

UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Lek. med. Małgorzata Żmijewska-Tomczak

**CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH
PODDANYCH RADIOTERAPII Z POWODU RAKA GŁOWY I SZYI**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Piotr Milecki

Zakład Elektroradiologii
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Poznań 2011 rok

WYKAZ SKRÓTÓW

3DCRT	ang. 3-Dimensional Conformal Radiotherapy – radioterapia konformalna
5-FU	5 fluorouracyl
AJCC	ang. American Joint Committee on Cancer
ARO	ang. Association for Research in Otolaryngology
ART	ang. Adaptive Radiotherapy – radioterapia adaptacyjna
ASCO	ang. American Society of Clinical Oncology
BRT	ang. Brachytherapy – brachyterapia
CDDP	ang. cisplatin
CT	ang. Chemotherapy – chemioterapia
DFS	ang. Disease-Free Survival – przeżycia wolne od nawrotu choroby
DM	ang. Distant Metastases – przerzuty odległe
DSS	ang. Disease-Specific Survival – przeżycia swoiste dla raka
EBRT	ang. External Beam Radiotherapy – teleradioterapia
ECE	ang. Extra Capsular Extension – naciek pozatorebkowy
EHNS	ang. European Head and Neck Society
EGFR	ang. Epidermal Growth Factor Receptor – receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EMA	ang. European Medicines Agency
ECOG	ang. Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	ang. European Society for Medical Oncology
ESTRO	ang. European Society for Therapeutic Radiology and Oncology
FACT-G	ang. Functional Assessment of Cancer Therapy
FDA	ang. Food and Drug Administration
FDG-PET	ang. Fluoro-2deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography
HPV	ang. Human Papilloma virus – wirus brodawczaka ludzkiego
HR	ang. high risk – wysokie ryzyko
HRQOL	ang. Health Related Quality of Life – jakość życia związana ze zdrowiem
GHS	ang. Global Health Status – ogólny stan zdrowia

ICD	ang. International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IGRT	ang. Image Guided Radiation Therapy - radioterapia kierowana obrazem
IMRT	ang. Intensity Modulated Radiotherapy - radioterapia wiązką intensywnie modulowaną
IR	ang. intermedie risk – pośrednie ryzyko
KT	tomografia komputerowa
LRC	ang. Local-Regional Control – kontrola loko-regionalna
LRF	ang. Local-Regional Failure – wznowa loko-regionalna
LR	ang. low risk – niskie ryzyko
MACH-NC	ang. Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer
MRI	ang. Magnetic Resonance Imaging – rezonans magnetyczny
MRND	ang. Modified Radical Neck Dissection – zmodyfikowane radykalne usunięcie węzłów chłonnych szyi
OML	Ogólny Model Liniowy
OS	ang. Overall Survival – przeżycia całkowite
P	ang. Cisplatin – cisplatyna
PET/CT	ang. Positron Emission Tomography - pozytonowa emisyjna tomografia z tomografią komputerową
PF	ang. Cisplatin/5-Fluorouracil – cisplatyna/5-fluorouracyl
PFS	ang. Progression-Free Survival – przeżycie wolne od progresji
PSS-NH	ang. Performace Status Scale for Head and Neck Cancer
QLQ C-30	ang. Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ H&N-35	ang. Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35
RND	ang. Radical Neck Dissection – radykalne usunięcie węzłów chłonnych szyi
RT	ang. Radiotherapy – radioterapia
RT-CT	radiochemioterapia
RTOG	ang. Radiation Therapy Oncology Group
R1	zabieg operacyjny nieradykalny, mikroskopowo
R2	zabieg operacyjny nieradykalny, makroskopowo
S-RT	radioterapia pooperacyjna
SOMA-LENT	system klasyfikacji późnych odczynów popromiennych
TDRS	ang. Total Dysphagia Risk Score – współczynnik ryzyka dysfagii

TORS	ang. Transoral Robotic Surgery
TNM	ang. Tumor-Nodus-Metastasis, guz/węzeł/przerzut anatomiczna klasyfikacja zaawansowania choroby nowotworowej (TNM) opracowana i rozpowszechniona przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (UICC) jako próba określenia umiejscowienia pierwotnego na podstawie rozległości guza, zajęcia okolicznych węzłów chłonnych i obecności lub braku przerzutów odległych
TPF	ang. Docetaxel/Cisplatin/5-Fluorouracil – docetaxel/cisplatyna/fluorouracyl
UAM	Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
UICC	ang. Union for International Cancer Control
UW-QOL	ang. University of Washington Quality of Life Questionnaire
WHO	ang. World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia
VEGF	ang. Vascular Endothelial Growth Factor – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	8
1.1. Leczenie radykalne nowotworów głowy i szyi.....	10
1.1.1. Chirurgia.....	11
1.1.2. Radioterapia samodzielna i uzupełniająca.....	12
1.1.3. Radiochemioterapia.....	13
1.2. Jakość życia uwarunkowana zdrowiem.....	17
1.2.1. Pojęcie jakości życia.....	17
1.2.2. Jakość życia w medycynie.....	18
1.2.3. Jakość życia u chorych na raka głowy i szyi.....	20
1.2.3.1. Wpływ radioterapii na jakość życia chorych na raka głowy i szyi.....	21
1.3. Metody oceny jakości życia chorych na raka głowy i szyi.....	24
1.4. Przesłanki przemawiające za podjęciem badania nad jakością życia.....	26
2. CEL PRACY	27
2.1. Ocena zmian jakości życia chorych na raka głowy i szyi w związku z zastosowaną RT (czynnik czasu).....	27
2.2. Ocena wpływu wybranych czynników klinicznych i socjodemograficznych na jakość życia chorych na raka głowy i szyi na koniec kursu RT oraz po roku od RT.....	27
3. MATERIAŁ I METODY	28
3.1. Materiał.....	28
3.2. Metody.....	31
3.2.1. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i kwestionariusz EORTC QLQ-H&N35.....	31
3.2.2. Przedziały czasowe zbierania danych.....	32

3.2.3. Metody statystyczne.....	33
4. WYNIKI.....	35
4.1. Ocena zmian jakości życia u chorych z rakiem głowy i szyi na koniec kursu radykalnej RT oraz po roku od rozpoczęcia RT	35
4.2. Ocena jakości życia w zależności od wybranych czynników klinicznych i socjodemograficznych u chorych z rakiem głowy i szyi przed RT, na koniec kursu radykalnej RT oraz po 12 miesiącach od rozpoczęcia RT.....	40
+ 4.2.1. Przed RT.....	40
4.2.2. Koniec kursu radykalnej RT.....	45
4.2.3. Kontrola po roku od rozpoczęcia RT.....	49
4.3. Analiza związków pomiędzy badanymi parametrami jakości życia a analizowanymi czynnikami klinicznymi i socjodemograficznymi w badaniu przed RT i na koniec kursu radykalnej RT oraz przed RT i po roku od RT. Ogólny model liniowy dla powtarzalnych pomiarów.....	52
4.3.1. Przed RT i na koniec kursu radykalnej RT.....	52
4.3.2. Przed RT i po roku od radykalnej RT.....	61
5. DYSKUSJA.....	74
5.1. Ocena zmian jakości życia chorych na raka głowy i szyi w powiązaniu z analizą wpływu czynników klinicznych i socjodemograficznych na koniec kursu radykalnej RT.....	76
5.2. Ocena zmian jakości życia chorych na raka głowy i szyi w powiązaniu z analizą wpływu czynników klinicznych i socjodemograficznych po 12 miesiącach od rozpoczęcia radykalnej RT.....	84
6. WNIOSKI.....	95
7. PIŚMIENNICTWO.....	97
8. STRESZCZENIE.....	106

9. SUMMARY.....	109
10. SPIS RYCIN I TABEL.....	112
10.1. Spis rycin.....	112
10.2. Spis tabel.....	114
11. ZAŁĄCZNIKI.....	117
11.1. Kwestionariusz QLQ-C30.....	117
11.2. Kwestionariusz QLQ-H&N35.....	119
11.3. Skala ECOG.....	121

1. WSTĘP

Pojęcie „raki głowy i szyi” obejmuje złośliwe nowotwory nabłonkowe zlokalizowane w górnej części układu pokarmowego i oddechowego a więc w jamie ustnej, gardle, krtani, jamie nosowej, zatokach obocznych nosa oraz uchu i gruczołach ślinowych. Nowotwory te zależnie od umiejscowienia różnią się naturalnym przebiegiem oraz rokowaniem. Z drugiej jednak strony łączą je problemy diagnostyczno-terapeutyczne, stąd w wielu opracowaniach naukowych są ujmowane jako jedna grupa.

Objawy kliniczne towarzyszące nowotworom głowy i szyi upośledzają podstawowe czynności życiowe takie jak oddychanie, czy odżywianie. Mogą również prowadzić do zaburzeń mowy, widzenia, słuchu, węchu, smaku i innych funkcji układu nerwowego. Dodatkowo zniekształcenia i zaburzenia czynnościowe spowodowane leczeniem wpływają bardzo negatywnie na stan psychiczny pacjenta i jego społeczne funkcjonowanie. Niestety, nadal najczęstszym rozpoznawanym stadium zaawansowania raka głowy i szyi jest guz przekraczający pierwotne granice narządu z obecnymi przerzutami do układu chłonnego szyi, co wymusza niejednokrotnie agresywne leczenie loko-regionalne. Z tych względów uważa się, że raki głowy i szyi należą do grupy nowotworów charakteryzujących się bardzo dużym negatywnym wpływem na jakość życia chorych.

Na świecie każdego roku odnotowuje się ponad 600 000 nowych zachorowań na raka głowy i szyi (ICD v. 10 C00-C14, C30-C32), a dominującym umiejscowieniem dla tych nowotworów jest jama ustna i krtani [1,2]. W Polsce rak głowy i szyi stanowi około 4,5 % wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe (7,2% u mężczyzn i 1,8% u kobiet), których liczba w 2008 roku wynosiła 6 046 (4 732 u mężczyzn i 1 314 u kobiet) [3]. W Wielkopolsce w tym samym roku raka głowy i szyi zdiagnozowano u 504 chorych (100 u kobiet i 404 u mężczyzn). W Polsce niezmiennie dominującym nowotworem w obrębie głowy i szyi jest rak krtani (2 075 nowych zachorowań u mężczyzn i 308 u kobiet). Interesującym jest, że w ostatnich latach, między innymi w Stanach Zjednoczonych, odnotowano wzrost zachorowań na raka zlokalizowanego w gardle środkowym i jamie ustnej [4]. Czynnikiem etiologicznym odpowiedzialnym za powyższą zmianę trendów jest infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (wirus HPV). W odniesieniu do Polski, na chwilę obecną brak danych epidemiologicznych, które mogłyby potwierdzić lub wykluczyć istnienie podobnych trendów. Nadal najważniejszymi czynnikami etiologicznymi dla większości nowotworów głowy i szyi są

kancerogeny zawarte w dymie tytoniowym i nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu, a zwłaszcza równoczesne występowanie obu tych czynników.

Dominującym typem histologicznym nowotworu w obszarze głowy i szyi jest rak płaskonabłonkowy, który stanowi od 90% do 95% wszystkich guzów w tej lokalizacji. Rak płaskonabłonkowy regionu głowy i szyi charakteryzuje się tendencją do naciekania miejscowego i skłonnością do przerzutów w układzie chłonnym szyi. Przerzuty odległe występują rzadko, ale ich udział niestety wzrasta wraz z poprawą wyników leczenia, zwłaszcza zaawansowanych nowotworów [5].

Istotnym elementem wpływającym na wyniki leczenia nowotworów głowy i szyi jest podejmowanie decyzji terapeutycznej w ramach zespołu multidyscyplinarnego. Powyższe podejście do leczenia pozwala na wprowadzanie do kliniki wszystkich zdobyczy jakimi dysponuje współczesna medycyna w zakresie diagnostyki obrazowej, molekularnej, chirurgii, radioterapii i chemioterapii. Umożliwia to także, takie zaplanowanie leczenia w czasie, aby było ono jak najbardziej efektywne. Jednym z kluczowych elementów efektywnej terapii jest precyzyjna diagnostyka, która jest konieczna dla opracowania właściwej strategii leczenia. W zależności od lokalizacji zmiany stosujemy klasyczne rentgenogramy przeglądowe, zdjęcia pantomograficzne, tomografię komputerową (KT) lub badanie rezonansem magnetycznym, które jest szczególnie użyteczne przy podejrzeniu naciekania tkanek miękkich. Zgodnie z rekomendacjami EHNS-ESMO-ESTRO wykonanie MRI jest preferowane we wszystkich lokalizacjach guza poza zmianami umiejscowionymi w krtani i gardle dolnym [6]. W ostatnim okresie przedmiotem analiz jest badanie PET/CT (pozytonowa emisyjna tomografia z tomografią komputerową). Oczekuje się, że badanie to dostarczy istotnych danych pozwalających dokonać personalizacji planowania radioterapii umożliwiając w przyszłości dystrybucję dawki uwzględniającą biologię nowotworu. Dzięki zastosowaniu różnych znaczników badanie PET/CT może pozwolić dokładniej określić granice anatomiczne guza oraz wskazać miejsca zwiększonej proliferacji, czy niedokrwienia w guzie.

U pacjentów leczonych chirurgicznie rozległość nowotworu oceniamy na podstawie badania patomorfologicznego usuniętych tkanek. Na uwagę zasługują badania podjęte w celu określenia przydatności definiowania marginesu molekularnego. Niestety, pomimo postępu w diagnostyce, u około 60% chorych nowotwór rozpoznawany jest w stadium znacznego zaawansowania miejscowego i regionalnego(cecha T 3-4 i / lub N+) [7].

1.1.Leczenie radykalne nowotworów głowy i szyi

Leczenie nowotworów głowy i szyi jest prowadzone w celu osiągnięcia miejscowego wyleczenia przy zachowaniu możliwie najlepszego efektu czynnościowego i kosmetycznego. Wybór metody leczenia uzależniony jest od szeregu czynników zależnych od guza, stanu ogólnego chorego oraz czynników pozamedycznych.

Do czynników zależnych od nowotworu należy zaliczyć jego lokalizację i stopień klinicznego zaawansowania. Z kolei wiek, stopień sprawności, choroby towarzyszące składają się na czynniki zależne od chorego. Czynniki pozamedyczne to doświadczenie ośrodka, w którym chory jest leczony, kwestie organizacyjne oraz oczekiwania i preferencje pacjenta. Wszystkie te czynniki wpływają na wybór metody leczenia lub sposób ich kojarzenia.

Najważniejszymi metodami leczenia chorych na raka głowy i szyi są chirurgia i RT, stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu. Dominująca rola metod miejscowego leczenia wynika z naturalnego przebiegu tej grupy nowotworów. Raki głowy i szyi cechują się wzrostem głównie miejscowo-regionalnym i względnie niską częstością przerzutów odległych. W ostatnim okresie w leczeniu nowotworów głowy i szyi kładzie się bardzo duży nacisk na zachowanie funkcji narządu objętego chorobą. Leczenie oszczędzające narząd jest preferowane zarówno w sytuacji kiedy wiodącą formą leczenia jest operacja, czy też wtedy kiedy taką rolę przejmuje napromienianie. Niewątpliwie RT jest tą metodą leczenia, która pozwala w większej grupie chorych, niż chirurgia na zaoszczędzeniu narządu. Taka możliwość istnieje przede wszystkim w odniesieniu do gardła dolnego, górnego, środkowego i krtani. Mniej efektywna jest RT-CT w zachowaniu narządu bez większego ryzyka zaistnienia powikłań w obrębie jamy ustnej. Niestety, nawet w preferowanych lokalizacjach dla zastosowania strategii oszczędzającej narząd jego funkcjonalność może ulec znacznemu pogorszeniu [8].

Wybór terapii u chorych z rakiem głowy i szyi powinien dokonywać się w ramach pracy zespołu wielodyscyplinarnego (ang. multidisciplinary team, tumor board) [9]. W skład zespołu powinien wchodzić chirurg, onkolog radioterapeuta, onkolog kliniczny, radiolog, patolog, pielęgniarka, dietetyk, pracownik socjalny, psycholog, czyli reprezentanci wszystkich specjalności sprawujących opiekę nad chorym. Fundamentalnym zadaniem zespołów wielodyscyplinarnych poza poprawą wyników leczenia ocenianych długością przeżyć jest również poprawa jakości życia leczonych chorych. Z tego powodu poza oceną czasu przeżycia niezwykle istotnym elementem oceny przydatności terapii jest zachowanie jak najlepszej funkcji narządów objętych leczeniem. Podejmowanie decyzji terapeutycznej poza zespołem wielodyscyplinarnym jest bardzo często obciążony ryzykiem zastosowania

suboptymalnego leczenia. Uważa się, że kluczowym jest zespołowe opracowanie optymalnej strategii leczenia oraz udzielenie pacjentowi dalszej pomocy (socjalnej, psychologicznej, logopedy, dietetyka, rehabilitanta) po zakończeniu leczenia.

Niestety, wyniki leczenia pozostają zadawalające tylko w grupie chorych we wczesnym stopniu zaawansowania nowotworu (T1-2N0). Natomiast, w miejscowo zaawansowanym raku głowy i szyi sytuacja od wielu dekad nie uległa istotnej zmianie i nadal wyniki leczenia można określić jako złe. Należy podkreślić, że odsetek nawrotów lokoregionalnych w większości lokalizacji sięga 60%, a dodatkowo wyniki leczenia pogarsza występowanie przerzutów odległych (20-30%) [10].

1.1.1. Chirurgia

Leczenie chirurgiczne nowotworów regionu głowy i szyi cechuje się znaczną złożonością, w związku z tym powinno być prowadzone w jednostkach wyspecjalizowanych w tej dziedzinie. Podstawową zasadą współczesnego leczenia operacyjnego jest osiągnięcie doszczętnej resekcji przy możliwie jak najmniejszym upośledzeniu czynnościowym. Celem leczenia chirurgicznego jest usunięcie guza pierwotnego z marginesem przynajmniej 5 mm zdrowej tkanki w ocenie histopatologicznej. Bardzo często niezbędnym elementem postępowania chirurgicznego jest wycięcie układu chłonnego szyi. W przypadku rozległych zabiegów operacyjnych bardzo ważną rolę odgrywa chirurgia rekonstrukcyjna. Dzięki ogromnemu postępowi w tej dziedzinie można uzyskać dobry efekt estetyczno-czynnościowy nawet po bardzo rozległych resekcjach.

Chirurgia pozostaje metodą leczenia z wyboru w przypadku raków gruczołów ślinowych, zatok obocznych nosa a także zaawansowanych nowotworów jamy ustnej [11]. Leczenie operacyjne odgrywa bardzo ważną rolę u wszystkich chorych na zaawansowanego raka ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani. W dobie coraz częstszego stosowania RT-CT kluczowym jest zastosowanie w odpowiednim czasie chirurgicznego leczenia ratującego chorych ze stwierdzonymi zmianami resztkowymi po pierwotnym leczeniu. W ostatnim okresie pojawiła się w chirurgii raka głowy i szyi możliwość zastosowania leczenia operacyjnego wspomaganego robotem (ang. transoral robotnic surgery –TORS) [12]. Dotychczasowe doświadczenia z operacjami tego typu są bardzo obiecujące, ale nadal brak jest dowodów naukowych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych wskazujących na istotną przewagę w tzw. twardych punktach końcowych nad dotychczasowymi metodami leczenia operacyjnego, czy RT-CT.

1.1.2. Radioterapia samodzielna i uzupełniająca

RT jest drugą obok chirurgii radykalną metodą leczenia chorych na raka głowy i szyi. Stosowana jako metoda samodzielna we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego (I, II tzn. T1-2, N0) podobnie jak samodzielna chirurgia pozwala w zależności od lokalizacji na uzyskanie od 75% do 95% wyleczeń z zachowaniem funkcji narządu. Wyłączna RT jest metodą przynajmniej równorzędną z leczeniem chirurgicznym w przypadkach wczesnego raka krtani, jest także postępowaniem z wyboru u chorych na raka nosogardła. W przypadku nowotworów miejscowo zaawansowanych napromienianie najczęściej kojarzone jest z leczeniem chirurgicznym (leczenie sekwencyjne) lub chemioterapią (leczenie jednoczasowe). Jednym z niezwykle istotnych czynników, który przyczynił się do poprawy efektywności RT był rozwój wysokozaawansowanych technik napromieniania. Techniki RT zmieniły się zasadniczo w ciągu ostatnich dwóch dekad za sprawą wprowadzenia napromieniania konformalnego (3DCRT- Three Dimensional Conformal Radiotherapy) opartego na trójwymiarowym planowaniu i realizacji leczenia. Celem RT konformalnej jest uzyskanie jak najlepszego dopasowania do granic guza (obszaru tarczowego) rozkładu dawki, zapewniając jednocześnie maksymalną ochronę otaczających go tkanek zdrowych (narządów krytycznych). Kolejnym przełomem w rozwoju RT konformalnej prowadzącym do poprawy wyników leczenia raka głowy i szyi było wprowadzenie RT pozwalającej modulować intensywność dawki terapeutycznej, tzn. IMRT (ang. Intensity Modulated Radiotherapy). Jest to bardziej zaawansowana forma RT konformalnej, która pozwala jeszcze precyzyjniej podać wysoką dawkę w obszar guza nowotworowego znajdującego się w sąsiedztwie tkanek szczególnie wrażliwych na uszkodzenie popromienne. IMRT wykazuje swoje zalety szczególnie w tych sytuacjach, gdzie guz leży w bliskim sąsiedztwie takich narządów krytycznych jak: rdzeń kręgowy, pień mózgu, nerwy wzrokowe, gałki oczne, ślinianki przyuszne. Technika IMRT zwiększa prawdopodobieństwo wyleczenia bez wzrostu ryzyka powikłań tzn. wpływa na szerokość „okna terapeutycznego”. W ostatnim okresie wprowadzono do praktyki klinicznej RT kierowaną obrazem (ang. Image Guided Radiation Therapy- IGRT) oraz RT adaptacyjną (ART) [13], która umożliwia jeszcze dokładniejsze aplikowanie dawki uwzględniając zmiany anatomiczne pacjenta i guza nowotworowego. Dokładność RT porównywalna jest obecnie do dokładności chirurga w polu operacyjnym.

W wybranych przypadkach klinicznych możliwe jest także zastosowanie brachyterapii, która polega na implantacji źródeł promieniotwórczych bezpośrednio do guza. Brachyterapia może stanowić alternatywę do leczenia chirurgicznego we wczesnych stadiach klinicznego

zaawansowania raka wargi dolnej i jamy ustnej. W bardziej zaawansowanych stadiach nowotworów jest wykorzystywana jako uzupełnienie napromieniania wiązkami zewnętrznymi [14].

Teleterapia z wykorzystaniem najnowszych technik konformalnych jest bardzo często stosowana jako leczenie uzupełniające zabieg operacyjny. Pooperacyjna RT, pomimo poprawy efektywności technik operacyjnych, pozostaje kluczowym elementem składowym terapii zaawansowanego raka głowy szyi [15]. Ponadto leczenie operacyjne powinno się uzupełniać napromienianiem we wszystkich przypadkach raka zatok obocznych nosa i w większości raków jamy ustnej z uwagi na anatomie tych regionów, pomimo nawet wczesnego stopnia zaawansowania. O kwalifikacji do uzupełniającej RT decyduje histopatologiczny raport pooperacyjny. Wskazania do pooperacyjnej radioterapii istnieją gdy w raporcie patologicznym stwierdza się następujące elementy:

- niedostateczny margines chirurgiczny (R1, R2),
- przerzuty w węzłach chłonnych (pN1-N2-N3),
- nacieki pozatorkowe węzłów chłonnych (ECE+),
- nacieki szerzących się wzdłuż perineurium i/lub zatorkowe w naczyniach,
- cecha pT3, pT4.

1.1.3. Radiochemioterapia

Radiochemioterapia jest stosowana coraz powszechniej w leczeniu nowotworów głowy i szyi. Próby kojarzenia RT z chemioterapią zostały podjęte kilkadziesiąt lat temu z uwagi na niezadowalające wyniki uzyskiwane w przypadku zastosowania samodzielnej RT u chorych na miejscowo zaawansowanego raka głowy i szyi. Przesłanką za zastosowaniem cytostatyku przed rozpoczęciem RT (CT neoadjuwantowa) miało być przekonanie, że w guzie nie poddanym wcześniejszej terapii cytostatyki dociera do większej liczby komórek nowotworowych [16]. Dowodem na taki tok myślenia miała być 2-krotnie większa efektywność neoadjuwantowej CT (zmniejszenie objętości guza) w porównaniu do skuteczności CT zastosowanej w przypadku wystąpienia nawrotu miejscowego lub przerzutu odległego [17]. Po zastosowaniu neoadjuwantowej CT dochodzi do zabicia wrażliwych klonów komórkowych. W efekcie uzyskujemy poprawę utleniania pozostałych komórek nowotworowych występujących w guzie. W związku z tym powinna się również zwiększyć promieniowrażliwość komórek nowotworowych, które przeżyły leczenie cytostatykami. Nie bez znaczenia jest także zmniejszenie ogólnej liczby komórek nowotworowych, co może

dodatkowo zwiększyć efektywność RT. Niewielkiego zysku upatruje się w działaniu systemowym cytostatyku, które mogłoby zmniejszyć ryzyko wystąpienia przerzutów odległych [18]. Ujemną stroną takiego postępowania jest zwiększenie wczesnej toksyczności jaka towarzyszy skojarzonemu leczeniu oraz fakt, że w przypadku braku odpowiedzi na CT, odroczeniu w czasie ulega leczenie napromienianiem lub leczenie operacyjne. Neoadjuwantowa CT może także prowadzić do wystąpienia oporności krzyżowej na zastosowaną w drugim etapie CT skojarzoną z RT. Jednak największym zagrożeniem związanym z neoadjuwantową CT jest pozostawienie puli komórek nowotworowych, w której dochodzi do przyspieszonej repopulacji. Odpowiedź nowotworu na zastosowanie neoadjuwantowej CT może w pewnym uproszczeniu służyć jako parametr predykcyjny w odniesieniu do następnego leczenia z udziałem RT i w sytuacji kiedy brak jest takiej odpowiedzi należy podejrzewać, że efektywność RT będzie znacznie mniejsza. Zwykle w schematach z neoadjuwantową CT stosuje się 3 podania cytostatyku przed dalszym planowanym leczeniem napromienianiem. Wczesne nierandomizowane badania kliniczne wskazywały, że właśnie kojarzenie CT neoadjuwantowej z RT daje szansę na uzyskanie dużego zysku terapeutycznego. Jednak dalsza ocena takiego postępowania nie potwierdziła tych wstępnych wyników [19-23].

