

A dohányzás, mint a tüdőrákos betegek túlélésének prognosztikai tényezője

Kovács Gábor¹, Barsai Andrea², Szilasi Mária³

¹Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, ²Fővárosi Uzsoki utcai Kórház XIV. kerületi Tüdőgondozó, Budapest, ³Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Tüdőgyógyászati Klinika, Debrecen

A vizsgálat az USA kormánya által támogatott Fogarty International Center támogatásával jöhetett létre (Grant No.1. R01-TW00792701-01).

A tüdőrákos betegek 80%-a dohányzik, vagy dohányzott. Az utóbbi években több olyan publikáció is megjelent, amely szerint a dohányzás nem csupán rizikótényező, de a tüdőrák prognosztikai faktora is. Vizsgálatunk célkitűzései: 1) pontosabb információkat szerezni a hazai tüdőrákos betegek dohányzási szokásairól; 2) a dohányzás mennyiségi mutatója (Pack Year Index [PYI]) és a tüdőrák túlélés közötti összefüggés vizsgálata; 3) a dohányzásnak, mint a tüdőrák prognosztikai faktorának a vizsgálata; 4) a dohányzás abbahagyásának hatása a túlélésre a tüdőrák diagnózisa idején. Módszerünk prospektív kérdőív-kitöltéses vizsgálat, melynek során a 2009-ben Budapesten diagnosztizált tüdőrákos betegek bázisadatait (felfedezés módja, sejttípus, stádium, kezdeti terápia, dohányzási szokások), majd hathavonta a változásokat (dohányzás, túlélés) rögzítettük. Eredményeink: 929 beteg (521 férfi és 408 nő) adatait rögzítettük. A betegek 79%-ának volt dohányos anamnézise (68% aktuálisan, 32 leszokott). Az átlagos PYI: 33. A tüdőrák kórisme idején dohányzók 57%-a leszokott (3% visszaesett), 43% tovább dohányzott. A dohányzási PYI anamnézis alapján a 30 hónapos túlélés: PYI \leq 39: 44%; PYI \geq 40: 35%. A \leq 39 vs. \geq 40 PYI összevetésben [HR=1,26, 95% CI 1,02 1,64; p=0,045]. A 30 hónapos túlélés szignifikánsan jobb volt azoknál a dohányosoknál, akik a diagnózis idején leszoktak, szemben a tovább dohányzókkal (54% vs. 42% [HR=1,29, 95% CI 1,12 1,78; p<0,001]). A leszokás kedvező hatása mind a reszekáltak, mind a nem reszekáltak körében megmutatkozott. Eredményeink a dohányzás mennyiségi anamnézisével (PYI) összefüggő túlélési adatok alapján jelzik azt, hogy a dohányzás nem csak kockázati tényező, de prognosztikai faktora is a tüdőráknak. A dohányzásról a tüdőrák diagnózisakor is érdemes leszoknia a dohányos betegnek az igazoltan jobb túlélés reményében. Magyar Onkológia 56:187-191, 2012

Kulcsszavak: dohányzás, tüdőrák, prognosztikai faktorok, túlélés

Eighty % of lung cancer cases are attributable to smoking. There have been several publications concerning the prognostic factor role of smoking in lung cancer survival. Our research proposed four aims: 1) to gather more concise data about the smoking habits of lung cancer patients; 2) to demonstrate the relationship between the quantitative indicator pack year index (PYI) of smoking history and survival; 3) to test the hypothesis that smoking is not only a risk factor, but also a prognostic factor in lung cancer survival; and 4) to assess the survival advantage of smoking cessation at the time of diagnosis among lung cancer patients. We employed a questionnaire based prospective cohort design of lung cancer patients diagnosed in Budapest, 2009. We collected data on the method of cancer detection, cell types, stage, treatment, comorbidities and smoking habits at baseline. Follow-up questionnaires were completed to document changes (survival, smoking habits) every six months. Our sample included 929 patients (521 males and 408 females). The majority had a history of smoking (79%), including 68% current and 32% former smokers. The average PYI was 33. Fifty-seven % of current smokers quit at the time of lung cancer diagnosis (3% relapsed) and 43% continued smoking. The 30-month survival probabilities were found to be as follows: smokers who had PYI \leq 39: 44%; PYI \geq 40: 35%. PYI \leq 39 vs. \geq 40 [HR=1.26, 95% CI 1.02 1.64; p=0.045]. The 30-month survival proved to be significantly better for those patients who quit at the time of diagnosis (quitters: 54% vs. continuous smokers: 42% [HR=1.29, 95% CI 1.12 1.78; p<0.001]). The benefit of quitting smoking was observed both in the surgically resected and the not resected group. Our results demonstrate that smoking is not only a risk factor for lung cancer, but also a strong prognostic factor of survival at 30 months after diagnosis. Survival is also significantly influenced by the smoking history (PYI). It is markedly important for smoking patients to quit smoking at the time of diagnosis.

