

Kakovost življenja bolnikov z rakom glave in vratu, zdravljenih z radioterapijo: prospektivna samoocena z vprašalnikoma EORTC QLQ-C30 in QLQ-H&N35

Quality of life in patients with head and neck cancer treated by radiotherapy: a prospective self-assessment with the EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires

Kaja Gradišar,^{1,2} Maja Gosak,^{1,2} Primož Strojani^{1,2}

Izvleček

Izhodišče: Kakovost življenja (KŽ) slovenskih bolnikov z rakom glave in vratu (RGV), zdravljenih z radioterapijo (RT), še ni bila sistematično ovrednotena z mednarodno uveljavljenimi orodji, kar bi omogočilo primerjavo z rezultati tujih raziskav.

Metode: 40 bolnikov z RGV, zdravljenih s primarno (N=23) RT ali RT po operaciji (N=17), je pred pričetkom RT, ob koncu RT in 10–12 tednov po zaključku zdravljenja izpolnilo dva validirana in v slovenščino prevedena vprašalnika Evropske organizacije za raziskovanje in zdravljenje raka (EORTC): splošen vprašalnik QLQ-C30, namenjen bolnikom z različnimi vrstami raka, in vprašalnik QLQ-H&N35, namenjen bolnikom z RGV. Kot klinično pomembne smo opredelili statistično pomembne razlike med dvema meritvama, ki so znašale 10 točk ali več.

Rezultati: Pred RT so imeli slabšo KŽ bolniki s traheostomo ali hranilno sondo, kadilci, bolniki s pridruženimi boleznimi in s človeškim virusom papiloma nepovezanimi raki. Intenzivnost zdravljenja (višji odmerek RT, dodatek kemoterapije k RT) je pomembno vplivala na KŽ ob koncu RT, ne pa tudi 10–12 tednov po zdravljenju. Analiza dinamike spreminjanja kazalcev KŽ je potrdila, da se v večini primerov stanje vrne na raven pred začetkom RT. Izjema so bili kazalci, povezani z okvarami bolnikovega sistema okušanja in slinjenja, ki so specifične za RT: njihova končna ocena je bila pomembno slabša kot ocena pred RT.

Zaključek: Ocene različnih kazalcev KŽ pri slovenskih bolnikih z RGV pred, med in po RT so primerljive z rezultati podobnih analiz v tujini. KŽ po zdravljenju z RT je odvisna predvsem od stopnje okvar okušanja in slinjenja, kar vpliva tudi na požiranje.

Abstract

Background: The quality of life (QoL) of Slovenian patients with head and neck cancer (HNC) treated by radiotherapy (RT) has not yet been systematically evaluated with internationally established tools, which would allow comparison with the study results from abroad.

Methods: Forty patients with HNC treated by definitive (N=23) or postoperative (N=17) RT completed two questionnaires of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), validated and translated into Slovenian, before RT, at the end of RT and 10–12 weeks after the end of treatment: general QLQ-C30 questionnaire for patients with different types of

¹ Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

Primož Strojani, e: pstrojan@onko-i.si

Ključne besede:

rak glave in vratu; radioterapija; kakovost življenja; ocena; vprašalnik

Key words:

head and neck cancer; radiotherapy; quality of life; assessment; questionnaire

Prispelo: 6. 9. 2020

Sprejeto: 30. 11. 2020



cancer and QLQ-H&N35 questionnaire for patients with HNC. Statistically significant differences between the two measurements of 10 points or more were defined as clinically significant.

Results: Prior to RT, patients with tracheostomy or feeding tube, smokers, patients with comorbidities and human papillomavirus-unrelated cancers had poorer QoL. The intensity of treatment (higher RT dose, addition of chemotherapy to RT) had a significant effect on QoL at the end of RT, but not 10-12 weeks after treatment. The analysis of the dynamics of changes in QoL items confirmed that in most cases the scores return to the level before the start of RT. The exceptions were items related to RT-specific gustatory and salivary apparatus failures: their final score was significantly worse than the pre-RT score.

Conclusion: Estimates of different QoL items in Slovenian patients with HNC before, during and after RT are comparable to the results of similar analyses abroad. After RT treatment, QoL depends mainly on the degree of damage to the gustatory and salivary apparatus, which also affects swallowing.

Citirajte kot/Cite as: Gradišar K, Gosak M, Strojani P. Kakovost življenja bolnikov z rakom glave in vratu, zdravljenih z radioterapijo: prospektivna samoocena z vprašalnikoma EORTC QLQ-C30 in QLQ-H&N35. *Zdrav Vestn.* 2021;90(5-6):242-55.

DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3157>



Avtorske pravice (c) 2021 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

V svetu je rak glave in vratu (RGV) osmi najpogostejši rak in vzrok smrti zaradi malignih bolezni (1). V Sloveniji je bilo leta 2016 registriranih 473 novih primerov in 225 smrti zaradi tega raka (2). Z nekaterimi izjemami zbolevalo za RGV pretežno moški v 6. ali 7. desetletju življenja, iz nižjih socialnih slojev, ki so dolgoletni kadilci in uživalci alkoholnih pijač ter zato pogosto obremenjeni s pridruženimi kroničnimi boleznimi, kot so arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen in okvara jeter (3). Zaradi zanikanja objektivnih težav in slabše socialne vključenosti ti bolniki pozno vstopajo v zdravstveni sistem, zato je ob postavitvi diagnoze bolezni kar pri dveh tretjinah že lokalno napredovala (2,4). Odvisno od mesta rasti in velikosti tumorja ta sam po sebi povzroča različne anatomske deformacije in zato funkcionalne

motnje, ki jih kirurško zdravljenje, radioterapija (RT) in sistemska terapija s svojimi neželenimi stranskimi učinki še poslabšajo. Težave, s katerimi se srečujejo bolniki, se kažejo z večjimi ali manjšimi motnjami predvsem pri hranjenju, dihanju in govoru, čemur se v nekaterih primerih pridružijo še spremembe videza obraza in vratu, predvsem kot posledica operacije (5,6).

Soočenje z diagnozo maligne bolezni in spopadanje s težavami, ki jih ta povzroča, ter dolgotrajno in agresivno onkološko zdravljenje pomembno vplivajo na kakovost bolnikovega življenja. Zato se je v zadnjem obdobju, poleg odgovora tumorja na zdravljenje in trajanja preživetja, ki sta tradicionalno najpomembnejši merili za uspešnost zdravljenja, kot pomemben kazalec, s katerim opisujemo dejansko vrednost tega, kar je doseglo zdravljenje,

uveljavila ocena kakovosti bolnikovega življenja (7). Kakovost življenja (KŽ) je večplasten koncept, ki vključuje številne vidike posameznikovega življenja – telesno in duševno stanje, stopnjo socialnih povezav in odvisnosti od pomoči svojcev, dojetje bolezni. Temelji pa na subjektivnem doživljanju (8). RGV lahko povzroča somatske simptome in je hkrati odgovoren za bolnikove težave pri socialnem udejstvovanju, kar otežuje vsakdanje delovanje, znižuje samopodobo in samozavest ter vpliva na bolnikov odnos do svoje prihodnosti (8,9).