W pierwszej generacji programów oszczędzających narząd stosowano indukcyjną CT PF (cisplatyna + 5 Fu). Po 2 kursach u chorych, u których uzyskano odpowiedź kontynuowano CT, a następnie stosowano RT. Natomiast w przypadku braku takiej odpowiedzi chorych kierowano do leczenia operacyjnego z następową RT. Według powyższego schematu przeprowadzono badanie dla raka krtani (US Department of Veterans Affairs) oraz dla raka gardła dolnego (EORTC 24891 trial) [24, 25]. Wyniki tych badań były zbieżne i wskazywały na możliwość zachowania krtani u znacznej części chorych.

W latach 90-tych przeprowadzono badania II generacji, w których zastosowano jednocześnie CT z RT (Badanie RTOG 91-11) [26]. Bardzo istotną różnicą w stosunku do badań I generacji było wprowadzenie taksanów do schematu indukcyjnego i następnie jednoczesnej RT-CT. W programie terapeutycznym TPF (taxotere + cisplatyna+ fluorouracyl), w badaniu klinicznym EORTC/TAX323 wykazano, że wprowadzenie docetakselu do indukcyjnej CT skutkuje znamiennej poprawą zarówno przeżyć wolnych od progresji, jak i całkowitych. Ostatnio przedstawione wyniki badania klinicznego TAX 324 wskazują na znaczną przewagę w przeżyciach na korzyść zastosowanej indukcyjnej chemioterapii TPF w porównaniu do PF. Jednak nadal nie mamy porównania wyników schematów z indukcyjną CT do jednoczesnej

RT-CT, w związku z tym neoadjuwantowa CT nie może stanowić nowego standardu w leczeniu zaawansowanego raka głowy i szyi.

Obecnie nadal standardem postępowania jest jednoczasowa RT-CT. Opublikowane dane z kilkunastu badań klinicznych III fazy wykazały, że jednoczasowa RT-CT skutkuje znamiennej poprawą przeżyć wolnych od nowotworu i przeżyć całkowitych. Również w czterech niezależnych metaanalizach stwierdzono istotnie statystycznie, od 7% do 15 % zwiększenie odsetka przeżyć całkowitych u chorych poddanych jednoczasowej RT-CT w porównaniu z chorymi, u których zastosowano samodzielnie RT [27-30].

Strategia jednoczasowej RT-CT ma wielokierunkowe działanie, ale przede wszystkim jest ukierunkowana na intensyfikację efektu RT. Podstawowym elementem ograniczającym stosowanie takiego leczenia jest ostra toksyczność skojarzonej terapii limitująca z jednej strony wysokość podawanej dawki cytostatyku, a z drugiej mogąca ograniczać nieprzerwane przeprowadzenie kursu napromieniania. Istotnym problemem jest także uzyskanie jak największej koncentracji cytostatyku w guzie.

Rolę CT w skojarzeniu z RT ocenia metaanaliza MACH-NC (Meta Analysis of Chemotherapy In Head and Neck Cancer), która objęła swoim zasięgiem badania kliniczne przeprowadzone w okresie od 1965 do 1995 roku. Wykazano w niej, że zastosowanie programów opartych na cisplatinie w skojarzeniu z napromienianiem jest bardziej efektywne od protokołów niezawierających tego leku, a jednocześnie programy wielolekowe nie są skuteczniejsze od monoterapii. W analizie podgrup badania MACH-NC wykazano, że neoadjuwantowa CT oparta na cisplatinie poprawia w porównaniu z wyłączną RT wieloletnie przeżycia całkowite o 5% [23]. Wyniki tej metaanalizy wskazują, że w grupie chorych z zaawansowanym rakiem głowy i szyi poza koniecznością intensyfikacji miejscowej terapii niezbędne jest zwiększenie efektywności systemowej. Z tego względu najsluszniejszym wydaje się zastosowanie efektywnej CT neoadjuwantowej w skojarzeniu z następową RT-CT jednoczasową. W grupie chorych po leczeniu operacyjnym z obecnymi czynnikami ryzyka progresji choroby zastosowanie jednoczasowej RT-CT również pozwala na uzyskanie poprawy wyników leczenia [31,32].

W obrębie komórek raka płaskonabłonkowego regionu głowy i szyi odnotowuje się ekspresję receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor – EGFR) w 80-100% przypadkach. Nadekspresja i mutacja EGFR jest związana z większą agresywnością biologiczną nowotworu, zdolnością do przerzutowania, większą opornością na wchodzenie na drogę apoptozy (większa oporność na radioterapię), co powoduje gorsze wyniki leczenia [33]. Ponadto samo promieniowanie jonizujące zwiększa

ekspresję naskórkowego czynnika wzrostu. Z tego względu podjęto próby zablokowania receptora dla EGF. Jest to tzw. leczenie „celowane”, tzn. ukierunkowane na zablokowanie określonych szlaków molekularnych obecnych w komórce nowotworowej. Pierwszy lek tego typu to Cetuximab - rekombinowane ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne, które ma na celu kompetycyjne blokowanie receptora EGF. Cetuximab jest wiązany z zewnątrz-komórkową domeną wiążącą ligand, co powoduje zahamowanie fosforylacji i aktywacji kinazy tyrozynowej receptora. W efekcie dochodzi do nasilenia procesu apoptozy oraz zahamowania wszystkich składowych odpowiedzialnych za większą agresywność nowotworu. W marcu 2006 roku FDA oraz EMEA zaaprobowaly cetuximab dla leczenia skojarzonego z RT zaawansowanego raka głowy i szyi. Powyższa akceptacja nastąpiła na podstawie wyników badania klinicznego III fazy, w którym porównano wyniki leczenia samodzielnej RT do RT skojarzonej z cetuximabem. W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Bonnera 424 chorych w III i IV stadium klinicznego zaawansowania (gardło środkowe, dolne i krtani) zostało przydzielonych do ramienia z samodzielną RT lub RT z terapią celowaną [34]. W grupie chorych leczonych w sposób skojarzony cetuximab stosowano w dawce 400 mg/m² w 1 tygodniu leczenia, a następnie w kolejnych tygodniach leczenia w dawce 250 mg/m². W podsumowaniu autorzy badania wskazują na istotną poprawę wyników leczenia w odniesieniu do przeżyć całkowitych, swoistych dla raka, czasu wolnego od progresji choroby, czasu wolnego od wznowy miejscowej. Największy zysk z zastosowania terapii skojarzonej odnieśli chorzy z rakiem gardła środkowego (przeżycie całkowite: 66 miesięcy vs. 30,3 miesiące, przeżycie bez wznowy loko-regionalnej: 49 miesięcy vs. 23 miesiące). Niestety największą słabością cytowanego badania klinicznego był brak porównania ramienia badanego (RT + cetuximab) do jednoczasowej RT-CT. Obecnie pojawiają się pytania, czy fakt, że w lokalizacji gardła środkowego odnotowano tak spektakularnie dobre wyniki leczenia nie mógł mieć związku z nadekspresją HPV u tych chorych i ich nierównomiernej dystrybucji w ramionach. W związku z tym nie można na chwilę obecną ustanowić nowego standardu, który byłby równoważny jednoczasowej RT-CT z RT skojarzoną z Cetuximabem. Ponadto należy podkreślić, że dotychczasowe doświadczenia z terapią celowaną dotyczą nadal stosunkowo małych liczebnie grup chorych, podczas gdy w odniesieniu do RT-CT jednoczasowej posiadamy wyniki pozwalające na dokonanie metaanaliz.

Zgodnie z rekomendacją EHNS-ESMO-ESTRO oraz ASCO RT-CT jednoczasowa jest postępowaniem z wyboru w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego nowotworu, w przypadkach nie kwalifikujących się do leczenia operacyjnego. Jest także rekomendowaną

metodą leczenia oszczędzającego narząd u chorych na miejscowo zaawansowanego raka krtani oraz ustnej i krtaniowej części gardła. RT-CT stosuje się jako leczenie uzupełniające pooperacyjne gdy istnieją niekorzystne patomorfologiczne czynniki ryzyka takie jak: liczne przerzuty w węzłach chłonnych, naciek pozatorebkowy węzłów chłonnych, naciekanie mięśni i nerwów, zabieg operacyjny nieradykalny mikroskopowo (R1).

Zarówno optymalna dawka i frakcjonowanie radioterapii (hyperfrakcjonowanie) jak i optymalny schemat chemioterapii stanowią nadal przedmiot prowadzonych badań klinicznych. Rutynowo RT frakcjonowana konwencjonalnie jest kojarzona z podawaniem cisplatyny w dawce 100 mg/m^2 w 1, 22 i 43 dniu napromieniowania lub w dawce 40 mg/m^2 podawanej 1 x w tygodniu. W Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu dominuje stosowanie cisplatyny podawanej w schemacie co tydzień (40 mg/m^2).

Nierozwiązanym problemem pozostaje również optymalna sekwencja radio- i chemioterapii. Indukcyjna chemioterapia składająca się z docetakselu, cisplatyny i 5-fluorouracylu (TPF) poprawia istotnie wskaźniki przeżycia. Nadal jednak nie wiadomo, czy kojarzenie indukcyjnej chemioterapii i jednoczesowej radiochemioterapii jest skuteczniejsze od wyłącznej jednoczesnej radiochemioterapii, przy możliwej do zaakceptowania toksyczności.

Trwają liczne badania dotyczące leczenia celowanego i jego kojarzenia z tradycyjnymi metodami leczenia. Prowadzone są badania z udziałem leków blokujących EGFR oraz VEGF (vascular endothelial growth factor). Powinny one precyzyjnie określić rolę i miejsce cetuksymabu oraz przynieść odpowiedź na pytanie, czy dodanie leku z grupy terapii celowej do jednoczesnej radiochemioterapii będzie skutkowało dalszą poprawę wyników leczenia.

1.2. Jakość życia uwarunkowana zdrowiem

1.2.1. Pojęcie jakości życia

Uważa się, że po raz pierwszy pojęcie jakości (gr. *poiotes*) zdefiniował Platon jako „pewien stopień doskonałości”. Cyceron tworząc łaciński termin filozoficzny dla greckiego pojęcia wprowadził słowo *qalitas*, które przeszło do niektórych języków romańskich i germańskich m.in. jako angielskie – *quality*. Pojęcie jakości życia pojawiło się w słownikach po II wojnie światowej i stopniowo ewaluowało. Jakość życia jest terminem wielowymiarowym, trudnym do zdefiniowania. Istnieje wiele definicji jakości życia, różnią się one w zależności od autora i kontekstu, w jakim powstają. Cytując Meyzę [35] „dla lekarza dobra jakość życia oznacza stan bez choroby, dla filozofa jest to stan szczęśliwości,

dla biologa oznacza samospełnienie i utrzymanie gatunku, a dla chorego to stan, w którym może realizować cele swojego życia”.

Według Kowalika pojęcie jakości życia można zrozumieć w dwojaki sposób, akceptując jego aspekt poznawczy lub przeżyciowy [36]. Pierwszy sposób zakłada, że człowiek może dokonać oceny jakości własnego życia w oparciu o informacje uzyskane dzięki procesom poznawczym. Według Stolarskiej do sfery poznawczej należy zaliczyć osobistą definicję zdrowia każdego pacjenta [37]. Sęk, uważa że każdy człowiek posiada taką własną definicję[38]. Może ona przyjmować jedną z trzech postaci potocznych koncepcji zdrowia [36,37,38]:

- „zdrowie to brak objawów chorobowych”;
- „zdrowie to zespół obiektywnych cech (zasobów) człowieka, takich jak odporność, potencjały uwarunkowane konstytucjonalnie”;
- „zdrowie to poczucie dobrostanu biologicznego, psychologicznego i społecznego”.

Zależnie od przyjmowanej osobistej definicji zdrowia, ludzie mogą odmiennie oceniać jakość swojego życia, pomimo zdawałoby się, obiektywnie podobnych sytuacji, w jakich się znajdują. Drugi sposób rozumienia jakości życia zakłada, że człowiek może odczuwać własne życie przez przeżywanie rozumiane jako doświadczenie różnych stanów psychicznych w życiu [36].

Według Gota jakość życia to zdolność do pełnienia codziennych fizycznych, psychicznych i społecznych funkcji oraz czerpanie satysfakcji z ich wykonywania [39].

De Walden-Gałuszko podaje definicje jakości życia jako ocenę własnej sytuacji życiowej, dokonanej w określonym czasie, uwzględniającą przyjętą hierarchię wartości lub różnicę między sytuacją realną a upragnioną [40].

1.2.2. Jakość życia w medycynie

Zdrowie wg definicji WHO jest to pełnia fizycznego, psychicznego i społecznego dobrostanu, a nie tylko brak choroby czy kalectwa. W 1994 roku Międzynarodowa grupa robocza powołana przez WHO opracowała następującą definicję jakości życia QOL „ Jakość życia to postrzeganie przez jednostki ich pozycji w życiu, w kontekście kultury i systemu wartości w jakich żyją oraz jej związku z indywidualnymi celami, oczekiwaniami, standardami i zainteresowaniami” [41]. Trendem we współczesnej medycynie jest holistyczne podejście do pacjenta tzn. leczenia ciała i psychiki chorego. Celem nowoczesnej medycyny jest więc nie tylko przedłużenie życia chorego, ale także poprawa jakości jego życia. W sytuacji, gdy wyleczenie jest niemożliwe, zastosowane leczenie powinno mieć na celu przede

wszystkim dobrą kontrolę objawów choroby i zwiększenie zadowolenia z życia. Często w praktyce klinicznej oceniany jest stan zdrowia pacjenta i wyniki leczenia tylko na podstawie jednego parametru (markera), najczęściej fizjologicznego. Utożsamianie poprawy parametrów fizjologicznych z poprawą jakości życia jest błędem. Badania wykazały, że stopień zaawansowania choroby w ujęciu klinicznym nie przekłada się proporcjonalnie na obniżenie jakości życia [42,43].

W sytuacji gdy dysponuje się dwiema równorzędnymi pod względem wyników leczenia metodami terapii, wybiera się metodę, która poprawia jakość życia chorego. Pacjenci powinni brać czynny udział w podejmowaniu decyzji o rodzaju terapii. Wspólna decyzja mobilizuje chorego do przestrzegania zaleceń lekarskich i pozwala osiągnąć lepsze wyniki leczenia.

Ocena jakości życia w trakcie opieki medycznej poprawia znacznie relacje między pacjentem a lekarzem. Pozwala także na szybsze zidentyfikowanie objawów choroby, a następnie ich leczenie. Obecnie jakość życia stanowi standardowy punkt końcowy badań klinicznych, równoległy do oceny przeżyć. Pojęcie jakości życia uwarunkowanej zdrowiem – HRQOL (Health Related Quality of Life) wprowadził Schipper [44]. Pojęcie to zdefiniowane jako „funkcjonalny efekt choroby i jej leczenia odbierany przez pacjenta” obejmuje cztery dziedziny: stan fizyczny i sprawność ruchową, stan psychiczny, sytuację społeczną i warunki ekonomiczne oraz doznania somatyczne.

Tematyka jakości życia przez długi czas była traktowana w sposób marginalny, zajmowali się nią głównie filozofowie i psycholodzy. Dopiero w XX wieku jakość życia wywołała ogromne zainteresowanie w medycynie. W 1948 roku Karnofsky badał stopień upośledzenia funkcjonowania chorych na raka [45]. W 1960 roku Zubrod i współpracownicy opracowali prosty test oceniający stopień zaburzenia funkcjonowania pacjentów z chorobą nowotworową, opierający się na określeniu czasu przebywania w łóżku [46]. Początkowo badania nad jakością życia ograniczały się do badania fizycznego i upośledzonej sprawności związanej z chorobą. W 1966 roku wykonano badanie jakości życia kobiet po mastektomii z powodu raka piersi i po raz pierwszy uzyskane wyniki, będące subiektywną oceną pacjentek, uwzględniono w ocenie efektów leczenia. Rok 1986 był rokiem przełomowym w badaniach nad jakością życia. W tym roku zaprezentowano wyniki randomizowanego badania dotyczącego leków hipotensyjnych uwzględniające jakość życia pacjenta. Efekty hipotensyjne porównywanych leków były podobne, ale jeden lek okazał się szczególnie akceptowany przez pacjentów ponieważ najmniej obniżał jakość życia. Od 1989 roku nastąpił gwałtowny wzrost badań i publikacji dotyczących jakości życia w medycynie. Choroba nowotworowa ze względu na specyficzny stereotyp myślenia społecznego jest nadal kojarzona przez dużą część

społeczeństwa ze śmiercią w bólu. Rozpoznanie choroby nowotworowej wiąże się z ogromnym obciążeniem psychicznym. Już samo podejrzenie rozpoznania nowotworu wywołuje bardzo silny lęk, poczucie zagrożenia, niepewność dalszego losu. Potwierdzenie rozpoznania wiąże się zazwyczaj z depresją. Choroba uniemożliwia zaspokajanie wielu ważnych dla człowieka potrzeb, zaburza jego poczucie szczęścia, znacząco wpływa na jakość życia. Choroba nowotworowa ma bardzo różne „oblicza”- różny przebieg kliniczny, prognozy przeżycia zależne od typu nowotworu, jego lokalizacji, czasu wykrycia i sposobu leczenia. Terapia przeciwnowotworowa, poza oczekiwanymi korzyściami w postaci wyleczenia lub przedłużenia życia, prowadzi do wystąpienia szeregu niepożądanych objawów [47]. Ich częstość i stopień nasilenia są indywidualne dla każdego chorego. Zależą od zastosowanej metody leczenia, obecnie jest to najczęściej leczenie skojarzone łączące trzy podstawowe metody leczenia onkologicznego, a więc chirurgię, radioterapię i chemioterapię oraz osobniczych różnic w odpowiedzi na leczenie.

Wybór metody leczenia, uwzględniający stopień nasilenia toksyczności wczesnej oraz późnej i przygotowanie się na ewentualne ich wystąpienie, jest złożonym zadaniem zarówno dla zespołu leczącego, jak i dla pacjenta. Wydłużający się czas przeżycia niekoniecznie musi wiązać się z poprawą jakości życia.

Jakość życia jest z definicji pojęciem subiektywnym i może być oceniona tylko z perspektywy chorego. Ulega ona zmianom w czasie przebiegu i leczenia choroby nowotworowej. Współczesne procedury medyczne powinny być oceniane według standardów uwzględniających wszystkie aspekty zdrowia i jakości życia.

1.2.3. Jakość życia u chorych na raka głowy i szyi

Chorzy na raka narządów głowy i szyi stanowią grupę pacjentów onkologicznych, w której pełne zrozumienie skutków choroby i jej leczenia jest szczególnie istotne.

Lokalizacja guza nowotworowego w tym rejonie łączy się z poważnymi dolegliwościami fizycznymi. Raki obszaru głowy i szyi z reguły utrudniają podstawowe czynności życiowe, takie jak oddychanie, odżywianie, mowę. Mogą uszkodzić wzrok, słuch, węch i inne funkcje układu nerwowego.

Wielu chorych zgłasza się w zaawansowanym stadium choroby, gdzie postępowanie mające na celu wyleczenie wiąże się z koniecznością zastosowania bardziej agresywnych schematów terapeutycznych, a tym samym z wyższym ryzykiem wystąpienia wczesnych i późnych objawów niepożądanych. Rutynowo stosowane metody leczenia, w tym kojarzenie zabiegów chirurgicznych z napromienianiem i chemioterapią, prowadzą do trudności w przyjmowaniu

pokarmów, mówieniu czy oddychaniu, wywołują ból, oszpecają. Znacznie pogarszają nastrój prowadząc do depresji. Z tych powodów skutki samej choroby oraz leczenia znacząco wpływają na codzienną aktywność obniżając sprawność fizyczną i funkcjonalną, rozrywając więzi społeczne i rodzinne. Znacząco obniżają więc jakość życia chorych. Każda metoda leczenia charakteryzuje się specyficznymi wczesnymi i późnymi następstwami leczenia. Resekcja nowotworu w tej lokalizacji często prowadzi do pogorszenia mowy, utraty lub zmiany jakości głosu, trudności w przełykaniu i/lub połykaniu. Dodatkowo chorzy mogą mieć kłopoty związane z nasilonym wydzielaniem śliny, krztuszeniem się, problemami w oddychaniu, upośledzeniem widzenia. Wszystkie te skutki uboczne prowadzą do umiarkowanego lub silnego uczucia dyskomfortu, negatywnego obrazu własnej osoby i upośledzenia relacji międzyludzkich [48]. W niektórych pracach podkreślano także uczucie wstydu towarzyszące jedzeniu w obecności innych osób, gorszą akceptację społeczną, a także zmniejszoną aktywność towarzyską i seksualną [48,49]. Chorzy doświadczali również konsekwencji finansowych będących wynikiem ich stanu zdrowia. W badaniach dotyczących leczenia chorych na raka głowy i szyi wykazano, że jakość życia po leczeniu związana jest z rodzajem przeprowadzonego zabiegu chirurgicznego. Jakość życia i efekt funkcjonalny mogą również zależeć od sposobu rekonstrukcji. Odległe następstwa leczenia chirurgicznego zależą także od zakresu usunięcia węzłów chłonnych szyi. Dyskomfort w obrębie szyi i barku ma największy wpływ na jakość życia, a objawy te związane są z bardziej radykalnym wycięciem układu chłonnego szyi, stopniem zaawansowania i metodą leczenia [50,51]. Deficyty czynnościowe lub skutki uboczne niekoniecznie muszą korelować z ogólną wartością jakości życia chorego. Jakość życia zmienia się ponadto pod wpływem czasu, co jest następstwem powrotu do zdrowia i adaptacji. Pracownicy służby zdrowia mogą nie być zgodni z pacjentem w kwestii najważniejszego (ich zdaniem) wyniku leczenia. Dlatego określenie priorytetów chorych jest bardzo istotne w wyborze najlepszej dla każdego pacjenta metody leczenia.

1.2.3.1. Wpływ radioterapii na jakość życia chorych na raka głowy i szyi

Radioterapia, stosowana jako leczenie uzupełniające lub jako alternatywa leczenia chirurgicznego związana jest z wystąpieniem objawów ubocznych wpływających na jakość życia chorych. Do dobrze poznanych następstw leczenia energią promienistą należą m.in. upośledzenie poczucia smaku do utraty włącznie, problemy z jedzeniem – żuciem i połykaniem, suchość błon śluzowych (kserostomia), zwężenie przełyku, szczękoscisk, chrypka, popromienna martwica kości, zwłóknienie tkanek miękkich, przykurcze w obrębie szyi, obrzęk twarzy, uszkodzenie słuchu i upośledzenie mowy [52-55]. Wiele z tych powikłań

utrzymuje się, a nawet nasila w miarę upływu czasu od zakończenia leczenia i wywiera istotny wpływ na jakość życia. Jednym z najczęściej raportowanych pod względem częstości powikłaniem radioterapii raka głowy i szyi, które występuje niemal u wszystkich chorych z różnym nasileniem (80-90% średnio lub bardzo nasilone) jest kserostomia.

Kserostomia to subiektywne odczucie suchości w jamie ustnej i gardle, któremu towarzyszą inne nieprzyjemne objawy spowodowane obiektywnym zredukowaniem objętości wydzielanej śliny oraz zmianami jakościowymi w jej składzie. Aż 60% objętości śliny wydzielają ślinianki przyuszne, ślinianki podżuchwowe 20%, podjęzykowe 10%, pozostałe 10% objętości śliny wydzielana jest przez małe gruczoły ślinowe w błonie śluzowej. Ślinianki zbudowane są z komórek gruczołowych, które jako komórki wysokowyspecjalizowane powinny być względnie promieniooporne, gdyż charakteryzują się wolnym cyklem komórkowym oraz niskim indeksem mitotycznym. Jednak suchość popromienna pojawia się bardzo wcześnie w trakcie radioterapii (odczyn wczesny). Głównym miejscem oddziaływania promieniowania jonizującego jest błona komórkowa komórki gruczołowej, której uszkodzenie prowadzi do zapoczątkowania procesu apoptozy. Z kolei patomechanizm późnej odpowiedzi sprowadza się do martwicy komórek gruczołowych oraz zwłóknień. Dla prawidłowego funkcjonowania gruczołów dawka średnia w śliniankach przyusznych nie powinna przekraczać 26 Gy [56]. Według Chao dawka ta może być nieco wyższa ale nie powinna przekraczać 30 Gy [57]. Jednakże objętość wydzielanej śliny nie jest jedynym czynnikiem odpowiedzialnym za odczucie suchości popromiennej. Na odczucie suchości błony śluzowej jamy ustnej i gardła wpływają także inne czynniki, takie jak: przebyte zabiegi operacyjne, przyjmowane leki czy objętość małych gruczołów poddanych radioterapii.

Zmiany składu i ilości śliny prowadzą do objawów zespołu suchości popromiennej, takich jak:

- zaburzenia w percepcji smaku, przeżuwananiu i połykaniu, które prowadzą do zaburzeń w odżywianiu – niedożywienia;
- upośledzenie ruchomości języka utrudniając mówienie, przyczyniające się do „izolacji” społecznej pacjenta;
- predyspozycja do tworzenia owrzodzeń oraz zmian wstecznych w obrębie błony śluzowej jamy ustnej i gardła;
- zmiany w fizjologicznym składzie flory bakteryjnej, które zwiększają ryzyko wystąpienia próchnicy zębów, infekcji bakteryjnej i grzybicy;
- zwiększenie ryzyka wystąpienia martwicy popromiennej żuchwy;

- zwiększenia ryzyka uszkodzenia przełyku przez kwasy żołądkowe spowodowanego zmniejszeniem wydzielania zasad w ślinie neutralizujących kwasy żołądkowe.