Kovács G, Barsai A, Szilasi M. Smoking: a prognostic factor of lung cancer survival. Hungarian Oncology 56:187-191, 2012

Keywords: smoking, lung cancer, prognostic factors, survival

Levezési cím: Dr. Kovács Gábor, Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet,
1121 Budapest, Pihenő út 1. Telefon: (06-1) 391-3212, Fax: (06-1) 391-3223, e-mail: kovac@koranyi.hu

Közlésre érkezett: 2012. február 2. • Elfogadva: 2012. július 9.

BEVEZETÉS

A dohányzás a tüdőrák bizonyított kockázati tényezője. Jól ismertek azok az epidemiológiai bizonyítékok, amelyek Doll és Peto vizsgálatai alapján igazolták a dohányzás kóros szerepét (5, 15). A rendszeres dohányzók körében 15-szörös gyakorisággal alakul ki tüdőrák a nem dohányzókkal szemben. A kockázat függ a naponta elszívott cigaretták és a dohányzással eltöltött évek számától, az elszívott cigaretták károsanyag-tartalmától is. Befolyásolja a kockázat mértékét, hogy milyen fiatalon kezdte el a dohányzást valaki, s az is, hogy milyen mélyen szívja le és tartja a tüdejében a füstöt a dohányos (11). Az utóbbi években ismertté váltak olyan adatok is, melyek szerint a dohányzás nem csak kockázati faktora a tüdőráknak, de a betegség kialakulását követően a túlélés prognosztikai tényezője is (14). Arra vonatkozó közlések is ismertek, miszerint a diagnózist követő leszokás kedvező hatása a túlélésre és az életminőségre egyaránt (1, 3, 7, 18). A megfigyelések arra utalnak, hogy különösen az operált betegek esetében van jelentősége a dohányzás abbahagyásának. A dohányzás önmagában is növeli a perioperatív szövődmények kockázatát, rontja a műtét utáni rehabilitációt, de rontja ugyanakkor a beteg hosszabb távú túlélési esélyét is (13, 16, 18).

A prognosztikai faktorokat az különbözteti meg a prediktív faktoroktól, hogy az előbbieket függetlenek a terápiás beavatkozásoktól, míg az utóbbiak előrejelzik a terápia hatékonyságát vagy hatástalanságát. Létezik olyan marker is, amelyik prognosztikus és prediktív hatással is bír. A tüdőrák esetében bizonyított prognosztikai faktorok a beteg neme, általános állapota („performance státusa”), a tüdőrák sejtjeitípusa és a betegség stádiuma a felfedezéskor, a betegség felfedezését megelőzően észlelt testsúlycsökkenés. A női nem, a korai stádium, a jó általános állapot kedvező, de a kissejtes tüdőrák sejtjeitípusa, a rosszabb általános állapot, a jelentősebb testsúlyvesztés, vagy az előrehaladott daganatstádium kedvezőtlen prognosztikai tényező (2, 9).

Több kérdés is felmerül a dohányzás szerepét illetően. A dohányzás általában véve is a daganat rosszabb kimenetelét vetíti előre (4, 19). Ebben szerepe van az alapbetegség progressziójának, a daganatellenes kezelések dohányzás okozta rosszabb hatásfokának és a dohányzással is összefüggő társbetegségek (pl. kardiovaszkuláris betegségek, COPD) jelenlétének (8, 11). Magyarországon ennek különös jelentősége van. A magyar lakosság dohányzási aránya a legmagasabbak közé tartozik Európában (a felnőtt lakosság 36%-a; a férfiak 41 és a nők 28%-a dohányzik rendszeresen) (12), s részben ennek is a következtében a férfiak tüdőrák-mortalitása Magyarországon a legmagasabb világvizonylatban. Ezért elhatároztuk, hogy egy epidemiológiai vizsgálat segítségével igyekszünk pontosabban feltárni a dohányzás és a tüdőrák közötti kapcsolatot hazánkban is.