KŽ slovenskih bolnikov z RGV, ki so bili zdravljeni z RT, še ni bila sistematično ovrednotena. Po drugi strani velja, da je merodajnost oz. praktična vrednost zaključkov raziskav, opravljenih v drugih okoljih, pogosto omejena ali celo vprašljiva. Pri vrednotenju rezultatov tujih tovrstnih raziskav je namreč treba upoštevati posebnosti socialnega in kulturnega okolja, iz katerega izhajajo bolniki, ter z njima povezanega sistema vrednot (10). Zato smo se v prospektivni raziskavi odločili oceniti KŽ pred in po zdravljenju z RT v skupini slovenskih bolnikov z RGV z mednarodno uveljavljenimi orodji in primerjati izsledke z rezultati tujih raziskav.

2 Material in metode

Raziskava je bila zasnovana in izvedena na Onkološkem inštitutu v Ljubljani kot prospektivna in opazovalna. Načrtovala je vključitev 40 bolnikov z operabilnim ali neoperabilnim histološko potrjenim lokalno in/ali področno napredujočim (stadij TNM II-IVB (11)) ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu. Ostala vključitvena merila so bila: starost 18 let ali več; moški spol; zdravljenje z namenom ozdravitve, ki vključuje primarno ali pooperativno

obsevanje sluznic večjega dela ustne votline, žrela in grla (75 % ali več) ter tkiv obeh strani vratu z odmerkom 50 Gy ali več; pisni pristanek na sodelovanje v raziskavi. Izključitvena merila so bila sočasno ugotovljen ali že prej zdravljen RGV ali rak drugega dela telesa (razen bazalnoceličnega karcinoma kože); paliativni namen zdravljenja; bolezensko stanje, ki ne dovoljuje varnosti načrtovanega zdravljenja. Kadar se je zdravljenje začelo z operacijo, je ta obsegala odstranitev primarnega tumorja z varnostnim robom in odstranitev področnih bezgavk na vratu. Vsi bolniki so bili obsevani na linearnem pospeševalniku z intenzitetno modulirajočo tehniko (*angl.* Intensity Modulated RadioTherapy, IMRT). Bolniki s povečanim tveganjem za ponovitev bolezni so med RT prejemali kemoterapijo (KT) s cisplatinom (40 mg/m²/teden i.v.). Stanje prehranjenosti bolnikov je bilo ocenjeno pred zdravljenjem in se je spremljalo med zdravljenjem v tedenskih intervalih, skupaj z akutnimi neželeni učinki radio/kemoterapije.

Podatke o bolnikih, njihovi bolezni in zdravljenju smo pridobili iz medicinske dokumentacije. Ocena KŽ je bila pri vsakem bolniku narejena trikrat: ob pripravi na obsevanje na CT-simulatorju (tj. 10–14 dni pred pričetkom zdravljenja z RT (ocena 1), ob zaključku RT (ocena 2) in 10–12 tednov po zaključku zdravljenja (ocena 3). KŽ smo ocenjevali z mednarodno uveljavljenima vprašalnikoma EORTC QLQ C-30 verzije 3.0 (splošni vprašalnik) in EORTC QLQ-H&N35 (modul za RGV), ki sta oba validirana in prevedena v slovenščino po postopku, ki ga zahteva Evropska organizacija za raziskovanje in zdravljenje raka (*angl.* European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) (12). Vprašalnika so bolniki izpolnjevali sami,

le v primeru težav jim je pri branju in razlagi vprašanj pomagal eden od raziskovalcev (MG, KG).

Oba vprašalnika se nanašata na obdobje preteklega tedna. EORTC QLQ-C30 je splošen vprašalnik, namenjen bolnikom z različnimi vrstami raka. Obsega 30 vprašanj: pet sklopov vprašanj obravnava različne vidike delovanja (telesno, opravljanje del/aktivnosti, kognitivno, čustveno, socialno), trije sklopi simptome (utrujenost, bolečina, slabost in bruhanje), en sklop pa zdravstveno stanje in KŽ; dodanih je 8 samostojnih vprašanj za oceno drugih pogostih simptomov, ki jih navajajo bolniki z rakom, in vprašanje o finančnem stanju. Vprašanja so vrednotena s pomočjo Likertove štiristopenjske lestvice, le na vprašanji o zdravstvenem stanju in KŽ bolniki odgovarjajo z uporabo 7-stopenjske lestvice (13).

Vprašalnik EORTC QLQ-H&N35 je modul osnovnega vprašalnika EORTC QLQ-C30, namenjen bolnikom z RGV (14). Vsebuje 35 vprašanj, organiziranih v 7 sklopov, 11 vprašanj pa je samostojnih. Bolnika sprašujejo po simptomih in stranskih učinkih zdravljenj, značilnih za RGV, po socialni vključenosti ter spolnem življenju. Točkovanje je enako kot pri vprašalniku EORTC QLQ-C30 (Likertova štiristopenjska lestvica), razen zadnjih 5 vprašanj, pri katerih sta možna le dva odgovora (da/ne) (14).

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (46/02/15, dne 23. 3. 2015).

2.1 Statistična analiza

Zbrane podatke smo statistično obdelali z računalniškim programskim paketom SPSS (verzija 21.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, ZDA). Pri ocenjevanju in interpretaciji vprašalnikov ter v

primerih manjkajočih odgovorov smo se ravnali po navodilih EORTC (15). Vrednosti doseženih točk pri samostojnih vprašanjih oz. povprečje točk vseh vprašanj znotraj posamezne skupine (*angl.* Raw Score) smo standardizirali z linearno transformacijo na lestvici od 0 do 100 in izračunali oceno za posamezno vprašanje oz. sklop. Pri vprašanjih o simptomih pomeni višja vrednost ocene večjo izraženost (tj. poslabšanje) simptoma, pri vprašanjih o delovanju pa velja obratno: višja ocena pomeni boljše raven delovanja (15). Kot klinično pomembne smo vrednotili samo razlike med dvema meritvama, ki so znašale 10 točk ali več in so bile hkrati tudi statistično pomembne (16). Ocene smo predstavili s povprečno vrednostjo in standardnim odklonom ali srednjo vrednostjo in razponom. Vpliv značilnosti bolnikov, tumorjev in zdravljenja na izhodiščne vrednosti ocen KŽ smo računali z Mann-Whitneyevim U-testom, razlike med ocenami, izmerjenimi v dveh časovnih točkah, pa z Wilcoxonovim testom predznačenih rangov. Za preverjanje razlik v razporeditvi bolnikov med terapevtskimi skupinami glede na posamezne klinične značilnosti smo uporabili test hi-kvadrat oz. Fischerjev eksaktni test. Vsi statistični testi so bili dvosmerni. Razlike pri $p < 0.05$ smo označili kot statistično pomembne.

3 Rezultati

V raziskavo je bilo med februarjem 2017 in januarjem 2018 vključenih 40 bolnikov. Večina so bili aktivni kadilci (55 %) s tumorjem orofarinksa (52,5 %) in boleznijo stadija IV (82,5 %). Najmanj 1 pridruženo nemaligno bolezen (razpon 1–4, srednja vrednost 2), ki je zahtevala redno terapijo z zdravili, je imelo 22 (55 %) bolnikov, med katerimi je bilo kar 16 (72,7 %) aktivnih kadilcev

(med 18 bolniki brez pridruženih bolezni je bilo le 6 [33,3 %] aktivnih kadilcev, $p=0,024$). 6 bolnikov je ob pričetku RT imelo traheostomo, preko sonde pa se je hranilo 5 bolnikov. Zaradi nekontroliranega izgubljanja teže med RT so sondo za hranjenje naknadno vstavili še 2 bolnikoma; ob zadnji oceni KŽ so bili od prehrane po sondi odvisni 4 bolniki. Vsi bolniki so končali načrtovano zdravljenje. Podatke o bolnikih, njihovi boleznih in zdravljenju prikazujemo v **Tabeli 1**.

