

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Miroslav V. Kreačić

**PROGNOSTIČKI ZNAČAJ KOMORBIDITETA U
BOLESNIKA SA LOKOREGIONALNO
UZNAPREDOVALIM, INOPERABILNIM
PLANOCELULARNIM KARCINOMIMA GLAVE I
VRATA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Miroslav V. Kreacic

**THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF
COMORBIDITY IN PATIENTS WITH
LOCOREGIONALLY ADVANCED, INOPERABLE
SQUAMOCELLULAR HEAD AND NECK
CANCERS**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2018.

Mentor:

Prof. Dr Željko Petrović, otorinolaringolog, redovni profesor Medicinskog fakulteta
Univeziteta u Beogradu, u penziji

Članovi komisije:

Prof. Dr Marina Nikitović, radiolog, vanredni profesor Medicinskog fakulteta
Univeziteta u Beogradu, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pomoćnik Direktora
IORS-a za naučno-obrazovnu delatnost

Prof. Dr Nada Tomanović, patolog, vanredni profesor Medicinskog fakulteta
Univeziteta u Beogradu, Institut za patologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof. Dr Ružica Kozomara, maksilofacijalni hirurg, Klinika za maksilofacijalnu
hirurgiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu

ZAHVALJUJEM

Mentoru Prof. Dr. Željku Petroviću za izuzetno razumevanje, podršku i strpljenje tokom izrade ove disertacije.

Rad posvećujem uspomeni na mentora mog magistarskog rada pokojnog Prof. Dr. Rubena Hana.

PROGNOSTIČKI ZNAČAJ KOMORBIDITETA U BOLESNIKA SA LOKOREGIONALNO UZNAPREDOVALIM, INOPERABILNIM PLANOCELULARNIM KARCINOMIMA GLAVE I VRATA

Sažetak

Uvod

U savremenom dobu personalizovane medicine, faktori prognoze vezani za pacijenta potvrdili su svoj značaj u smislu boljeg terapijskog planiranja i preciznije procene preživljavanja. U bolesnika sa malignim bolestima često se javljaju druga oboljenja ili stanja, nevezana za sam tumor koja se zajednički nazivaju komorbiditetom. Zahvaljujući činjenici da poznati rizikofaktori za nastanak planocelularnih karcinoma glave i vrata kao što su zloupotreba duvana i alkohola mogu dovesti do oštećenja drugih važnih organa, bolesnici sa ovom vrstom tumora pogodni su za analizu uticaja komorbidnih stanja na prognozu maligne bolesti.

Cilj rada je procena prevalencije komorbiditeta i najčešćih komorbidnih stanja kao i njihovog uticaja na prognozu preživljavanja u ovoj populaciji bolesnika.

Materijal i metode

U periodu od jula 2002.g do januara 2007.g 100 bolesnika sa lokoregionalno uznapređovalim, inoperabilnim, planocelularnim karcinomima glave i vrata lečeno je na Institutu za Onkologiju i Radiologiju Srbije neoadjuvantnom hemioterapijom u sastavu Citarabin-5 fluorouracil-Cispaltina. Medijana starosne dobi obolelih bila je 55 godina, najvećim delom muškarci (91%), sa prosečnim brojem primenjenih hemioterapijskih ciklusa od 4. Podaci o komorbidnim stanjima prikupljeni su prospektivno korišćenjem različitih izvora podataka i to pre početka samog lečenja. Za procenu ozbiljnosti komorbidnih stanja korišćen je ACE-27 komorbidni indeks sa četvorostepenom skalom (0-3). Prosečno vreme praćenja bolesnika iznosilo je 15 meseci sa rasponom od 3 do 59 meseci.

Rezultati

Komorbidity je bio prisutan u 69 bolesnika (69%) dok 31 bolesnik (31%) nije imao komorbidnih stanja pre početka lečenja. Najčešća komorbidna stanja odnosila su se na alkoholizam, aktivni ili raniji (71%), zatim hronične plućne bolesti (25%) kao i kardiovaskularne bolesti (18%). Ukupni komorbidni zbir određen je na osnovu najviše rangiranog opserviranog komorbidnog stanja, osim u slučaju gde su opservirana dva ili više oboljenja gradusa 2, u različitim organima u kom slučaju je ukupni komorbidni zbir iznosio 3. Prosečno preživljavanje za celu grupu bolesnika iznosilo je 12 meseci. Srednji ACE-27 skor iznosio je 1 sa rasponom od 0 do 3 i bio je prisutan u 43 bolesnika (43%). Bolesnici bez komorbiditeta imali su značajno duže preživljavanje u odnosu na one sa bilo kojom vrstom komorbiditeta ($p = 0,0089$), a isto je zapaženo poredjenjem preživljavanja u bolesnika bez komorbiditeta u odnosu na bolesnike sa komorbiditetima gradusa 2 i 3 uzeto zbirno ($p = 0,0047$). Rezultati ostalih poredjenja između grupa nisu bili statistički značajni.

Zaključak

Komorbidity je važan prognostički parametar u bolesnika sa lokoregionalno uznapredovalim planocelularnim karcinomima glave i vrata pa se savetuje odgovarajuća procena pre početka lečenja.

Ključne reči

Komorbidity, karcinomi glave i vrata, lokoregionalno uznapredovala bolest, hemioterapija, prognoza

Naučna oblast: Onkologija

Uža naučna oblast: Medikalna onkologija

THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF COMORBIDITY IN PATIENTS WITH LOCOREGIONALLY ADVANCED, INOPERABLE SQUAMOCELLULAR HEAD AND NECK CANCERS

ABSTRACT

Introduction

In present era of personalized medicine prognostic factors related to patients regained its importance in respect to better treatment planning and more accurate prediction of survival. Patients with tumours often have other diseases or conditions in addition to their index cancer which are generally referred to as comorbidities. Due to the fact that well known risk factors for development of HNSCC such as tobacco and alcohol abuse can also damage other important organs, patients with this type of cancer are suitable for analysing the influence of comorbid conditions on prognosis of the disease.

Aim of our work is to assess the prevalence of comorbidities, most frequent conditions and prognostic impact on overall survival in this particular population.

Material and methods

Between July 2002 and January 2007 in Institute for oncology and radiology of Serbia, 100 patients with locoregionally advanced inoperable HNSCC were initially treated with neoadjuvant chemotherapy regimen Cytarabine-5 Fluorouracil-Cisplatinum. Median age of patients was 55 years, most of them males (91%) with median number of applied chemo cycles being 4. Data on comorbidity were collected in prospective manner from various sources prior to treatment. For grading of the severity of comorbid conditions, ACE-27 comorbidity index was used with four degree scale (0-3). The average follow-up of patients was 15 months with range from 3-59 months.

Results

Comorbidity was present in 69 pts (69%), and 31 pts (31%) had no comorbidities prior to treatment. Among pts with comorbid conditions prevail alcoholics, active and former (71%), pts with chronic lung diseases (25%) and cardiovascular diseases (18%). Overall

comorbidity score is defined according to the highest ranked single ailment, except in the case where two or more grade 2 ailments occur in different organ systems in which case the overall comorbidity score is designated as grade 3. Median overall survival for the whole group was 12 months. Median ACE- 27 score was grade 1 (range 0-3) which was observed in 43 pts (43%). Pts without comorbidities survive significantly longer than those with any kind of comorbidity ($p=0,0089$), and the same was observed comparing survival of pts without comorbidities and those with grade 2 and 3 taken together ($p= 0,0047$). Results of other intergroup comparisons were of no statistic significance.

Conclusion

Comorbidity is important prognostic variable in patients with locoregionally advanced HNSCC and should be properly assessed prior to therapy.

Key words

Comorbidity, head and neck cancers, locoregionally advanced disease, chemotherapy, prognosis

Research area: Oncology

Special topic: Medical oncology

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Pojam prognoze u medicini i onkologiji.....	1
1.2. Prognostički faktori-definicija, klasifikacija i primena	5
1.3. Karcinomi glave i vrata	7
1.4. Prognostički faktori u karcinoma glave i vrata.....	20
1.4.1. Prognostički faktori vezani za primarni tumor	20
1.4.2. Prognostički faktori vezani za limfne čvorove vrata	24
1.4.3. Prognostički faktori vezani za demografske karakteristike bolesnika.....	26
1.4.4. Prognostički faktori vezani za opšte stanje bolesnika	28
1.5. Komorbiditet kao prognostički faktor u onkološkoj praksi i ORL onkologiji	29
2. CILJEVI RADA	40
3. MATERIJAL I METODE	41
4. REZULTATI	43
4.1. Karakteristike bolesnika, oboljenja i lečenja.....	43
4.2. Ukupno preživljavanje i indeks ACE-27	48
5. DISKUSIJA	52
6. ZAKLJUČCI	61
7. LITERATURA	62

1. UVOD

1.1. POJAM PROGNOZE U MEDICINI I ONKOLOGIJI

Za razliku od fizičkih i hemijskih pojava u prirodi, koje se sa visokom preciznošću mogu opisati odgovarajućim matematičkim modelima, biološki procesi su po svojoj suštini nepredvidivi. Njihova priroda je u biti probabilistička i kao takva izražava se uglavnom verovatnoćom nastanka određenog ishoda. Upravo ta neizvesnost događaja imanentna funkcionisanju složenih bioloških sistema kakav predstavlja i ljudski organizam, uvela je pojam prognoze u biomedicinske nauke i kliničku praksu.

Na taj način učinjen je pokušaj da se naučne hipoteze u formi iskaza statističke verovatnoće za određeni ishod mogu proveravati ispitivanjem dugoročnih relativnih ishoda, a potvrda takvih hipoteza procenjuje se uopšte uzev prema stepenu poklapanja hipotetičkih verovatnoća i uočenih učestalosti (1).

U statističkom smislu, pod prognozom se podrazumeva izbor one verovatnoće iz klase P dopustivih verovatnosnih mera na osnovu realizovanog događaja, koja će najbolje opisati razmatranu slučajnu pojavu (2).

U epidemiološkom smislu prognoza se može definisati kao skup relativnih verovatnoća nastanka različitih ishoda tokom procesa prirodnog razvoja bolesti (3). Tako shvaćena prognoza se može odnositi na bilo koji aspekt samog oboljenja, a po Frisu i Erlihu pet najznačajnijih domena vezanih za kliničku prognozu odnose se na progresiju ili recidiv bolesti, smrtni ishod, oštećenje različitih organa, toksičnost primenjene terapije i troškove zdravstvene nege i lečenja (4). Kristakis dodaje i šesti domen koji se odnosi na uticaj same bolesti na okolinu obolelog i njegove najbliže (5).

Dijagnoza, prognoza i lečenje tri su osnovne komponente kliničke medicine. U istorijskom smislu veština prognoze je najstarija među njima. U osvit civilizacije dominirala je tzv. mantička prognoza koja je najrazličitije aspekte bolesti tumačila magijsko-religijskim uzrocima. Već 2000. godina p.n.e., u sumerskoj kulturi javljaju se prvi pisani tragovi povezivanja kliničkih nalaza i ishoda oboljenja što čini suštinu tzv. semiotičke prognoze. Ova vrsta kasnije je znatno unapređena u antičkoj Grčkoj, a

Hipokrat u svom spisu „O prognozi bolesti“ oko 400-te godine p.n.e. ističe da je veština prognoze najvažnija za lekara jer mu pribavlja poštovanje okoline, i njegovog pacijenta koji dobija najvaljaniji lekarski savet (6). No, ta prognoza se razlikovala od savremene medicinske prognoze po tome što je ishod bolesti predviđala direktno na osnovu ispoljenih simptoma, a ne na bazi tačno dijagnostikovanog patološkog procesa.

Sve do početka moderne medicine, u XVI-om veku veština dijagnoze zaostajala je za prognozom iz razumljivih razloga, dok je o delotvornom lečenju jedva moglo biti govora. Ali sa uvođenjem induktivnog rezonovanja i zaključivanja u empirijsku kliničku praksu, u medicini dolazi do postepenog grupisanja određenih kliničkih problema i prvih nozoloških klasifikacija bolesti baziranih na simptomima i znacima. Dijagnostika kao veština postepeno dobija primat u odnosu na prognozu i postaje kao takva najcenjenija. Tek u XX-om veku, sa pojavom kauzalnih, delotvornih terapija, veština lečenja izbija na prvo mesto (7).

Tako je razvoj dijagnostike i terapije u poslednjih 50 godina gotovo marginalizovao prognozu kao veštinu u medicini. No, sa razvojem koncepta tzv. personalizovane medicine bazirane na molekularnoj genetici, težište se pomerilo ka optimalnom lečenju pacijenta kao jedinstvenog biološkog subjekta, te je postalo jasno da ne može biti govora o rivalitetu osnovnih kliničkih veština, već samo o njihovoj komplementarnoj interakciji.

Bez obzira na suštinsku kauzalnu povezanost, dijagnoza i prognoza u medicini razlikuju se u nekoliko važnih aspekata. Prvo, svrha dijagnoze je da ustanovi trenutno činjenično stanje vezano za dato oboljenje, dok je svrha prognoze da na osnovu postojećih činjenica predvidi dalji tok bolesti, tj. buduće dešavanje. Drugo, proces dijagnoze često je statičan, dok se prognoza bolesti menja tokom vremena u zavisnosti od različitih činilaca i može konačno biti izmenjena dejstvom odgovarajuće terapije. Dakle, prognostički proces je dinamičan! Treće, dijagnoza daje osnovu za planiranje lečenja i sledstveno tome utiče na prognozu, dok prognoza takođe može uticati na lečenje ali i pružiti odgovor na suštinsko pitanje obolelog-šta će se dogoditi u bližoj i daljoj budućnosti u pogledu toka same bolesti i preživljavanja? Četvrto i možda najbitnije, proces dijagnoze je apstraktan i nezavisan u odnosu na pojedinca, dok

proces prognoze opisuje verovatni tok i ishod bolesti baš u konkretnom slučaju samog pacijenta (8).

Kada se govori o procesu kliničke prognoze, mogu se posmatrati dva okvira pojmovnog određenja. Prvi, spoljašnji okvir temelji se na prethodnom iskustvu lečenja u sličnim kliničkim slučajevima. Tako formulisana prognoza naziva se i ontološkom prognozom. Drugi, unutrašnji okvir pojmovnog određenja odnosi se na tok same bolesti u konkretnom, pojedinačnom slučaju. Ovaj okvir postaje sve značajniji kako vreme protiče, a prava priroda bolesti sa svim osobenostima dolazi do izražaja. Oba pojmova okvira se u izvesnom smislu prožimaju jer ne bi bilo moguće predvideti individualni ishod bolesti ukoliko ne bismo raspolagali od ranije poznatim činjenicama vezanim za iskustvo dijagnostikovanja i lečenja date bolesti u opštoj populaciji. Sve navedeno može se potkrepiti brojnim primerima iz onkološke kliničke prakse. Pr. 1. Ako je rast tumora konstantno spor može se pretpostaviti da se i u budućem periodu brzina umnožavanja malignih ćelija neće bitnije povećavati. Pr. 2. Ukoliko se opšte stanje obolelog tokom bolesti rapidno pogoršava može se pretpostaviti da će se najverovatnije i dalje pogoršavati. Pr. 3. Ako primenom nekoliko linija sistemske hemioterapije nismo ostvarili kontrolu tumorske bolesti, malo je verovatno da će dalja primena sličnih agenasa dovesti do terapijskog odgovora.

Proces prognoze poseduje tri fundamentalne odlike. Prvo, on je multidimenzionalan što podrazumeva da u sebe uključuje ne samo verovatnoću preživljavanja već sve aspekte zdravstvenog stanja obolelog u vremenskoj perspektivi. Tokom 70-ih godina XX-og veka sa razvojem hemioterapije, težište prognoze u onkologiji bilo je gotovo isključivo na preživljavanju, da bi se od 80-ih godina ono postepeno pomeralo ka drugim ishodima, među kojima kvalitet života pacijenta postaje sve značajniji. Drugo važno svojstvo procesa prognoze odnosi se na njenu dinamiku u funkciji vremena. Tokom nastanka i razvoja bolesti, brojni novi momenti utiču na odluke terapeuta što se ukupno odražava na sam ishod oboljenja. U tom smislu može se govoriti o prirodnoj prognozi koja ne zavisi od dijagnostičko-terapijskih mera već je inherentno svojstvo samog patološkog procesa, kao i o kondicionalnim prognozama koje su vezane za izbor određenog terapijskog postupka. Poređenje i analiza kondicionalnih prognoza čine suštinu racionalnog kliničkog rezonovanja i odlučivanja. Treće svojstvo prognostičkog

procesa odnosi se na sveobuhvatnost, odnosno analizu uticaja drugih pridruženih oboljenja na ishod ispitivane bolesti. Na taj način proces prognoze postaje personalizovan jer uzima u obzir sve potencijalne uzroke morbiditeta i mogućeg smrtnog ishoda kod konkretnog bolesnika. Analiza i procena uticaja komorbiditeta u onkologiji dobar je primer za navedeno (9).

Kada se govori o tako složenom procesu podložnom promenama, kao što je prognoza u biomedicinskim naukama, potrebno je na neki način odrediti njenu tačnost i pouzdanost. Termin tačnosti opisuje stepen saglasnosti odn. podudarnosti opservirane ili izmerene veličine sa prethodno definisanom veličinom iste kategorije. Prema tome, tačnost određenog prognostičkog faktora određuje se stepenom podudarnosti opserviranog ishoda u odnosu na ranije opservirane ishode u određenoj seriji slučajeva. Tačnost je kao takva podložna uticaju slučajne i/ili sistemske greške u posmatranom sistemu, te se radi potpunijeg određenja uvode dva nova termina-preciznost kojom se opisuje u kojoj je meri prognostički faktor ili merni instrument nezavisan od slučajne greške, dok terminom kalibracije definišemo stepen njihove nezavisnosti u odnosu na sistemsku grešku.

Podaci vezani za stepen tačnosti u onkologiji analizirani su u brojnim epidemiološko-kliničkim studijama od kojih je većina izvodila zaključke na nedovoljno velikom uzorku pacijenata. Ipak, zapažen je jedan gotovo uniformni fenomen koji se po analogiji sa prognozom u meteorologiji naziva „efektom horizonta“. Naime, što je bliži kraj života bolesnika, tačnost prognoze se povećava (10). Druga opservacija odnosi se na precenjivanje verovatnoće preživljavanja kod pacijenata sa inicijalno lošom prognozom bolesti što je potvrđeno u dve studije sličnog dizajna kod obolelih od karcinoma pluća i ORL regije i povezuje se sa subjektivnim ubeđenjem lekara terapeuta (11, 12).

U tom pogledu postavlja se pitanje pouzdanosti prognoze u onkologiji. Pri sadašnjem stepenu znanja biologije tumora može se konstatovati da pouzdanost nije apsolutna. Razloga za to ima više. Pre svega postepen proces karcinogeneze sa nizom slučajnih mutacija u genomu, zatim klonska selekcija agresivnije subpopulacije malignih ćelija usled interakcije sa okolnim tkivom, varijabilna farmakodinamika citotoksičnih agenasa

i nemogućnost tačnog određivanja broja uništenih malignih ćelija bilo lekovima ili određenom zračnom dozom.

Kada se sve ovo ima u vidu jasno je da će cilj budućih istraživanja faktora u onkologiji biti minimizovanje neizvesnosti ishoda obolelih od malignih bolesti ali samu neizvesnost ishoda neće biti moguće u celosti eliminisati.

Navedeno ukazuje na izuzetan značaj prognoze u kliničkoj medicini i onkologiji u nekoliko važnih segmenata. Prvi je vezan za donošenje valjanih medicinskih odluka od strane lekara, drugi za donošenje važnih ličnih odluka samog pacijenta, treći je vezan za mediko-legalne aspekte, četvrti na nivou društvene zajednice vezan je za optimalno korišćenje materijalnih i novčanih sredstava i peti, istraživački segment bolje definiše same faktore prognoze i njihovo mesto u kompleksnom procesu sveobuhvatnog lečenja bolesnika, kroz odgovarajuće dizajnirane kliničke studije.

1.2. PROGNOŠTIČKI FAKTORI-DEFINICIJA, KLASIFIKACIJA I PRIMENA

Pod prognostičkim faktorom podrazumevamo svaki parametar kojim raspolažemo u momentu postavljanja dijagnoze, a koji ima uticaj na prirodni tok posmatrane bolesti (13). Parametarski karakter faktora prognoze ogleda se u tome što on predstavlja veličinu koja utiče na ukupnu vrednost opserviranog ishoda od interesa.

Da bi prognostički faktori bili validni, moraju ispuniti tri glavna kriterijuma. Prvi se odnosi na statističku značajnost samog faktora, drugi na njegovu nezavisnost a treći na kliničku relevantnost (14).

Statistička značajnost ukazuje da je uticaj prognostičkog faktora retko podložan isključivo slučaju. Nezavisnost pak ukazuje da određeni faktor prognoze zadržava svoju vrednost bez obzira na simultano dejstvo drugih prognostičkih faktora. Klinička relevantnost vezana je za uticaj opserviranog faktora prognoze na lečenje i ishod bolesti u pacijenta (15).

No bez obzira na ovakvu određenost, još uvek ne postoji optimalna opšte prihvaćena klasifikacija prognostičkih faktora u onkologiji. Da bi se ovaj problem prevazišao u

kliničkom radu, faktori prognoze se klasifikuju kao faktori vezani za tumor, faktori vezani za domaćina/pacijenta i faktori vezani za sredinu/okruženje pacijenta.

Faktori prognoze vezani za tumor, odnose se na prisustvo samog tumora i/ili njegovih posledičnih efekata na domaćina/pacijenta. Ovi faktori najčešće ukazuju na histološki tip tumora, njegovu proširenost ili pak biološke odlike. Histološka tipizacija tumorskog tkiva još uvek je osnova klasifikacije tumora i određenja prognoze same maligne bolesti. Pored osnovnog histološkog tipa i dodatni faktori kao gradus tumora, način rasta, imunofenotipske odlike, tip genske ekspresije i način invazije (perineuralno, intravaskularno) pomažu u boljem formulisanju prognoze.

Proširenost tumora definiše se preko faktora koji ukazuju na veličinu tumorske mase, broj zahvaćenih organa, multifokalnost tumora i prisustvo određenih tumorskih markera koji su direktno vezani za veličinu i rasprostranjenost maligne bolesti. Biološka svojstva tumora mogu se sve preciznije odrediti zahvaljujući razvoju novih tehnika u molekularnoj biologiji i genetici. Ovi pokazatelji koji još potpunije određuju histološki tip mogu biti različiti membranski markeri (pr. HER-2-neu status, CD 20, EGFR status), indeksi celularne proliferacije (pr. frakcija S faze, MiB-1) ili pak molekularni markeri (pr. p53, Rb, Bcl-2).

Konačno, prisustvo simptoma maligne bolesti iako se tradicionalno smatra faktorom vezanim za pacijenta može biti i faktor vezan za sam tumor (pr. prisustvo B simptoma kod limfoma).

Prognostički faktori vezani za domaćina/pacijenta odražavaju međudejstvo tumorskog procesa i različitih karakteristika samog organizma što može imati značajan uticaj na tok i ishod malignog oboljenja. Ovi faktori mogu se podeliti na demografske (dob, pol, rasa, stepen obrazovanja, religijska pripadnost, socioekonomski status), komorbidne tj. vezane za pridružena oboljenja od značaja koja nisu posledica osnovne maligne bolesti, zatim faktore vezane za mentalni status pacijenta, njegove navike (pr. pušenje, alkohol) i stavove prema lečenju kao i opšti zdravstveni aspekt obolelog (performance status-PS). Komorbidni prognostički faktori mogu biti stalni u smislu povezanosti sa naslednim oštećenjem imunog sistema (nasledne imunodeficijencije, fon Reklinghauzenova bolest), ili promenljivi pod čim se podrazumeva prisustvo različitih,

nenaslednih pridruženih oboljenja koje imaju uticaja na ishod lečenja indeksne maligne bolesti koju pratimo.

Faktori prognoze vezani za sredinu/okruženje obolelog mogu se podeliti na one koje vezujemo za sam proces lečenja i veštinu lekara-terapeuta, zatim na faktore koji se odnose na zdravstveni sistem u celini (pružanje i dostupnost zdravstvenih usluga, informisanost javnosti, mogućnost učešća u kliničkim studijama itd.) i na opšte društvene faktore koji u najširem smislu obuhvataju sve prethodno navedeno.

Analizirajući mnoštvo pomenutih prognostičkih faktora može se uočiti da razlika među njima nije apsolutna te da se mnogi od njih preklapaju i obuhvataju više kategorija. U tom smislu faktori niže preciznosti mogu se kombinovati u cilju poboljšanja prognoze, i takav skup parametara naziva se prognostičkim indeksom.

Sa daljim razvojem biomedicinskih nauka, poznavanje i primena prognostičkih faktora imaće sve veći značaj u svakodnevnom kliničkom radu, istraživačkom radu i prevenciji malignih bolesti. Njihova validnost potvrđena odgovarajućim kliničkim studijama, biće pretočena u dokazno zasnovane vodiče kliničke prakse čime će se optimizovati sam dijagnostičko-terapijski proces uz najracionalnije korišćenje i distribuciju materijalnih sredstava društvene zajednice.

1.3. KARCINOMI GLAVE I VRATA

Karcinomi glave i vrata predstavljaju heterogenu grupu malignih oboljenja različite etiopatogeneze, morfoloških odlika, kliničkog toka i prognoze. Najveći deo (≈90%) čine planocelularni karcinomi, maligne neoplazme pokrovnog pločasto – slojevitog epitela sluznice gornjih aerodigestivnih puteva različitog stepena diferentovanosti.

