

Tüdőlebeny-eltávolítást követő kemoterápia tolerabilitását befolyásoló perioperatív tényezők

Ottlakán Aurél dr.¹ ■ Pécsy Balázs dr.¹ ■ Csada Edit dr.³
 Ádám Gábor dr.³ ■ Maráz Anikó dr.² ■ Borda Bernadett dr.¹
 Lázár György dr.¹ ■ Furák József dr.¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Sebészeti Klinika, ²Onkológiai Klinika, Szeged
³Csongrád Megyei Mellkasi Betegségek Szakkórháza, Deszk

Bevezetés: Hazánkban a tüdőrák a vezető daganatos halálok. Gyógyítása összetett, sebészi és onkológiai kezelést igényel.

Célkitűzés: Munkánkban a tüdőrák miatt operált betegek posztoperatív kemoterápiájának tolerabilitását befolyásoló tényezőket vizsgáltuk, a teljes/tervezett és nem teljes kemoterápiáknál.

Módszer: 6 év alatt (2011. január 1.–2016. december 31.) 72, tüdőrákkal (adenocarcinoma és laphámrák) operált beteg adatait elemeztük, teljes (4 ciklus), illetve nem teljes (<4 ciklus) posztoperatív kemoterápia kapcsán. A csoportokban [teljes: n = 53; nem teljes: n = 19] a következő tényezőket vizsgáltuk: nemek megoszlása, átlagéletkor, testtömegindex, Malnutrition Universal Screening Tool, Charlson-féle komorbiditási index, második malignus tumor, pitvarfibrilláció, terhelés után 1 másodperc alatt kilégett levegő, teljesítménystátusz, nyitott/videoasszisztált torakoszkópos sebészet (VATS) lobectomy, műteti idő, posztoperatív láz, transzfúzióigény, tartós levegőkilépés, reoperáció, szövettan, tumorstádium.

Eredmények: Az összes beteget tekintve, az egyváltozós logisztikus regressziós értékek közül jelentősen magasabb volt a tervezett/teljes kemoterápia aránya VATS-lobectomiák után [n = 26 (83,87%)], mint nyitott eseteket követően [n = 27 (65,85%)]; (p = 0,092; OR = 0,356), azonban szignifikáns különbség nem igazolódott. Multivariáns analízisnél (nyitott/VATS lobectomy, felső-, középső-, alsólebeny-eltávolítás, diabetes, tartós levegőkilépés, posztoperatív láz) a teljes kemoterápia felvételét a VATS-lobectomiák szignifikánsan pozitívan befolyásolták (p = 0,0495), míg a felső-, középsőlebeny-lobectomiák (p = 0,0678), valamint a diabetes hiánya (p = 0,0971) esetén jelentős, bár nem szignifikánsan pozitív hatást találtunk.

Következtetés: A teljes tervezett, műtét utáni kemoterápiás kezelést a betegek 26%-a nem tudta felvenni. A VATS-lobectomián átesett betegek szignifikánsan több teljes posztoperatív kemoterápiás ciklust voltak képesek felvenni. A cukorbetegség és az alsó lebeny eltávolítása hátrányosan befolyásolta a posztoperatív kemoterápia tolerálhatóságát. Orv Hetil. 2018; 159(19): 748–755.

Kulcsszavak: posztoperatív, kemoterápia, lobectomy, VATS

Perioperative factors influencing the tolerability of chemotherapy after lung lobe resection

Introduction: Lung cancer is the leading cause of malignancy-related deaths in Hungary, involving complex surgical and oncological treatment.

Aim: Factors influencing the tolerability of complete/planned and incomplete postoperative chemotherapy after surgery were analyzed.

Method: During a 6-year period (January 1, 2011–December 31, 2016), data of 72 patients operated with lung cancer (adenocarcinoma and squamous cell carcinoma), receiving complete (4 cycles) and incomplete (<4 cycles) postoperative chemotherapy were analyzed. The following factors among the two groups [complete: n = 53; incomplete: n = 19] were analyzed: gender, mean age, body mass index, Malnutrition Universal Screening Tool, Charlson Comorbidity Index, second malignant tumor, atrial fibrillation, Forced Expiratory Volume 1 sec, Performance Status, open/Video-Assisted Thoracic Surgery (VATS) lobectomy, duration of surgery, postoperative fever, need for transfusion, prolonged air leak, redo surgery, histology, tumor stage.

Results: The rate of complete postoperative cycles obtained from logistic regression analysis, were substantially higher after VATS lobectomies [n = 26 (83.87%)] compared to open procedures [n = 27 (65.85%)] (p = 0.092; OR = 0.356), without significance. Multivariate analysis (open/VATS lobectomy, upper/middle-lower lobe resection, diabetes, prolonged air leak, postoperative fever) showed significantly increased successful uptake of complete cycles after VATS (p = 0.0495), while upper/middle lobe resections (p = 0.0678) and the lack of diabetes (p = 0.0971) notably increased the number of complete cycles, without significance.

Conclusion: Twenty-six percent of patients were unable to receive complete planned postoperative chemotherapy. VATS lobectomy patients received significantly higher number of complete cycles of postoperative chemotherapy. Diabetes and lower lobe lobectomies had a negative effect on the tolerability of postoperative chemotherapy.