Vsi bolniki so izpolnili po 3 pare vprašalnikov; neodgovorjenih vprašanj ni bilo. Za izpolnitev obeh vprašalnikov so bolniki potrebovali od 15 do 30 minut. Interval med oceno 1 in začetkom RT je znašal $15,2 \pm 3,6$ dni (povprečna vrednost \pm standardni odklon), med koncem RT in oceno 2 $0,8 \pm 0,3$ dneva oz. oceno 3 $90,5 \pm 8,9$ dni. Rezultati analize vprašalnikov EORTC QLQ-C30 in EORTC QLQ-H&N35 so prikazani v **Tabelah 2 in 3**.

Tabela 1: Značilnosti bolnikov, tumorjev in zdravljenja.

Značilnost	Število (N=40)
Starost	62,5 let (7,61)^d
Kajenje	
• Aktivni kadilci ^a	22 (55 %)
• Nekdanji ^b /občasni/blagi kadilci	13 (32,5 %)
• Nekadilci	5 (12,5 %)
Pridružene bolezni	
• Arterijska hipertenzija	15 (37,5 %)
• Kronična obstruktivna pljučna bolezen	6 (15 %)
• Hiperlipidemija	4 (10 %)
• Srčno-žilne bolezni	4 (10 %)
• Sladkorna bolezen (tip 2)	3 (7,5 %)
• Gastroezofagealna refluksna bolezen	3 (7,5 %)

Značilnost	Število (N=40)
• Stanje po možganski kapi	3 (7,5 %)
• Periferna arterijska okluzivna bolezen	2 (5 %)
• Kronična ledvična okvara	1 (2,5 %)
Traheostoma (pred RT)	6 (15 %)
Hranjenje po sondi	
• Pred pričetkom zdravljenja	5 (12,5 %)
• Med zdravljenjem	7 (17,5 %)
• Po zdravljenju	4 (10 %)
S HPV-povezan tumor orofarinksa^c	7 (33,3 %)
Mesto primarnega tumorja	
• Ustna votlina	7 (17,5 %)
• Orofarinks	21 (52,5 %)
• Hipofarinks	7 (17,5 %)
• Grlo	5 (12,5 %)
Stadij TNM	
• II	2 (5 %)
• III	5 (12,5 %)
• IVA	27 (67,5 %)
• IVB	6 (15 %)
Operacija pred RT	17 (42,5 %)
Odmerek RT	66,6 Gy (60–70) ^e
Trajanje obsevanja	46,9 dni (38–55) ^e
Sočasni dodatek KT k RT	
• Da	21 (52,5 %)
• Število prejetih krogov KT	6 (3–7) ^e

Legenda:

^a ≥ 20 cigaret/dan zadnjih 10 let ali več

^b Prenehali kaditi pred 12 meseci ali več

^c Primarni tumorji orofarinksa

^d Povprečna vrednost (standardni odklon)

^e Mediana (razpon)

Obrazložitev katic v tabeli:

RT – radioterapija, KT – kemoterapija.

Tabela 2: Rezultati vprašalnika EORTC QLQ-C30.

Kazalec	Ocena 1 *	Ocena 2 *	Ocena 3 *	Primerjave (p-vrednost)
Splošno zdravstveno stanje/kakovost življenja	62,3 ± 19,2	55,2 ± 23,0	68,1 ± 20,3	ocena 1 : ocena 2 = 0,078 ocena 2 : ocena 3 < 0,001 ocena 1 : ocena 3 = 0,050
Telesna dejavnost	86,8 ± 15,2	76,8 ± 23,0	82,2 ± 19,4	ocena 1 : ocena 2 = 0,049 ocena 2 : ocena 3 = 0,175 ocena 1 : ocena 3 = 0,217
Običajna dejavnost	83,8 ± 27,9	63,3 ± 38,7	80,4 ± 27,7	ocena 1 : ocena 2 = 0,003 ocena 2 : ocena 3 = 0,003 ocena 1 : ocena 3 = 0,485
Čustvovanje	82,5 ± 17,6	82,3 ± 18,1	88,8 ± 16,5	ocena 1 : ocena 2 = 0,849 ocena 2 : ocena 3 = 0,034 ocena 1 : ocena 3 = 0,023
Kognitivna dejavnost	96,3 ± 8,8	96,3 ± 8,0	96,7 ± 7,7	ocena 1 : ocena 2 = 0,844 ocena 2 : ocena 3 = 0,831 ocena 1 : ocena 3 = 0,844
Socialno delovanje	92,5 ± 16,9	86,3 ± 24,1	92,1 ± 19,2	ocena 1 : ocena 2 = 0,169 ocena 2 : ocena 3 = 0,191 ocena 1 : ocena 3 = 0,765
Utrujenost	15,0 ± 16,0	33,1 ± 28,1	18,6 ± 19,9	ocena 1 : ocena 2 < 0,001 ocena 2 : ocena 3 = 0,001 ocena 1 : ocena 3 = 0,129
Slabost in bruhanje	0,8 ± 3,7	8,8 ± 16,5	3,3 ± 12,1	ocena 1 : ocena 2 = 0,003 ocena 2 : ocena 3 = 0,064 ocena 1 : ocena 3 = 0,313
Bolečine	17,1 ± 23,4	37,5 ± 27,9	14,6 ± 22,1	ocena 1 : ocena 2 < 0,001 ocena 2 : ocena 3 < 0,001 ocena 1 : ocena 3 = 0,476
Dispneja	6,7 ± 15,5	11,7 ± 26,7	12,5 ± 23,5	ocena 1 : ocena 2 = 0,240 ocena 2 : ocena 3 = 0,631 ocena 1 : ocena 3 = 0,148
Nespečnost	21,7 ± 28,8	30,8 ± 34,1	17,5 ± 22,6	ocena 1 : ocena 2 = 0,168 ocena 2 : ocena 3 = 0,020 ocena 1 : ocena 3 = 0,205
Izguba apetita	3,3 ± 10,1	55,8 ± 42,3	17,5 ± 27,2	ocena 1 : ocena 2 < 0,001 ocena 2 : ocena 3 < 0,001 ocena 1 : ocena 3 = 0,002
Zaprtje	9,2 ± 20,0	40,0 ± 38,6	13,3 ± 24,8	ocena 1 : ocena 2 < 0,001 ocena 2 : ocena 3 < 0,001 ocena 1 : ocena 3 = 0,553
Driska	0,8 ± 5,3	3,3 ± 12,6	0,0 ± 0,0	ocena 1 : ocena 2 = 0,375 ocena 2 : ocena 3 = 0,103 ocena 1 : ocena 3 = 0,324
Finančne težave	2,5 ± 8,9	3,3 ± 12,6	5,0 ± 16,1	ocena 1 : ocena 2 = 0,875 ocena 2 : ocena 3 = 0,500 ocena 1 : ocena 3 = 0,438

Legenda: * Povprečna vrednost ± standardni odklon.

Tabela 3: Rezultati vprašalnika EORTC QLQ-H&N35.

