

Hosszú távú orvosi felügyeletet igénylő táplálásterápia hatása a fej-nyak tumoros betegek túlélésére – valós bizonyítékú adatok alapján

BELÁK BARBARA^{1,4}, MOLNÁR ANDREA^{1,5}, PÁLFI ERZSÉBET^{1,2,5}, BLASSZAUER CÉLIA⁶, REIBL DÁNIEL⁶, LÖVEY JÓZSEF^{3,7}

Semmelweis Egyetem, ¹Doktori Iskola, ²Egészségtudományi Kar, Dietetikai és Táplálkozástudományi Tanszék, ³Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Tanszék, Budapest, ⁴Bács-Kiskun Vármegyei Oktatókórház, Kecskemét, ⁵Magyar Dietetikusok Országos Szövetsége, ⁶MedicalScan Kft., ⁷Országos Onkológiai Intézet, Nemzeti Tumorbíológiai Laboratórium, Budapest

A vizsgálatot a Danone Kft. támogatta.

Levelezési cím:

Dr. Belák Barbara, Bács-Kiskun Vármegyei Oktatókórház,
6000 Kecskemét, Nyíri út 38.,
e-mail.: dr.belak.barbara@gmail.com, tel.: +36-20/256-6756

Közlésre érkezett:

2023. november 2.

Elfogadva:

2023. november 23.

Az ESPEN (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) 45. kongresszusán mutattuk be először azokat a 2023-as, kezdeti onkológiai kutatási eredményeinket, amelyekben pozitív összefüggéseket tártunk fel az orvosi felügyeletet igénylő táplálásterápia perzisztenciája és a teljes túlélés között, a fej-nyak tumoros betegek vonatkozásán. Azoknál a betegeknél, akik hosszú távú (≥ 7 hónap) táplálásterápiában részesültek, szignifikánsan hosszabb túlélés volt kimutatható ($p < 0,0001$), mint akik csak rövid távon, azaz 1–3 hónapig részesültek táplálásterápiás intervencióban. A magyar kutatás célját, módszertanát és az eredményét tekintve is felkeltette a kongresszuson részt vevők érdeklődését, ezért rövid közlemény formájában magyarul is közzétesszük. *Magy Onkol* 67:341-344, 2023

Kulcsszavak: fej-nyak tumor, táplálásterápia, perzisztencia, túlélés

At the 45th Congress of ESPEN (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), we presented for the first time the initial results of our 2023 oncology research, in which we revealed positive correlations between the persistence of medical nutrition therapy and overall survival, in head and neck cancer patients. Patients who received long-term nutrition therapy (≥ 7 months) had a significantly longer survival ($p < 0.0001$) than those who received only short-term nutrition therapy intervention, i.e., for 1–3 months. The aim, methodology and results of the Hungarian research aroused the interest of the congress participants; therefore, we also publish it in Hungarian in the form of a short notice.

*Belák B, Molnár A, Pálfi E, Blasszauer C, Reibl D, Lövey J. Effect of long-term medical nutrition therapy on the survival of head and neck cancer patients – based on real-world data. *Magy Onkol* 67:341-344, 2023*