Keywords: postoperative, chemotherapy, lobectomy, VATS

Ottlakán A, Pécsy B, Csada E, Ádám G, Maráz A, Borda B, Lázár Gy, Furák J. [Perioperative factors influencing the tolerability of chemotherapy after lung lobe resection]. *Orv Hetil.* 2018; 159(19): 748–755.

(Beérkezett: 2017. december 8.; elfogadva: 2018. február 21.)

Rövidítések

BMI = (body mass index) testtömegindex; CBP = karboplatin; CCI = (Charlson comorbidity index) Charlson-féle komorbiditási index; CDDP = ciszplatin; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; CT = (computed tomography) komputer-tomográfia; ESTS = (European Society of Thoracic Surgeons) Európai Mellkassebész Társaság; FEV1 = (forced expiratory volume 1 secundum) erőltetett kilégzési másodperctérfogat; GI = gastrointestinalis; HR = (hazard ratio) kockázati arány; IALT = International Adjuvant Lung Cancer Trial; IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer; MUST = Malnutrition Universal Screening Tool; NSCLC = (non-small cell lung cancer) nem kissejtes tüdőrák; NVB = navelbin; NYL = nyitott lobektómia; OR = (odds ratio) esélyhányados; PAL = (prolonged air leak) tartós levegőkilépés; PF = pitvarfibrilláció; PS = (performance status) teljesítményszűrés; RCT = (randomized controlled trial) randomizált, kontrollált vizsgálat; TAX = paclitaxel; VATS = (video-assisted thoracic surgery) videoasszisztált torakoszkópos sebészet; VL = VATS-lobektómia; VP = vindezin

A tüdőrákos esetek kezelésében napjainkban még mindig a sebészeti reszekció számít arany standardnak, amennyiben a tumor eltávolítható. A sebészeti kezelés mellett a stádiumtól függő posztoperatív kemoterápia a betegek túlélését tekintve jelentős szereppel bír [1]. A *Korányi Bulletin* szerint a hazánkban 2017-ben kezelt új tüdőrákos esetek összesen 51%-a részesült kemoterápiában (neoadjuváns és/vagy adjuváns) [2]. A csak műtéttel kezelt esetek 2017-ben az összes kezelt beteg 14%-át tették ki, valamint az elsődlegesen sebészileg kezelt, de más modalításban (neoadjuváns/adjuváns/sugarterápia) is részesülő betegek aránya 11% volt [2]. A csak sebészi reszekción átesett betegek remélhetően emelkedő tendenciájának hátterében a korai tüdőrákkiszűrés állhat, melyet hazánkban is egyre szélesebb körben alkalmaznak [3–5]. Sebészeti szempontból megjegyzendő, hogy az

utóbbi években a tüdőrák miatt operált betegek mind nagyobb hányada esik át a hagyományos nyitott lobektómia helyett VATS- (video-assisted thoracic surgery) lobektómián [6]. Jóllehet az ESTS (European Society of Thoracic Surgeons) 2013-ban készült felmérése szerint a VATS-lobektómiák száma Európában meredeken emelkedik, a 2013-as évben az összes tüdőműtét mindössze 25%-a történt VATS-technikával [7]. Hazánkban 2016-ban a tüdőrák miatti lobektómiák 41%-át végezték VATS-módszerrel [7].

Napjainkban a tüdőrák kezelésében a kemoterápiás kezelések bázisát a platinaalapú szerekkel (ciszplatin, karboplatin) kettős kombinációban adott terápiák (gemcitabin, paclitaxel, navelbin) jelentik [8]. A posztoperatív periódusban megkezdett kemoterápia egyértelműen növeli a IIA, illetve annál magasabb stádiumú tüdőrák miatt operált betegek túlélési arányát [1]. A Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group közlése szerint a sebészileg reszekált nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) esetében a ciszplatin alapú posztoperatív kemoterápia 5%-os túlélési előnyt jelent [9]. Az International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) vizsgálat eredménye e tekintetben szintén szignifikáns túlélési előnyt igazolt [10, 11].

A posztoperatív kezelés tolerálhatósága egyértelműen kedvezőbb olyan torakoszkópos műtétek után, amelyek során IB és IIIA stádiumú tumorok esetében komplett reszekció történt, mégis a betegek mindössze 50–87%-a képes a komplett (4 ciklus) kemoterápiás protokoll felvételére [12]. A szakirodalomban viszonylag kevés cikk foglalkozik tüdőrák esetében a posztoperatív kemoterápia sikerességében, illetve felfüggesztésében szerepet játszó tényezőkkel. Vizsgálatunkban a teljes (4 ciklus) és nem teljes (4 ciklusnál kevesebb) posztoperatív kemoterápiában részesülő betegek esetében vizsgáltuk a kezelés tolerálhatóságát befolyásoló paramétereket és azok határait a teljes kemoterápiás ciklusok felvételére.

Módszer

Munkánkban 6 éves periódus során (2011. január 1.–2016. december 31.) a Szegedi Tudományegyetem (SZTE) Sebészeti Klinikájának Mellkassebészeti Osztályán elvégzett tüdőreszekciók közül konszekutív módon olyan betegek adatait vizsgáltuk, akiknél a posztoperatív patológiai lelet IB vagy annál előrehaladottabb stádiumú tüdődagaganatot igazolt (a IV. stádium kivételével), és az érintett betegek a műtét után onkológiai kezelést kaptak. Ezen 6 év alatt a jelen munkában jelzett 72 esetről több olyan betegünk volt, akiknél az onkoteam posztoperatív kezelést javasolt, azonban csak úgy kaptunk összehasonlítható és homogén betegcsoportot, ha bizonyos betegeket kizártunk a vizsgálatból: kizártuk a kis- és nagysejtes tüdőrákokat, valamint az atípusos carcinoidokat, és kizárólag az adenocarcinómás, valamint a laphámrákos eseteket elemeztük. A vizsgálatban csak az anatómiai tüdőle-beny-reszekciókat vizsgáltuk, pulmonectomiák, illetve gépi ékreszekciók anyagunkban nem szerepelnek.

