

Az első onkológiai ellátás időfaktorának szerepe a daganatos betegségek túlélési mutatóiban

Irodalmi áttekintés

Mangel László dr.¹ ■ Tornóczky Tamás dr.²
Zemplényi Antal dr.³ ■ Boncz Imre dr.³

Pécsi Tudományegyetem, Orvostudományi Kar, ¹Klinikai Központ, Onkoterápiás Intézet,
²Klinikai Központ, Patológiai Intézet, ³Klinikai Központ, Pécs

A szerzők célja a felnőttkori szolid tumoroknál a műtétre, illetve definitív onkológiai kezelésre való várakozás szerepének tisztázása volt. Ennek érdekében az orvosi szakirodalom áttekintésével, 67 retrospektív vizsgálat, illetve összefoglaló munka elemzésével felmérték az időfaktor, azaz a diagnózist követő kezelésindítás statisztikailag számszerűsíthető hatását a teljes túlélésre. Az időfaktornak biztosan komoly szerepe van a biológiailag agresszívebb betegségeknél, például fiatalkori emlő- és hereráknál vagy fej-nyaki tumoroknál, de az első onkológiai ellátás néhány napos és indokolt megkésése nem negatív hatású a legtöbb szolid daganatos betegségben. A kivizsgálás, illetve a kezelésindítás menetét több orvosi és pszichoszociális tényező alakíthatja, és sokszor éppen a legelőrehaladottabb kórképek ellátása történik meg korábban, inverz túlélési hatást eredményezve. Az onkológiai kezelések eredményességét alapvetően az optimális terápiaválasztás határozza meg, mindazonáltal az időfaktor szerepének megértéséhez feltétlenül további kutatások szükségesek.

Orv Hetil. 2018; 159(14): 535–546.

Kulcsszavak: onkológia, kezelés, időfaktor, túlélés

The possible role of the timing of the first oncological treatment on the survival rate of cancer diseases

A literature overview

The aim of this study was to survey the effects of the waiting time for the first oncology treatment in cancer diseases. By the analysis of 67 retrospective studies and reviews the numerical effects of treatment initiation time on survival were assessed. The “time factor” has a leading role on cancer types with aggressive biological behaviour, like breast cancer in younger age, testicular cancers, or head and neck tumours. However, a few days and reasonable delay to the first oncology intervention has no negative impact in numerous cancer diseases. The course of the primary check-up could be modified by several medical and psychosocial factors, and many times the treatment of the most advanced cancers are privileged causing an inverse survival effect. The effectiveness of the cancer therapies is determined by the optimal treatment decision, however, further research is necessary for the determination of the exact role of the “time factor” in oncology.

Keywords: oncology, treatment, timing, survival

Mangel L, Tornóczky T, Zemplényi A, Boncz I. [The possible role of the timing of the first oncological treatment on the survival rate of cancer diseases. A literature overview]. Orv Hetil. 2018; 159(14): 535–546.

(Beérkezett: 2017. augusztus 29.; elfogadva: 2018. január 16.)

Semmelweis Ignác születésének 200. évfordulója évében a *Szerkesztőség* felkérésére készített tanulmány.

A daganatos betegeknél indikált különböző vizsgálatok és kezelések minél korábbi elvégzésének fontossága az utóbbi időben mind a szakma, mind a civil szféra érdeklődését felkeltette. Pár éve rendelet született arról, hogy daganatgyanús esetekben a komputertomográfiás (CT-) vizsgálatot kötelező 14 napon belül elvégezni [1], és ennek már mindenképpen pozitív hozadéka az, hogy jobban odafigyelünk az onkológiai betegekre. Azóta több fórumon is előkerült a kivizsgálások hatékony menedzselésének és a kezelések minél gyorsabban történő megindításának szükségessége [2], a még mindig igen szomorú hazai gyógyítási eredmények javításának a reményével [3]. Ez a kérdés azonban a szakmát is komoly dilemma elé állítja, hiszen a késés nélküli terápiaindítást sokszor nehezítik a mindennapos szervezési és kapacitásgondok és az a tény, hogy az optimálisnak vélt betegellátás számtalan fontos vizsgálat, konzultáció kell, hogy megelőzze. Például a közös terápiás orvosi megbeszélések, az „onkoteamek” mára már hozzátartoznak a betegellátás rutinmenetéhez. A kezelések optimalizálásának érthető célja mellett azonban az talán kevésbé ismert, hogy ahol jól működik a közös döntési szisztéma, ott a betegek gyógyulási esélyei is egyértelműen javultak [4].

Az onkológiai kezelések jelentős részét a műtéti ellátás után végezzük el. Régotha ismert az a szakmai irányelv, hogy ezeket a beavatkozásokat időben, általában 2 hónapon belül szükséges megkezdeni. Az úgynevezett adjuváns onkológiai kezelések időfaktorának szerepe jól ismert, több tanulmány is bizonyítja az időben megkezdett sugárkezelésnek a helyi daganatmentességre és a kemoterápiának a távoli áttétképződés megelőzésére való egyértelmű hatását [5–7]. Az is biztos, hogy egy daganatos betegség első ellátásának megkezdésében a hosszú késlekedés végzetes következményekkel járhat. Ezt a gyakorló onkológusok a mindennapokban is látják, hiszen annál a betegnél, aki egyértelmű tünetek mellett hónapokig nem fordul orvoshoz, vagy aki a megajánlott kezelést nem fogadja el, ott a gyógyulási esélyek is sokkal rosszabbak. Kérdés azonban, hogy a kivizsgálás során elvesztett napok, esetleg hetek valóban és mindig végzetes következményekkel járnak-e, illetve az, hogy melyeknek komolyabb a hosszú távú hatása, a racionálisan végigvitt kivizsgálásnak, vagy a gyorsabb kezelésindításnak.

Az időfaktor szerepének megítélése nem egyszerű, és számba kell venni számtalan pszichoszociális tényezőt is. A jelen közleményünkben megpróbáltuk felmérni a szakirodalomban közölt eddigi ismereteket a kezelés kelendő időben történő megkezdésének fontosságáról. Meg kell említeni, hogy hasonló széles körű áttekintést csak egyet találtunk az angol orvosi szakirodalomban [8], és ez magyar nyelven mindenképpen újdonságnak számít.

Módszer

Az időfaktor szerepének vizsgálata céljából áttekintettük a lektorált angol nyelvű orvosi szakirodalom talán leggyakrabban felkeresett internetes oldalán, a „PubMed”-

en, illetve ellenőrzésként a „Scopus”-on és a „MeSH” keresőn fellelhető absztraktokat és közleményeket a „cancer treatment”, „waiting time”/„treatment delay” és „survival” kulcsszavak alapján. Az onkoterápia folyamatos fejlődését is szem előtt tartva keresési határként visszamenőlegesen a 2000-es évet jelöltük meg. Az egyes közlemények értelemszerűen és döntően az 5–15 évvel korábban kezelt betegek adatait dolgozták fel. Az irodalomgyűjtést 2017 júliusában zártuk le. A részletes elemzés során csak azokat a munkákat vettük figyelembe, amelyekben számszerűsítették az észleléseket, és a betegszám 300 feletti volt. Nem vizsgáltuk azokat a publikációkat, amelyek a harmadik világ legszegényebb vidékeiről származtak, és nem elemeztük a gyermekkori daganatok, az onkohematológiai kórképek és a transzplantációra váró májrákos betegek kezelésével kapcsolatos közleményeket. Nem vizsgáltuk az adjuváns kezelések időfaktorát sem, de ez utóbbi alól kivételnek tekintettük a malignus gliomákat, hiszen itt teljes műtéti radikalitásról alig beszélhetünk.

Az egyes közleményeket áttekintettük a hagyományos daganatcsoportosításnak (szervi kiindulás) megfelelően, illetve a különböző terápiás beavatkozások (sebészet, sugárterápia, primer gyógyszerterápia) függvényében. A kezelésre várakozás időtartamának a teljes túlélésre (illetve bizonyos esetekben a helyi daganatmentességre vagy éppen a biokémiai relapsus idejére) gyakorolt hatását elemezve kerestük a statisztikai összefüggések megadott paramétereit (p-érték, HR- [hazard ratio] és RR- [relative risk] érték), illetve megfigyeltük a kiválasztott időhatárok és időintervallumok nagyságát, különbségeit. Értelemszerűen az összefoglaló közlemények kapcsán a statisztikai következtetéseket nem vártuk el. Ahol lehetett, a könnyebb áttekinthetőség céljából az adatokat táblázatba foglaltuk. Végül a diskuszióban röviden összegeztük az esetleges pszichológiai és szociális szempontok szerepét is.

