

Strokovni prispevek/Professional article

VPLIV SPREMLJAJOČIH BOLEZNI IN ŠKODLJIVIH RAZVAD NA USPEH ZDRAVLJENJA BOLNIKOV Z RAKOM GRLA

IMPACT OF COMORBIDITY AND HARMFUL HABITS ON TREATMENT SUCCESS IN PATIENTS WITH LARYNGEAL CANCER

Peter Pukl, Irena Hočevar-Boltežar, Lojze Šmid

Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Klinični center, Zaloška 2, 1525 Ljubljana

Izvleček

- Izhodišča** *Na preživetje bolnikov z rakom glave in vratu vplivajo poleg razširjenosti tumorja tudi spremljajoče bolezni. Namen raziskave je bil ugotoviti vpliv spremljajočih bolezni (bolezni dihal, obtočil, prebavil, živčevja in sistemskih bolezni) in škodljivih razvad (kajenje, čezmerno uživanje alkohola) na uspešnost zdravljenja raka grla.*
- Metode** *V retrospektivno raziskavo je bilo zajetih 89 bolnikov (92 % moških) s ploščatoceličnim karcinomom grla, ki so bili kirurško zdravljeni na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo med 1. 1. 1996 in 31. 12. 1998, večina bolnikov pa tudi z obsevanjem in kemoterapijo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Podatke smo povzeli iz medicinske dokumentacije, podatkov Registra raka Slovenije ter podatkov Inštituta za varovanje zdravja Slovenije.*
- Rezultati** *Povprečna starost bolnikov je bila 59,3 leta. Nekadilcev je bilo le 4 %. Triintrideset odstotkov bolnikov je čezmerno uživalo alkoholne pijače. Eno ali več spremljajočih bolezni je imelo 84 % bolnikov, in sicer 54 % pljučne bolezni, 39 % srčno-žilne bolezni, 26 % sistemske bolezni, 25 % bolezni prebavil in 3 % nevrološke bolezni. Ugotovili smo, da je manj bolnikov z napredovalimi tumorji ($p = 0,002 \chi^2$), bolnikov z ugotovljenimi zasevki v bezgavkah ($p = 0,000 \chi^2$) in starejših od 50 let ($p = 0,042 \chi^2$) preživel pet let po koncu zdravljenja. Rezultati so pokazali pomemben vpliv čezmernega uživanja alkoholnih pijač na število bolnikov, ki so preživel 5 let ($p = 0,014 \chi^2$), medtem ko kajenje ni imelo značilnega vpliva. Med bolniki, ki so čezmerno uživali alkohol, so se značilno pogosteje pojavljale tudi spremljajoče bolezni ($p = 0,046 \chi^2$), prav tako tudi med bolniki, starejšimi od 50 let ($p = 0,018 \chi^2$). Prav tako je pet let ali več preživel več bolnikov z boljšo oceno zdravstvenega stanja, napravljeno pred kirurškim posegom v splošni anesteziji ($p = 0,014$ [Fisher exact]).*
- Zaključki** *Bolniki z rakom grla imajo zelo pogosto spremljajoče bolezni, kar je lahko tudi posledica njihovih škodljivih razvad. Ugotovili smo, da je 5 let ali več preživel manj bolnikov z napredovalim stadijem raka, višjo starostjo, slabšo anesteziološko oceno zdravstvenega stanja pred kirurškim posegom ter takih, ki so čezmerno uživali alkoholne pijače. Neposrednega vpliva spremljajočih bolezni na preživetje nismo ugotovili, pač pa posrednega, saj so se spremljajoče bolezni značilno pogosteje pojavljale pri bolnikih, starejših od 50 let, in pri bolnikih, ki so čezmerno uživali alkoholne pijače, vplivale pa so tudi na anesteziološko oceno bolnikovega zdravstvenega stanja.*
- Ključne besede** *spremljajoče bolezni; rak grla; ploščatocelični karcinom; preživetje; čezmerno uživanje alkohola; kajenje*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Peter Pukl, dr. med., Mivka 16, 1000 Ljubljana