Po lokalizaciji oni obuhvataju karcinome usne duplje, sva tri ždrelna sprata (nazo, oro i hipofarinks), larinksa, nosne šupljine i paranazalnih sinusa. Tumori malih i velikih pljuvačnih žlezda kao i tumori štitne žlezde koji takođe pripadaju regiji glave i vrata posebni su entiteti čiji se dijagnostičko – terapijski principi razlikuju u odnosu na planocelularne tumore. Planocelularni karcinomi glave i vrata po učestalosti u ukupnom kancerskom morbiditetu zauzimaju 6-to mesto na globalnom nivou. Godišnja

incidenca oboljevanja u svetu iznosi oko 500 hiljada slučajeva. U SAD i većini evropskih zemalja oko 3-7% svih malignih tumora pripada ovoj grupi. Stopa mortaliteta koja iznosi oko 20%, u poslednjoj deceniji beleži trend opadanja posebno kod karcinoma orofarinksa i larinksa. Rizik nastanka tokom života iznosi oko 2% za muškarce i 0.6% za žene uz prisustne regionalne razlike. U Evropi oko 100 hiljada pacijenata oboli na godišnjem nivou dok ih oko 40 hiljada umire. Medijana životne dobi pri postavljanju dijagnoze iznosi 62 godine kod karcinoma usne duplje i ždrela, odnosno 65 godina kod karcinoma larinksa. (16,17) Svega 10% obolelih mlađi su od 40 godina, a žene oboljevaju 4 puta ređe u odnosu na muškarce. Najveći procenat obolelih od planocelularnih karcinoma glave i vrata pripada grupi pušača čiji je rizik od oboljevanja 5-25 puta veći u odnosu na nepušače. Prema podacima hospitalnog registra za rak Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije prevalenca planocelularnih karcinoma glave i vrata iznosi oko 7% i to dominantno u muškaraca sa medijanom starosne dobi od 57 godina. (18)

Glavni faktori rizika za nastanak planocelularnih karcinoma glave i vrata su prekomerno uživanje duvana i alkohola i infekcija određenim tipovima humanog papiloma virusa (HPV tip 16 i 18). Ova tri faktora odgovorni su za oko 95% svih slučajeva karcinoma pločasto slojevitog epitela gornjih aerodigestivnih puteva. Ostali faktori kao neodgovarajuća ishrana sa manjim unosom karotenoida, tokoferola, likopena i vitamina C, uživanje marihuane, laringofaringealni refluks, hronična imuno supresija i izlaganje azbestu od manjeg su značaja.

Bez obzira na skroman udeo u ukupnom kancerskom morbiditetu, značaj karcinoma glave i vrata nije mali budući da bolest zahvata važne anatomske strukture vezane za vitalnu funkciju disanja kao i sposobnost govora i komunikacije, spoljašnji izgled, te socijalne integracije što u eksternom smislu definiše ljudsku jedinku.

Nastanak planocelularnih karcinoma regije glave i vrata je višestepeni proces u kome kumulativne alteracije genoma vode preko displaznih promena ka sve agresivnijem fenotipu invazivne maligne bolesti. U tom smislu planocelularni karcinomi glave i vrata dobar su model višestepene karcinogeneze. Na molekularnom nivou dolazi do disregulacije ćelijskog ciklusa sa ranim gubitkom proteina p16 koji inhibira ciklin D1 ili

se pak zapaža povećana sinteza ciklina D1. Takođe su česte mutacije p53 tumor supresor gena što dovodi do poremećaja kontrole apoptoze. Mitogeni signali su pojačani izmenama receptorske funkcije za epidermalni faktor rasta (EGF), a dolazi i do povećane sinteze ciklooksigenaze 2 što rezultuje inhibicijom apoptoze i stimulacijom angiogeneze. Opisane promene u ćelijskom genomu mogu se prvo zapaziti u zonama leukoplakije i eritroplakije na sluznici gornjih aerodigestivnih puteva. Tako promene na bazi leukoplakije u oko 30% pacijenata u roku od nekoliko godina evoluiraju u jasan karcinom dok kod eritroplakije u čak 60% dolazi do progresije u karcinom. (19)

Simptomi i znaci karcinoma glave i vrata raznovrsni su i vezani za primarnu lokalizaciju tumora i odgovarajući limfni drenažni basen. Kliničke manifestacije najčešće se odnose na izmenjen izgled sluznice, bol pri žvakanju i gutanju, promuklost, prisustvo krvi u slini, uvećanje limfnih čvorova na vratu, bol u uhu, otežan unos hrane. Izražena malaksalost praćena anemijom i gubitkom telesne mase većim od 10% u poslednjih 6 meseci najčešće ukazuje na proširenu bolest.

Od ključnog je značaja pacijente sa navedenim simptomima koji perzistiraju duže od mesec dana i ne povlače se na odgovarajuću terapiju antibioticima uputiti na kompletan ORL pregled. Indirektnim i direktnim endoskopskim pretragama vrši se inspekcija suspektnih mesta na sluznici, a potom biopsija u cilju histopatološke verifikacije. Po postavljanju dijagnoze neophodno je sprovesti procedure kojima se procenjuje stepen proširenosti tumora . To podrazumeva CT i/ili MR snimke sva tri sprata ždrelo i vrata odnosno splanhnokranijuma. PET CT značajno doprinosi dijagnostikovanju okultne bolesti u ORL regiji. Dopunski snimci pluća i abdomena (RTG, CT, UZ) rade se u cilju detekcije prisustva diseminovane odnosno metastatske bolesti. (20)

Terapijski plan za svakog pacijenta temelji se na tri faktora: primarnoj lokalizaciji, stadijumu tumora i pacijentovim pridruženim oboljenjima (komorbiditet) uključujući i opšte stanje pacijenta. Rane lezije (T1, N0, T2, N0) definisane su veličinom primarnog procesa, a prognoza im zavisi od lokalizacije. Primarni modalitet lečenja ranih stadijuma prevashodno je hirurški, a zračna terapija je podjednako efikasna i može se bezbedno primeniti u starijih pacijenata kao i u slučaju prisustva kontraindikacija za hirurško lečenje, odnosno odbijanja istog. Kada postoji rizik zahvatanja okolnih limfnih

čvorova zračna terapija primenjuje se postoperativno. U tom smislu od značaja su novije tehnike zračenja (IMRT – Intensity Modulated Radiotherapy) kojima se omogućava preciznije ciljanje samog tumora dok se pritom štede okolne strukture kao što su kičmena moždina i pljuvačne žlezde. Ova tehnika je danas standard za gotovo sve pacijente sa tumorima glave i vrata. Karinomi jezika, orofarinksa, piriformnog sinusa i hipofarinksa imaju lošiju prognozu u odnosu na tumore larinksa zbog načina submukoznog širenja i ranog zahvatanja limfnih čvorova. Stadijumi I i II leče se lokalnim i regionalnim hirurškim zahvatima ili pak radioterapijom u 70-90% slučajeva. (21)

Hirurške tehnike značajno su unapređene u poslednjoj deceniji. Mikrovaskularni rekonstruktivni zahvati poboljšali su ishod lečenja kod tumora usne duplje uz značajnu redukciju funkcionalnog morbiteta. Transoralne laserske mikrodisekcije i transoralni robotički hirurški zahvati proširili su mogućnost uspešnog rešavanja ranije inoperabilnih tumora oro i hipofarinksa. Na ovaj način smanjeno je i oštećenje lokalnog tkiva kao i postoperativne komplikacije. Zračnom terapijom postiže se bolja lokalna kontrola i preživljavanje ukoliko se primenjuje u dve dnevne frakcije. Akcelerisani režimi sa šest frakcija nedeljno pokazali su se efikasnijim u odnosu na konvencionalno frakcionisanje te su kao takvi prihvaćeni kao radioterapijski standard. (22)

Za razliku od stadijuma I i II koji se smatraju ranim, stadijumi III i IV smatraju se lokalno uznapredovanom bolešću i leče se sa kurativnom namerom. Kod stadijuma III najčešće se primenjuje postoperativna zračna terapija (PORT), a ukoliko postoje rizikofaktori kao što su pozitivne hirurške margine ili pak ekstrakapsularno širenje bolesti primenjuje se postoperativna hemioradioterapija sa cisplatinom čime se poboljšava lokoregionalna kontrola bolesti. Za neresektabilnu podgrupu lokalno uznapredovanih karcinoma glave i vrata, standard u lečenju predstavlja konkomitantna hemioradioterapija koja podrazumeva primenu cisplatine, a 100mg/m² u tri aplikacije tokom zračne terapije (D1, D22, D43) gde cisplatina poboljšava lokalno antitumorsko dejstvo zračenja i doprinosi boljem ishodu. (23, 24) Imajući sve u vidu, hemioradio tretman inoperabilne lokoregionalno uznapredovale bolesti smatra se današnjim standardnom u lečenju koji doprinosi poboljšanju ukupnog preživljavanja od 5% na petogodišnjem nivou što potvrđuju i rezultati velike Pinjonove meta analize. (25)

U slučaju velikog nodalnog volumena sa ili bez izražene simptomatologije kao i u slučaju ostvarenja prezervacije organa može se koristiti neoadjuvantna hemioterapija čija uloga se još definiše, a superiornost joj nije potvrđena u odnosu na standardnu hemioradioterapiju. Pojam neoadjuvantne ili indukcijske hemioterapije podrazumeva primenu iste pre definitivnog lokoregionalnog tretmana. Sam koncept ovakvog lečenja nastao je na osnovu ranijih zapažanja da primena jednog ili dva ciklusa cisplatine ili metotreksata u prethodno nelečenih pacijenata sa uznapredovalim tumorima glave i vrata dovodi do smanjenja tumorske mase i uvećanih limfnih čvorova. (26)

Osnovni ciljevi medikalnog lečenja u ORL onkologiji odnose se na produženje ukupnog preživljavanja (engl. overall survival-OS), prezervaciju organa (larinks, hipofarinks), redukciju incidence udaljenih metastaza i palijaciju simptoma sa poboljšanjem kvaliteta života. (QoL) U tom smislu na raspolaganju su hemioterapijski i bioterapijski agensi kao i njihove kombinacije. Ti lekovi se mogu primeniti bilo kao monoagensi sa prosečnom stopom terapijskog odgovora (engl. response rate – RR) od oko 20%, bilo u kombinovanim režimima gde se stopa terapijskog odgovora penje i do 80% ali nažalost bez većeg uticaja na ukupno preživljavanje.

Iako su karcinomi glave i vrata kao i većina planocelularnih karcinoma drugih organa relativno rezistentni na antitumorske lekove, pojedini su ispoljili terapijsku efikasnost što je potvrđeno rezultatima brojnih kliničkih studija u poslednje 4 decenije. Prvi delotvoran lek bio je metotreksat iz grupe antimetabolita sa stopom odgovora od oko 10% i prihvatljivim profilom toksičnosti. On i danas ima svoje mesto, uglavom u palijativnom medikalnom tretmanu. Drugi važan antimetabolit 5-fluorouracil uveden je u kliničku praksu krajem 70-ih godina prošlog veka sa stopom odgovora od oko 15%. U to vreme potvrđena je i efikasnost cisplatine, alkilujućeg agensa sa stopom odgovora od oko 17%. Ovaj lek spada među najvažnije antitumorske lekove i još uvek je jedan od centralnih u ORL onkologiji. Antitumorski antibiotik, bleomicin takođe je efikasan sa odgovorom od 20%. Solidnu efikasnost pokazali su i isofosfamid (RR 4-42%) kao i vinka alkaloid III generacije, vinorelbin (RR 14%). Sredinom 90-ih godina prošlog veka, 2 leka iz grupe taksana (paklitaksel i docetaksel) pokazala su u studijama visoku efikasnost sa stopom terapijskog odgovora od oko 40%. U isto vreme uočen je zadovoljavajući antitumorski potencijal gemcitabina i karboplatine sa stopom odgovora

od 15%. Početkom 2000-ih brojne kliničke studije sa cetuksimabom, monoklonskim antitelom na receptor za epidermalni factor rasta (anti EGFR lek) ukazale su na njegovu efikasnost kao monoagensa sa stopom odgovora od 12%. (27)

Iz ovih činjenica vidi se da monoterapija ispoljava umeren antitumorski potencijal kod planocelularnih karcinoma glave i vrata, ali se kombinacijama različitih lekova i radioterapije može značajno poboljšati stopa terapijskog odgovora što je od velikog značaja u ostvarivanju cilja prezervacije organa kao i produženja ukupnog preživljavanja obolelih.

Kada se govori o mestu i ulozi medikalnog lečenja lokoregionalno uznapredovale maligne bolesti ORL regije ima se u vidu njena potencijalna resektabilnost.

Resektabilna lokoregionalna bolest (St. III sa visokim rizikom za relaps i St. IV,A) leči se postoperativnom radioterapijom uz dodatak citotoksičnih lekova u cilju radiopotencijacije. Kriterijumi za visok rizik relapsa podrazumevaju veći primarni tumor, pozitivne limfne čvorove, vaskularnu i perineuralnu invaziju, pozitivne resekcione margine, ekstrakapsularnu ekstenziju, prodor tumora u meka tkiva vrata kao i invaziju u subglotis veću od 5 mm. Međutim od navedenih najveću vrednost u predikciji relapsa imaju ekstrakapsularna ekstenzija i pozitivne resekcione margine i njihovo prisustvo predstavlja apsolutnu indikaciju za primenu postoperativne hemioradioterapije. (28)

Prvi podaci u vezi sa navedenim potiču od Bašoa i saradnika koji su sredinom 90-ih pokazali da postoperativna hemioradioterapija u planocelularnih karcinoma glave i vrata kod kojih je prisutna ekstrakapsularna nodalna ekstenzija, sa dozom cisplatine od 50 mg/m² u nedeljnom režimu uz radioterapiju značajno popravlja DFI (engl.disease free interval) tj.period bez prisustva bolesti u odnosu na samu radioterapiju (5 godišnji DFI 36% vs.13%.) (29) Ovi rezultati inicirali su 2 velike kliničke studije Evropske organizacije za istraživanje i lečenje raka (EORTC) i Radiološke terapijske grupe (RTOG). U obe studije primenjena je Cisplatina u dozi od 100 mg (D1,22,43) tokom zračenja u radikalno operisanih pacijenata sa prisutnom ekstrakapsularnom ekstenzijom i/ili mikroskopski pozitivnim resekcionim ivicama. Rezultati EORTC studije ukazali su na poboljšanje ukupnog preživljavanja i lokalne kontrole u grupi lečenih

postoperativnom hemioterapijom. RTOG studije ukazala je na trend poboljšanja lokalne kontrole i ukupnog preživljavanja u eksperimentalnoj grani. Kombinovanom analizom ove dve studije potvrđena je korist primene postoperativne hemioradioterapije u grupi operisanih za povišenim rizikom za relaps te je taj pristup sa navedenom dozom i rasporedom davanja cisplatine i danas standard u lečenju ovih pacijenata. (30,31)

U lečenju neresektabilne lokoregionalno uznapredovale bolesti stoje nam na raspolaganju dva pristupa. Jedan se odnosi na konkomitantnu hemioradioterapiju a drugi na neoadjuvantnu hemioterapiju pre definitivnog radioterapijskog tretmana. Dok se prvom pristupu daje prednost u SAD, drugi je više zastupljen u Evropi. (32) Racionalna kombinovanja hemioterapije sa radioterapijom (konkomitantni pristup) odnosi se na pojačanje lokalne antitumorske aktivnosti RT uz sistemski efekat eradikacije mogućih mikrometastaza van zračnog polja. Više autora potvrdilo je u dobro dizajniranim kliničkim studijama prednost simultane primene hemioterapijskih agenasa sa konvencionalnim dozama zračne terapije u pogledu lokoregionalne kontrole bolesti što se dugoročno manifestovalo kao produženje perioda bez bolesti (DFI) za oko 15-20%, u odnosu na samu radioterapiju. (33,34,35) Sredinom 70-ih godina počelo se sa primenom antimetabolita uz RT te je prvi kombinovan 5-fluorouracil i to u bolusu ili kontinuiranoj infuziji (1200 mg/m² tokom 3 dana u prvoj i četvrtoj nedelji zračenja) sa konvencionalnom radioterapijom u neresektabilnih karcinoma usne duplje i orofarinksa. Procenat kompletnog terapijskog odgovora bio je viši u grani sa lekom (68% vs. 56%) u odnosu na kontrolnu grupu samo zračenih pacijenata. Takođe je zapažen trend ka poboljšanom preživljavanju u grani sa 5 fluorouracilom (33 meseca vs. 25 meseci). (36) Tokom 80-ih godina u ORL onkologiju uvodi se cisplatina kao jedan od najkorišćenijih radiopotencirajućih lekova. Definitivna potvrda efikasnosti cisplatine u kombinaciji sa zračnom terapijom u odnosu na konvencionalnu radioterapiju i radioterapiju po tzv. split course tehnici dokazana je rezultatima trograne, randomizovane studije Adelštajna i saradnika. Studija je pokazala da lek u dozi od 100 mg/m² uz RT značajno poboljšava preživljavanje u odnosu na samu RT bez obzira na tehniku zračenja. (33)

Da bi se poboljšala tolerancija samog leka koji je visoko emetogen, nefro i neurotoksičan, ispitivane su niže doze (20-30 mg/m²) uz konvencionalnu radioterapiju

te se uvidelo da se uz bolji profil toksičnosti ostvaruje visoka stopa lokoregionalne kontrole (86%) uz ukupno preživljavanje od 87% na dvogodišnjem nivou. (37) Ipak doza Cisplatine od 100 mg/m² u konkomitantnom pristupu još uvek se smatra standardom u lečenju. Karboplatina (CBDCA), platinski analog druge generacije pokazao je uporedivu efikasnost u odnosu na Cisplatinu, u dozi od 100 mg/m² u nedeljnom režimu te se u slučaju kontraindikacija za primenu Cisplatine može bezbedno primeniti. (38,39)

Uvođenjem taksana u kliničku praksu pre 2 decenije pokazana je njihova visoka aktivnost u konkomitantnom hemioradiotretmanu. Kontinuirana infuzija paklitaksela u dozi od 75-100 mg/m² uz RT na svake 3 nedelje rezultovala je stopom kompletnih odgovora i do 90% uz srednje preživljavanje od 28 meseci. (40) Primena docetaksela sa RT podrazumeva nedeljnu aplikaciju leka (20 mg/m²) uz visoku stopu trogodišnjeg preživljavanja u lokoregionalno uznapredovaloj bolesti (47%). (41)

Početak 2000-ih uočen je veliki značaj blokade receptora za epidermalni faktor rasta (EGFR) na ćelijskoj membrani. Vezivanje monoklonskih antitela za receptor dovodi do blokade unutarćelijskih signalnih puteva odgovornih za hiperproliferaciju, angiogenezu i metastatski potencijal malignih ćelija. Vezivanje lekova za tirozin-kinazu, unutarćelijski deo receptora (signalni inhibitori gefitinib i erlotinib) nije pokazalo bitniju efikasnost ali je vezivanje cetuksimaba za spoljašnji deo receptora doprinelo značajnom antitumorskom efektu u sklopu konkomitantne primene sa radioterapijom. Cetuksimab je visoko specifično IgG1 monoklonsko antitelo koje blokira receptor epidermalnog faktora rasta. U poznatoj Bonerovoj studiji na 424 bolesnika sa lokalno uznapredovalim karcinomima glave i vrata ovo je u potpunosti potvrđeno. Konkomitantna primena cetuksimaba i RT dovela je do značajnog produženja srednjeg vremena preživljavanja u trajanju od 20 meseci (49 vs 29.3 meseci). Takođe je značajno povećana dužina trajanja lokoregionalnog odgovora u trajanju od 10 meseci uz smanjenje rizika od lokoregionalne progresije za 32%. Pored navedenog u eksperimentalnoj grani za 26% je smanjen rizik smrtnog ishoda u odnosu na kontrolnu granu monoradioterapije. Glavne toksične manifestacije leka bile su vezane za dermatitis, mukozitis, disfagiju i akneiformni osip čiji intenzitet korelira sa višom efikasnošću. (42,43) Imajući navedeno u vidu cetuksimab se može primeniti uz radioterapiju kada postoje jasne kontraindikacije

ili pak povećan rizik od toksičnih manifestacija Cisplatine (starije osobe, lošija kondicija bolesnika).

Pored monoterapije uz zračenje su se konkomitantno primenjivale i polihemioterapijske kombinacije (5FU-CDDP, 5FU-CBDCA, 5FU-hidroksiurea, 5FU-Mitomicin, paklitaksel-cisplatina/karboplatina, 5FU-CDDP-Cetuksimab) uz zapažen visok terapijski odgovor i lokoregionalnu kontrolu ali i veću stopu toksičnih manifestacija, te se ovaj pristup u kombinovanom lečenju ne smatra standardom.

Koncept neoadjuvantne ili indukciono terapije vezan je za same početke primene hemioterapije sedamdesetih i osamdesetih godina 20-og veka kada je zapažen visok stepen terapijskog odgovora u bolesnika sa uznapredovalim ORL tumorima koji su lečeni bilo monoagensima bilo kombinacijama različitih antitumorskih lekova. Iako danas ima primenu u kliničkoj praksi u određenim indikacijama, ovaj koncept ne smatra se standardom u lečenju lokoregionalno uznapredovalih tumora ORL regije i kao takav predmet je brojnih kontroverzi i kliničkih istraživanja. Po rečima Rišina koncept neoadjuvantnog lečenja je "zavodljiv" za kliničara jer se ne može oteti utisku da će visoka stopa terapijskog odgovora posle određenog broja hemioterapijskih ciklusa bezuslovno voditi značajnom produženju preživljavanja ili čak izlečenju. (44)

Rani radovi Šefera, Pitmana, Tarplija i njihovih saradnika ukazali su na značajnu efikasnost cisplatine i metotreksata (1-2 ciklusa) u prethodno nelečenih bolesnika za uznapredovalim tumorima glave i vrata sa visokom stopom terapijskog odgovora (50-70%). (45,46,47) Studije Al Sarafa demonstrirale su izuzetno visok terapijski odgovor na kombinaciju 5FU-CDDP (80-90%) sa stopom kompletnih odgovora do 50% te se ovaj režim oko 3 decenije smatrao standardom u neoadjuvantnom i sistemskom tretmanu a i danas se široko koristi u kliničkoj praksi. Takođe je potvrđeno da pacijenti sa kompletnim odgovorom na neoadjuvantnu terapiju duže preživljavaju u odnosu na one sa izostankom odgovora, kao i da inicijalni terapijski odgovor na neoadjuvantnu terapiju korelira sa odgovorom na definitivnu radioterapiju. Međutim i pored toga odgovor na hemioterapiju nije dugo trajao pa je definitivno lečenje bilo hirurški ili radioterapijom bilo neophodno za dugoročnu kontrolu bolesti. (48) Sva navedena zapažanja o inicijalnoj senzitivnosti na neoadjuvantnu hemioterapiju uticala su na

definisane 2 osnovna cilja u primeni ovog vida lečenja. Prvi se odnosi na prezervaciju organa, a drugi na produženje ukupnog preživljavanja obolelih od lokoregionalno uznapredovale bolesti i najveći broj kliničkih studija fokusira se na analizu jednog ili oba cilja.

Jakobs je prvi pokazao mogućnost izostavljanja radikalnog hirurškog lečenja bez kompromitovanja preživljavanja u bolesnika koji su primili 3 kure neoadjuvantne terapije po režimu 5FU-CDDP. U slučaju kompletnog odgovora potom se sprovodila definitivna radioterapija, dok su ostali radikalno operisani i potom zračeni. Stopa dvogodišnjeg preživljavanja iznosila je 70% za prvu grupu. (49) Podaci ove studije poslužili su kao baza za dizajniranje nekoliko važnih kliničkih studija vezanih za mogućnost prezervacije organa. Kako se u lečenju obolelih sa inoperabilnim lokoregionalno uznapredovalim bolestima primenjivao i konkomitantni pristup, velika INTERGROUP studija 91-11 poredila je ova dva pristupa randomizujući pacijente u 3 grane i to indukciona HT + RT, konkomitantna HT-RT i sama RT. Grana sa konkomitantnom HT-RT pokazala je najbolje rezultate i u pogledu stope prezervacije larinksa (88% vs. 75% vs. 70%) kao i lokalne kontrole dok se ukupno preživljavanje na 2-godišnjem nivou nije bitnije razlikovalo između terapijskih grupa. (50) Jedine dve studije koje su pokazale prednost neoadjuvantnog lečenja u pogledu ukupnog preživljavanja bile su GETTEC studija francuskih lekara i italijanska GSTTC studija. U obe studije korišćen je dublet 5FU-CDDP u neoadjuvantnom pristupu i dok je u francuskoj studiji srednje vreme preživljavanja bilo 5 godina u odnosu na 3 godine u radioterapijskoj grani, rezultati italijanske studije favorizovali su neoadjuvantnu granu u pogledu 2-godišnjeg preživljavanja (30% vs. 19%) i lokoregionalne kontrole bolesti. (51,52) Kako većina kliničkih studija nije pokazala jasnu korist primene neoadjuvantne hemioterapije u odnosu na konkomitantnu radioterapiju, Pinjon i saradnici su u 2 navrata analizirali rezultate randomizovanih studija na 17 000 bolesnika i publikovali zaključke u vidu velike meta analize MACH-NC koja je dopunjavana i gde je pokazano da najveću korist u pogledu ukupnog preživljavanja hemioterapija daje u kombinovanom pristupu sa radioterapijom što na 2-godišnjem nivou iznosi 7% a na 5-godišnjem nivou 8% dok je apsolutna korist neoadjuvantne hemioterapije 2,4% na 5-godišnjem nivou. (53,54) Iako su ove činjenice u znatnoj meri diskreditovala koncept neoadjuvantne hemioterapije, retrospektivni podaci iz ranijih studija monoagenasa sa

radioterapijom govorili su u prilog redukcije stope javljanja distalnih metastaza u bolesnika lečenih kombinovanim pristupom. To je dovelo do razmišljanja o uvođenju trećeg leka u neoadjuvantne protokole (triplet) pored standardne kombinacije 5FU-CDDP. Dodavanje lekova tipa metotreksata, vinblastina, bleomicina, leukovorina i interferona nije međutim rezultovalo većom efikasnošću. (55) Tek je uvođenje taksana u neoadjuvantne režime dovelo do veće stope terapijskih odgovora (i parcijalnih i kompletnih) i dužeg trajanja remisije što je pokazao Hit svojim studijama sa paklitakselom, 5FU-om i CDDP-om. (56,57) Studije Vermorkena i Posnera mada različito dizajnirane dokazale su malu prednost neoadjuvantnog režima docetaksel-5FU-CDDP (TPF) u odnosu na standardni 5FU-CDDP (PF) te se TPF danas smatra standardnim neoadjuvantnim protokolom. (58,59) Nastavak ovih istraživanja kulminirao je sprovođenjem 2 velike randomizovane kliničke studije (DeCIDE, PARADIGM) koje nisu uspele da pokažu prednost neoadjuvantne taksanske hemioterapije u kombinaciji sa hemioradioterapijom u odnosu na samu hemioradioterapiju u pogledu ukupnog preživljavanja i vremena do progresije. (60,61) U tom smislu danas se hemioradioterapija smatra standardom u lečenju lokoregionalno uznapredovalih inoperabilnih karcinoma glave i vrata. Da li će uvođenje novih lekova, bioloških agenasa i imunoagenasa u indukcionu protokole dovesti do reaffirmacije koncepta neoadjuvantnog sistemskog lečenja pokazaće rezultati budućih kliničkih studija.