Vizsgáltuk a nyitott (NYL) és a VATS-lobectomiák (VL) arányát, a műtét időt, a posztoperatív szakban megjelenő lázat, a transzfúzióigényt, a reoperációk arányát, illetve a mellkasi drén szükségességének időtartamát (5 napnál hosszabb idő: prolonged air leak – PAL), a szövettant (adenocarcinoma vs. laphámrák), a patológiai stádiumot (IB–IIIB), a nemek megoszlását, a testtömegindexet (BMI), a Malnutrition Universal Screening Toolt (MUST) [13], a társbetegségek tekintetében a Charlson-féle komorbiditási indexet (CCI) [14], a forced expiratory volume 1 secundumot (FEV1), korábbi második malignus tumor meglétét, a pitvarfibrillációt, valamint a betegek teljesítményszintjét (PS). Ezen paramétereket logisztikus regressziós számítással értékeltük, valamint öt tényezőt (VATS/nyitott műtét típus, felső-, középső- és alsólebeny-lobectomiák, posztoperatív láz, diabetes és PAL) külön multivariáns analízisnek vetettük alá.

A stádiumbesorolás kapcsán az IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) 7. TNM-ét alkalmaztuk [15]. Tekintve, hogy a 8. TNM-et 2017-től kezdték el nemzetközileg használni, így a vizsgálati időszak alatt a patológiai stáginget a 7. TNM szerint állítottuk fel [16].

Az onkológiai kezelés tervezése

Műtétet követően multidiszciplináris onkoteam indikálta a posztoperatív kemoterápiát, melyben mellkassebész, pulmonológus, onkológus és patológus is részt vett. A posztoperatív terápia megtervezésekor figyelembe kellett venni a megelőzően már ismert társbetegségeket és a műtét utáni felépülés várható időtartamát is. A legtöbb nemzetközi vizsgálatban 4–8 héten belül kezdték el a posztoperatív kemoterápiát [16], gyakorlatunkban mi is ezt az elvet követtük.

Vizsgálatunkban a 72 beteg kapcsán mono- vagy kombinált terápiaként hatféle kemoterapeutikumot alkalmaztunk (CDDP: ciszplatin; CBP: karboplatin; NVB: navelbin; TAX: paclitaxel; VP: vindezin; Gemzar: gemcitabin).

A posztoperatív kemoterápiás kezeléseket két csoportra osztottuk:

- *Teljes kezelés (T-csoport)*: a teljes 4 ciklus posztoperatív kemoterápia felvétele.
- *Nem teljes kezelés (NT-csoport)*: 4-nél kevesebb posztoperatív kemoterápiás ciklus felvétele. A kezelés megszakítása gyógyszeresen nem uralható mellékhatások miatt történt.

Gyakorlatunkban a nemzetközi irodalomnak megfelelően 4 ciklus posztoperatív kemoterápiát tekintettünk teljes kezelésnek [16, 17]. Megvizsgáltuk a teljes/nem teljes kemoterápiás ciklusok arányát, valamint a felfüggesztett kezelések okait. A felfüggesztések okain belül objektív (gastrointestinalis [GI], kardiális, hematológiai, nefrológiai szövődmények, novum távoli áttét megjelenése, műtét seb suppurációja, lágyrész-károsodás) [18] és szubjektív (a beteg szubjektív panaszai alapján, pszichés ok) [19] tényezőket vizsgáltunk.

Posztoperatív radioterápia

A 72 vizsgált beteg közül 20 esetben (27,77%) indult a posztoperatív kemoterápia mellett radioterápia. A felvett sugárdózisok 27–50,4 Gy közöttiek voltak. A 20 beteg közül 6 esetben (30%) posztoperatív mellkasbesugárzás, illetve 2 esetben (10%) definitív mellkasbesugárzás történt. A VATS-csoportból egy esetben (5%) definitív kemoterápiát is sikeresen felvette. Azon betegek közül, akiknél mellkasi radioterápia nem jött szóba, hét esetben (35,05%) palliatív radioterápia történt; többnyire palliatív agyi besugárzás (6/20; 30%), illetve 1 esetben (1/20; 5%) palliatív csontbesugárzás, valamint posztoperatív agyirradiáció 2 esetben (2/20; 10%), illetve agyi stereotaxia és mellékvese definitív besugárzása egy-egy esetben (5%-5%) történt.

Műtét technika

Osztályunkon 2012 júliusa óta végzünk VATS-lobectomiákat, melyeknek indikációi megfelelnek a nemzetközi irodalomnak [20]. Kiterjedt, többszintű N2-betegség fennálltakor nyitott műtétet végeztünk a vizsgálati időszakban.