Abstract

- Background** *Survival of the patients with head and neck cancer is affected by the tumor stage and also by comorbidity. The aim of the study was to evaluate the impact of comorbidity (respiratory, cardiovascular, gastrointestinal, neurological and systemic diseases) and harmful habits on treatment results of laryngeal cancer.*
- Methods** *Eighty-nine patients with squamous cell carcinoma of the larynx (92 % men) who had been surgically treated at the University Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery in Ljubljana between January 1, 1996 and December 31, 1998 have been included into the retrospective study. Most of the patients were treated with radiotherapy or chemotherapy for the same cancer at the Institute of Oncology in Ljubljana. The medical data were obtained from medical hospital records, the data of Slovene Registry of Cancer and the Slovene Institute for Health Care.*
- Results** *The mean age of the patients was 59.5 years. There were only 4 % of non-smokers in the studied population. In 33 % of patients excessive consumption of alcohol was documented. In 84 % of all patients at least one comorbidity was detected. Fifty-four percent of them had pulmonary, 39 % cardiovascular, 26 % systemic, 25 % gastrointestinal, and 3 % neurological diseases. Significantly shorter 5-year survival was found in patients with an advanced tumour ($p = 0.002 \chi^2$), neck metastases ($p = 0.000 \chi^2$), and advanced age ($0.042 \chi^2$). The results of the study presented a significant impact of alcohol consumption on survival of our patients ($p = 0.014 \chi^2$). The comorbidity was detected more often in patients with excessive alcohol consumption ($p = 0.046 \chi^2$) and in older patients ($0.018 \chi^2$). The anaesthesiologist's assessment of the patients' health status also influenced their 5-year survival ($p = 0.014$ [Fisher exact]).*
- Conclusions** *Comorbidity, which can be a result of harmful habits, is very often found in laryngeal cancer patients. A significantly shorter survival was connected with advanced tumour stage, advanced age, worse anaesthesiologist's assessment before surgery and excessive alcohol consumption. No significant direct impact of comorbidity on survival was detected. The influence of comorbidity on the patients' survival could be indirect because more comorbidities were found in older patients and in those with excessive alcohol intake. The comorbidity also influenced the anaesthesiologist's assessment of the patients' health status.*
- Key words** *comorbidity; laryngeal cancer; squamous cell carcinoma; survival rate; excessive alcohol intake; smoking*

Uvod

Rak glave in vratu je pri moških med najpogostejšimi rakavimi boleznimi.¹ Rak grla se je v letu 2000 pojavil pri 2,6 % vseh moških z novo odkritim rakom. Incidenca raka grla je bila v letu 2000 za moške 11,5/100.000 ter za ženske 1,3/100.000 oseb.²

Izraz spremljajoče bolezni (SB) se uporablja za bolezenske procese, ki časovno sovpadajo z boleznijo, zaradi katere bolnika obravnavamo.³ SB poslabšujejo splošno zdravstveno stanje bolnika, so dejavnik tveganja za kirurške posege v splošni anesteziji ter omejujejo možnosti zdravljenja z obsevanjem in kemoterapijo.^{4,5} Med bolniki s hudimi SB so pogostejši tudi pooperativni zapleti.⁶ Ferrier je odkril, da je anestezijska ocena bolnikovega stanja – ASA (The American Society of Anesthesiologists physical status classification) pomemben napovedni dejavnik za pojav zapletov po kirurškem zdravljenju.⁷

SB so tudi vzrok smrti bolnika po sicer uspešni ozdravitvi maligne bolezni, vendar so statistične raziskave

o uspešnosti zdravljenja raka v preteklih desetletjih le redkokdaj upoštevale vpliv SB na preživetje.^{8,9} Piccirillo je predlagal vključitev SB v sistem TNM (tumor, node, metastases)¹⁰ za ocenjevanje stadija maligne bolezni, da bi bolje ocenili napoved izida pri bolnikih z rakom.¹¹

V svetu je bilo napravljanih nekaj raziskav o povezavi SB in uspešnosti zdravljenja bolnikov z rakom glave in vratu. Lacy je ugotovila, da so pomembni napovedni dejavniki za preživetje starost, kajenje, SB, mesto tumorja, TNM stadij ter prisotnost zasevkov v bezgavkah.¹² Singh je pri bolnikih z rakom glave in vratu, ki so bili mlajši od 45 let in imeli SB, dokazal značilno slabše preživetje kot pri bolnikih brez SB.¹³ Hall je v skupini 655 bolnikov z rakom glave in vratu izračunal, da je umrlo 18 % več bolnikov, kot pa so pričakovali na podlagi povprečnega preživetja. Menil je, da so ti bolniki umrli zaradi povečane komorbidnosti.¹⁴ Piccirillo je v skupini 1153 bolnikov dokazal značilno krajše petletno preživetje pri bolnikih z boleznimi periferne žilja, srčnimi aritmijami, ledvičnimi boleznimi

mi, pljučnimi boleznimi ter kongestivno srčno boleznijo.¹⁵ Paleri je v skupini 180 bolnikov našel vsaj eno SB kar pri 64,4 %, več kot eno SB pa pri 25,8 % bolnikov.¹⁶ Feinstein je ugotovil, da je pri bolnikih s srednje resno in resno SB petletno preživetje s 54 % padlo na 15 %.¹⁷

Le nekaj raziskovalcev se je usmerilo na problem SB pri bolnikih z rakom grla. Chen je pri bolnikih z rakom grla v stadiju T3 in T4 dokazal značilno slabše preživetje pri tistih s srčno-žilnimi kot pri bolnikih brez omenjenih SB, vendar s primerljivim stadijem in umeštvijo bolezni.¹⁸

Paleri je na podlagi svojih raziskav celo menil, da imajo zmerne in resne SB celo večji in statistično značilen vpliv na preživetje kot pa klasifikacija TNM. Prav pogostejše SB pri supraglotisnem karcinomu bi bile lahko vzrok za slabše preživetje pri teh bolnikih v primerjavi z bolniki z glotisnim karcinomom.¹⁹

Rak grla je dokaj pogost v Sloveniji, bolniki pa imajo neredko tudi različne škodljive razvade, ki bi lahko povzročale SB.²⁰ Namen raziskave je bil ugotoviti, kakšen je vpliv spremljajočih bolezni in škodljivih razvad na uspešnost zdravljenja raka grla.

