

## Značaj Charlsonovog indeksa komorbiditeta u proceni višegodišnjeg preživljavanja bolesnika sa karcinomom prostate

## The importance of Charlsonovog comorbidity index in assessing multi-year survival of patients with prostate cancer

Nikola Kolarović<sup>1</sup>, Bora Cvetković<sup>1</sup>, Dragan Grebenarović<sup>1</sup>, Saša Mažibrada<sup>1</sup>, Goran Potpara<sup>1</sup>, Aleksandar Argirović<sup>1</sup>, Aleksandar Antić<sup>1</sup>, Vuk Aleksić<sup>2</sup>, Perica Jockić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Služba Urologije, Kliničko Bolnički Centar Zemun, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Služba Neurohirurgije, Kliničko Bolnički Centar Zemun, Beograd, Srbija

Nikola Kolarovic<sup>1</sup>, Bora Cvetkovic<sup>1</sup>, Dragan Grebenarovic<sup>1</sup>, Saša Mazibrada<sup>1</sup>, Goran Potpara<sup>1</sup>, Aleksandar Argirovic<sup>1</sup>, Aleksandar Antic<sup>1</sup>, Vuk Aleksic<sup>2</sup>, Perica Jockic<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

### Apstrakt

Karcinom prostate je trenutno drugi najčešći uzrok mortaliteta od karcinoma kod muškaraca. Multifaktorijalna etiologija, nepredvidiv tok i ishod bolesti, stavljaju u žižu interesovanja utvrđivanje faktora od značaja za preživljavanje ovih bolesnika. Kao jedan od prognostičkih faktora za preživljavanje izdvojio se Charlson-ov indeks komorbiditeta (Charlson Comorbidity Index – CCI). U ovom radu predstavljene su osnovne karakteristike CCI, pregled literature u vezi sa CCI, kao i prednosti i mane ovog indeksa. CCI predstavlja optimalan balans između jednostavne upotrebe i prognostičke sposobnosti i njegova vrednost značajno doprinosi boljoj proceni dugogodišnjeg preživljavanja i izboru odgovarajuće terapije.

**Ključne reči:** Charlson-ov indeks komorbiditeta; Karcinom prostate; Preživljavanje;

### Abstract

Prostate cancer is the second most common cause of cancer mortality in men population. Multifactorial etiology, unpredictable course and outcome of the disease put survival determining factors of disease in the spotlight. One of new survival prognostic factors is Charlson Comorbidity Index – CCI. We presented basic characteristics of CCI, literature review regarding the CCI, as well as advantages and disadvantages of this index. CCI represents optimal balance between ease of use and prognostic capabilities. CCI value significantly contributes to better assessment of the long-term survival and the selection of appropriate cancer therapy.

**Key words:** Charlson Comorbidity Index; Prostate cancer; Survival;

### Uvod

Karcinom prostate (PCa) je prepoznat kao jedan od vodećih medicinskih problema kod muškaraca, koji po učestalosti ne zaostaje za kolorektalnim karcinomom i karcinomom pluća. U Evropi PCa je najčešći malignitet sa incidencom od 214 slučajeva na 1000 muškaraca, a trenutno je na drugom mestu kao uzrok smrti zbog maligniteta u muškoj populaciji<sup>1,2</sup>. PCa je prevashodno bolest starije životne dobi sa medijanom oko 70 godina<sup>2</sup>.

Multifaktorijalna etiologija, nepredvidiv tok i ishod bolesti, stavljaju u žižu interesovanja utvrđivanje faktora od značaja za višegodišnje preživljavanje ovih bolesnika. Među činioce za koje se zna da direktno utiču na dužinu preživljavanja, spadaju stepen maligniteta (Gleason skor) i klinički stadijum, a potom su tu i inicijalne vrednosti serumskog PSA (prostata specifični antigen) kao i vrsta primenjene terapije.

Međutim, kao poseban faktor od značaja za preživljavanje izdvojio se Charlson-ov indeks komorbiditeta (CCI)<sup>3</sup> koji je predmet analize u ovoj studiji.

## Charlsonov indeks komorbiditeta

U medicini, komorbiditet opisuje efekat svih drugih bolesti koje pacijent može imati, u odnosu na primarnu bolest od interesa (drugo oboljenje zbog kojeg je prethodno pacijent ispitivan i lečen ili je ustanovljeno laboratorijskim i drugim ispitivanjima u momentu dijagnostike karcinoma). Jedan od prvih radova vezan za ispitivanje pridruženih oboljenja je bio i rad Kaplana koji je ispitao uticaj pridruženih oboljenja kod bolesnika obolelih od dijabetesa<sup>4</sup>. Zajedničko za sve ove indekse komorbiditeta je da svrstavaju i boduju bolesti po njihovoj težini, tako da veći broj bodova označava teži stepen – gradus komorbiditeta. Mnogim testovima je pokušano da se standardizuju težina ili vrednost komorbidnih stanja, bilo da su pitanju sekundarne ili terciarne bolesti<sup>5</sup>. Svaki test pokušava da svede individualno komorbidno stanje u pojedinačnu, predvidljivu varijablu kojom se meri mortalitet i drugi efekti<sup>6</sup>.