Keywords: head and neck cancer, nutrition therapy, persistence, survival

BEVEZETÉS

Szakmai irányelvek hívják fel a figyelmet, valamint többváltozós elemzések is kimutatják, hogy a demográfiai mutatók (nem, életkor), a daganatos betegség jellemzői (stádium, kezelésekre adott válasz), valamint a tápláltsági állapot (kóros állapotok fennállása és a kezelésükre szolgáló táplálásterápia hatékonysága) egymástól függve és függetlenül is befolyásolhatják a teljes túlélést (1–7). A kutatás során a szerzők a fentiek közül a tápláltsági állapottal összefüggő, orvosi felügyeletet igénylő táplálásterápia (medical nutrition therapy, MNT) hatékonyságának kérdéskörét vizsgálták, különös tekintettel a megszakítás nélküli táplálásterápia hosszára (röviden: perzisztenciájára) és a túlélésre vonatkozóan, a fej-nyak daganatos betegpopulációban. A fej-nyak daganatokra (head and neck cancer, HNC) jellemző a növekvő incidencia, prevalencia és a még mindig magas mortalitási arány (8–12) – nem beszélve az egyre gyakrabban felfedezett szimultán primer tumorok túlélést negatívan befolyásoló hatásairól. Minél előrehaladottabb stádiumú a fej-nyaki daganat, annál intenzívebb diagnosztikus és terápiás eljárások szükségesek (13). A kezelés olyan multidiszciplináris megközelítést igényel, amely kombinálja a műtétet, a sugárterápiát és a szisztémás terápiát. Az egyes kezelések már önállóan is, de egymással kombinálva még inkább olyan rövid és hosszú távú mellékhatásokkal járhatnak, amelyek negatívan befolyásolhatják a kimenetelt és a túlélést. Amíg a kedvezőbb kimenetel elérése érdekében az onkológusok érdeklődésének középpontjában főleg a lépcsőzetes leépítésű (deeszkalált) terápiás stratégiák állnak – szűk terápiás időablakkal –, addig a jelen cikk szerzői felhívják a figyelmet a hosszú távú táplálásterápia mortalitást csökkentő lehetséges hatásaira is. A kutatás fő célja az MNT perzisztenciája és a túlélés valószínűsége közötti összefüggések vizsgálata volt.

ANYAG ÉS MÓDSZER

A kutatás egy retrospektív, elemző kohorszvizsgálat volt, amely a HNC-s betegek adatait vizsgálta a NEAK elektronikus egészségügyi nyilvántartásából összegyűjtött adatok alapján. A megbízható következtetésekhez szükségünk volt a nagy mennyiségű adat statisztikai feldolgozására a magyar fej-nyak daganatos betegek előfordulási gyakoriságára (incidenciájára), a kezelése típusára, valamint az MNT alkalmazására, annak gyakoriságára és perzisztenciájára vonatkozóan. Az orvosi felügyeletet igénylő táplálásterápia fogalma alatt azokat a táplálásterápiás beavatkozásokat értettük, amelyek alkalmazása során orálisan fogyasztható, speciális gyógyászati célra szánt élelmiszert (oral nutritional supplement, ONS) vagy szondatáplálást rendelt el az orvos. A HNC előfordulási gyakorisága tekintetében a beválasztás kritériumára 2 szűkítő feltételt alkalmaztunk: a BNO-kódot és a felnőttkort. A Betegségek Nemzetközi Osztályozásából (BNO) a C00–C14 és a C30–C32 kóddal rendelkező azon pácienseket gyűjtöttük ki, akik a fekvő- vagy járóbeteg-el-