Kazalec	Ocena 1*	Ocena 2*	Ocena 3*	Primerjave (p-vrednost)
Bolečine	12,7 ± 19,5	45,8 ± 30,7	16,0 ± 18,3	ocena 1 : ocena 2 < 0,001 ocena 2 : ocena 3 < 0,001 ocena 1 : ocena 3 = 0,416
Težave pri požiranju	15,0 ± 20,0	50,0 ± 28,7	22,9 ± 26,0	ocena 1 : ocena 2 < 0,001 ocena 2 : ocena 3 < 0,001 ocena 1 : ocena 3 = 0,201
Težave s čuti	8,3 ± 20,0	53,3 ± 25,9	25,0 ± 26,7	ocena 1 : ocena 2 < 0,001 ocena 2 : ocena 3 < 0,001 ocena 1 : ocena 3 < 0,001
Težave pri govoru	22,8 ± 27,2	31,9 ± 31,3	20,3 ± 24,5	ocena 1 : ocena 2 = 0,168 ocena 2 : ocena 3 = 0,030 ocena 1 : ocena 3 = 0,658
Težave s hranjenjem v javnosti	6,9 ± 12,2	38,1 ± 29,5	13,1 ± 23,9	ocena 1 : ocena 2 < 0,001 ocena 2 : ocena 3 < 0,001 ocena 1 : ocena 3 = 0,100
Težave pri socialnih stikih	3,7 ± 8,8	7,8 ± 17,3	5,5 ± 14,1	ocena 1 : ocena 2 = 0,220 ocena 2 : ocena 3 = 0,414 ocena 1 : ocena 3 = 0,569
Zmanjšano zanimanje za spolnost	10,0 ± 20,3	37,1 ± 40,0	15,0 ± 24,7	ocena 1 : ocena 2 < 0,001 ocena 2 : ocena 3 = 0,003 ocena 1 : ocena 3 = 0,377
Težave z zobmi	9,2 ± 26,1	10,0 ± 27,4	11,7 ± 25,7	ocena 1 : ocena 2 = 0,846 ocena 2 : ocena 3 = 0,688 ocena 1 : ocena 3 = 0,375
Težave pri odpiranju ust	10,0 ± 22,9	35,8 ± 42,3	12,5 ± 23,5	ocena 1 : ocena 2 < 0,001 ocena 2 : ocena 3 < 0,001 ocena 1 : ocena 3 = 0,520
Suha usta	23,3 ± 30,4	62,5 ± 39,4	51,7 ± 32,9	ocena 1 : ocena 2 < 0,001 ocena 2 : ocena 3 = 0,058 ocena 1 : ocena 3 < 0,001
Lepljiva slina	17,5 ± 30,2	70,8 ± 34,8	47,5 ± 32,8	ocena 1 : ocena 2 < 0,001 ocena 2 : ocena 3 = 0,002 ocena 1 : ocena 3 < 0,001
Kašelj	16,7 ± 20,0	30,0 ± 32,7	15,0 ± 25,0	ocena 1 : ocena 2 = 0,032 ocena 2 : ocena 3 = 0,036 ocena 1 : ocena 3 = 0,952
Slabo počutje	12,5 ± 19,5	16,7 ± 27,2	10,0 ± 22,9	ocena 1 : ocena 2 = 0,497 ocena 2 : ocena 3 = 0,313 ocena 1 : ocena 3 = 0,787
Uporaba sredstev proti bolečinam	42,5 ± 50,1	90,0 ± 30,4	52,5 ± 50,6	ocena 1 : ocena 2 < 0,001 ocena 2 : ocena 3 < 0,001 ocena 1 : ocena 3 = 0,244
Prehranski dodatki	15,0 ± 36,2	62,5 ± 49,0	55,0 ± 50,4	ocena 1 : ocena 2 < 0,001 ocena 2 : ocena 3 = 0,622 ocena 1 : ocena 3 < 0,001

Kazalec	Ocena 1*	Ocena 2*	Ocena 3*	Primerjave (p-vrednost)
Uporaba cevke za hranjenje	12,5 ± 33,5	25,0 ± 43,9	10,0 ± 30,4	ocena 1 : ocena 2 = 0,164 ocena 2 : ocena 3 = 0,106 ocena 1 : ocena 3 = 0,813
Izguba teže	25,0 ± 43,9	70,0 ± 46,4	20,0 ± 40,5	ocena 1 : ocena 2 < 0,001 ocena 2 : ocena 3 < 0,001 ocena 1 : ocena 3 = 0,670
Pridobivanje na teži	27,5 ± 45,2	10,0 ± 30,4	45,0 ± 50,4	ocena 1 : ocena 2 = 0,094 ocena 2 : ocena 3 = 0,002 ocena 1 : ocena 3 = 0,111

Legenda: * Povprečna vrednost ± standardni odklon.

3.1 Vpliv značilnosti bolnikov in bolezni na KŽ pred obsevanjem (ocena 1)

EORTC QLQ-C30. Telesno dejavnost so slabše ocenili bolniki s človeškim virusom papiloma (HPV) nepovezanimi tumorji (84,6±15,6 : 97,1±7,6, p=0,018). Utrujenost je bila bolj izražena pri aktivnih kadilcih kot v skupini nekdanjih kadilcev in nekadilcev (66,7±11,1 : 44,4±19,7, p=0,022), bolečine pri bolnikih s HPV-nepovezanimi tumorji (20,2±24,2 : 2,4±6,3, p=0,051), dispneja pa pri bolnikih s traheostomo (22,2±17,2 : 3,9±13,6, p=0,032).

EORTC QLQ-H&N35. Težave z govorom so bile večje pri kadilcih (32,3±30,1 : 11,1±17,9, p=0,018), bolnikih s traheostomo (46,3±28,5 : 18,6±25,2, p=0,041) in s tumorjem grla/spodnjega žrela (39,8±29 : 15,5±24,5, p=0,008); težave s hranjenjem v javnosti pri bolnikih, ki so se hranili po sondi (18,3±10,9 : 5,2±11,6, p=0,026); težave s socialnimi stiki pri traheotomiranih (17,8±16,2 : 1,2±3,1, p=0,019); težave s suhimi usti pri bolnikih z več boleznimi (31,8±30 : 13±28,3, p=0,022); in težave s kašljem pri bolnikih s tumorjem v grlu oz. spodnjem žrelu (30,5±22,3 : 10,7±15,8, p=0,017).

Pred pričetkom zdravljenja z RT (ocena 1) med prej operiranimi in neoperiranimi bolniki ni bilo razlik v KŽ.

3.2 Vpliv zdravljenja na KŽ (oceni 2 in 3)

Ocenjevali smo, kako na KŽ vpliva višina prejetega odmerka sevanja in dodatek KT k RT. Pri vseh bolnikih, pri katerih je bila RT prvo zdravljenje, je znašal skupni odmerek na ležišče primarnega tumorja in s karcinomom preraščenih bezgavk 70 Gy. Razpon skupnega odmerka, ki so ga prejeli po operaciji obsevani bolniki, je bil od 60 Gy do 66 Gy (srednja vrednost, 60 Gy). Vseh 6 bolnikov s traheostomo je bilo najprej operiranih (operirani 6/17, najprej obsevani 0/23, p=0,003). Hkrati z obsevanjem je KT prejelo 21 bolnikov (52,5 %), med primarno obsevanimi kar 17 od 23 (73,9 %) bolnikov (operirani 4/17, p=0,003). V skupini, ki je prejela KT, je bilo 17/21 (81 %) tumorjev stadija T3-4, v skupini brez KT pa le 9/19 (47,4 %, p=0,046). Terapevtske skupine se glede ostalih kliničnih dejavnikov (mesto primarnega tumorja, celokupni stadij TNM, hranjenje po sondi, HPV-povezan karcinom ustnega žrela, pridružene bolezni) niso razlikovale.