Itt meg kell említeni, hogy döntően retrospektív elemzések lelhetőek fel a szakirodalomban, illetve néhány esetben más végpontokat kijelölő prospektív klinikai vizsgálatok részeként lehet az időfaktor szerepére adatokat találni.

Eredmények

Emlőrák (1. táblázat)

McLaughlin rossz szociális körülmények között élő betegek esetében a szövettani diagnózistól mért 60 napon túli kezelésindítás hatását vizsgálta. Előrehaladott esetekben egyértelműen károsnak ítélte meg a késlekedést, és 85%-os emlőrák-specifikus mortalitásemelkedést észlelt. Ugyanakkor a korai emlőrák esetében ilyen összefüggést nem talált [9]. *Smith* 15 és 39 év közötti betegek adatait elemezve arra a következtetésre jutott, hogy a diagnózistól számított 2 héten belüli ellátás esetén 90%-os az 5 éves túlélési arány, 6 héten túli kezelésindítás ese-

1. táblázat | Az emlőrák ellátásával foglalkozó közlemények

Szerző, év és ország	Esetszám	Vizsgált időhatár	Túlélési hatás	Megjegyzés
McLaughlin, 2012, USA	1786	60 nap	Van, OS; HR: 1,66, p = 0,05, illetve DFS; HR: 1,85, p = 0,04	Csak előrehaladott esetekben, korai emlőráknál nincs különbség
Smith, 2013, USA	8860	2 hét, 6 hét	Van, p = 0,005	Fiatal nőbetegeknél a 2 héten belüli terápia az ideális
Redaniel, 2013, Anglia	53 689	25, 38, 62 nap	Nincs, HR: 1,06	Az 5 éves túlélési mutatók (93%, 93,5%, 92,1%) hasonlóak
Eastman, 2013, USA	301	46 nap	Nincs, p = 0,24, LR; p = 0,54 Van, NS, p = 0,06	Tripla negatív emlőrák, nincs hatás sem lokális kiújulásra, sem túlélésre, de 90 nap után már negatív hatás
Souza, 2015, Brazília	1299	60 nap	Van, DFS; p = 0,004, MET; p = 0,038	60 év feletti nők, a teljes túlélést nem vizsgálták
Shandiz, 2016, Irán	452	15, 25 nap	Nincs, p = 0,676	Korai emlőrák esetében 2 hét várakozás nem káros hatású

DFS = (disease-free survival) betegségmentes túlélés; LR = lokális relapsus; MET = metasztázisképződés; NS = nem szignifikáns; OS = (overall survival) teljes túlélés

2. táblázat | Malignus gliomák kezelésével foglalkozó közlemények

Szerző, évszám és ország	Esetszám	Vizsgált időhatár	Túlélési hatás	Megjegyzés
Lai, 2010, USA	1375	3 hét	Nincs, p = 0,14, HR: 0,99	Idős, 65 év feletti betegek
Gliński, 2012, Lengyelország	308	37 nap	Van, p = 0,042	40 év feletti betegeknél a 2 éves túlélők aránya kisebb, késői kezelés esetén
Seidlitz, 2015, Németország	369	27 nap	Nincs (p = 0,705, HR: 0,998)	RT- vagy RKT-kezelések esetén sem
Loureiro, 2016, metaanalízis	5212, 12 tanulmány	Heti bontás	Nincs, HR: 0,98, p = 0,70	RT-val ellátott betegek, elemzés heti bontásban

RKT = radiokemoterápia; RT = radioterápia

tén pedig csak 80%-os ez a mutató. Részletesen elemzik azt is, hogy az alacsony szociális státuszban lévők általában késve jutnak az ellátáshoz [10]. *Redaniel* a 2 hónapon belül operált betegeknél érdemi 5 éves túlélési különbséget nem észlelt [11]. *Eastman* magas rizikójú, úgynevezett tripla negatív emlőrákban sem észlelt túlélési hatást, de a 3 hónapon túl ellátott pácienseknél már élettartam-csökkenési tendenciát realizált [12]. *Souza* 60 év feletti betegeket vizsgálva megállapította, hogy a késlekedés mind a lokális, mind a távoli áttétképződés valószínűségét növeli [13]. *Shandiz* a műtéti ellátás kapcsán az időfaktor szerepét nem tudta bizonyítani, és 2 hetes késlekedést nem tartott végzetesnek [14].

Malignus gliomák (2. táblázat)

Lai 65 év feletti glioblastomás betegeknél megállapította, hogy a biopsziától vagy a reszekciótól eltelt több mint 3 hét várakozás nem érinti hátrányosan a túlélési mutatókat [15]. *Gliński* azt észlelte, hogy a későn (37 napon túl) megkezdett sugárkezelésnek negatív túlélési hatása

van a 2 éves túlélők arányszámát illetően [16]. *Seidlitz* nem talált statisztikai összefüggést a kezelés megkezdése és a túlélési adatok között [17]. *Loureiro* metaanalízisében pedig több mint 5 ezer glioblastomás beteg adatait összegezte, és a sugárterápia megkezdésének idejét illetően nem talált összefüggést a túlélési mutatókkal [18].

Fej-nyaki daganatok (3. táblázat)

Chen közleményében [5] 20 relevánsnak ítélt vizsgálat metaanalízise kapcsán azt találta, hogy a sugárterápia megkezdésének egy-egy hónapos csúszása a lokális daganatmentesség szempontjából komoly rizikót hordoz, de a megkésztetett kezelés a teljes túlélési adatokban csak marginális romlást hozott. *Fortin* korai gégeszeti daganatok sugárkezelésének 30 napon túli megkezdését mind a lokális kontroll, mind a teljes túlélés szempontjából negatív hatásának véleményezte [19]. *Caudell* előrehaladott tumorok sugárkezelése után nem észlelt időhatást sem a lokális kontrollban, sem az áttétképződésben, sem a teljes túlélésben [20]. *Van Harten* komplex hollandiai fel-

3. táblázat | A fej-nyaki tumorok ellátásával foglalkozó közlemények

Szerző, évszám és ország	Esetszám	Vizsgált időhatár	Túlélési hatás	Megjegyzés
Fortin, 2002, Kanada	623	30, 40 nap	Van, HR: 1,7	RT konzílium idejéhez mérten
Chen, 2008, metaanalízis	4 tanulmány	Havi bontás	NS, RR: 1,16	RT, lokális relapsus kockázata; RR: 1,15
Caudell, 2011, USA	427	34 nap	Nincs, p = 0,32 és p = 0,07	RT előrehaladott esetekben, nincs hatás lokálkontrollra vagy túlélésre
van Harten, 2014, Hollandia	2493	30 nap	Nincs, inverz, HR: 0,838 és 0,816	Egyik daganatspecifikus túlélési mutató sem változott 90 napig
van Harten, 2015, Hollandia	13 140	37 nap	Van, p<0,0001	A hosszabb távon várakozók szociálisan rossz státuszúak
Murphy, 2016, USA	51 655	52, 67 nap	Van, p = 0,001	Igen jelentős medián túlélési különbségek (71,9, 61, 46,6 hó)
Sharma, 2016, USA	6606	30 nap	Van, p = 0,005, HR: 1,12	Minden hét csúszás 2,2% mortalitásemelkedéssel jár
Liao, 2017, Tajvan	18 677	20, 45, 90 nap	Van, HR: 1,28; 1,25; 1,07	Szájüregi tumorok, 90%-ban 45 napon belüli ellátás
Cheraglou, 2017, USA	5627	100 nap	Van, HR: 1,605, p = 0,006	Korai gégerák, specializált centrumokban jobb eredmények
Polesel, 2017, Olaszország	1616	13–45, illetve >90 nap	Van, HR: 1,13; 1,47, p<0,0001	Komolyabb különbség korai FNYS-, illetve gégerákoknál
Liang, 2017, Kína	9896	30, 60, 90 nap	Van, HR: 1,13, p = 0,003	Orrgarattumor, egyértelmű betegséggel és túlélési hozadék