Dirix i współpracownicy wykazali, że 6 miesięcy po radioterapii w grupie 75 pacjentów suchość popromienna występowała u 93% chorych, w tym średnio i mocno nasilona u 65% chorych [58]. Kserostomia wpływała istotnie na jakość życia pacjentów wywołując poczucie zagrożenia, depresję, upośledzając mowę i jedzenie. W tym badaniu dysfagię odnotowano u 65% chorych, utratę smaku u 63% a ból w jamie ustnej u 33% chorych 6 miesięcy po radioterapii. Badanie PARSPORT wykazało znamiennej statystycznie różnicę w subiektywnym odczuciu kserostomii po 18 miesiącach od RT w grupie 94 pacjentów (47 pacjentów 3DCRT, 47 pacjentów IMRT) [59]. Kserostomię G2 wg SOMA-LENT odnotowano u 30% chorych leczonych IMRT i aż u 70% leczonych techniką 3DCRT. Ponadto nasilenie kserostomii zmniejszało się w czasie 18 miesięcy obserwacji u chorych leczonych techniką IMRT czego nie obserwowano u pacjentów leczonych techniką 3DCRT. W badaniu przeprowadzonym przez Kama kserostomię po roku od zakończenia radioterapii w grupie 60 chorych na raka nosogardła stwierdzono u 82% pacjentów leczonych techniką 2D i tylko 39% u tych, u których zastosowano technikę IMRT [60]. Odczucie subiektywne suchości w obu grupach nie różniło się istotnie statystycznie, co sugeruje że ochrona wyłącznie dużych gruczołów ślinowych nie wystarcza do zmniejszenia kserostomii. Przyczyną popromiennej kserostomii u chorych leczonych IMRT z zaoszczędzeniem dużych gruczołów ślinowych jest uszkodzenie małych gruczołów w jamie ustnej i w związku z tym rekomenduje się również ochronę błony śluzowej jamy ustnej podczas radioterapii. Ochrona ślinianek podżuchwowych w planowaniu RT przyczynia się natomiast do zmniejszenia kserostomii odczuwanej przez pacjentów nocą, ponieważ to one odpowiadają głównie za wydzielanie śliny o tej porze [61]. Drugą opcją jest chirurgiczne przeniesienie ślinianek podżuchwowych w okolice podbródkową przed planowaną RT.

Występowanie i nasilenie ubocznych skutków RT zależy od wielu czynników, między innymi od umiejscowienia guza pierwotnego, jego objętości.

W przypadku raka nosowej części gardła częściej niż w przypadku innych lokalizacji pacjenci skarżą się na uboczne skutki leczenia (suchość w jamie ustnej, lepka ślina, szczękoscisk, problemy z uzębieniem i połykaniem) [62]. Wyniki te można wytłumaczyć lokalizacją oraz dużą objętością poddanych RT tkanek zdrowych. Obecnie techniki radioterapii umożliwiają podanie wysokiej dawki na obszar guza z ochroną leżących w pobliżu narządów krytycznych, takich jak: ślinianki przyuszne czy ślinianki podżuchwowe po wcześniejszym chirurgicznym przeniesieniu, zmniejszając skutki uboczne leczenia. Leczenie skojarzone pozwala uzyskać

największą efektywność miejscową, jednak objawy uboczne charakterystyczne dla każdej z metod leczenia ulegają zsumowaniu. Z tego też względu najczęściej poważnych problemów odnotowano u chorych leczonych w sposób skojarzony (chirurgia i radioterapia) [63]. W ostatnich dekadach wzrosła znacząco liczba chorych leczonych w sposób skojarzony z chemioterapią. Cytostatyki wykazują właściwości radiouczulające, przede wszystkim bezpośrednio oddziałują na komórki guza nowotworowego, i prawdopodobnie na mikroogniskowe przerzuty. Radiochemioterapia pozwala zmniejszyć oszczędzenie wiążące się z zabiegiem chirurgicznym, zachować w sposób funkcjonalny narząd, np. krtań wpływając znacząco na jakość życia chorych. Jednak jednoczesne dodanie cytostatyków do radioterapii nasila wczesne i późne odczyny popromienne. Poza tym funkcja narządu objętego napromienianiem ulega upośledzeniu, pozostaje szczątkowa.

Cytostatyki mogą wywoływać szereg działań niepożądanych, takich jak nudności, wymioty, spadki wartości hematologicznych, uszkodzenie nerek, neuropatie. Porównując schematy, w których podstawową różnicą było zastosowanie cisplatyny lub paklitakselu, wykazano porównywalną toksyczność wczesną. Jest ona bardziej nasiloną w porównaniu z samodzielną radioterapią. Protokół z paklitaksem wykazuje mniejszy wpływ na długotrwałe dysfunkcje. Po roku leczenia większy odsetek chorych mógł spożywać normalne posiłki (82% w porównaniu z 47% dla cisplatyny), zachował smak i odczuwał większy komfort jeżdżąc w obecności innych osób. Jednak nie obserwowano różnic w indywidualnych i ogólnych wartościach jakości życia [64-66]. Nowoczesne techniki radioterapii, chirurgii i rekonstrukcji pozwalają znacząco poprawiać jakość życia chorych na raka narządów głowy i szyi.

1.3. Metody oceny jakości życia pacjentów chorych na raka głowy i szyi

Jakość życia jest z definicji pojęciem subiektywnym i może być oceniana tylko z perspektywy chorego. Zmiany w jakości życia chorego mogą być znacząco zależne od rodzaju leczenia i adaptacji do określonych sytuacji lub czynników emocjonalnych [67,68]. Dlatego listy objawów lub oceny stopnia sprawności mogą nie uwzględniać niektórych istotnych dla jakości życia spostrzeżeń [69,70]. Bardzo istotne jest aby określić zmiany zachodzące w czasie, a więc zebrać dane sprzed leczenia. Deficyty czynnościowe lub skutki uboczne niekoniecznie muszą korelować z ogólną wartością jakości życia chorego [69,70]. Opracowano liczne wielowymiarowe narzędzia pozwalające oszacować i udowodnić wyjątkową różnorodność czynników związanych z nowotworami głowy i szyi. Do najczęściej stosowanych należą European Organization for Research of Life Questionnaire Core 30 Items (kwestionariusz EORTC QLQ-C30) i Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G)

[71-73]. Narzędzia te pozwalają ocenić ogólną jakość życia, a także znaczenie oddziaływania nowotworu i leczenia na chorego. Zebrane odpowiedzi są rozdzielone i podsumowywane w odniesieniu do cech fizycznych, funkcjonalnych, emocjonalnych, społecznych.

Oprócz kwestionariusza ogólnego, zawsze stosowane są dodatkowe moduły specyficzne dla nowotworów głowy i szyi, (EORTC Head and Neck H&N-35 i FACT-HN) [74,75]. Inne skale stosowane do oceny wpływu nowotworu i leczenia na stan chorego to Performance Status Scale for Head and Neck Cancer (PSS-HN) [75,76] i University of Washington Quality of Life Questionnaire (UW-QOL) [77]. Pozwalają one ocenić zdolność pacjenta do przyjmowania pokarmów, połykania i porozumiewania się oraz inne następstwa, które są znacznie poważniejsze u leczonych z powodu raka głowy i szyi w porównaniu do innych lokalizacji. Najczęściej stosowanym narzędziem dla oceny jakości życia u chorych onkologicznych pozostaje kwestionariusz EORTC wersja 3.0, a w przypadku chorych z rakiem głowy i szyi dodatkowo stosowany jest moduł H&N-35. Dodatkową zaletą tego narzędzia jest fakt, że zostało ono zwalidowane na populacji europejskiej, w tym i polskiej oraz przetłumaczone na język polski [78].

W pracy zastosowano kwestionariusze EORTC QLQ-C30 v.3.0 i QLQ- H&N35.

1.3. Przesłanki przemawiające za podjęciem badania nad jakością życia

Skuteczność leczenia przeciwnowotworowego jest mierzona obiektywną odpowiedzią guza, czasem przeżycia całkowitego i/lub czasem przeżycia wolnego od choroby nowotworowej. Częstsze stosowanie leczenia skojarzonego oraz możliwość zaproponowania alternatywnych metod leczenia szczególnie w przypadku raków głowy i szyi spowodowało konieczność zwrócenia większej uwagi na odczucia chorych, ich oczekiwania i subiektywny odbiór efektów leczenia. Stąd jakość życia od około 20 lat jest tematem badań naukowych, a w ostatnich latach stała się również punktem końcowym badań klinicznych prowadzonych u chorych z rakiem głowy i szyi.

W ciągu ostatniego dwudziestolecia w celu poprawy wyników leczenia i jakości życia, przeprowadzono wiele badań oceniających różne kombinacje CT i RT, jako alternatywy dla rozległych zabiegów operacyjnych u chorych na zaawansowane raki głowy i szyi. W efekcie wielu chorych ma dostęp do różnych opcji terapeutycznych, które różnią się między sobą wczesną toksycnością, możliwością zachowania narządu, nasileniem późniejszych powikłań po leczeniu. Wybór optymalnej metody leczenia jest trudnym, złożonym zadaniem zarówno dla zespołu wielodyscyplinarnego jak i samego chorego. Niezmiernie trudno jest wiarygodnie określić każdą z opcji terapeutycznych ze względu na różną lokalizację guza w obszarze głowy i szyi, możliwość zastosowania różnorodnych technik chirurgicznych, schematów RT i CT oraz osobnicze różnice w odpowiedzi na powyższe leczenie. Z pomocą przychodzą badania jakości życia, które dostarczają więcej informacji odnośnie stosowanych metod. Pozwalają one lepiej zrozumieć prawdopodobne następstwa fizyczne, psychiczne, społeczne i funkcjonalne różnych metod leczenia i dokonać wyboru tej najlepszej.

Badania oceniające jakość życia chorych poddanych RT samodzielnej, RT uzupełniającej czy RT-CT zostały przeprowadzone w wielu krajach. W Polsce dotychczas poświęcono niewiele uwagi ocenie jakości życia u chorych, którzy byli leczeni napromienianiem z powodu raka głowy i szyi.

Z uwagi na powyższe podjęto się dokonania oceny zmian jakości życia pod wpływem RT u chorych na raka głowy i szyi.

2. CEL PRACY

W pracy przyjęto dwa zasadnicze cele.

2.1. Ocena zmian jakości życia chorych na raka głowy i szyi w związku z zastosowaną RT (czynnik czasu).

Dla powyższego celu analizie poddano:

1. Ocenę jakości życia u chorych na koniec kursu radykalnej RT (samodzielnej, pooperacyjnej, skojarzonej z chemioterapią) w porównaniu do stanu sprzed RT.
2. Ocenę jakości życia po 12 miesiącach od rozpoczęcia radykalnej RT (samodzielnej, pooperacyjnej, skojarzonej z chemioterapią) w porównaniu do stanu sprzed RT.

2.2. Ocena wpływu wybranych czynników klinicznych i socjodemograficznych na jakość życia chorych na raka głowy i szyi na koniec kursu RT oraz po roku od RT.

W związku z powyższym badaniu poddano następujące czynniki kliniczne:

- lokalizacja guza nowotworowego,
 - stopień klinicznego zaawansowania,
 - metoda leczenia,
 - średnia dawka w śliniankach przyusznych,
- oraz socjodemograficzne:
- wiek,
 - płeć,
 - miejsce zamieszkania,
 - stan cywilny,
 - wykształcenie,
 - aktywność zawodowa,
 - palenie papierosów,
 - spożywanie alkoholu wysokoprocentowego.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Materiał

Prospektywne badanie kliniczne przeprowadzono w grupie 205 chorych z histopatologicznie potwierdzonym, pierwotnym rakiem płaskonabłonkowym w obszarze głowy i szyi, u których zastosowano samodzielną RT, RT-CT lub uzupełniające napromienianie (RT pooperacyjna, RT-CT pooperacyjna). U chorych, u których zastosowano leczenie uzupełniające zabieg operacyjny przeprowadzono w Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu lub Oddziale Chirurgii Głowy i Szyi i Onkologii Laryngologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu. Leczenie napromienianiem przeprowadzono w Zakładzie Radioterapii w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu. Nabór chorych do badania rozpoczęto we wrześniu 2008 roku, a zakończono w lutym 2010 roku. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (Uchwała nr 1014/07 z dnia 8.11.2007r.). Każdy chory zakwalifikowany do badania został poinformowany o celach badania i podpisał świadomą zgodę na udział w badaniu.

W badaniu przyjęto następujące kryteria włączenia:

- potwierdzony rak płaskonabłonkowy,
- lokalizacja guza pierwotnego w jednej z lokalizacji: gardło, krtań, jama ustna, zatoki oboczne nosa,
- brak przerzutów odległych,
- stan ogólny dobry: ECOG (0-1),
- planowanie i realizacja RT konformalnej (3D CRT, IMRT) z radykalną intencją leczenia jako terapia samodzielna, uzupełniająca lub skojarzona z CT.

Kryteria dyskwalifikacji chorego z analizy badawczej:

- inny niż płaskonabłonkowy typ histopatologiczny nowotworu,
- leczenie paliatywne,
- uprzednia RT w okolicy głowy i szyi,
- inny nowotwór złośliwy leczony w okresie do 5 lat od włączenia do badania.

W pracy poddano analizie dwie grupy czynników:

- kliniczne – lokalizacja guza pierwotnego, stopień zaawansowania klinicznego, metoda leczenia (samodzielna RT, pooperacyjna RT, RT-CT, pooperacyjna RT-CT), średnia dawka w śliniankach przyusznych,

- socjodemograficzne – wiek, płeć, miejsce zamieszkania, stan cywilny, wykształcenie, aktywność zawodowa, spożywanie wysokoprocentowego alkoholu i palenie papierosów.

Charakterystykę pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do prospektywnego badania klinicznego oceniającego zmiany jakości życia pod wpływem radioterapii przedstawiają odpowiednio tabele 1, 2 i 3.

Tabela 1. Charakterystyka wybranych czynników klinicznych mogących wpływać na jakość życia chorych z rakiem głowy i szyi leczonych napromienianiem.

Czynnik kliniczny	Liczba chorych=205	[%]
<u>Lokalizacja guza:</u>		
a) jama ustna	32	16
b) krtań i gardło dolne	112	55
c) gardło środkowe	42	20
d) inne	19	9
<u>Stopień klinicznego zaawansowania:</u>		
a) I i II	17	8
b) III i IV	188	92
<u>Metoda RT:</u>		
a) RT samodzielna	11	5
b) RT-CT samodzielna	43	21
c) RT pooperacyjna	108	53
d) RT-CT pooperacyjna	43	21
<u>Średnia dawka w śliniankach przyusznych:</u>		
a) < 26 Gy	105	51
b) 26 Gy – 30 Gy	39	19
c) > 30 Gy	61	30

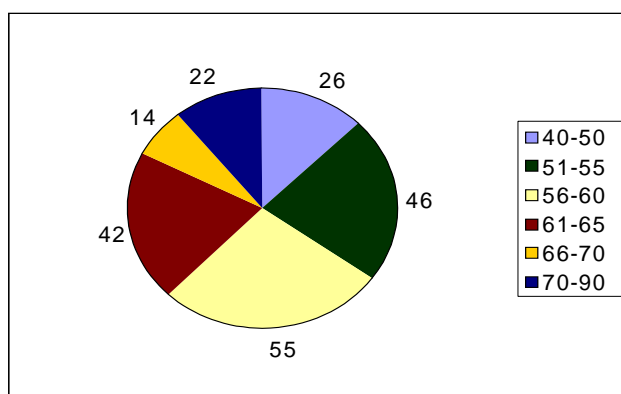
Tabela 2. Charakterystyka czynników związanych z prowadzonym napromienianiem, mogących wpływać na jakość życia u chorych z nowotworem głowy i szyi.

	Liczba chorych = 205	[%]
<u>Technika radioterapii:</u>		
a) 3DCRT	14	7
b) IMRT	191	93
<u>Leczenie operacyjne:</u>		
a) guz	32	16
b) guz + węzły	102	50
c) węzły	17	8
d) bez operacji	54	26

Tabela 3. Charakterystyka socjodemograficzna chorych z rakiem głowy i szyi dla potrzeb analizy oceniającej zmiany jakości życia w czasie kursu radykalnej RT (n=205).

Czynnik socjodemograficzny	Liczba chorych = 205	[%]
<u>Wiek:</u>		
a) < 60 rok życia	127	62
b) > 60 rok życia	78	38
<u>Płeć:</u>		
a) mężczyźni	163	80
b) kobiety	42	20
<u>Miejsce zamieszkania:</u>		
a) wieś	79	39
b) miasto	126	61
<u>Wykształcenie:</u>		
a) podstawowe	147	71
b) średnie	44	21
c) wyższe	14	8
<u>Aktywność zawodowa:</u>		
a) nie pracuje	39	19
b) pracuje	71	35
c) emerytura/renta	95	46
<u>Stan cywilny:</u>		
a) wolny	45	22
b) żonaty/mężatka	160	73
<u>Spożywanie alkoholu:</u>		
a) > niż 2-4 razy/miesiąc	165	80
b) < niż 2-4 razy/miesiąc	40	20
<u>Palenie papierosów (paczkolata¹):</u>		
a) > niż 30	131	64
b) < niż 30	56	27
c) nigdy	18	9

¹Paczkolata obliczano mnożąc liczbę wypalonych paczek papierosów przez liczbę lat trwania nałogu.



Rycina 1. Przedziały wiekowe w grupie 205 chorych leczonych napromienianiem z powodu raka głowy i szyi.

Tabela 4. Charakterystyka socjodemograficzna chorych z rakiem głowy i szyi dla potrzeb analizy oceniającej zmiany jakości życia po 12 miesiącach od rozpoczęcia radykalnej RT (n=92).

Czynnik socjodemograficzny	Liczba chorych = 92	[%]
Wiek:		
c) < 60 rok życia	50	57
d) > 60 rok życia	42	43
Płeć:		
a) mężczyźni	72	78
b) kobiety	20	22
Miejsce zamieszkania:		
a) wieś	35	38
b) miasto	57	62
Wykształcenie:		
a) podstawowe	61	66
b) średnie	22	24
c) wyższe	9	10
Aktywność zawodowa:		
a) nie pracuje	20	22
b) pracuje	38	41
c) emerytura/renta	34	37
Stan cywilny:		
a) wolny	18	20
b) żonaty/żonata	74	80
Spożywanie alkoholu:		
a) > niż 2-4 razy/miesiąc	12	13
b) < niż 2-4 razy/miesiąc	80	87
Palenie papierosów (paczkolata):		
a) > niż 30	56	61
b) < niż 30	24	26
c) nigdy	12	13

¹Paczkolata obliczano mnożąc liczbę wypalonych paczek papierosów przez liczbę lat trwania nałogu.

3.2. Metody

3.2.1. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i kwestionariusz EORTC QLQ-H&N35

W badaniu dla potrzeby oceny jakości życia zastosowano standaryzowane kwestionariusze EORTC-QLQ-C30 (wersja 3.0) dla chorych leczonych z powodu raka i QLQ-H&N35 dla specyficznych objawów związanych z nowotworami głowy i szyi oraz ich leczeniem. Na zastosowanie kwestionariuszy uzyskano zgodę Komisji Europejskiej

Organizacji Badającej Jakość Życia z siedzibą w Brukseli. Kwestionariusz QLQ-C30 służy do sumarycznego badania poczucia zdrowia, oceny funkcjonowania w wymiarze fizycznym, emocjonalnym i społecznym. Zawiera 30 pytań pogrupowanych w 5 skalach funkcyjnych: funkcjonowanie fizyczne (5 pytań), funkcjonowanie w rolach życiowych (2 pytania), funkcjonowanie emocjonalne (4 pytania), funkcjonowanie poznawcze (2 pytania) i funkcjonowanie społeczne (2 pytania). Zawiera także 3 skale objawowe: zmęczenie (3 pytania), nudności i wymioty (2 pytania) i ból (2 pytania) oraz 6 pojedynczych pytań oceniających natężenie następujących objawów: duszności, bezsenności, utraty apetytu, zaparcia, biegunki i trudności finansowych. Dwa ostatnie pytania dotyczą globalnej oceny stanu zdrowia.

Odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu występują w skali 4-stopniowej („nigdy” (1), „czasami” (2), „często” (3), „bardzo często”(4)) oceniającej stopień nasilenia analizowanych parametrów. Do każdego pytania chory wybierał jedną odpowiedź. Pacjenci wypełniali kwestionariusze samodzielnie a w razie trudności ze zrozumieniem pytań korzystali z pomocy lekarza lub rodziny. Prawie wszyscy pacjenci wypełniali kwestionariusze chętnie, udzielając odpowiedzi na wszystkie pytania. Okazywali zadowolenie z faktu zainteresowania ich odczuciami oraz czasu, jaki im poświęcono w trakcie wizyt lekarskich .

Kwestionariusz QLQ-H&N35 ocenia specyficzne objawy związane z nowotworami głowy i szyi oraz ich leczeniem. Zawiera 35 pytań pogrupowanych w 7 skal: ból (4 pytania), połykanie (5 pytań), zmysły (2 pytania), mowa (3 pytania), jedzenie w towarzystwie innych osób (4 pytania), kontakty towarzyskie (4 pytania), seksualność (2 pytania) oraz 11 pojedynczych pytań dotyczących problemów z zębami, trudności z otwieraniem ust, suchości w jamie ustnej, obecność gęstej śliny, kaszlu, poczuciu choroby, przyjmowania leków przeciwbólowych, stosowania suplementów żywieniowych, założenia sondy żołądkowej oraz spadku i wzrostu masy ciała. Podobnie jak w kwestionariuszu podstawowym na każde pytanie chory udzielał jednej odpowiedzi, a odpowiedzi występowały w 4-stopniowej skali.

3.2.2. Przedziały czasowe zbierania danych

Pacjenci wypełniali kwestionariusze QLQ-C30 oraz QLQ-H&N35 przed rozpoczęciem leczenia napromienianiem, na koniec kursu radioterapii i po 12 miesiącach od rozpoczęcia radykalnej RT. Każdorazowo były również zbierane dane kliniczne. Schemat przedziałów czasowych dla zbieranych danych przedstawiono w tabeli 5.

Zebrano łącznie 1004 kwestionariusze.

Gromadzono dane kliniczne oraz oceniano nasilenie toksyczności wczesnej i późnej leczenia wg skali RTOG/EORTC.

Ponadto każdemu choremu przyporządkowano informacje o wybranych do analizy następujących czynnikach klinicznych: lokalizacja nowotworu, stopień zaawansowania klinicznego, metoda leczenia, dawka średnia zdeponowana w śliniankach przyusznych oraz socjodemograficznych: wiek, płeć, miejsce zamieszkania, stan cywilny, wykształcenie, aktywność zawodowa, palenie papierosów i spożywanie wysokoprocentowego alkoholu.

Tabela 5. Schemat badań kontrolnych prowadzonych w badaniu.

Czynność	Przedział czasowy		
	przed RT	koniec RT	12 miesięcy od RT
Badanie laryngologiczne	x	x	x
Stan ogólny	x	x	x
QLQ - C30	x	x	x
OLQ - H&N 35	x	x	x
Odczyn popromienny wg RTOG/EORTC		x	x

3.2.3. Metody statystyczne

Kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35 opracowano statystycznie zgodnie z wytycznymi ESTRO. Dla każdego chorego dokonano obliczeń współczynnika surowego a następnie, zgodnie z zaleceniami, dokonano transformacji liniowej, co pozwoliło uzyskać wartość współczynnika (score), którego zasięg dla wszystkich skal i pojedynczych objawów zawierał się pomiędzy 0 a 100. W zakresie kwestionariusza QLQ-C30 wyższy współczynnik dla skal funkcjonalnych odpowiada lepszemu poziomowi funkcjonowania a wyższy poziom ogólnego stanu zdrowia oznacza lepszą jakość życia. Z kolei wyższy score dla pojedynczych objawów odpowiada większemu nasileniu objawu – chory czuje się gorzej.

Dla wszystkich objawów i skal w zakresie kwestionariusza QLQ-H&N35 wyższy wynik oznacza większe nasilenie problemu - gorszą jakość życia.

Dane ilościowe określano przez średnią i odchylenie standardowe (SD). Dla oceny jakości życia przed RT, na zakończenie RT oraz po 12 miesiącach od rozpoczęcia RT obliczenia statystyczne dla prób zależnych wykonano testem t-studenta przyjmując liniowy rozkład danych. W celu oceny wpływu analizowanych czynników klinicznych i socjodemograficznych zastosowano test t-studenta dla prób niezależnych. Do ostatecznego sprawdzenia przyjętego sposobu analizy uzyskanych danych zastosowano ogólny model liniowy (oml) dla powtarzalnych pomiarów, który uwzględnia zarówno zmiany pomiędzy pomiarami jak i wpływ innych czynników. Oml pozwala na ocenę różnic badanych parametrów jakości życia w powiązaniu do analizowanych w badaniu czynników klinicznych i socjodemograficznych. Prezentacja przeprowadzonych obliczeń składa się dwóch wzajemnie uzupełniających się komponentów. Pierwszym z nich jest tabela zawierająca informacje o modelu i czynnikach, których koegzystencja wykazała istotne statystycznie zróżnicowanie na poziomie $p < 0,05$ lub $p < 0,01$. Drugim z nich jest wykres profilu dla jednego z czynników, który pokazuje czy estymowane średnie brzegowe mają tendencję rosnące czy malejące dla poszczególnych poziomów. Analizę statystyczną przeprowadzono w Zakładzie Metod i Techniki Badań Socjologicznych UAM w Poznaniu.

Wszystkie obliczenia wykonano za pomocą pakietu statystycznego SPSS 17.0.

4. WYNIKI

4.1. Ocena zmian jakości życia u chorych z rakiem głowy i szyi na koniec kursu radykalnej RT oraz po roku od rozpoczęcia RT.

Wszyscy włączeni do badania chorzy (n=205) wypełnili wyjściowe (przed RT) i na zakończenie RT kwestionariusze jakości życia EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35. Rok od rozpoczęcia RT uzyskano kwestionariusze od zaledwie 92 (45%) chorych.

Przyczynami tak małej liczby uzyskanych danych po okresie 12 miesięcy były:

- zgony 45 (22%) chorych,
- wystąpienie niepowodzenia 33 (16%) chorych
- odmówienie przez chorego udziału w badaniu 10 (4%) chorych
- utrata kontaktu z chorym (telefonicznie, listownie) 15 (7%) chorych
- obecność innych schorzeń uniemożliwiających wypełnienie ankiety 10 (5%) chorych.

Łącznie analizie poddano 1004 kwestionariusze.