A VATS-lobectomiákat izolált intubálást követően, oldalfekvésben végeztük, elülső feltárással [21]. A kezdetben használt három portot a későbbiekben kétfőre csökkentettük, valamint 2015 júniusától megkezdtük az 'uniportal' technika alkalmazását. A mellkasi drént is innen vezetjük be. Kezdetben az ESTS által javasolt lebenyspecifikus samplinget [22] végeztük, majd fokozatosan áttértünk a mediastinalis blokkdissectióra. A levegő-átszívás megszűnése után távolítottuk el a mellkasi drént.

1. táblázat | Pre- és posztoperatív paraméterek a teljes (T-) és a nem teljes (NT-) csoportban

	Teljes (n = 53)	Nem teljes (n = 19)	p	OR
Preoperatív paraméterek				
Életkor (év)	64,11	58,26	0,678	0,854
BMI-átlag	26,97	26,99	0,752	0,765
MUST-átlag	0,66	0,789	0,834	0,435
CCI-átlag	4,67	4,21	0,567	0,756
Második tumor	15/53 = 28,301%	7/19 = 36,84%	0,874	0,745
PF	5/53 = 9,43%	1/19 = 5,2 %	0,532	0,967
FEV1	85,22%	83,78%	0,856	0,358
Teljesítménystátusz	83,01	87,22	0,539	0,456
Posztoperatív paraméterek				
Nyitott lobectomia (n = 41)	27 (65,85%)	14 (34,14%)	0,092	0,356
VATS-lobectomia (n = 31)	26 (83,87%)	5 (16,12%)		
Felső lebeny + középlebeny	32	11	0,173	0,724
Alsó lebeny	21	8		
Műtéti idő (perc)	108,72	104,72	0,326	0,528
Posztoperatív láz	6 (11,3%)	2 (10,5%)	0,632	0,739
Transzfúzió	3 (5,66%)	1 (5,26%)	0,734	0,835
Mellkasi drén ideje (nap)	4,47	4,57	0,892	0,673
Reoperáció	1 (1,88%)	1 (5,26%)	0,950	0,845
Adenocarcinoma	43 (81,13%)	15 (78,94%)	0,534	0,834
Laphámrák	10 (18,86%)	4 (21,05%)	0,934	0,623
IB	11/53 = 20,7%	6/19 = 31,5%	0,367	0,34
IIA	2/53 = 3,77%	1/19 = 5,2%	0,457	0,834
IIB	18/53 = 33,9%	4/19 = 21,0%	0,645	0,567
IIIA	20/53 = 37,7%	7/19 = 36,8%	0,563	0,967
IIIB	2/53 = 3,77%	1/19 = 5,2%	0,379	0,367

OR = (Odds Ratio) esélyhányados

Nyitott műtétek esetében szintén izolált intubálást követően, oldalfekvésben végeztük a feltárást, az 5. borda-közben vezetett posterolaterális thoracotomiából, bordaterpeszt használva.

Minden esetben anatómiai tüdőlebeny-reszekció (lobectomia) történt, az ékreszekciókat, segmentectomiákat vagy pneumonectomiákat mindkét csoportból kizártuk.

A perioperatív terápia részeként a betegeknél mind a preoperatív, mind pedig a posztoperatív szakban alkalmazott légzésrehabilitáció beiktatása segítette a felépülést [23].

Statisztikai analízis

A statisztikai analízis során átlagot és szórás (SD) számítottunk. Normáloszlású populáció esetén t-próbát al-

kalmaztunk. Kategorikus változóknál χ^2 - és Fisher-tesztet alkalmaztunk. Szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük. A statisztikai analízist az SPSS 23.0. verziójával végeztük. Logisztikus regressziós analízist végeztünk a teljes és nem teljes kemoterápiás csoportok között, valamint öt kiemelt fontosságú paramétert multivariáns analízisben vizsgáltunk tovább.

Eredmények

A 72 műtétet (T-csoport: n = 53 [73,61%]; NT-csoport: n = 19 [26,38%]) tekintve a T-csoportban a betegek átlagéletkora 64,11 év (43–77 év) volt, mely magasabbnak bizonyult, mint az NT-csoportban talált érték, mely 58,26 év (48–72 év) volt ($p = 0,678$). A nemek megoszlásában számottevő különbséget nem találtunk (T: 1:1,038; NT: 1:1,375). Az átlagos FEV1 a T-csoport

esetében 85,22%, míg az NT-csoport esetében 83,78% volt, így e tekintetben a két csoport között nem volt számottevő különbség ($p = 0,856$).

A BMI tekintetében a két csoport között számottevő különbség nem volt. A tápláltsági státusz felmérésére alkalmazott MUST alapján a két csoport között szignifikáns különbség nem mutatkozott. A társbetegségek előfordulását, illetve a várható morbiditás arányát a CCI alapján vizsgáltuk, melynek tekintetében a két csoport között szignifikáns eltérést szintén nem találtunk. A kórtörténetben szereplő egyéb tumoros megbetegedés alapján a pitvarfibrillációk előfordulásában, a FEV1 tekintetében, illetve a PS-ben nem találtunk jelentős különbséget. A részletes eredmények az 1. táblázatban láthatók.