NS = nem szignifikáns; RT = radioterápia

4. táblázat | Tüdőrák ellátásával foglalkozó közlemények

Szerző, évszám és ország	Esetszám	Vizsgált időhatár	Túlélési hatás	Megjegyzés
Myrdal, 2004, Svédország	466	4 hónap	Nincs, inverz hatás, RR: 0,98	Az előrehaladott stádiumú betegek ellátása korábban kezdődik meg
Yorio, 2009, USA	482	45, 76 nap	Nincs, p = 0,42	Magán-, illetve közkórházak között komoly különbség
Diaconescu, 2011, Kanada	495	73 nap	Nincs, inverz, p = 0,027	A gyorsan kezelt (és előrehaladott állapotú) betegek túlélési esélyei rosszabbak
Radzikowska, 2012, Lengyelország	8705 + 1881	120 nap	Nincs, HR: 1,14, p = 0,001, Van, HR: 0,88, p = 0,001	A késői orvoshoz fordulás rontotta az esélyeket, az elhúzódozó ellátás nem
Samson, 2015, USA	27 022	8 hét	Van, p<0,001, NS (MVA)	Korai tüdőrák, megkésített műtét szociálisan elesettebb betegeknél
Gomez, 2015, USA	28 732	27 nap	Van, korai esetekben	Hatás jobb prognózisú esetekben, a PET idővesztéssel járhat
Vinod, 2017, Ausztrália	1926	32 nap	Nincs, inverz, HR: 0,99	I–II. stádium esetén nincs hatás, III–IV. stádium esetén inverz hatás, p = 0,0008

MVA = multivariációs analízis; NS = nem szignifikáns; PET = pozitronemissziós tomográfia

mérése szerint a hosszabb várakozási idő szignifikánsan rontja a túlélési esélyeket. A diskusszió jelezte, hogy a hosszabban várakozók között több volt a rossz szociális körülmények között élő, előrehaladott daganattal rendelkező, csak sugárkezelésre alkalmas beteg [21]. Érdekes módon egy korábbi közleménye nem talált szignifikáns összefüggést a megkésített ellátást és a daganatspecifikus túlélést illetően, sőt inverz túlélési hatást jelzett [22]. *Murphy* az Egyesült Államok betegbiztosí-

tójának adatbázisából való adatokat összesítette, és igen jelentős különbségeket tudott kimutatni a túlélési mutatókban a kezelés megkezdésének ideje szerint [23]. *Sharma* szintén megállapította, hogy előrehaladott tumorok esetében minden hét késlekedés mortalitásnövekedéssel jár együtt, persze a szociális faktoroknak igen komoly a szerepük [24]. *Liao* szájüregi tumoros betegeknél 4 időcsoportot hozott létre, és azt észlelte, hogy a 20 napon belüli kezelésindításhoz képest a többi be-

tegcsoport túlélési adatai szignifikánsan rosszabbak voltak [25]. *Cheraghlou* szerint korai gégeráknál a 100 napon túli ellátás a túlélés esélyének szignifikáns csökkenését okozza [26]. *Polesel* 30 napon belüli terápiaindításnál 62%-os, 90 nap után csak 39%-os 5 éves túlélést regisztrált [27], de azt is leírta, hogy a felkészültebb, innovatív terápiát felhasználó centrumok gyógyítási eredményei sokkal jobbák (HR: 0,73). *Liang* orrgarattumorok sugárkezelése kapcsán megállapította, hogy a 30 napon túli kezeléstartásnak egyértelműen hátrányos hatása van a túlélési mutatókra [28].

Nem kissejtes tüdőrák (4. táblázat)

Myrdal arra a paradox megállapításra jutott, hogy a kezelésre való hosszabb várakozás esetén jobbák a túlélési mutatók, pedig az átlagos várakozási idő elérte a 4–5 hónapot is. Ezt azzal magyarázta, hogy az előrehaladott állapotú, tünetes betegek kezelése általában előbb kezdődik meg [29]. *Yorio* a radiológiai gyanúhoz mért diagnózis és terápiaindítás idejét vizsgálva negatív túlélési hozadékot szintén nem talált [30]. *Diaconescu* csak az előrehaladott eseteket illetően talált időbeli összefüggést, az elvártaktól eltérően azonban a gyorsan kivizsgált és (kemoterápiával) kezelt betegek túlélési mutatói sokkal rosszabbak voltak, közel feleolyan hosszú átlagos túléléssel (6,8 versus 11,6 hónap) [31]. *Radzikowska* azt észlelte, hogy a betegek késői orvoshoz fordulása egyértelmű-

en rontotta a túlélési esélyeket, ugyanakkor az elhúzódozó orvosi kivizsgálásnak nem volt negatív hatása [32]. *Samson* az Egyesült Államok onkológiai adatbázisából megállapította, hogy operábilis tüdőráknál a megkésett műtét előrehaladottabb esetekben, alacsonyabb szociális státuszban élőknel fordult inkább elő. Mindez az élettartam csökkenését is okozta (medián túlélési idők 69,2 és 57,7 hónap), de a multivariációs analízis nem bizonyította a statisztikai különbséget [33]. *Gomez* azt bizonyította, hogy a 27 napon túli kivizsgálás bizonyos betegcsoportokban (korai stádium, jó prognózis) túlélési hátránnyal jár [34]. *Vinod* különböző terápiás modalitásokkal ellátott betegeknél nem tudta igazolni az időfaktor szerepét, sőt előrehaladott esetekben inverz hatással számolt [35].

Emésztőszervi daganatok (5. táblázat), nyelöcsőrak és gyomorrak

Visser szerint elsődleges műtéttel vagy neoadjuváns radiokemoterápiás kezeléssel ellátott nyelöcsőrakos pácienseknél a 8 héten belül vagy azon túl megkezdett primer ellátás nincs hatással sem a betegségmentes, sem a teljes túlélési mutatókra. Egy másik, teljes hollandiai felmérésében szintén azt észlelte, miszerint a várakozási idő nem befolyásolta a túlélési időket, sőt a hosszabb várakozás nem érintette a műtéti radikalitást vagy a stádiumbeosztást sem [36, 37]. *Brenkman* gyomortumoros betegek adatbázisát áttekintve azt jelezte, hogy az 5, illetve 8

5. táblázat | Emésztőszervi daganatok ellátásával foglalkozó közlemények

Szerző, évszám és ország	Esetszám	Vizsgált időhatár	Túlélési hatás	Megjegyzés
Visser, 2016, Hollandia	351	8 hét	Nincs, p = 0,374 és p = 0,693	Nyelöcsőrak, sem műtétnél, sem RKT-nál nincs DFS-, OS-különbség
Visser, 2016, Hollandia	3839	5 hét, 8 hét	Nincs, HR: 0,92, 1,00, p = 0,432, 0,973, illetve HR: 1,12, 1,21, p = 0,171, 0,167	Nyelöcsőrak, sem műtétnél, sem RKT esetén nincs túlélési hatás
Brenkman, 2017, Hollandia	3778	5 hét, 8 hét	Nincs, HR: 0,82–0,85 és 0,91–0,92	Gyomortumor, sem neoadjuváns KT, sem primer műtét esetén nincs időhatás
Raptis, 2010, Anglia	355	2 hónap	Nincs, p = 0,134	Pancreasrák, a várakozás nem befolyásolta a reszekabilitást
Amr, 2016, Anglia	388 (71)	35 nap	Nincs, inverz hatás (p = 0,041)	Pancreasregió-rák, inverz hatás periampullaris rákoknál
Gort, 2010, Hollandia	819	Több időhatár	Van, DFS, p = 0,018, OS, p = 0,048	Csak I–III. stádiumú rectumtumorkok, hatás mind DFS-ben, mind relatív túlélésben
Helewa, 2013, Kanada	1628	95 nap	Nincs, p = 0,4898	CRC I–IV., rapid tünetképzés, a rossz szociális státusz hátrányt jelent
Amri, 2014, USA	769	4 időszak	Nincs, inverz, HR: 0,81, p = 0,001	CRC, az előrehaladott esetek sokszor előbb kerülnek műtetre, az MVA negatív
Redaniel, 2014, Anglia	46 511	25, 38, 62 nap	Változó, HR: 1,5; 1,16	CRC, a nagyon korai és a késői műtét fokozott mortalitással jár
Murchie, 2014, Skócia	958	4, 34 hét	Nincs, HR: 0,99	CRC, az ellátás minősége a fontos, nem az időfaktor

CRC = colorectalis carcinoma; DFS = (disease-free survival) betegségmentes túlélés; KT = kemoterápia; MVA = multivariációs analízis; OS = (overall survival) teljes túlélés; RKT = radiokemoterápia

héten túli ellátásindítás sem neoadjuváns kemoterápia, sem primer műtét esetén nem érintette hátrányosan a gyógyulási eredményeket [38].

Hasnyálmirigy-carcinoma

Raptis műtéti ellátás kapcsán megállapította, hogy a hosszabb várakozási idő nem befolyásolta sem a reszekabilitást, sem a teljes túlélési mutatókat [39]. *Amr* pancreas környéki rákok esetében érdekes módon azt tapasztalta, hogy periampullaris daganatoknál a hosszabb várakozási idő előnyösebb volt a túlélési mutatók szempontjából (38,3 versus 27,5 hónap). Ezt a paradox jelenséget a később operált páciensek agresszívabb onkológiai kezelésével próbálta magyarázni [40].