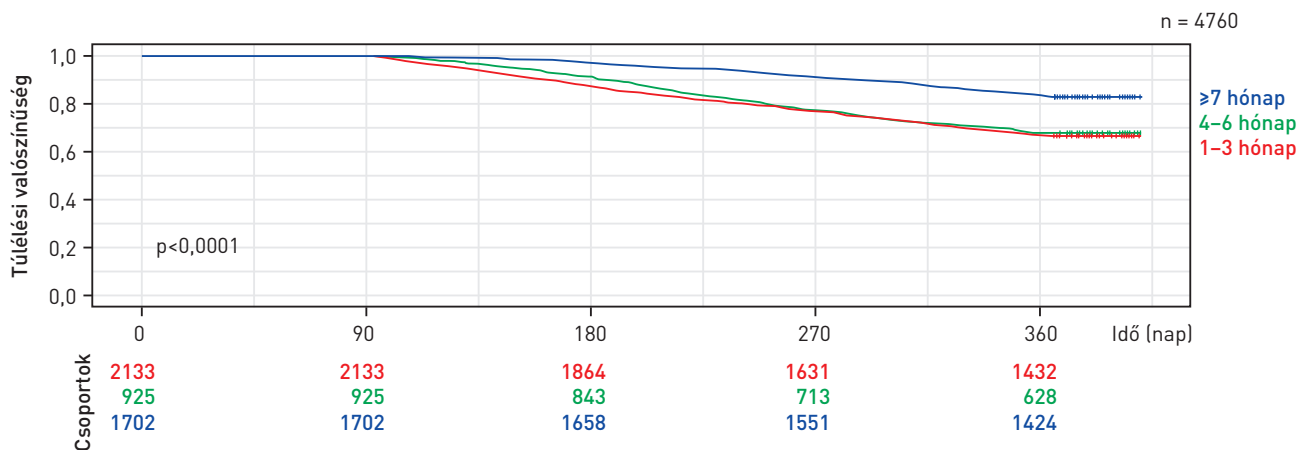
látáson legalább 4 alkalommal megjelentek ezen BNO-k valamelyikével (kizárva ezzel a feltételezett, de nem megerősített diagnózisokat). A vizsgált időszaknak a 2013 és 2021 közötti 9 évet tekintettük (incidencia-alapadatként). Az elemzésekből kizártuk a 18 éven aluliakat. A kezelés tekintetében részletesen összegyűjtöttük, hogy kik kaptak és kik nem kaptak daganatellenes kezelést. Az MNT alkalmazására vonatkozó adatokat az orálisan alkalmazott vagy a szondatáplálásra elrendelt, speciális gyógyászati célra szánt élelmiszerek (közismertebb nevükön: tápszerek) felírási adataiból nyertük. A klinikai táplálással kapcsolatosan a megfigyeléses vizsgálatok különböző ideig követik a betegeket, általában 3 és a 6 hónapig (14–16), ezt és a „gyógytápszert”-felírási szokásokat figyelembe véve úgy döntöttünk, hogy a betegeket három csoportba osztjuk: rövid (1–3 hónapig), közepes (4–6 hónapig) és hosszú távú (≥7 hónapig) folyamatos táplálásterápiában részesülőkre. A túlélést 365 napig követtük. A NEAK adatbázisból az adatok kinyerésére és a statisztikai elemzésekhez az „RStudio” szoftvert alkalmaztuk. A rendelkezésre álló adatok között szerepeltek a társadalmi-demográfiai adatok (pl. életkor, nem), a kezelésre és a táplálásterápiára vonatkozó információk. Származtatott adatok voltak a perzisztenciára és a túlélésre vonatkoztatott adatok. A statisztikai szignifikancia küszöbeként 0,05-os p-értéket állítottunk be. A túlélés valószínűségének becslésére Kaplan–Meier-módszert alkalmaztunk. Log-rank teszttel vizsgáltuk a csoportok közötti mortalitási arány valószínűségét. Az 1–3 hónapig MNT-ben részesülő csoport volt a referencia, és ahhoz viszonyítottuk a 3–6 és a ≥7 hónapig MNT-ben részesülő csoportot.

EREDMÉNYEK

Elemzésünk alapján Magyarországon a felnőttek körében diagnosztizált HNC incidenciája 26 235 fő (2013–2021). Az új betegek közül 16 871 fő (64,3%) részesült orvosi táplálásterápiában. Ebből 12 565 beteg (74%) MNT-ben és daganatellenes kezelésben is részesült, 4306 beteg (26%) csak MNT-t kapott, daganatellenes kezelésben pedig nem részesült. Az MNT hosszával és a túléléssel kapcsolatos összefüggést vizsgáló elemzést elsőként egy szűkebb csoportban, a 2015 és 2018 között újonnan diagnosztizált, helyileg előrehaladott állapotú betegekre vonatkozóan végeztük el (4760 fő). Az elemzés legfontosabb eredménye, hogy a hosszú távú (≥7 hónap) táplálásterápiában részesülők esetében jelentősen kedvezőbb a túlélés ($p < 0,0001$), mint a rövid távon (1–3 hónap) tápláltaknál (1. ábra).

MEGBESZÉLÉS

A valós bizonyítékokon (real-world evidence, RWE) alapuló kutatások az elmúlt évtizedben egyre nagyobb figyelmet kapnak, és jelentős szerepet játszanak az egészségügyi döntések meghozatala során, beleértve a daganatellenes kezeléseket és az orvosi felügyeletet igénylő táplálásterápiát is (17, 18). Amennyiben az adatok minősége robusztus és