EORTC QLQ-C30. Ob koncu zdravljenja (ocena 2) smo pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s primarno RT, ugotavljali nižjo oceno vsakodnevne aktivnosti kot pri obsevanih bolnikih po operaciji ($50,7 \pm 42,2$: $80,4 \pm 25,8$, $p=0,034$); ti bolniki so bili bolj utrujeni ($46,8 \pm 26,6$: $14,4 \pm 17,4$, $p<0,001$), imeli so več bolečin ($46,6 \pm 30,2$: $26,5 \pm 20,5$, $p=0,048$) in večjo izgubo apetita ($73,9 \pm 38,9$: $31,4 \pm 34,3$, $p=0,003$). Dodatek KT k RT (ne glede na vrsto obsevanja) je negativno vplival na oceno običajne dejavnosti ($48,4 \pm 39,1$: $79,8 \pm 31,7$, $p=0,008$), čustvene dejavnosti ($76,2 \pm 20,5$: $89 \pm 12,4$, $p=0,037$), utrujenosti ($46 \pm 28,8$: $18,7 \pm 19,3$, $p=0,003$), slabosti/bruhanja ($15,9 \pm 20,1$: $0,9 \pm 3,8$, $p=0,016$), bolečine ($49,2 \pm 29,1$: $24,6 \pm 20,3$, $p=0,008$) in spanja (nespečnost: $43,9 \pm 35,2$: $17,5 \pm 28,0$, $p=0,018$). Bolniki, ki so prejeli primarno KT-RT (odmerek RT 70 Gy in hkrati KT), so slabše ocenili običajno dejavnost ($41,2 \pm 39,6$: $79,7 \pm 29,3$, $p=0,004$), čustveno dejavnost ($74 \pm 21,6$: $88,4 \pm 12,2$, $p=0,028$), utrujenost ($52,3 \pm 26,9$: $18,8 \pm 19,4$, $p<0,001$), slabost/bruhanje ($16,7 \pm 21,2$: $2,9 \pm 8,2$, $p=0,045$), bolečino ($54,9 \pm 28,1$: $24,6 \pm 20$, $p=0,001$), nespečnost ($47,1 \pm 37,4$: $18,8 \pm 26,3$, $p=0,017$) in izgubo apetita ($72,6 \pm 39,5$: $43,5 \pm 40,8$, $p=0,043$) kot ostali bolniki, ki so prejeli manj agresivno zdravljenje.

Po koncu zdravljenja (ocena 3) so bolniki, ki so bili primarno obsevani z odmerkom 70 Gy, navajali nekoliko večjo utrujenost kot tisti, ki so bili obsevani po operaciji in so prejeli nižji odmerek RT ($24,1 \pm 22,9$: $11,1 \pm 11,8$, $p=0,065$). Bolniki, ki so poleg RT prejeli hkrati KT, so slabše ocenili običajno dejavnost ($71,4 \pm 28$: $90,4 \pm 24,4$, $p=0,012$), zdravljeni s primarno KT-RT pa so prav tako slabše ocenili običajno dejavnost ($68,6 \pm 29,4$: $89,1 \pm 23,4$, $p=0,013$) in bili bolj utrujeni ($25,5 \pm 20,7$: $13,50 \pm 18$,

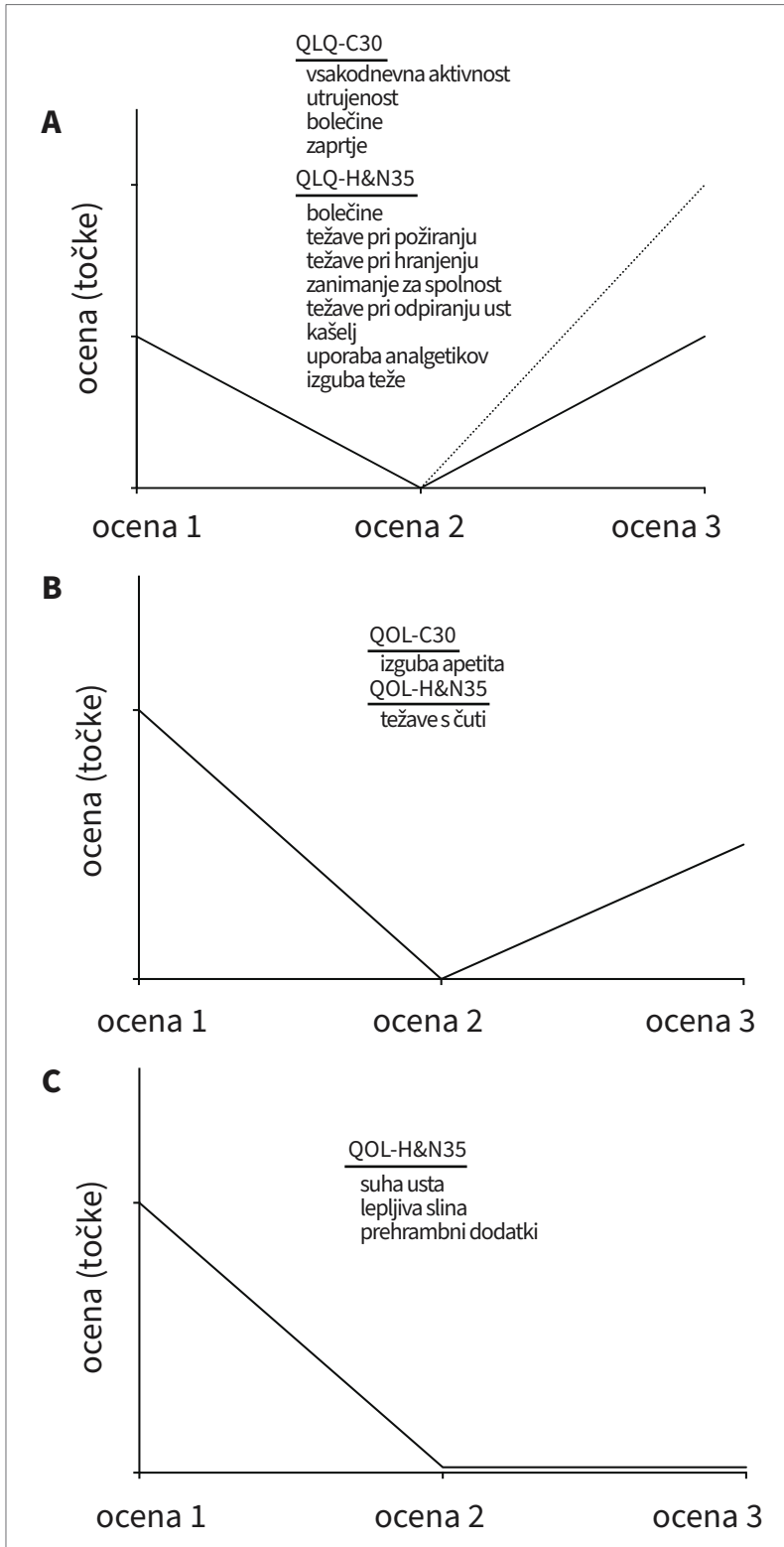
$p=0,035$) kot ostali bolniki.