Iako do sada cilj poboljšanog ukupnog preživljavanja primenom neoadjuvantne hemioterapije nije ostvaren, brojne kliničke studije ispitivale su uticaj neoadjuvantnog lečenja na mogućnost prezervacije organa (larinks i hipofarinks) sa svrhom očuvanja glasa i izbegavanja trajne traheostome. Prva velika studija faze III čiji su rezultati objavljeni pre 25 godina bila je VA Cooperative Study koja je randomizovala pacijente sa lokalno uznapredovalim karcinomima larinksa u grupu radikalno operisanih koji su potom zračeni i grupu koja je primila 2 kure neoadjuvantne HT po režimu 5FU-CDDP, a potom u slučaju kompletnog odgovora nastavila sa 3-im ciklusom uz RT ili u slučaju izostanke odgovora bila laringektomisana. U grupi lečenih hemioterapijom stopa prezervacije larinksa na 3-godišnjem nivou iznosila je 64%, dok se ukupno preživljavanje u obe grane nije bitno razlikovalo. (62) Slično dizajnirana bila je i EORTC studija, Lefevra i saradnika gde su bili uključeni pacijenti sa uznapredovalim

karcinomima piriformnog sinusa. U grupi obolelih koji su primili neoadjuvantnu hemioterapiju 60% je izbeglo laringektomiju, a samo 13 % ovih ispitanika bilo je u kasnijem period podvrgnuto salvaž laringektomiji zbog progresije bolesti. Kao i u prethodnoj studiji ukupno preživljavanje između grupa nije se bitno razlikovalo. Visok stepen prezervacije larinksa zapažen je i u troganoj Intergroup 91-11 studiji gde se stopa prezervacije organa na 2-godišnjem nivou kreće od 70% u grupi samo zračenih do 88% u grupi koja je primala Cisplatinu konkomitantno sa zračenjem. Rezultati ove studije faktički su išli u prilog konkomitantnog tretmana kao standarda u cilju prezervacije organa. (63) GORTEC studija ispitivala je efikasnost taksanskog neoadjuvantnog režima (TPF) u odnosu na standardni (PF) pre definitivne radioterapije kod karcinoma larinksa i hipofarinksa i opet bez obzira na visoku stopu prezervacije na 3-godišnjem nivou (70% vs. 57%) nije bilo razlike u ukupnom preživljavanju. (64)

Sledeći pokušaj u tom pravcu bila je TREMP LIN studija (randomizovana studija faze II) koja je na 153 bolesnika sa karcinomima larinksa i hipofarinksa (T2-3, N0-3) tretiranih sa 3 kure neoadjuvantne TPF terapije a potom zračenih bilo uz dodatak Cisplatine ili Cetuksimaba, kao glavni cilj imala poboljšanje stope prezervacije larinksa. Međutim studija je prekinuta zbog izraženih toksičnih efekata hemioterapije koji su kompromitovali kompletiranje celog tretmana. Preliminarna zapažanja nisu potvrdila poboljšanje stope prezervacije u odnosu u odnosu na rezultate pomenute GORTEC studije. (65)

Iako su rezultati svih navedenih studije pokazali da se radikalno hirurško lečenje larinksa može izbeći primenom hemioterapije i radioterapije u lokalno uznapredovaloj bolesti, izostanak poboljšanja ukupnog preživljavanja kao i lokoregionalne kontrole pod indukcijom hemioterapijom ne favorizuje ovaj pristup u odnosu na konkomitantno lečenje. (66)

U slučaju diseminovane, metastatske bolesti na raspolaganju nam stoje lekovi bilo kao monoterapija ili polihemioterapija sa dominantnim ciljem palijacije simptoma i poboljšanja kvaliteta života obolelog. U tu svrhu mogu se primeniti svi već pomenuti lekovi iz klase antimetabolita, platinskih analoga, taksana, antitumorskih antibiotika i monoklonskih antitela uz pažljivu procenu potencijalne koristi i neželjenih dejstava

samog sistemskog lečenja među kojima treba posebno izdvojiti dozno zavisnu mijelotoksičnost, mukozit, dijareju, nefrotoksičnost, neurotoksičnost i dermatitis. Sumarno, bolesnici zadovoljavajućeg opšteg stanja (PS 0-1) mogu se lečiti polihemioterapijom, fragilniji bolesnici (PS 2) monoterapijom, dok se u bolesnika lošije kondicije (PS 3-4) primenjuju simptomatsko-suportivne mere. Nažalost, prosečno vreme preživljavanja bolesnika sa diseminovanom bolešću iznosi oko 9 meseci i vrlo malo lekova je u tom smislu pokazalo veću efikasnost. Izuzetak su pacijenti sa karcinomom larinksa i solitarnim depozitom u plućima koji se može resekovati gde je dugoročna prognoza bolja.

Kada se govori o kombinovanom lečenju na raspolaganju su sledeće kombinacije: 5FU-CDDP, CDDP-taksan, neplatinske kombinacije i biocitotoksične kombinacije. Već je napomenuto da je režim 5FU-CDDP jedan od najkorišćenijih u lečenju metastatske bolesti sa prosečnom stopom odgovora od oko 30% i vremenom trajanja do progresije od 6-8 meseci. Umesto 5 fluorouracila moguće je primeniti analog 5FU-a, kapecitabin koji daje visoku stopu odgovora do 65%. (67,68) Taksanske kombinacije (paklitaksel, docetaksel) sa platinskim analogima (cisplatin, karboplatin) daju visok stepen terapijskog odgovora (oko 50%) uz praktično istovetno ukupno preživljavanje u poređenju sa režimom 5FU-CDDP. Taksanski režimi sa karboplatinom imaju bolji profil toksičnosti uz veći procenat neurotoksičnih manifestacija. (69,70). U slučaju rezistencije na platinske analoge mogu se primeniti različiti neplatinski režimi tipa docetaksel-vinorelbin, docetaksel-gemcitabin, paklitaksel-gemcitabin, metoreksat-bleomicin-vinorelbin itd. uz solidan terapijski odgovor ali bez većeg uticaja na preživljavanje. (71,72) Konačno, bio-citotoksične kombinacije mogu se takođe primeniti i do sada je jedina takva kombinacija koja je demonstrirala veću efikasnost bila kombinacija cetuksimab-5FU-CDDP/CBDCA što je potvrđeno rezultatima EXTREME studije. Rezultati su pokazali da dodatak cetuksimaba citotoksičnom dubletu vodi poboljšanju preživljavanja od oko 3 meseca uz srednje vreme do progresije oko 2 meseca što se potvrdilo kao statistički značajno u populaciji bolesnika sa rekurentnom/metastatskom bolesti. (73)

Rezultati pomenutih studija svakako ne zadovoljavaju očekivanja, pa se veliki broj potencijalno efikasnih agenasa ispituje u kontrolisanim, pažljivo dizajniranim kliničkim

studijama. Mnoge klase novih lekova kao tirozin-kinazni inhibitori, src inhibitori, histon deacetilaza inhibitori, antiangiogenetski lekovi i anti EGFR lekovi ispoljili su tek minimalnu efikasnost u lečenju planocelularnih karcinoma glave i vrata.

Najnovija istraživanja fokusirana su na primenu imunoterapijskih lekova (anti PD-1 antitela) i inhibitora TL receptora no biće potrebno vreme za definitivnu ocenu mesta ovih agenasa u kompleksnom lečenju karcinoma ORL regije. (74)

Uspešnost lečenja u ORL onkologiji svakako će zavistiti od uspeha mera primarne i sekundarne prevencije, usavršavanja novih dijagnostičkih metoda, unapređivanja hirurških tehnika, te novih tehnika radioterapije i novih lekova koji će najverovatnije tek u sadejstvu sa ostalim vidovima onkološke terapije naći svoje pravo mesto u multidisciplinarnom tretmanu .

1.4. PROGNOŠTIČKI FAKTORI U KARCINOMA GLAVE I VRATA

Osim TNM sistema kojim se definiše stepen proširenosti bolesti i u skladu sa tim pravi odgovarajući plan lečenja, i drugi klinički i patohistološki faktori mogu uticati na terapijski odgovor i konačni ishod bolesti. Ti faktori koji nisu sastavni deo stažiranja u ORL onkologiji mogu se podeliti na: prognostičke faktore vezane za primarni tumor, prognostičke faktore vezane za zahvaćenost limfnih čvorova vrata, prognostičke faktore vezane za demografske karakteristike bolesnika i prognostičke faktore vezane za opšte stanje obolelog. Osim uticaja na ukupno preživljavanje ovi faktori prognoze kod tumora glave i vrata ukazuju na verovatnoću nastanka lokalnih i regionalnih recidiva kao i metastatskog širenja bolesti što može uticati na terapijski plan u smislu većeg obima resekcije, eskalacije zračne doze, izmene režima zračenja, profilaktičke disekcije vrata ili zračenja kod N0 statusa na vratu, te rane detekcije udajenih metastaza pre definitivnog lokoregionalnog tretmana.

1.4.1. Prognostički faktori vezani za primarni tumor

Veličina tumora

Veličina primarnog tumora (T stadijum) određuje se klinički merenjem najvećeg dijametra tumorom zahvaćene sluznice ili patohistološki određivanjem maksimalnog

dijametra poprečnog preseka resekovanog tumora. Po definiciji kao osnovna determinanta T stadijuma, maksimalni tumorski dijametar smatra se važnim faktorom rizika za nastanak lokalnog recidiva, vratnih metastaza i lošijeg preživljavanja. Istraživanja Manjana i saradnika na 600 bolesnika sa planocelularnim karcinomima glave i vrata pokazala su da je T stadijum nezavisni faktor moguće zahvaćenosti limfnih čvorova vrata. (75,76) I druge studije takođe su potvrdile univarijantnu povezanost veličine tumorskog dijametra (bilo kliničke, bilo histološke) i ukupnog preživljavanja. (77,78) Rezultati Murovih istraživanja na 155 obolelih od karcinoma usne duplje ukazali su da bolesnici sa tumorima manjim od 2cm značajno duže preživljavaju u trogodišnjem periodu u odnosu na grupu obolelih sa tumorima većim od 2cm (84% vs 52%). No, značajna razlika nije primećena u podgrupama sa veličinom tumora 2-3cm, 3-4cm i više od 4cm što bi govorilo u prilog činjenici da iako veličina tumora jeste povezana sa preživljavanjem, taj odnos nije prosto linearan. (79) U studiji praćenja na 150 bolesnika sa orofaringealnim karcinomima Mur je zaključio da je debljina tumora značajniji faktor predviđanja zahvaćenosti limfnih čvorova vrata i trogodišnjeg preživljavanja u odnosu na sam tumorski dijametar. (80)

Ove Murove zaključke vezane za korelaciju debljine tumora i zahvaćenosti vratnih limfatika potvrdile su brojne kasnije studije na velikom broju bolesnika. (81,82,83,84) Međutim, kritična debljina tumora od koje rizik pojave cervikalnih metastaza značajno raste, varira u zavisnosti od anatomske lokalizacije tumora što je vezano za gustinu limfne mreže u tkivu. Ipak smatra se da za najveći broj lokalizacija ta vrednost iznosi od 3-5mm. Imajući u vidu vezu maksimalnog tumorskog dijametra i njegove debljine, korišćenjem CT-a postalo je moguće izračunavanje ukupnog tumorskog volumena. Mankuzova i Hermansova studija na 163 bolesnika pokazale su značajnu korelaciju preterapijskog volumena tumora manjeg od 6 cm³ sa boljom lokoregionalnom kontrolom bolesti pod radioterapijom. (85,86) Navedeni rezultati odnose se na laringealne tumore dok je kod karcinoma oro i hipofarinksa lečenih zračnom terapijom, tumorski dijametar pokazao bolju prognostičku vrednost. (87)

Pozitivne resekcione ivice

Prisustvo rezidualnog tumorskog tkiva na ivicama hirurški resekovanog tumora je važan faktor rizika za pojavu lokalnog recidiva kod planocelularnih karcinoma glave i vrata. Ono može ukazivati na neadekvatan obim resekcije ali i na biološku agresivnost samog tumora. Definicija pozitivnih resekcionih ivica nije opšte prihvaćena te se u praksi najčešće primenjuju preporuke kliničkih vodiča iz Velike Britanije koji kao negativne ivice definišu one koje su više od 5mm udaljene od tumorskog tkiva. U skladu sa ovim preporukama bliskim ivicama smatraju se one koje su udaljene od invazivne tumorske komponente od 1-5mm, dok su pozitivne ivice udaljene manje od 1mm od samog tumora. (88)

Posle pionirske Luzerove studije od pre 40 godina, na 1775 bolesnika kojom je dokazan prognostični značaj pozitivnih ivica, mnogi radovi potvrdili su ove rezultate u praktično u svim lokalizacijama ORL regije vezano za nastanak lokalnog recidiva ali ne i regionalne bolesti odnosno udaljenih metastaza. (89,90,91) Da bi se problem visoke stope lokalnih recidiva kod pozitivnih ivica prevazišao u kliničkoj praksi pokušalo se sa ponovnim reseciranjem tkiva u zoni primarnog tumora no bez većeg uspeha te je rešenje nađeno u primeni postoperativne radioterapije u svih bolesnika sa inicijalno pozitivnim resekcionim rubovima. S tim u vezi pokazalo se da je važan faktor lokalne kontrole sama zračna doza pa je kod onih koji su primili TD 60 i više Gy, procenat sedmogodišnje lokalne kontrole bolesti iznosio 92% u odnosu na 44% u bolesnika zračenih dozama manjim od 60 Gy. (92,93) Dalja istraživanja ukazala su na važnost istovremene primene leka cisplatine uz postoperativno zračenje u bolesnika sa pozitivnim resekcionim rubovima čime se postiže bolja stopa lokoregionalne kontrole uz bolje ukupno preživljavanje, te se danas ovaj pristup smatra standardom u lečenju ovakvih bolesnika. (94,95,96)

Stepen histološke diferentovanosti tumora

Uticaj histološke diferentovanosti tumora odnosno tumorskog gradusa na prognozu planocelularnih karcinoma glave i vrata počeo se intenzivnije izučavati početkom 20-og veka. Broders je 1920. godine predložio četvorostepeni sistem procene diferentovanosti tumorskog tkiva na bazi morološke sličnosti sa normalnim epitelom. Iako jednostavna i

primenjiva u kliničkom radu ova Brodersova klasifikacija nije konzistentno mogla da predvidi uticaj diferentovanosti tumorskog tkiva na ukupno preživljavanje u multivarijantnim modelima. (97,98)

Godine 1973. godine Jakobson je predložio semikvantitativni sistem stepenovanja koji se osim na histološkom izgledu bazirao i na tkivnom odnosu tumor-domaćin. Međutim ni ovaj sistem u multivarijantnim analizama nije pokazao prognostičku superiornost. (99,100)

Krajem 80-ih godina prošlog veka naporima Anerota i Brajna usavršen je novi sistem gradiranja tumora koji obuhvata 6 morfoloških karakteristika tkiva klasiranih u 4 stepena. Ovaj sistem pokazao se visoko značajnim u prognozi ukupnog preživljavanja gde su tumori niskog gradusa (5-10) imali najbolju, a tumori viokog gradusa (više od 10) najlošiju prognozu. (101,102) Dopunske analize pokazale su da su izgled invazivne tumorske komponente i prisustvo limfoplazmocitnog infiltrata dve najvažnije determinante prognoze.

Velika retrospektivna studija Fortena i saradnika na 1766 bolesnika sa karcinomima ORL regije koji su tretirani postoperativnom ili definitivnom radioterapijom (TD 50-70 Gy) potvrdila je značaj visokog gradusa tumora u predikciji nastanka udaljenih metastaza i ukupnog preživljavanja u ovoj populaciji bolesnika. (103)

Vaskularna invazija

Vaskularna invazija označava prisustvo malignih ćelija unutar krvnih sudova tumorom zahvaćenog tkiva. Kod planocelularnih karcinoma glave i vrata prisutna je u više od 50% slučajeva. (104) Prisustvo vaskularne invazije povezano je sa biološki agresivnijom bolešću što je potvrđeno uni i multivarijantnim analizama u smislu veće verovatnoće nastanka cervikalnih i udaljenih metastaza. (75,76,105) Međutim u Hinermanovoj studiji na 226 bolesnika sa karcinomima usne duplje koji su postoperativno zračeni, prisustvo vaskularne invazije nije koreliralo sa stopom lokoregionalne kontrole što bi moglo ukazivati na značaj postoperativne radioterapije kao činioca koji u dobroj meri anulira loše prognostičke implikacije vaskularne tumorske invazije. (106)

Perineuralna invazija

Infiltracija perineuralnog prostora malignim ćelijama javlja se sa sličnom učestalošću kao i vaskularna invazija i ukazuje na agresivniji tumorski fenotip. Ovo se povezuje sa ekspresijom N – CAM molekula (nerve cell adhesion molecule) na membrani ćelija tumora što dovodi do njihovog vezivanja za neuralno i perineurano tkivo. Iako se najveći broj primarnih tumora ORL na ovaj način širi najviše do 2cm duž zahvaćenog nerva to može biti dovoljno da se pređu linije hirurške resekcije i zračnog polja što dovodi do veće stope lokalnih recidiva. (107,108) Brojne kliničke studije potvrdile su prognostički značaj perineuralne invazije i povezanost sa nastankom lokoregionalnih recidiva i udaljenih metastaza te lošijim ukupnim preživljavanjem. (75,76,109,110)

1.4.2. Prognostički faktori vezani za limfne čvorove vrata

Broj zahvaćenih limfnih čvorova

Broj tumorom zahvaćenih limfnih čvorova vrata jedna je od najvažnijih prognostičkih determinanti kod karcinoma glave i vrata. Velika retrospektivna Mamelova studija na 900 bolesnika sa karcinomima usne duplje, orofarinksa, hipofarinksa i larinksa kod kojih je rađena disekcija vrata (radikalna ili modifikovana) u sklopu inicijalnog lečenja sa histopatološkom analizom disekovanih čvorova uz postoperativnu zračnu terapiju u slučaju pozitivnog nalaza, potvrdila je snažnu korelaciju broja limfnih čvorova, verovatnoće nastanka udaljenih metastaza i ukupnog preživljavanja. Ova povezanost potvrdila se i u multivarijantnoj analizi, čime je pokazano da je broj pozitivnih čvorova vrata važan nezavisni prognostički faktor. (111) I druge kliničke studije potvrdile su nesumnjiv značaj broja pozitivnih limfnih čvorova vrata kako u pogledu verovatnoće nastanka lokoregionalnih recidiva i udaljenih metastaza tako i ukupnog preživljavanja bez obzira na primarnu lokalizaciju tumora i modalitet lečenja. (112,113)

Ekstrakapsularno širenje

Ekstrakapsularno širenje ćelija tumora u zahvaćenim vratnim čvorovima drugi je važan prognostički parametar kod karcinoma glave i vrata. Ovo širenje može biti makroskopsko i mikroskopsko i u više od 90% slučajeva ne prelazi 5mm. U 11%

bolesnika sa kliničkim N0 stadijumom prisutno je ekstrakapsularno širenje dok je u N3 stadjumu zapaženo u čak 75% obolelih. (112) Iako ukazuje na biološku agresivnost prognostički značaj u pogledu nastanka lokalnog recidiva nije nedvosmisleno potvrđen dok je nesumnjiv uticaj na veću verovatnoću pojave regionalnih recidiva i udaljenih metastaza. (114,115,116) Takođe je multivarijantnom analizom potvrđena veza između ekstrakapsularnog širenja i lošijeg ukupnog preživljavanja bez obzira na lokalizaciju tumora. (115,116,117) U tom smislu od sredine 90-ih godina ispitivala se uloga postoperativne hemioradioterapije u ovih bolesnika, sa ohrabrujućim inicijalnim rezultatima vezanim za redukciju stope lokoregionalnih recidiva. Kasnije velike multicentrične randomizovane studije u operisanih bolesnika sa ekstrakapsularnim širenjem dokazale su značaj postoperativne radioterapije uz istovremenu primenu leka cisplatinе čime je rizik lokoregionalnih recidiva smanjen za oko 50%. (94,95,96,118)

Veličina limfnih čvorova

Podaci vezani za prognostički značaj veličine limfnih čvorova nisu u potpunosti konzistentni i dok su rane Karterove studije pokazale povezanost veličine limfnih čvorova (≥ 2 cm) i rizika regionalnog relapsa, radovi drugih autora nisu to potvrdili. (119,120) Već pomenuta Mamelova studija ukazala je na povišen rizik udaljenih metastaza u N2 i N3 stadijumima, ali druge studije dale su drugačije rezultate. (78,120,121)

Lokalizacija limfnih čvorova

Zahvaćenost vratnih limfnih čvorova van primarnog drenažnog basena vezana je za lošije 5-godišnje preživljavanje i do 50%, kao i za veću stopu diseminacije bolesti. (111) Seton je pokazao da su nisko lokalizovane vratne metastaze nezavisni prognostički determinatori metastatskog širenja, dok je de Bre ustanovio da je kod 33% bolesnika sa karcinomima glave i vrata i zahvaćenim niskim jugularnim čvorovima već preoperativno prisutna plućna diseminacija. (122,123)

1.4.3. Prognostički faktori vezani za demografske karakteristike bolesnika

Starosna dob

Starosna dob bolesnika može imati uticaja na prognozu pojedinih tipova karcinoma (dojka, pluća, prostata, jajnik). Međutim nije jednostavno zaključiti da li prognostička razlika potiče od bioloških svojstava samog tumora ili pak od drugih takođe bitnih varijabli (pr. opšte stanje obolelog, postojeći komorbiditet). Poznato je da se etiološki faktori kod karcinoma glave i vrata razlikuju u mlađoj i starijoj dobi. U poslednje dve decenije potvrđena je jasna kauzalna veza između infekcije humanim papiloma virusom (HPV) i nastanka planocelularnih karcinoma jezika i orofarinksa u životnoj dobi oko četvrte i pete decenije. (124) Mlađa populacija manje je sklona konzumaciji duvana i alkohola. Rane retrospektivne studije na manjem broju bolesnika nisu potvrdile uticaj životne dobi na stopu relapsa kao i na kancer – specifično i ukupno preživljavanje bilo univarijantnom bilo multivarijantnom analizom. Ono što se u starijoj populaciji bitno razlikovalo bila je prevalenca sekundarnih neoplazmi. (125,126) Međutim studije na većem broju bolesnika ukazale su na bitnu razliku u pogledu rizika od lokalnih recidiva koja je za oko 50% manja u mlađih osoba (do 40-e godine života). Današnji stav je da su karcinomi ORL regije u mlađoj životnoj dobi prognostički povoljniji u odnosu na stariju dob. (127,128)

U starijoj životnoj dobi dominiraju pak tumori vezani za preteranu upotrebu duvana i alkohola. Leonova i Pičirilova studija pokazale su da starija populacija ima lošije ukupno preživljavanje dok u pogledu kancer – specifičnog preživljanja nema veće razlike u poređenju sa mlađim bolesnicima. (129,130) To je potvrđeno na velikoj populacionoj studiji slučaja koja je obuhvatila više od 5000 bolesnika i gde stariji od 70 godina nisu pokazali lošije kancer – specifično preživljavanje u odnosu na mlađu grupu. (131) To je dovelo do stava da se u starijih osoba ide na kurativni tretman gde god je to moguće uz prevenciju, pažljivo praćenje i lečenje toksičnih manifestacija specifične onkološke terapije.