Vizsgálatunk során a következő célokat tűztük ki magunk elé. Pontosabb képet kívántunk kapni a tüdőrákos betegek dohányzási anamnézisééről és dohányzási szokásairól. Meg kívántuk vizsgálni azt, hogy milyen összefüggés van a dohányzás mennyiségi mutatói és a tüdőrákos betegek túlélése között. Adatokkal és statisztikai számításokkal kívántuk alátámasztani azt a feltételezést, hogy a dohányzás nem csak kockázati tényezője, de prognosztikai faktora is a tüdőráknak. Végül arra a kérdésre is választ kerestünk, hogy milyen mértékben befolyásolja a dohányos betegek túlélését az, ha a tüdőrák diagnózisának a megismerésekor abbahagyják a dohányzást.

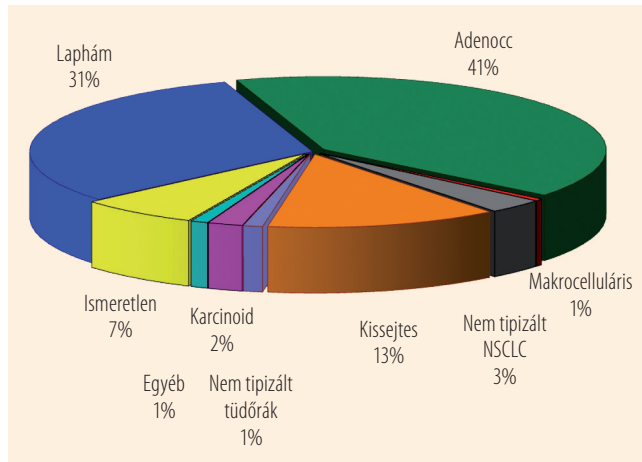
MÓDSZER

Prospektív követéses, kérdőív-kitöltéses, beavatkozással nem járó epidemiológiai vizsgálatot szerveztünk. A vizsgálatot a Budapesten 2009-ben diagnosztizált és a tüdőgondozókban nyilvántartott tüdőrákos betegek terjesztettük ki. A diagnózist követően bázisadatokat és ezt követően hathavonta követési adatokat vettünk fel speciális kérdőívek segítségével. A bázisadatokat között szerepelt a felfedezés módja, a tüdőrák sejtjeitípusa, stádiuma, kezdeti terápiája, a COPD, mint társbetegség fennállása és a beteg dohányzási anamnézise. A dohányzás mennyiségi meghatározására a pack year index (PYI) mutatót választottuk (PYI=1, ha egy dohányos egy éven keresztül rendszeresen napi egy doboz [20 db] cigarettát szív el; PYI=10, ha tíz éven keresztül szív el napi egy dobozzal, vagy öt éven keresztül két dobozzal). A követési kérdőívben a legfontosabb változásokat (túlélés, változás a dohányzási szokásokban) rögzítettük. A betegeket 6, 12, 18, 24 és 30 hónapon keresztül, illetve a halálukig követtük.

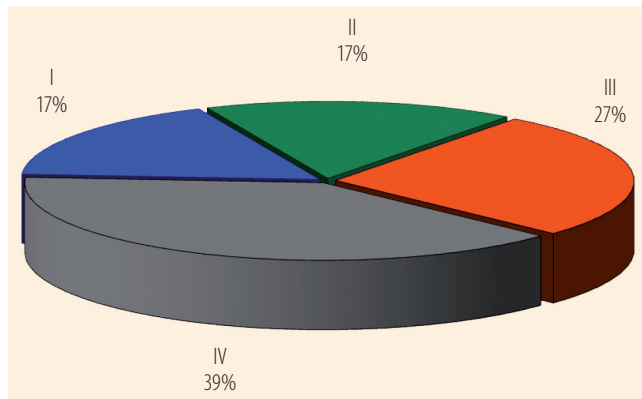
EREDMÉNYEK

Összesen 929 beteg adatait gyűjtöttük. 521 (56%) férfi és 408 (44%) nő volt közöttük. A szövettani, sejtjeitípus szerinti megoszlást mutatja az 1. ábra. A leggyakoribb sejtjeitípusok tekintetében 76% volt a nem-kissejtes tüdőrák (adenokarcinóma: 41%; laphámkarcinóma: 31%; makrocelluláris karcinóma: 1%; NOS: 3%) és 13% a kissejtes tüdőrákos betegek aránya, 11% egyéb, vagy nem ismert. Megvizsgáltuk a szövettani típusok arányát a dohányzás függvényében is. Nem volt jelentős különbség a dohányosok és a nem dohányzók között a kissejtes tüdőrák arányát illetően (dohányzók: 13%; nem dohányzók: 12%). Ennél kissé nagyobb különbség mutatkozott az adenokarcinóma és a laphámkarcinóma esetében (dohányzók: adenokarcinóma: 40%, laphámkarcinóma: 34%; nem dohányzók: adenokarcinóma: 42%, laphámkarcinóma: 31%).