A műtéti időben, a posztoperatív láz előfordulásában, a transfúzióigényben, az 5 napnál hosszabb ideig szükségessé váló mellkasi drenázs idejében (PAL), a reoperá-

2. táblázat | Kiemelt perioperatív tényezők befolyása a teljes (T-) és a nem teljes (NT-) ciklusokra (multivariáns analízis)

	Teljes	Nem teljes	p
VATS	26 (49,05%)	5 (26,31%)	0,0495
Nyitott	27 (50,94%)	14 (73,68%)	
Felső/középső lebeny	32 (60,37%)	11 (57,89%)	0,0678
Alsó lebeny	21 (39,62%)	8 (42,10%)	
Diabetes +	7 (13,20%)	1 (5,26%)	0,0971
Diabetes -	46 (86,79%)	18 (94,73%)	
PAL +	12 (22,64%)	6 (31,57%)	0,328
PAL -	41 (77,35%)	13 (68,42%)	
Posztoperatív láz +	7 (13,20%)	2 (10,52%)	0,248
Posztoperatív láz -	46 (86,79%)	17 (89,47%)	

3. táblázat | A posztoperatív kemoterápia felfüggesztésének okai

A posztoperatív kemoterápia felfüggesztésének okai	n = 19
GI szövődmény	6 (31,57%)
Kardiális szövődmény	1 (5,26%)
Hematológiai szövődmények	2 (10,52%)
Novum távoli metasztatízis megjelenése	2 (10,52%)
Vesefunkció-eltérés	1 (5,26%)
Műtéti seb suppurációja	1 (5,26%)
Lágyrész kémiai károsodása	1 (5,26%)
A beteg szubjektív panaszai alapján	5 (26,31%)

ciók számában, az adenocarcinómák és a laphámrákok előfordulási arányában, valamint a stádiumok tekintetében szignifikáns különbséget nem találtunk (1. táblázat).

Egyváltozós logisztikus regresszió során a műtét típusát tekintve a VATS-lobectomiák javára a teljes és a nem teljes kemoterápiás kezelések között jelentős különbséget találtunk (T: $n = 26$; 83,87% vs. NT: $n = 5$; 16,12%), azonban egyértelmű szignifikancia nem igazolódott (1. táblázat).

Öt kiemelt tényezőt (VATS/nyitott műtéti típus, felső-, középső-, alsólebeny-lobectomiák, diabetes, PAL és posztoperatív láz) külön multivariáns analízisnek vetettük alá, melynek során a teljes posztoperatív kemoterápiás ciklusok számára a VATS műtéti típus eredményezett szignifikánsan pozitív hatást ($p = 0,0495$) (2. táblázat). A felső/középső lebenyeken végzett lobectomia ($p = 0,0678$), valamint a diabetes hiánya ($p = 0,0971$) mutatott – szignifikancia nélküli – jelentős pozitív hatást. A posztoperatív láz hiánya ($p = 0,248$) és az 5 napnál rövidebb ideig szükséges drenálás ($p = 0,328$) esetében szignifikánsan pozitív hatást nem találtunk (2. táblázat).

Mellékhatás miatti kezelésfelfüggesztés összesen 19 esetben, a 72 betegre vonatkoztatva 26,38%-ban fordult elő (3. táblázat). A felfüggesztések okait tekintve a leggyakrabban GI szövődmények miatt (excesszív hányáshasmenés) (31,57%), illetve a beteg szubjektív panaszait figyelembe véve (26,31%) kellett az onkológiai kezelést megszakítani. Ritkábban előforduló okok közé tartoztak a hematológiai szövődmények (gravis neutropenia) (10,52%), újonnan megjelent távoli áttétek (agy, mellékvese) (10,52%), kardiális ok (novum magas frekvenciájú pitvarfibrilláció) (5,26%), vesefunkciós eltérések (5,26%), műtéti seb suppurációja (5,26%), illetve lágyrész kémiai károsodása (dermatitis) (5,26%) (3. táblázat).

Megbeszélés

Napjainkban a tüdő tumoros betegek kezelésében a primer ellátást jelentő sebészeti reszekció mellett jelentős szerep jut a különféle posztoperatív onkológiai kezeléseknél is (kemoterápia, radioterápia). A sikeres műtétet követően a betegek további sorsára nézve jelentős tényező a tumorrecidíva elkerülésére való törekvés, mely tumorstádiumtól függő posztoperatív kezelést tehet szükségessé. A posztoperatív kemoterápia után tapasztalt megnövekedett túlélési arányról egy kiterjedt metaanalízis, a Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE) is beszámolt [1], melyben 4584, NSCLC miatt sikeres műtéten átesett beteg kapcsán 5,4%-os halálozási ráta-csökkenésről számoltak be 5 éves utánkövetésnél, azokhoz képest, akik csak sebészeti kezelésben részesültek (elhalálásra vonatkozó HR: 0,89; CI: 95%, 0,82–0,96; $p = 0,005$). A II. és IIIA stádiumú betegeknél a túlélési arány szignifikáns volt (HR: 0,93) [1]. Mindemellett az is megjegyzendő, hogy az IA stádiumban kapott poszt-