Colorectalis carcinoma

Gort kizárólagosan végbélcarcinómák eseteit vizsgálva az időfaktor szignifikáns hatását észlelte a túlélési mutatókra [41]. *Helewa* műtéttel ellátott betegeknél az időfaktor és a túlélési mutatók között nem talált összefüggést [42]. *Amri* fordított hatást állapított meg, a korábban operált betegek túlélési esélyei rosszabbak voltak, hiszen az előrehaladottabb esetek sokszor hamarabb kerültek ellátásra [43]. *Redaniel* érdekes, U alakú túlélési effektust detektált: a nagyon korán, illetve a későn műtött betegek túlélési mutatói voltak rosszabbak [44]. *Murchie* skóciai adatfeldolgozása panaszos betegeknél nem talált összefüggést az ellátás ideje és a túlélési mutatók között, és a szakszerűség fontosságát hangsúlyozta [45].

Urológiai daganatok, prostatacarcinoma (6. táblázat)

Dülmirigyrákok esetében sok szerző nem a teljes túlélést, hanem a PSA-relapsus idejét vizsgálta. *Nguyen* alacsony rizikó esetén nem, magas rizikó esetén talált biokémiai hatást a sugárterápia megkezdésével kapcsolatban [46]. *Graefen* radikális prostatectomiával ellátott betegeknél nem talált összefüggést a várakozás és a túlélési mutatók között [47]. *Andrews* a kezelés megkezdésének idejét 3 hónapos klaszterekre osztotta, és így a 9 hónapon túli ellátás sem rontotta a túlélési (biokémiai relapsus, távoli áttétek megjelenése) mutatókat [48]. *O'Brien* alacsony rizikójú betegeknél talált, *Korets* egyik kockázati csoportot illetően sem talált összefüggést a megkésített műtéti ellátás és a biokémiai relapsus között; az utóbbi felmérésnél valamennyi „időcsoportban” 78–85% közötti 5 éves túlélést írtak le [49, 50]. *Van den Bergh* irodalmi áttekintése szerint alacsony rizikójú betegség esetén nem számít az időfaktor, közepes és magas rizikó esetén pedig további vizsgálatok szükségesek [51]. A várakozás negatív hatását 17 értékelhető vizsgálatból 4 vizsgálatnál realizálta, és érdekes módon 2 közleményben éppen alacsony rizikójú betegeknél. *Redaniel* nem talált túlélési különbséget a műtét ideje alapján [52]. *O'Callaghan* a várakozási idő szerint 4 csoportra osztotta a betegeket, és nem észlelt összefüggést a megkésített kezelés és a prosztataspecifikus túlélési kockázat között, de azt is jelezte, hogy a korán megkezdett kezelések esetében több volt a magas rizikójú beteg [53].

6. táblázat | Prostatarák ellátásával foglalkozó közlemények

Szerző, évszám és ország	Esetszám	Vizsgált időhatár	Túlélési (PSA-relapsus-) hatás	Megjegyzés
Nguyen, 2005, USA	460	2,5 hó	<i>Van</i> , p = 0,029, <i>Nincs</i> , p = 0,31	RT, a késés magas rizikónál hátrányos, alacsonynál nem
Graefen, 2005, Németország	795	62 nap	<i>Nincs</i> , p = 0,841	Műtét, magas rizikónál sem volt fokozott kockázat
Andrews, 2005, USA	1322	3–6–9 hó (3,3 hó)	<i>Nincs</i> , p = 0,5593, 0,4642, HR: 0,003	RT, nincs hatás sem biokémiai relapsusra, sem távoli áttétekre
O'Brien, 2011, USA	1111	6 hónap	<i>Van</i> , p = 0,04	Műtött alacsony rizikójú betegek, PSA-relapsus-hatás
Korets, 2012, USA	2739	6, 9 hónap	<i>Nincs</i> , p = 0,11	Operált betegek, nincs hatás PSA-relapsusra és túlélésre
van den Bergh, 2013, review	34 517, 17 tanulmány	Akár 9 hónapig	<i>Van</i> : 4/17, <i>Nincs</i> : 13/17	További vizsgálatok szükségesek
Redaniel, 2013, Anglia	17 043	3, 6 hó	<i>Nincs</i> , RR: 1,04–1,05, illetve 1,07–1,08	Műtét 6 hónapon belül, 5 és 10 év alatt nincs különbség
O'Callaghan, 2017, Ausztrália	3140	35–86–138–264 nap	<i>Nincs</i> , HR: 4,37, 1,29, 1,55	Magas rizikó esetén általában korábbi kezdés
Saad, 2006, review	13 tanulmány	244 napig	<i>Van</i> : 6/13, <i>Nincs</i> : 7/13	PSA-relapsus-kockázat extrém hosszú várakozásnál

PSA = prostataspecifikus antigén; RT = radioterápia

7. táblázat | Urológiai daganatok (kivéve prosztaták) ellátásával foglalkozó közlemények

Szerző, évszám és ország	Esetszám	Vizsgált időhatár	Túlélési hatás	Megjegyzés
Mahmud, 2006, Kanada	1592	20, 46 nap 3 hónap	Nincs, illetve Van, NS, p = 0,051	Hólyagrák; 3 hónapon túl 20%-os mortalitásnövekedés
Fradet, 2006, review	18 tanulmány	64 nap	Nincs (Van: 2/18)	Hólyagrák; ideális esetben műtét 4 héten belül
Stec, 2008, USA	722	1, 2 hó	Nincs (p = 0,18)	Veserák; minden műtét 3 hónapon belül
Kim, 2012, Dél-Korea	1732	1 hónap	Nincs (p = 0,896, p = 0,737)	Veserák; kiújulásmentes túlélés alapján
Becker, 2014, Kanada	6237	3 hó	Nincs (p = 0,09, HR: 1,33)	Időskori veserák; daganatspecifikus halálozás MVA szerint nem érintett
Mano, 2016, USA	1278	3 hónap	Van (HR: 1,17, p = 0,002)	Veserák; hosszú várakozás gyenge állapotú betegeknél
Jewett, 2006, review	3 tanulmány	Különböző	Nincs	Veserák; várakozási idők különböző formái
Bell, 2006, review	5 tanulmány	Különböző	Van (4/5)	Hererák; nehezen összehasonlítható adatok

MVA = multivariációs analízis; NS = nem szignifikáns

8. táblázat | Nőgyógyászati daganatok ellátásával foglalkozó közlemények

Szerző, évszám és ország	Esetszám	Vizsgált időhatár	Túlélési hatás	Megjegyzés
Perri, 2014, Izrael	321	30, 45 nap	Nincs, p = 0,38	Méhnyakrák, mindig van idő az ováriumprezervációra
Nanthamongkolkul, 2015, Thaiföld	441	8 hét	Nincs, p = 0,677, Van, HR: 3,4, p = 0,021	Méhnyakrák, műtét, időhatás hosszú távú túlélőknél
Shen, 2016, Tajvan	9081	4 hó	Van, p<0,05	Méhnyakrák, 2,31× mortalitásrizikó, késés főleg idős betegeknél
Crawford, 2002, Skócia	781	40, 61, 92 nap	Nincs, inverz, HR: 0,71, 0,47, 0,53	Méhtestrák, súlyosabb esetek korai műtété

Egyéb urológiai tumorok (7. táblázat)

Hólyagrák

Mahmud nem talált összefüggést a túlélés és a műtétre várakozás ideje között, de a 3 hónapon túl operált páciensek esetében már 20%-os mortalitásnövekedést prognosztizált [54].

Veserák

Stec 5 éves betegségmentes túlélési adatokat elemezve arra a következtetésre jutott, hogy a hosszabb várakozási idő nem jár a túlélési esély csökkenésével [55]. *Kim* szerint az 1 hónapon belül vagy azon túl elvégzett operáció nincs hatással sem a kiújulásmentes, sem a daganatspecifikus túlélésre [56]. *Becker* idős betegeknél univariációs analízis szerint talált, multivariációs analízis szerint már nem talált összefüggést a megkésített műtét és a betegségmentes túlélés között [57]. *Mano* szerint a műtétre való 3 hónapos várakozás sem befolyásolta károsan a daganatspecifikus túlélés mértékét. Ugyanakkor a teljes túlélési adatokat rontotta az extrém hosszú várakozás, de ilyenkor a hosszabb belgyógyászati előkészítés állt leginkább a több hónapos csúszás hátterében [58].