1. ábra. A vizsgálatba vont tüdőrákos esetek sejttípus szerinti megoszlása



2. ábra. A vizsgálatba vont tüdőrákos esetek stádiumok szerinti megoszlása a felfedezéskor



A stádiummegoszlást a 2. ábra mutatja be. Többségük, a betegek kétharmada a III. és IV. stádiumba tartozott a felfedezéskor (III.: 27%, IV.: 39%). Egyharmaduk (34%) korai, I. és II. stádiumú volt.

A betegek 21%-a nem dohányzott soha, 79%-uk volt aktív, vagy ex-dohányos. Közülük 68% dohányzott aktuálisan, 32% korábban leszokott. Az tüdőrák diagnózisakor aktuálisan dohányzók 57%-a leszokott a diagnózist követően (3% később visszaesett) és 43% dohányzott tovább. Az átlagos PYI 33, 76% esetén nagyobb volt 20-nál.

30 hónapos követés nyomán, a kezdeti stádium függvényében a túlélést a 3. ábra mutatja. A legjobb a túlélés az I. stádiumú betegek esetében (72%). Ehhez képest a II. stádiumú betegek 55%-a, a III. stádiumú betegek 36%-a és a IV. stádiumú betegek 21%-a élt 30 hónap elteltével. A tüdőrák sejttípusa alapján a 4. ábrán látható a 30 hónapos túlélés. A kissejtes tüdőrák [SCLC] esetében ez 26% szemben

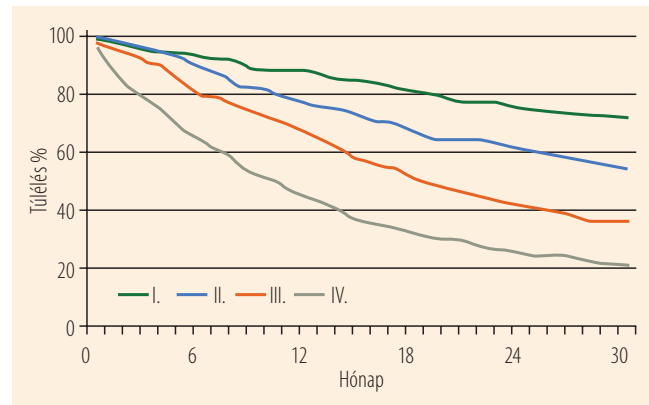
a nem-kissejtes tüdőrák 43%-os (adenocarcinoma [ADC] 44%, laphámkarcinoma [SCC] 41%) túlélésével (43% vs. 26% [HR=1,72, 95% CI 1,28 2,31; p<0,001]).

Megvizsgáltuk a túlélést a dohányzás mennyiségi mutatójának, a PYI-nek a függvényében is (5. ábra). Azoknál a dohányos anamnéziséjű betegeknél, akiknél a PYI≤39, 44%, akiknél ≥40, 35% volt a 30 hónapos túlélés aránya. A túlélési differencia eléri a szignifikancia határát [HR=1,26, 95% CI 1,02 1,64; p=0,045]. Szignifikánsan jobb volt a túlélése azoknak a diagnózis idején aktuálisan dohányzó betegeknél, akik abbahagyták a dohányzást, szemben azokkal, akik a tüdőrák diagnózisát követően is tovább dohányoztak (54% vs. 42% [HR=1,29, 95% CI 1,12 1,78; p<0,001]) (6. ábra). A leszokás kedvező hatása megmutatkozott mind a sebészileg reszekáltak, mind a nem reszekáltak körében.