W zakresie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wyższy współczynnik dla skal funkcjonalnych odpowiada lepszemu poziomowi funkcjonowania a wyższy poziom ogólnego stanu zdrowia oznacza lepszą jakość życia. Z kolei wyższy score dla pojedynczych objawów odpowiada większemu nasileniu objawu – chory czuje się gorzej. Dla wszystkich objawów i skal w zakresie kwestionariusza EORTC QLQ-H&N35 wyższy wynik oznacza większe nasilenie problemu - gorszą jakość życia.

Różnicę punktów (Δ) równą 10 lub więcej na skali od 0 do 100 uznano za istotną klinicznie wartość poprawiającą lub pogarszającą oceniany parametr jakości życia. Jest to powszechnie stosowana w badaniach nad jakością życia wartość odcinająca. Została ona wprowadzona zgodnie z zaleceniami interpretacji badań zaproponowanymi przez Kinga i Osoba [79,80]. Różnica 20 punktów według powyższych zaleceń uznaje dany parametr jako szczególnie istotny, zaś różnica 5 punktów zaledwie zaznacza istotność kliniczną.

Należy pamiętać, że wartości średnie współczynnika są prymitywnym narzędziem oceny jakości życia, szczególnie dla domen wielopytaniowych. Funkcjonowanie fizyczne np. obejmuje 5 pytań, funkcjonowanie emocjonalne 4 a zmęczenie 3. Stąd duże zmiany w odpowiedzi na jedno pytanie mogą stracić znaczenie przez brak zmian w innych pytaniach składających się na dany parametr jakości życia. Interpretacja domen wielopytaniowych jest trudniejsza. Niemniej jakość życia uwarunkowana zdrowiem musi być analizowana poprzez wszystkie składowe [81]. Weymuller w pracy podsumowującej jakość życia 549 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych w ośrodku w Seattle, USA, stwierdził, że trudno jest osiągnąć

istotność statystyczną w badaniu jednośrodkowym. Ogólna jakość życia może nie być wystarczająco czułym narzędziem, autor zaleca badanie wszystkich składowych poszczególnych domen w obrębie kwestionariuszy. Zgodnie z powyższym przeprowadzono szczegółową analizę poszczególnych składowych jakości życia w obrębie kwestionariuszy.

Tabela 6. Ocena jakości życia oraz jej zmian (przed RT vs zakończenie RT) u 205 chorych z rakiem głowy i szyi poddanych RT według kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

Zmienna	Średnia	Wartość statystyki T	Odchylenie standardowe	Różnica średnich (Δ)	
p 1*	Ogólny stan zdrowia (przed RT)	60,20	4,556	21,750	8,49
	Ogólny stan zdrowia (zakończenie RT)	51,70		22,743	
p 2*	Funkcjonowanie fizyczne (przed RT)	80,95	4,632	14,876	5,85
	Funkcjonowanie fizyczne (zakończenie RT)	75,10		18,288	
p 3*	Funkcjonowanie w rolach życiowych (przed RT)	82,68	4,143	19,091	8,45
	Funkcjonowanie w rolach życiowych (zakończenie RT)	74,23		27,036	
p 4	Funkcjonowanie emocjonalne (przed RT)	70,04	1,945	18,937	2,88
	Funkcjonowanie emocjonalne (zakończenie RT)	67,15		22,441	
p 5*	Funkcjonowanie poznawcze (początek RT)	82,93	3,031	18,035	4,39
	Funkcjonowanie poznawcze (zakończenie RT)	78,54		23,454	
p 6*	Funkcjonowanie społeczne (przed RT)	80,89	4,235	23,326	8,69
	Funkcjonowanie społeczne (zakończenie RT)	72,20		29,322	
p 7*	Zmęczenie (przed RT)	31,92	-8,189	22,287	-15,28
	Zmęczenie (zakończenie RT)	47,21		27,065	
p 8*	Nudności i wymioty (przed RT)	7,97	-9,660	14,721	-18,61
	Nudności i wymioty (zakończenie RT)	26,59		27,000	
p 9*	Ból (przed RT)	24,88	-7,494	23,835	-16,34
	Ból (zakończenie RT)	41,22		30,048	
p 10	Duszność (przed RT)	19,67	-1,038	23,980	-2,11
	Duszność (zakończenie RT)	21,79		26,031	
p 11**	Bezsenna (przed RT)	34,80	-2,185	30,379	-4,90
	Bezsenna (zakończenie RT)	39,71		32,380	
p 12*	Utrata apetytu (przed RT)	20,49	-13,704	27,072	-39,35
	Utrata apetytu (zakończenie RT)	59,84		35,502	
p 13*	Zaparcia (przed RT)	18,86	-7,072	27,052	-16,91
	Zaparcia (zakończenie RT)	35,77		30,954	
p.14	Biegunka (przed RT)	7,80	0,548	32,206	0,81
	Biegunka (zakończenie RT)	6,99		35,118	
p 15	Trudności finansowe (przed RT)	36,26	-0,333	22,287	-0,81
	Trudności finansowe (zakończenie RT)	37,07		27,065	

*Istotność statystyczna różnic $p < 0,01$

**Istotność statystyczna różnic $p < 0,05$

Zaprezentowane w tabeli 6 dane przedstawiają wyniki przeprowadzonego testu różnic t – studenta dla prób zależnych. W tabeli umieszczono średnie wyniki badanych zmiennych wraz z ich istotnością statystyczną oraz odchylenia standardowe. Analiza wartości średnich

pozwała na ustalenie wielkości różnic pomiędzy porównywanymi zmiennymi przed RT oraz na zakończenie RT. Ujemny znak w różnicy średnich – Δ oznacza wyższą wartość średniej na zakończenie kursu radykalnej RT.

Tabela 7. Ocena jakości życia oraz jej zmian (przed RT vs zakończenie RT) u 205 chorych z rakiem głowy i szyi poddanych RT według kwestionariusza EORTC QLQ – H&N35.

Zmienna		Średnia	Wartość statystyki T	Odchylenie standardowe	Różnica średnich (Δ)
p 1*	Ból (przed RT)	21,85	-13,485	21,185	-29,73
	Ból (zakończenie RT)	51,59		26,076	
p 2*	Połykanie (przed RT)	20,53	-12,137	23,764	-28,17
	Połykanie (zakończenie RT)	48,70		28,302	
p 3*	Zmysły (przed RT)	22,60	-17,031	28,891	-41,05
	Zmysły (zakończenie RT)	63,66		31,664	
p 4*	Mowa (przed RT)	34,58	-3,166	25,405	-6,55
	Mowa (zakończenie RT)	41,14		25,953	
p 5*	Trudności z jedzeniem w towarzystwie (przed RT)	19,55	-10,410	23,414	-20,97
	Trudności z jedzeniem w towarzystwie (zakończenie RT)	40,53		27,180	
p 6*	Trudności z kontaktami społecznymi (przed RT)	18,63	-4,702	22,710	-8,19
	Trudności z kontaktami społecznymi (zakończenie RT)	26,83		23,482	
p 7*	Seksualność (przed RT)	35,69	-3,374	32,900	-9,43
	Seksualność (zakończenie RT)	45,12		35,248	
p 8	Zęby (przed RT)	19,35	-0,733	28,954	-1,78
	Zęby (zakończenie RT)	21,14		28,732	
p 9*	Otwieranie ust (przed RT)	22,93	-7,589	32,508	-18,04
	Otwieranie ust (zakończenie RT)	40,98		36,173	
p 10*	Suchość w jamie ustnej (przed RT)	26,99	-12,245	28,159	-33,98
	Suchość w jamie ustnej (zakończenie RT)	60,98		33,090	
p 11*	Gęsta ślina (przed RT)	29,92	-12,654	29,783	-34,79
	Gęsta ślina (zakończenie RT)	64,72		32,111	
p 12	Kaszel (przed RT)	32,19	-1,787	25,922	-4,24
	Kaszel (zakończenie RT)	36,44		30,255	
p 13*	Poczucie choroby (przed RT)	27,32	-6,589	28,804	-16,26
	Poczucie choroby (zakończenie RT)	43,58		32,477	
p 14*	Leki p-bólowe (przed RT)	48,77	7,841	50,108	29,55
	Leki p-bólowe (zakończenie RT)	19,21		39,494	
p 15*	Suplementy żywnościowe (przed RT)	74,02	4,062	43,961	16,17
	Suplementy żywnościowe (zakończenie RT)	57,84		49,502	
p 16	Sonda żołądkowa (przed RT)	75,61	-1,461	43,049	-5,36
	Sonda żołądkowa (zakończenie RT)	80,98		39,345	
p 17*	Spadek masy ciała (przed RT)	60,00	9,536	49,110	40,48
	Spadek masy ciała (zakończenie RT)	19,51		39,726	
p 18*	Wzrost masy ciała (przed RT)	65,85	-4,958	47,536	-19,02
	Wzrost masy ciała (zakończenie RT)	84,88		35,914	

*Istotność statystyczna różnic $p < 0,01$

**Istotność statystyczna różnic $p < 0,05$

Dane zaprezentowane w tabeli 7 przedstawiają wyniki przeprowadzonego testu t - studenta dla prób zależnych. W tabeli umieszczono średnie wyniki badanych zmiennych wraz z ich istotnością statystyczną oraz odchylenia standardowe. Analiza wartości średnich pozwala na ustalenie wielkości różnic pomiędzy porównywanymi zmiennymi przed RT oraz na zakończenia RT. Ujemny znak w różnicy średnich (Δ) oznacza wyższą wartość średniej na zakończenie leczenia.

Tabela 8. Ocena jakości życia oraz jej zmian (przed RT vs po 12 miesiącach od RT) u 92 chorych z rakiem głowy i szyi poddanych RT według kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

Zmienna		Średnia	Wartość statystyki T	Odchylenie standardowe	Różnica średnich (Δ)
p 1	Ogólny stan zdrowia (przed RT)	61,14	20,756	20,756	3,261
	Ogólny stan zdrowia (kontrola po roku)	57,88		24,595	
p 2*	Funkcjonowanie fizyczne (przed RT)	79,93	3,628	13,823	11,52
	Funkcjonowanie fizyczne (kontrola po roku)	68,72		25,096	
p 3**	Funkcjonowanie w rolach życiowych (przed RT)	83,15	2,352	15,915	7,42
	Funkcjonowanie w rolach życiowych (kontrola po roku)	75,72		27,560	
p 4**	Funkcjonowanie emocjonalne (przed RT)	71,74	2,213	18,155	5,34
	Funkcjonowanie emocjonalne (kontrola po roku)	66,40		24,599	
p 5*	Funkcjonowanie poznawcze (przed RT)	84,06	3,692	17,973	10,32
	Funkcjonowanie poznawcze (kontrola po roku)	73,73		28,197	
p 6	Funkcjonowanie społeczne (przed RT)	79,89	1,578	23,896	4,71
	Funkcjonowanie społeczne (kontrola po roku)	75,18		29,906	
p 7*	Zmęczenie (przed RT)	31,28	-3,236	21,662	-8,57
	Zmęczenie (kontrola po roku)	39,85		24,331	
p 8	Nudności i wymioty (przed RT)	7,07	-1,51	12,163	-2,71
	Nudności i wymioty (kontrola po roku)	9,78		15,851	
p 9	Ból (przed RT)	22,28	-1,935	23,215	-6,15
	Ból (kontrola po roku)	28,44		29,910	
p 10 **	Duszność (przed RT)	15,58	-2,569	21,227	-8,33
	Duszność (kontrola po roku)	23,91		28,952	
p 11	Bezsенność (przed RT)	34,42	-1,503	32,198	-5,43
	Bezsенność (kontrola po roku)	39,86		33,965	
p 12**	Utrata apetytu (przed RT)	20,65	-2,021	27,885	-6,52
	Utrata apetytu (kontrola po roku)	27,17		30,833	
p 13**	Zaparcia (przed RT)	15,58	-2,034	24,435	-5,79
	Zaparcia (kontrola po roku)	21,38		27,771	
p 14	Biegunka (przed RT)	7,25	0,163	13,823	0,36
	Biegunka (kontrola po roku)	6,88		18,182	
p 15	Trudności finansowe (przed RT)	33,70	-1,299	31,057	-4,34
	Trudności finansowe (kontrola po roku)	38,04		33,728	

*Istotność statystyczna różnic $p < 0,01$

**Istotność statystyczna różnic $p < 0,05$

Tabela 9. Ocena jakości życia oraz jej zmian (przed RT vs po 12 miesiącach od RT) u 92 chorych z rakiem głowy i szyi poddanych RT według kwestionariusza EORTC QLQ - H&N35.

Zmienna		Średnia	Wartość statystyki T	Odchylenie standardowe	Różnica średnich (Δ)
p 1	Ból (przed RT)	22,16	-1,938	20,646	-5,95
	Ból (kontrola po roku)	28,11		26,342	
p 2	Polykanie (przed RT)	19,93	-1,156	24,646	-3,71
	Polykanie (kontrola po roku)	23,64		26,476	
p 3*	Zmysły (przed RT)	19,93	-4,620	26,753	-15,76
	Zmysły (kontrola po roku)	35,69		31,310	
p 4	Mowa (przed RT)	35,63	0,703	22,438	2,17
	Mowa (kontrola po roku)	33,45		27,736	
p 5	Trudności z jedzeniem w towarzystwie (przed RT)	20,02	-1,820	23,540	-5,34
	Trudności z jedzeniem w towarzystwie (kontrola po roku)	25,36		28,439	
p 6	Trudności z kontaktami społecznymi (przed RT)	17,46	-1,476	21,672	-4,49
	Trudności z kontaktami społecznymi (kontrola po roku)	21,96		27,417	
p 7	Seksualność (przed RT)	35,51	-0,755	31,663	-3,62
	Seksualność (kontrola po roku)	39,13		36,266	
p 8*	Zęby (przed RT)	17,39	-2,738	26,371	-12,68
	Zęby (kontrola po roku)	30,07		38,615	
p 9**	Otwieranie ust (przed RT)	22,10	-2,098	32,883	-7,97
	Otwieranie ust (kontrola po roku)	30,07		34,613	
p 10*	Suchość w jamie ustnej (przed RT)	26,81	-5,795	27,620	-24,27
	Suchość w jamie ustnej (kontrola po roku)	51,09		32,948	
p 11*	Gęsta ślina (przed RT)	28,62	-3,121	30,695	-14,13
	Gęsta ślina (kontrola po roku)	42,75		32,528	
p 12	Kaszel (przed RT)	32,61	1,585	23,168	5,43
	Kaszel (kontrola po roku)	27,17		30,833	
p 13	Poczucie choroby (przed RT)	25,00	-1,130	25,973	-3,98
	Poczucie choroby (kontrola po roku)	28,98		32,109	
p 14*	Leki p-bólowe (przed RT)	52,75	8,282	50,201	45,78
	Leki p-bólowe (kontrola po roku RT)	6,96		18,268	
p 15	Suplementy żywnościowe (przed RT)	72,83	-0,537	44,729	-3,26
	Suplementy żywnościowe (kontrola po roku)	76,09		42,889	
p 16	Sonda żołądkowa (przed RT)	70,65	-5,214	45,785	-25,00
	Sonda żołądkowa (kontrola po roku)	95,65		20,505	
p 17**	Spadek masy ciała (przed RT)	60,87	-2,479	49,072	-17,39
	Spadek masy ciała (kontrola po roku)	78,26		41,473	
p 18	Wzrost masy ciała (przed RT)	57,61	-0,456	49,688	-3,26
	Wzrost masy ciała (kontrola po roku)	60,87		49,072	

*Istotność statystyczna różnic $p < 0,01$

**Istotność statystyczna różnic $p < 0,05$

Zamieszczone powyżej tabele 8 i 9 zawierają wyniki przeprowadzonego testu różnic t – studenta dla prób zależnych. Dane obrazują średnie wraz z ich istotnością statystyczną oraz odchyleniem standardowym. Analiza wartości średnich pozwala na ustalenie wielkości różnic pomiędzy porównywanymi zmiennymi przed RT oraz po roku od rozpoczęcia RT. Ujemny znak w różnicy średnich(Δ) oznacza wyższą średnią po roku od rozpoczęcia RT.

4.2. Ocena jakości życia w zależności od wybranych czynników klinicznych i socjodemograficznych u chorych z rakiem głowy i szyi przed RT, na koniec kursu radykalnej RT oraz po 12 miesiącach od rozpoczęcia RT.

4.2.1. Przed RT

W tej części opracowania przedstawiono wyniki porównywania zmiennych niezależnych, do których należą czynniki kliniczne i socjodemograficzne ze zmiennymi zależnymi, w skład których wchodzi parametry jakości życia oceniane w zastosowanych kwestionariuszach. Wyniki przedstawiono biorąc pod uwagę w pierwszej kolejności czynniki socjodemograficzne a następnie czynniki kliniczne. Dla przejrzystości zamieszczono tylko te wyniki, w których stwierdzono statystyczną istotność różnic pomiędzy badanymi grupami przed RT.

Tabela 10. Płeć a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ -C30 i QLQ- H&N35.

	Płeć (przed RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Funkcjonowanie emocjonalne **	kobieta	2,073	64,68	21,291	-6,74
	mężczyzna		71,42	18,096	
Biegunka*	kobieta	-2,757	2,38	8,688	-6,82
	mężczyzna		9,20	15,398	
Seksualność**	kobieta	2,088	46,83	40,698	14,00
	mężczyzna		32,82	30,056	
Zęby **	kobieta	-2,125	11,90	24,218	-9,36
	mężczyzna		21,27	29,819	

*Istotność statystyczna różnic $p < 0,01$

**Istotność statystyczna różnic $p < 0,05$

Z zaprezentowanych obliczeń wynika, że mężczyźni przed rozpoczęciem RT mieli lepszą jakość życia w zakresie funkcjonowania emocjonalnego i seksualności niż kobiety, natomiast biegunka i problemy z zębami pogarszały ich jakość życia w stosunku do kobiet.

Tabela 11. Wiek a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.

Zmienna	Wiek (przed RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Funkcjonowanie emocjonalne **	poniżej 60 r.ż.	-2,004	67,98	18,438	-5,41
	powyżej 60 r.ż.		73,40	19,373	
Trudności finansowe **	poniżej 60 r.ż.	2,079	39,89	32,270	9,55
	powyżej 60 r.ż.		30,34	31,411	
Ból **	poniżej 60 r.ż.	2,323	24,54	21,585	7,01
	powyżej 60 r.ż.		17,52	19,902	
Zęby*	poniżej 60 r.ż.	2,740	23,36	31,234	10,53
	powyżej 60 r.ż.		12,82	23,558	
Suplementy żywnościowe**	poniżej 60 r.ż.	2,174	79,53	40,510	14,14
	powyżej 60 r.ż.		65,38	47,882	

*Istotność statystyczna różnic $p < 0,01$

**Istotność statystyczna różnic $p < 0,05$

Wiek w istotny sposób różnicował jakość życia pacjentów przed rozpoczęciem RT.

Chorzy powyżej 60 roku życia raportowali lepszą jakość życia w aspekcie funkcjonowania emocjonalnego i odczuwania bólu, mieli też mniej problemów z zębami i trudności finansowych oraz rzadziej stosowali suplementy żywnościowe niż pacjenci poniżej 60 roku.

Tabela 12. Miejsce zamieszkania a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.

Zmienna	Miejsce zamieszkania (przed RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Funkcjonowanie emocjonalne **	wieś	2,429	74,05	17,295	6,524
	miasto		67,53	19,546	
Bezsenność*	wieś	-2,919	27,43	26,560	-12,04
	miasto		39,47	31,789	
Utrata apetytu*	wieś	-3,187	13,50	21,694	-11,36
	miasto		24,87	29,193	
Ból*	wieś	-3,504	15,92	15,958	-9,61
	miasto		25,53	23,160	

*Istotność statystyczna różnic $p < 0,01$

**Istotność statystyczna różnic $p < 0,05$

Mieszkańcy miast przed rozpoczęciem RT mieli gorszą jakość życia niż chorzy mieszkający na wsi w zakresie funkcjonowania emocjonalnego, bezsenności, utraty apetytu i odczuwania bólu.

Tabela 13. Aktywność zawodowa a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.

Zmienna	Aktywność Zawodowa (przed RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Duszność**	nie pracuje	2,22	26,49	23,170	10,06
	pracuje		16,43	22,448	

**Istotność statystyczna różnic $p < 0,05$

Aktywność zawodowa różnicowała jakość życia chorych przed RT jedynie w aspekcie odczuwania duszności.

Tabela 14. Stan cywilny a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35

Zmienna	Stan cywilny (przed RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Funkcjonowanie społeczne*	Wolny	3,172	88,89	17,408	10,24
	zamężna +żonaty		78,65	24,312	
Utrata apetytu*	wolny	-2,329	13,33	21,788	-9,16
	zamężna +żonaty		22,50	28,113	
Kaszel*	wolny	-2,294	24,44	20,597	-9,93
	zamężna +żonaty		34,38	26,894	

*Istotność statystyczna różnic $p < 0,01$

Stan cywilny zróżnicował poziom jakości życia pacjentów przed RT w aspekcie funkcjonowania społecznego, utraty apetytu oraz kaszlu. Z otrzymanych danych wynika, że lepszą jakość życia odnotowano wśród osób stanu wolnego.

Tabela 15. Spożywanie alkoholu a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.

Zmienna	Spożycie alkoholu (przed RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Biegunka*	częściej niż 2-4 razy w miesiącu	-2,781	6,26	13,568	-7,90
	rzadziej niż 2-4 razy w miesiącu		14,17	16,686	
Trudności finansowe*	częściej niż 2-4 razy w miesiącu	-2,791	33,13	31,343	-16,03
	rzadziej niż 2-4 razy w miesiącu		49,17	32,894	
Zęby*	częściej niż 2-4 razy w miesiącu	-3,796	14,75	24,515	-23,586
	rzadziej niż 2-4 razy w miesiącu		38,33	37,402	

*Istotność statystyczna różnic $p < 0,01$

Spożywanie alkoholu było czynnikiem różnicującym jakość życia pacjentów przed RT w zakresie występowania biegunki, problemów ze stanem uzębienia oraz trudności finansowych.

Tabela 16. Palenie papierosów a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.

Zmienna	Palenie papierosów (przed RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Trudności finansowe **	>30 paczkołat	4,270	39,69	33,364	28,58
	nigdy		11,11	25,565	
Mowa *	>30 paczkołat	2,608	37,74	26,820	13,67
	nigdy		24,07	19,896	

*Istotność statystyczna różnic $p < 0,01$

**Istotność statystyczna różnic $p < 0,05$

Palenie papierosów determinowało występowanie zaburzeń mowy oraz trudności finansowych pogarszając jakość życia pacjentów, którzy palili powyżej 30 paczkołat przed RT.

Wykształcenie nie różnicowało jakości życia chorych przed RT.

Tabela 17. Stopień zaawansowania choroby a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.

Zmienna	Stopień zaawansowania (przed RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Zmęczenie **	I, II	-2,016	21,57	17,773	-11,29
	III, IV		32,86	22,454	
Ból **	I, II	-2,030	13,73	14,714	-12,16
	III, IV		25,89	24,267	
Gęsta ślina **	I, II	-2,074	15,69	20,808	-15,52
	III, IV		31,20	30,175	

**Istotność statystyczna różnic $p < 0,05$

Stopień zaawansowania choroby był silnym czynnikiem determinującym jakość życia pacjentów przed RT.

U pacjentów w zaawansowanym stadium klinicznym odnotowano gorszą jakość życia w aspekcie występowania zmęczenia i bólu oraz obecności gęstej śliny w jamie ustnej niż u chorych we wczesnym stopniu zaawansowania.

Tabela 18. Lokalizacja nowotworu a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.

Zmienna	Lokalizacja nowotworu (przed RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Nudności i wymioty *	krtań i gardło dolne	2,829	8,18	14,324	5,05
	jama ustna		3,13	6,611	
Nudności i wymioty*	gardło środkowe	2,845	11,91	18,510	8,77
	jama ustna		3,13	6,611	
Duszność *	krtań i gardło dolne	4,033	23,21	25,641	16,19
	inne		7,02	13,960	
Biegunka *	gardło środkowe	2,875	10,32	15,595	8,56
	inne		1,75	7,646	
Ból *	krtań i gardło dolne	-3,049	16,37	18,186	-12,020
	jama ustna		28,39	24,121	
Mowa *	krtań i gardło dolne	3,922	41,07	27,171	16,07
	jama ustna		25,00	18,071	
Mowa *	krtań i gardło dolne	2,720	41,07	27,171	12,76
	gardło środkowe		28,31	22,251	
Otwieranie ust *	krtań i gardło dolne	-4,629	11,31	24,732	-25,99
	gardło środkowe		37,30	33,091	
Otwieranie ust *	krtań i gardło dolne	-3,599	11,31	24,732	-25,149
	jama ustna		36,46	37,253	

*Istotność statystyczna różnic $p < 0,01$

Lokalizacja nowotworu to kolejna zmienna różnicująca jakość życia chorych przed RT. Pacjenci z guzem zlokalizowanym w krtani i gardle dolnym raportowali największe wśród wszystkich chorych trudności związane z mową i dusznością oraz znaczne nasilenie nudności i wymiotów co istotnie pogarszało ich jakość życia. Lokalizacja guza w gardle środkowym pogarszała jakość życia chorych w aspekcie trudności z otwieraniem ust, częstości występowania nudności i wymiotów oraz biegunki. Ból w największym stopniu negatywnie wpływał na jakość życia chorych z guzem jamy ustnej.

4.2.2. Koniec kursu radykalnej RT

W tej części pracy, podobnie jak w rozdziale 4.2.1, przedstawiono wyniki porównywania zmiennych niezależnych, do których należą czynniki kliniczne i socjodemograficzne ze zmiennymi zależnymi, w skład których wchodzi parametry jakości życia oceniane w zastosowanych kwestionariuszach. Wyniki przedstawiono biorąc pod uwagę w pierwszej kolejności czynniki socjodemograficzne a następnie kliniczne. Zamieszczono tylko te wyniki, w których wystąpiła statystyczna istotność różnic pomiędzy badanymi grupami na koniec kursu radykalnej RT.

Tabela 19. Płeć a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.