Preiskovanci in metode dela

Raziskava je bila retrospektivna. Vanjo smo zajeli 104 bolnike, ki so bili operirani na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo (Klinika za ORL) v Ljubljani med 1. 1. 1996 in 31. 12. 1998 zaradi ploščatoceličnega karcinoma grla. Vključili smo tudi tiste, ki so bili operirani zaradi ponovitve bolezni po obsevalnem zdravljenju iste bolezni (15 bolnikov). Iz skupine smo izključili tiste, ki so bili že prej zdravljeni zaradi drugega raka glave in vratu (4 bolniki) ter bolnike, pri katerih medicinska dokumentacija ni bila popolna (11 bolnikov). Preiskovano skupino je tako sestavljalo 89 bolnikov. Vsi so bili zdravljeni kirurško, več kot polovica tudi s pooperativnim obsevanjem ali sočasno kemoradioterapijo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. O potrebnem pooperativnem obsevalnem zdravljenju ali kemoterapiji je odločal konzilij zdravnikov po končanem kirurškem zdravljenju glede na razsežnost in naravo bolezni ter bolnikovo splošno stanje.

Iz medicinske dokumentacije Klinike za ORL smo zbrali podatke o starosti, spolu, mestu vznika tumorja in razširjenosti raka, načinu zdravljenja tumorja in območnih zasevkov, zapletih med zdravljenjem, kajenju, čezmernem uživanju alkohola, anesteziološki oceni bolnika pred kirurškim posegom (ASA oceni) in o SB. Kot zaplet zdravljenja smo upoštevali nastanek faringogutane fistule, hujšo krvavitev ali okužbo v operiranem področju.

Podatke o sledenju bolnikov, vzniku morebitnih novih rakavih bolezni ali ponovitvah raka grla, preživetju in vzrokih smrti pri preminulih bolnikih smo dobili iz medicinske dokumentacije Klinike za ORL, podatkov Registra raka Slovenije ter podatkov Inštituta za varovanje zdravja Slovenije. Bolnika smo vključili v raziskavo glede na datum operacije, po končanem zdravljenju pa vsakega bolnika spremljali še pet let.

Podatke o kajenju in čezmernem uživanju alkohola smo povzeli iz medicinske dokumentacije. Pri statistični oceni vpliva kajenja na preživetje smo zaradi majhnega števila nekadilcev morali združiti skupini nekadilcev in bivših kadilcev, ki so kajenje opustili najmanj 6 mesecev pred operacijo, in ju primerjati s skupino bolnikov, ki so tudi med in po končanem zdravljenju zaradi raka grla redno kadili. Glede na uživanje alkohola smo bolnike razvrstili v dve skupini: v prvo skupino smo uvrstili bolnike, ki v anamnezi niso navedli rednega uživanja več kot dve merici alkohola dnevno (ena merica vsebuje 10 g čistega alkohola in se nahaja v 2,5 dl piva, 1 dl vina ali 0,3 dl žgane pijače) ali pijanosti vsaj enkrat tedensko, v drugo pa bolnike z dokumentiranim čezmernim uživanjem alkohola.

Pred kirurškim posegom je anesteziolog ocenil splošno bolnikovo stanje s pomočjo klasifikacije ASA.²¹ Oceno smo povzeli in bolnike na podlagi ocene razvrstili v razrede.

SB smo ugotavljali na podlagi anamnestičnih podatkov, nekaterih laboratorijskih izvidov (hemogram, jetrni encimi, sečnina, kreatinin), elektrokardiograma, rentgenskih izvidov prsnih organov in izvidov drugih specialistov oz. preiskav. SB smo razvrstili po organskih sistemih.

Za statistično analizo smo uporabili statistični program SPSS, verzija 12.0. v okolju Windows XP. Uporabljali smo χ^2 -test, razen v primeru premajhnih skupin, kjer smo uporabili Fisherjev exactni test (F). S Kaplan-Meierjevo metodo smo izrisali krivulje preživetja za bolnike z rakom grla.

Rezultati

V skupini 89 bolnikov je bilo 82 (92 %) moških in 7 žensk (8 %). Stari so bili od 36 do 86 let, v povprečju 59,3 leta.

Pri 55 bolnikih (62 %) je karcinom vzniknil na glasilkah, pri 34 bolnikih (38 %) pa v supraglotisnem delu grla. Razdelitev bolnikov glede na razsežnost tumorja (TNM)⁹ je bila: T1 – 8 bolnikov (9 %), T2 – 30 bolnikov (34 %), T3 – 24 bolnikov (27 %), T4 – 27 bolnikov (30 %); oziroma: N0 – 52 bolnikov (59 %), N1 – 11 bolnikov (12 %), N2a – 2 bolnika (2 %), N2b – 13 bolnikov (15 %), N2c – 11 bolnikov (12 %). Nihče ni imel oddaljenih zasevkov.