Sa ciljem da se odgovori na pitanje o uticaju komorbiditeta na prognozu pacijenata sa kancerom, formirani su pojedinačni indeksi kao što su: CIRS skala po Lin-u, ICED indeks (Index of Coexistent Diseases), Kaplan Feinstein Index (KFI), ACE-27 indeks, Charlsonov indeks, Von Korff Chronic Disease Score<sup>7</sup>, Elixhauser index<sup>8</sup>, Geriatric index of Comorbidity (GIC)<sup>9</sup>, Functional Comorbidity Index (FCI)<sup>10</sup>, Total Illness Burden Index (TIBI)<sup>11</sup>. Svi ovi indeksi daju dobar okvir za prikupljanje podataka i meta analize. Indeks komorbiditeta može biti od značaja da se izabere adjuvantna terapija.

Charlsonov indeks (Charlson Comorbidity Index - CCI) je u kliničkoj praksi do sada najčešće korišćen u ispitivanju komorbiditeta<sup>12</sup>. Osmišljen od strane Mary Charlson i saradnika 1987. godine<sup>3</sup>, ispitivan je jednogodišnji mortalitet pacijenata sa raznovrsnim komorbiditetima koji su lečeni na internoj klinici. CCI predviđa desetogodišnje preživljavanje za pacijente koji mogu imati više komorbidnih stanja kao što su srčana bolest, AIDS, kancer (ukupno 22 stanja ili bolesti). Svakom stanju je pridodat skor 1, 2, 3 ili 6 u zavisnosti od rizika od smrtnog ishoda koji je udružen sa svakim od njih. Indeks se zasniva na bodovnom skor sistemu (0 do 40) za prisustvo specifičnih udruženih bolesti i koristi se za prognozu preživljavanja<sup>8</sup>.

Postoje mnoge varijacije CCI kao što su: Charlson/Deyo, Charlson/Romano, Charlson/Manitoba i Charlson/Dhores.

CCI je prikazan u tabeli 1. Za lekara je ovaj indeks od velike pomoći u odluci koliko agresivno da pristupi bolesti. Brojevi se sabiraju kako prema udruženim bolestima, tako i dodavanjem jednog poena za svakih deset godina za pacijente preko 40 godina.

|    | KATEGORIJA BOLESTI                               | BROJ POENA |
|----|--|------------|
| 1  | Infarkt miokarda                                 | 1          |
| 2  | Kongestivna srčana slabost                       | 1          |
| 3  | Bolesti perifernih krvnih sudova                 | 1          |
| 4  | Cerebrovaskularne bolesti                        | 1          |
| 5  | Demencija  | 1          |
| 6  | Hronične plućne bolesti                          | 1          |
| 7  | Reumatološke bolesti                             | 1          |
| 8  | Peptički ulkus                                   | 1          |
| 9  | Blaže bolesti jetre                              | 1          |
| 10 | Dijabetes  | 1          |
| 11 | Dijabetes sa hroničnim komplikacijama            | 2          |
| 12 | Hemiplegija ili paraplegija                      | 2          |
| 13 | Bubrežne bolesti                                 | 2          |
| 14 | Maligne bolesti, uključujući limfome i leukemije | 2          |
| 15 | Umerene ili teže bolesti jetre                   | 3          |
| 16 | Metastatski solidni tumor                        | 6          |
| 17 | AIDS   | 6          |

Tabela 1. Charlsonov indeks komorbiditeta

CCI se u kliničkim ispitivanjima pokazao kao dobar za ocenu rizika mortaliteta, u periodu od samo nekoliko nedelja do 10 godina. Na žalost ima i svoje nedostatke. Potencijalna ograničenja u onkologiji vezane za ovaj indeks su nekoliko komorbiditeta koje ovaj indeks ne posmatra, kao što su poremećaji u hematopoeznom sistemu, drugi malignitet, polineuropatija i laka bubrežna disfunkcija<sup>12</sup>.

Stavljanjem CCI u svakodnevnu urološku rutinu predstavljalo bi pomak u smislu bolje i preciznije procene kako izbora adekvatnog terapijskog pristupa, tako i bolje procene višegodišnjeg preživljavanja bolesnika sa karcinomom prostate.