operatív kemoterápiás kezelések a túlélési arányt rontották (HR: 1,40), így ebben a stádiumban nem ajánlott a műtét utáni kemoterápia [1]. A kezelés indításában számos tényező játszik szerepet, a beteg általános paramétereitől kezdve (életkor, társbetegségek, tápláltsági státusz, teljesítménystátusz) a műtét típusán keresztül (nyitott vagy minimálisan invazív) [24, 25], a posztoperatív szak lefolyásán át (láz, PAL, reoperáció) az eltávolított tumor szövettanáig és stádiumáig bezárólag [26]. Az egyik ilyen tényező, hogy a műtét thoracotomiából vagy pedig VATS-megközelítésből történik-e. Az irodalomban található közlemények többsége a posztoperatív kemoterápia tekintetében a nyitott és a VATS-műtéteket hasonlítja össze, vegyes eredménnyel [27, 28, 29]. Vizsgálatunkban a két műtéti típust a teljes/nem teljes kemoterápiás kezelés felvétele alapján hasonlítottuk össze, melynek során azt találtuk, hogy a VATS-műtéteken átesett betegek jelentősen több teljes, 4 ciklusos kemoterápiás kezelést voltak képesek felvenni (T: 81,25% vs. NT: 15,62%), azonban egyértelműen szignifikáns értéket a VATS javára egyváltozós vizsgálattal ($p = 0,092$; OR = 0,356) nem, csak multivariáns analízis kapcsán ($p = 0,0145$) találtunk. *Teh és mtsai* 2014-es közleményükben, melyben III. stádiumú betegeket is vizsgáltak, a VATS kapcsán látott jobb posztoperatív kemoterápia tolerálhatóságát és így a magasabb számú sikeresen felvett kemoterápiás ciklust emelik ki [30]. Az is megjegyzendő, hogy nem minden szerző ért egyet a VATS-lobectomiáknak a posztoperatív kemoterápiás ciklusok számára gyakorolt pozitív hatásával. *Licht és mtsai* 2014-ben közölt munkájukban [29] 1968, I. stádiumú, nem kissejtes tüdőrák miatt operált (nyitott vagy VATS-lobectomia) beteget vizsgáltak, akik közül 189 esetben lehetett posztoperatív kemoterápiát kezdeni; elemzésük során a nyitott, illetve a VATS-módszerrel operált betegek tolerabilitása között jelentős különbséget nem találtak [29].

Az onkológiai kezelés sikerét befolyásoló másik kiemelkedő tényező a betegek általános tápláltsági állapota, valamint a meglévő társbetegségek súlyossága. A klinikai kezelések során a tumoros betegek mintegy 20–80%-a válik alultáplálttá [31], melynek következményei közé tartoznak többek között az infekciókra való fokozott hajlam, az elhúzódó sebgyógyulás, illetve a csökkent bőrturgor [32]. Az alultápláltság mérésére több módszer alkalmazható, úgymint a testtömegvesztés (akaratlan, 10% $<$), a szérumalbuminszint, illetve a BMI mérése [33]. Az onkológiai betegeknél fennálló alultápláltság összefüggésbe hozható a hosszú távú túlélés csökkenésével [33, 34]. A posztoperatív kemoterápia felvételében is jelentős szerepet játszik a betegek tápláltsági állapota, mely a ciklusok teljesítését is befolyásolhatja, ennek ellenére a jelen tanulmányban a BMI- és a MUST-értékekben a teljes és a nem teljes csoport között szignifikáns különbséget nem találtunk (1. táblázat).

A két csoport között a társbetegségek felmérésére a Charlson-féle komorbiditási indexet (CCI) használtuk. Malignus betegségek kapcsán a társbetegségek befolyása

a perioperatív kimenetelre nem egyértelmű, *Grosso és mtsai* szerint I–III. stádiumú colorectalis carcinomával kezelt betegek esetében a kor nem befolyásolta jelentősen az intraoperatív szövődmények előfordulását [35]. Multicentrikus vizsgálatok alapján a túlélésre vonatkoztatva az életkor és a CCI közül az utóbbi pontosabb predikációs értékkel rendelkezett, főként előrehaladott nem kissejtes tüdőrákok esetén [36]. Mindemellett *Janssen-Heijnen és mtsai* szerint a társbetegségek nem rendelkeztek önálló prognosztikus értékkel, főként idősebb, nem kissejtes tüdőrákkal kezelt betegek esetében [36]. Vizsgálatunkban a CCI tekintetében a két csoport között számottevő különbséget nem találtunk, így eredményeink alapján a társbetegségek, illetve a CCI-érték nem befolyásolta szignifikánsan a kemoterápia tolerálhatóságát.

Jelen közleményünkben IB–IIIB stádiumba tartozó betegeket vizsgáltunk, és logisztikus regressziós vizsgálatot alkalmazva, a stádiumok és a teljes ciklusok felvétele között szignifikáns különbséget nem találtunk (1. táblázat). A műtéti típusok (VATS/nyitott) és a reszekált lebenyek (felső/középső, alsó lebeny) összehasonlítása mellett három, kiemelten fontos perioperatív tényezőt (diabetes, posztoperatív láz, öt napnál rövidebb ideig szükséges drenálás) külön multivariáns analízisnek vetettük alá.

A posztoperatív levegőátszivások (prolonged air leak – PAL) a tüdőreszekción átesett betegek körülbelül 30–50%-ánál látható és a kórházi tartózkodást leginkább befolyásoló tényező [37]. A Society of Thoracic Surgeons Database adatai szerint „hosszan tartó levegőátszivás” a betegek 8–15%-ánál fordul elő [37, 38]. Az öt napnál rövidebb ideig szükséges drenálást anyagunkban a kiemelt paraméterek között vizsgáltuk. Adataink alapján az 5 napnál rövidebb ideig szükséges drenálás nem eredményezte szignifikánsan több teljes kemoterápiás ciklus felvételét (2. táblázat).