Pri 54 bolnikih (61 %) je bila za odstranitev malignoma potrebna odstranitev grla, pri 35 bolnikih (39 %) pa je zadoščala ohranitvena operacija grla. Pri 8 bolnikih (9 %) je bila napravljena le eksploracija vratu, zasevkov pa niso našli. Pri 6 bolnikih (7 %) je bila napravljena enostranska in pri 71 bolnikih (80 %) obojestranska funkcionalna izpraznitev vratu. Pri 4 bolnikih (4 %) je bila potrebna korenita izpraznitev vratu na eni strani in funkcionalna izpraznitev na nasprotni strani vratu.

Petnajst bolnikov (17 %) je bilo obsevanih pred operacijo, kirurško so bili zdravljeni zaradi ponovitve bolezni. Po operaciji je bilo obsevanih 60 bolnikov (67 %). Obsevalni odmerek pri 11 bolnikih (12 %) je znašal 50 Grayev (Gy), 35 bolnikov (39 %) je prejelo

56 Gy, 13 (15 %) jih je prejelo 60 Gy in 1 bolnik 70 Gy. Štirinajst bolnikov (16 %) ni bilo obsevanih. Sočasno z obsevanjem je bilo 6 bolnikov (7 %) zdravljenih še s kemoterapijo (kombinacija Bleomicin + Mitomicin C). Zapleti po operaciji so nastali pri 7 bolnikih (8 %): faringokutana fistula pri 6 bolnikih ter huda okužba kirurške rane pri 1 bolniku.

Petinsedemdeset bolnikov (84 %) z rakom grla je imelo eno ali več SB (Razpr. 1), in sicer eno SB 34 bolnikov (38 %), dve SB 29 bolnikov (33 %), tri SB 9 bolnikov (10 %) ter 4 SB 3 bolniki (3 %).

Razpr. 1. Število bolnikov z različnimi spremljajočimi boleznimi.

Table 1. Number of patients with different comorbidities (N = 89).

Spremljajoča bolezen Comorbidity	Število bolnikov (%) No. of patients (%) (N = 89)
Pljučne bolezni / Pulmonary diseases	48 (54 %)
Bolezni obtočil / Cardiovascular diseases	35 (39 %)
Sistemske bolezni / Systemic diseases	23 (25 %)
Bolezni prebavil / Gastrointestinal diseases	22 (25 %)
Nevrološke bolezni / Neurological diseases	3 (3 %)

Najpogostejše SB so bile: KOPB pri 30 bolnikih (34 %), hipertenzija pri 20 bolnikih (22 %), gastritis pri 16 bolnikih (18 %), motnje srčnega ritma pri 13 bolnikih (15 %), sladkorna bolezen in stanje po preboleli tuberkulozi pri po 11 bolnikih (12 %), kronični bronhitis pri 9 bolnikih (10 %) in preboleli srčni infarkt pri 6 bolnikih (7 %).

Med 38 bolniki s T1 in T2 rakom grla je 33 oseb imelo SB, med 51 bolniki s T3 in T4 rakom grla pa 42 oseb, kar ni predstavljalo značilne razlike ($p = 0,565$).

Oseminšestdeset bolnikov (76 %) je kadilo redno več kot 10 let. Nekadilci so bili 3 (4 %), 18 sicer dolgoletnih kadilcev (20 %) pa je kajenje opustilo več kot 6 mesecev pred vključitvijo v raziskavo.

Alkoholne pijače je redno čezmerno uživalo 29 bolnikov (33 %), na čezmerno uživanje alkohola smo na podlagi heteroanamneze ter laboratorijskih izvidov posumili tudi pri 19 bolnikih (21 %). Enainštirideset bolnikov (46 %) ni čezmerno uživalo alkohola.

Razpr. 2. Razdelitev bolnikov glede na anesteziološko oceno bolnikovega zdravstvenega stanja pred kirurškim posegom v splošni anesteziji glede na smernice Ameriškega združenja anesteziologov.

Table 2. Anaesthesiologist's patients' health condition evaluation according to the American Society of Anesthesiologists Classification (N = 89).

ASA razred	Opis zdravstvenega stanja	Število bolnikov (%) No. of patients (%)
ASA class	Description of the health condition	patients (%)
ASA I	Zdrav bolnik brez spremljajočih bolezni Healthy patient without comorbidity	13 (15 %)
ASA II	Bolnik z blago in urejeno kronično boleznijo Patient with a mild chronic disease	65 (73 %)
ASA III	Bolnik s kronično boleznijo, ki povzroča okvare tarčnih organov Patient with a severe chronic disease	11 (12 %)

V naši raziskavi so bili bolniki v razredu ASA I stari povprečno 50,0 leta, v razredu ASA II 60,1 leta, v razredu ASA III pa 65,9 leta. Razporeditev bolnikov v razrede glede na anesteziološko oceno ASA je prikazana v Razpredelnic 2.

Pet let ali več je preživel 62,9 % (56/89) bolnikov vključenih v raziskavo: 62 % moških (51/82) in 71 % žensk (5/7).

V primerih, ko je bilo za ozdravitev maligne bolezni potrebno odstraniti celotno grlo, je bil delež preživelih 5 let ali več le 55,5 %, po delnih odstranitvah grla pa je preživel pet let kar 74,3 % bolnikov.