A kezelés megkezdésének ideje szempontjából a *Canadian Journal of Urology* valamennyi urológiai daganatos

entitást érintő összefoglalókat közölt (6. és 7. táblázat) egy 2006-os számában. *Fradet* 18 közleményből hólyagdaganatok esetén nem tudott egyértelmű összefüggést találni a sebészi beavatkozás ideje és a túlélési mutatók között, bár a referálástól a műtét időpontjáig eltelt átlagos idő 64 nap volt [59]. *Jewett* vesedaganatos betegek műtét ellátására kerülését illetően 3 releváns közlemény alapján nem talált egyértelmű statisztikai hatást a műtét csúszás és a túlélési mutatók között [60]. *Bell* heretumoros betegek műtét ellátásának idejét és a túlélési mutatókat elemezte. Öt közleményből négyben észlelt adatokat arra vonatkozóan, hogy a megkésített ellátás a progressziómentes és a teljes túlélés romlását okozta, de tekintettel az eltérő definíciókra és a sokszor hiányos adatokra, nem tudott statisztikailag értékelhető eredményeket felmutatni [61]. *Saad* prostatatumoros betegeknél 13 tanulmányból 6 esetben talált összefüggést a megcsúszott műtét/kezelés és a PSA-relapsus ideje között. Figyelembe véve a sokszor extrém hosszú várakozási időt is (akár 244 nap), a szerzők nem tudtak egyértelmű statisztikai hatást megállapítani [62].

Nőgyógyászati tumorok (8. táblázat)

Perri méhnyakdaganatos páciensek első ellátása kapcsán nem talált túlélési különbséget, ha a betegek kevesebb,

mint 30 vagy több, mint 45 napot vártak [63]. *Nanthamongkolkul* szerint korai méhnyakrákok esetében a várakozási időnek nem volt hatása a teljes túlélésre, de multivariációs analízis során már különbséget észleltek a hosszú távon túlélők esetében [64]. *Shen* adatbázisából azt állapította meg, hogy a négy hónapon túli terápiaindítás a mortalitás igen komoly növekedésével jár együtt [65]. *Crawford* műtéttel ellátott méhstesttumoros betegeknél inverz összefüggést talált, miszerint a hosszabb várakozás jobb túléléssel jár együtt. Konklúzióként megállapítja, hogy a súlyosabb esetek műtéti ellátása általában előbbre kerül egy nőgyógyászati-onkológiai osztályon [66].

Többféle daganatos entitással foglalkozó közlemények

Yun 2012-es munkája során koreai kórházakban műtött 147 682 rákbeteg adatait elemezve azt észlelte, hogy a nagyobb kórházakban operált pácienseknek jobb a túlélési mutatóik. A több, mint egy hónapos várakozás gyomor-, hasnyálmirigy-, vastagbél- és tüdőrák esetében nem hátráltatta a gyógyulási esélyeket, de végbélcarcinoma (HR: 1,28) és emlőrák (HR: 1,59) esetében már a túlélési mutatókat is rontotta [67]. *Shin* szintén dél-koreai tapasztalatok alapján (n = 7529) vastagbél- és emlőrák esetében a 3 hónapon túli műtéti csúszást illetően túlélési hátrányt jelzett (HR: 2,65 és 1,91), de ezt 3 hónapon belül már nem tudta bizonyítani, továbbá nem talált hasonló összefüggést tüdő- és pajzsmirigyrákok esetében [68]. Az egyetlen, több daganattípust magában foglaló prospektív módon tervezett vizsgálat során *Torring* 1129 dániai emlő-, tüdő-, prostata- és vastagbélrákos, illetve melanomás beteg kivizsgálása kapcsán megállapította, hogy a betegek kb. 40%-ánál a megkésett ellátás rizikóval jár, ugyanakkor mind a nagyon korán, mind a későn kezelt páciensek túlélési mutatói rosszabbak voltak [69]. *Redaniel* több, mint 20 ezer angliai emlő-, tüdő-, prostata- és vastagbélrákos beteg adataiból megállapította, hogy prostatarák esetében tünetektől függetlenül, tüdő- és vastagbélrák esetén, ha a tünetek nem fenyegetőek, a hosszabb kivizsgálás akár túlélési előnnyel (HR: 0,85, illetve 0,81) is járhat [70].

Legvégül mindenképpen külön szükséges értékelni az egyetlen, a jelen munkánkhoz sokban hasonló, szinte valamennyi szervrendszer betegségét áttekintő összefoglaló tanulmányait. *Neal* 2015-ben tünetes rákbetegeknél a kivizsgálás és a kezeléstartás időfaktorát kutatva összesen 177 közleményt dolgozott fel. Ő azonban nem csak a túlélési hatást vizsgálta, hanem egyéb betegségkimeneteli mutatók (stádiumváltás, életminőség) változásaira vonatkoztatva is szakirodalmi keresést indított. Továbbá nem csak a (diagnózist követő) terápiakezdés időfaktorát kutatta, hanem a kórisméhez jutás (így például a tünetek megjelenése és az orvoshoz fordulás között eltelt időszak) másodlagos hatásait is elemezte. A rendkívül alapos és részletes tanulmány megállapította, hogy az időfaktornak komoly szerepe lehet fej-nyaki tumorok, emlőrák,

hererák, (az általunk nem vizsgált) melanoma és colorectalis carcinomák esetében. Konklúzióként hangsúlyozta a daganatok különbözőségét, a korai diagnosztika fontosságát és a további kutatások szükségességét [8].

Megbeszélés

A daganatos betegség kórisméje vagy csak annak komoly gyanúja szinte sorscapásszerű érzés minden ember számára. A pszichés sokkot okozó hír újraértékelte a mindennapokat, és a legtöbb emberben a betegséget legyőzni akarás stratégiája alakul ki. Persze vannak olyanok, akik nem fogadják el a betegség tényét, vagy inkább alternatív módszerekhez fordulnak, de a többség az egészségügyi ellátórendszerrel várja a segítséget. Ettől kezdve a betegek jogos igénye az empátia, a szakmaiság és összességében a pozitív segítségnyújtó attitűd. Ilyenkor akár 1–2 hét fölöslegesnek látszó várakozás is elviselhetetlennek tűnik, és sokak ekkor szembesülnek az ellátórendszer túlterheltségével. Ilyenkor nehéz azt is megérteni, hogy egy-egy vizsgálat kiértékelése hosszadalmas, vagy hogy mindenképpen szükség van az onkoteam-megbeszélésre. Az orvos szemszögéből pedig szakmai (és morális) kérdés az, hogy mi a fontosabb: a kezelés minél korábbi megkezdése, avagy célszerűbb végigvinni az indokolható további diagnosztikus lépéseket.

A daganatos betegségek biológiai viselkedésének megértése régi célja az onkológiai kutatásoknak. Azt például tudjuk, hogy a szolid tumorok többsége hónapok, évek alatt alakul ki a szervezetben. Ehhez a tényhez igazodnak a népegészségügyi szűrőprogramok is. Az is előfordul, hogy egy tumoros kórkép igazolása véletlenszerű egy rutinkivizsgálás során, de sajnos betegeink jelentős része már panaszokkal fordul orvoshoz. A szakirodalom több részre osztja a „várakozási időt”, azaz az első tünetektől az orvoshoz fordulás, illetve a szakorvosi várólista idejét, a diagnózis felállításának hosszát, a diagnózistól a terápiai döntésig tartó időt és az első kezelés megkezdésének idejét különböztethetjük meg [8, 32, 60]. Ebből is látszik, hogy számtalan orvosi és szociális tényező bonyolult rendszeréről van szó. A pszichés tényezőket elemezve *Mathews* azt találta, hogy a betegek várakozási toleranciáját három fő szempont alakítja: a kezelőorvosok szakmai képzettsége, attitűdje, az egészségügyi ellátórendszer szervezettsége és a kivizsgálás menetének az elvárásokhoz mért időszerűsége, pontossága [71]. *Naghavi* fej-nyak tumoros betegeknél mérte fel a megkésett kezeléstartás szociológiai hátterét, és megállapította, hogy ez és az előrehaladottabb tumoros státusz összefügg számtalan szociokulturális tényezővel [72]. Mi is több közleményben észleltük a hátrányos pszichoszociális státusz kivizsgálást nehezítő hatását [9, 10, 21, 24]. Ezek a tényezők pedig befolyásolják az orvoshoz fordulás idejét, az együttműködési készséget és a különböző kezeléseket fizikai elviselésének képességét is.