Pol

Najveći broj kliničkih studija nije pokazao bitan prognostički uticaj pola obolelih na ishod karcinoma glave i vrata uz izuzetak studije Kovalskog i saradnika gde je utvrđeno bolje 3-godišnje preživljavanje žena sa karcinomom larinksa u odnosu na muškarce (76% vs 63%). Međutim slobodni intervali do progresije (DFI) nisu se razlikovali po polnim grupama te se razlika u preživljavanju ne može objasniti karakteristikama same bolesti vezanim za pol. (132,133)

Rasa

Najveći broj kliničkih studija vezanih za uticaj rase na prognozu karcinoma glave i vrata potiče iz SAD. Analizom velikih baza podataka i populacionih registara zapaža se veća incidenca i lošije preživljavanje crnih muškaraca u odnosu na belce. Ovo nije slučaj u ženskoj populaciji. Kada se dodatno analiziraju različiti socioekonomski faktori i stanja komorbiditeta ne može se definitivno tvrditi da se biološka svojstva tumora razlikuju među rasama i presudno utiču na različitu prognozu bolesti. (134,135)

Upotreba duvana i alkohola

Preterano uživanje duvana i alkohola jedan je od najvažnijih rizikofaktora za nastanak planocelularnih karcinoma glave i vrata. Dugotrajno izlaganje ovim karcinogenima dovodi do promena u genomu tipa povećane ekspresije protoonkogenog bcl-2 kao i mutacije tumor supresor gena p-53 što dovodi do inhibicije apoptoze i izražene imunosupresije. (136) Velika Delejnjijeva dobro dizajnirana prospektivna studija na 650 bolesnika dokazala je negativan uticaj konzumiranja alkohola u momentu dijagnoze bolesti na ukupno preživljavanje te se uočilo da aktuelni alkoholičari imaju dva puta veći rizik umiranja u odnosu na nealkoholičare i apstinente. Ovo se objašnjavalo imunosupresivnim dejstvom alkohola kao i posledičnom malnutricijom (137)

Pušenje utiče ne samo na nastanak i razvoj neoplazmi u ORL regiji već i na terapijski odgovor kao i nastanak sekundarnih tumora. U prospektivnoj studiji Braumana i Vonga pokazano je da zračeni bolesnici stadijuma III i IV koji aktivno uživaju duvan imaju 2.5 puta veću verovatnoću smrtnog ishoda u odnosu na nepušače kao i značajno niži

terapijski odgovor. Ovo se objašnjavalo poremećajem celularnog imuniteta kao i većim stepenom tkivne hipoksije što je uslovljavalo radiorezistenciju. (138) Istraživanja Daja i saradnika pokazala su značajan uticaj sinhronog konzumiranja duvana i alkohola na nastanak sekundarnih tumora. Na seriji od 300 bolesnika pokazano je da broj cigareta i količina alkoholnih pića (nedeljni nivo) kao i pušački staž direktno utiču na višu incidencu sekundarnih neoplazmi aerodigestivnog trakta. Ovim ispitivanjem ukazano je na važnost prekida pušenja i uzimanja alkohola u momentu dijagnoze jer se incidenca sekundarnih tumora u apstinenata značajno smanjuje u periodu od 5 i više godina od postavljanja dijagnoze bolesti. (139)

1.4.4. Prognostički faktori vezani za opšte stanje bolesnika

Uhranjenost

Lošija uhranjenost česta je u populaciji bolesnika sa karcinomima glave i vrata. Uzroci su brojni i uključuju lokalne efekte samog tumora, preteranu konzumaciju alkohola, prisustvo kaheksije, loše socioekonomske uslove kao i različite nuzefekte samog lečenja. Početkog 80-ih godina Gudvin i Tores su na manjoj seriji bolesnika ispitali povezanost prognostičkog nutritivnog indeksa sa učestalošću postoperativnih komplikacija i preživljavanja. Rezultati su pokazali da lošija uhranjenost pre lečenja negativno utiče na nastanak komplikacija (89% vs 14%) kao i na ukupno preživljavanje. (140) Ovo su potvrdile i kasnije prospektivne studije. (141,142) Problem slabije uhranjenosti bolesnika sa tumorima ORL regije pokušao se rešiti uvođenjem preventivne nutritivne podrške kojom se korigovala inicijalna pothranjenost. Velika ospervaciona studija na 1073 bolesnika sa lokalno uznapredovanim karcinomim regije glave i vrata koji su lečeni isključivo radioterapijom pokazala je pozitivan efekat nutritivne podrške na smanjenje incidence mukozita ali se kao neočekivan pojavio veći procenat lokoregionalnih recidiva što je dovelo do hipoteze da nutritivna podrška pogoduje progresiji tumora pa su radi definitivnih zaključaka nužna dalja ispitivanja u tom pravcu. (143)

Anemija

Uticaj niže koncentracije hemoglobina na lošiju lokoregionalnu kontrolu i ukupno preživljavanje u bolesnika koji se leče od karcinoma glave i vrata potvrđen je u brojnim kliničkim studijama. (144,145,146,147,148) Anemija je u ovih bolesnika često izazvana samom malignom bolešću, pridruženim oboljenjima kao i komplikacijama onkološke terapije, a mehanizam njenog uticaja na lošiju prognozu objašnjava se povećanjem radierezistencije usled hipoksije tumorskog tkiva. Vrednosti hemoglobina koje definišu anemiju u navedenim kliničkim studijama nisu međutim jednoznačno određene i variraju od 10 do 14 g/dl. Rešenje problema anemije u kliničkoj praksi putem primene rekombinantnog eritropoetina dovelo je do opažanja progresije osnovne bolesti pod eritropoetinom zbog visokog procenta receptora za eritropoetrin ($\approx 90\%$) na membrani tumorskih ćelija. (149,150,151) U tom smislu bez obzira na jasan prognostički značaj anemije u ORL onkologiji, rutinska primena faktora rasta u njenom lečenju nije opravdana.

Pored uhranjenosti i anemije važan prognostički faktor vezan za opšte stanje bolesnika je i komorbiditet čije izučavanje u onkologiji u poslednje dve decenije sve više dobija na značaju.

1.5. KOMORBIDITET KAO PROGNOŠTIČKI FAKTOR U ONKOLOŠKOJ PRAKSI I ORL ONKOLOGIJI

Rapidno starenje svetskog stanovništva u poslednjih pola veka dovelo je do pojačanog interesa za izučavanje uticaja komorbiditeta kao prognostičke varijable u onkologiji. Ovo s toga, jer je odmakla životna dob jedan od najvažnijih riziko faktora za nastanak epitelnih neoplazmi, dok je jedna od osnovnih karakteristika starosti prisustvo više udruženih, hroničnih patoloških stanja. Tako je koncept komorbiditeta shvaćen kao fundament gerijatrijske medicine i onkologije.

Komorbiditet je važna varijabla u epidemiološkim i kliničkim studijama, no suština njegovog koncepta je složena te nema sveobuhvatne definicije kao ni univerzalno prihvaćenog instrumenta za njegovo merenje. (152) U praktičnom smislu pojam komorbiditeta se može definisati kao istovremeno prisustvo jednog ili više patoloških

stanja i primarne bolesti od interesa za proučavanje. U tom kontekstu bolest od interesa za proučavanje naziva se indeksnom bolešću na čiji tok i ishod mogu uticati različite varijable. (153)

Razumevanje suštine i uloge komorbiditeta u onkologiji važno je iz nekoliko razloga. Kao prvo, komorbiditet je veoma zastupljen među obolelima od malignih bolesti. (154) Zatim, komorbiditet negativno utiče na preživljavanje onkoloških bolesnika, ali i na njihovo opšte stanje, kvalitet života, ostajanje u bolnici kao i na ukupne troškove lečenja. (154,155) Pored toga proučavanje i razumevanje značaja komorbiditeta u kliničkoj praksi kao i mogućnost modifikovanja njegovog uticaja na indeksno maligno oboljenje može na individualnom nivou dovesti do poboljšanja ishoda lečenja dok na nivou zdravstvenog sistema dovodi do racionalizacije i višeg kvaliteta zdravstvenih usluga. (156, 157, 158)

Problemom komorbiditeta u kliničkoj medicini prvi se pozabavio Alvin Fajnstajn u svojim radovima početkom 70-ih godina dvadesetog veka. On je ukazao na činjenicu da su međusobni uticaji brojnih patoloških stanja prisutnih u bolesnika nedovoljno izučeni te da se zanemarivanjem komorbiditeta kao faktora prognoze nužno moraju očekivati lošiji rezultati statističkog upoređivanja različitih studijskih grupa. Njegova definicija komorbiditeta i danas je aktuelna. U kasnijim istraživanjima Kaplana i Fajnstajna vezanim za uticaj vaskularnih i nevaskularnih komorbidnih stanja na stopu mortaliteta u dijabetičara, izvršen je pokušaj kvantifikacije komorbiditeta po tipu Likertove skale (stepeni 0, 1, 2, 3). Rezultati su pokazali da je uticaj komorbiditeta na stopu mortaliteta više vezan za stepen ozbiljnosti komorbidnog stanja, a ne toliko za tip istog. (153,159) Tokom 1980-ih i 1990-ih težište u izučavanju komorbiditeta stavljeno je na njegovo preciznije merenje te su u tom smislu izdvojeni takozvani sistemi mešovityh slučajeva (engl. case mix adjustment systems) čija je primena vezana za velike populacione baze podataka sa ciljem što bolje predikcije ukupnih troškova lečenja unutar određenog zdravstvenog sistema. (160,161,162) Pored sistema mešovityh slučajeva razvijeni su i različiti instrumenti vezani za klinički rad i istraživanja koji su definisali i merili komorbiditet na individualnom nivou. Jedan od najpoznatijih kliničkih indeksa tog tipa bio je Čarlsonov indeks, uveden u praksu 1987. godine. Ovaj indeks je validiran na populaciji od 685 bolesnica sa karcinomom dojke uz izdvojenih 17 patoloških stanja

čija je težina stepenovana na skali od 1-6. Relativni rizik jednogodišnjeg mortaliteta odgovarao je ukupnom zbiru stepenovanih patoloških stanja. Vrednost ovog instrumenta potvrđena je u kasnijim studijama bez obzira na izvesne nedostatke koje je pokazao u svakodnevnom kliničkom radu. (154,163,164) Da bi se to prevazišlo razvijeno je nekoliko pristupa u cilju što pouzdanijeg procenjivanja težine i prognostičkog značaja komorbidnih stanja. U najširem smislu ti pristupi mogu se podeliti na one koji se svode na prosto nabrojanje postojećih komorbidnih stanja, zatim na indekse koji stepenuju ozbiljnost komorbidnih stanja te na indekse koji baziraju na različitom broju komorbidnih stanja. S tim u vezi komorbiditet se procenjuje analizom administrativnih podataka, istorija bolesti i različitih upitnika (intervjui, lično popunjeni izveštaji). Početkom 2000-ih došlo je do dalje razrade koncepta komorbiditeta na inicijativu gerijatarata i gerontologa koji su naglašavali teorijske i metodološke složenosti samog koncepta kao i teškoće vezane za merenje komorbiditeta. (165) Dalji radovi u tom smeru isticali su značaj detaljne analize komorbiditeta pa su tako Karlamanga i saradnici predlagali podelu komorbidnih stanja po organskim sistemima uz klasifikovanje od odsustva poremećaja preko subkliničkih promena do klinički jasno definisanih stanja različite težine. Iako se ovom pristupu ne može osporiti naučna akribija, prikupljanje odgovarajućih podataka vezanih za tako širok raspon oboljenja u praksi se pokazalo vrlo teško izvodljivim. (166) U daljim razmatranjima koncepta komorbiditeta Valderas i saradnici naglašavali su potrebu preciznijeg definisanja pojma, hronološki redosled nastanka različitih oboljenja sa analizom uticaja na indeksnu bolest, značaj same indeksne bolesti i konačno postojanje širokog konceptualnog okvira samog komorbiditeta koji obuhvata multimorbiditet, opterećenje bolestima (engl. burden of disease) i kompleksnost pristupa bolesniku. Pored ovoga postoje i drugi elementi ovako proširenog koncepta kao što su alostatičko opterećenje, nemoć, i izuzetna osetljivost obolelog. (152,167)

Multimorbiditet predstavlja deo konceptualnog okvira pojma komorbiditeta i podrazumeva istovremeno prisustvo više akutnih ili hroničnih patoloških stanja u obolele osobe. (168) Razlikuje se od komorbiditeta u užem smislu po tome što posebno ne izdvaja indeksno stanje na koje utiču ostala postojeća patološka stanja. Značaj multimorbiditeta posebno je bitan u primarnoj zdravstvenoj zaštiti gde su lekari odgovorni za ukupno zdravstveno stanje bolesnika, a ne samo za jednu bolest. Takođe

je uočeno da je multimorbiditet zastupljeniji u starijoj populaciji, među ženama kao i osobama nižeg obrazovnog nivoa i lošijeg materijalnog stanja. Pored ovoga opažena je i tendencija grupisanja izvesnih stanja što se objašnjavalo sličnošću kauzalnih mehanizama i njihovih međusobnih preklapanja. Multimorbiditet je kao i komorbiditet povezan sa povišenim rizikom od nastanka nemoći, lošijeg funkcionalnog statusa, upotrebe više lekova, komplikacija lečenja i većih ukupnih troškova zdravstvene nege i terapije. (169,170,171)

Drugi važan pojam vezan za koncept komorbiditeta odnosi se na takozvano opterećenje bolestima (engl. burden of disease) koje povezuje multimorbiditet sa funkcionalnim statusom obolele osobe. U tom smislu ovo je kombinovani indeks i odnosi se isključivo na hronične bolesti. Nije potrebno posebno naglašavati da ni za ovaj indeks ne postoji opšte prihvaćen način merenja. Baveći se ovim problemom Mandelblat i Birman izneli su pretpostavku da biološko starenje organizma i posledice hroničnih oboljenja vode fiziološkoj deregulaciji koja štetno utiče na funkcionalnu sposobnost i opšte stanje bolesnika. Međutim, veze između navedenih elemenata nisu istog intenziteta pa njihov pojedinačni uticaj nije lako proceniti.

Funkcionalni status ili pokazatelj opšteg stanja (engl. performance status, PS) sledeći je važan pojam koncepta komorbiditeta i odnosi se na mogućnost obavljanja aktivnosti svakodnevnog života. Pri definisanju pojma, Šrag se pozvao na subjektivni utisak lekara pri susretu sa bolesnikom. (173) Funkcionalni status direktno je povezan sa prisustvom hronične bolesti i njenim posledicama, a najčešće se procenjuje putem upitnika ili izveštaja bliskih osoba, ali i ocenjivanjem jednostavnih aktivnosti kao što su mogućnost samostalnog ustajanja sa stolice, brzina hoda, sposobnost penjanja uz stepenice i itd. Funkcionalni status je dobar prediktor morbiditeta, mortaliteta, kao i dužine hospitalizacije, nezavisno od ostalih parametara kao što su životna dob i sam komorbiditet. (170,174)

Tesno povezan sa funkcionalnim statusom je pojam nemoći (engl. disability) i odnosi se na ograničenu sposobnost ispunjavanja socijalnih uloga i zadataka u odgovarajućem sociokulturalnom okruženju. Ovde je upravo bitan otklon od individualnog nivoa posmatranja ka širem kontekstu u kome pojedinac funkcioniše što je u skladu sa

definicijom Svetske zdravstvene organizacije. (175) Nemoć može biti i uzrok i posledica hronične bolesti uz dokazanu činjenicu da u nemoćnih osoba hronične bolesti brže progrediraju što bi upućivalo na izvesne zajedničke mehanizme. (166)

Za razliku od nemoći koja podrazumeva širi okvir delatnosti jedinke, alostatičko opterećenje je čisto fiziološka mera lošeg zdravstvenog stanja pojedinca i odnosi se na kumulativnu, hroničnu disfunkciju organskih sistema. (176) Ova mera je tesno vezana za komorbiditet ali nije identična sa njim. Alostatičko opterećenje se ranije procenjivalo merenjem 10 bioloških parametara koji su fiziološki bili povezani sa funkcijom hipotalamo – hipofizno – adrenalne osovine, simpatičkog nervnog sistema i kardiovaskularnog sistema. Kasnije su dodata još 3 parametara koja se odnose na hronično zapaljenje. Svaki od parametara razvrstan je u kvartile, a broj parametara koji kategorizuju osobu u kvartil najvišeg rizika sabira se da bi se dobio totalni skor. Više vrednosti skorova povezane su sa većim rizikom ukupnog mortaliteta, nastanka kardiovaskularnih bolesti kao i lošijim funkcionalnim i kognitivnim statusom. (174, 177)

Konačno najsloženiji pojam konceptualnog okvira komorbiditeta odnosi se na kompleksnost koja obuhvata praktično sve determinite zdravstvenog stanja na individualnom nivou. Ovaj pojam oslikava prisustvo komplikovanih veza između brojnih faktora koji utiču na lečenje i različite ishode u individualnog bolesnika. (156,178)

U zaključnim razmatranjima prethodno iznetih činjenica može se reći da postoje značajna preklapanja pojmova vezanih za koncept komorbiditeta. Najznačajnija među njima odnose se na tesnu povezanost komorbiditea i multimorbiditeta kao i funkcionalnog statusa bolesnika sa nemoći. Pažljivom analizom različitih komponenti samog koncepta komorbiditeta dobijaju se važni podaci koji imaju uticaj na korišćenje zdravstvenih usluga u određenom zdravstvenom sistemu kao i uticaj na ukupni mortalitet i kvalitet života obolele osobe.

Kakva je veza komorbiditeta i maligne bolesti?

Komorbidna stanja i kancer imaju mnoge zajedničke rizikofaktore. Najpoznatiji i najbolje proučeni među njima svakako su pušenje, loša ishrana, gojaznost, manjak

fizičke aktivnosti kao i zloupotreba alkoholnih pića i sa njima u vezi dijabetes melitus, hipertenzija, respiratorna i kardiovaskularna oboljenja, te oboljenja jetre i žučnih puteva. Ovi rizikofaktori takođe utiču na češću pojavu karcinoma i to pre svega pluća, glave i vrata, kolorektuma, dojke, jetre i mokraćne bešike. (179) Komorbiditet može biti uzrok maligne bolesti i brojni primeri hroničnih infekcija (hepatitis B, TBC pluća), poremećaja imunog sistema (HIV infekcija, reumatoidni artritis) kao i metaboličkih oboljenja (DM tip 1 i 2) i njihove veze sa nastankom tumora jetre, pluća, limfoma, kolona, pankreasa i endometrijuma govore u prilog tome. (180,181,182,183) Tačni mehanizmi ove povezanosti nisu do kraja razjašnjeni ali je vrlo verovatno da su u suštini multifaktorijelni. Nasuprot ovome, maligna bolest može prouzrokovati komorbidno stanje što je mnogo ređe, a dobar primer za ovo je karcinom pankreasa koji u pojedinih bolesnika može dovesti do nastanka dijabetesa. (179) Pored ovoga, prisustvo komorbiditeta može na direktan ili indirektan način imati zaštitnu ulogu u vezi nastanka maligne bolesti. Pored pomenutog negativnog uticaja dijabetesa na nastanak nekih tipova tumora, zapažen je i pozitivan uticaj na sniženje rizika oboljevanja od karcinoma pluća, prostate i Hočkinovog limfoma. Takođe je zapažena niža stopa oboljevanja od karcinoma dojke u hipotiroidnih bolesnica. Razosi ovome verovatno leže u složenoj hormonskoj interakciji. (180, 184) Protektivni učinak u odnosu na nastanak karcinoma može imati i sama terapija nekih komorbidnih stanja kao npr. upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova u reumatološkim oboljenjima što smanjuje rizik oboljevanja od kolorektalnog karcinoma. (185) Pored pomenutih linearnih veza, bilo pozitivnih ili negativnih zapažena je inverzna povezanost komorbidnih neurodegenerativnih oboljenja (Alchajmerova i Parkinsonova bolest) i karcinoma. Ro i Ficpatrik su pokazali da je niži rizik oboljevanja od kancera u bolesnika sa Alchajmerovom demencijom, a takođe i bolesnici sa malignom bolešću ređe oboljevaju od ove vrste demencije. Kako su neurodegenerativne bolesti povezane sa gubitkom neurona i njihovom nekrozom, a maligna oboljenja pak sa nekontrolisanim ćelijskim rastom, hipotetičko objašnjenje ove inverzne veze ide u prilog poremećene ravnoteže između procesa ćelijske proliferacije i inhibicije ćelijskog rasta, gde prvi favorizuje nastanak tumora, a drugi neurodegeneraciju. (186) Iako je komorbiditet čest u onkološkoj praksi tačne procene njegove učestalosti znatno variraju pa je Li u bolesnika sa solidnim tumorima ustanovio prevalencu komorbidnih stanja u rasponu od 0.4% do 90%. (154) Ovakve varijacije

svakako su u vezi sa kriterijumima procene samog komorbiditeta, ali čak i korišćenjem samo jednog indeksa (pr. Čarlsonov indeks) stope prevalence komorbiditeta značajno variraju sa rasponom od 10 do 75% što se povezuje sa karakteristikama studijske populacije i karakterom izvora podataka jer administrativni podaci češće prikazuju niži procenat komorbidnih stanja u odnosu na podatke iz istorija bolesti. (187,188,189)

Pored toga komorbiditet je češći u pojedinim tipova tumora (pr.karcinomi glave i vrata) koji su kao model analizirani u ovoj disertaciji. Najčešće komorbidna stanja u onkološkoj populaciji saglasno rezultatima najvećeg broja radova odnose se na arterijsku hipertenziju, respiratorne bolesti, kardiovaskularna i cerebrovaskularna oboljenja, prethodne maligne bolesti, dijabetes melitus i hronični degenerativni reumatizam. (161,187,190,191) Uticaj prisutnog komorbiditeta na samu malignu bolest raznovrsan je i mnogostruk. Komorbiditet može uticati na dijagnozu, lečenje, prognozu i troškove samog lečenja. Povezanost komorbiditeta i dijagnoze dihotomnog je karaktera. Sa jedne strane u bolesnika sa komorbidnim stanjima mogu se ranije zapaziti znaci malignog procesa zbog češćeg posećivanja zdravstvenih ustanova i striktnije kontrole hroničnih bolesti. Sa druge strane samo prisustvo hronične bolesti može maskirati rane simptome i znake maligne bolesti što produžava vreme potrebno za tačnu dijagnozu. (192,193)

Uticaj komorbiditeta na terapiju maligne bolesti predmet je brojnih istraživanja uz gotovo uniformno zapažanje da bolesnici sa prisutnim komorbidnim stanjima češće bivaju uskraćeni sa kurativno onkološko lečenje u odnosu na populaciju bez komobiditeta. Postoji nekoliko razloga kojima se ova činjenica nastoji objasniti. Tako lekari mogu biti uvereni da će prisutna komorbidna stanja dovesti do veće toksičnosti i broja nuzefekata lečenja, da će samo lečenje biti manje efikasno u ovoj grupih obolelih ili pak da očekivano preživljavanje ovakvih bolesnika ne opravdava primenu potencijalno toksičnih lekova. Sa druge strane i sami bolesnici oog profila češće odbijaju da se podvrgnu terapiji. (194,195,196) Neki indirektni dokazi lošije tolerancije onkološkog lečenja bolesnika sa komorbiditetom vezani su za duže trajanje bolničkog lečenja u grupi sa komorbidnim stanjima, posebno u bolesnika sa hroničnim respiratornim oboljenjima, dijabetesom i infarktom miokarda. (197)

U vezi rizika nastanka komplikacija onkološkog lečenja u bolesnika sa komorbiditetom podaci su brojni i protivrečni. Neki autori kao Majerhord, Gros i Gronberg navode da rizika uopšte nema ili da je minimalan dok drugi ističu veću stopu terapijskih komplikacija u populaciji sa komorbiditetom. U meta analizi Lija i saradnika, u pet kliničkih studija opažen je veći procenat toksičnosti trećeg i četvrtog stepena u obolelih sa komorbiditetom dok Hol navodi viši procenat postterapijske impotencije u dijabetičara sa karcinomom prostate. Slične podatke navodi i Riker u studiji na više od 500 bolesnika sa kolorektalnim karcinomom gde je procenat postoperativnih komplikacija bio značajno viši u onih sa Čarlsonovim indeksom ≥ 2 . (154,194,198, 199,200,201) Imajući u vidu karakter analiziranih podataka i zaključaka jasno je da su određeni bolesnici sa komorbiditetom pod većim rizikom nastanka terapijskih komplikacija ali se to ni u kom slučaju ne može generalizovati na celu populaciju bolesnika te u skladu sa tim nije opravdano uskratiti im specifično onkološko lečenje.