Ko smo primerjali bolnike z manj razširjenimi tumorji (T1 in T2) ter bolnike z napredovalim rakom grla (T3 in T4), je bil delež preživelih 5 let ali več med slednjimi nižji. Tudi razširitev malignoma v področje bezgavke ter ocena ASA sta značilno vplivali na število bolnikov, ki so preživel 5 let po končanem zdravljenju.

Razpr. 3. Vpliv razširjenosti raka grla in anesteziološke ocene ASA pred kirurškim posegom na petletno preživetje bolnikov z rakom grla.

Table 3. Impact of the tumor staging and ASA classification on the 5-year survival in patients with laryngeal cancer (N = 89, χ^2 , Fisher exact [F]).

Dejavnik Factor	Preživetje > 5 let Survival > 5 years (N = 56)	Preživetje < 5 let Survival < 5 years (N = 33)	p
T1 + T2 / T3 + T4	31 / 25	7 / 26	0,002
N0 / N1-3	42 / 14	10 / 23	0,000
ASA I / ASA II+III	12 / 44	1 / 32	0,014 (F)

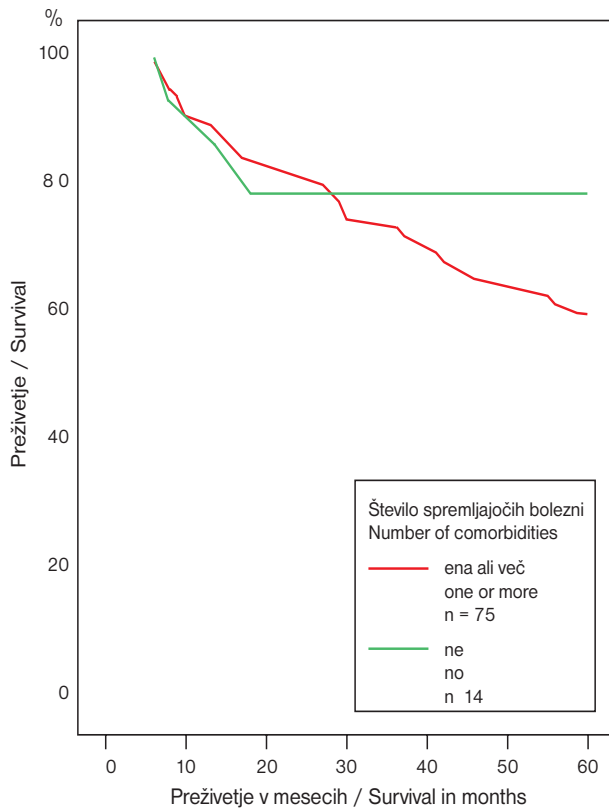
Pojav lokalnih zapletov po operaciji ni značilno vplival na število preživelih ($p = 0,416$ [F]).

Med bolniki z eno ali več SB in bolniki brez SB ni bilo statistično pomembnih razlik v številu preživelih 5 let po zdravljenju. Z metodo Kaplan-Meier smo v Sliki 1 izrisali krivuljo preživetja populacije glede na prisotnost SB. Med 14 bolniki, ki so bili brez SB, so manj kot 5 let preživel trije ($p = 0,238$ [F]).

Prav tako nismo našli pomembnega vpliva posameznih skupin SB na število preživelih po kirurškem zdravljenju raka grla. Zelo slabo preživetje smo ugotovili pri bolnikih po preboleli možganski kapi, saj nihče od treh bolnikov ni preživel 5 let po zdravljenju maligne bolezni. Čezmerno uživanje alkohola je imelo statistično pomemben vpliv na število preživelih, prav tako tudi starost. Kajenje ni pomembno vplivalo na preživetje.

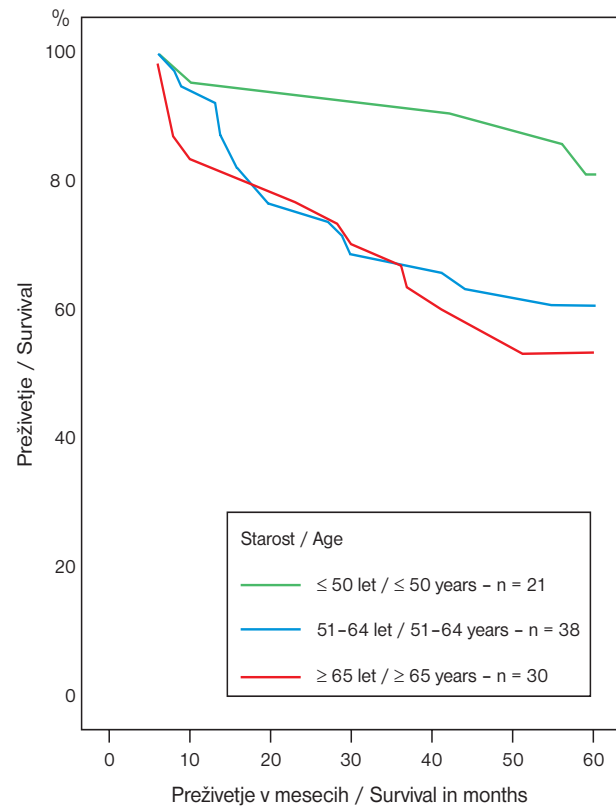
Pričakovali smo pogostejše pojavljanje nekaterih SB pri kadilcih. Izmed vseh SB, ki smo jih našli med bolniki v raziskavi, je kajenje pomembno vplivalo le na pojavljanje bolezni pljuč. Med 68 kadilci je bilo 41, med 21 bivšimi kadilci in nekadilci pa le 7 pljučnih bolnikov ($p = 0,030$).