1. ÁBRA. A fej-nyak tumoros betegek túlélési valószínűsége az MNT perzisztenciájától függően. Az ábrán az elsődleges elemzések adatai láthatók: a 2015 és 2018 között újonnan diagnosztizált, helyileg előrehaladott állapotú betegekre vonatkozóan, az első diagnózistól indítva, 90 napos túlélést megvárva és 365 napos túlélést vizsgálva. A $p < 0,0001$ érték a ≥ 7 hónapig és az 1–3 hónapig táplálásterápián lévő csoportok közötti szignifikáns különbségre vonatkozik

transzparens, az RWE-alapú kutatás eredményei értékesen kiegészítik a randomizált, kontrollált vizsgálatokat a kezelés hatékonyságának értékelése szempontjából. A HNC-betegek tápláltsági állapota és tápanyagbevitel számos befolyásolható és nem befolyásolható tényezőtől függően változhat, és az onkológiai betegeket gyógyító csapat felelőssége, hogy a befolyásolható faktorokat, a lehetőségekhez képest, a táplálásterápia segítségével kedvező irányba változtassa is meg [19, 20]. A táplálásterápiával a túlélési esélyek és az életminőség javulnak [1, 2]. A beavatkozás hatékonysága szempontjából döntő fontosságú az MNT korai bevezetése, a – folyamatosan ellenőrzött tápláltsági állapotnak – megfelelő napi dózis, valamint a terápia hossza [1, 2, 21, 22]. A klinikai vizsgálatok többsége a korai bevezetést és a napi dózist vizsgálja, a terápia hossz kevésbé kutatott terület. A gyakorlatban egyértelműen tapasztalható, hogy krónikus betegeknél a kóros tápláltsági állapot hatékony kezelése időigényes, hosszú folyamat, és csak több hónapos kezelés után látható jelentős változás. A daganatos betegségekre vonatkozóan eddig még nem történt kutatás, amely azt vizsgálta volna, hogy az alkalmazott MNT hossza milyen összefüggésben van a túléléssel. A jelen cikkben ismertetett kutatás adatainak elemzése azt mutatta, hogy az újonnan diagnosztizált fej-nyak daganatos betegek csak az esetek 64%-ában kaptak MNT-kezelést. Ez elégtelennek tűnik, ha figyelembe vesszük, hogy a betegek 80%-ánál jelentős, nem szándékos testtömegvesztés következik be a kezelés során [23–25]. Nincs konkrét betegségspecifikus iránymutatás arra vonatkozóan, hogy milyen hosszúságú MNT-t kell alkalmazni az egyes betegségek esetén, de ha a HNC-betegeknél az aktív daganatellenes kezelést a minimum táplálásterápiás időnek tekintjük, akkor legrövidebb

esetben is legalább három hónapig szükséges lenne az MNT alkalmazása. A vizsgálatunkban azt találtuk, hogy ≥ 7 hónapos MNT alkalmazására lenne szükség a kedvezőbb túlélés érdekében.

Vizsgálatunk nyilvánvaló erőssége a robusztus mintanagyság. Az adatok rendkívül pontosak, és valós helyzetet tükröznek. Vizsgálatunk a retrospektív populációalapú vizsgálatok szokásos hátrányaitól szenved, hasonlóan például a rákregiszter elemzéséhez. Nagy betegcsoportokat kezeltünk, de kevés információval rendelkezünk az egyes betegekről, például a stádiumokról, a szövettani alcsoportokról, tápláltsági állapotról, vagy a társbetegségekről és az onkológiai kezelésekről. Hogy reális eredményeket kapjunk, a statisztikai zaj szűrése érdekében számos utófeldolgozási módszert kellett alkalmaznunk. Bár ezek az egymásra épülő szempontok alapján történő alcsoportos bontások segítettek az adatok hatékonyabb elemzésében, potenciális torzítást is rejthetnek magukban. Végül fontos megemlítenünk, hogy retrospektív elemzés alapján sosem lehet biztosan megállapítani az ok-okozati összefüggést.

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy az MNT-t nem kellő gyakorisággal és terápia hosszúsággal alkalmazzák a magyar HNC-s betegeknél, és statisztikai módszerekkel összefüggés volt kimutatható a hosszú távú (≥ 7 hónap) MNT és a jobb teljes túlélés között.

Etikai nyilatkozat: A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának (ETT TUKEB) (engedélyezési szám: BM/4245–1/2023) jóváhagyásával, és a Helsinkii nyilatkozatnak megfelelően végeztük.