Egy másik fontos kérdéskör a kemoterápiák során tapasztalt toxicitás. A jobb tolerálhatóság többnyire a kezelés magasabb hatásfokát eredményezi, ami jobb túlélési arányban nyilvánulhat meg, tehát a teljes ciklusok száma jelentős szereppel bír a betegség kimenetelében. A *Gao és mtsai* [39] által közölt kiterjedt metaanalízis szerint, melyben a gemcitabin (GEM) + platina vagy vinorelbin (NVB) + platina kombinációkat hasonlították össze, a leggyakoribb mellékhatások a következőképpen alakultak (GEM/NVB): súlyos (grade 3) anaemia: 14,7%/12,38%; grade 3 neutropenia: 30,37%/49,91%; grade 3 thrombocytopenia: 29,06%/4,04%; hányás: 17,28%/18,76%; nephrotoxicitás: 4,73%/10,99%; obstipatio: 2,74%/5,07% [25]. Saját anyagunkban a leggyakrabban GI szövődmények miatt (excesszív hányáshasmenés) (31,57%), illetve a beteg szubjektív panaszait figyelembe véve (26,31%) kellett megszakítani az onkológiai kezelést. A ritkább szövődmények előfordulási gyakoriságát a 3. táblázat szemlélteti. Súlyos fokú thrombocytopenia, illetve anaemia nem fordult elő.

A cikkünkben részletezett témával igen kevés szakirodalmi közlemény foglalkozik, még kevesebb azok száma, melyek megfelelően nagy beteganyagot hasonlítanak össze. A jelen vizsgálat során a VATS-lobectomián át- esett betegek esetében jelentősen több teljes posztoperatív kemoterápiás ciklus felvétele történt meg, ami egyváltozós vizsgálattal nem szignifikáns, míg többváltozós vizsgálattal szignifikáns összefüggést mutatott. A többi kiemelt paraméter (felső-, középsőlebeny-reszekciók, posztoperatív láz hiánya, diabetes hiánya, valamint 5 napnál rövidebb ideig fennálló drenálás szükségessége) vizsgálata kapcsán szignifikáns értékeket nem találtunk. Tanulmányunk limitáltságát retrospektív természete és a viszonylag kis betegszám adja, messzemenő következtetéseket prospektív vizsgálatok eredményeiből lehetne levonni, azonban a kapott eredmények mindennapi mellkasebészeti gyakorlatunkat jelentősen befolyásolják.

Vizsgálatunkból kiderül, hogy a VATS-lobectomián átesett betegek közül szignifikánsan többen tudták felvenni a teljes, négy ciklus kemoterápiás kezelést. A perioperatív tényezők közül a ciklusokra vonatkozóan a felső-, középsőlebeny-lobectomiák, valamint a diabetes hiánya volt jelentős hatással a sikeres kezelések számára. A vizsgálatunkban szereplő összes beteg 74%-a képes volt felvenni a tervezett, teljes posztoperatív kemoterápiás ciklusokat, amiben a torakoszkópos műtétek kapcsán tapasztalt jobb tolerabilitás is jelentős szerepet játszott.

Anyagi támogatás: A szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: O. A.: Kutatómunka, az irodalom áttekintése, a kézirat összeállítása és megírása. P. B.: Adatgyűjtés. Cs. E.: Pulmonológiai vonatkozások, lektorálás. Á. G.: Adatgyűjtés és feldolgozás. M. A.: Onkológiai vonatkozások lektorálása. B. B.: Technikai tanácsadás, irodalmi adatgyűjtés, statisztikai feldolgozás. L. Gy.: A kézirat szakmai lektorálása. F. J.: A kézirat szakmai lektorálása, szerkesztés, szakmai tanácsadás. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 3552–3559.
- [2] Korányi Bulletin 2017/1. Available from: <http://www.koranyi.hu/tartalom/bulletin/Evkonyv2017.pdf> [accessed: January 12, 2018]. [Hungarian]
- [3] Barta P, Losonczy G. Screening for lung cancer. [A tüdőrák szűrése.] *Orv Hetil.* 2012; 153: 904–907. [Hungarian]
- [4] Moizs M, Bajzik G, Lelovics Z, et al. Preliminary experiences with low-dose computed tomography for lung cancer screening in Hungary. [Alacsony dóziszú CT-vel történő tüdőrákszűrés magyarországi bevezetésének első tapasztalatai.] *Orv Hetil.* 2014; 155: 383–388. [Hungarian]
- [5] Vokó Z, Barra M, Molnár A, et al. Model concept of the health economic evaluation of low-dose CT lung cancer screening in Hungary. [Az alacsony dóziszú CT-vel végzett tüdőrákszűrés magyarországi egészség-gazdaságtani elemzésének koncepcionális terve.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 963–975. [Hungarian]
- [6] Varga G, Furka A, Kollár S, et al. Video-assisted thoracoscopy (VATS) during the last ten years (1992–2001). [Video-asszisztált torakoszkópia (VATS) klinikánk 10 éves anyagában (1992–2001).] *Magy Seb.* 2002; 55: 229–232. [Hungarian]
- [7] Decaluwe H, Petersen RH, Hansen H, et al. Major intraoperative complications during video-assisted thoracoscopic anatomical lung resections: an intention-to-treat analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 48: 588–598.
- [8] Moldvay J. Personalized therapy in non-small cell lung cancer: from diagnosis to therapy. [Személyre szabott kezelés nemkissejtes tüdőrákban – a diagnosztikától a terápiáig.] *Orv Hetil.* 2012; 153: 909–916. [Hungarian]
- [9] Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899–909.
- [10] Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350: 351–360.
- [11] Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of International Adjuvant Lung Cancer Trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 35–42.
- [12] Lee JG, Cho BC, Bae MK, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with superior compliance with adjuvant chemotherapy in lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91: 344–348.
- [13] Mohan A, Poulouse R, Kulshreshtha I, et al. High prevalence of malnutrition and deranged relationship between energy demands and food intake in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer Care* 2017; 26: e12503.
- [14] Zhao L, Leung LH, Wang J, et al. Association between Charlson comorbidity index score and outcome in patients with stage IIIB–IV non-small cell lung cancer. *BMC Pulm Med.* 2017; 17: 112.
- [15] Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 990–1003.
- [16] Artal Cortés Á, Calera Urquiza L, Hernando Cubero J. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: state-of-the-art. *Transl Lung Cancer Res.* 2015; 4: 191–197.
- [17] National Comprehensive Cancer Network, Inc. Non-small cell lung cancer – core resources. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_core.pdf [accessed: January 5, 2018].
- [18] Wang Y, Chen J, Wu S, et al. Clinical effectiveness and clinical toxicity associated with platinum-based doublets in the first-line setting for advanced non-squamous non-small cell lung cancer in Chinese patients: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2014; 14: 940.
- [19] Moth E, McLachlan SA, Veillard AS, et al. Patients' preferred and perceived roles in making decisions about adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2016; 95: 8–14.
- [20] Yan TD, Cao C, D'Amico TA, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 45: 633–639.
- [21] Hansen HJ, Petersen RH, Christensen M. Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) lobectomy using a standardized anterior approach. *Surg Endosc.* 2011; 25: 1263–1269.
- [22] Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 30: 787–792.