Zmienna	Płeć (zakończenie RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Funkcjonowanie emocjonalne **	kobieta	-2,232	59,33	26,558	-9,847
	mężczyzna		69,17	20,872	
Zmęczenie *	kobieta	3,162	59,79	29,750	15,82
	mężczyzna		43,97	25,433	
Nudności i wymioty *	kobieta	3,575	42,06	33,178	19,46
	mężczyzna		22,60	23,692	
Zaparcia **	kobieta	2,562	47,62	34,644	14,90
	mężczyzna		32,72	29,275	
Otwieranie ust **	kobieta	1,915	50,79	37,712	12,348
	mężczyzna		38,45	35,445	
Suchość w jamie ustnej *	kobieta	2,684	73,02	29,668	15,143
	mężczyzna		57,87	33,299	
Ból **	kobieta	2,539	60,52	24,971	11,283
	mężczyzna		49,23	25,857	

*Istotność statystyczna różnic $p < 0,01$

**Istotność statystyczna różnic $p < 0,05$

Z zaprezentowanych obliczeń wynika, że kobiety na zakończenie RT raportowały gorszą jakość życia niż mężczyźni w aspekcie aż 7 parametrów tj. funkcjonowania emocjonalnego, występowania zmęczenia, nudności i wymiotów, zapać, suchości w jamie ustnej i bólu oraz trudności z otwieraniem ust.

Tabela 20. Wiek a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.

Zmienna	Wiek (zakończenie RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Zmysły **	poniżej 60 roku życia	-2,553	59,32	31,543	-11,409
	powyżej 60 roku życia		70,73	30,765	
Kaszel **	poniżej 60 roku życia	2,058	40,16	30,383	8,961
	powyżej 60 roku życia		31,20	30,075	

**Istotność statystyczna różnic $p < 0,05$

Wiek chorych determinował jakość życia chorych na zakończenie RT w zakresie uszkodzenia zmysłów smaku i węchu (większe u chorych powyżej 60 roku życia) oraz występowania kaszlu, który pogarszał jakość życia chorych poniżej 60 roku życia.

Tabela 21. Wykształcenie a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC.

Zmienna	Wykształcenie (zakończenie RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Funkcjonowanie społeczne **	podstawowe	2,429	75,74	28,284	12,51
	średnie i wyższe		63,22	30,229	

**Istotność statystyczna różnic $p < 0,05$

Wykształcenie było czynnikiem różnicującym jakość życia chorych na zakończenie RT tylko w aspekcie funkcjonowania społecznego (gorsze u chorych z wykształceniem podstawowym).

Tabela 22. Palenie papierosów a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.

Zmienna	Palenia papierosów (zakończenie RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Funkcjonowanie w rolach życiowych *	<30 paczkolet	-3,387	69,35	27,112	-19,54
	nigdy		88,89	15,125	
Funkcjonowanie w rolach życiowych **	>30 paczkolet	2,686	74,30	27,677	-14,58
	nigdy		88,89	15,125	
Zęby**	<30 paczkolet	2,686	22,62	25,511	13,36
	nigdy		9,26	15,361	
Biegunka **	>30 paczkolet	2,557	8,14	18,532	6,29
	nigdy		1,85	7,856	

*Istotność statystyczna różnic $p < 0,01$

**Istotność statystyczna różnic $p < 0,05$

Palenie papierosów pogarszało jakość życia pacjentów na zakończenie RT w zakresie funkcjonowania w rolach życiowych, problemów z uzębieniem oraz biegunki w stosunku do pacjentów, którzy nigdy nie palili.

Tabela 23. Stopień zaawansowania choroby a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.

	Stopień zaawansowania (zakończenie RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Funkcjonowanie fizyczne **	I, II	2,284	84,71	14,096	10,45
	III, IV		74,26	18,361	
Zmysły **	I, II	-2,419	46,08	37,974	-19,170
	III, IV		65,25	30,655	
Suplementy żywnościowe **	I, II	2,621	82,35	39,295	26,738
	III, IV		55,61	49,817	

**Istotność statystyczna różnic $p < 0,05$

Stopień zaawansowania klinicznego różnicował jakość życia pacjentów na zakończenie RT. Gorszą jakość życia w aspekcie funkcjonowania fizycznego, uszkodzenia zmysłów smaku i węchu raportowali chorzy w III, IV stopniu zaawansowania. Suplementy żywnościowe częściej stosowali chorzy w I i II stopniu zaawansowania.

Tabela 24. Lokalizacja nowotworu a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.

Zmienna	Lokalizacja nowotworu (zakończenie RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Mowa**	krtań i gardło dolne	2,741	45,34	24,875	13,39
	jama ustna		31,94	24,238	
Otwieranie ust *	krtań i gardło dolne	-2,028	31,25	32,042	-13,54
	jama ustna		44,79	37,493	

*Istotność statystyczna różnic $p < 0,01$

**Istotność statystyczna różnic $p < 0,05$

Lokalizacja nowotworu na zakończenie RT różnicowała jakość życia chorych zaledwie w 2 parametrach. Zaburzenia mowy występujące w przypadku lokalizacji guza w krtani i gardle dolnym pogarszały znacznie jakość życia w tej grupie chorych. Natomiast trudności z otwieraniem ust wpływały negatywnie na jakość życia chorych, u których guz był zlokalizowany w jamie ustnej.

Tabela 25. Metoda leczenia a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.

Zmienna	Metoda leczenia (zakończenie RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Funkcjonowanie w rolach życiowych *	radiochemioterapia pooperacyjna	3,086	78,55	25,480	15,371
	radioterapia		63,18	32,440	
Zaparcia *	radiochemioterapia pooperacyjna	-2,792	29,32	27,989	-14,86
	radioterapia		44,19	33,112	
Spadek masy ciała *	radiochemioterapia pooperacyjna	3,832	29,63	45,875	22,65
	radioterapia		6,98	25,777	
Zaparcia *	radiochemioterapia pooperacyjna	-2,597	29,32	27,989	-15,640
	radioterapia pooperacyjna		44,96	31,610	
Spadek masy ciała *	radiochemioterapia pooperacyjna	3,231	29,63	45,875	20,327
	radioterapia pooperacyjna		9,30	29,390	

*Istotność statystyczna różnic $p < 0,01$

Istotnie statystycznie różnice w przypadku porównania metod leczenia otrzymano w obrębie takich parametrów jakości życia jak funkcjonowanie w rolach życiowych, zaparcia oraz spadek masy ciała. Pacjenci leczeni RT-CT pooperacyjną raportowali największy spadek masy ciała, który negatywnie wpływał na ich jakość życia ale lepiej funkcjonowali w rolach życiowych niż chorzy leczeni samodzielną RT i rzadziej cierpieli na zaparcia w porównaniu do chorych leczonych samodzielną RT i pooperacyjną RT.

Pozostałe czynniki, a więc średnia dawka zdeponowana w śliniankach przyusznych, miejsce zamieszkania, aktywność zawodowa, stan cywilny, spożywanie alkoholu nie wpływały istotnie statystycznie na ocenę jakości życia na zakończenie RT.

4.2.3. Kontrola po roku od rozpoczęcia RT.

Podobnie jak powyżej przedstawiono wyniki porównywania zmiennych niezależnych, do których należą czynniki kliniczne i socjodemograficzne ze zmiennymi zależnymi, w skład których wchodzi parametry jakości życia oceniane w zastosowanych kwestionariuszach. Dla przejrzystości zamieszczono tylko te wyniki, w których stwierdzono statystyczną istotność różnic pomiędzy badanymi grupami po roku od rozpoczęcia radykalnej RT.

Tabela 26. Płeć a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.

Zmienna	Płeć (po roku od RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Mowa **	kobieta	-2,453	20,00	20,895	-16,308
	mężczyzna		36,31	27,537	
Seksualność **	kobieta	-2,052	24,17	34,824	-18,321
	mężczyzna		42,49	35,388	

**Istotność statystyczna różnic $p < 0,05$

Z zaprezentowanych obliczeń wynika, że po roku od rozpoczęcia RT mężczyźni mieli gorszą jakość życia w aspekcie mowy i seksualności niż kobiety.

Tabela 27. Wiek a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.

Zmienna	Wiek (po roku od RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Zęby **	poniżej 60 roku życia	2,147	36,60	40,142	16,60
	powyżej 60 roku życia		20,00	33,589	

**Istotność statystyczna różnic $p < 0,05$

Wiek po roku od rozpoczęcia RT różnicował jakość życia pacjentów jedynie w zakresie problemów z uzębieniem (większe u młodszych chorych).

Tabela 28. Wykształcenie a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.

Zmienna	Wykształcenie (po roku od RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Nudności i wymioty *	podstawowe	2,962	12,57	17,389	8,68
	średnie i wyższe		3,89	10,435	
Mowa **	podstawowe	2,091	36,79	27,856	12,35
	średnie i wyższe		24,44	23,417	
Kaszel *	podstawowe	2,725	34,42	25,069	14,42
	średnie i wyższe		20,00	20,715	
Leki przeciwbólowe *	podstawowe	-3,300	47,54	50,354	-32,45
	średnie i wyższe		80,00	40,684	
Spadek masy ciała **	podstawowe	-2,860	72,13	24,959	-21,20
	średnie i wyższe		93,33	0,000	

*Istotność statystyczna różnic $p < 0,01$

**Istotność statystyczna różnic $p < 0,05$

Wykształcenie po roku od rozpoczęcia RT różnicowało jakość życia pacjentów w aspekcie aż 5 składowych. Odnotowano lepszą jakość życia u chorych z wykształceniem średnim i wyższym w aspekcie mowy, występowania nudności i wymiotów oraz kaszlu. Niestety spadek masy ciała i częste stosowanie leków przeciwbólowych pogarszały ich jakość życia w stosunku do chorych z wykształceniem podstawowym.

Tabela 29. Lokalizacja nowotworu a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.

Zmienna	Lokalizacja nowotworu (po roku od RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Nudności i wymioty *	krtani i gardło dolne	3,214	11,60	16,052	9,214
	jama ustna		2,38	6,053	
Duszność**	krtani i gardło dolne	2,638	25,36	24,530	18,21
	jama ustna		7,14	14,192	
Duszność **	gardło środkowe	2,063	25,76	38,397	18,616
	jama ustna		7,14	14,192	
Utrata apetytu **	gardło środkowe	2,832	30,30	33,977	23,16
	jama ustna		7,14	14,192	
Utrata apetytu *	krtani i gardło dolne	3,873	29,71	30,003	22,568
	jama ustna		7,14	14,192	

*Istotność statystyczna różnic $p < 0,01$

**Istotność statystyczna różnic $p < 0,05$

Lokalizacja nowotworu po roku od rozpoczęcia RT różnicowała jakość życia chorych w aspekcie 3 składowych – występowania nudności i wymiotów, duszności oraz utraty apetytu. Najgorszą jakość życia w zakresie tych składowych odnotowano u chorych z guzem zlokalizowanym w krtani i gardle dolnym.

Tabela 30. Metoda leczenia a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.

Zmienna	Terapia (po roku od RT)	Wartość statystyki T	Średnia	Odchylenie standardowe	Różnica średnich
Biegunka *	radiochemioterapia pooperacyjna	-3,444	,00	,000	-9,94
	radioterapia pooperacyjna		9,94	21,789	

*Istotność statystyczna różnic $p < 0,01$

Metoda leczenia po roku od rozpoczęcia RT istotnie statystycznie różnicowała jakość życia pacjentów jedynie w aspekcie występowania biegunki.

Dawka średnia zdeponowana w śliniankach przyusznych, stopień zaawansowania klinicznego, miejsce zamieszkania, stan cywilny, aktywność zawodowa, palenie papierosów oraz spożywanie alkoholu nie wpływały istotnie statystycznie na jakość życia pacjentów rok po rozpoczęciu RT.

4.3. Analiza związków pomiędzy badanymi parametrami jakości życia a czynnikami klinicznymi i socjodemograficznymi w badaniu realizowanym przed RT i na koniec kursu radykalnej RT oraz przed RT i po 12 miesiącach od RT.

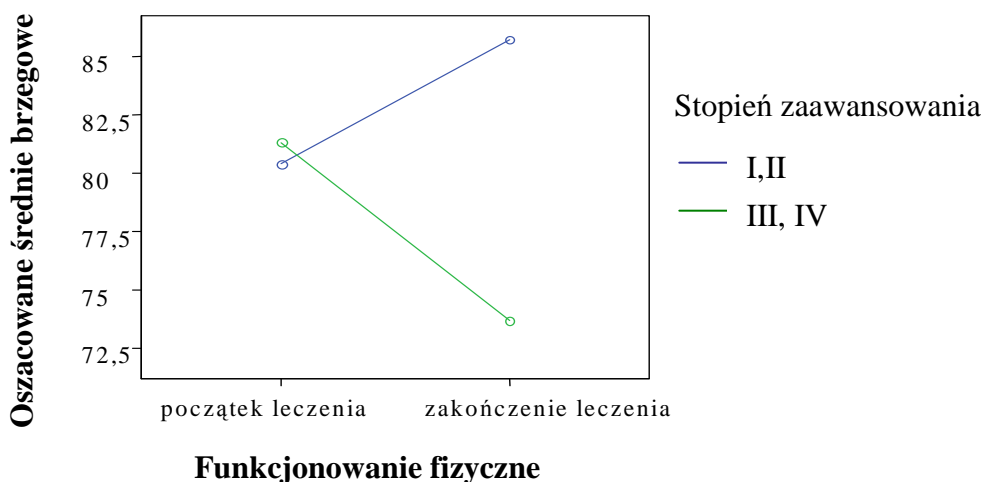
Ogólny model liniowy dla powtarzalnych pomiarów.

4.3.1. Przed RT i na koniec kursu radykalnej RT.

Zastosowany ogólny model liniowego (OML) dla powtarzalnych pomiarów pozwala na ocenę różnic badanych parametrów jakości życia w powiązaniu do analizowanych w badaniu czynników klinicznych i socjodemograficznych. Prezentacja przeprowadzonych obliczeń składa się z dwóch wzajemnie uzupełniających się komponentów. Pierwszym z nich jest tabela zawierająca informacje o modelu i czynnikach, których koegzystencja wykazała istotne statystycznie zróżnicowanie na poziomie $p < 0,05$ lub $p < 0,01$. Drugim wykres profili. Wykres profilu jednego czynnika pokazuje, czy estymowane średnie brzegowe mają tendencje rosnące czy malejące dla poszczególnych poziomów.

Tabela 31. Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy funkcjonowaniem fizycznym a stopniem zaawansowania klinicznego przed RT i na koniec RT.

Źródło zmienności	Typ III sumy kwadratów	df	Średni kwadrat	F	Istotność
Funkcjonowanie fizyczne, stopień zaawansowania	669,272	1	669,272	4,570	,034



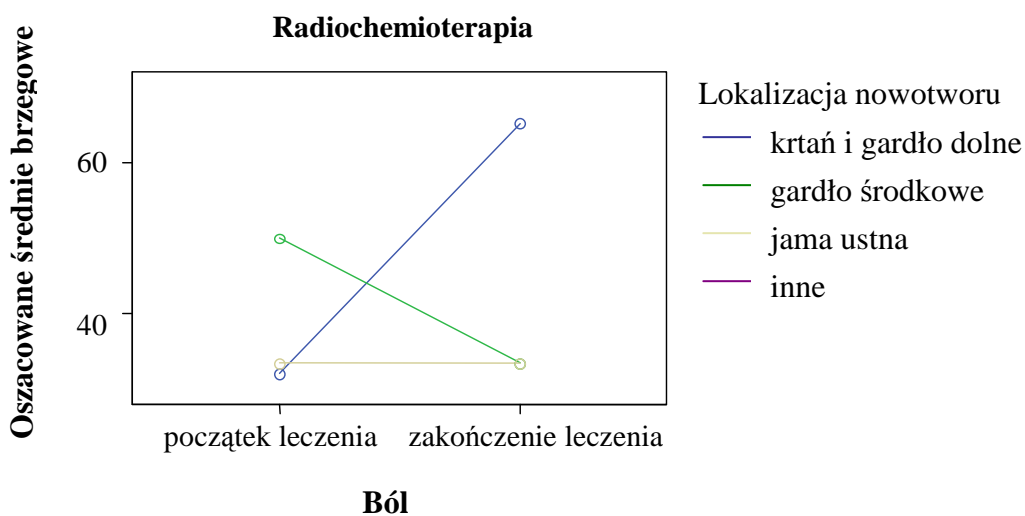
Rycina 2. Związek pomiędzy funkcjonowaniem fizycznym a stopniem zaawansowania klinicznego przed RT i na zakończenie RT.

Funkcjonowanie fizyczne pacjentów w III, IV stopniu zaawansowania różniło się istotnie od funkcjonowania fizycznego chorych w I i II stopniu zaawansowania. Jakość życia chorych z zaawansowanym nowotworem była znacznie gorsza w tym aspekcie.

Tabela 32. Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy nasileniem bólu a lokalizacją nowotworu i metodą leczenia przed RT i na koniec RT.

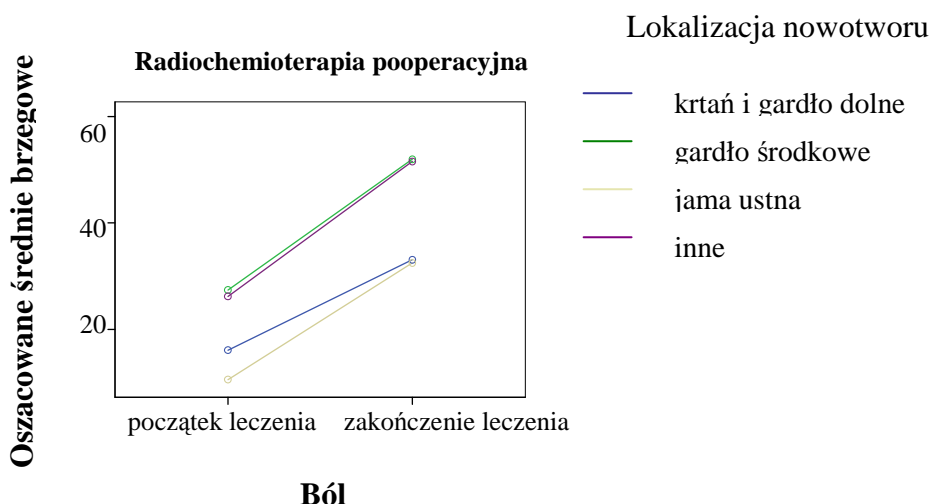
Źródło zmienności	Typ III sumy kwadratów	df	Średni kwadrat	F	Istotność
Ból, lokalizacja, terapia	8753,007	7	1250,430	2,665	,012

Cztery poniżej przedstawione ryciny ilustrują interakcje pomiędzy dolegliwościami bólowymi, lokalizacją guza oraz zastosowaną metodą leczenia przed RT i na zakończenie RT.



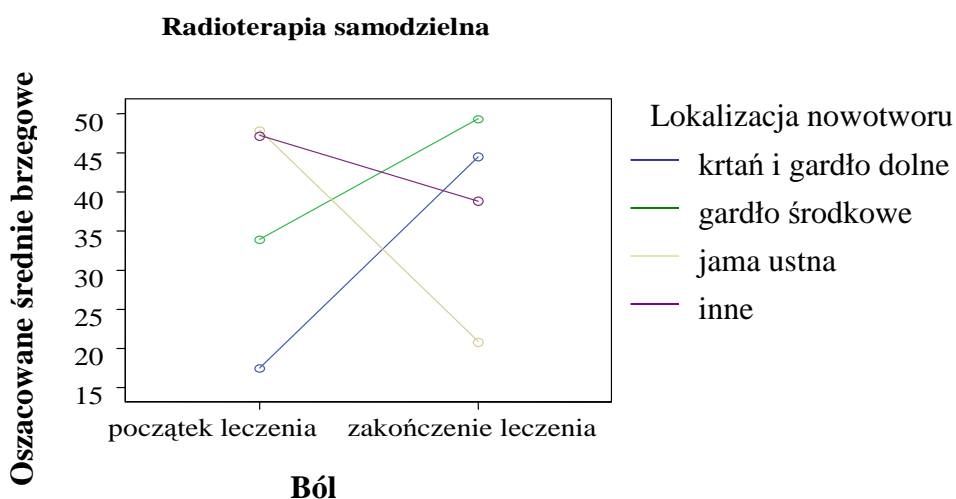
Rycina 3. Związek pomiędzy nasileniem bólu a lokalizacją nowotworu i RTCT przed RT oraz na zakończenie RT.

Nasilenie bólu różniło się znacznie u chorych leczonych RT-CT. Największe nasilenie dolegliwości bólowych i związane z tym pogorszenie jakości życia występowało u chorych z guzem zlokalizowanym w krtani i gardle dolnym.



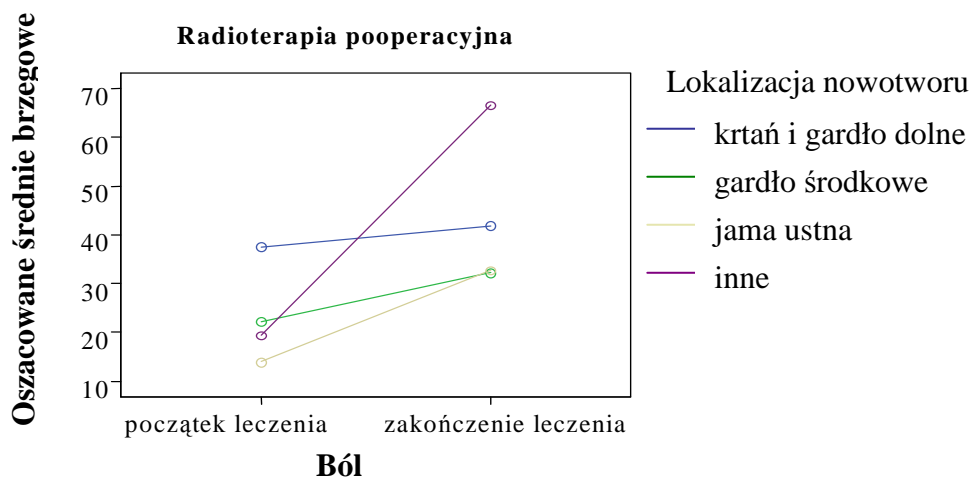
Rycina 4. Związek pomiędzy nasileniem bólu a lokalizacją nowotworu i RT-CT pooperacyjną przed RT i na zakończenie RT.

Wśród chorych leczonych RT-CT pooperacyjną nasilenie bólu narastało podobnie we wszystkich lokalizacjach osiągając najwyższy poziom w przypadku guzów zlokalizowanych w gardle środkowym i „innych” lokalizacjach. Najmniejszy poziom narastania bólu obserwowano u chorych z guzem zlokalizowanym w jamie ustnej. Fakt ten może być spowodowany łączeniem EBRT z BT u chorych z lokalizacją guza w jamie ustnej. Pacjenci otrzymywali niższą dawkę całkowitą niż chorzy leczeni RT-CT pooperacyjną w innych lokalizacjach a czas leczenia był krótszy.



Rycina 5. Związek pomiędzy nasileniem bólu a lokalizacją nowotworu i samodzielną RT przed RT i na zakończenie RT.

Samodzielna RT była przyczyną nasilenia bólu w przypadku lokalizacji guza w gardle środkowym (na najwyższym poziomie) oraz w guzach krtani i gardła dolnego (na niższym poziomie).



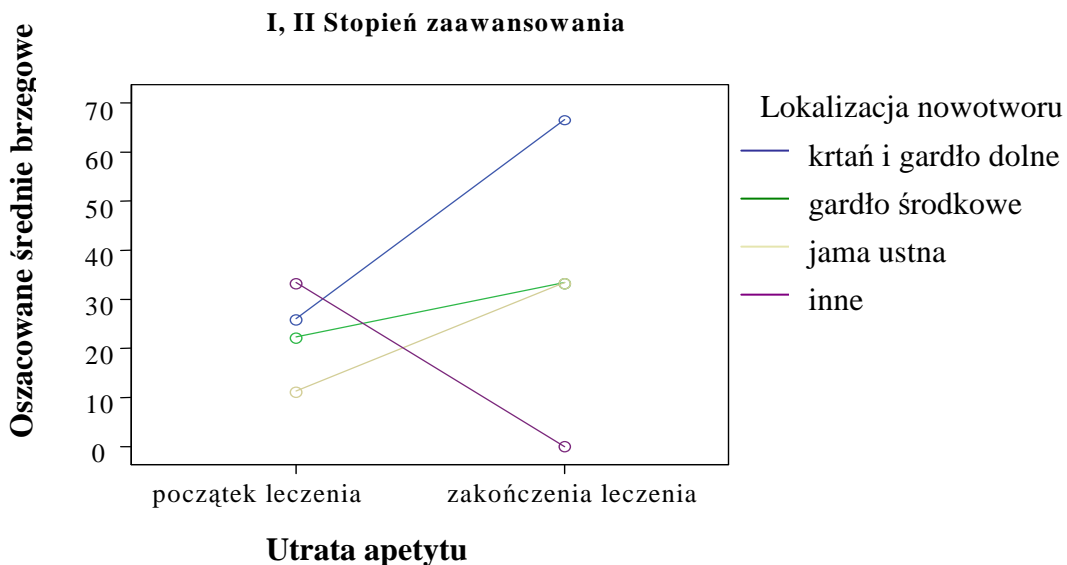
Rycina 6. Związek pomiędzy nasileniem bólu a lokalizacją nowotworu i RT pooperacyjną przed RT i na zakończenie RT.

RT pooperacyjna powodowała największe różnice w nasileniu bólu w przypadku lokalizacji „inne”. Z uwagi na prawie poziomy przebieg nie należy interpretować krzywych dla lokalizacji w krtani i gardle dolnym oraz gardle środkowym. RT pooperacyjna guzów zlokalizowanych w jamie ustnej wywoływała nasilenie dolegliwości bólowych na niższym poziomie niż w przypadku lokalizacji „inne”.

Reasumując RT-CT pooperacyjna okazała się metodą leczenia wywołującą nasilenie dolegliwości bólowych we wszystkich lokalizacjach pomiędzy początkiem a zakończeniem RT powodując znaczne pogorszenie HRQOL. Lokalizacja guza w krtani i gardle dolnym wiązała się z największym narastaniem bólu pomiędzy początkiem a zakończeniem RT.