Vpliva čezmernega vnosa alkohola na pogostejše pojavljanje posameznih SB nismo dokazali, smo pa ugotovili značilno pogostejše pojavljanje SB nasploh. Izmed 41 oseb, ki niso čezmerno uživale alkoholnih pijač, jih 10 ni imelo spremljajočih bolezni. Med 48 bolniki, ki so čezmerno uživali alkoholne pijače, pa so bile brez SB le 4 osebe ($p = 0,046$).



Sl. 1. Vpliv prisotnosti spremljajoče bolezni na 5-letno preživetje pri bolnikih z rakom grla ($N = 89$).

Figure 1. Impact of comorbidity on 5-year survival in patients with laryngeal cancer ($N = 89$).



Sl. 2. Vpliv starosti na 5-letno preživetje pri bolnikih z rakom grla ($N = 89$).

Figure 2. Impact of age on 5-year survival in patients with laryngeal cancer ($N = 89$).

Razpr. 4. Vpliv spremljajočih bolezni, starosti in kajenja in čezmernega uživanja alkohola na preživetje pri bolnikih z rakom grla.

Table 4. Impact of comorbidity, smoking and excessive alcohol consumption on survival of patients with laryngeal cancer ($N = 89$, χ^2 , Fisher exact [F]).

Dejavnik Factor	Preživetje > 5 let Survival > 5 years ($N = 56$)	Preživetje < 5 let Survival < 5 years ($N = 33$)	p
Prisotna spremljajoča bolezni Comorbidity	45	30	0,238 (F)
Pljučne bolezni Pulmonary diseases	27	21	0,187
KOPB Chronic obstructive pulmonary disease	15	15	0,072
Bolezni obtočil Cardiovascular diseases	23	12	0,661
Bolezni prebavil Gastrointestinal diseases	14	8	0,936
Sistemske bolezni Systemic diseases	16	7	0,444
Starost ≥ 51 let Age ≥ 51 years	39	29	0,042
Kajenje Smoking	41	27	0,356
Čezmerno uživanje alkohola Excessive alcohol consumption	13	16	0,014

S starostjo so bolniki z rakom grla, vključeni v raziskavo, imeli vedno pogosteje tudi SB. Izmed 21 bolnikov, starih 50 let in manj, jih 7 ni imelo SB, med 68 osebami, starih 51 let in več jih je bilo brez SB le 7 ($p = 0,018$). V Sliki 2 smo primerjali 5-letno preživetje bolnikov različnih starostnih skupin. Pri mlajših od 51 let je 17 bolnikov od 21 preživel 5 let ali več, v skupini, starih 51–64 let, je bilo razmerje preživelih 23/38, pri starejših od 64 let pa 16/30.

Razpravljanje

Rezultati naše raziskave med bolniki s ploščatoceličnim karcinomom grla, ki so bili v letih 1996–1998 kirurško zdravljeni na Kliniki za ORL v Ljubljani, niso potrdili hipoteze, da SB vplivajo na število preživelih 5 let po zdravljenju maligne bolezni. Ugotovili smo njihov posreden vpliv, saj so vplivale na anesteziološko oceno bolnikovega zdravstvenega stanja pred operacijo in se pogosteje pojavljale pri starejših bolnikih. Prav tako nismo potrdili predpostavke, da kajenje vpliva na število preživelih z rakom grla. Ugotovili pa smo, da pretirano uživanje alkoholnih pijač zniža število preživelih pri obravnavani populaciji bolnikov, morda tudi na račun pogostejšega pojavljanja SB pri teh bolnikih.

V raziskavi smo ugotovili približno enako visok odstotek bolnikov s SB med bolniki z rakom grla kot

drugi raziskovalci.¹⁶ Skupini bolnikov z napredovalim rakom grla (T3 in T4) in začetnim rakom grla (T1 in T2) se po prisotnosti SB nista razlikovali. Skušali smo tudi razpoznati najpogostejše SB med bolniki z rakom grla. Podobno kot je poročal Paleri s sodelavci, so po pogostnosti izstopale bolezni dihal, srčno-žilnega sistema in prebavil.¹⁶ Velika večina bolnikov, zajetih v raziskavo, je bila kadilcev (nekadilcev je bilo le 4 %), številni so tudi prekomerno uživali alkohol. Oba dejavnika sodelujeta tako pri nastanku raka grla kot pri nastanku omenjenih SB. Morda je prav velik delež bolnikov, ki so imeli ti dve škodljivi razvadi, velik delež bolnikov s SB v obravnavani populaciji (kar 84 %) ter prepletanje teh dejavnikov onemogočil vrednotenje statističnega pomena samih SB na petletno preživetje.