Az alapvető dilemmára, a daganatok növekedési mértékére a sejtbioológiai ismeretek sem adnak egyelőre egy-

értelmű választ, bár régóta kutatott témáról van szó. Egy rákos szövet növekedését számtalan sejtkinetikai, környezeti és immunológiai tényező határozza meg. Talán a legegyszerűbb az úgynevezett duplikációs idő meghatározása: ez felnőttkori szolid daganatok esetében a leggyakrabban 1–3 hónap közé tehető, és általában gyorsabb lágyszöveti tumorok, laphámsejtes carcinomák, mint mirigyrákok esetében [73, 74]. *Wyatt* sejtbiológiai számítások alapján azt véleményezte, hogy gyorsan növekvő daganattípusok esetében 1–2 hónapos késlekedés a kezelés megkezdésében a gyógyulás esélyét ronthatja, ugyanakkor lassan növekvő tumoroknál a megkésített ellátás nem jár káros következményekkel [75]. A hagyományos, kiindulási szervet jelölő daganatcsoportosítás azonban nem határozza meg az egyes tumorok várható biológiai viselkedését, azaz például emlőrákok, tüdőrákok, de akár a gliomák is biológiai szempontból rendkívül heterogén betegségkategóriák, igen eltérő klinikai viselkedéssel és prognózissal. Ebből a szempontból talán a legtöbbet vizsgált daganattípus az emlőrák, és éppen magyar kutatók írták le, hogy az egyes szövettani-genetikai alcsoportok valószínűségben és időben is igen különböző metasztatikus potenciállal bírnak, amely egyúttal igen különböző túlélési esélyeket is jelent [76]. Tehát elképzelhető, hogy külön kellene vizsgálni az egyes szövettani altípusokat, mert bizonyos esetekben valóban rendkívül fontos a gyors kivizsgálás és terápiaindítás. Ezt bizonyíthatja, hogy az általunk elemzett közlemények közül a fiatalkori (és szinte bizonyosan agresszív viselkedésű) emlőrákok esetében lehetett például kimondani, hogy 1–2 hetes késlekedés is komoly következményekkel járhat [10]. Egyébiránt a szövettani altípus, gradus vagy a „biológiai rizikócsoportok” meghatározó szerepére több közlemény is utal [51, 53].

Az utóbbi gondolatnak egy másfajta megközelítése lehet az a klinikai megfigyelés, miszerint bizonyos betegségállapotok esetén elfogadható alternatíva lehet a beteg szoros obszervációja, amit az angol nyelvű szakirodalom „watchful waiting” vagy „wait and see” kifejezésekkel illet. Közismert, hogy bizonyos utókezeléseket így mellőzni lehet, de néha ezt a stratégiát választhatjuk fennálló daganatos betegség esetén is. Erre lehet példa az alacsony rizikójú prostataráknál választható szoros követés, de ezt az álláspontot képviseljük nehezen tolerálható és minimális terápiás haszonnal járó ellátások esetén is. Érdekes *Pickering* 2015-ös összefoglalója: ez a közlemény azt taglalja, hogy nem tünetes áttétes vesedaganat esetén előnyös lehet a szoros obszerváció, hiszen így elkerülhetjük a mellékhatásokat, és ugyanakkor nem csökken a későbbi terápia effektusa [77].

Számtalan vizsgálat jelzett fordított időfaktor-effektust, azaz a korábban kezelt betegek túlélési esélyei rosszabbak voltak [29, 31, 43, 66]. *Comber* összefoglalójában szintén arra a következtetésre jutott, hogy az előrehaladottabb, tünetes kórképek sokszor előbb kerülnek ellátásra, és értelemszerűen rosszabb a prognózisuk, ugyanakkor a kevésbé előrehaladott, jobban gyógyítható

daganatok sokszor később jutnak kezeléshez. Így a szerzők a korai ellátás paradox hatására hívták fel a figyelmet [78]. Persze ez azt is jelenti, hogy a súlyosabb esetek korai ellátásával az időfaktor valós szerepe nem jelenik meg a statisztikákban. A másik oldalról tekintve pedig azt is több szerző jelezte, hogy a komolyabb kísérő betegségekkel jellemzett betegek műtété, kezelése csúszott, és így nem meglepetés a késés élettartamot csökkentő hatása [33, 58, 65].

A jelen munkánkban összesen 67 közlemény eredményeit összegeztük. A munkák döntő része 4–8 hetes időtartamot határozott meg számolási határnak, de néhány esetben a kezelés megkezdése akár több hónapra is megcsúszott. Az egyes daganatféléseket csoportokra bontva a következő következtetéseket lehet levonni: az emlőrák elsődleges ellátását illetően mindenképpen veszélyeztetett csoportnak tekinthetők a fiatal betegek és az előrehaladott betegséggel orvoshoz fordulók. Malignus gliomák ellátása esetében érdekes módon nem mondhatjuk ki a negatív időfaktor hatást, pedig ez a betegség típus köztudottan a gyorsan progrediáló daganatok közé tartozik. Tüdőrák esetében csak 1–2 munka jelez negatív túlélési hatást, igaz, itt a legnagyobb betegszámú áttekintésekről van szó. Fejnyaki tumoroknál már egyértelmű a helyzet, 1–2 hónapos időintervallumokat vizsgálva a megkésítés szignifikáns mértékű túlélés-rosszabbodást okoz. Ugyanakkor a közlemények hangsúlyozzák a betegek sokszor igen rossz szociális hátterét. Gastrointestinális tumoroknál érdekes módon csak néhány, colorectalis carcinomák ellátásával foglalkozó tanulmány jelezte a késéssel kapcsolatos negatív élettartami hatást. Prostatarák esetén a legtöbb szerző hangsúlyozza a különböző rizikócsoportok várhatóan különböző viselkedését. Hólyagrák esetében felmerülhet, veserák esetében kevésbé a műtéti késlekedés túlélési következménye, a hererákkal foglalkozó összefoglaló azonban egyértelmű, de nehezen számszerűsíthető gyógyulási hátrányt valószínűsít. Nőgyógyászati daganatok esetén több vizsgálat állapított meg várakozás okozta negatív túlélési hatást, főleg előrehaladott eseteket érintve. Összegezve a fentieket, hangsúlyozni szükséges, hogy azon közleményekben, ahol az elhúzódozó kivizsgálás negatív hatásának bizonyult, legalább 1–2 hónapos várakozásról volt szó. Kivétel például a már említett fiatalkori emlőrákok esete, ahol akár 2 hetes időtöbblet is ronthatja a gyógyulási esélyeket [10]. Azt azonban még egyszer ki kell emelni, hogy a leggyakoribb felnőttkori szolid tumorokat vizsgáltuk, leukæmiák, gyermekkori daganatok, sőt például kissejtes tüdőrák esetében nyilván más dinamikájú betegségekről, más időfaktorhatásról lehet szó.

Következtetés

Irodalmi kutatómunkánk összesítése alapján a fejnyaki tumorok, a fiatalkori emlőrák és a hererák esetében mondható ki egyértelműen, hogy a kezelésre való hosszú várakozás negatív hatású a túlélési esélyek vonatkozásá-

ban. Ezen túlmenően végbél-, méhnyak- és tüdőrák esetében merülhet még fel leginkább az időfaktor bizonyos prognosztikai szerepe. Azt azonban hangsúlyozni kell, hogy az egyes eltérő biológiai viselkedésű betegséalcsoportok egészen más megközelítést igényelnek a sürgősség szempontjából is. A kérdés teljes megválaszolása azonban még sok, módszertani nehézséggel is járó kutatómunkát igényel Magyarországon is. Végül az is kimondható, hogy felnőttkori szolid tumoroknál a beteg és a betegség biológiai tulajdonságaira is alapozva az „egyévre szabott”, optimális kezelés kiválasztása a hosszú távú túlélés biztosításának legfontosabb záloga. Mindazonáltal orvosi kötelességünk, hogy betegeink kivizsgálását is próbáljuk optimalizálni és az ellátást minél korábban, lehetőleg a diagnózistól számított 30 napon belül megkezdeni. A fenti kutatómunka alapján azonban azt mindenképpen hangsúlyozni kell, hogy néhány napos és indokolható késlekedés a kezelés megindítása előtt semmiképpen sem lehet végzetes. Mindez pedig fontos üzenet mind az orvosoknak, mind betegeinknek.