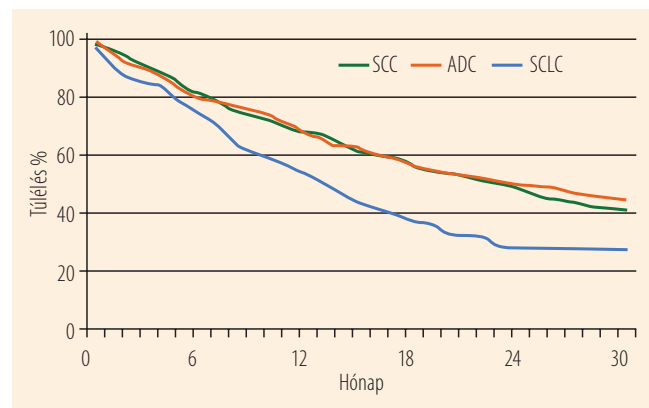
MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunk nyomán pontosabb képet kaphattunk a hazai tüdőrákos betegek dohányzási szokásairól. A betegek 79%-ának van dohányzási anamnézise, s az átlagos PYI (33)

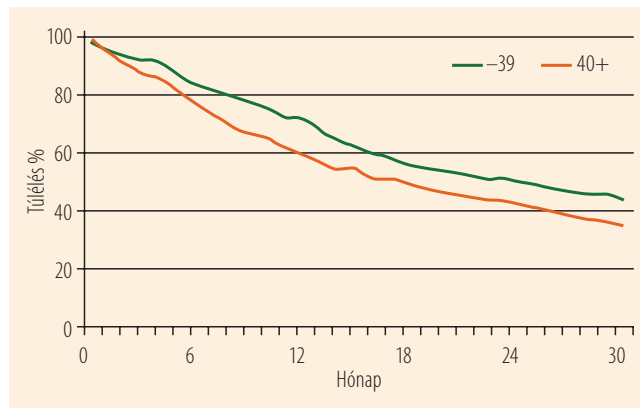
3. ábra. 30 hónapos túlélés a kezdeti stádium függvényében



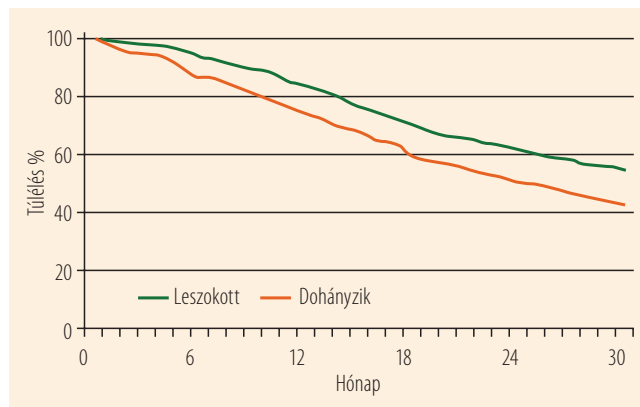
4. ábra. 30 hónapos túlélés a sejttípus függvényében



5. ábra. 30 hónapos túlélés a dohányzási anamnézis (PYI) függvényében



6. ábra. 30 hónapos túlélés a tüdőrák diagnózisakor történő leszokás függvényében



alapján ez jelentősnek tekinthető. Ugyanakkor azt is meg kell állapítani, hogy Magyarországon is érvényesül a nemzetközi trend, és az adenokarcinóma jelentősen megelőzte a laphámkarcinómát a gyakoriság tekintetében (42 vs. 31%). Kismértékben, de megfigyelhető az is, hogy a nemdohányzók körében magasabb az adenokarcinóma aránya. A dohányzók körében kevésbé érvényesül az adenokarcinóma dominanciája, de itt is nagyobb az aránya.

A tüdőrák ismert és elfogadott prognosztikai faktorai közül kiemeltük a daganat sejttípusát és a felfedezéskor megállapított stádiumát. A vizsgált betegek esetében mindkét tényező prognosztikai jelentősége megerősítést nyert. A nem-kissejtes tüdőrákban szenvedők 30 hónapos túlélése 43% volt, szemben a kissejtes tüdőrákos betegek 26%-os arányával. Ugyancsak megerősítést nyert a stádium jelentősége a túlélés szempontjából. Az I. stádiumú betegek túlélése érthető módon a legjobb, s ehhez képest minél előrehaladottabb a betegség kezdeti stádiuma, annál rosszabbak a túlélési adatok. A IV-es stádiumú betegek 30 hónapos túl-

élése már csupán 26%. Ezek után különös jelentőséggel bír az a megállapításunk, hogy a fenti két evidencia-alapú prognosztikai faktorhoz hasonlóan túlélési különbséget sikerült kimutatnunk a dohányzási anamnézis, a dohányos betegek PYI-e és a 30 hónapos túlélés között is. A PYI függvényében romlanak a túlélési adatok, s legrosszabb a magasabb PYI kategóriában. Ennek alapján megállapíthatjuk, hogy a dohányzás nem csupán a tüdőrák kockázati tényezője, de prognosztikai faktora is.