## Vrednosti CCI

Sve veći broj studija prikazuje značaj skora komorbiditeta i drugih ne-kancerskih faktora u preživljavanju bolesnika sa malignom bolesti. Prisustvo velikog broja hroničnih oboljenja i težina svakog od njih pojedinačno, dovode do toga da komorbiditet dominira u odnosu na osnovnu malignu bolest. Primena određene vrste terapije povezana je sa godinama starosti, patološkim gradusom, Gleason skorom, vrednostima PSA, kliničkim stadijumom bolesti ali i drugim ne-kancerskim bolestima, tako da se uticaj faktora terapije na višegodišnje preživljavanje ne može posmatrati izdvojeno.

Lee i sar. su analizirali prognostički uticaj CCI na kancer-specifični mortalitet (cancer-specific mortality - CSM) ili na nekancerski mortalitet (other-cause mortality - OCM) prema godinama bolesnika sa PCa kod kojih je urađena radikalna prostatektomija (RP). Komorbiditeti su obuhvaćeni CCI, a bolesnici su svrstani u dve kategorije CCI skora (0 ili  $\geq 1$ ). Ova studija je pokazala da je CCI nezavisno udružen sa OCM posle RP, ali samo kod muškaraca mlađih od 65 godina. CCI nije bio udružen sa CSM ni u jednoj starosnoj grupi<sup>12,13</sup>.

Upoređujući rizike za OCM i CSM kod 1482 muškarca koji su imali nemetastatski PCa i različite CCI skorove, Daskivich i sar. su posle 6 godina praćenja došli do podataka da je 3% muškaraca umrlo od PCa, dok je 25% umrlo zbog drugih uzroka. Svako povećanje CCI za 1 poen bilo je udruženo sa dvostrukim porastom rizika za OCM. Oni su takođe zaključili da kod muškaraca sa najvećim CCI treba razmotriti primenu konzervativnog tretmana tumora niskog i srednjeg rizika, zbog visokog rizika za OCM i niskog rizika za CSM<sup>14</sup>.

Kastner i sar. su u svojoj studiji pokazali da je CCI statistički značajan pokazatelj preživljavanja nakon radikalnog tretmana za lokalizovani PCa kod bolesnika mlađih od 75 godina<sup>15</sup>.

U retrospektivnoj studiji koja je obuhvatila 221 bolesnika sa metastatskim kastracijski-rezistentnim karcinomom prostate (metastatic castration-resistant prostate cancer - mCRPC) lečenim docetakselom i prednizonom u kombinaciji sa bcl-2 antagonistima, Goyal i sar. su pokušali da utvrde da li su CCI i hipertenzija (HTA) udruženi sa ukupnim preživljavanjem nezavisno od poznatih kliničkih prognostičkih faktora za mCRPC. Vrednost CCI je bila 6 kod 52,7% bolesnika, 7 kod 31,8%, 8 kod 10,5%, 9 kod 1,8 i 10 kod 3,2%. HTA je imalo 107 bolesnika. Nakon sprovedene analize, zaključeno je da se na osnovu vrednosti CCI i HTA ne može predvideti preživljavanje pacijenata sa mCRPC. Godine starosti, opšte stanje i anemija se mogu takođe podvesti pod komorbiditete kada je u pitanju mCRPC, s obzirom na njihovu povezanost sa višim vrednostima CCI<sup>16</sup>.

Guzzo i sar. su sprovedeli retrospektivnu kohortnu studiju na 14 052 muškarca kojima je rađena RP da bi ispitali udruženost između perioperativnog komorbiditeta i rizika za OCM. Komorbiditeti su obuhvaćeni CCI-jem, prema kome su bolesnici svrstani u tri grupe: CCI - 0, CCI - 1 i CCI  $\geq 2$ . Prosečno praćenje je trajalo 7,6 godina. Od 849 smrtnih ishoda, 70,6% je povezano sa OCM. Nakon sprovedene analize, muškarci sa CCI  $\geq 2$  su imali statistički značajno viši rizik za OCM u poređenju sa onima koji su imali niže vrednosti<sup>17</sup>.

U studiji Fowler i sar. ispitivana je vrednost CCI kod bolesnika sa PCa lečenih transkutanom radioterapijom ili RP. Posle usklađivanja godina, nađena je direktna povezanost između preživljavanja i vrednosti CCI za sve bolesnike. Kod bolesnika sa CCI - 0, 5-godišnje i 10-godišnje preživljavanje je iznosilo 86% i 66%, u poređenju sa 40% i 9% za bolesnike sa CCI 3-5<sup>18</sup>.

CCI je pokazao odličnu prediktivnu vrednost kod mnogih komorbiditeta, ne samo kod PCa. Kao što je ranije rečeno, CCI je prvi put objavljen u studiji koja je obuhvatila 588 bolesnika sa karcinomom dojke.