IRODALOM

1. Arends J, Strasser F, Gonella S, et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open* 6:100092, 2021
2. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in cancer. *Clin Nutr* 40:2898–2913, 2021
3. Seo Y, Eo W, Kim S, et al. Can nutritional status predict overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer? *Nutr Cancer* 71:1108–1117, 2019
4. Yu Y, Wu H, Qiu J, et al. A nutrition-related factor-based risk stratification for exploring the clinical benefits in the treatment of patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma receiving definitive chemoradiotherapy: a retrospective cohort study. *Front Nutr* 9:896847, 2022
5. Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, et al. A decrease in the prognostic nutritional index is associated with a worse long-term outcome in gastric cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Surg Today* 47:1018–1026, 2017
6. Mardas M, Madry R, Stelmach-Mardas M. Dietary intake variability in the cycle of cytotoxic chemotherapy. *Support Care Cancer* 24:2619–2625, 2016
7. Castillo-Martinez L, Castro-Eguiluz D, Copca-Mendoza ET, et al. Nutritional assessment tools for the identification of malnutrition and nutritional risk associated with cancer treatment. *Rev Invest Clin* 70:121–125, 2018
8. Koyama S, Tabuchi T, Okawa S, et al. Hospital volume and 5-year survival in head and neck cancer patients in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol* 51:1515–1522, 2021
9. Du E, Mazul AL, Farquhar D, et al. Long-term survival in head and neck cancer: impact of site, stage, smoking, and human papillomavirus status. *Laryngoscope* 129:2506–2513, 2019
10. Guo K, Xiao W, Chen X, et al. Epidemiological trends of head and neck cancer: a population-based study. *Biomed Res Int* 2021:1738932, 2021
11. Golusinski P, Corry J, Poorten VV, et al. De-escalation studies in HPV-positive oropharyngeal cancer: How should we proceed? *Oral Oncol* 123:105620, 2021
12. Migliaro M, Massuh D, Infante MF, et al. Role of Epstein-Barr virus and human papilloma virus in the development of oropharyngeal cancer: a literature review. *Int J Dent* 2022:3191569, 2022
13. ESMO pocket guideline Head and neck cancer 2021. <https://interactive-guidelines.esmo.org/esmo-web-app/toc/index.php?subjectAreald=11&loadPdf=1>.
14. Cawood AL, Burden ST, Smith T, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of community use of oral nutritional supplements on clinical outcomes. *Ageing Res Rev* 88:101953, 2023
15. Molnar A, Csontos AA, Dako S, et al. A táplálásterápia hatékonyságának vizsgálata gyulladásos bélbetegségben szenvedők gondozása során. *Orv Hetil* 158:731–239, 2017
16. Lovey J, Molnar A, Banky B. Long-term nutrition in patients candidate to neoadjuvant and adjuvant treatments. *Eur J Surg Oncol* 2023, doi: 10.1016/j.ejso.2023.02.007
17. Saesen R, Kantidakis G, Marinus A, et al. How do cancer clinicians perceive real-world data and the evidence derived therefrom? Findings from an international survey of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Front Pharmacol* 13:969778, 2022
18. Caccialanza R, Goldwasser F, Marschal O, et al. Unmet needs in clinical nutrition in oncology: a multinational analysis of real-world evidence. *Ther Adv Med Oncol* 12:1758835919899852, 2020
19. Bossi P, Delrio P, Mascheroni A, et al. The spectrum of malnutrition/cachexia/sarcopenia in oncology according to different cancer types and settings: a narrative review. *Nutrients* 13:1980, 2021
20. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol* 33:90–99, 2015
21. Bischoff SC, Austin P, Boeykens K, et al. ESPEN practical guideline: Home enteral nutrition. *Clin Nutr* 41:468–488, 2022
22. Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, et al. ESPEN practical guideline: Home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 42:411–430, 2023
23. Almada-Correia I, Neves PM, et al. Body composition evaluation in head and neck cancer patients: a review. *Front Oncol* 9:1112, 2019
24. Muller-Richter U, Betz C, Hartmann S, et al. Nutrition management for head and neck cancer patients improves clinical outcome and survival. *Nutr Res* 48:1–8, 2017
25. Silver HJ, Dietrich MS, Murphy BA. Changes in body mass, energy balance, physical function, and inflammatory state in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiation after low-dose induction chemotherapy. *Head Neck* 29:893–900, 2007