Anyagi támogatás: A szerzők a közlemény megírása kapcsán anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: M. L.: Az elsődleges hipotézis kidolgozása, adatgyűjtés, a közlemény megírása. T. T.: A biológiai-patológiai hipotézis kidolgozása, adatgyűjtés. Z. A.: Statisztikai véleményezés, a jövőbeli feladatok kidolgozása. B. I.: Összegző véleményezés, a munkahipotézis ellenőrzése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton köszönjük meg *Dr. Kaló Zoltán* (Eötvös Loránd Tudományegyetem, Társadalomtudományi Kar), *Dr. Torday László* (Szegeci Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika) és *Dr. Pécsi Balázs* (Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Onkoterápiás Intézet) szakmai ötleteit, tanácsait a dolgozatírás kapcsán.

Irodalom

- [1] Decree No. 124/2015 (V. 26.) of the Hungarian Government about the modification of the former Government decree No. 43/1999 (III. 3.) on the “Detailed rules of financing healthcare services from the Health Insurance Fund”. [124/2015. (V. 26.) Korm. rendelet az egészségügyi szolgáltatások Egészségbiztosítási Alapból történő finanszírozásának részletes szabályairól szóló 43/1999. (III. 3.) Korm. rendelet módosításáról.] Magyar Közlöny 2015; 71: 6432. [Hungarian]
- [2] Moizs M, Ruzsa A, Repa I, et al. Management of cancer patient route in practice. [Onkológiai betegút menedzselés gyakorlati megvalósítása.] IME 2015; 14: 50–54. [Hungarian]
- [3] Kásler M, Ottó S, Kenessey I. The current situation of cancer morbidity and mortality in the light of the National Cancer Registry. [A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében.] Orv Hetil. 2017; 158: 84–89. [Hungarian]
- [4] Mangel L, Kövér E, Szilágyi I, et al. Novel quality assurance method in oncology: the two-level, multi-disciplinary and oncotherapy oncology team system. [Új típusú minőségbiztosítás az onkológiában: a kétlépcsős (multidiszciplináris és onkoterápiás) onkoteamrendszer.] Orv Hetil. 2012; 153: 1984–1991. [Hungarian]
- [5] Chen Z, King W, Pearcey R, et al. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. Radiother Oncol. 2008; 87: 3–16.
- [6] Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011; 305: 2335–2342.
- [7] Raphael MJ, Biagi JJ, Kong W, et al. The relationship between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2016; 160: 17–28.
- [8] Neal RD, Tharmanathan P, France B, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. Br J Cancer 2015; 112: S92–S107.
- [9] McLaughlin JM, Anderson RT, Ferketich AK, et al. Effect on survival of longer intervals between confirmed diagnosis and treatment initiation among low-income women with breast cancer. J Clin Oncol. 2012; 30: 4493–4500.
- [10] Smith EC, Ziogas A, Anton-Culver H. Delay in surgical treatment and survival after breast cancer diagnosis in young women by race/ethnicity. JAMA Surg. 2013; 148: 516–523.
- [11] Redaniel MT, Martin RM, Cawthorn S, et al. The association of waiting times from diagnosis to surgery with survival in women with localised breast cancer in England. Br J Cancer 2013; 109: 42–49.
- [12] Eastman A, Tammara Y, Moldrem A, et al. Outcomes of delays in time to treatment in triple negative breast cancer. Ann Surg Oncol. 2013; 20: 1880–1885.
- [13] Brandão Souza C, Fustinoni SM, Amorim MH, et al. Breast cancer: diagnosis-to-treatment waiting times for elderly women at a reference hospital of São Paulo, Brazil. Cien Saude Colet. 2015; 20: 3805–3816.
- [14] Shandiz FH, Janghorban R, Azarkish F, et al. Effect of treatment delay on survival in patients with breast cancer. Online J Health Allied Sci. 2016; 15: 1–4.
- [15] Lai R, Hershman DL, Doan T, et al. The timing of cranial radiation in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. Neuro Oncol. 2010; 12: 190–198.
- [16] Gliński B, Urbański J, Hetnał M, et al. Prognostic value of the interval from surgery to initiation of radiation therapy in correlation with some histo-clinical parameters in patients with malignant supratentorial gliomas. Contemp Oncol (Pozn). 2012; 16: 34–37.
- [17] Seidlitz A, Siepmann T, Löck S, et al. Impact of waiting time after surgery and overall time of postoperative radiochemotherapy on treatment outcome in glioblastoma multiforme. Radiat Oncol. 2015; 10: 172.
- [18] Loureiro LV, Victor Eda S, Callegaro-Filho D, et al. Minimizing the uncertainties regarding the effects of delaying radiotherapy for glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol. 2016; 118: 1–8.
- [19] Fortin A, Bairati I, Albert M, et al. Effect of treatment delay on outcome of patients with early-stage head-and-neck carcinoma receiving radical radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 52: 929–936.
- [20] Caudell JJ, Locher JL, Bonner JA. Diagnosis-to-treatment interval and control of locoregionally advanced head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011; 137: 282–285.
- [21] van Harten MC, Hoebbers FJ, Kross KW, et al. Determinants of treatment waiting times for head and neck cancer in the Nether-