Podaci novijih istraživanja pokazali su da komorbiditet značajno utiče na prognozu kod onkoloških bolesnika. Šta više, rezultati nekih studija išli su u prilog zaključku da je prognostički značaj komorbiditeta gotovo istovetan stadijumu maligne bolesti u momentu dijagnoze. (188,202) To se jasno vidi i na primeru karcinoma glave i vrata. (190,203,204) Postoji nekoliko nespornih činjenica vezanih za uticaj komorbiditeta na preživljavanje onkoloških bolesnika. Prvo, uticaj komorbiditeta na preživljavanje vezan je za stepen samog komorbiditeta. Komorbidna stanja višeg stepena češće su povezana sa višim rizikom umiranja (čak 4-5 puta). (205,206) Drugo, veći je uticaj komorbiditeta na ukupno preživljavanje nego na izolovano kancer specifično preživljavanje. (196,207) Treće, uticaj komorbiditeta na preživljavanje veći je kod karcinoma sa boljom prognozom. Ovo se objašnjava time da će agresivniji tipovi tumora pre dovesti do smrtnog ishoda bez obzira na postojeća komorbidna stanja. Stoga je uticaj komorbiditeta kao faktora prognoze veći u tumora indolentnog toka kao i u lokalizovanih tumora u odnosu na uznapredovale forme. (208) Sasvim očekivano, ozbiljnija oboljenja kao srčana insuficijencija, opstruktivna bolest pluća, dijabetes sa komplikacijama, insuficijencija jetre i bubrega imaju veću uticaj na preživljavanje u odnosu na manje ozbiljna stanja. (209,210)

Studije koje su specifično ispitivale uticaj komorbiditeta na kvalitet života onkoloških bolesnika nisu tako brojne, no noviji podaci ukazuju da je prisustvo komorbiditeta udruženo sa lošijim kvalitetom života. (211,212) Što se tiče uticaja komorbiditeta na troškove u zdravstvenom sistemu on je takođe negativan. (213)

Karcinomi glave i vrata dobar su model za izučavanje prognostičkog značaja komorbiditeta. Ovo stoga jer glavni rizikofaktori za nastanak tumora u ovoj regiji, duvan i alkoholna pića u većim količinama takođe mogu dovesti do oštećenja brojnih organskih sistema. Jedan od autora koji se najviše bavi izučavanjem značaja komorbiditeta u ORL onkologiji, Džej Pičirilo ustanovio je da 24% bolesnika sa planocelularnim karcinomima glave i vrata ima umeren ili ozbiljan komorbiditet u momentu postavljanja dijagnoze. U prospektivnoj studiji na 1086 bolesnika sa primarnim karcinomima glave i vrata prisustvo komorbiditeta bilo je značajan, nezavisni faktor dvogodišnjeg preživljavanja, a sama komorbidna stanja stepenovana su na skali od 1 do 4. Primeri umerenog komorbiditeta bili su loše kontrolisana hipertenzija, stari vaskularni inzulti i alkoholna epilepsija dok se ozbiljan komorbiditet odnosio na zastojnu srčanu insuficijenciju ili nastanak infarkta miokarda unutar 6 meseci, akutni moždani udar i izražene sekvele teškog alkoholizma (dekompensovana ciroza jetre, periferna polineuropatija). U poređenju sa grupom bolesnika bez komorbiditeta, rizik mortaliteta bio je 1.9 puta viši u bolesnika sa umerenim komorbiditetom i čak 2.5 puta viši u onih sa ozbiljnim komorbidnim stanjima. (214) Slični rezultati dobijeni su u retrospektivnoj studiji Rajda i saradnika na 9386 starijih bolesnika sa karcinomima glave i vrata. (215) I druge retrospektivne studije starijeg datuma, na bolesnicima sa karcinomima usne duplje, orofarinksa i larinksa potvrdile su negativan prognostički uticaj izraženog komorbiditeta bez obzira na korišćenu skalu procene. (216,217,218) Svi ovi rezultati uticali su na razvoj ideje eventualne modifikacije postojećeg TNM sistema, uvrštavanjem parametara kvantifikovanih simptoma bolesti i komorbidnih indeksa. U Puljanovoj retrospektivnoj studiji na 277 bolesnika sa karcinomom usne duplje, predložena je modifikacija TNM stažiranja gde se D stadijum odnosio isključivo na prisustvo neregulisanog bola i ozbiljnih komorbidnih stanja, bez obzira na postojeći TNM stadijum (I-IV), te je ovaj D stadijum sledstveno imao i najlošiju prognozu. (219) U tom smislu komorbiditet kao faktor prognoze vezan za bolesnika može se pokazati kao važna komponenta

personalizovanog onkološkog pristupa što zavređuje dalja ispitivanja u cilju njegove optimizacije.

Istaknuto je da ne postoji opšte prihvaćen instrument za procenu komorbiditeta u kliničkoj medicini. Razlozi svakako leže u teškoći preciznog definisanja samog pojma kao i u složenim interakcijama različitih patoloških stanja koja utiču na tok i ishod bolesti. Od samih početaka kvantifikovanja komorbiditeta primenom Kaplan – Fajnstajnovog indeksa (KFI) i kumulativne skale bolesti (CIRS) pre 40 godina, preko daljeg usavršavanja korišćenjem Čarlsonovog indeksa (CI), krajem 90-ih validirano je nekoliko instrumenata za merenje komorbiditeta u onkologiji među kojima ACE – 27 indeks (Adult Comorbidity Evaluation) zauzima značajno mesto, posebno kada je reč o prognozi karcinoma glave i vrata. (220) Džej Pičirilo i saradnici modifikovali su KFI na osnovu analize podataka 17712 bolesnika sa karcinomima prostate, dojke, pluća, glave i vrata, reproduktivnih i uroloških organa. Posebna pažnja bila je posvećena razlikovanju komorbidnih stanja od onih koja bi mogla biti vezana za primarni tumor ili komplikacije njegovog lečenja. Tako je izdvojeno 27 komorbidnih stanja na osnovu njihove učestalosti i kliničkog značaja, a sam ACE – 27 indeks uključio je i nekoliko oboljenja koja nisu bila u sklopu KFI (npr. HIV infekcija, demencija, dijabetes). (221, 222) Treba napomenuti da su svi analizirani bolesnici bili lečeni u jednom specijalizovanom onkološkom centru Barnes – Jewish Hospital u Sent Luisu (Misuri, SAD). ACE – 27 indeks stepenuje specifična komorbidna stanja u tri kategorije na osnovu ozbiljnosti samog stanja. Kategorija 0 podrazumeva odsustvo komorbiditeta. Komorbidni skor određuje se na osnovu najviše rangiranog komorbidnog stanja osim u slučaju kada su prisutna dva ili više stanja sa umerenim komorbiditetom (stepen 2) u kom slučaju ukupni komorbidni skor odgovara stepenu 3. ACE – 27 indeks je specifično dizajniran za procenu komorbidnog uticaja na malignu bolest. Kriterijumi vezani za značaj 27 izdvijenih stanja i njihovu ozbiljnost jasno su definisani uprkos izvesnim teškoćama usled interakcije multiplih patoloških stanja. U retrospektivnoj studiji Palerija i Vajta pokazana je značajna podudarnost rezultata dobijenih korišćenjem ACE – 27 indeksa i Čarlsonovog indeksa u bolesnika sa karcinomima glave i vrata. (223) Visoka prognostička vrednost ACE – 27 indeksa u smislu ukupnog i kancer specifičnog preživljavanja potvrđena je u brojnim studijama. (204, 224, 225,

226) Sa druge strane ACE – 27 indeks nije pokazao jaču povezanost sa funkcionalnim statusom. (227)

Pouzdanost ACE – 27 indeksa i njegove primene veoma je visoka i iznosi od 88-100%.

Primenljivost (feasibility) samog indeksa je zadovoljavajuća, a vreme potrebno za ocenu komorbiditeta od strane obučenog osoblja iznosi oko 2 minuta po bolesniku, mada neke studije navode duži vremenski rok (16 minuta) potreban za procenu komorbiditeta u populaciji obolelih od karcinoma glave i vrata. (221,223)

2. CILJEVI RADA

1. Opisati najčešća komorbidna stanja, njihovu prevalencu i komorbidni zbir u ciljnoj populaciji bolesnika sa uznapredovanim karcinomima glave i vrata loše prognoze.
2. Ispitati povezanost i uticaj različitih komorbidnih zbirova korišćenjem ACE – 27 indeksa na ukupno preživljavanje ciljne populacije bolesnika sa uznapredovanim karcinomima glave i vrata loše prognoze.

3. MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno na Institutu za onkologiju i radiologiju u Beogradu i obuhvatilo je uzorak od 100 bolesnika sa lokoregionalno uznapredovalim planocelularnim karcinomima glave i vrata loše prognoze (bilateralne vratne metastaze – N2c, voluminozna nodalna bolest – N3) lečenih indukcijom hemioterapijom u periodu od 01.07.2002 – 01.01.2007. godine. Odluke o hemioterapijskom lečenju donošene su konzilijarno u okviru rada zajedničkog konzilijuma za maligne bolesti ORL regije.

U okviru prospektivne, randomizovane kliničke studije faze III svi ispitanici su primali indukcionu terapijski protokol sa tri leka. Randomizacija bolesnika u terapijske grupe vršena je putem računara, na osnovu kriterijuma trajanja infuzije 5 – fluorouracila (4 sata vs. kontinuirano). Prva terapijska grupa dobijala je protokol u sastavu Citozin - Arabinozid, a 500mg/m² (D1) - 5 fluorouracil, a 750mg/m² (D1-5) – CDDP, a 120mg/m² (D1). Svi navedeni lekovi davani su intraveniski.

Osnovni cilj studije odnosio se na efikasnost terapijskih režima i ukupno preživljavanje bolesnika.

Praćenje bolesnika u studiji obuhvatilo je period od 01.07.2002 – 01.01.2010. godine.

Kriterijumi uključivanja bili su: histološki potvrđen planocelularni karcinom ORL regije, lokoregionalno uznapredovala bolest loše prognoze, životno doba od 18-75 godina, funkcionalni status 0-2 (ECOG skala), očekivano preživljavanje duže od tri meseca, bez prethodne primene hemioterapije, prisustvo najmanje jedne merljive lezije kao i očuvana hematološka, bubrežna i jetrina funkcija. Maksimalni predviđeni broj ciklusa bio je 6, a procena efekta hemioterapije vršena je pred svaki neparni terapijski ciklus, te 4 nedelje po završenom šestom ciklusu.

U zavisnosti od terapijskog odgovora lečenje je nastavljano definitivnom radioterapijom (TD 60-70 Gy) ili pak hirurški uz radioterapiju. U slučaju dalje

progresije bolesti primenjivana je palijativna hemioterapija ili simptomatsko – suportivno lečenje.

Podaci o komorbiditetu prikupljeni su prospektivno, a izvori podataka za procenu komorbiditeta bili su: prethodni izveštaji lekara opšte medicine, specijalistički izveštaji i mišljenja, otpusne bolničke liste prethodnog lečenja, odgovarajući izveštaji lekarskih komisija PIO fonda, izveštaji vojno-lekarskih komisija, izveštaji vaspitno-popravnih ustanova i zavoda.

Instrument istraživanja za procenu komorbiditeta bio je ACE – 27 indeks koji klasifikuje 27 relevantnih patoloških stanja u tri kategorije (blago, umereno, teško oštećenje). Ukupni komorbiditet se procenjuje na osnovu četvorostepene skale (bez oštećenja – 0; blago oštećenje – 1; umereno oštećenje – 2; teško oštećenje – 3). Komorbidni zbir odgovara najvišem zapaženom stepenu (1-3), a u slučaju prisustva dva ili više umerenih oštećenja ukupni zbir odgovara teškom oštećenju. Analizirana komorbidna stanja morala su biti prisutna pre početka hemioterapijskog lečenja. Vreme preživljavanja bolesnika računato je od prvog dana prvog terapijskog ciklusa do datuma smrtnog ishoda, a podaci o smrti dobijeni su iz istorija bolesti ili evidencije opštinskih matičnih službi.

U obradi podataka korišćene su metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Od deskriptivnih metoda primenjene su mere centralne tendencije (srednja vrednost i medijana) kao i mere varijalibiteta (SD).

Za prikaz preživljavanje korišćenje su Kaplan Majerove krive preživljavanja kao i Log Rang test. Za identifikaciju uticaja komorbiditeta na ukupno preživljavanje korišćene su multivarijantne statističke metode (logistička regresiona analiza i Koksov proporcionalni hazardni model).

4. REZULTATI

4.1. KARAKTERISTIKE BOLESNIKA, OBOLJENJA I LEČENJA

U okviru jedne ustanove sprovedeno je prospektivno istraživanje na uzorku od 100 bolesnika sa lokoregionalno uznapredovalim planocelularnim karcinomima glave i vrata loše prognoze. Uzorkom je obuhvaćen 91 muškarac (91%) i 9 žena (9%), prosečne starosti od 55 godina.

Tabela 1. Karakteristike bolesnika

	N (%)
<i>Broj pacijenata</i>	100 (100)
<i>Starost (godine)</i>	
Prosek (SD)	55.17 (8.43)
Medjana (Opseg)	54.5 (37-75)
<i>Pol</i>	
Muški	91 (91%)
Ženski	9 (9%)
Ukupno	100 (100)

Tumori su bili dominantno locirani u hipofarinksu (46%), zatim orofarinksu (30%) i larinksu (20%) dok su tumori epifarinksa i nosnog kavuma bili znatno ređi. Najviše tumora bilo je u stadijumu T4 (68%) i T3 (21%), dok je u pogledu nodalnog statusa najveći broj ispitanika imao nodalnu voluminoznu bolest - N3 (62%), dok su bilateralne vratne metastaze – N2C bile prisutne u 38% ispitanika. Najveći broj ispitanika imao je tumor srednjeg stepena histološke diferentovanosti – GR2 (72%).

Tabela 2. Karakteristike tumora

	N (%)
<i>Lokalizacija tumora</i>	
Epifarings	3 (3%)
Orofarings	30 (30%)
Hipofarings	46 (46%)
Larings	20 (20%)
Cavum nasi	1 (1%)
<i>TNM vrednost za T</i>	
T1	1 (1%)
T2	10 (10%)
T3	21 (21%)
T4	68 (68%)
<i>TNM vrednost za N</i>	
N2c	38 (38%)
N3	62 (62%)
<i>Gradus tumora</i>	
Grad 1	8 (8%)
Grad 2	72 (72%)
Grad 3	20 (20%)
Ukupno	100 (100)

Veći broj ispitanika (59) primao je terapijski režim koji je podrazumevao kontinuiranu infuziju 5 – fluorouracila dok je 41 ispitanik primio terapijski režim sa kratkom infuzijom 5 – fluorouracila (4 sata) uz medijanu broja primljenih ciklusa od 4.

Tabela 3. Terapijski režimi

	N (%)
<i>Vrsta terapije</i>	
CAR 500+5FU kratka inf. (4h)+CDDP	41 (41%)
CAR 500+5FU ci.inf.+CDDP	59 (59%)
<i>Broj primljenih ciklusa HT</i>	
Medijana (Raspon)	4 (1-6)
Ukupno	100 (100)

CAR – citozin arabizonid

5FU – 5-fluorouracil

CDDP – cis platina

ci.inf. – kontinuirana infuzija

Terapijski odgovor ostvaren je u 45 ispitanika (45%) i to kod četvero kompletan odgovor (CR), a kod 41-og zapažen je parcijalni odgovor (PR). Stabilizacija je postignuta kod 11 ispitanika (11%) dok je stopa kontrole terapijskog odgovora (DCR) ostvarena kod 56 ispitanika (56%), a kod 44 ispitanika (44%) verifikovana je progresija bolesti.

Tabela 4. Maksimalni terapijski odgovor

	N (%)
<i>Maksimalni terapijski odgovor</i>	
CR	4 (4%)
PR	41 (41%)
SD	11 (11%)
PD	44 (44%)
CR+PR+SD (DCR)	56 %
Ukupno	100 (100)

Prosečno vreme praćenja iznosilo je oko 15 meseci sa vremenskim opsegom od 3 – 59 meseci.

Tabela 5. Ukupno praćenje (u mesecima)

	N (%)
<i>Ukupno praćenje</i>	
Prosek (SD)	14.84 (11.42)
Medijana (Opseg)	12 (3- 59)
Ukupno	100 (100)

U 49 ispitanika (71%) bio je prisutan alkoholizam i to u 10 ispitanika (14%) u aktivnoj formi, u 39 ispitanika (57%) radilo se o bivšim alkoholičarima. Druga kategorija komorbidnih stanja po učestalosti bile su hronične plućne bolesti koje su zapažene u 25 ispitanika (36%) uglavnom blagog intenziteta. Treća kategorija po učestalosti bila je vezana za kardiovaskularne bolesti i to kod 18 ispitanika (26%) sa hipertenzijom kao vodećim poremećajem u 9 ispitanika (13%). Ostala komorbidna stanja po redosledu učestalosti odnosila su se na bolesti gastrointestinalnog sistema, u 16 ispitanika (23%)

sa vodećom hroničnom bolešću jetre koja je bila prisutna u 9 ispitanika (13%). Potom slede dijabetes, prisutan u 10 ispitanika (14%), zatim cerebrovaskularne bolesti u 3 ispitanika (4%), neuromuskularne bolesti u 2 ispitanika (3%) i konačno psihijatrijke bolesti prisutne u jednog ispitanika (1%).

Tabela 6. Prevalenca komorbidnih stanja u populaciji ispitanika sa komorbiditetom

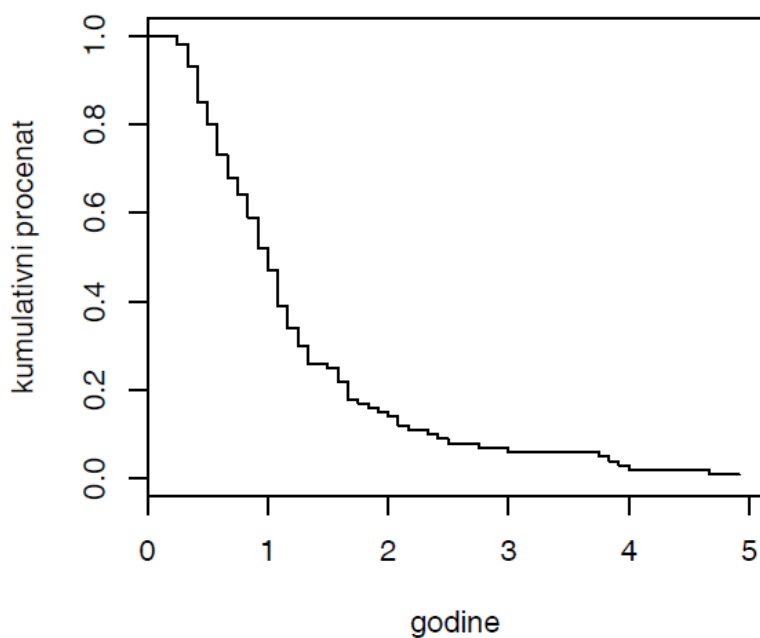
	N (%)
<i>Alkoholizam</i>	49 (71%)
· Aktivni	10 (14%)
· Bivši	39 (57%)
<i>Hronične plućne bolesti (opstruktivne/restruktivne)</i>	25 (36%)
· Blago	20 (29%)
· Umereno	5 (7%)
<i>Kardiovaskularne bolesti</i>	18 (26%)
· Hipertenzija	9 (13%)
· DVT	4 (6%)
· Poremećaji ritma	4 (6%)
· Infarkt miokarda	1 (1%)
<i>Bolesti gastrointestinalnog sistema</i>	16 (23%)
· Hronične bolesti jetre	9 (13%)
· Ulkusna bolest	5 (7%)
· Hronični pankreatitis	2 (3%)
<i>Dijabetes</i>	10 (14%)
<i>Crebrovaskularne bolesti</i>	3 (4%)
<i>Neuromuskularne bolesti</i>	2 (3%)
<i>Psihijatrijske bolesti</i>	1 (1%)

Komorbiditet u radu analiziran je preko ACE-27 komorbidnog indeksa. 31 ispitanik (31%) nije imao pridružena komorbidna stanja dok su ista bila zapažena u 69 ispitanika (69%) i to dominantno blagog intenziteta u 43 ispitanika (43%), zatim umerenog intenziteta u 20 ispitanika (20%) dok je u 6 ispitanika (6%) bio registrovan izražen komorbiditet. Medijana komorbidnog skora iznosila je 1.

Tabela 7. Komorbidni zbir

Karakteristike	N (%)
<i>ACE-27 Score</i>	
Medijana (Opseg)	1 (0-3)
<i>ACE-27 Score</i>	
None	31 (31%)
Mild	43 (43%)
Moderate	20 (20%)
Severe	6 (6%)
Ukupno	100 (100)

Medijana ukupnog preživljavanja ispitanika u studiji iznosila je 12 meseci .



Grafikon 1. Ukupno preživljavanje

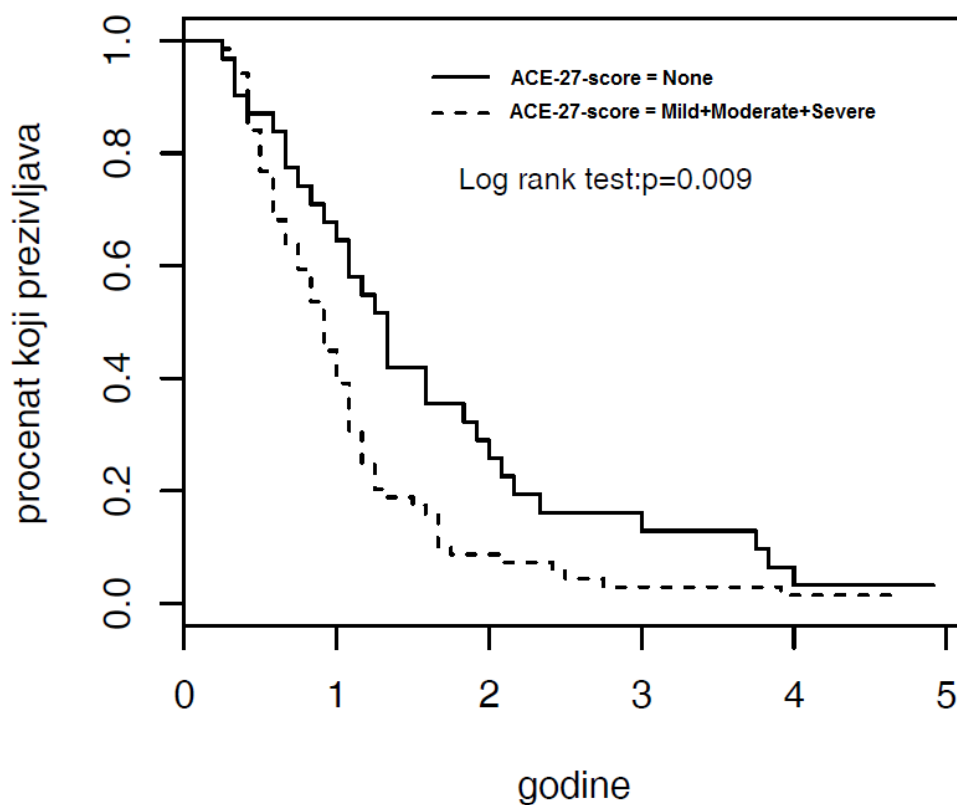
4.2. UKUPNO PREŽIVLJAVANJE I INDEKS ACE-27

Ispitanici bez komorbiditeta imali su statistički značajno duže ukupno preživljavanje u odnosu na ispitanike sa bilo kojom kategorijom komorbiditeta posmatrano zbirno.

Tabela 8. Ukupno preživljavanje u odnosu na odsustvo/prisustvo komorbiditeta po ACE-27 indeksu

OS (u mesecima)	ACE-27-score	
	None	Moderate+Severe+Mild
Medijana OS	16	11
95% CI	12-24	9-13

Log-Rank test: $\chi^2_1 = 6.844$, $p = 0.0089$



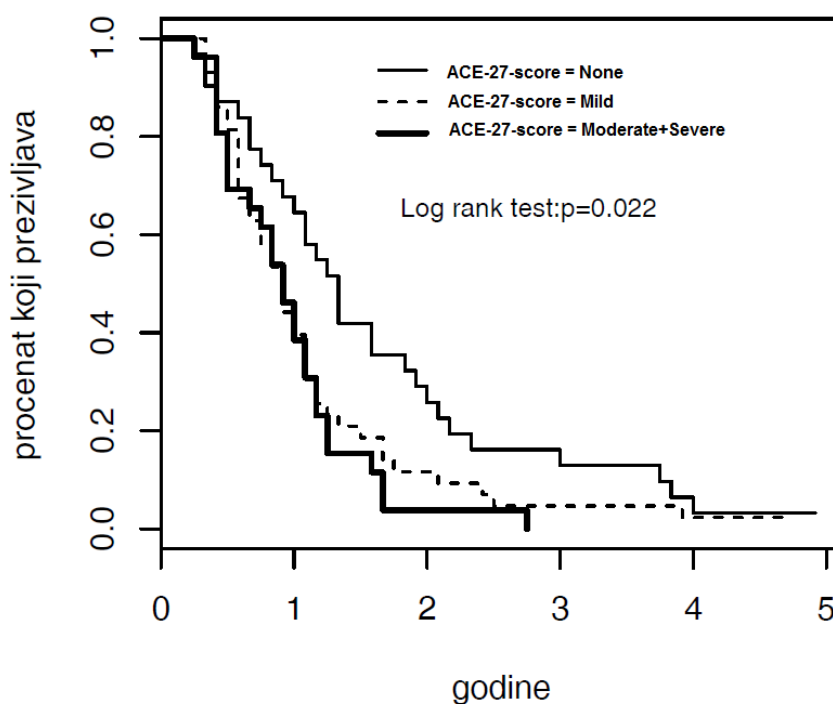
Grafikon 2. Ukupno preživljavanje u odnosu na odsustvo/prisustvo komorbiditeta po ACE-27 indeksu

Poređenjem različitih parova kategorija komorbiditeta po ACE-27 indeksu vidi se da nema značajne razlike u preživljavanju između ispitanika bez komorbiditeta i onih ispitanika sa blagim komorbiditetom. Ista je situacija sa ispitanicima koji imaju blagi komorbiditet u odnosu na ispitanike sa umerenim i izraženim komorbiditetom posmatranim zbirno. Međutim, druga je situacija ako se posmatraju ispitanici bez komorbiditeta u odnosu na ispitanike sa umerenim i izraženim komorbiditetom posmatrano zbirno gde je prisutno statistički značajano duže preživljavanje u grupi bez komorbiditeta.