Adataink arra is választ adtak, hogy a tüdőrák diagnózisakor érdemes-e abbahagyni a dohányzást a dohányzó betegeknek. Szignifikáns túlélési előny mutatkozik azoknak a javára, akik leszoknak a dohányzásról, szemben a tovább dohányzókkal. Lényeges, hogy ez az előny nem függ attól, hogy történt-e radikális reszekciós műtét a betegnél, vagy sem. Mind az operáltak, mind a meg nem operáltak körében jobb volt a leszokottak túlélése. A dohányzás abbahagyása azonnali és hosszabb távú előnyökkel is jár a tüdőrákos betegek esetében. Már rövidtávon csökkennek az operált betegeknek a perioperatív, posztoperatív komplikációk. Csökkennek a sugárterápia esetleges szövődményei és a hipoxia mérséklődése révén javul a daganatellenes sugár- és kemoterápia határfoka. Természetesen szerepet játszik a beteg életminőségének javulásában a dohányzással összefüggő társbetegségek javulása, jobb prognózisa is. Hosszabb távon a korai stádiumú, operált betegek esetében csökken a második primer tumor kialakulásának a kockázata, de a recidíva- és metasztázisképződés kockázata is (4, 16).

Megállapíthatjuk tehát, hogy „soha nem késő leszokni!”, még a tüdőrák kórisme megismerésekor sem. Javul a beteg életminősége, jobb lesz a performance státus, ami a daganatellenes kezelések határfokát is javíthatja (1). A kezelőorvos felelőssége, hogy tanácsolja ebben az esetben, ilyenkor is a leszokást és ismertesse meg betegét a leszokás lehetőségeivel. A nemzetközi és a hazai szakmai irányelvek is ajánlják valamennyi szakorvos számára a dohányzástól való leszokás támogatásának minimális intervencióját, vagyis azt, hogy az orvos ismerje meg betege dohányzási szokásait, s ha dohányzik, javasolja a leszokást és tájékoztassa is a leszokás lehetőségeiről (6, 10, 17).

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetünket fejezzük ki azoknak a munkatársainknak, orvosoknak és szakdolgozóknak, akik a tüdőgondozókban segítettek az adatok gyűjtésében.

IRODALOM

1. Baser S, Shannon VR, Eapen GA, et al. Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status. *Chest* 130:1784–1790, 2006

2. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 122:1037–1057, 2002
3. Cataldo JK, Dubey S, Prochaska JJ. Smoking cessation: an integral part of lung cancer treatment. *Oncology* 78:289–301, 2010
4. De Moor JS, Elder K, Emmons KM. Smoking prevention and cessation interventions for cancer survivors. *Semin Oncol Nurs* 24:180–192, 2008
5. Doll R, Peto R, Wheatley K, et al. Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors. *BMJ* 309:901–911, 1994
6. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. A. U. S. Public Health Service Report. *Am J Prev Med* 35:158–176, 2008
7. Garces YI, Yang P, Parkinson J, et al. The relationship between cigarette smoking and quality of life after lung cancer diagnosis. *Chest* 126:1733–1741, 2004
8. Gerhardsson de Verdier M. The big three concept: a way to tackle the health care crisis? *Proc Am Thorac Soc* 5:800–805, 2008
9. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, et al. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review. *J Thorac Oncol* 3:1468–1481, 2008
10. Kovács G, Czuriga I, Horváth I, és mtsa. A dohányzás leszokás támogatásának szakmai irányelve. *Med Thor LXII*:159–175, 2009
11. Kovács G. (szerk). *Dohányzás és leszokás*. Medicina 2010; ISBN 976 963 226 275 8
12. Kovács G. A hazai dohányzási szokások és a leszokás támogatás változása az elmúlt ötven évben. *Népegészségügy* 88:119–125, 2010
13. Nakamura H, Haruki T, Adachi Y, et al. Smoking affects prognosis after lung cancer surgery. *Surg Today* 38:227–231, 2008
14. Parsons A, Daley A, Begh R, et al. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 340:b5569, 2010
15. Peto R, Darby S, Deo H, et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 321:323–329, 2000
16. Rice D, Kim HW, Sabichi A, et al. The risk of second primary tumors after resection of stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 76:1001–1008, 2003
17. Sanderson C, Africano N, Tercyak K. Nicotine dependence treatment for patients with cancer. *Cancer* 98:632–634, 2003
18. Sardari Nia P, Weyler J, Colpaert C, et al. Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 47:351–359, 2005
19. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, et al. Smoking and lung cancer survival. *Chest* 125:27–37, 2004