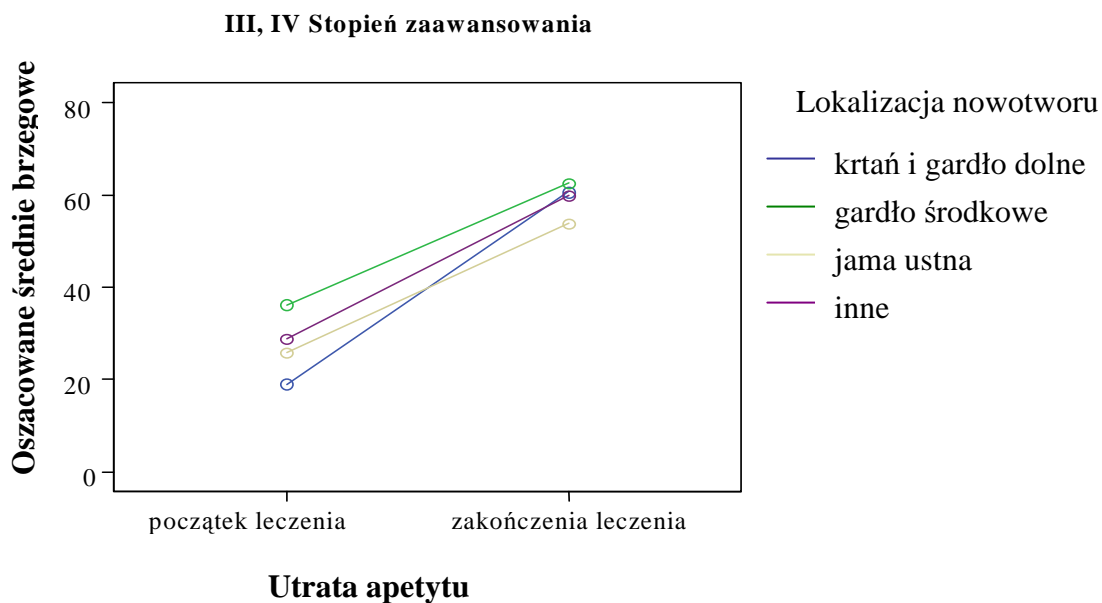
Tabela 33. Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy utratą apetytu a lokalizacją nowotworu i stopniem zaawansowania klinicznego przed RT i na koniec RT.

Źródło zmienności	Typ III sumy kwadratów	df	Średni kwadrat	F	Istotność
Utrata apetytu, stopień zaawansowania, lokalizacja nowotworu	5211,774	2	2605,887	3,092	,048



Rycina 7. Związek pomiędzy utratą apetytu a lokalizacją guza i stopniem zaawansowania klinicznego przed RT i na zakończenie RT.

W I i II stopniu zaawansowania odnotowano największy związek pomiędzy utratą apetytu a lokalizacją guza w krtani i gardle dolnym. Pacjenci z tą lokalizacją raportowali utratę apetytu na najwyższym poziomie co znacznie pogarszało ich jakość życia.



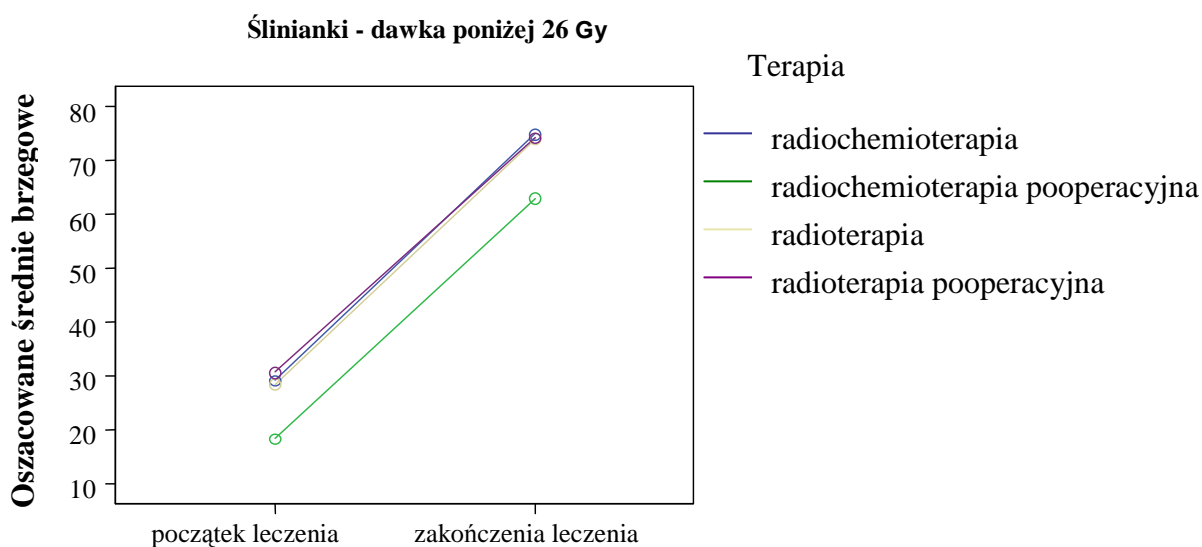
Rycina 8. Związek pomiędzy utratą apetytu a lokalizacją nowotworu i stopniem zaawansowania klinicznego przed RT i na zakończenie RT.

W III i IV stopniu zaawansowania utratę apetytu obserwowano u wszystkich chorych niezależnie od lokalizacji. Narastanie niechęci do jedzenia osiągnęło najwyższy poziom w przypadku lokalizacji w gardle środkowym oraz gardle dolnym i krtani wpływając negatywnie na jakość życia.

Tabela 34. Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy nasileniem suchości w jamie ustnej a metodą leczenia w przypadku zaaplikowania na ślinianki średniej dawki poniżej 26 Gy przed RT i na zakończenie RT.

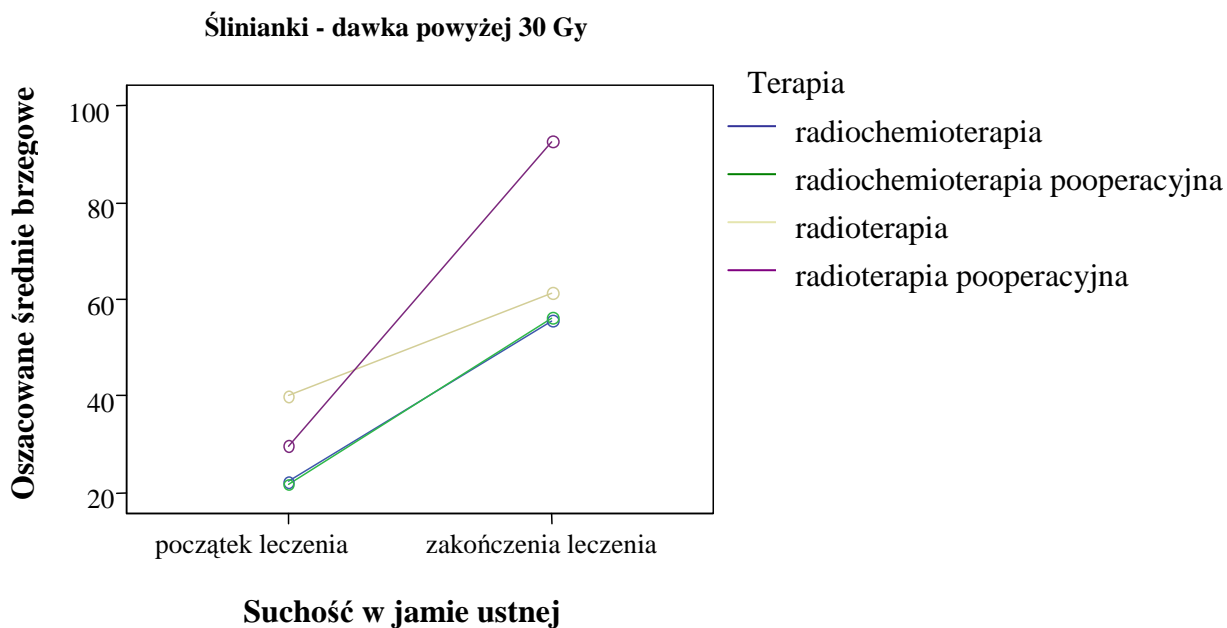
Źródło zmienności	Typ III sumy kwadratów	df	Średni kwadrat	F	Istotność
Suchość w jamie ustnej ślinianki, terapia	9162,245	5	1832,449	2,338	,044

Obserwowano istotne statystycznie interakcje pomiędzy raportowaną przez pacjentów suchością w jamie ustnej a dawką średnią podaną na ślinianki przyuszne oraz zastosowaną metodą leczenia.



Rycina 9. Związek pomiędzy nasileniem suchości w jamie ustnej a metodą leczenia w przypadku podania na ślinianki średniej dawki poniżej 26Gy przed RT i na koniec RT.

Gdy średnia dawka zaaplikowana na ślinianki przyuszne wynosiła poniżej 26 Gy obserwowano podobny wzrost suchości w jamie ustnej niezależnie od zastosowanej metody leczenia ale dla RT-CT pooperacyjnej zmiany wykazywały niższy poziom. Należy podkreślić, że analizowano suchość w jamie ustnej jako jeden z parametrów kwestionariusza H&N 35, pacjenci raportowali jej nasilenie zgodnie z własnymi odczuciami.



Rycina 10. Związek pomiędzy nasileniem suchości w jamie ustnej a metodą leczenia w przypadku podania na ślinianki średniej dawki powyżej 30 Gy przed RT i na koniec RT.

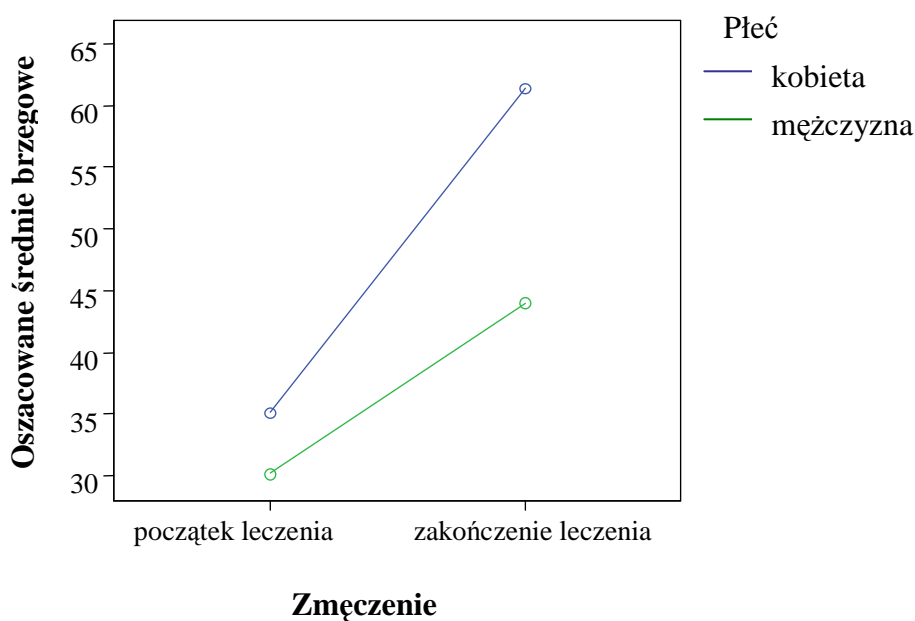
Podana na ślinianki przyuszne dawka średnia powyżej 30 Gy wywoływała największe narastanie suchości w jamie ustnej u chorych, którzy byli leczeni RT pooperacyjną. Zastosowanie RT-CT i RT-CT pooperacyjnej związane było z podobnym wzrostem suchości w jamie ustnej, osiągnęło jednak znacznie niższy poziom niż dla RT pooperacyjnej.

Podsumowując, zdeponowana w śliniankach przyusznych dawka średnia powyżej 30 Gy oraz zastosowanie RT pooperacyjnej związane było z największym nasileniem suchości pomiędzy początkiem a zakończeniem RT.

Nie wykazano istotnych statystycznie zmian w przypadku podania na ślinianki przyuszne dawki średniej od 26 do 30 Gy.

Tabela 35. Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy narastaniem zmęczenia a płcią przed RT i na zakończenie RT.

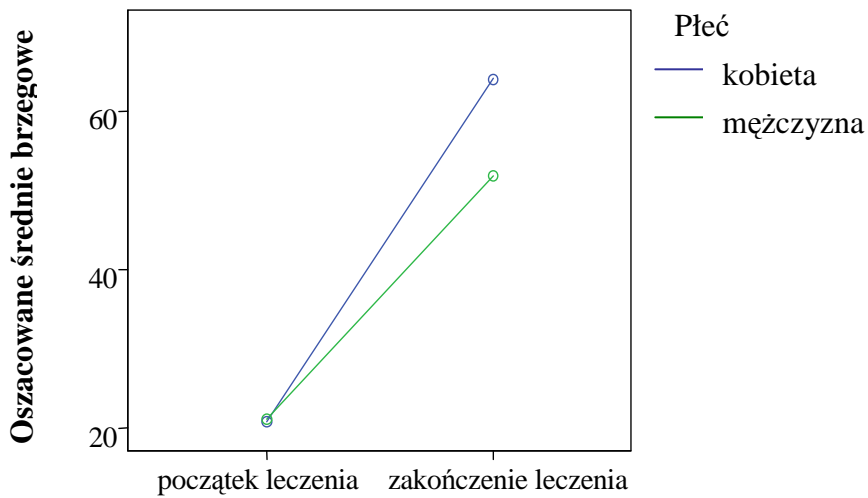
Źródło zmienności	Typ III sumy kwadratów	df	Średni kwadrat	F	Istotność
Zmęczenie, płeć	1656,982	1	1656,98	4,788	,030



Rycina 11. Związek pomiędzy narastaniem zmęczenia a płcią przed RT i na zakończenie RT. Narastanie zmęczenia osiągnęło wyższy poziom u kobiet.

Tabela 36. Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy nasileniem bólu a płcią oraz pomiędzy nasileniem bólu a wiekiem przed RT i na zakończenie RT.

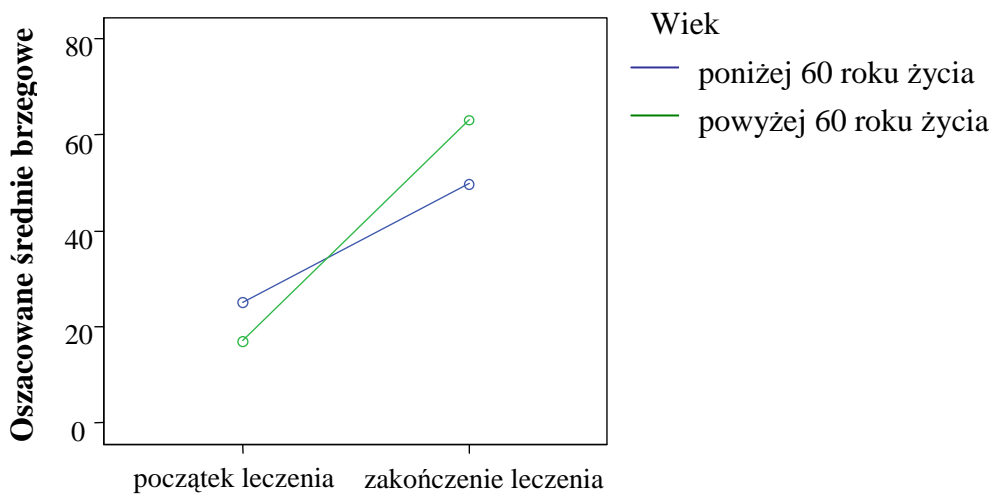
Źródło zmienności	Typ III sumy kwadratów	df	Średni kwadrat	F	Istotność
Ból, płeć	3319,062	1	3319,062	7,258	,008
Ból, wiek	4050,304	1	4050,304	8,857	,003



Ból

Rycina 12. Związek pomiędzy nasileniem bólu a płcią przed RT i na koniec RT.

Narastanie bólu osiągnęło wyższy poziom u kobiet.



Ból

Rycina 13. Związek pomiędzy nasileniem bólu a wiekiem chorych przed RT i na koniec RT.

Narastanie bólu osiągnęło wyższy poziom u chorych powyżej 60 roku życia.

Zastosowany ogólny model liniowy wykazał także związek pomiędzy paleniem papierosów, spożywaniem alkoholu i otwieraniem ust. Wśród pacjentów, którzy palili powyżej 30 paczkolet odnotowano wzrost trudności z otwieraniem ust na zakończenie RT zarówno w grupie spożywającej alkohol częściej jak i rzadziej niż 2-4 razy w miesiącu przy czym w grupie pijących rzadziej wzrost osiągnął wyższy poziom.

Ponadto wykazano, że palenie papierosów związane było istotnie statystycznie z płcią i obecnością gęstej śliny w jamie ustnej. Na zakończenie RT u kobiet, które paliły powyżej 30 paczkolet odnotowano największe zaleganie gęstej śliny. U mężczyzn natomiast gęsta ślina stanowiła największy problem w grupie palących poniżej 30 paczkolet.

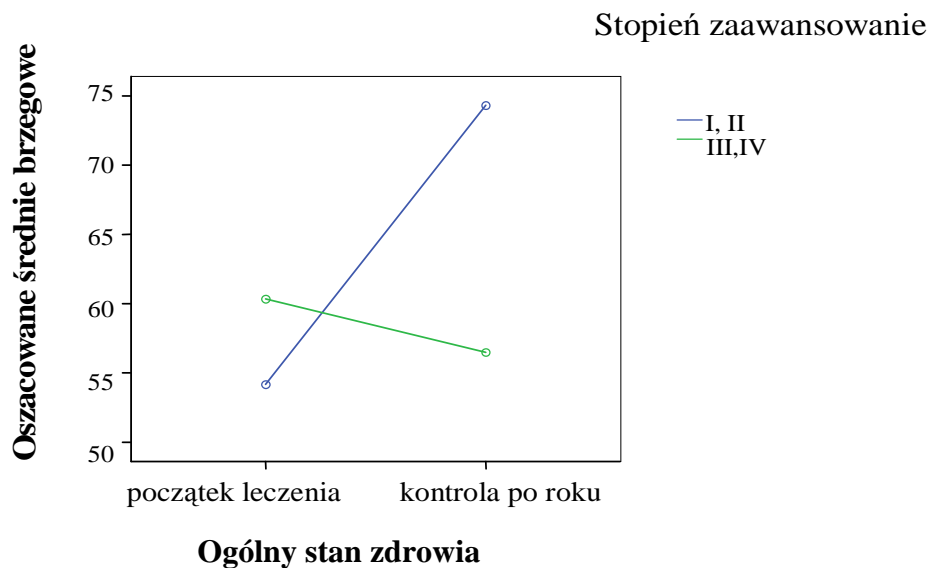
Zastosowany ogólny model liniowy nie wykazał istotnych statystycznie związków pomiędzy wykształceniem, miejscem zamieszkania, stanem cywilnym, aktywnością zawodową i składowymi jakości życia w zakresie obydwu kwestionariuszy.

4.3.2. Przed RT i po roku od radykalnej RT.

Tabela 37. Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy ogólnym stanem zdrowia (GHS) a stopniem zaawansowania klinicznego i średnią dawką podaną na ślinianki przyuszne przed RT i po roku od RT.

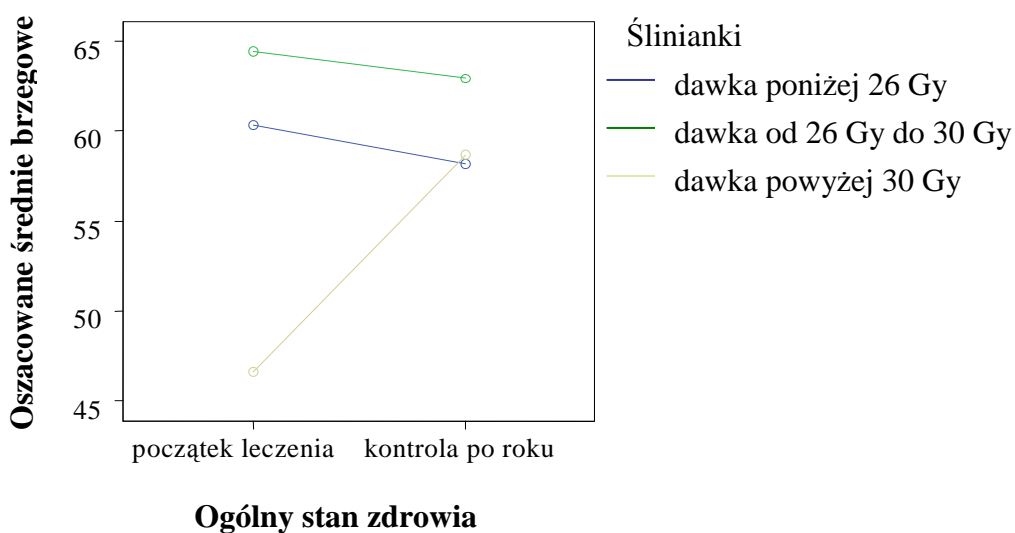
Źródło zmienności	Typ III sumy kwadratów	Średni kwadrat	F	Istotność
Ogólny stan zdrowia, stopień zaawansowania	1632,983	1632,983	5,124	,027
Ogólny stan zdrowia, ślinianki	2055,507	1027,753	3,225	,047
Ogólny stan zdrowia, stopień zaawansowania, ślinianki	2065,316	1032,658	3,240	,046

Istotnie statystycznie zróżnicowanie wykazała interakcja ogólnego stanu zdrowia, stopnia zaawansowania klinicznego i dawki średniej zaaplikowanej na ślinianki przyuszne.



Rycina 14. Związek pomiędzy GHS a stopniem zaawansowania klinicznego przed RT i po roku od RT.

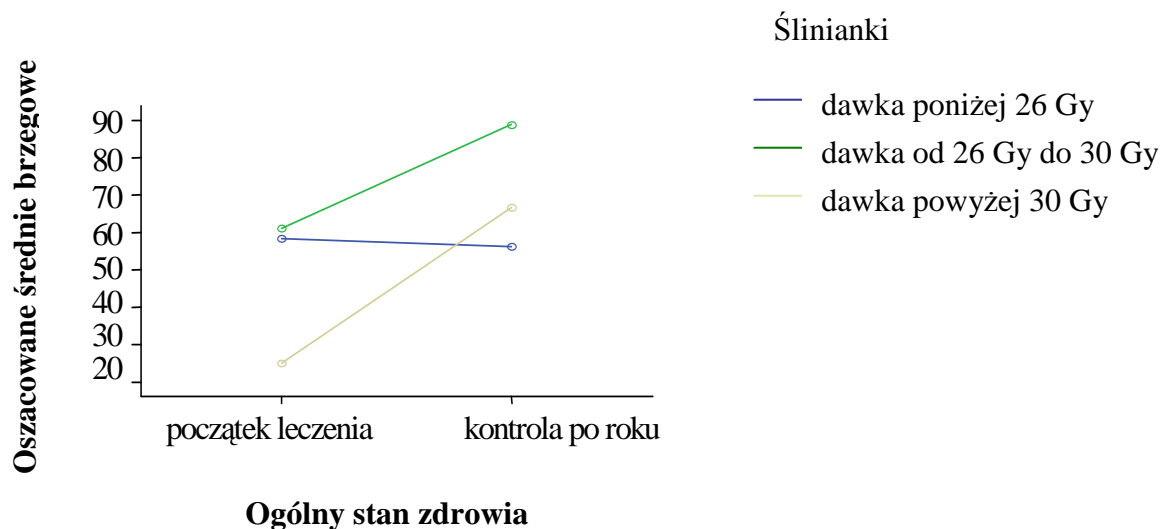
Obserwowano narastanie wartości GHS, a więc poprawę jakości życia u chorych w I i II stopniu zaawansowania klinicznego.



Rycina 15. Związek pomiędzy GHS a średnią dawką zdeponowaną w śliniankach przyusznych przed RT i po roku od RT.

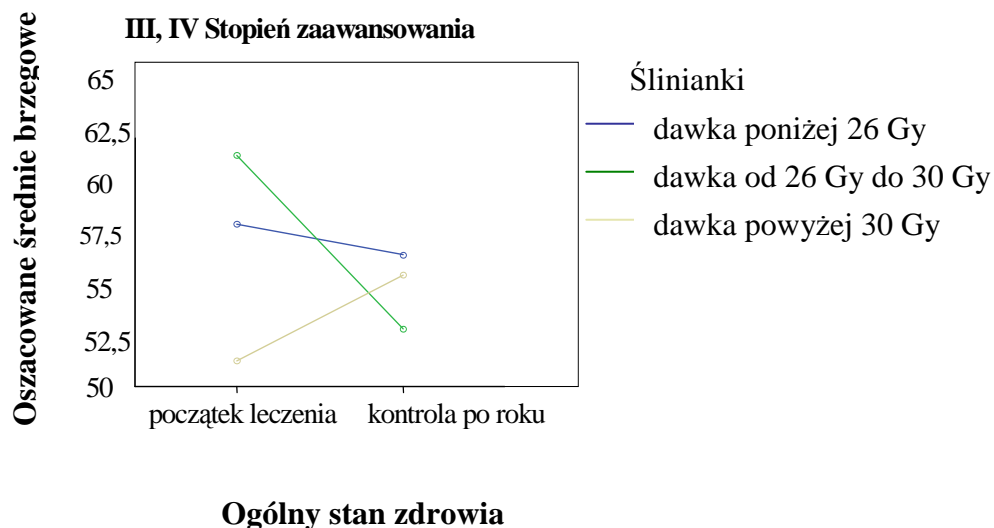
Wzrost GHS, a więc poprawę jakości życia odnotowano także gdy dawka średnia zdeponowana w śliniankach przyusznych przekraczała 30 Gy .

I, II Stopień zaawansowania



Rycina 16. Związek pomiędzy GHS a dawką zdeponowaną w śliniankach przyusznych i stopniem zaawansowania klinicznego przed RT i po roku od RT.

Wzrost GHS obserwowano również w I i II stopniu zaawansowania klinicznego, nawet gdy dawka średnia w śliniankach przyusznych wynosiła > 30 Gy, ale na niższym poziomie niż w przypadkach gdy na ślinianki zaaplikowano dawkę od 26 do 30 Gy.