Tabela 9. Rezultati testiranja ukupnog preživljavanja između parova kategorija ACE-27 indeksu

Parovi	Log-rank test	
	χ^2_1	p
None vs Mild	$\chi^2_1 = 4.199,$	p= 0.04044
None vs Moderate+Severe	$\chi^2_1 = 7.975,$	p= 0.00474
Mild vs Moderate+Severe	$\chi^2_1 = 0.416,$	p= 0.51872

* Bonferroni korekcija: $0.05/3 = 0.0167$



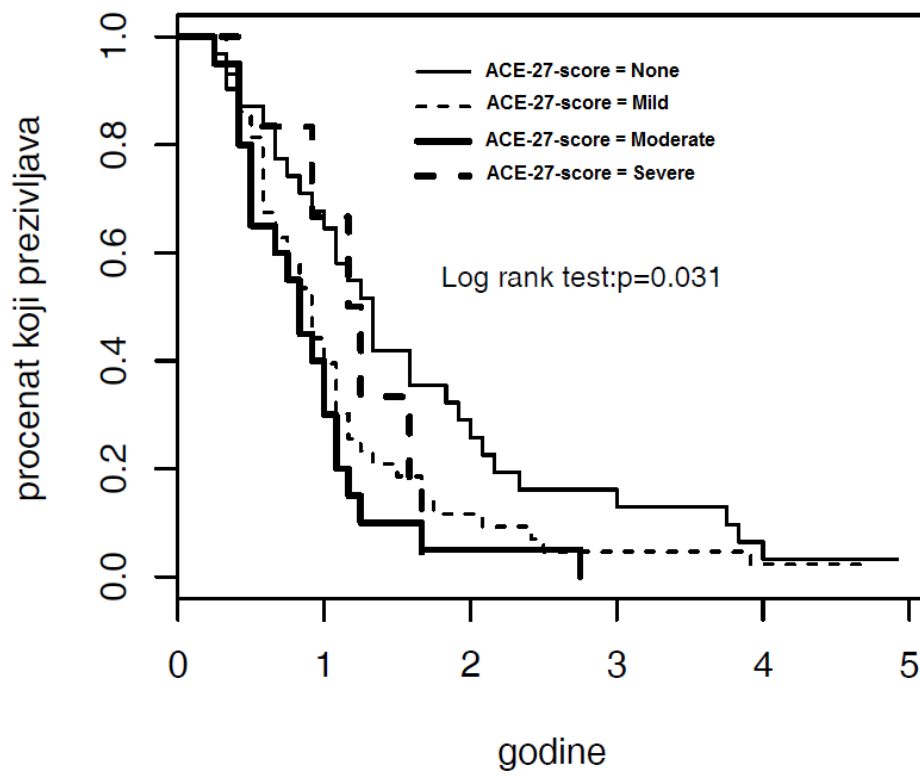
Grafikon 3. Rezultati testiranja ukupnog preživljavanja između parova kategorija po ACE-27 indeksu

U statističkom smislu nije opažena značajnost razlike u preživljavanju, u pogledu kategorije sa izraženim komorbiditetom u odnosu na kategorije sa umerenim i blagim komorbiditetom.

Tabela 10. Ukupno preživljavanje u odnosu na sve kategorije ACE-27 indeksa

OS (u mesecima)	ACE-27-score		
	None	Mild	Moderate+Severe
Medijana OS	16	11	11
95% CI	12-24	8-13	8-14

Log-Rank test: $\chi^2_2 = 7.65$, $p = 0.02181$



Grafikon 4. Ukupno preživljavanje u odnosu na sve kategorije ACE-27 indeksa

5. DISKUSIJA

Iako je do 19-og veka bila najcenjenija klinička veština, prognoza u medicini se sadržajno menjala i evoluirala. Sa razvojem savremenog koncepta personalizovane medicine u kliničko-istraživački fokus ponovo su dospeli prognostički faktori vezani za samog bolesnika u koje spada i komorbiditet.

Međutim, njegov značaj nije odmah bio uniformno prepoznat. U meta analizi Kjeze i saradnika iz 1999. godine koja se odnosi na kliničke i histopatološke faktore prognoze u ORL onkologiji, komorbiditet se kao takav uopšte ne spominje dok su opšte stanje i životna dob obolelog svrstani u grupu prognostičkih faktora dokazanog značaja. (228) No, u poslednjih 15 godina objavljeni su brojni radovi koji su afirmisali prognostički značaj komorbiditeta kao bitne varijable u bolesnika sa karcinomima glave i vrata. (220,222,224,229,230)

Mehanizmi uticaja komorbiditeta na ukupno preživljavanje nisu u potpunosti razjašnjeni. Opšti model ukazuje da ukupno preživljavanje zavisi od težine komorbidnih stanja, dok noviji konceptualni model, predložen od strane istraživača iz centra MD Anderson u SAD ističe da zbog različitih etapa kliničkog toka same bolesti mere ukupnog komorbiditeta možda nisu toliko informativne, pa procena uticaja komorbiditeta vezanog za određenu etapu bolesti može pružiti bolji uvid u celinu dijagnostičko-terapijskog procesa i ishoda lečenja. (231) Rezultati ove disertacije baziraju se na opštem modelu uticaja komorbiditeta koji je svakako jednostavniji ali i dovoljno informativan i pogodan za klinički rad.

Uticaj komorbiditeta na preživljavanje može biti direktan i indirektan. Direktan uticaj povezan je sa većim fiziološkim opterećenjem usled prisustva bolesti dok se indirektan uticaj odnosi na izbor odgovarajuće specifične terapije i optimalnog vremena njene primene što može uticati na efikasnost samog lečenja. Sa tim u vezi najčešća bojazan vezana za bolesnike sa prisutnim komorbiditetom, a naročito u kontekstu sistemskog onkološkog lečenja odnosi se na anticipiranu toksičnost lekova i moguće postterapijske komplikacije uprkos podacima da bolesnici sa komorbiditetom mogu sasvim zadovoljavajuće tolerisati onkološko lečenje. (188,199)

Tako je komorbiditet kao najčešći razlog za uskraćivanje kurativnog tretmana najviše navođen u bolesnika sa karcinomima pluća i kolorektuma. (232,233) Nažalost, komorbiditet se nedovoljno i neadekvatno procenjuje kako na individualnom nivou od strane lekara, tako i od strane multidisciplinarnog tima što je pokazala meta analiza Stermena i saradnika. Reperkusije ovake prakse na izbor kurativnih terapijskih modaliteta svakako su negativne. (234,235,236) Istovetna situacija je i u najvećem broju zdravstvenih ustanova u Srbiji gde su komorbiditet eventualno procenjuje u svrhu istraživanja kao u ovoj disertaciji, a ne sistematično u svih lečenih bolesnika.

Važan revijalni rad vezan za uticaj komorbiditeta na primenu hemioterapije i ishod lečenja solidnih tumora objavljen je 2011. godine od strane Linde Li i saradnika. (237) Ova meta analiza obuhvatila je 34 studije, a najzastupljeniji su bili tumori pluća, kolorektuma i dojke. Sedamnaest studija analiziralo je uticaj komorbiditeta na prognozu u multimodalnom tretmanu što je identično cilju disertacije. Dok je većina analiziranih studija retrospektivnog karaktera, u disertaciji je primenjena prospektivna metodologija prikupljanja i analize podataka vezanih za komorbiditet. Najveći broj studija koji navodi pomenuta metaanaliza koristio je u proceni komorbiditeta zbirni indeks što je korišćeno i kod nas ali je samo jedna od 34 analizirane studije za procenu koristila baš ACE-27 indeks. Prevalenca komorbiditeta u analiziranim studijama ima veoma širok raspon od 0.4 – 90% dok je prevalenca u disertaciji 69%. Većina studija uzima u obzir sve stadijume bolesti dok su u disertaciji to isključivo stadijumi IVA i IVB. Podaci iz 11 studija potiču iz jednog centra kao i kod nas, a najveći broj studija analizirao je uticaj komorbiditeta na ukupno preživljavanje kao i mi. Međutim samo 8 od 34 navedene studije procenjivalo je ozbiljnost komorbiditeta putem njegove kvantifikacije što predstavlja suštinu našeg metodološkog pristupa.

U skladu sa Fajnstajnovom definicijom, komorbiditet se procenjuje na početku specifičnog lečenja kao što je učinjeno u disertaciji, ali su interesantni podaci rada Jangove i Pičirila na 183 bolesnika sa karcinomima glave i vrata koji su lečeni kombinacijom hirurškog tretmana i radioterapije u uslovima lokoregionalno proširene bolesti. (204) Autori su komorbiditet procenjivali inicijalno ali i tokom praćenja bolesnika koristeći ACE-27 indeks uz zaključak da je u jedne trećine analizirane populacije došlo do značajne promene u komorbidnom skor u odnosu na inicijalni

komorbidni status. Rezultati ove studije ukazali su na činjenicu da višestepena procena komorbiditeta na većem broju obolelih može dati bolji uvid u prognostički značaj samog komorbiditeta ali i stepen uticaja samog lečenja na ukupno zdravstveno stanje. U svakom slučaju ovaj pristup za sada nije prihvaćen u rutinskoj kliničkoj praksi.

Podaci iz disertacije odnose na populaciju bolesnika sa lokoregionalno uznapredovalim planocelularnim karcinomima glave i vrata loše prognoze koji su inicijalno lečeni neoadjuvantnom hemioterapijom sa potencijacijom standardnog cisplatinskog dubleta u sekvencijalnom režimu sa radioterapijom. Procena uticaja komorbiditeta na ukupno preživljavanje u ovako lečenih bolesnika po dostupnoj literaturi do sada nije istraživana. Od 100 naših bolesnika, lečeno je 9 žena (9%) i 91 muškarac (91%) što se ne uklapa sasvim u polnu distribuciju planocelularnih karcinoma koji zaista jesu češći u muškaraca, ali u omeru 3:1. Medijana starosne dobi naših bolesnika iznosila je 55 godina što donekle odstupa od američkog i evropskog proseka gde je medijana starosne dobi obolelih na početku sedme decenije. Ovaj podatak može se objasniti lošijim socio-ekonomskim uslovima i nezadovoljavajućim merama primarne prevencije u našoj sredini. Najveći broj naših bolesnika imalo je primarni tumor u hipofarinksu (46%) što je skladu sa inicijalno uznapredovalim stadijumom i posledično lošom prognozom vezanom za ovu lokalizaciju što se može objasniti brzim limfogenim širenjem i odsustvom ranih simptoma. Sa tim u vezi je i N3 stadijum bio zastupljen kod većine naših bolesnika (62%). Učestalost karcinoma orofarinksa (30%) i larinksa (20%) u našoj seriji u skladu je sa najnovijim statističko-epidemiološkim podacima, dok su u najvećem broju 72% registrovani tumori umerenog stepena histološke diferentovanosti. (238)

Naš rad obrađuje grupu bolesnika sa voluminiznom bolešću loše prognoze no treba naglasiti da je stadijum bolesti ona deteminanta koja u momentu postavljanja dijagnoze malignog tumora najviše utiče na donošenje odluke o odgovarajućem lečenju te je u tom smislu stadijum značajno povezan sa kancer specifičnim preživljavanjem. Rezultati danske kohortne studije Landa i saradnika na 62000 žena sa ranim karcinomom dojke ukazali su na lošije preživljavanje bolesnica sa komorbiditetom u odnosu na one bez komorbidnih stanja. (239)

Slične rezultate dobio je i Patnaik analizirajući populaciju od 64000 starijih žena sa karcinomom dojke uz opažanje da su starije bolesnice sa stadijumom 1 i izraženim komorbiditetom imale sličnu stopu preživljavanja kao i bolesnice sa stadijumom 2 bez prisutnog komorbiditeta. (240) Imajuću u vidu činjenicu da podaci o tačnom uzroku smrti lečenih onkoloških bolesnika (sama tumorska bolest ili komorbidna stanja) u većini studija nedostaju, Mete Sogard sugerije da bi stadijum – specifična analiza mogla baciti više svetla na odnos komorbiditeta i preživljavanja ove populacije. (241)

Treba naglasiti da u samoj disertaciji tačni uzroci smrti nisu kao takvi analizirani. Dva najznačajnija rizikofaktora za nastanak planocelularnih karcinoma glave i vrata, zloupotreba duvana i alkohola mogu različitim mehanizmima oštetiti druge organe i organske sisteme što dovodi do visoke prevalence pridruženih komorbidnih stanja u bolesnika sa tumorima ORL regije. Rad Pičirila i Ane Vlahijotis na 1200 bolesnika sa karcinomima glave i vrata ispitivao je prevalencu komorbiditeta i njegov uticaj na terapiju i prognozu. Komorbiditet je meren pomoću Vašington komorbidnog indeksa za glavu i vrat (WUHCNI) koji predstavlja specifičan mada pojednostavljen instrument za ORL bolesnike sa izdvajanjem sedam patoloških stanja bitno povezanih sa preživljavanjem. Računanje komorbidnih skorova kao i ukupnog skora identično je računanju preko ACE-27 indeksa čiju jednostavniju varijantu WUHCNI i predstavlja. (242) U njihovom radu prevalira hipertenzija (28%) dok je kod nas ista zastupljena u 13% bolesnika, a na prvom mestu je alkoholizam (71%). Na drugom mestu su plućna oboljenja (13%) kao i kod nas gde su međutim zastupljena u višem procentu (36%). Prevalenca dijabetesa je slična i kod Pičirila iznosi 10%, dok je kod nas zastupljena u 14% ispitanika. Bitna je razlika u prevalenci angine pektoris koja nije prisutna u našoj seriji dok kod Pičirila ona iznosi 10%. Valjanog objašnjenja za ovu činjenicu nemamo imajući u vidu sve što je pretodno izneto. Činjenica koju bi trebalo prokomentarisati je izuzetno visok procenat bolesnika koji su aktivni ili bivši alkoholičari u našoj seriji (71%) te ovo patološko stanje dominira u prevalenci komorbiditeta što nije slučaj u drugim objavljenim radovima. Kako je konzumacija alkohola jedan od glavnih uzroka nastanka karcinoma glave i vrata, logično je kao takva veoma česta u ovoj populaciji pacijenata pa je i posebno izdvajanje ovog komorbidnog entiteta unutar samog ACE – 27 indeksa svakako razlog ovako visoke prevalencije u našem radu.

Sistematski prikaz radova posvećenih uticaju komorbiditeta na ishod lečenja i preživljavanje bolesnika sa planocelularnim karcinomima glave i vrata dat je u metaanalizi Šarlot Boje i saradnika koja je obuhvatila 10 studija sa 23000 obolelih i predstavlja najveću analiziranu seriju te vrste. (243) Ovaj sveobuhvatni prikaz navodi studiju Dateme i de Jonga na 1370 bolesnika sa karcinomima ORL regije gde je 26% imalo lokoregionalnu bolest sa komorbiditetom prisutnim u 36% ispitanika koji je procenjivan pomoću ACE-27 indeksa. (244) U našoj seriji svi bolesnici imali su lokoregionalnu uznapredovalu bolest pa se i viša prevalenca komorbiditeta (69%) može time objasniti. Blag komorbiditet (gr1) u njihovom radu bio je prisutan u 17% obolelih dok je isti kod nas zabeležen u 43% obolelih. Procenat prevalencije umerenog komorbiditeta manje se razlikuje i u njihovoj seriji iznosi 13.5%, a kod nas 20% dok je istovetan procenat izraženog komorbiditeta 6%. Među komorbidnim stanjima u Dateminj seriji dominirale su kardiovaskularne, respiratorne i gastrointestinalne bolesti dok je kod nas vodeći alkoholizam, a respiratorne i kardiovaskularne bolesti zazimaju drugo odnosno treće mesto. Datemin rad jasno je pokazao povezanost stepena komorbiditeta po ACE-27 indeksu sa ukupnim preživljavanjem pa je prisustvo izraženog komorbiditeta bilo ekvivalentno sa T4 tumorom ili N2 nodalnim statusom kao prognostički lošim kategorijama. Multivarijantnom regresionom analizom najznačajnija komorbidna stanja u prognostičkom smislu odnosila su se na kardiovaskularne i respiratorne bolesti kao i na zloupotrebu alkohola što u potpunosti korelira sa rezultatima iz disertacije.

Drugi važan rad iz pomenute metaanalize odnosi se na Pičirilovu studiju koja je na 1086 bolesnika sa karcinomima svih lokalizacija ORL regije ispitivala uticaj komorbiditeta na ukupno preživljavanje u šestogodišnjem periodu. (214) U ovoj populaciji u 586 bolesnika (54%) bio je utvrđen komorbidite što više od već pomenutih Dateminih rezultata i korelira sa prevalencom u našem radu. Kao i kod nas merni instrument za procenu komorbiditeta bio je ACE-27 indeks ali primenjeni terapijski modaliteti nisu u studiji eksplicitno navedeni. U 30% bolesnika utvrđen je blag komorbiditet, u 17% umeren, a u 7% izražen što je opet u odnosu na Datemine rezultate podudarnije sa našim. Kategorije sa umerenim i izraženim komorbiditetom pokazale su značajno lošije preživljavanje u odnosu na kategoriju bolesnika bez komorbiditeta (HR 1.92 odnosno HR 2.48) dok je u kategoriji blagog komorbiditeta zapažena granična ali ipak statistički

značajna razlika (HR 1.03) u pogledu preživljavanja. U Holovoj pak studiji na 600 bolesnika sa karcinomom hipofarinksa prevalenca komorbiditeta po ACE-27 indeksu najpribližnija je našoj (64%), a statistički značajna razlika u pogledu preživljavanja u odnosu na populaciju bez komorbiditeta bila je zapažena kako u pogledu ukupnog preživljavanja (HR 1.16) tako i u pogledu preživljavanja bez prisustva bolesti (HR 1.09). (245) U ranije komentarisanoj Pičirilovom radu (242) komorbiditet se pokazao kao važna varijabla pa su bolesnici sa umerenim komorbiditetom imali dva puta (HR 2.04), a oni sa izraženim komorbiditetom tri puta (HR 3.14) veći rizik od smrtnog rizika. U našoj seriji postoji statistički značajna razlika u preživljavanju između pacijenata bez komorbiditeta kao i onih sa bilo kojom kategorijom prisutnog komorbiditeta (zbirno $gr1+gr2+gr3$; $p=0.0089$). Poređenjem statističke značajnosti u preživljavanju između različitih kategorija prisutnog komorbiditeta u naših ispitanika nije prisutna razlika između pacijenata bez komorbiditeta i onih sa blagim komorbiditetom, a isto je i sa bolesnicima sa blagim komorbiditetom u odnosu na bolesnike sa zbirno uzetim umerenim i izraženim komorbiditetom. Jedina značajna razlika zapažena je između bolesnika bez komorbiditeta u odnosu na bolesnike sa zbirno uzetim umerenim i izraženim komorbiditetom koji posledično imaju lošije preživljavanje ($p=0.00474$).

U prospektivnoj studiji nemačkih autora koja je obuhvatila 169 bolesnika lečenih isključivo radioterapijom ili hemioradioterapijom u uslovima lokoregionalno proširene bolesti ispitan je uticaj performans statusa (PS) merenog ECOG skalom i komorbiditeta (prisutan/odsutan) na ukupno preživljavanje. Prisustvo komorbiditeta utvrđeno je u 55% obolelih, a gotovo polovina prisutnih komorbidnih stanja odnosila se na kardiovaskularne bolesti i dijabetes. (246) Rezultati ovog rada ukazali su da se kao nezavisni prognostički faktori ukupnog preživljavanja mogu smatrati životna dob, primljena zračna doza i primena radioterapije uz hemiopotencijaciju. Prisustvo komorbiditeta kao analizirane varijable nije bilo statistički značajno što se razlikuje od rezultata ranije navedenih autora (Pičirilo, Datema, Hol) ali i od naših rezultata, no treba naglasiti da su autori korektno sugerisali kako se bez kvantifikovanja komorbiditeta, a samo na osnovu prisustva odnosno odsustva istog ne mogu donositi valjani zaključci vezani za prognostički uticaj. Od značaja je i činjenica da su podaci o komorbiditetu u njihovom radu dobijeni anketiranjem samih bolesnika te se ne može isključiti faktor

disimulacije što je moglo imati uticaja na odustvo statističke značajnosti. U našoj disertaciji ovaj problem je metodološki izbegnut prospektivnim prikupljanjem i analizom podataka vezanih za komorbiditet od strane samog istraživača.

Da je retrospektivno prikupljanje podataka o komorbiditetu samo na osnovu različite dokumentacije potrebno izbeći ukoliko se žele pouzdani rezultati, pokazala je pilot studija Rodžersa koja je na seriji od 157 bolesnika sa karcinomima glave i vrata svih lokalizacija lečenih isključivo radioterapijom poredila prognostički značaj 3 različita indeksa (ACE-27 indeks, Čarlsonov indeks, WUNCHI indeks). (247) U ovom radu, ACE-27 indeks pokazao se senzitivnijim u odnosu na druga dva u pogledu identifikacije komorbidnih stanja i jedini je pokazao trend ka uticaju na preživljavanje. Druga dva indeksa nisu pokazala uticaj komorbiditeta na preživljavanje. U našem radu, kao što je pomenuto, jasno se vidi razlika u preživljavanju u funkciji prisutnog komorbiditeta što svakako ima veze sa skrupuloznim prospektivnim pristupom i analizom tako dobijenih podataka.

Iako je Rodžersova studija obukvatila manji broj bolesnika uz retrospektivnu obradu podataka, i znatno veće serije kao što je Pičirilova i Špicnagelova na 7000 bolesnika, nisu pokazale apsolutnu prednost određenih indeksa procene komorbiditeta u odnosu na druge. Rezultati njihovog rada koji je poredio dva opšta (Čarlsonov indeks i Klabunde indeks) i dva kancer specifična (WUNCHI i Indeks glave i vrata) komorbidna indeksa donekle su iznenađujući jer se u prognozi ukupnog preživljavanja ovi drugi nisu pokazali boljima u odnosu na opšte indekse. Autori ovo objašnjavaju širim obuhvatom patoloških stanja putem primene opštih ideksa u odnosu na relativno fokusirane specifične indekse što ukazuje na važnost različitih detalja u analizi ove vrste podataka. (248)

Značaj komorbiditeta u ORL onkologiji može se sagledati putem poređenja njegovog prognostičkog uticaja na ishod drugih malignih bolesti. U tom ogledu ilustrativna je Pičirilova prospektivna studija kohortna studija na 3378 bolesnika. (249) U analiziranoj populaciji 341 bolesnik (10%) imao je neki od karcinoma glave i vrata dok je karcinom pluća imalo 19.4%, dojke 14.3%, kolorektuma 9.1%, ginekoloških lokalizacija 14.3% i prostate 33% analiziranih bolesnika. Ciljevi ovog Pičirilovog rada gotovo su identični

našim, a za procenu komorbiditeta korišćen je modifikovan Kaplan – Fajnstajnov indeks koji se kao takav može smatrati prethodnikom ACE – 27 indeksa. Od 341 bolesnika, 188 (55%) je bilo bez komorbiditeta, a 45% sa komorbiditetom. U bolesnika sa karcinomom pluća komorbiditet (umeren i izražen) bio je prisutan u 40% obolelih i zauzima prvo mesto, a zatim slede bolesnici sa karcinomom kolorektuma (25%), glave i vrata (21%), dojke (16%), ginekoloških lokalizacija (16%) i prostate (12%). U našem radu procenat bolesnika sa umerenim i teškim komorbiditetom iznosi 26% što je u skladu sa navedenim podacima Pičirilove studije. Treba naglasiti da je u disertaciji broj pacijenata sa teškim komorbiditetom mali i iznosi 6 (6%) što se pokazalo bez statistički značajnog uticaja na ukupno preživljavanje, ali se to može objasniti malim brojem pacijenata koji pripadju ovoj kategoriji. Podaci iz navedenog Pičirilovog rada pokazuju da je uticaj komorbiditeta na dvogodišnje preživljavanje obolelih od karcinoma glave i vrata statistički značajan ($p < 0.01$). Bolesnici sa karcinomima glave i vrata imaju praktično isti rizik dvogodišnjeg mortaliteta kao i bolesnice sa karcinomima dojke i ginekoloških lokalizacija. Što se tiče relativnog prognostičkog uticaja komorbiditeta, on je najizraženiji kod karcinoma dojke i prostate dok je karcinom glave i vrata na trećem mestu.