Na univerzi v St. Louisu in v Teksasu v Združenih državah Amerike so izdelali posebne indekse za oceno vplivov SB na preživetje bolnikov z rakom in z njimi dokazali statistično pomembno povezavo med resnostjo SB in preživetjem.^{15,18} Resnost SB so določali glede na stopnjo okvarjene funkcije organa in glede na hospitalizacijo zaradi te SB v zadnjih 6 mesecih ali več. V naši raziskavi smo ugotavljali SB na podlagi anamneze, nekaterih laboratorijskih in slikovno diagnostičnih preiskav in na podlagi izvidov drugih specialistov. Nismo pa ločevali bolnikov glede na to, ali so bili zaradi SB že hospitalizirani, kar je bil v ameriški študiji pogoj za uvrstitev bolnika v skupino z zmerno hudimi in hudimi SB.¹⁸

Pri vrednotenju vpliva ene ali več SB smo le-te sešteli. Drugi avtorji opozarjajo na neenoten pristop k vrednotenju večjega števila SB. Guralnik meni, da verjetno trenutno ni sistema, ki bi primerno ocenil vpliv SB v vseh možnih okoliščinah, vendar pa se različni pristopi k temu problemu še razvijajo.²²

Pričakovali smo, da bodo bolniki, ki so kadili in čezmerno uživali alkohol, imeli več SB in da jih bo manj preživel pet let. Dokazali smo pomemben vpliv čezmernega uživanja alkoholnih pijač, saj je več bolnikov, ki niso čezmerno uživali alkohola, preživele 5 let ali več. Prav tako smo ugotovili značilno pogostejše pojavljanje SB pri osebah, ki so čezmerno uživale alkohol. Do podobnih zaključkov je prišel tudi Deleyiannis s sodelavci, ki je dokazal, da so čezmerno uživanje alkohola in anamnestični podatki o boleznih, značilnih za alkoholike, povezani z večjim tveganjem smrti pri bolnikih z rakom glave in vratu. Opustitev prekomernega uživanja alkohola po njihovih podatkih lahko vodi do daljšega preživetja.²³

V naši raziskavi kajenje ni bilo statistično značilno povezano s številom preživelih, ugotovili pa smo povezavo s pogostejšimi boleznimi dihal. Možno je, da se določeno število bolnikov ob diagnozi rakave bolezni zave resnosti stanja in prekinejo s svojo razvado, kar posredno lahko vpliva tudi na preživetje.

Dokazali smo povezavo med starostjo in številom preživelih. Do podobnih dognanj je prišel tudi Kowalski s sodelavci, ki je to ilustriral z besedami »pri starejših za vzrok smrti tekmuje več bolezni kot pri mlajših«. ²⁴ Tudi v naši raziskavi so se SB značilno pogosteje pojavljale pri osebah, ki so starejše od 50 let.

ASA klasifikacijo smo v raziskavi uporabili zaradi vsakdanje uporabe v anesteziološkem delu. Rutinsko se uporablja za predoperativno oceno bolnikovega zdravstvenega stanja. Kljub preprosti uporabi pa so nekateri avtorji ugotavljali velika odstopanja pri razvrščanju bolnikov v razrede.²⁵ Klinika za ORL je imela v obdobju, v katerem so bili zdravljeni bolniki, zajeti v raziskavo, stalno anesteziološko ekipo, tako da so njihovo zdravstveno stanje ocenjevali le 3 različni anesteziologi. Ferrier s sodelavci je tudi uporabil oceno ASA za ugotavljanje vpliva SB na pojav zapletov in umrljivosti pri kirurškem zdravljenju raka glave in vratu. Ugotovil je, da dolžina anestezije (ki je verjetno povezana z zapletenostjo kirurškega posega) in slabša ocena ASA napovedujeta večjo možnost zapletov ali umrljivosti ob operaciji.⁷ V naši raziskavi smo ugotovili značilni vpliv ocene ASA na število preživelih bolnikov, hkrati pa tudi kar 15-letno razliko med povprečno starostjo bolnikov, uvrščenih v ASA I in ASA III skupino. Možno je, da so glede na pogostejše pojavljanje SB pri starejših bolnikih, SB tudi na ta način vplivale na anesteziološko oceno pred kirurškim posegom in posredno tudi na preživetje bolnika.

Več kot 30 let je za klasifikacijo razširjenosti rakavih obolenj v uporabi TNM sistem.⁹ Ta klasifikacija ne upošteva pomembnih dejavnikov, ki zadevajo SB bolnika, njegovo psihofizično stanje, imunske oslabilnosti in simptome bolezni.²⁶ Namen naše in podobnih raziskav je bil tudi v tem, da poskušajo zajeti najpomembnejše vplive na preživetje bolnikov, in sicer poleg dejavnikov, povezanih s samo rakavo boleznijo, še druge zgoraj navedene dejavnike. Pridružujemo se mnenju Sabina, da so potrebne nadaljnje raziskave za oceno vpliva SB in za povezavo te ocene s TNM sistemom za natančnejšo napoved preživetja.²⁷

Zaključki

V naši raziskavi smo našli SB kar pri 84 % vključenih bolnikov z rakom grla. Ugotovili smo, da je krajše petletno preživetje povezano z napredovalim stadijem raka, višjo starostjo, slabšo anesteziološko oceno bolnikovega zdravstvenega stanja pred kirurškim posegom ter tudi s prekomernim uživanjem alkoholnih pijač. Neposrednega vpliva spremljajočih bolezni na preživetje nismo ugotovili, pač pa posrednega, saj so se SB značilno pogosteje pojavljale pri bolnikih, starejših od 50 let in pri bolnikih, ki so čezmerno uživali alkoholne pijače, vplivale pa so tudi na anesteziološko oceno bolnikovega zdravstvenega stanja.