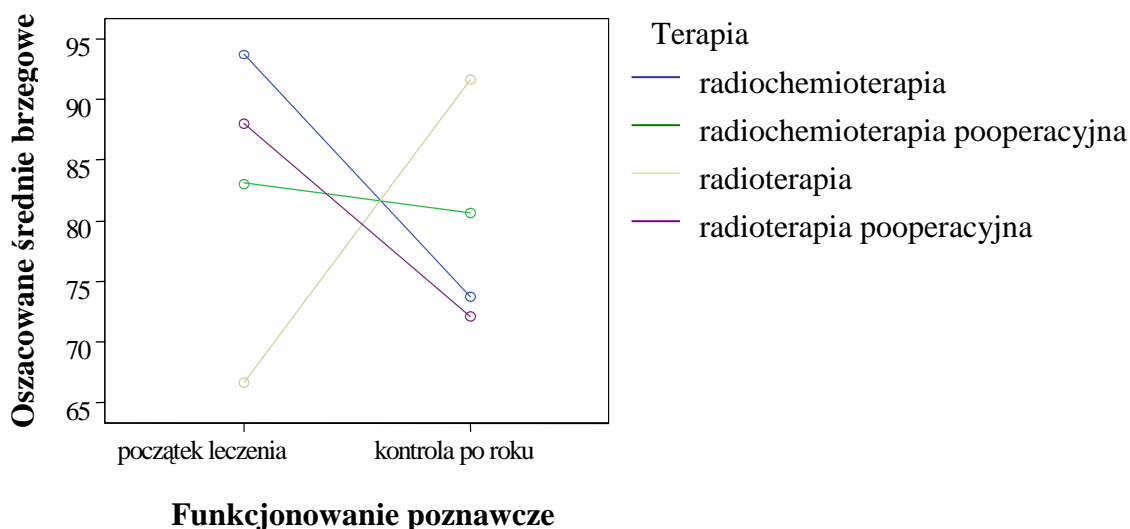
Rycina 17. Związek pomiędzy GHS a dawką zdeponowaną w śliniankach przyusznych i stopniem zaawansowania klinicznego przed RT i po roku od RT.

W powiązaniu z III i IV stopniem zaawansowania obserwowano także narastanie wartości GHS, a więc poprawę HRQOL, nawet gdy dawka średnia w śliniankach przyusznych przekraczała 30 Gy.

Reasumując pacjenci raportowali poprawę ogólnego stanu zdrowia, a więc poprawę HRQOL nawet gdy dawka średnia podana na ślinianki przyuszne przekraczała 30 Gy zarówno w I, II jak i III, IV stopniu zaawansowania klinicznego.

Tabela 38. Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy funkcjonowaniem poznawczym a metodą leczenia przed RT i po roku od RT.

Źródło zmienności	Typ III sumy kwadratów	df	Średni kwadrat	F	Istotność
Funkcjonowanie poznawcze, terapia	4229,928	3	1409,976	4,222	,009

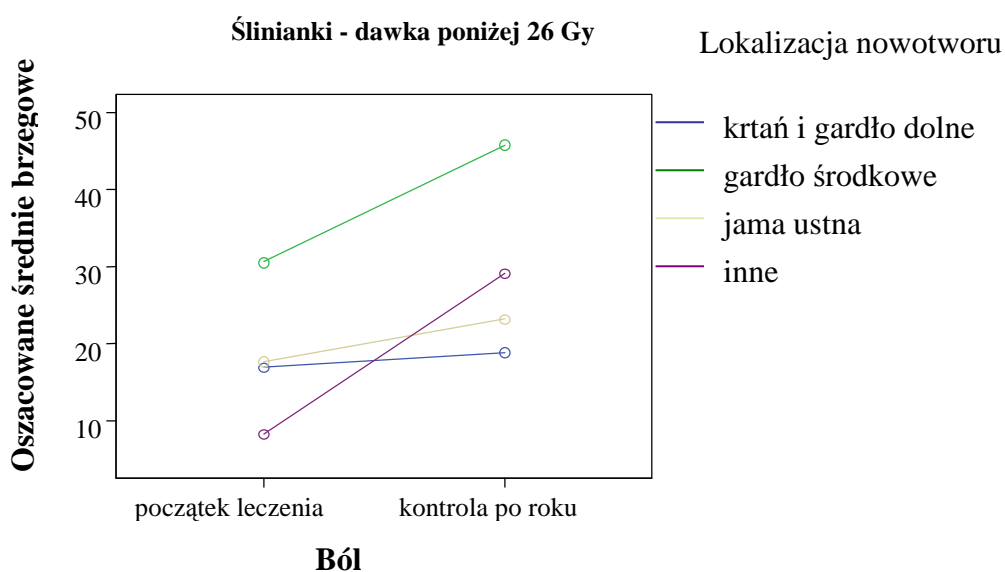


Rycina 18. Związek pomiędzy funkcjonowaniem poznawczym a metodą leczenia przed RT i po roku od RT.

Radioterapia samodzielna spowodowała największe pozytywne zmiany w poziomie funkcjonowania poznawczego pacjentów. Zmiany negatywne odnotowano u chorych leczonych RT-CT i RT pooperacyjną.

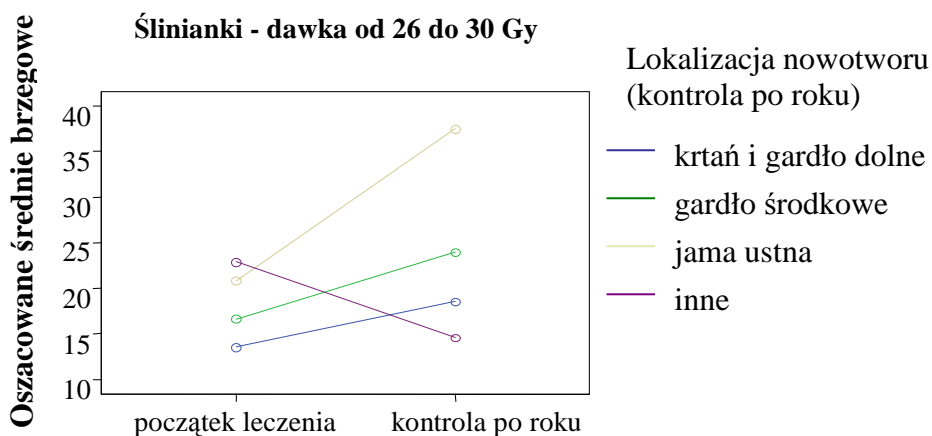
Tabela 39. Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy nasileniem bólu a lokalizacją nowotworu i dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych przed RT i po roku od RT.

Źródło zmienności	Typ III sumy kwadratów	df	Średni kwadrat	F	Istotność
Ból, lokalizacja nowotworu, ślinianki	5799,159	6	966,527	2,605	,026



Rycina 19. Związek pomiędzy nasileniem bólu a lokalizacją nowotworu i dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych przed RT i po roku od RT.

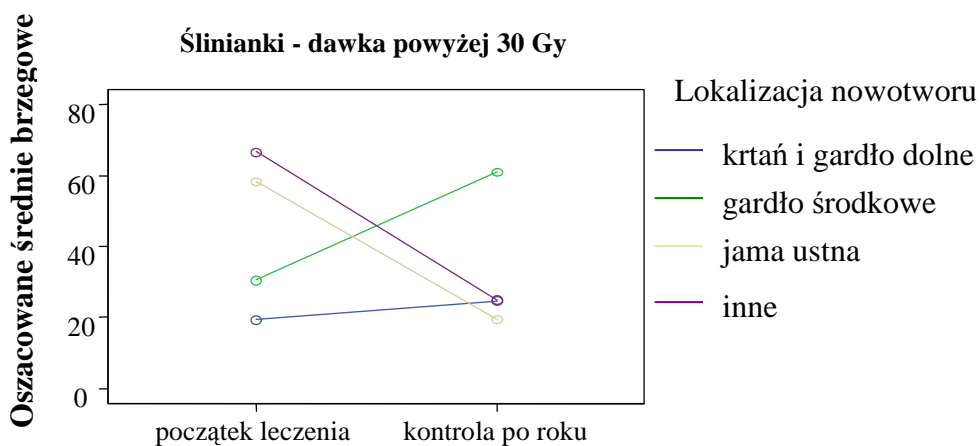
Lokalizacja guza w gardle środkowym i dawka średnia poniżej 26 Gy zaaplikowana w śliniakach przyusznych związana była z największym narastaniem bólu w obszarze głowy i szyi (QLQ-H&N35). Podobne, ale na mniejszym poziomie narastanie bólu obserwowano u chorych z lokalizacją „inne”.



Ból

Rycina 20. Związek pomiędzy nasileniem bólu a lokalizacją nowotworu i dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych przed RT i w kontroli po roku od RT.

Dawka średnia od 26 Gy do 30 Gy związana była z największym narastaniem bólu w przypadku lokalizacji guza w jamie ustnej.



Ból

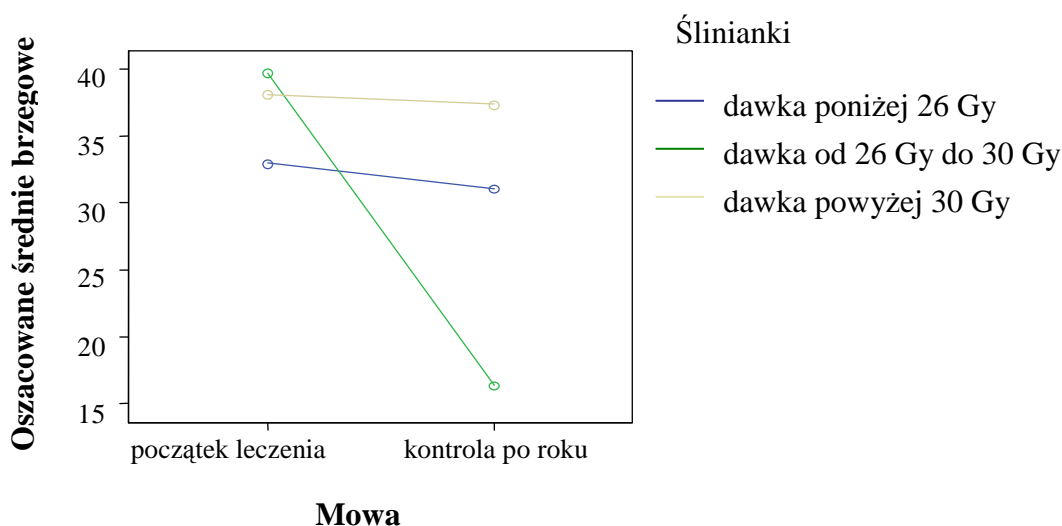
Rycina 21. Związek pomiędzy nasileniem bólu a lokalizacją nowotworu i dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych przed RT i po roku od RT.

Dawka średnia powyżej 30 Gy związana była z narastaniem bólu na najwyższym poziomie gdy guz był zlokalizowany w gardle środkowym.

Podsumowując, największy negatywny wpływ na jakość życia pacjentów w aspekcie odczuwania bólu obserwowano w przypadku lokalizacji guza w gardle środkowym i dawki powyżej 30 Gy zdeponowanej w śliniankach przyusznych. Jednakże dawka średnia poniżej 26 Gy także była związana z narastaniem dolegliwości bólowych po roku od radykalnej RT.

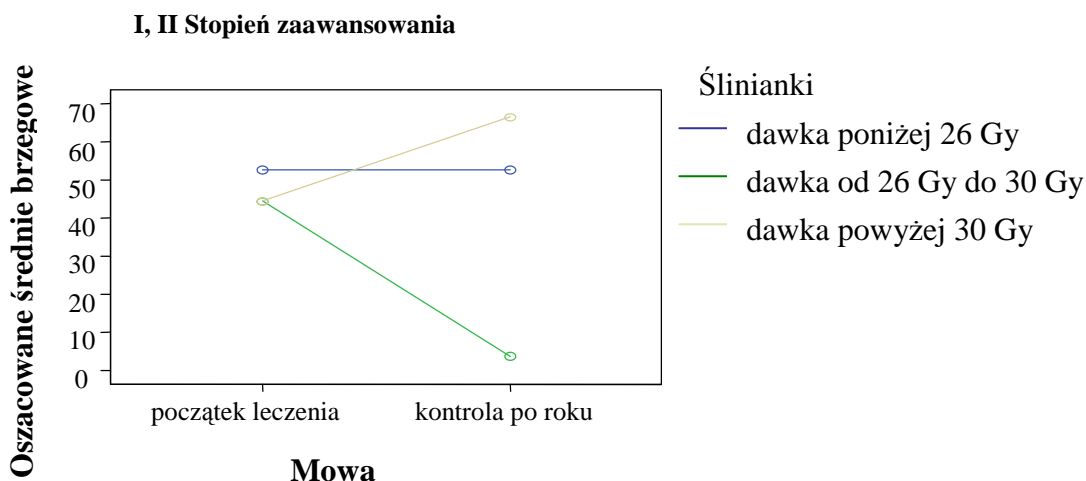
Tabela 40. Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy trudnościami z mową a dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych przed RT i po roku od RT.

Źródło zmienności	Typ III sumy kwadratów	df	Średni kwadrat	F	Istotność
Mowa, ślinianki	4151,112	2	2075,556	5,315	,007
Mowa, stopień zaawansowania, ślinianki	2589,641	2	1294,820	3,316	,043



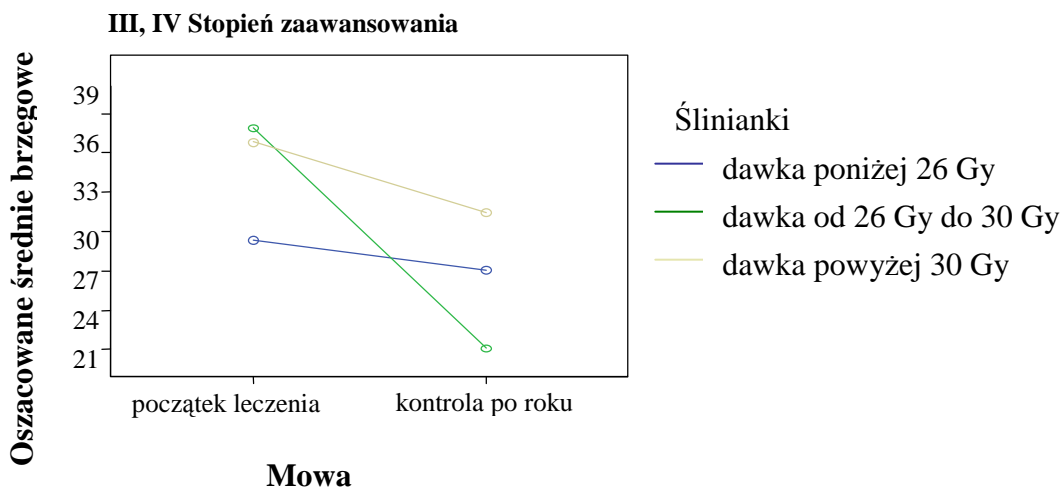
Rycina 22. Związek pomiędzy trudnościami z mową a dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych przed RT i po roku od RT.

Tylko dawka średnia od 26 do 30 Gy związana była z poprawą jakości życia pacjentów w aspekcie mowy w kontroli po roku od RT.



Rycina 23. Związek pomiędzy trudnościami z mową a średnią dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych i stopniem zaawansowania klinicznego na początku RT i po roku od RT.

Trudności z mową zmniejszały się także w przypadku podania na ślinianki przyuszne dawki średniej od 26 do 30 Gy u chorych z I i II stopniem zaawansowania. Nasilały się natomiast w przypadku podania wyższej dawki.

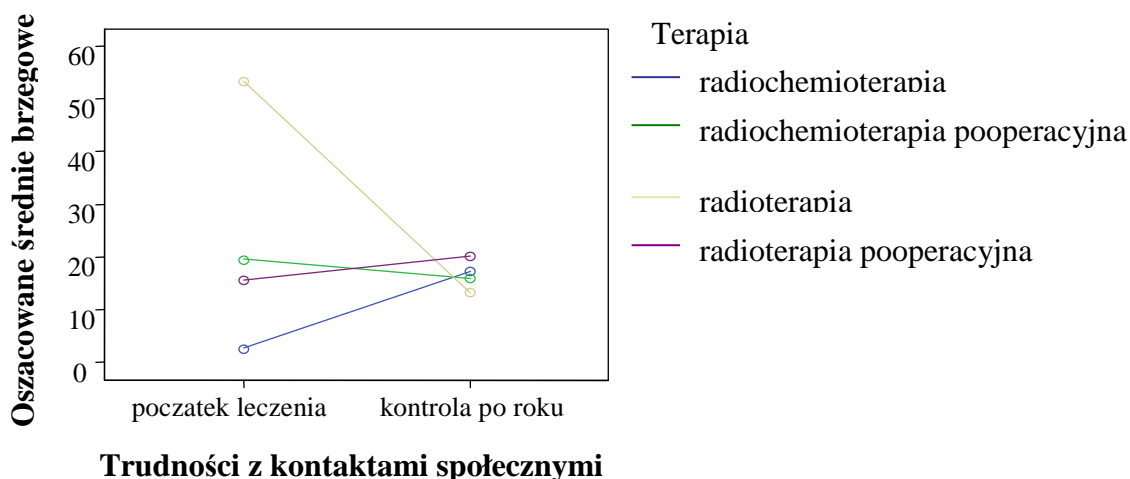


Rycina 24. Związek pomiędzy trudnościami z mową a dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych i stopniem zaawansowania klinicznego przed RT i po roku od RT.

W III i IV stopniu zaawansowania klinicznego trudności z mową również zmniejszyły się gdy dawka średnia podana na ślinianki przyuszne wynosiła od 26 do 30 Gy. Poprawę obserwowano także, ale na niższym poziomie, gdy dawka średnia przekraczała 30 Gy.

Tabela 41. Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy trudnościami z kontaktami społecznymi a metodą terapii przed RT i po roku od RT.

Źródło zmienności	Typ III sumy kwadratów	df	Średni kwadrat	F	Istotność
Trudności z kontaktami społecznymi, terapia	4139,820	3	1379,940	3,236	,028



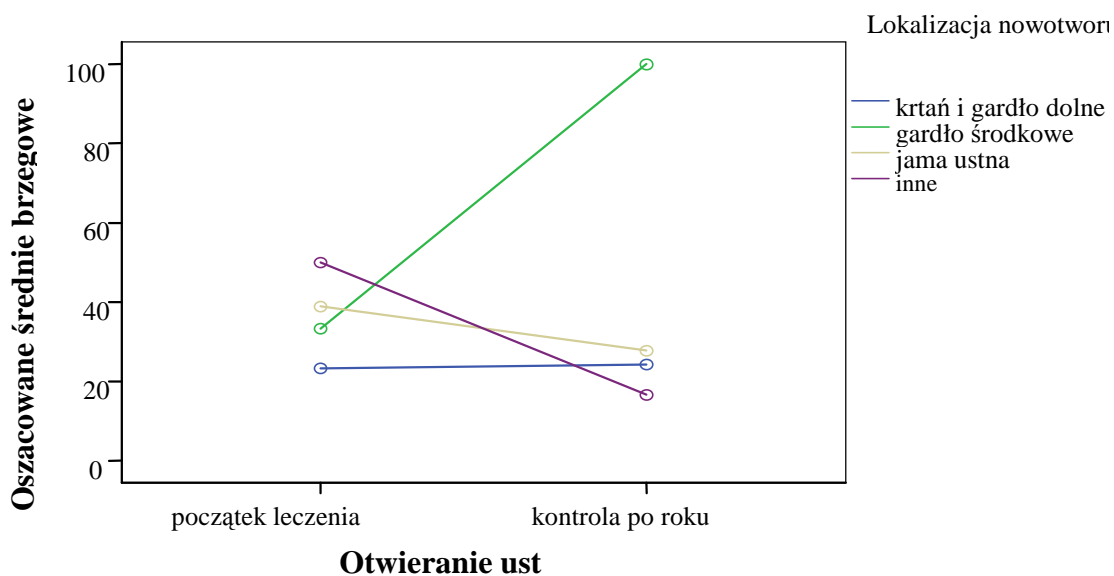
Rycina 25. Związek pomiędzy trudnościami z kontaktami społecznymi a metodą leczenia przed RT i po roku od RT.

Tylko RT samodzielna powodowała poprawę jakości życia chorych w aspekcie kontaktów społecznych, trudności zmniejszyły się znacznie po roku od rozpoczęcia RT.

Tabela 42. Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy zakresem otwieraniem ust a lokalizacją nowotworu i rodzajem terapii przed RT i po roku od RT.

Źródło zmienności	Typ III sumy kwadratów	df	Średni kwadrat	F	Istotność
Otwieranie ust, lokalizacja nowotworu, terapia, ślinianki	4343,584	2	2171,792	3,394	,040

Radiochemioterapia pooperacyjna

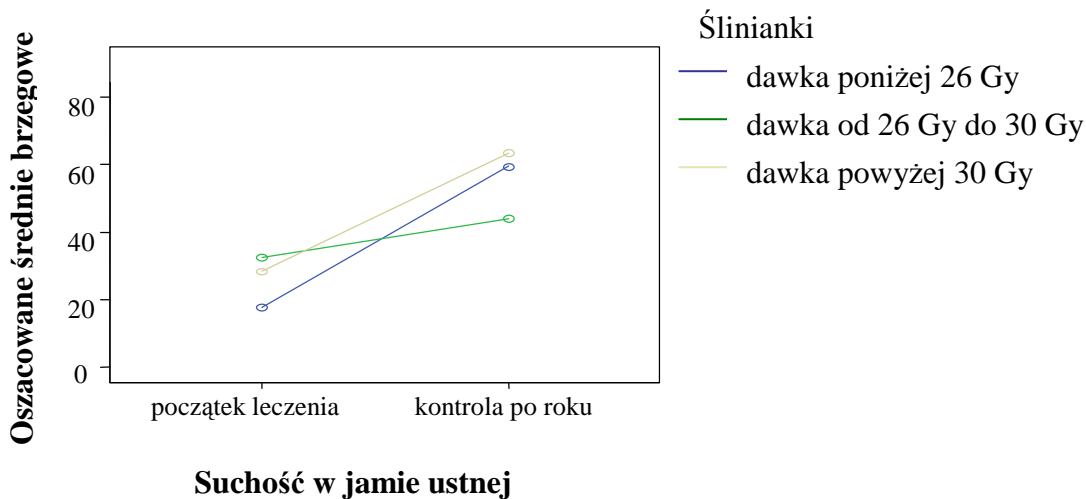


Rycina 26. Związek pomiędzy zakresem otwieraniem ust a lokalizacją nowotworu i metodą leczenia przed RT i po roku od RT.

Chorzy leczeni RT-CT pooperacyjną z powodu guza gardła środkowego mieli największe trudności w otwieraniu ust.

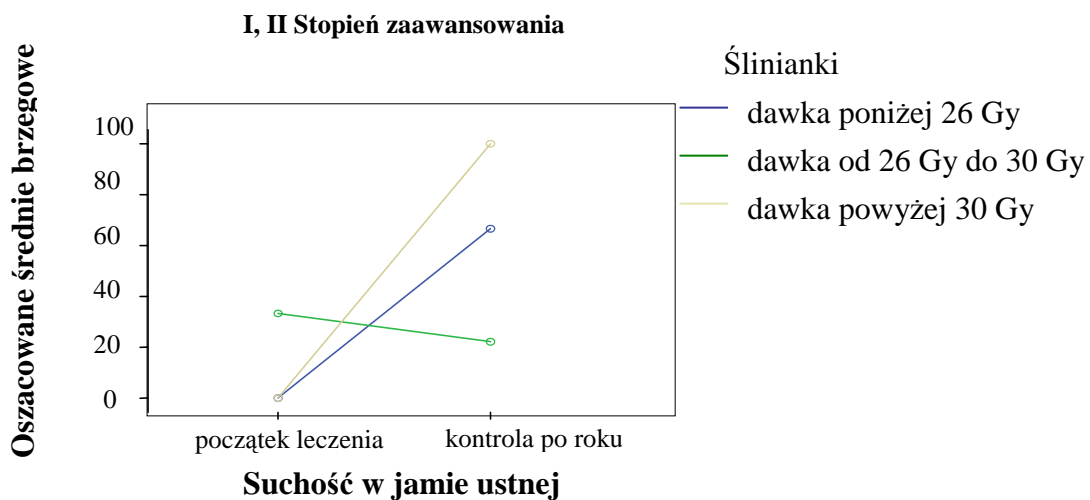
Tabela 43. Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy suchością w jamie ustnej a dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych przed RT i po roku od RT.

Źródło zmienności	Typ III sumy kwadratów	df	Średni kwadrat	F	Istotność
Suchość w jamie ustnej, ślinianki	4140,256	2	2070,128	3,352	,042
Suchość w jamie ustnej, stopień zaawansowania, ślinianki	4959,351	2	2479,675	4,015	,023



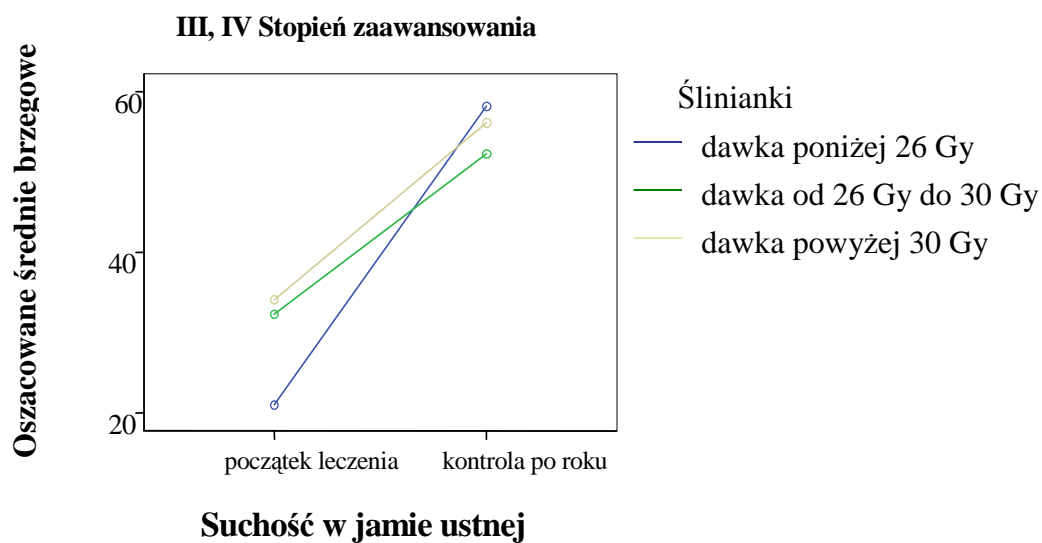
Rycina 27. Związek pomiędzy suchością w jamie ustnej a dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych przed RT i po roku od RT.