Iako u disertaciji nisu eksplicitno analizirani i razdvojeni uzroci smrti vezani za sam tumor odnosno postojeća komorbidna stanja, ovo ima značaj u planiranju intenziteta specifičnog onkološkog lečenja. Studija Lorin Mel i saradnika na 479 bolesnika sa lokoregionalno uznapredovalim karcinomima glave i vrata lečenih dominantno hemioradioterapijom ustanovila je petogodišnju kumulativnu incidencu nekancerskog mortaliteta od 20%. Analizom pet faktora od kojih je jedan bio komorbiditet procenjen putem Čarlsonovog indeksa, formiran je riziko skor kompetitivnog mortaliteta u odnosu na kancer specifičan mortalitet. Petogodišnja kumulativna incidenca nekancerskog mortaliteta od 10.7% označavala je nizak rizik dok je incidenca analognog mortaliteta od 29% označavala visok rizik. U tom smislu bolesnici sa visokim rizikom nekancerskog mortaliteta imaju manju korist od intenzivnog tretmana pa je plan lečenja potrebno specifično prilagoditi obolelom, sa težištem na merama prevencije toksičnosti i odgovarajućem zbrinjavanju postojećih komorbidnih stanja. (250)

Bazirana na ideji i podacima ove studije je studija Kvona i saradnika koja je obuhvatila 600 bolesnika različitih lokalizacija tumora glave i vrata u stadijumima III i IV od kojih je 40% lečeno neoadjuvantnom terapijom u sklopu multimodalnog lečenja, dok je u 17% bolesnika dokumentovano jedno ili više komorbidnih stanja korišćenjem Čarlsonovog indeksa. Tokom srednjeg perioda praćenja od 54 meseca komorbiditet se pokazao kao varijabla od značaja za predikciju nekancerskog mortaliteta ($p=0.008$). Pod posebnim rizikom za nastanak nekancerskog mortaliteta bili su bolesnici sa respiratornim problemima koji su zahtevali hospitalni tretman. (251) Ova činjenica je od velikog značaja ako se ima u vidu prevalenca respiratornih oboljenja u seriji naših bolesnika ali i u serijama drugih istraživača. Tako je blagovremena detekcija respiratornih problema i njihovo adekvatno lečenje od značaja za redukciju nekancerskog mortaliteta u bolesnika sa karcinomima glave i vrata.

U zaključnim napomenama valja naglasiti da je postojeća TNM klasifikacija bila i još uvek jeste osnovni instrument prognostičke procene u ORL onkologiji ali sa glavnim ciljem predviđanja ukupnog preživljavanja (OS) a ne i drugih važnih ishoda kao što su lokalna/regionalna kontrola bolesti i preživljavanje vezano za bolest (eng. Disease specific survival). Međutim glavni nedostatak ove klasifikacije je njena rigidna struktura koja ne omogućava inkorporiranje drugih važnih prognostičkih činilaca. Komorbiditet o kome je bilo dosta reči jedan je od njih, ali se u poslednjoj deceniji procena terapijskog odgovora putem PET/CT-a takođe pokazala značajnom. Tako bi znanja o biološkim svojstvima same tumorske bolesti i ukupnom zdravstvenom statusu bolesnika vodila neophodnoj reviziji postojeće TNM klasifikacije karcinoma glave i vrata što bi uticalo na optimizaciju terapijskog plana i ishoda lečenja.

6. ZAKLJUČCI

- 1) U populaciji bolesnika sa lokoregionalno uznapredovalim planocelularnim karcinomima glave i vrata često je prisustvo komorbidnih stanja.
- 2) U pogledu prevalence komorbidnih stanja dominiraju alkoholizam, hronične plućne bolesti i kardiovaskularne bolesti.
- 3) Bolesnici bez komorbidnih stanja značajno duže su preživljavali u odnosu na bolesnike sa prisutnim komorbiditetom.
- 4) Bolesnici bez komorbiditeta imali su značajno duže preživljavanje u odnosu na zbirno uzete kategorije bolesnika sa umerenim i izraženim komorbiditetom.
- 5) ACE-27 komorbidni indeks pouzdan je instrument za procenu komorbiditeta i jednostavno se koristi u rutinskom kliničkom radu
- 6) Komorbiditet kao prognostička varijabla zadržava svoj značaj i u bolesnika sa uznapredovalim karcinomima glave i vrata.

7. LITERATURA

- 1) Hempel CG. Philosophy of natural science. Prentice Hall, Inc. Englewood Cliffs,N.J.1966.
- 2) Mladenović P. Verovatnoća i statistika. Matematički fakultet. Četvrto izdanje. Beograd, 2008.
- 3) Glare P, Christakis N. (Eds.) Prognosis in advanced cancer. Oxford University Press. First edition, 2008.
- 4) Fries JF, Erlich GE. (Eds.) Prognosis.Contemporary Outcomes of Disease. The Charles Press Publishers, 1981.
- 5) Christakis NA, Iwashyna TJ. The health impact of health care on families: A matched cohort study of hospice use by descendants and mortality outcomes in surviving, widowed spouses. Soc Sci Med 2003; 57(3):465-75.
- 6) Hippocrates. A book of prognostics. Digireads.com; 2004.
- 7) Magner LN. A history of medicine.New York, Marcel Dekker Inc.1992.
- 8) Gospodarowitz M, O'Sullivan B, Sobin LH. (Eds.) Prognostic factors in cancer.Wiley&Sons Inc.Third edition. 2006.
- 9) Wiesemann C. The significance of prognosis for a theory of medical practice. Theor Med Bioethics 1998; 19:253-61.
- 10) Mackillop WJ, Quirt CF. Measuring the accuracy of prognostic judgements in oncology. J Clin Epidemiol 1997; 50:21-9.
- 11) Quirt CF, Mackillop WJ. The accuracy of predictions of life expectancy in lung cancer. Clin Invest Med 1996; 19.
- 12) Quirt CF, Hall S, Dixon P. Measuring the accuracy of prognostic judgements in head and neck cancer.Clin Invest Med 1997; 20.
- 13) Schrijvers D. Prognostic factors. In Schmoll HJ, Van Veer L, Vermorken J, Schrijvers D. (Eds.) ESMO handbook of cancer diagnosis and treatment evaluation.Informa healthcare USA, Inc. First edition. 2009; 49-55.
- 14) Burke HB, Henson DE. Criteria for prognostic factors and for an enhanced prognostic system. Cancer 1993; 72:3131-35.
- 15) Schumacher M, Hollander N,Schwarzer G,Sauerbrei W. Prog-nostic factors studies. In Crowley J, Pauler Ankerst D. (Eds.) Handbook of statistics in clinical oncology. Chapman&Hall/CRC. Second edition.2006.289-333.

- 16) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016. 66(1):7-30.
- 17) Naghavi M. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015;1(4): 505–527
- 18) Hospitalni registar za rak. Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, 2010.
- 19) Haddad RI, Shin DM. Recent advanced in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1143-54
- 20) Choong N, Vokes E. Expanding role of the medical oncologist in the management of head and neck cancer. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:35-53.
- 21) O'Sullivan B, Rumble RB, Warde P. Members of the IMRT Indications Expert Panel. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012 Sep; 24(7):474-87
- 22) Grégoire V, Jeraj R., Aldo LJ, O'Sullivan B. Radiotherapy for head and neck tumours in 2012 and beyond: conformal, tailored, and adaptive? *Lancet Oncol.* 13 (2012): e292–e300
- 23) Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21:92-8.
- 24) Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A. et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck.* 2005 Oct; 27(10):843-50.
- 25) Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009; 92:4–14.
- 26) Schaefer SD, Middleton R, Reisch J, Frenkel EP. Cis-platinum induction chemotherapy in the multi-modality initial treatment of advanced stage IV carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 1983 Jun 15; 51(12):2168-74.
- 27) Sessa C, Gianni L, Garassino M, Van Halteren H. *Clinical pharmacology of anticancer agents.* ESMO Press. First edition 2012
- 28) Genden EM, Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, Fagan JJ, Suárez C, Langendijk JA, Lefebvre JL, Bradley PJ, Leemans CR, Chen AY, Jose J, Wolf GT. Recent changes in the treatment of patients with advanced laryngeal cancer. *Head Neck.* 2008; 30(1):103-10.

- 29) Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David JM, Serrano E, Daly-Schveitzer N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 1 Dec; 36(5):999-1004.
- 30) Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004 6; 350(19):1945-1952.
- 31) Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck.* 2005; 27(10):843-850.
- 32) Rischin D, Ferris LR, Thu Le Q. Overview of Advances in Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2015;33:1-2
- 33) Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003 ; 21(1):92-98.
- 34) Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1999 15; 91(24):2081-2086.
- 35) Olmi P, Crispino S, Fallai C, Torri V, Rossi F, Bolner A et al. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy--a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 1; 55(1):78-92.
- 36) Lo TC, Wiley AL Jr, Ansfield FJ, Brandenburg JH, Davis HL Jr, Gollin FF et al. Combined radiation therapy and 5-fluorouracil for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a randomized study. *AJR Am J Roentgenol.* 1976; 126(2):229-235.
- 37) Traynor AM, Richards GM, Hartig GK, Khuntia D, Cleary JF, Wiederholt PA, Bentzen SM, Harari PM. Comprehensive IMRT plus weekly cisplatin for advanced

- head and neck cancer: the University of Wisconsin experience. *Head Neck*. 2010; 32(5):599-606.
- 38) Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, Sumitsawan Y, Tharavichitkul E, Sukthomya V, Ford J. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer*. 2007; 43(9):1399-1406.
- 39) Homma A, Shirato H, Furuta Y, Nishioka T, Oridate N, Tsuchiya K et al. Randomized phase II trial of concomitant chemoradiotherapy using weekly carboplatin or daily low-dose cisplatin for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer J*. 2004; 10(5):326-32.
- 40) Tishler RB, Busse PM, Norris CM Jr, Rossi R, Poulin M, Thornhill L et al. An initial experience using concurrent paclitaxel and radiation in the treatment of head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 15; 43(5):1001-8.
- 41) Calais G, Bardet E, Sire C, Alfonsi M, Bourhis J, Rhein B et al. Radiotherapy with concomitant weekly docetaxel for Stages III/IV oropharynx carcinoma. Results of the 98-02 GORTEC Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 1; 58(1):161-166.
- 42) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006 9; 354(6):567-578.
- 43) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010; 11(1):21-28.
- 44) Corry J, Rischin D. Induction chemotherapy in head and neck cancer: closer to an answer? *Lancet Oncol*. 2011; 12(2):113-114.
- 45) Tarpley JL, Chretien PB, Alexander JC Jr, Hoye RC, Block JB, Ketcham AS. High dose methotrexate as a preoperative adjuvant in the treatment of epidermoid carcinoma of the head and neck. A feasibility study and clinical trial. *Am J Surg*. 1975; 130(4):481-486.
- 46) Pitman SW, Miller D, Weichselbaum R. Initial adjuvant therapy in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck employing weekly high dose methotrexate with leucovorin rescue. *Laryngoscope*. 1978; 88(4):632-638.

- 47) Schaefer SD, Middleton R, Reisch J, Frenkel EP. Cis-platinum induction chemotherapy in the multi-modality initial treatment of advanced stage IV carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 1983 15; 51(12):2168-2174.
- 48) Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A, Kinzie J, Crissman J, Kish JA, Cummings G, Al-Sarraf M. Correlation between response to cisplatinum-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer*. 1984 1; 54(5):811-814.
- 49) Jacobs C, Goffinet DR, Goffinet L, Kohler M, Fee WE. Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment advanced resectable head and neck cancer. A report from the Northern California Oncology Group. *Cancer*. 1987 15; 60(6):1178-1183.
- 50) Arlene A. Forastiere, M.D., Helmuth Goepfert, M.D., Moshe Maor, M.D., Thomas F. Pajak, Ph.D. et al. Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:2091-2098
- 51) Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, De Raucourt D, Rhein B, Wibault P et al; French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC). Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC). *Br J Cancer*. 2000; 83(12):1594-1598.
- 52) Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, Loreggian L, Gava A, Mione CA et al. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2004 17; 96(22):1714-1717.
- 53) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer*. *Lancet*. 2000 18; 355(9208):949-955.
- 54) Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009; 92(1):4-14.
- 55) Vokes EE, Kies M, Haraf DJ, Mick R, Moran WJ, Kozloff M et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer: impact on the natural history of the disease. *J Clin Oncol*. 1995; 13(4):876-883.

- 56) Hitt R, Paz-Ares L, Brandáriz A, Castellano D, Peña C, Millán JM, Calvo F et al. Induction chemotherapy with paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil for squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term results of a phase II trial. *Ann Oncol.* 2002; 13(10):1665-1673.
- 57) Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2005 1; 23(34):8636-8645.
- 58) Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkvist E, Gorbounova V et al; TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007 25; 357(17):1705-1715.
- 59) Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M et al. Lefebvre JL; EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007 25; 357(17):1695-1704.
- 60) Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J, Egan R, Huang CH et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2014 1; 32(25):2735-2743.
- 61) Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(3):257-264.
- 62) The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction Chemotherapy plus Radiation Compared with Surgery plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal Cancer. *N Engl J Med* 1991; 324:1685-1690
- 63) Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, Luboinski B, Collette L, Traissac L et al; EORTC Head and Neck Cancer Group. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol.* 2012; 23(10):2708-2714.

- 64) Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009 ; 101(7):498-506.
- 65) Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPLIN randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2013 1; 31(7):853-859.
- 66) Forastiere AA, Weber RS, Trotti A. Organ Preservation for Advanced Larynx Cancer: Issues and Outcomes. *J Clin Oncol.* 2015 10; 33(29):3262-3268.
- 67) Kish JA. Cisplatin and 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck. *Cancer.* 1984;53: 1819-1824
- 68) Hitt R, Jimeno A, Rodríguez-Pinilla M, Rodríguez-Peralto JL, Millán JM, López-Martín A et al. Phase II trial of cisplatin and capecitabine in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck, and correlative study of angiogenic factors. *Br J Cancer.* 2004 13; 91(12):2005-2011.
- 69) Glisson BS, Murphy BA, Frenette G, Khuri FR, Forastiere AA. Phase II Trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2002 15; 20(6):1593-1599.
- 70) Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology Group. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005 20; 23(15):3562-3567.
- 71) Moroni M, Giannetta L, Gelosa G, Secondino S, Chillura G, Colombo E, Siena S. Second-line chemotherapy with bleomycin, methotrexate, and vinorelbine (BMV) for patients with squamous cell carcinoma of the head, neck and esophagus (SCC-HN&E) pretreated with a cisplatin-containing regimen: a phase II study. *J Chemother.* 2003; 15(4):394-399.
- 72) Airoidi M, Cattell L, Marchionatti S, Recalenda V, Pedani F, Tagini V et al. Docetaxel and vinorelbine in recurrent head and neck cancer: pharmacokinetic and clinical results. *Am J Clin Oncol.* 2003; 26(4):378-381.

- 73) Jan B. Vermorcken, M.D., Ph.D., Ricard Mesia, M.D., Fernando Rivera, M.D., Ph.D., Eva Remenar, M.D., Andrzej Kawecki, M.D., Ph.D., Sylvie Rottey et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1116-1127.
- 74) Sacco AG, Cohen EE. Current Treatment Options for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33:3305-3313
- 75) Magnano M, De Stefani A, Lerda W, Usai A, Ragona R, Bussi M, Cortesina G. Prognostic factors of cervical lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma. *Tumori.* 1997;83(6):922-926.
- 76) M. Magnano, G. Bongioannini, W. Lerda, G. Canale, E. Tondolo, M. Bona, L. Viora, A. Gabini, P. Gabriele. Lymph node metastasis in head and neck squamous cells carcinoma: Multivariate analysis of prognostic variables. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* 1999, 18(1), 79-83.
- 77) Bundgaard T, Bentzen SM, Wildt J. Histopathologic, stereologic, epidemiologic, and clinical parameters in the prognostic evaluation of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck.* 1996; 18(2):142–152.
- 78) Del Valle-Zapico A, Fernández FF, Suárez AR, et al. Prognostic value of histopathologic parameters and DNA flow cytometry in squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. *Laryngoscope.* 1998; 108(2):269–272.
- 79) Moore C, Flynn MB, Greenberg RA. Evaluation of size in prognosis of oral cancer. *Cancer.* 1986; 58(1):158–162.
- 80) Moore C, Kuhns JG, Greenberg RA. Thickness as prognostic aid in upper aerodigestive tract cancer. *Arch Surg.* 1986; 121(12):1410–1414.
- 81) Asakage T, Yokose T, Mukai K, et al. Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. *Cancer.* 1998; 82(8):1443–1448.
- 82) Yuen AP, Lam KY, Wei WI. A comparison of the prognostic significance of tumor diameter, length, width, thickness, area, volume, and clinicopathological features of oral tongue carcinoma. *Am J Surg.* 2000; 180(2):139–143.
- 83) Clark JR, Naranjo N, Franklin JH, de Almeida J, Gullane PJ. Established prognostic variables in N0 oral carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 135(5):748–753.

- 84) Kane SV, Gupta M, Kakade AC, D' Cruz A. Depth of invasion is the most significant histological predictor of subclinical cervical lymph node metastasis in early squamous carcinomas of the oral cavity. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(7):795–803.
- 85) Mancuso AA, Mukherji SK, Schmalfuss I, Mendenhall W, Parsons J, Pameijer F, et al. Preradiotherapy computed tomography as a predictor of local control in supraglottic carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17(2):631–637.
- 86) Hermans R, Van den Bogaert W, Rijnders A, Baert AL. Value of computed tomography as outcome predictor of supraglottic squamous cell carcinoma treated by definitive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 44(4):755–765.
- 87) Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Hinerman RW, Mancuso AA. Parameters that predict local control after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2003; 25(7):535–542.
- 88) Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2006; 42(3):229–239.
- 89) Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 39(1):137–148.
- 90) Woolgar JA, Rogers S, West CR, Errington RD, Brown JS, Vaughan ED. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncol*. 1999; 35(3):257–265.
- 91) Bradford CR, Wolf GT, Fisher SG, McClatchey KD. Prognostic importance of surgical margins in advanced laryngeal squamous carcinoma. *Head Neck*. 1996; 18(1):11–16.
- 92) Scholl P, Byers RM, Batsakis JG, Wolf P, Santini H. Microscopic cut-through of cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue. Prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg*. 1986; 152(4):354–360.
- 93) Zelefsky MJ, Harrison LB, Fass DE, Armstrong JG, Shah JP, Strong EW. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: impact of therapy on patients with positive surgical margins [published erratum appears in *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 25(5):935]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 25(1):17–21.

- 94) Bernier J, Domenge C, Ozsahin M. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350(19):1945–1952.
- 95) Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004; 350(19):1937–1944.
- 96) Bernier J, Cooper JS, Pajak TF. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22,931) and RTOG (#9501). *Head Neck.* 2005; 27(10):843–850.
- 97) Janot F, Klijanienko J, Russo A, Mamet JP, de Braud F, El-Naggar AK, et al. Prognostic value of clinicopathological parameters in head and neck squamous cell carcinoma: a prospective analysis. *Br J Cancer.* 1996; 73(4):531–538.
- 98) Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998; 124(9):951–962.
- 99) Funk GF, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Trask DK, Hoffman HT. Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: a National Cancer Data Base report. *Head Neck.* 2002; 24(2):165-180.
- 100) Crissman JD, Liu WY, Gluckman JL, Cummings G. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer.* 1984; 54(12):2995–3001.
- 101) Anneroth G, Batsakis J, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. *Scand J Dent Res.* 1987; 95(3):229–249.
- 102) Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Stene T, Bang G, Dabelsteen E. New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broders' grading in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med.* 1989; 18(8):432–437.
- 103) Fortin A, Couture C, Doucet R, Albert M, Allard J, Tetu B. Does Histologic Grade Have a Role in the Management of Head and Neck Cancers? *Journal of Clinical Oncology* 19, no. 21 (Nov. 2001): 4107-4116
- 104) Woolgar JA. Carcinoma of the tongue: pathological considerations in management of the neck. *J R Soc Med.* 1996; 89(11):611–615.

- 105) Resnick JM, Uhlman D, Niehans GA. Cervical lymph node status and survival in laryngeal carcinoma: prognostic factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995;104(9 Pt 1):685–694.
- 106) Hinerman RW, Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Villaret DB. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity: 35-year experience. *Head Neck*. 2004; 26(11):984–994.
- 107) McLaughlin RB Jr, Montone KT, Wall SJ, Chalian AA, Weinstein GS, Roberts SA. Nerve cell adhesion molecule expression in squamous cell carcinoma of the head and neck: a predictor of propensity toward perineural spread. *Laryngoscope*. 1999; 109(5):821–826.
- 108) Vural E, Hutcheson J, Korourian S, Kechelava S, Hanna E. Correlation of neural cell adhesion molecules with perineural spread of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 122(5):717–720.
- 109) Myers JN, Elkins T, Roberts D. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 122(1):44–51.
- 110) Fagan JJ, Collins B, Barnes L. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 124(6):637–640.
- 111) Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinchi A, Bosq J. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg*. 1994; 168(5):494–498.
- 112) Johnson JT, Barnes EL, Myers EN, Schramm VL Jr, Borochoviz D, Sigler BA. The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. *Arch Otolaryngol*. 1981; 107(12):725–729.
- 113) Le Tourneau C, Velten M, Jung GM. Prognostic indicators for survival in head and neck squamous cell carcinomas: analysis of a series of 621 cases. *Head Neck*. 2005; 27(9):801–808.
- 114) Shingaki S, Suzuki I, Kobayashi T, Nakajima T. Predicting factors for distant metastases in head and neck carcinomas: an analysis of 103 patients with locoregional control. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996; 54(7):853–857.

- 115) Gavilán JI, Prim MP, De Diego JI, Hardisson D, Pozuelo A. Postoperative radiotherapy in patients with positive nodes after functional neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000; 109(9):844–848.
- 116) Oosterkamp S, de Jong JM, Van den Ende PL, Manni JJ, Dehing-Oberije C, Kremer B. Predictive value of lymph node metastases and extracapsular extension for the risk of distant metastases in laryngeal carcinoma. *Laryngoscope.* 2006; 116(11):2067–2070.
- 117) Barra S, Barzan L, Maione A, Cadelano A, Pin M, Franceschi S, et al. Blood transfusion and other prognostic variables in the survival of patients with cancer of the head and neck. *Laryngoscope.* 1994; 104(1 Pt 1):95–98.
- 118) Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/Intergroup Phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. In: *Multidisciplinary Head and Neck Cancer Symposium.* Phoenix, AZ: American Society of Radiation Oncology; 2011.
- 119) Carter RL, Bliss JM, Soo KC. Radical neck dissections for squamous carcinomas: pathological findings and their clinical implications with particular reference to transcapsular spread. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987; 13(6):825–832.
- 120) Kowalski LP, Franco EL, de Andrade Sobrinho J, Oliveira BV, Pontes PL. Prognostic factors in laryngeal cancer patients submitted to surgical treatment. *J Surg Oncol.* 1991; 48(2):87–95.
- 121) Brasilino de Carvalho M. Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck.* 1998; 20(1):16–21.
- 122) Setton J, Rao S, Lian M. Low-lying cervical metastases predict for distant metastasis in N2 oropharyngeal cancer patients treated with intensity modulated radiotherapy. In: *American Society of Radiation Oncology 53rd Annual Meeting.* Miami, FL: Elsevier; 2011.
- 123) de Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2000; 110(3 Pt 1):397–401.
- 124) Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20–44 years. *Cancer.* 2005; 103(9):1843–1849.

- 125) Verschuur HP, Irish JC, O'Sullivan B, Goh C, Gullane PJ, Pintilie M. A matched control study of treatment outcome in young patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 1999; 109(2 Pt 1):249–258.
- 126) Siegelmann-Danieli N, Hanlon A, Ridge JA, Padmore R, Fein DA, Langer CJ. Oral tongue cancer in patients less than 45 years old: institutional experience and comparison with older patients. *J Clin Oncol*. 1998; 16(2):745–753.
- 127) Lacy PD, Piccirillo JF, Merritt MG, Zequeira MR. Head and neck squamous cell carcinoma: better to be young. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 122(2):253–258.
- 128) Lajer CB, von Buchwald C. The role of human papillomavirus in head and neck cancer. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica. Scandinavica*. 2010; 118(6–7):510–519.
- 129) León X, Quer M, Agudelo D, López-Pousa A, De Juan M, Diez S, et al. Influence of age on laryngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998; 107(2):164–169.
- 130) Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2000; 110(4):593–602.
- 131) Bhattacharyya N. A matched survival analysis for squamous cell carcinoma of the head and neck in the elderly. *Laryngoscope*. 2003; 113(2):368–372.
- 132) Bataini JP, Asselain B, Jaulerry C, Brunin F, Bernier J, Pontvert D, et al. A multivariate primary tumour control analysis in 465 patients treated by radical radiotherapy for cancer of the tonsillar region: clinical and treatment parameters as prognostic factors. *Radiother Oncol*. 1989; 14(4):265–277.
- 133) Kowalski LP, Franco EL, de Andrade Sobrinho J, Oliveira BV, Pontes PL. Prognostic factors in laryngeal cancer patients submitted to surgical treatment. *J Surg Oncol*. 1991; 48(2):87–95.
- 134) Morse DE, Kerr AR. Disparities in oral and pharyngeal cancer incidence, mortality and survival among black and white Americans. *J Am Dent Assoc*. 2006; 137(2):203–212.
- 135) Gourin CG, Podolsky RH. Racial disparities in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2006; 116(7):1093–1106.
- 136) El-Naggar AK. Pathobiology of head and neck squamous tumorigenesis. *Curr. Cancer Drug Targets*. 2007. 7 , 606 – 612

- 137) Deleyiannis FW, Thomas DB, Vaughan TL, Davis S. Alcoholism: independent predictor of survival in patients with head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88(8):542–549.
- 138) Browman GP, Wong G, Hodson I, Sathya J, Russell R, McAlpine L, et al. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 1993; 328(3):159–163.
- 139) Day GL, Blot WJ, Shore RE. Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86(2):131–137.
- 140) Goodwin WJ Jr, Torres J. The value of the prognostic nutritional index in the management of patients with advanced carcinoma of the head and neck. *Head Neck Surg.* 1984; 6(5):932–937.
- 141) van Bokhorst-de van der Schueren MA, van Leeuwen PA, Sauerwein HP, Kuik DJ, Snow GB, Quak JJ. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck.* 1997; 19(5):419–425.
- 142) van Bokhorst-de van der Schuer, van Leeuwen PA, Kuik DJ, Klop WM, Sauerwein HP, Snow GB, Quak JJ. The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer.* 1999;86(3):519–527.
- 143) Rabinovitch R, Grant B, Berkey BA, Raben D, Ang KK, Fu KK, et al. Impact of nutrition support on treatment outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer treated with definitive radiotherapy: a secondary analysis of RTOG trial 90-03. *Head Neck.* 2006;28(4):287–296.
- 144) Reichel O, Panzer M, Wimmer C, Dühmke E, Kastenbauer E, Suckfüll M. Prognostic implications of hemoglobin levels before and after surgery as well as before and after radiochemotherapy for head and neck tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2003;260(5):248–253.
- 145) Schäfer U, Micke O, Müller SB, Schüller P, Willich N. Hemoglobin as an independent prognostic factor in the radiotherapy of head and neck tumors. *Strahlenther Onkol.* 2003;179(8):527–534.
- 146) Cho EI, Sasaki CT, Haffty BG. Prognostic significance of pretreatment hemoglobin for local control and overall survival in T1-T2N0 larynx cancer treated with external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(4):1135–1140.