EORTC QLQ-H&N35. Ob zaključku zdravljenja (ocena 2) so imeli primarno obsevani (70 Gy) več težav s hranjenjem v javnosti ($51,4 \pm 30,2$: $20,1 \pm 16,4$, $p<0,01$), na področju spolnosti ($47,8 \pm 40,6$: $22,6 \pm 35,3$, $p=0,057$), izgubili so več telesne teže ($91,3 \pm 28,8$: $47,1 \pm 52,5$, $p=0,017$) kot obsevani po operaciji, ki so tudi prejeli nižji odmerek RT. Dodatek KT k RT (ne glede na vrsto RT) je negativno vplival na požiranje ($60,3 \pm 26,6$: $38,6 \pm 27,3$, $p=0,025$) in kašelj ($46 \pm 35,7$: $12,3 \pm 16,5$, $p=0,003$). Zdravljeni s primarno KT-RT so imeli več težav s požiranjem ($63,2 \pm 24,5$: $40,2 \pm 28,2$, $p=0,019$), hranjenjem v javnosti ($51 \pm 31,3$: $28,6 \pm 24,7$, $p=0,013$), pri spolnosti ($56,9 \pm 38,2$: $22,5 \pm 35,4$, $p=0,014$), s kašljem ($49 \pm 37,5$: $15,9 \pm 19,8$, $p=0,006$) in večjo izgubo telesne teže ($94,1 \pm 24,3$: $56,5 \pm 50,7$, $p=0,040$) kot ostali bolniki.

Ocena 10–12 tednov po koncu zdravljenja (ocena 3) ni pokazala razlik med terapevtskimi skupinami pri nobeni dejavnosti ali simptomu, obravnavanem v vprašalniku *EORTC QLQ-H&N35*.

3.3 Dinamika spreminjanja KŽ (primerjava ocen 1–3)

Ugotavljali smo tri vzorce statistično značilnega in hkrati klinično pomembnega spreminjanja točkovnih ocen nekaterih kazalcev KŽ (Tabeli 2 in 3): po prehodnem pomembnem poslabšanju zaradi RT (med ocenama 1 in 2) je prišlo v času po zdravljenju (med ocenama 2 in 3) do pomembnega izboljšanja, ki je bilo bodisi primerljivo ali celo boljše kot pred RT (Slika 1A) bodisi ni doseglo izhodiščne ravni (tj. pred RT), se je pa glede na oceno 2 vseeno izboljšalo (Slika 1B); pomembnemu poslabšanju med RT



Slika 1: Vzorci statistično značilnega in klinično pomembnega spreminjanja ocen kazalcev kakovosti življenja. (Pri vrednotenju spreminjanja točkovnih ocen posameznih kazalcev kakovosti življenja je treba upoštevati, ali gre za ocenjevanje simptomov ali funkcionalnega stanja.)

ni sledilo izboljšanje (Slika 1C). Pri ostalih kazalcih KŽ je bila razlika med posameznimi ocenami manjša od 10 točk in/ali statistično nepomembna. Seveda pa je pri vrednotenju spreminjanja točkovnih ocen posameznih kazalcev KŽ treba upoštevati, ali gre za ocenjevanje simptomov ali funkcionalnega stanja.

EORTC QLQ-C30. Kazalci, pri katerih se je ocena zaradi zdravljenja prehodno poslabšala, vendar na koncu ni odstopala od izhodiščne, so bili »običajna dejavnost«, »utrujenost«, »bolečine« in »zaprtje« (Slika 1A); pri kazalcu »izguba apetita« končno izboljšanje ni doseglo izhodiščne ocene (Slika 1B).

EORTC QLQ-H&N35. Po prehodnem pomembnem poslabšanju ocene se je ta vrnila na izhodiščno raven pri kazalcih »bolečina«, »težave pri požiranju«, »težave pri hranjenju v javnosti«, »zanimanje za spolnost«, »težave pri odpiranju ust«, »kašelj«, uporaba analgetikov«, »izguba teže« (Slika 1A). Pri kazalcu »težave s čuti« je poslabšanju ocene med zdravljenjem sledilo pomembno izboljšanje, ki pa ni doseglo izhodiščne ravni pred zdravljenjem (Slika 1B). Pri kazalcih »suha usta«, »lepljiva slina« in »prehrambni dodatki« je z zdravljenjem povzročeno poslabšanje ocene vztrajalo tudi po koncu zdravljenja (Slika 1C).

Analize dinamike spreminjanja KŽ znotraj posameznih podskupin bolnikov (kliničnih, terapevtskih) zaradi majhnega števila vključenih bolnikov nismo naredili.

4 Razpravljanje

V naši skupini bolnikov z RGV je na oceno KŽ pred pričetkom RT vplivala predvsem prisotnost traheostome in sonde za hranjenje. Med zdravljenjem z RT so se posamezni kazalci KŽ pomembno poslabšali, tudi v odvisnosti

od intenzivnosti zdravljenja (višina odmerka sevanja, dodatek KT), kar je sovpadalo z razvojem akutnih stranskih učinkov RT oz. KT. Po zdravljenju se je večina kazalcev KŽ vrnila na raven pred zdravljenjem, razen tistih, ki so odraz za RT specifičnih okvar tkiv (žlezno tkivo, okušanje).

Trenutno ni »zlatega standarda«, s katerim bi merili KŽ, čeprav je ta ena ključnih komponent pri oceni uspešnosti zdravljenja (7). Vrednoti namreč bolnikovo dožemanje bolezn, zdravljenja in njunih posledic, hkrati pa močno sovpada z napovedjo izida tudi pri RGV (17). Prav neraziskanost tega področja v slovenski populaciji bolnikov z RGV in zato nepreverjena merodajnost zaključkov tujih tovrstnih raziskav sta bili pobuda za izvedbo naše raziskave. Za vrednotenje KŽ smo uporabili vprašalnika EORTC QLQ-C30 in QLQ-H&N35, ki se v klinični praksi najpogosteje uporabljata kot preverjeni orodji (13,14).

Pričakovano smo ob prvi oceni KŽ, pred pričetkom RT, ugotavljali manj težav pri bolnikih, ki niso imeli traheostome ali sonde za hranjenje, škodljivih razvad (nekadilci in bivši kadilci) in pridruženih bolezn oz. pri bolnikih s HPV-povezanimi tumorji orofariksa. Znano je, da sta traheostoma, predvsem pa vstavljena hranilna sonda in z njo povezane težave s hranjenjem, predvsem v družbi in zunaj domačega okolja, stanji, ki najbolj krnita KŽ pri bolnikih z RGV (18). Traheostoma kot razlog za dispnoične težave, kašelj in seveda težave pri sporazumevanju oz. socialnih stikih je bila pri vseh šestih bolnikih posledica laringektomije zaradi primarnega tumorja v hipofarinksu ali grlu, medtem ko je bila sonda za hranjenje pred pričetkom RT vstavljena zaradi okvare požiranja. Ta je bila rezultat bodisi izreza tumorja bodisi zaradi tumorja uničenih

tkiv oz. struktur, ki sodelujejo pri požiranju (19). Soobolevnost je pomemben kazalec zmanjšane funkcionalne rezerve organizma oz. njegove zmožnosti, da kompenzira škodljivo delovanje še ene bolezn (npr. raka) in/ali njenega zdravljenja. Breme soobolevnosti je v naši skupini statistično pomembno koreliralo s kajenjem, za katerega je znano, da skupaj s številnimi zdravili, ki zmanjšujejo simptome pridruženih bolezn, negativno vpliva na izločanje sline in povzročajo občutek suhih ust (20). Ugodnejše ocene kazalcev KŽ pri bolnikih s HPV-povezanimi tumorji orofarinksa, kot pri ostalih, so odraz nižje starosti, odsotnosti škodljivih razvad in pridruženih bolezn, višjega ekonomskega statusa ter boljšega sodelovanja med zdravljenjem, kar so značilnosti te skupine bolnikov (21,22).