Raziskave v svetu in pri nas vedno bolj ozaveščajo potrebo po skupnem načinu ocenjevanja SB in škodljivih razvad in njihovega vpliva na zdravljenje bolnikov z rakom. Menimo, da bi bil tak sistem v povezavi s sistemom TNM zelo uporaben pripomoček zdravniku pri delu z onkološkimi bolniki. Obenem bi z dejavnim pristopom k zmanjševanju škodljivih razvad med prebivalstvom lahko vplivali ne samo na pojavljanje raka grla, pač pa tudi na splošno zdravstveno stanje naših bolnikov ter s tem izboljšali uspešnost njihovega zdravljenja.

Literatura

1. Pompe-Kirn V. Incidenca raka ustne votline, orofarinksa in hipofarinksa ter grla v Sloveniji močno narašča. *Zdrav Vestn* 1992; 61: 193-6.
2. Incidenca raka v Sloveniji 2000. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2003.
3. Paleri V, Wight RG. Applicability of the adult comorbidity evaluation - 27 and the Carlson indexes to assess comorbidity by notes extraction in a cohort of United Kingdom patients with head and neck cancer: a retrospective study. *J Laryngol Otol* 2002; 116: 200-5.
4. Hathaway B, Johnson JT, Piccirillo JF, Snyderman CH, Wagner RL, Labriola S, et al. Chemoradiation for metastatic SCCA: role of comorbidity. *Laryngoscope* 2001; 111: 1893-5.
5. Derks W, de Leeuw JR, Hordijk GJ, Winnubst JA. Reasons for non-standard treatment in elderly patients with advanced head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 21-6.
6. Derks W, de Leeuw RJ, Hordijk GJ. Elderly patients with head and neck cancer: the influence of comorbidity on choice of therapy, complication rate, and survival. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 13: 92-6.
7. Ferrier MB, Spusens EB, Le Cessie S, Battenburg de Jong RJ. Comorbidity as a major risk factor for mortality and complications in head and neck surgery. *Arch Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131: 27-32.
8. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chron Dis* 1974; 27: 387-404.
9. Piccirillo JF, Costas I. The impact of comorbidity on outcomes. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004; 66: 180-5.
10. Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 6th Edition. New York: Wiley-Liss; 2002.
11. Piccirillo JF. Inclusion of comorbidity in a staging system for head and neck cancer. *Oncology* 1995; 9: 831-6.
12. Lacy PD, Piccirillo JF, Merrit MG, Zequeira MR. Head and neck squamous cell carcinoma: better to be young. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 253-8.
13. Singh B, Bhaya M, Zimble M, Stern J, Roland JT, Rosenfeld RM, et al. Impact of comorbidity on outcome of young patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 1998; 20: 1-7.
14. Hall SF, Groome PA, Rothwell D. The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2000; 22: 317-22.
15. Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 1172-9.
16. Paleri V, Narayan R, Wight RG. Descriptive study of the type and severity of decompensation caused by comorbidity in a population of patients with laryngeal squamous cancer. *J Laryngol* 2004; 118: 517-21.
17. Feinstein AR, Schimpff CR, Andrews JF, Wells CK. Cancer of the larynx: a new staging system and a reappraisal of prognosis and treatment. *J Chron Dis* 1988; 30: 277-305.
18. Chen AY, Matson LK, Roberts D, Goepfert H. The significance of comorbidity in advanced laryngeal cancer. *Head Neck* 2001; 23: 566-72.
19. Paleri V, Wight RG, Davies GR. Impact of comorbidity on the outcome of laryngeal squamous cancer. *Head Neck* 2003; 25: 1019-26.
20. Pompe-Kirn V, Primic-Žakelj M, Ferligoj A, Škrk J. Zemljevidi incidence raka v Sloveniji 1978-1987. Ljubljana: Onkološki inštitut; 1992. p 46-8.
21. Mahkovic-Hergouth K. Priprava onkološkega bolnika na operativni poseg v anesteziji. *Onkologija* 2001; 5(2): 67-71.
22. Guralnik JM. Assessing the impact of comorbidity in the older population. *Ann Epidemiol* 1996; 6: 376-80.
23. 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: 542-9.
24. 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: 87-95.
25. Haynes SR, Lawler PG. An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation. *Anaesthesia* 1995; 50: 195-9.
26. Ferlito A, Harrison DF, Bailey BJ, Desanto LW. Are clinical classifications for laryngeal cancer satisfactory? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 741-7.
27. Sabin SL, Rosenfeld RM, Sundaram K, Har-El G, Lucente FE. The impact of comorbidity and age on survival with laryngeal cancer. *Ear Nose Throat J* 1999; 78: 581-4.

Prispelo 2006-05-31, sprejeto 2007-02-28