- 147) Haugen H, Magnusson B, Svensson M. Preradiotherapy hemoglobin level but not microvessel density predicts locoregional control and survival in laryngeal cancer treated with primary radical radiotherapy. *Clin Cancer Res.* 2004;10(23):7941–7949.
- 148) Prosnitz RG, Yao B, Farrell CL, Clough R, Brizel DM. Pretreatment anemia is correlated with the reduced effectiveness of radiation and concurrent chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(4):1087–1095.
- 149) Winter SC, Shah KA, Campo L, Turley H, Leek R, Corbridge RJ, et al. Relation of erythropoietin and erythropoietin receptor expression to hypoxia and anemia in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2005;11(21):7614–7620.
- 150) Lai SY, Childs EE, Xi S, Coppelli FM, Gooding WE, Wells A, et al. Erythropoietin-mediated activation of JAK-STAT signaling contributes to cellular invasion in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogene.* 2005;24(27):4442–4449.
- 151) Henke M, Mattern D, Pepe M, Bézay C, Weissenberger C, Werner M, et al. Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? *J Clin Oncol.* 2006;24(29):4708–4713.
- 152) Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Annals of Family Medicine* 2009; 7(4): 357- 363.
- 153) Feinstein, A. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Disease* "A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk." *Journal of the American Statistical Association* 1970; 94(446): 496-509.
- 154) Lee L, Cheung WY, Atkinson E, Krzyzanowska MK. Impact of comorbidity on chemotherapy use and outcomes in solid tumors: a systematic review. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(1): 106-117.
- 155) Parekh, A. K. and Barton MB. The challenge of multiple comorbidity for the US health care system. *JAMA* 2010; 303(13): 1303-1304.
- 156) Safford, M. M., Allison JJ. Patient complexity: more than comorbidity. the vector model of complexity. *Journal of General Internal Medicine* 22 Suppl 3: 2007; 382-390.
- 157) Salisbury, C. Multimorbidity: redesigning health care for people who use it. *Lancet* 2012; 380(9836): 7-9.

- 158) Tinetti ME, Fried TR, Boyd CM. Designing health care for the most common chronic condition-multimorbidity.[Erratum appears in JAMA. 2012 Jul 18;308(3):238]. JAMA 2012; 307(23): 2493-2494.
- 159) Kaplan, M. H. and A. R. Feinstein. The importance of classifying initial co- morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. Journal of Chronic Diseases 1974; 27(7-8): 387-404.
- 160) Du XL, Fox EE, Lai D. Competing causes of death for women with breast cancer and change over time from 1975 to 2003. American Journal of Clinical Oncology 2008; 31(2): 105-116.
- 161) Driver, J. A., Yung R. Chronic disease in men with newly diagnosed cancer: a nested case-control study. American Journal of Epidemiology 2010; 172(3): 299-308.
- 162) Chang, H.-Y. and J. P. Weiner. An in-depth assessment of a diagnosis-based risk adjustment model based on national health insurance claims: the application of the Johns Hopkins Adjusted Clinical Group case-mix system in Taiwan. BMC Medicine 2010; 8: 7.
- 163) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method for classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. Journal of Chronic Diseases 1987; 40: 373-383.
- 164) Chen RC, Royce TJ, Extermann M, Reeve BB. Impact of age and comorbidity on treatment and outcomes in elderly cancer patients. Seminars in Radiation Oncology 2012; 22(4): 265- 271.
- 165) Yancik, R., . Ershler W. Report of the national institute on aging task force on comorbidity. Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences & Medical Sciences 2007; 62(3): 275-280.
- 166) Karlamangla A, Tinetti M, Guralnik J, Studenski S, Wetle T, Reuben D. Comorbidity in older adults: nosology of impairment, diseases, and conditions. Journals of Gerontology Series A- Biological Sciences & Medical Sciences 2007; 62(3): 296-300.
- 167) Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences & Medical Sciences 2004; 59(3): 255-263.

- 168) van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998; 51(5): 367-375.
- 169) Barnett, K., S. Mercer W. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380(9836): 37-43.
- 170) Smith, S. M., Soubhi H. Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings. *BMJ* 2012; 345: e5205.
- 171) Haggerty, J. L. Ordering the chaos for patients with multimorbidity. *BMJ* 2012; 345: e5915.
- 172) Mandelblatt JS, Bierman AS, Gold K, Zhang Y, Ng JH, Maserejan N, et al. Constructs of burden of illness in older patients with breast cancer: a comparison of measurement methods.[Erratum appears in *Health Serv Res.* 2007 Oct;42(5):2088 Note: Maserejan, N [corrected to Maserejian, N]]. *Health Services Research* 2001; 36(6 Pt 1): 1085-1107.
- 173) Schrag, D. Enhancing cancer registry data to promote rational health system design. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100(6): 378-379.
- 174) Wedding U, Roehrig B, Klippstein A, Steiner P, Schaeffer T, Pientka L, et al. Comorbidity in patients with cancer: prevalence and severity measured by cumulative illness rating scale. *Critical Reviews in Oncology-Hematology* 2007; 61(3): 269-276.
- 175) World Health Organization. *Towards a Common Language of Functioning, Disability, and Health (ICF)*. Geneva, World Health Organization. 2002
- 176) Seeman TE, Singer BH, Rowe JW, Horwitz RI, McEwen BS. Price of adaptation--allostatic load and its health consequences. *MacArthur studies of successful aging*. [Erratum appears in *Arch Intern Med* 1999 Jun 14;159(11):1176]. *Archives of Internal Medicine* 1997; 157(19): 2259-2268.
- 177) Gruenewald TL, Seeman TE, Karlamangla AS, Sarkisian CA. Allostatic load and frailty in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2009; 57(9): 1525-1531.
- 178) Schaink, A., K. Kuluski. A scoping review and thematic classification of patient complexity: offering a unifying framework. *Journal of Comorbidity* 2012; 2: 1-9.

- 179) Adami, H. O., Hunter D. Textbook of Cancer Epidemiology. New York, Oxford University Press. 2008
- 180) Chen YJ, Chang YT, Wang CB, Wu CY. The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis & Rheumatism* 2011; 63(2): 352- 358.
- 181) Bartosch-Harlid, A. and R. Andersson. Diabetes mellitus in pancreatic cancer and the need for diagnosis of asymptomatic disease. *Pancreatology* 2010; 10(4): 423-428.
- 182) Tabarés-Seisdedos R, Dumont N, Baudot A, Valderas JM, Climent J, Valencia A, et al. No paradox, no progress: inverse cancer comorbidity in people with other complex diseases. *Lancet Oncology* 2011; 12(6): 604-608.
- 183) Wu CY, Hu HY, Pu CY, Huang N, Shen HC, Li CP, et al. Pulmonary tuberculosis increases the risk of lung cancer: a population-based cohort study. *Cancer* 2011; 117(3): 618-624.
- 184) Extermann, M. Interaction between comorbidity and cancer. *Cancer Control* 2007; 14(1): 13-22.
- 185) Din FV, Theodoratou E, Farrington SM, Tenesa A, Barnetson RA, Cetnarskyj R, et al. Effect of aspirin and NSAIDs on risk and survival from colorectal cancer. *Gut* 2010; 59(12): 1670-1679.
- 186) Roe CM, Fitzpatrick AL, Xiong C, Sieh W, Kuller L, Miller JP, et al. Cancer linked to Alzheimer disease but not vascular dementia. *Neurology* 2010; 74(2): 106-112.
- 187) Iversen LH, Nørgaard M, Jacobsen J, Laurberg S, Sørensen HT. The impact of comorbidity on survival of Danish colorectal cancer patients from 1995 to 2006--a population-based cohort study. *Diseases of the Colon & Rectum* 2009; 52(1): 71-78.
- 188) Sarfati, D., S. Hill, Blakey T. The effect of comorbidity on the use of adjuvant chemotherapy and survival from colon cancer: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2009; 9: 116.
- 189) Patnaik, J. L., T. Byers. The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2011; 103(14): 1101-1111.
- 190) Putt M, Long JA, Montagnet C, Silber JH, Chang VW, Kaijun Liao, et al. Racial differences in the impact of comorbidities on survival among elderly men with prostate cancer. *Medical Care Research & Review* 2009; 66(4): 409-435.

- 191) Piccirillo JF, Vlahiotis A, Barrett LB, Flood KL, Spitznagel EL, Steyerberg EW. The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum. *Critical Reviews in Oncology and Hematology* 2008; 67(2): 124-132.
- 192) Fleming ST, Pursley HG, Newman B, Pavlov D, Chen K. Comorbidity as a predictor of stage of illness for patients with breast cancer. *Medical Care* 2005; 43(2): 132-140.
- 193) Leach CR, Klabunde CN, Alfano CM, Smith JL, Rowland JH. Physician over-recommendation of mammography for terminally ill women. *Cancer* 2012; 118(1): 27-37.
- 194) Janssen-Heijnen ML, Houterman S, Lemmens VE, Louwman MW, Maas HA, Coebergh JW. Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: a population-based approach. *Critical Reviews in Oncology-Hematology* 2005; 55(3): 231-240.
- 195) Gross CP, McAvay GJ, Guo Z, Tinetti ME. The impact of chronic illnesses on the use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Cancer* 2007; 109(12): 2410- 2419.
- 196) Kutner JS, Vu KO, Prindiville SA, Byers TE. Patient age and cancer treatment decisions. Patient and physician views. *Cancer Practice* 2000; 8(3): 114-119.
- 197) Sarfati D, Tan L, Blakely T, Pearce N. Comorbidity among patients with colon cancer. *NZ Med J* 2011; 124(1338): 76-88.
- 198) Jeon JY, Jeong DH, Park MG, Lee JW, Chu SH, Park JH, et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21(3): 433-440.
- 199) Grønberg BH, Sundstrøm S, Kaasa S, Bremnes RM, Fløtten O, Amundsen T, et al. Influence of comorbidity on survival, toxicity and health-related quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving platinum-doublet chemotherapy. *European Journal of Cancer* 2010; 46(12): 2225-2234.
- 200) Hall WH, Jani AB, Ryu JK, Narayan S, Vijayakumar S. The impact of age and comorbidity on survival outcomes and treatment patterns in prostate cancer. *Prostate Cancer & Prostatic Diseases* 2005; 8(1): 22-30.
- 201) Rieker RJ, Hammer E, Eisele R, Schmid E, Högel J. The impact of comorbidity on the overall survival and the cause of death in patients after colorectal cancer resection. *Langenbecks Archives of Surgery* 2002; 387(2): 72-76.

- 202) Albertsen, P. C., D. F. Moore. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(10): 1335- 1341.
- 203) Castro MA, Dedivitis RA, Ribeiro KC. Comorbidity measurement in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *ORL; Journal of Oto-Rhino-Laryngology & its Related Specialties* 2007; 69(3): 146-152.
- 204) Yung, K. C. and J. F. Piccirillo. The incidence and impact of comorbidity diagnosed after the onset of head and neck cancer. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 2008; 134(10): 1045-1049.
- 205) Extermann, M. Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Critical Reviews in Oncology-Hematology* 2000; 35(3): 181-200.
- 206) Boulos DL, Groome PA, Brundage MD, Siemens DR, Mackillop WJ, Heaton JP, et al. Predictive validity of five comorbidity indices in prostate carcinoma patients treated with curative intent. *Cancer* 2006; 106(8): 1804- 1814.
- 208) Kendal, W. S. Dying with cancer: the influence of age, comorbidity, and cancer site. *Cancer* 2008; 112(6): 1354-1362.
- 209) Sarfati D, Tan L, Blakely T, Pearce N. Comorbidity among patients with colon cancer in New Zealand. *New Zealand Medical Journal* 2011; 124(1338): 76-88.
- 210) Brewer N, Borman B, Sarfati D, Jeffreys M, Fleming ST, Cheng S, et al. Does comorbidity explain the ethnic inequalities in cervical cancer survival in New Zealand? A retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2011; 11: 132.
- 211) Mukherjee B, Ou HT, Wang F, Erickson SR. A new comorbidity index: the health-related quality of life comorbidity index. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 64: 309-319.
- 212) McDaid O, Hanly MJ, Richardson K, Kee F, Kenny RA, Savva GM. The effect of multiple chronic conditions on self- rated health, disability and quality of life among the older populations of Northern Ireland and the Republic of Ireland: a comparison of two nationally representative cross-sectional surveys. *BMJ*, 2013.
- 213) Schaink, A., K. Kuluski. A scoping review and thematic classification of patient complexity: offering a unifying framework. *Journal of Comorbidity* 2012; 2: 1-9.
- 214) Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA*. 2004; 291(20):2441–2447.

- 215) Reid BC, Alberg AJ, Klassen AC, Samet JM, Rozier RG, Garcia I, et al. Comorbidity and survival of elderly head and neck carcinoma patients. *Cancer*. 2001; 92(8):2109–2116.
- 216) Piccirillo JF, Wells CK, Sasaki CT. New clinical severity staging system for cancer of the larynx. Five-year survival rates. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994; 103(2):83–92.
- 217) Pugliano FA, Piccirillo JF, Zequeira MR, Emami B, Perez CA, Simpson JR, et al. Clinical-severity staging system for oropharyngeal cancer: five-year survival rates. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997; 123(10):1118–1124.
- 218) Ribeiro KC, Kowalski LP, Latorre MR. Impact of comorbidity, symptoms, and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 126(9):1079–1085.
- 219) Pugliano FA, Piccirillo JF, Zequeira MR, Fredrickson JM, Perez CA, Simpson JR. Clinical-severity staging system for oral cavity cancer: five-year survival rates. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 120(1):38–45.
- 220) Piccirillo, J. F., Feinstein A.R. Clinical symptoms and comorbidity: significance for the prognostic classification of cancer. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1996; 77(5):834-842.
- 221) Johnston, A., J. F. Piccirillo. Validation of a comorbidity education program. *Journal of Registry Management* 2001; 28: 125-131.
- 222) Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004; 291(20): 2441-2447.
- 223) Paleri, V. and R. G. Wight. Applicability of the adult comorbidity evaluation - 27 and the Charlson indexes to assess comorbidity by notes extraction in a cohort of United Kingdom patients with head and neck cancer: a retrospective study. *Journal of Laryngology & Otology* 2002; 116(3): 200-205.
- 224) Piccirillo, J. F., I. Costas. The measurement of comorbidity by cancer registries. *Journal of Registry Management* 2003; 30(1): 8-14.
- 225) Piccirillo, J. F. and A. Vlahiotis. Comorbidity in patients with cancer of the head and neck: prevalence and impact on treatment and prognosis. *Current Oncology Reports* 2006; 8(2): 123-129.
- 226) Megwalu II, Vlahiotis A, Radwan M, Piccirillo JF, Kibel AS. Prognostic impact of comorbidity in patients with bladder cancer. *European Urology* 2008; 53(3): 581-589.

- 227) Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16(4): 1582- 1587.
- 228) Chiesa F, Mauri S, Tradati N, Calabrese L, Giugliano G, Ansarin M. et al. Surfing prognostic factors in head and neck cancer at the Millennium. *Oral Oncology* 35 1999; 590-596
- 229) Baatenburg de Jong RJ, Hermans J, Molenaar J, Briaire JJ, le Cessie S. Prediction of survival in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2001; 23(9):718-24.
- 230) Hall SF, Rochon PA, Streiner DL, Paszat LF, Groome PA, Rohland SL. Measuring comorbidity in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2002; 112(11):1988-96.
- 231) Geraci JM, Escalante CP, Freeman JL, Goodwin JS. Comorbid disease and cancer: the need for more relevant conceptual models in health services research. *J Clin Oncol*. 2005; 23(30):7399-7404.
- 232) Margaret A. O’Grady, Elyse Slater, Elin R. Sigurdson, Neal J. Meropol, Alan Weinstein, Charles J. Lusch et al. Assessing Compliance with National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Elderly Patients with Stage III Colon Cancer: The Fox Chase Cancer Center Partners’ Initiative. *Clin Colorectal Cancer*. 2011; 10(2): 113–116.
- 233) Vinod SK, Sidhom MA, Gabriel GS, Lee MT, Delaney GP. Why do some lung cancer patients receive no anticancer treatment? *J Thorac Oncol*. 2010; 5(7):1025-32.
- 234) Lamb BW, Sevdalis N, Arora S, Pinto A, Vincent C, Green JS. Teamwork and team decision-making at multidisciplinary cancer conferences: barriers, facilitators, and opportunities for improvement. *World J Surg*. 2011; 35(9):1970-6.
- 235) Devitt B, Philip J, McLachlan SA. Team dynamics, decision making, and attitudes toward multidisciplinary cancer meetings: health professionals' perspectives. *J Oncol Pract*. 2010; 6(6):e17-20.
- 236) Stairmand J, Signal L, Sarfati D, Jackson C, Batten L, Holdaway M. Consideration of comorbidity in treatment decision making in multidisciplinary cancer team meetings: a systematic review. *Ann Oncol*. 2015; 26(7):1325-32.

- 237) Lee L, Cheung WY, Atkinson E, Krzyzanowska MK. Impact of comorbidity on chemotherapy use and outcomes in solid tumors: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2011;29(1):106-17
- 238) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(1):7-30.
- 239) Land LH, Dalton SO, Jensen MB, Ewertz M. Impact of comorbidity on mortality: a cohort study of 62,591 Danish women diagnosed with early breast cancer, 1990-2008. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Feb; 131(3):1013-20.
- 240) Patnaik JL, Byers T, Diguseppi C, Denberg TD, Dabelea D. The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(14):1101-11.
- 241) Sogaard M, Thomsen RW, Skovgaard KB, Sorensen HT, Norgaard M. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clin Epidemiol.* 2013; 5(Suppl 1): 3–29.
- 242) Piccirillo JF, Vlahiotis A. Comorbidity in Patients with Cancer of the Head and Neck: Prevalence and Impact on Treatment and Prognosis. *Current Oncology Reports* 2006,8:123 –129
- 243) Bøje CR. Impact of comorbidity on treatment outcome in head and neck squamous cell carcinoma - a systematic review. *Radiother Oncol.* 2014; 110(1):81-90.
- 244) Datema FR, Ferrier MB, van der Schroeff MP, Baatenburg de Jong RJ. Impact of comorbidity on short-term mortality and overall survival of head and neck cancer patients. *Head&Neck.* 2010; 32(6):728-36.
- 245) Hall SF, Groome PA, Irish J, O'Sullivan B. Towards further understanding of prognostic factors for head and neck cancer patients: the example of hypopharyngeal cancer. *Laryngoscope.* 2009; 119(4):696-702.
- 246) Sadat F, Wienke A, Dunst J, Kuhnt T. Survival of patients with head and neck cancer. Impact of physical status and comorbidities. *Strahlenther Onkol.* 2012; 188(1):62-70.
- 247) Rogers SN, Aziz A, Lowe D, David JH. Feasibility study of the retrospective use of the Adult Comorbidity Evaluation index (ACE-27) in patients with cancer of the head and neck who had radiotherapy. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 44 (2006) 283–288

- 248) Piccirillo JF, Spitznagel EL Jr, Vermani N, Costas I, Schnitzler M. Comparison of comorbidity indices for patients with head and neck cancer. *Med Care*. 2004; 42(5):482-6.
- 249) Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2000; 110(4):593-602.
- 250) Loren KM, James JD, Joseph KS, Ezra EWC, Blase N, Virag D et al. Predictors of competing mortality in advanced head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2010; 28(1),15-20
- 251) Kwon M, Roh JL, Song J, Lee SW, Kim SB, Choi SH et al. Noncancer health events as a leading cause of competing mortality in advanced head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2014; 25(6):1208-14.

BIOGRAFIJA

Prim mr sci med. Miroslav Kreačić

Rođen u Beogradu, 30. juna 1961. god.

Osnovnu školu i gimnaziju prirodno-matematičkog smera završio je u Beogradu.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao 1981/82. Šk. Godine, a diplomirao 19.03.1987. na Medicinskom fakultetu u Beogradu sa prosečnom ocenom u toku studija 9.50.

Obavezan lekarski staž obavio u period 1987-88. godine, a stručni ispit za doktora medicine položio 25.05.1988. god.

18.10.1988. god. zaposlio se na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije kao klinički lekar u Službi interne medicine, a u periodu od 1990-94. godine bio **na specijalizaciji iz interne medicine koju završava 21.9.1994.god. sa odlikom.**

Užu specijalizaciju iz gerontologije završava 2014. Godine odbranom rada iz gerijatrijske onkologije na temu: Podnošljivost hemioterapije na bazi platinskih analoga u starijih bolesnika sa odmaklim, nemikrocelularnim karcinomima pluća pod **mentorskim rukovodstvom prof. dr Dragoslava P. Miloševića.**

Zvanje primarijusa dobio 2016. Godine, a trenutno je na dužnosti Načelnika odeljenja Na Klinici za medikalnu onkologiju, IORS-a.

Magistarsku tezu pod nazivom "Uporedna analiza radionuklidnih renalnih klirensa u bolesnika lečenih visokim dozama cis platine" odbranio 1997. god. **pod mentorskim rukovodstvom prof. dr Rubena Hana.**

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu 2007.god. odobrena mu je izrada doktorske disertacije pod nazivom **Prognostički značaj komorbiditeta kod bolesnika sa lokoregionalno uznapredovalim, inoperabilnim planocelularnim karcinomima glave i vrata** čiji je mentor **Prof.dr. Željko Petrović**

Autor je i koautor u 10 monografija i 80 stručnih i naučnih radova publikovanih u celosti ili u vidu apstrakata i saopštenja u domaćim i inostranim časopisima.

Za koautorstvo u monografiji Karcinom larinksa dobio Nagradu grada Beograda za 2018.godinu.

Učestvovao je u 3 međunarodna naučna projekta kao i u projektu Ministarstva zdravlja Republike Srbije.

2006. godine koristio je jednomesečnu stipendiju francuske vlade vezanu za gerijatrijsku onkologiju u centru Leon Berar u Lionu, Francuska.

Predavač je na više domaćih i stranih skupova iz oblasti onkologije i gerijatrije i rukovodilac Programa razvoja gerijatrijske onkologije na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije.

Član je Udruženja medikalnih onkologa Srbije, Evropskog udruženja medikalnih onkologa i Međunarodnog udruženja gerijatrijskih onkologa.

Prilog 1.

IZJAVA O AUTORSTVU

Potpisani-a Miroslav V. Kreačić

broj upisa _____

Izjavljujem

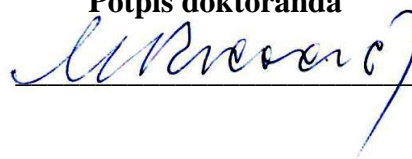
da je doktorska disertacija pod naslovom

„PROGNOSTIČKI ZNAČAJ KOMORBIDITETA U BOLESNIKA SA LOKOREGIONALNO UZNAPREDOVALIM, INOPERABILNIM PLANOCELULARNIM KARCINOMIMA GLAVE I VRATA“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 25.06.2018.

Potpis doktoranda



Prilog 2.

**IZJAVA O ISTOVETNOSTI ŠTAMPANE I ELEKTRONSKE VERZIJE
DOKTORSKOG RADA**

Ime i prezime autora Miroslav V. Kreačić

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada „**PROGNOSTIČKI ZNAČAJ KOMORBIDITETA U BOLESNIKA
SA LOKOREGIONALNO UZNAPREDOVALIM, INOPERABILNIM
PLANOCELULARNIM KARCINOMIMA GLAVE I VRATA**“

Mentor Prof. Dr Željko Petrović

Potpisani _____

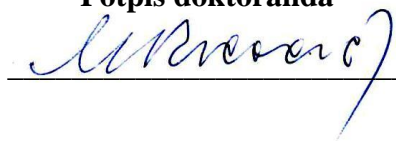
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 25.06.2018.

Potpis doktoranda



Prilog 3.

IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„PROGNOSTIČKI ZNAČAJ KOMORBIDITETA U BOLESNIKA SA LOKOREGIONALNO UZNAPREDOVALIM, INOPERABILNIM PLANOCELULARNIM KARCINOMIMA GLAVE I VRATA“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

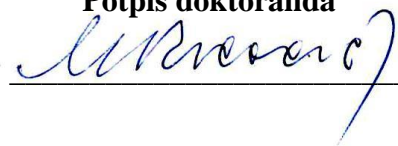
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu, 25.06.2018.

Potpis doktoranda



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.