- lands and their relation to survival. *Oral Oncol.* 2015; 51: 272–278.
- [22] van Harten MC, de Ridder M, Hamming-Vrieze O, et al. The association of treatment delay and prognosis in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients in a Dutch comprehensive cancer center. *Oral Oncol.* 2014; 50: 282–290.
- [23] Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA, et al. Survival impact of increasing time to treatment initiation for patients with head and neck cancer in the United States. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 169–178.
- [24] Sharma S, Bekelman J, Lin A, et al. Clinical impact of prolonged diagnosis to treatment interval (DTI) among patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2016; 56: 17–24.
- [25] Liao CT, Chen HN, Wen YW, et al. Association between the diagnosis-to-treatment interval and overall survival in Taiwanese patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2017; 72: 226–234.
- [26] Cheraghlou S, Kuo P, Judson BL. Treatment delay and facility case volume are associated with survival in early-stage glottic cancer. *Laryngoscope* 2017; 127: 616–622.
- [27] Polesel J, Furlan C, Birri S, et al. The impact of time to treatment initiation on survival from head and neck cancer in north-eastern Italy. *Oral Oncol.* 2017; 67: 175–182.
- [28] Liang H, Xiang, YQ, Lv X, et al. Survival impact of waiting time for radical radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: A large institution-based cohort study from an endemic area. *Eur J Cancer* 2017; 73: 48–60.
- [29] Myrdal G, Lambe M, Hillerdal G, et al. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 2004; 59: 45–49.
- [30] Yorio JT, Xie Y, Yan J, et al. Lung cancer diagnostic and treatment intervals in the United States: a health care disparity? *J Thorac Oncol.* 2009; 4: 1322–1330.
- [31] Diaconescu R, Lafond C, Whittom R. Treatment delays in non-small cell lung cancer and their prognostic implications. *J Thorac Oncol.* 2011; 6: 1254–1259.
- [32] Radzikowska E, Roszkowski-Śliż K, Gład P. The impact of timeliness of care on survival in non-small cell lung cancer patients. *Pneumonol Alergol Pol.* 2012; 80: 422–429.
- [33] Samson P, Patel A, Garrett T, et al. Effects of delayed surgical resection on short-term and long-term outcomes in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2015; 99: 1906–1913.
- [34] Gomez DR, Liao KP, Swisher SG, et al. Time to treatment as a quality metric in lung cancer: Staging studies, time to treatment, and patient survival. *Radiation Oncol.* 2015; 115: 257–263.
- [35] Vinod SK, Chandra A, Berthelsen A, et al. Does timeliness of care in non-small cell lung cancer impact on survival? *Lung Cancer* 2017; 112: 16–24.
- [36] Visser E, Leefink AG, van Rossum PS, et al. Waiting time from diagnosis to treatment has no impact on survival in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23: 2679–2689.
- [37] Visser E, van Rossum PS, Leefink AG, et al. Impact of diagnosis-to-treatment waiting time on survival in esophageal cancer patients – A population-based study in The Netherlands. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 16: 30956–30958.
- [38] Brenkman HJ, Visser E, van Rossum PS, et al. Association between waiting time from diagnosis to treatment and survival in patients with curable gastric cancer: A population-based study in the Netherlands. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24: 1761–1769.
- [39] Raptis DA, Fessas C, Belasyse-Smith P, et al. Clinical presentation and waiting time targets do not affect prognosis in patients with pancreatic cancer. *Surgeon* 2010; 8: 239–246.
- [40] Amr B, Shahtahmassebi G, Briggs, CD, et al. Assessment of the effect of interval from presentation to surgery on outcome in patients with peri-ampullary malignancy. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 354–359.
- [41] Gort M, Otter R, Plukker T, et al. Actionable indicators for short and long term outcomes in rectal cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1808–1814.
- [42] Helewa RM, Turner D, Park J, et al. Longer waiting times for patients undergoing colorectal cancer surgery are not associated with decreased survival. *J Surg Oncol.* 2013; 108: 378–384.
- [43] Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, et al. Treatment delay in surgically-treated colon cancer: does it affect outcomes? *Ann Surg Oncol.* 2014; 21: 3909–3916.
- [44] Redaniel MT, Blazeby JM, et al. The association of time between diagnosis and major resection with poorer colorectal cancer survival: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2014; 14: 642.
- [45] Murchie P, Raja EA, Brewster DH, et al. Time from first presentation in primary care to treatment of symptomatic colorectal cancer: effect on disease stage and survival. *Br J Cancer* 2014; 111: 461–469.
- [46] Nguyen PL, Whittington R, Koo S, et al. The impact of a delay in initiating radiation therapy on prostate-specific antigen outcome for patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 2053–2059.
- [47] Graefen M, Walz J, Chun KH, et al. Reasonable delay of surgical treatment in men with localized prostate cancer – impact on prognosis? *Eur Urol.* 2005; 47: 756–760.
- [48] Andrews SF, Horwitz EM, Feigenberg SJ, et al. Does a delay in external beam radiation therapy after tissue diagnosis affect outcome for men with prostate carcinoma? *Cancer* 2005; 104: 299–304.
- [49] O'Brien D, Loeb S, Carvalhal GF, et al. Delay of surgery in men with low risk prostate cancer. *J Urol.* 2011; 185: 2143–2147.
- [50] Korets R, Seager CM, Pitman MS, et al. Effect of delaying surgery on radical prostatectomy outcomes: a contemporary analysis. *BJU Int.* 2012; 110: 211–216.
- [51] van den Bergh RC, Albertsen PC, Bangma CH, et al. Timing of curative treatment for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2013; 64: 204–215.
- [52] Redaniel MT, Martin RM, Gillatt D, et al. Time from diagnosis to surgery and prostate cancer survival: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2013; 13: 559.
- [53] O'Callaghan ME, Shi Z, Kopsaftis T, et al. Prostate cancer outcomes and delays in care. *Int Urol Nephrol.* 2017; 49: 449–455.
- [54] Mahmud SM, Fong B, Fahmy N, et al. Effect of preoperative delay on survival in patients with bladder cancer undergoing cystectomy in Quebec: a population based study. *J Urol.* 2006; 175: 78–83.
- [55] Stec AA, Coons, BJ, Chang SS, et al. Waiting time from initial urological consultation to nephrectomy for renal cell carcinoma – does it affect survival? *J Urol.* 2008; 179: 2152–2157.
- [56] Kim KH, You D, Jeong IG, et al. The impact of delaying radical nephrectomy for stage II or higher renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012; 138: 1561–1567.
- [57] Becker A, Roghmann F, Ravi P, et al. Delay in nephrectomy and cancer control outcomes in elderly patients with small renal masses. *Urol Int.* 2014; 92: 455–461.
- [58] Mano R, Vertosick EA, Hakimi AA, et al. The effect of delaying nephrectomy on oncologic outcomes in patients with renal tumors greater than 4 cm. *Urol Oncol.* 2016; 34: 239.e1–239.e8.
- [59] Fradet Y, Aprikian A, Dranitsaris G, et al. Does prolonging the time to bladder cancer surgery affect long-term cancer control: a systematic review of the literature. *Can J Urol.* 2006; 13(Suppl 3): 37–47.
- [60] Jewett M, Rendon R, Dranitsaris G, et al. Does prolonging the time to renal cancer surgery affect long-term cancer control: a systematic review of the literature. *Can J Urol.* 2006; 13 (Suppl 3): 54–61.
- [61] Bell D, Morash C, Dranitsaris G, et al. Does prolonging the time to testicular cancer surgery impact long-term cancer control: a systematic review of the literature. *Can J Urol.* 2006; 13(Suppl 3) 30–36.

- [62] Saad F, Finelli A, Dranitsaris G, et al. Does prolonging the time to prostate cancer surgery impact long-term cancer control: a systematic review of the literature. *Can J Urol*. 2006; 13(Suppl 3): 16–24.
- [63] Perri T, Issakov G, Ben-Baruch G, et al. Effect of treatment delay on survival in patients with cervical cancer: a historical cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 1326–1332.
- [64] Nanthamongkolkul K, Hanprasertpong J. Longer waiting times for early stage cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy are associated with diminished long-term overall survival. *J Gynecol Oncol*. 2015; 26: 262–269.
- [65] Shen SC, Hung YC, Kung PT, et al. Factors involved in the delay of treatment initiation for cervical cancer patients: A nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4568.
- [66] Crawford SC, Davis JA, Siddiqui NA, et al. The waiting time paradox: population based retrospective study of treatment delay and survival of women with endometrial cancer in Scotland. *BMJ* 2002; 325: 196.
- [67] Yun YH, Kim YA, Min YH, et al. The influence of hospital volume and surgical treatment delay on long-term survival after cancer surgery. *Ann Oncol*. 2012; 23: 2731–2737.
- [68] Shin DW, Cho J, Kim SY, et al. Delay to curative surgery greater than 12 weeks is associated with increased mortality in patients with colorectal and breast cancer but not lung or thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20: 2468–2476.
- [69] Topping ML, Frydenberg M, Hansen RP, et al. Evidence of increasing mortality with longer diagnostic intervals for five common cancers: a cohort study in primary care. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2187–2198.
- [70] Redaniel MT, Martin RM, Ridd MJ et al. Diagnostic intervals and its association with breast, prostate, lung and colorectal cancer survival in England: historical cohort study using the Clinical Practice Research Datalink. *PLoS ONE* 2015; 10: e0126608.
- [71] Mathews M, Ryan D, Bulman D. What does satisfaction with wait times mean to cancer patients? *BMC Cancer* 2015; 15: 1017.
- [72] Naghavi AO, Echevarria MI, Strom TJ, et al. Treatment delays, race, and outcomes in head and neck cancer. *Cancer Epidemiol*. 2016; 45: 18–25.
- [73] Krokowski E. Duplication time of malignant tumors – Its value for cancer control. *Wien Klin Wochenschr*. 1965; 77: 258–259.
- [74] Tubiana M. Tumor cell proliferation kinetics and tumor growth rate. *Acta Oncol*. 1989; 28: 113–121.
- [75] Wyatt RM, Beddoe AH, Dale RG. The effects of delays in radiotherapy treatment on tumour control. *Phys Med Biol*. 2003; 48: 139–155.
- [76] Molnár IA, Molnár B, Vízkeleti L, et al. Breast carcinoma subtypes show different patterns of metastatic behaviour. *Virchows Arch*. 2017; 470: 275–283.
- [77] Pickering LM, Mahgoub MO, Mukherji D. Is observation a valid strategy in metastatic renal cell carcinoma? *Curr Opin Urol*. 2015; 25: 390–394.
- [78] Comber H, Cronin DP, Deady S, et al. Delays in treatment in the cancer services: impact on cancer stage and survival. *Ir Med J*. 2005; 98: 238–239.

(Mangel László dr.,
Pécs, Édesanyák útja 17., 7624
e-mail: mangellaszlo@gmail.com)

NOTA

Új fejlesztés az egészségügyben dolgozók, tanulók részére!

A magyar nyelvű szakirodalmi keresőszolgáltatás

Mi a NOTA?

Napivizit Orvosi Tudástár Alkalmazás

Mit tud a NOTA portál?

Megkönnyíti a magyar nyelvű szakirodalmi források keresését.

Eszköztől függetlenül, akár okostelefonról, a betegágy mellett állva is használható.

Miben kereshet a NOTA-val?

Az Akadémiai Kiadó folyóirataiban: Orvosi Hetilap, Magyar Sebészet, Mentálhigiéne és Pszichoszomatika.

Más kiadók magyar nyelvű szakfolyóirataiban: pl. *Lege Artis Medicinae*, *Hypertonia és Nephrologia*, *Ideggyógyászati Szemle*.

A hatályos szakmai irányelvekben.

Magyar nyelvű kérdésekre adott angol nyelvű találatokban, a PubMeden.

nota.hu

Amennyiben további információra lenne szüksége, keressen minket elérhetőségeinken:
journals@akademiai.hu / hirdetes@akademiai.hu

Akadémiai Kiadó
A Wolters Kluwer Csoport tagja
1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 21-35. / Telefon: (1) 464-8246
www.akademiai.hu / www.akademiai.com



AKADÉMIAI KIADÓ