V oceno vpliva zdravljenja na KŽ smo vključili višino prejetega odmerka sevanja in dodatek KT k RT. Ker višino odmerka sevanja narekuje vrsta RT (po operaciji/primarna), smo s to analizo hkrati ugotavljali tudi vpliv operacije na KŽ. Ob koncu zdravljenja, ko so bili akutni stranski učinki RT in KT najbolj izraženi (23), so pričakovano imeli več težav bolniki, ki so bili zdravljeni bolj intenzivno, tj. z višjim odmerkom RT in dodatkom KT; najslabše so ocenili KŽ bolniki, ki so se zdravili s primarno KT-RT. Da so ocene večine kazalcev KŽ najnižje ob koncu zdravljenja, so ugotavljali tudi drugi avtorji (23,24). Po koncu zdravljenja je negativni vpliv intenzivnosti zdravljenja na KŽ izzvenel: razlika med bolj in manj intenzivno zdravljenimi se je kazala le še v stopnji utrujenosti in običajnih dejavnosti.

Analiza dinamike spreminjanja kazalcev KŽ v naši raziskavi kot tudi ugotovitve tujih avtorjev potrjujejo, da se v večini primerov stanje vrne na

raven, primerljivo z izhodiščno (tj. pred zdravljenjem) (24,25). V naši skupini je to veljalo za kazalce: običajna dejavnost, utrujenost, bolečine, zaprtje, zanimanje za spolnost, kašelj, uporaba analgetikov, izguba teže, težave pri odpiranju ust, težave pri požiranju in težave pri hranjenju (v javnosti). Še posebej pri zadnjih dveh kazalcih bi pričakovali, da ju bodo bolniki ocenili slabše, saj so v nedavni raziskavi motnje požiranja ugotovili kar pri 41 % slovenskih bolnikov z RGV (26). Težnja bolnikov, da po koncu onkološkega zdravljenja ocenijo nekatere kazalce KŽ podobno kot pred zdravljenjem, kljub klinično pomembnemu poslabšanju nekaterih funkcij in simptomov, je znan pojav. Strokovnjaki ga pripisujejo prevrednotenju koncepta kakovosti življenja, vključno z vrednostnim sistemom in osebnimi standardi, kar je značilno za onkološke in druge bolnike, ki se soočajo s potencialno smrtonosno boleznijo (27). Slabšo končno oceno smo zabeležili pri kazalcih, ki so povezani z okvarami, specifičnimi za RT, tj. okvare bolnikovega sistema okušanja in slinjenja: težave s čuti, suha usta, vlecljiva slina, izguba apetita, prehranski dodatki. S povečanim uživanjem prehranskih dodatkov bolniki blažijo škodljive posledice težjega hranjenja in pomanjkanja teka, kar je oboje lahko posledica motenj okusa, pomanjkanja sline ter sprememb njene konsistence (26). Tem neželenim posledicam RT v področju glave in vratu se ni mogoče v celoti izogniti kljub uporabi sodobnih obsevalnih tehnik, kot sta IMRT in obsevanje s protoni (28-30). Stopnja teh okvar je namreč odvisna od lege in velikosti tumorja (tarče) in/ali obsega poškodb žleznega tkiva zaradi invazivne rasti tumorja oz. opravljene operacije; žal ne poznamo učinkovitega načina, kako pojav omiliti ali celo odpraviti (5).

Predstavljene rezultate raziskave je potrebno presoјati v luči njenih omejitev. Prva je gotovo velikost vzorca, ki je bila izbrana arbitrarno, zavedajoč se logistične zahtevnosti zbiranja podatkov. Zato interpretacija zahteva določeno mero previdnosti. Manjše število bolnikov tudi ni dovoljevalo multivariantne analize, ki bi ovrednotila neodvisni pomen preučevanih kazalcev KŽ. Raziskava se je omejila le na moške bolnike, ki sicer predstavljajo večinski del bolnikov z RGV: z izključitvijo žensk se je sicer zmanjšalo število možnih dejavnikov, ki bi lahko vplivali na rezultate, žal pa se je zmanjšala tudi merodajnost rezultatov za celotno populacijo bolnikov z RGV v Sloveniji, ki so zdravljeni z RT. Prav tako nismo analizirali vpliva dejavnikov, ki bi tudi lahko vplivali na KŽ, kot so stanje družinskega življenja, socialni status, stopnja izobrazbe, zaposlitev in duševno stanje. Analize vloge teh dejavnikov niso načrtovali ne samo zaradi števila vključenih bolnikov, temveč tudi zaradi pričakovanih težav pri zbiranju verodostojnih podatkov. Zadnja ocena KŽ je bila narejena 10–12 tednov po zdravljenju, kar pa ne pomeni, da se KŽ bolnikov v naslednjih mesecih in letih več ne spreminja. Regeneriranje struktur za okušanje in slinjenje naj bi trajalo do dve leti po koncu zdravljenja z RT, fibrozna preobrazba obsevanih tkiv pa več let, preden se doseže končno stanje (5). Nenazadnje smo opazili, da je bolnikom pri izpolnjevanju vprašalnikov, kljub standardiziranem prevodu v slovenščino, pogosto zmanjkalo potrpljenja in so zadnji del od 68 vprašanj, kolikor jih obsegata skupaj oba vprašalnika, izpolnili v naglici. Nekatera vprašanja so bila za posamezne bolnike težje razumljiva in so zahtevala dodatna pojasnila od raziskovalcev.

5 Zaključek

Ocene različnih kazalcev KŽ pri slovenskih bolnikih z RGV pred, med in po RT so primerljive z rezultati podobnih analiz v tujini. Po zdravljenju z RT je KŽ odvisna predvsem od funkcionalnega stanja sistema za okušanje in slinjenje, kar skupaj s tumorjem in zdravljenjem povzročeno okvaro požiralnih mišic in drugih anatomskih struktur vodi do različno izraženih motenj požiranja. Zato je

natančno informiranje bolnikov tudi o tem, kaj lahko pričakujejo od predlaganega zdravljenja, ne samo glede ozdravitve, temveč tudi neželenih posledic, ključnega pomena.

Zahvala

Raziskovalni program št. (P3-0307) je sofinancirala Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS) iz državnega proračuna.

