonary vessels up to pericardium) were detected in very few patients and had no effect on their survival.

Affection of the main bronchus is another characteristic of the T category. This tumor location was seen in 13 (3.0%) of 437 node-negative cases with a 59.6% 5-year survival. Of this number 6 cases had main bronchus disease at less than 2 cm from the tracheal carina. The 5-year survival of patients undergoing pneumonectomy with wedge resection of the trachea was 60%. We could not evaluate the main bronchus involvement for prognostic significance due to very few cases studied. So, only two characteristics were found statistically significant as to patient survival (table 2).

These findings were confirmed by the Cox regression model. Tumor size and chest wall/pericardium invasion were the only signs that reached statistical significance in the Cox model (table 3).

The purpose of cluster analysis of patients with lung cancer free from lymph node involvement was to have uniform clusters at maximum distance from each other. Three characteristics such as tumor size, chest wall/pericardium invasion and survival were used in analysis (e.g. a 74.4 survival value was assigned to all patients with tumors less than 1 cm which corresponded to the 5-year survival for this patients' category).

As a result of the cluster analysis (table 4) all the patients were stratified into 3 clusters (C1, C2, C3) with a high statistical significance of differences in 5-year survival between the clusters.

Table 5 characterizes the clusters with respect to prognostic signs.

As follows from the cluster analysis the T category should be subdivided into three subcategories, i.e. T1 (C3) tumor size less than 3 cm, T2 (C1) tumor size 3 cm and more, T3 (C2) tumor size 8 cm and more or chest wall/pericardium invasion.

Fig. 5 compares the current (T) and new (nT) classifications by patient survival.

The Cox regression model was in favor of the nT ($p=0.009$ vs $p=0.2672$ for T).

Таблица 4

Table 4

Выживаемость больных в кластерах / Survival of patients by clusters

Кластер	Число больных	Выживаемость, %					Тест Вилкоксона
1	252	88,8	77,5	67,3	62,5	57,6	C1—C2 $p = 0,0001$
2	31	67,7	51,5	38,7	29,0	25,6	C2—C3 $p = 0,0000$
3	154	94,8	87,4	82,3	75,8	71,3	C1—C3 $p = 0,0018$
Cluster	No. of cases	Survival, %					Wilcoxon test

Таблица 5

Table 5

Значение прогностических признаков в кластерах
Significance of prognostic characteristics in clusters

Признак	Кластер		
Размер опухоли, см Tumor size, cm	3,0—7,9	8,0 и более 8.0 and more	0,0—2,9
Инвазия грудной стенки или перикарда Chest wall/pericardium invasion	Нет / No	Есть / Yes	Нет / No
Characteristic	Cluster		

34,1%. Наши данные подтверждают результаты других исследований [9, 10]. Однако, по нашему мнению, не все характеристики T имеют прогностическое значение.

Только два параметра — размер опухоли и прорастание в грудную стенку или перикард — являлись прогностическими факторами в отношении выживаемости. Другие признаки (поражение висцеральной или медиастинальной плевры, главного бронха, ателектаз) не являются прогностическими признаками и не должны приниматься во внимание при определении T-критерия.

Прогностические факторы при немелкоклеточном раке легкого анализируются во многих работах, однако T-критерий в них рассматривается без анализа составляющих компонентов [6, 7, 11, 12].

Нами предложена ранее неприменявшаяся с этой целью методика T- классификации посредством кластерного анализа. Два параметра, использованные в анализе, сделали классификацию более естественной при более высокой степени достоверности различий между классами по критерию выживаемости. Класс nT1 стал более представительным (154 больных против 69 с T1), увеличились различия в выживаемости между T2 и T3. Преимущество новой оценки T-критерия подтверждается регрессионной моделью Кокса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Розова В. С. Классификационная проблема в современной науке. — Новосибирск, 1986.
2. Bulzebruck H., Bopp R., Drings P. et al. //Cancer. — 1992. — Vol. 70. — P. 1102—1110.
3. Cox D. R. //J. R. Stat. Soc. B. — 1972. — Vol. 34. — P. 187—229.
4. Gehan E. A. //Biometrika. — 1965. — Vol. 52. — P. 203—223.
5. Gehan E. A. //J. chron. Dis. — 1969. — Vol. 21. — P. 629—644.
6. Harpole D. H., Herndon J. E., Young W. G. et al. //Cancer. — 1995. — Vol. 76. — P. 787—796.
7. Ichinose Y., Hara N., Ohta M. et al. //J. thorac. cardiovasc. Surg. — 1993. — Vol. 106. — P. 90—94.
8. Mac Queen J. //Proc. 5—th Berkeley Symp. Math. Stat. and Probab. — 1967. — N 1. — P. 281—297.
9. Mountain C. F. //Chest. — 1986. — Vol. 89 (suppl.). — P. 225—232.
10. Naruke T., Goya T., Tsuchia R., Suemasu K. //J. thorac. cardiovasc. Surg. — 1988. — Vol. 96. — P. 440—447.

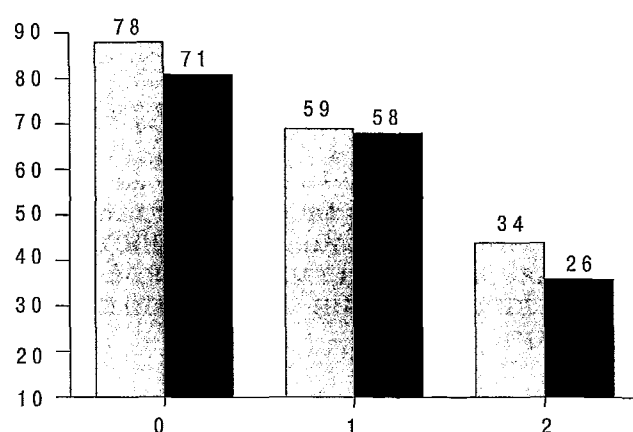


Рис. 5. Выживаемость в зависимости от категории T (светлые столбики) и nT (темные столбики).

Fig.5. Survival with respect to category T (light bars) and nT (dark bars).

Our study of follow-up results of 1078 radically treated patients with lung cancer confirmed prognostic significance of T category of the TNM system, the 5-year survivals being 8.3% for T1N0M0, 57.6% for T2N0M0 and 34.1% for T3N0M0 [9,11].

However, not all characteristics of T are prognostically significant. In our study only two parameters such as tumor size and chest wall/pericardium invasion reached prognostic significance. Other characteristics (invasion of visceral and mediastinal pleura, main bronchus, atelectasis) are of no prognostic significance and should not be taken into consideration when determining T value.

Many papers analyze prognostic factors of non-small cell lung cancer without considering T components [6,7,11,12].

We propose a new approach to T classification on the basis of cluster analysis. The two parameters used in the analysis made the classification more natural with the resultant clusters having high statistical significance of differences. Class nT1 became more representative (154 cases vs 69 for T1) and the difference in survival between T2 and T3 rose. The advantage of the new approach was confirmed by the Cox regression model.

11. Nesbitt J. C., Putnam J. B., Walsh G. L. et al. //Ann. thorac. Surg. — 1995. — Vol. 60. — P. 466—472.
12. Sorenson J. B., Badsber J. H. //J. thorac. cardiovasc. Surg. — 1990. — Vol. 99. — P. 218—226.

Поступила 15.05.2000 / Submitted 15.05.2000