Nakon izvršenih analiza došlo se do zaključka da je porast vrednosti CCI bio značajno povezan sa povećanjem 10-godišnjeg mortaliteta ovih bolesnika<sup>3</sup>. Od kada je objavljen, CCI je u brojnim retrospektivnim studijama prikazan kao značajan prognostički pokazatelj preživljavanja i komplikacija vezanih za lečenje.

### Zaključak

Prognoza bolesnika sa PCa je neizvesna. Kod veoma malog broja bolesnika, PCa se otkrije u šestoj deceniji života, kao i u početnoj fazi bolesti, što dovodi do toga da postoji smanjen broj kandidata za radikalno operativno lečenje i očekivano dug period preživljavanja. Niska incidenca karcinoma prostate, uz visok mortalitet, posledica je nedovoljne prosvetlosti muške populacije o potrebi redovnih pregleda od strane specijaliste urologa. Nedopustivo je veliki broj bolesnika u uznapredovalom stadijumu bolesti, sa prisustvom udaljenih metastaza i sa vrednostima serumskog PSA preko 100 ng/ml. Parametri kao što su PSA, patološki gradus, Gleason skor, klinički stadijum bolesti i CCI, predstavljaju pouzdane prognostičke faktore na osnovu kojih lakše procenjujemo verovatnoću preživljavanja bolesnika sa PCa.

Uzevši sve u obzir, može se zaključiti da danas postoji relativno veliko iskustvo kada je u pitanju CCI. Gotovo u svakom radu, CCI je potvrdio svoju prognostičku vrednost. CCI predstavlja optimalan balans između jednostavne upotrebe i prognostičke sposobnosti. Takođe, vrednost CCI značajno doprinosi boljoj proceni dugogodišnjeg preživljavanja i izboru odgovarajuće terapije. Sve navedeno ističe pomalo zaboravljenu važnost komorbiditeta kod bolesnika sa PCa, a podaci o ovom faktoru se mogu dobiti na lak, jednostavan i jeftin način, koristeći CCI.

### Literatura

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005 Mar; 16(3):481-488.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008 Mar-Apr; 58(2):71-96.
3. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases* 1987; 40(5):373-383
4. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis.* 1974; 27:387-404
5. Valderas S, Jose M, Starfild B et al. Defining comorbidity: Implications for Understanding Health and Health Services. *Annals of Family Medicine* 2009;7(4):357-363.
6. Jakovljević M, Ostojić L. Comorbidity and multimorbidity in medicine today: challenges and opportunities for bringing separated branches of medicine closer to each other. *Psychiatr Danub* June 2013; 25 Suppl 1:18-28.
7. Lin BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatric Soc* 1968; 16:622-626
8. Sharabiani M, Aylin P, Bottle A. Systematic review of comorbidity indices for administrative data. *Medical Care*, December 2012; 50(12):1109-1118.
9. Rozzini R, Frisoni GB, Ferrucci L et al. Geriatric Index of Comorbidity: Validation and comparison with other measures of comorbidity. *Age and Ageing* 2002; 31(4):277-285.
10. Groll D, To T, Bombardier C, Wright J. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. *Journal of Clinical Epidemiology* 2005; 58(6):595-602.
11. Litwin MS, Greenfield S, Elkin EP et al. Assessment of prognosis with the total illness burden index of prostate cancer. *Cancer* 2007; 109(9):1777-1783
12. Charlson M, Szatrowski TP et al. Validation of combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994; 47:1245-1251
13. Lee JY, Lee DH, Cho NH et al. Impact of Charlson Comorbidity Index Varies by Age in Patients with Prostate Cancer Treated by Radical Prostatectomy: A Competing Risk Regression Analysis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:677-683
14. Daskivich TJ, Chamie K, Kwan L et al. Comorbidity and competing risks for mortality in men with prostate cancer. *Cancer* 2011; 117:4642-4650.
15. Kastner C, Armitage J, Kimble A et al. The Charlson comorbidity score: a superior comorbidity assessment tool for the prostate cancer multidisciplinary meeting. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2006; 9:270-274.
16. Goyal J, Pond GR, Galsky MD et al. Association of the Charlson comorbidity index and hypertension with survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 32, 2014; (36):27-34

17. Guzzo TJ, Dluzniewski P, Orosco R et al. Prediction of Mortality After Radical Prostatectomy by Charlson Comorbidity Index. *Urology* 2010; 76:553-558.
18. Fowler JE, Terrell FL, Refroe LC. Co-morbidities and survival of men with localized prostate cancer treated with surgery or radiation therapy. *J Urol* 1996; 156:1714-1718.

**Autor za korespondenciju:**

Vuk Aleksić

Služba Neurohirurgije, Kliničko Bolnički Centar Zemun, Beograd, Srbija

Vukova 9, Beograd, Srbija

Telefon: +381 65 220 78 45

E-mail: [aleksicvuk@hotmail.com](mailto:aleksicvuk@hotmail.com)