Literatura

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. DOI: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492) PMID: [30207593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/)
2. Rak v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; Epidemiologija in register raka; Register raka Slovenije; 2019.
3. Mehanna H, Paleri V, West CM, Nutting C. Head and neck cancer-part 1: epidemiology, presentation, and preservation. *Clin Otolaryngol.* 2011;36(1):65-8. DOI: [10.1111/j.1749-4486.2010.02231.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2010.02231.x) PMID: [21414154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21414154/)
4. Primdahl H, Nielsen AL, Larsen S, Andersen E, Ipsen M, Lajer C, et al.; DAHANCA. Changes from 1992 to 2002 in the pretreatment delay for patients with squamous cell carcinoma of larynx or pharynx: a Danish nationwide survey from DAHANCA. *Acta Oncol.* 2006;45(2):156-61. DOI: [10.1080/02841860500423948](https://doi.org/10.1080/02841860500423948) PMID: [16546860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16546860/)
5. Strojjan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AW, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev.* 2017;59:79-92. DOI: [10.1016/j.ctrv.2017.07.003](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.07.003) PMID: [28759822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28759822/)
6. Checconi E, Bianchini C, Ciorba A, Candiani M, Riberti C, Pelucchi S, et al. Reconstructive head and neck surgery: oncological and functional results. *Tumori.* 2013;99(4):493-9. DOI: [10.1177/030089161309900409](https://doi.org/10.1177/030089161309900409) PMID: [24326838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24326838/)
7. Efficace F, Osoba D, Gotay C, Sprangers M, Coens C, Bottomley A. Has the quality of health-related quality of life reporting in cancer clinical trials improved over time? Towards bridging the gap with clinical decision making. *Ann Oncol.* 2007;18(4):775-81. DOI: [10.1093/annonc/mdl494](https://doi.org/10.1093/annonc/mdl494) PMID: [17259641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17259641/)
8. Leplège A, Hunt S. The problem of quality of life in medicine. *JAMA.* 1997;278(1):47-50. DOI: [10.1001/jama.1997.03550010061041](https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550010061041) PMID: [9207338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9207338/)
9. Rogers SN, Semple C, Babb M, Humphris G. Quality of life considerations in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130:S49-52. DOI: [10.1017/S0022215116000438](https://doi.org/10.1017/S0022215116000438) PMID: [27841117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27841117/)
10. Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer.* 2001;37(11):1345-51. DOI: [10.1016/S0959-8049\(00\)00447-0](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(00)00447-0) PMID: [11435063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435063/)
11. Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C, eds. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. Oxford (UK): Wiley-Blackwell; 2010. pp. 25-45.
12. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Quality of Life. Questionnaires. Brussels: EORTC; 2020 [cited 2020 Aug 10]. Available from: <https://qol.eortc.org/questionnaires/>.
13. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76. DOI: [10.1093/jnci/85.5.365](https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365) PMID: [8433390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8433390/)
14. Singer S, Arraras JL, Chie WC, Fisher SE, Galalae R, Hammerlid E, et al. Performance of the EORTC questionnaire for the assessment of quality of life in head and neck cancer patients EORTC QLQ-H&N35: a methodological review. *Qual Life Res.* 2013;22(8):1927-41. DOI: [10.1007/s11136-012-0325-1](https://doi.org/10.1007/s11136-012-0325-1) PMID: [23188134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23188134/)

15. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A; EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3rd ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
16. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44. DOI: [10.1200/JCO.1998.16.1.139](https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.139) PMID: [9440735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9440735/)
17. van Nieuwenhuizen AJ, Buffart LM, Brug J, Leemans CR, Verdonck-de Leeuw IM. The association between health related quality of life and survival in patients with head and neck cancer: a systematic review. *Oral Oncol*. 2015;51(1):1-11. DOI: [10.1016/j.oraloncology.2014.09.002](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.09.002) PMID: [25262163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25262163/)
18. Terrell JE, Ronis DL, Fowler KE, Bradford CR, Chepeha DB, Prince ME, et al. Clinical predictors of quality of life in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(4):401-8. DOI: [10.1001/archotol.130.4.401](https://doi.org/10.1001/archotol.130.4.401) PMID: [15096421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15096421/)
19. King SN, Dunlap NE, Tennant PA, Pitts T. Pathophysiology of radiation induced dysphagia in head and neck cancer. *Dysphagia*. 2016;31(3):339-51. DOI: [10.1007/s00455-016-9710-1](https://doi.org/10.1007/s00455-016-9710-1) PMID: [27098922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27098922/)
20. Han P, Suarez-Durall P, Mulligan R. Dry mouth: a critical topic for older adult patients. *J Prosthodont Res*. 2015;59(1):6-19. DOI: [10.1016/j.jpor.2014.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jpor.2014.11.001) PMID: [25498205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25498205/)
21. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):781-9. DOI: [10.1016/S1470-2045\(10\)70017-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70017-6) PMID: [20451455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20451455/)
22. Rogers SN, Waylen AE, Thomas S, Penfold C, Pring M, Waterboer T, et al. Quality of life, cognitive, physical and emotional function at diagnosis predicts head and neck cancer survival: analysis of cases from the Head and Neck 5000 study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(5):1515-23. DOI: [10.1007/s00405-020-05850-x](https://doi.org/10.1007/s00405-020-05850-x) PMID: [32062743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32062743/)
23. Niska JR, Thorpe CS, Halyard MY, Tan AD, Atherton PJ, Dueck AC, et al. Patient-reported quality-of-life outcomes in relation to provider-assessed adverse events during head and neck radiotherapy. *J Patient Rep Outcomes*. 2020;4(1):60. DOI: [10.1186/s41687-020-00227-4](https://doi.org/10.1186/s41687-020-00227-4) PMID: [32677021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32677021/)
24. Al-Mamgani A, van Rooij P, Tans L, Verduijn GM, Sewnaik A, Baatenburg de Jong RJ. A prospective evaluation of patient-reported quality-of-life after (chemo)radiation for oropharyngeal cancer: which patients are at risk of significant quality-of-life deterioration? *Radiother Oncol*. 2013;106(3):359-63. DOI: [10.1016/j.radonc.2012.12.014](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.12.014) PMID: [23395066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23395066/)
25. Karimi AM, Gairola M, Ahlawat P, Tandon S, Pal M, Sachdeva N, et al. Health-related quality of life assessment for head-and-neck cancer patients during and at 3 months after radiotherapy - A prospective, analytical questionnaire-based study. *Natl J Maxillofac Surg*. 2019;10(2):134-40. DOI: [10.4103/njms.NJMS_92_18](https://doi.org/10.4103/njms.NJMS_92_18) PMID: [31798246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31798246/)
26. Pezdirec M, Strojjan P, Boltezar IH. Swallowing disorders after treatment for head and neck cancer. *Radiol Oncol*. 2019;53(2):225-30. DOI: [10.2478/raon-2019-0028](https://doi.org/10.2478/raon-2019-0028) PMID: [31194691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194691/)
27. Sprangers MA, Schwartz CE. The challenge of response shift for quality-of-life-based clinical oncology research. *Ann Oncol*. 1999;10(7):747-9. DOI: [10.1023/A:1008305523548](https://doi.org/10.1023/A:1008305523548) PMID: [10470418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10470418/)
28. Abel E, Silander E, Nyman J, Björk-Eriksson T, Hammerlid E. Long-term aspects of quality of life in head and neck cancer patients treated with intensity modulated radiation therapy: A 5-year longitudinal follow-up and comparison with a normal population cohort. *Adv Radiat Oncol*. 2019;5(1):101-10. DOI: [10.1016/j.adro.2019.07.015](https://doi.org/10.1016/j.adro.2019.07.015) PMID: [32051896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32051896/)
29. Ge X, Liao Z, Yuan J, Mao D, Li Y, Yu E, et al. Radiotherapy-related quality of life in patients with head and neck cancers: a meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2020;28(6):2701-12. DOI: [10.1007/s00520-019-05077-5](https://doi.org/10.1007/s00520-019-05077-5) PMID: [31673782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31673782/)
30. Li X, Lee A, Cohen MA, Sherman EJ, Lee NY. Past, present and future of proton therapy for head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2020;110:104879. DOI: [10.1016/j.oraloncology.2020.104879](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104879) PMID: [32650256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32650256/)