- [23] Vágvölgyi A, Rozgonyi Z, Vadász P, et al. Risk stratification before thoracic surgery, perioperative pulmonary rehabilitation. [A mellkassebészeti műtéti teherbíró képesség megítélése, perioperatív légzésrehabilitáció.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 1989–1997. [Hungarian]
- [24] Gonzalez-Rivas D, Fieira E, Delgado M, et al. Is uniportal thoracoscopic surgery a feasible approach for advanced stages of non-small cell lung cancer? *J Thorac Dis.* 2014; 6: 641–648.
- [25] Rocco R, Rocco G. Future study direction on single port (uniportal) VATS. *J Thorac Dis.* 2016; 8(Suppl 3): S328–S332.
- [26] Fernandez FG, Kosinski AS, Furnary AP, et al. Differential effects of operative complications on survival after surgery for primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 155: 1254–1264.e1.
- [27] Petersen RP, Pham D, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83: 1245–1250.
- [28] Lee JG, Cho BC, Bae MK, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with superior compliance with adjuvant chemotherapy in lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91: 344–348.
- [29] Licht PB, Schytte T, Jakobsen E. Adjuvant chemotherapy compliance is not superior after thoracoscopic lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98: 411–416.
- [30] Teh E, Abah U, Church D, et al. What is the extent of the advantage of video-assisted thoracoscopic surgical resection over thoracotomy in terms of delivery of adjuvant chemotherapy following non-small-cell lung cancer resection? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014; 19: 656–660.
- [31] Platek ME, Popp JV, Possinger CS, et al. Comparison of the prevalence of malnutrition diagnosis in head and neck, gastrointestinal, and lung cancer patients by 3 classification methods. *Cancer Nurs.* 2011; 34: 410–416.
- [32] Langer CJ, Hoffman JP, Ottery FD. Clinical significance of weight loss in cancer patients: rationale for the use of anabolic agents in the treatment of cancer-related cachexia. *Nutrition* 2001; 17(1 Suppl): S1–S20.
- [33] Soeters PB, Schols AM. Advances in understanding and assessing malnutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 487–494.
- [34] Garcia-Peris P, Paron L, Velasco C, et al. Long-term prevalence of oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer patients: Impact on quality of life. *Clin Nutr.* 2007; 26: 710–717.
- [35] Grosso G, Biondi A, Marventano S, et al. Major postoperative complications and survival for colon cancer elderly patients. *BMC Surg.* 2012; 12(Suppl 1): S20.
- [36] Janssen-Heijnen ML, Smulders S, Lemmens VE, et al. Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 2004; 59: 602–607.
- [37] Mueller MR, Marzluf BA. The anticipation and management of air leaks and residual spaces post lung resection. *J Thorac Dis.* 2014; 6: 271–284.
- [38] Burt BM, Shrager JB. The prevention and management of air leaks following pulmonary resection. *Thorac Surg Clin.* 2015; 25: 411–419.
- [39] Gao G, Jiang J, Liang X, et al. A meta-analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 65: 339–344.

(Furák József dr.,
Szeged, Semmelweis u. 8., 6720
e-mail: jfurak@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, Mentálhigiéné 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@akademai.hu / hirdetes@akademai.hu

Akadémiai Kiadó

A Wolters Kluwer Csoport tagja

1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 21-35. / Telefon: (1) 464-8246
www.akademai.hu / www.akademai.com



AKADÉMIAI KIADÓ