Zaobserwowano podobny wzrost suchości w jamie ustnej w sytuacji gdy, dawka średnia w śliniankach przyusznych wynosiła < 26 Gy oraz > 30 Gy, przy czym dawka > 30 Gy powodowała narastanie suchości na wyższym poziomie.



Rycina 28. Związek pomiędzy suchością w jamie ustnej a dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych i stopniem zaawansowania klinicznego przed RT i po roku od RT.

We wczesnym stadium zaawansowania odnotowano największe narastanie suchości w jamie ustnej w przypadkach gdy dawka średnia w śliniankach przyusznych wynosiła > 30 Gy.

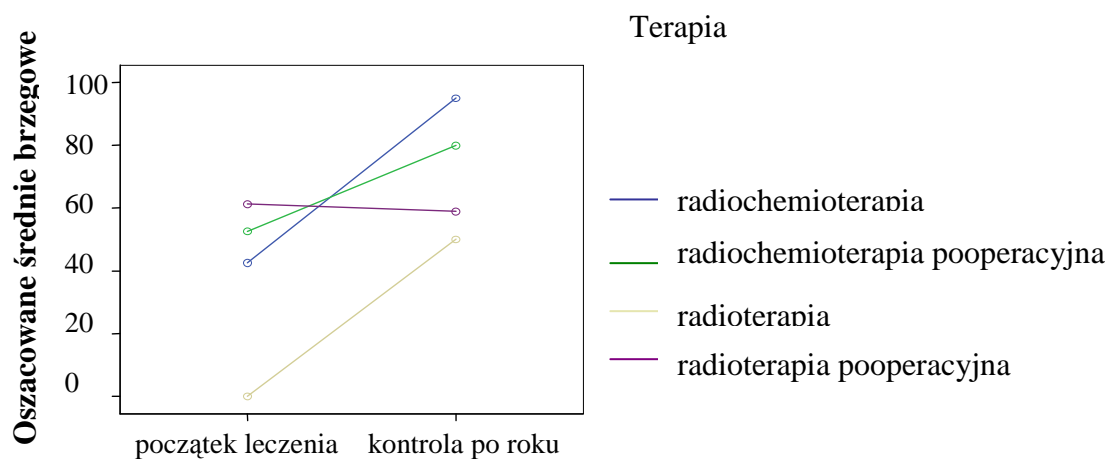


Rycina 29. Związek pomiędzy suchością w jamie ustnej a dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych i stopniem zaawansowania klinicznego przed RT i po roku od RT.

W zaawansowanych stadiach klinicznych zaobserwowano podobny wzrost suchości w jamie ustnej, ale na innych poziomach w przypadku średniej dawki >30 Gy i 26-30 Gy. Zaskakująco najwyższy wzrost odnotowano, gdy dawka zaaplikowana w śliniankach przyusznych wynosiła < 26 Gy.

Tabela 44. Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy stosowaniem leków przeciwbólowych a metodą leczenia na początku RT i po roku od RT.

Źródło zmienności	Typ III sumy kwadratów	df	Średni kwadrat	F	Istotność
Leki przeciw bólowe, terapia	23420,612	3	7806,871	3,373	,024



Leki przeciwbólowe

Rycina 30. Związek pomiędzy stosowaniem leków przeciwbólowych a metodą leczenia na początku RT i po roku od RT.

RT-CT i RT-CT pooperacyjna były związane ze stosowaniem największej ilości środków przeciwbólowych.

5. DYSKUSJA

Leczenie chorych na raka głowy i szyi jest postępowaniem multidyscyplinarnym rutynowo obejmującym chirurgię, radioterapię i radiochemioterapię stosowaną samodzielnie lub najczęściej w skojarzeniu. Ostatnio przeprowadzono wiele badań oceniających różne kombinacje CT i RT jako alternatywy dla rozległych zabiegów operacyjnych. Rozwinęły się nowe techniki chirurgiczne, dokonał się ogromny postęp w chirurgii rekonstrukcyjnej. W efekcie wielu chorych ma dostęp do różnych opcji terapeutycznych, które różnią się między sobą wczesną toksycznością, możliwością zachowania narządu, późnymi powikłaniami po leczeniu. Wybór optymalnej metody leczenia jest trudny zarówno dla zespołu wielodyscyplinarnego jak i samego chorego. Badania jakości życia pozwalają lepiej zrozumieć prawdopodobne następstwa fizyczne, psychologiczne, społeczne i funkcjonowanie chorych po zastosowaniu różnych metod leczenia. Ułatwiają więc wybór najlepszej opcji terapeutycznej.

Pomiar jakości życia jest trudny, wielowymiarowy, pracochłonny. Trudności w ocenie HRQOL pacjentów z rakiem głowy i szyi opisał szczegółowo Rogers [82]. Podstawowe trudności wg autora to różna lokalizacja i stopień zaawansowania klinicznego raka, różne metody leczenia oraz kwestionariusze stosowane do oceny, które zdaniem Rogersa są „bladym odbiciem doświadczeń indywidualnego chorego”. Inne powody utrudniające ocenę jakości życia to choroby towarzyszące, osobowość chorego oraz różnorodność kulturowa badanych populacji. Rogers analizując główne bariery w ocenie jakości życia w praktyce klinicznej wskazuje, że badanie HRQOL jest czasochłonne i brak jest jednoznacznych dowodów, że HRQOL wnosi dodatkowe informacje do opieki nad pacjentem. Poza tym brak zrozumienia kwestionariuszy, brak odpowiednich kwestionariuszy tylko dla pewnych grup chorych oraz brak jasności w jaki sposób najlepiej wykorzystać informacje w nich zawarte. Wszystko to powoduje, że kwestionariusze są niechciane również przez pacjentów, a HRQOL nie jest częścią praktyki klinicznej. Rogers wskazuje także grupę pacjentów, którzy zwykle raportują gorszą jakość życia. Są to osoby nie będące w stałych związkach; pesymiści życiowi; chorzy gorzej usytuowani ekonomicznie; pacjenci w młodszym wieku, u których wcześniej wystąpiły takie zaburzenia psychologiczne takie jak lęk czy depresja oraz chorzy nadużywający alkohol. Podsumowując Rogers stwierdza, że HRQOL, pomimo trudności w ocenie, musi być integralną częścią nowych protokołów leczniczych chorych na raka głowy i szyi. Pomaga ona zespołowi wielodyscyplinarnemu wybrać jak najlepszą opcję terapeutyczną dla indywidualnego chorego oraz ocenić koszty leczenia [82].

Kolejną kwestią godną uwagi w ocenie HRQOL są priorytety pacjentów. Analizę priorytetów chorych oraz ich związek z czynnikami klinicznymi i socjodemograficznymi przedstawił List [83]. W badaniu Lista 131 pacjentów przed leczeniem wypełniało kwestionariusze FACT-H&N i PSS-HN oraz szeregoowało w kolejności od najmniej do najbardziej nasilonego, 12 potencjalnych efektów ubocznych leczenia. Pierwsze miejsce, czyli najwyższy priorytet osiągnęło „być zdrowym” (75% pacjentów). „Żyć tak długo jak to możliwe” (56% pacjentów) oraz „żyć bez bólu” (35% pacjentów) osiągnęły kolejne miejsca. Tylko niewielka grupa pacjentów na pierwszych 3 miejscach umiejscawiała objawy związane z energią życiową, połykaniem, głosem i wyglądem. Objawy związane z zuciem, byciem zrozumiiałym, smakiem i suchością w jamie ustnej zaledwie u 10% pacjentów zajmowały pierwsze 3 miejsca. Powyższe dane sugerują, że przed rozpoczęciem leczenia najważniejszą kwestią dla pacjentów jest przeżycie. Przekłada się to na rozwój agresywnych metod leczenia. Ponadto, ze względu na wysoki poziom indywidualizacji w rankingu, autor badania ostrzega przed korelacją postawy pacjentów z wynikami leczenia. Natomiast niezwykle istotnym przedmiotem badań pozostaje ocena priorytetów pacjentów po zakończonym leczeniu.

Jakość życia, zarówno przed jak i po leczeniu jest dla pacjentów z rakiem głowy i szyi sprawą najwyższej wagi. Lindsey i współautorzy wykazali również niekorzystny wpływ choroby na jakość życia partnerów pacjentów chorych na raka głowy i szyi [84]. Kwestionariusze wypełniali zarówno chorzy jak i ich partnerzy, którzy raportowali większe nasilenie stresu niż pacjenci.

Ocena jakości życia jest wielowymiarowa, dotyczy różnych populacji. Powtarzającym się problemem w badaniu nad jakością życia jest umieralność chorych, utrata kontaktu z pacjentem oraz braki danych wynikające z pomijania odpowiedzi na niektóre pytania. Istnieją różne proponowane przez statystyków i rekomendowane przez ESTRO rozwiązania problemu braków danych ale najlepszym sposobem jest zapobieganie ich wystąpieniu, poprzez nakłanianie chorych do odpowiedzi.

Dobrze poznanymi i często stosowanymi narzędziami badania jakości życia chorych leczonych z powodu raka są kwestionariusze EORTC QLQ-C30 v.3.0 i QLQ-H&N35, które zostały zwalidowane w 12 krajach. Bjordal i współautorzy wykazali, że kwestionariusz EORTC QLQ-H&N35 razem z kwestionariuszem QLQ-C30 są bardzo dobrymi narzędziami oceny jakości życia pacjentów z rakiem głowy i szyi [78].

Zgodnie z rekomendacjami Bjordal i współautorów jakość życia powinna być oceniana przed rozpoczęciem leczenia a następnie 2 miesiące i 12 miesięcy od rozpoczęcia RT [85]. W prospektywnym badaniu oceniającym jakość życia 375 chorych na raka głowy i szyi

w oparciu o kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35 większość chorych raportowała maksymalną toksyczność 2 miesiące od rozpoczęcia leczenia. Poprawę jakości życia odnotowywano po zakończeniu leczenia ale całkowity powrót do wartości sprzed terapii, jeśli następował, to nie wcześniej niż w 12 miesiącu od rozpoczęcia RT. Stąd rekomendowane w niniejszej pracy doktorskiej odstępy czasowe, które zostały zastosowane w ocenie jakości życia chorych na raka głowy i szyi.

5.1. Ocena zmian jakości życia chorych na raka głowy i szyi w powiązaniu z analizą wpływu czynników klinicznych i socjodemograficznych na koniec kursu radykalnej RT.

Uzyskane wyniki własne wskazują, że RT znacząco pogorszyła jakość życia pacjentów na koniec napromieniania w stosunku do parametrów wyjściowych sprzed leczenia w grupie chorych z rakiem głowy i szyi.

W zakresie kwestionariusza QLQ C-30 przebycie kursu RT pogorszyło jakość życia w 11 na 15 analizowanych składowych a więc miało bardzo istotny, negatywny wpływ na ogólną jakość życia. Na zakończenie RT wyniki we wszystkich skalach objawowych, poza biegunką, uzyskały maksymalne wartości. Wszystkie wyniki skal funkcjonalnych były natomiast najniższe, co oznacza bardzo złe funkcjonowanie w poszczególnych sferach życia. Bjordal i współautorzy uzyskali bardzo podobne wyniki na podstawie analizy grupy 280 chorych leczonych napromienianiem [85]. Największy negatywny wpływ na jakość życia zdaniem tych autorów wystąpił w okresie 1 i 2 miesiąca od rozpoczęcia RT.

W badaniu własnym największym problemem dla chorych była utrata apetytu ($\Delta=39$). Zaburzenia smaku i nasilające się trudności przy połykaniu, najpierw stałych, a potem rozdrobnionych pokarmów i płynów oraz towarzyszący narastający ból w jamie ustnej i gardle sprawiały, że chorzy tracili apetyt i w konsekwencji przestawali jeść. Pogarszający się stan odżywienia przechodząc w niedożywienie utrudniał realizację RT. Zastosowany w badaniu ogólny model liniowy wykazał związek utraty apetytu ze stopniem zaawansowania klinicznego nowotworu i lokalizacją guza. W I i II stopniu zaawansowania klinicznego pomiędzy początkiem a zakończeniem RT dochodziło do największej utraty apetytu u chorych, u których guz zlokalizowany był w krtani i gardle dolnym. Natomiast w III i IV stopniu zaawansowania wszyscy chorzy niezależnie od lokalizacji guza tracili apetyt. Największy problem z apetytem w tej grupie mieli chorzy z lokalizacją guza w gardle środkowym oraz krtani i gardle dolnym. Wszyscy chorzy leczeni RT z powodu raka głowy

i szyi bezwzględnie wymagają wdrożenia specjalnego żywienia medycznego od leków poprawiających łaknienie przez preparaty odżywcze do żywienia pozajelitowego.

Kolejne 4 składowe, które znacząco wpływały na pogorszenie jakości życia chorych to występowanie nudności i wymiotów ($\Delta=18$), zaparcia ($\Delta=17$), ból ($\Delta=16$) oraz zmęczenie ($\Delta=15$). Wszystkie wymienione składowe uzyskały znamienność statystyczną, co podkreśla wagę problemu. Nudności i wymioty były spowodowane najczęściej emetogennym działaniem cisplatyny stosowanej u chorych leczonych RT-CT. Do czynników mogących indukować zaparcia należy zaliczyć ubogoresztkową dietę (pokarmy rozdrobnione, papkowate, często płynne), a ponadto działanie uboczne opioidowych leków p/bólowych i upośledzenie tłocznicy brzusznej u chorych po całkowitej laryngektomii.

Na pytanie: „Czy coś Pana/Panią bolało?” chorzy odpowiadali często lub bardzo często. RT była przyczyną dolegliwości bólowych w obszarze napromienianym, jednak wysoka wartość Δ wskazywałaby na potrzebę zastosowania intensywniejszego leczenia przeciwbólowego pacjentów w trakcie RT. Nasilenie dolegliwości bólowych było związane z lokalizacją guza i zastosowaną metodą leczenia. Największe narastanie bólu pomiędzy początkiem a zakończeniem RT raportowali chorzy leczeni RT-CT z powodu guza krtani i gardła dolnego. U chorych, u których zastosowano pooperacyjną RT-CT ból narastał w podobny sposób, osiągając najwyższy poziom gdy guz był zlokalizowany w gardle środkowym. Samodzielna RT powodowała największe narastanie bólu u chorych leczonych z powodu guza gardła środkowego, krtani i gardła dolnego. Pooperacyjna RT była przyczyną dolegliwości bólowych głównie u chorych z lokalizacją „inne”. Reasumując lokalizacja guza w krtani i gardle dolnym oraz gardle środkowym, zastosowanie RT-CT i RT-CT pooperacyjnej były przyczynami największych dolegliwości bólowych pomiędzy początkiem a zakończeniem RT. Powyższe czynniki kliniczne wywierały największy, negatywny wpływ na jakość życia chorych w aspekcie odczuwania bólu. Natomiast czynnikami demograficznymi różnicującymi narastanie bólu i pogarszającymi jakość życia były płeć i wiek. Zgodnie z zastosowanym ogólnym modelem liniowym odnotowano większe narastanie bólu u kobiet niż u mężczyzn oraz u chorych powyżej 60 roku życia pomiędzy początkiem a zakończeniem radykalnej RT. Zmęczenie raportowane przez chorych na zakończenie napromieniania osiągnęło istotną klinicznie wartość ($\Delta=15$) potwierdzając, że jest to objaw, który znacznie pogarsza jakość życia. Chorzy bezwzględnie wymagają odpoczynku i w większości powinni realizować leczenie w warunkach szpitalnych. Zaobserwowano większe narastanie zmęczenia u kobiet niż u mężczyzn pomiędzy początkiem a zakończeniem RT. Badanie wykazało, że pacjenci leczeni techniką IMRT raportują częściej zmęczenie (76% vs 41%) w porównaniu do

pacjentów leczonych techniką 3DCRT [59]. Najprawdopodobniej przyczyną takich wyników jest objęcie znacznej objętości mózgu małą dawką w przypadku zastosowania techniki IMRT. W przeprowadzonym badaniu własnym u większości chorych 191 (93%) zastosowano technikę IMRT, stąd też prawdopodobnie tak wysoka wartość Δ dla zmęczenia, a więc pogorszenie jakości życia. W badaniu przeprowadzonym przez Bjordal zmęczenie raportowane przez chorych osiągnęło maksymalną wartość 2 miesiące od rozpoczęcia RT, co zaobserwowano także w materiale własnym [85]. Fang przeprowadził ocenę zmian jakości życia przed i na koniec kursu RT u 102 chorych z zaawansowanym rakiem głowy i szyi wykorzystując chińską wersję kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35 [86]. W analizie wieloczynnikowej najsilniejszymi czynnikami predykcyjnymi dla przeżyć chorych było zaawansowanie choroby w układzie chłonnym szyi oraz wyjściowy (przed RT) poziom zmęczenia. Wzrost zmęczenia powyżej 10 punktów w stosunku do wartości wyjściowej korespondował z 17% zmniejszeniem prawdopodobieństwa przeżycia. W badaniu własnym odnotowano wzrost zmęczenia o 15 punktów i był on związany negatywnie z płcią żeńską. Badanie Fanga potwierdza korelację pomiędzy raportowaną przez pacjentów HRQOL i ich przeżyciami. Poziom zmęczenia przed leczeniem okazał się znaczącym czynnikiem predykcyjnym przeżyć w grupie chorych leczonych RT z powodu zaawansowanego raka głowy i szyi.

W analizie własnej, wartość $\Delta > 5$ punktów osiągnęły 4 składowe jakości życia w kwestionariuszu podstawowym, co świadczyłoby o niewielkiej ich istotności klinicznej. Jednakże wszystkie parametry, takie jak: funkcjonowanie społeczne ($\Delta=9$), ogólny stan zdrowia ($\Delta=8$), funkcjonowanie w rolach życiowych ($\Delta=8$) oraz funkcjonowanie fizyczne ($\Delta=6$) osiągnęły istotność statystyczną. Naturalnym jest, że w trakcie RT trwającej w przypadku raka głowy i szyi około 2 miesiące chory, który jest hospitalizowany nie wykonuje pracy zawodowej ani prac domowych. Jego aktywność społeczna praktycznie zanika, a kondycja fizyczna znacznie się osłabia. Przeprowadzona analiza wpływu czynników klinicznych i socjodemograficznych na jakość życia wykazała gorszą jakość życia w zakresie funkcjonowania fizycznego u chorych w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego na koniec kursu radykalnej RT. Funkcjonowanie społeczne na zakończenie RT było natomiast istotnie statystycznie gorsze u pacjentów z wykształceniem średnim i wyższym, co można tłumaczyć większymi oczekiwaniami w tej grupie chorych. Funkcjonowanie w rolach życiowych negatywnie wpływało na HRQOL chorych leczonych samodzielnie RT i u chorych, którzy przed RT i niestety także w trakcie leczenia, palili papierosy.

Bezsenność pogarszała jakość życia chorych na zakończenie RT osiągając istotność statystyczną i wartość $\Delta=5$. Istotność statystyczną osiągnęło także funkcjonowanie poznawcze ($\Delta=4$). Nieistotnymi klinicznie i statystycznie okazały się 4 domeny jakości życia z kwestionariusza QLQ-C30: funkcjonowanie emocjonalne ($\Delta=3$), duszność ($\Delta=2$), biegunka ($\Delta=1$) i trudności finansowe ($\Delta=1$). Analiza wpływu czynników klinicznych i socjodemograficznych na jakość życia wykazała znamienne statystycznie, negatywny związek płci żeńskiej z funkcjonowaniem emocjonalnym na koniec RT.

Biegunka natomiast na zakończenie RT pogarszała istotnie statystycznie HRQOL chorych, którzy palili papierosy. Biegunka, to jedyna składowa jakości życia w zakresie kwestionariusza podstawowego, której nasilenie zmniejszyło się w trakcie RT. Ten parametr nie osiągnął ani istotności klinicznej ani statystycznej. Najprawdopodobniej przyczyną zmniejszenia nasilenia biegunki było stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych, których objawem ubocznym są zaparcia oraz zmiana diety w trakcie RT. W badaniu Bjordal [85] funkcjonowanie emocjonalne i duszność były domenami, które nie osiągnęły maksymalnej wartości na zakończenie leczenia. W zakresie funkcjonowania emocjonalnego chorzy mieli gorszą jakość życia przed rozpoczęciem leczenia, duszność natomiast osiągnęła maksymalne nasilenie w okresie 1 i 3 miesiąca od rozpoczęcia leczenia.

W badaniu własnym w zakresie kwestionariusza QLQ-H&N35 wszystkie parametry a więc 18/18 osiągnęły maksymalne wartości, przy czym istotnymi klinicznie ($\Delta \geq 10$ punktów) okazało się aż 12 składowych. Największe różnice zaobserwowano w zakresie parametrów oceniających zmysły smaku i węchu ($\Delta=41$), spadek masy ciała ($\Delta=40$), gęstość śliny ($\Delta=34$), suchość w jamie ustnej ($\Delta=35$), stosowanie leków p/bólowych ($\Delta=30$), ból w jamie ustnej i gardle ($\Delta=30$), zaburzenia w połykaniu ($\Delta=28$), jedzenie w towarzystwie innych osób ($\Delta=21$) oraz wzrost masy ciała ($\Delta=18$). Tak więc 9 na 18 analizowanych parametrów osiągnęło bardzo wysokie wartości świadczące o znacznej istotności klinicznej. Co więcej, wszystkie wymienione parametry jakości życia osiągnęły istotność statystyczną dla badanej grupy 205 pacjentów. Analiza wpływu czynników klinicznych i socjodemograficznych na jakość życia wykazała, że uszkodzenie zmysłów smaku i węchu na zakończenie RT znamienne statystycznie częściej raportowali chorzy w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego i pacjenci >60 roku życia. Suchość w jamie ustnej na koniec kursu RT pogarszała istotnie statystycznie HRQOL kobiet. W zastosowanym modelu statystycznym wykazano powiązania pomiędzy suchością w jamie ustnej, dawką średnią zaaplikowaną w śliniankach przyusznych i zastosowaną metodą leczenia. Obserwowano podobny wzrost suchości w jamie ustnej pomiędzy początkiem a zakończeniem RT gdy dawka średnia podana na ślinianki przyuszne

nie przekraczała 26 Gy dla wszystkich metod leczenia, ale dla RT-CT pooperacyjnej zmiany wykazywały niższy poziom. Dawka średnia > 30 Gy związana była z narastaniem odczucia suchości w jamie ustnej pacjentów leczonych RT pooperacyjną. Zastosowanie RT-CT i RT-CT pooperacyjnej wywoływało narastanie suchości na niższym poziomie. Tak więc czynnikami wywołującymi największe narastanie raportowanego przez pacjentów odczucia suchości w jamie ustnej pomiędzy początkiem a zakończeniem RT była zdeponowana w śliniankach przyusznych dawka średnia powyżej 30 Gy oraz zastosowanie RT pooperacyjnej. W badaniu Bjordal maksymalne wartości uzyskano dla 16 na 18 analizowanych składowych. Problemy z zębami i suchość w ustach najbardziej pogarszały jakość życia chorych 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Natomiast ból w obszarze głowy i szyi ($\Delta=20$), połykanie ($\Delta=20$), zmęczenie ($\Delta=26$), jedzenie w towarzystwie innych osób ($\Delta=22$), suchość w ustach ($\Delta=25$), gęsta ślina ($\Delta=23$) i przyjmowanie suplementów żywnościowych ($\Delta=25$) wywierały największy negatywny wpływ na jakość życia chorych w badaniu przeprowadzonym przez Bjordal [85].

Spadek masy ciała ($\Delta=40$) w badaniu własnym istotnie statystycznie pogarszał HRQOL chorych leczonych RT-CT pooperacyjną. Związek między HRQOL a spadkiem masy ciała badał Petruson i współautorzy [87]. W przeprowadzonej analizie w grupie 49 chorych stwierdzono, że chorzy którzy wyjściowo, przed leczeniem raportowali spadek masy ciała powyżej 10% po zakończonym leczeniu osiągnęli znacząco gorszą jakość życia niż ci, którzy schudli mniej. Największe różnice ($\Delta \geq 20$) a więc gorszą HRQOL badacze odnotowali w aspekcie funkcjonowania w rolach życiowych, zmęczenia, utraty apetytu, ogólnego stanu zdrowia, gęstej śliny i połykania. Różnice w jakości życia utrzymywały się nawet po 3 latach od leczenia. Zmęczenie było jedynym istotnym statystycznie czynnikiem predykcyjnym dla spadku masy ciała w trakcie diagnozy. W podsumowaniu autorzy badania stwierdzili, że ocena jakości życia przed leczeniem pozwala na identyfikację pacjentów, którzy są zagrożeni drastycznym spadkiem masy ciała w trakcie RT.

Dolegliwości bólowe w jamie ustnej i gardle na koniec kursu RT osiągnęły wysoką wartość $\Delta=30$. Zastosowany oml wykazał związek pomiędzy nasileniem dolegliwości bólowych a lokalizacją guza i metodą leczenia. RT-CT pooperacyjna okazała się metodą leczenia wywołującą nasilenie dolegliwości bólowych we wszystkich lokalizacjach pomiędzy początkiem a zakończeniem RT powodując znaczne pogorszenie HRQOL. Z największym narastaniem bólu pomiędzy początkiem a zakończeniem RT wiązała się również lokalizacja guza w krtani i gardle dolnym .

W badaniu własnym różnicę powyżej 10 punktów i istotność statystyczną uzyskano dla 3 składowych jakości życia: otwierania ust ($\Delta=18$), poczucia choroby ($\Delta=16$) i stosowania suplementów żywnościowych ($\Delta=16$). Analiza wpływu czynników klinicznych i socjodemograficznych na jakość życia wykazała, że trudności z otwieraniem ust na koniec kursu radykalnej RT istotnie statystycznie pogarszały HRQOL kobiet i chorych z lokalizacją guza w jamie ustnej. Suplementy żywnościowe częściej stosowali chorzy w I i II stopniu klinicznego zaawansowania choroby.

Istotność statystyczną uzyskano także w ocenie kontaktów towarzyskich przy wartości $\Delta=8$, co można zinterpretować w ten sposób, że osłabienie kontaktów towarzyskich w niewielkim, ale jednak w istotnym stopniu wpływa na jakość życia chorych. Seksualność, temat bardzo często pomijany u chorych na raka głowy i szyi, osiągnęła wartość $\Delta=9$, co sygnalizuje problemy chorych w obrębie tej sfery i ich wpływ na jakość życia. Zaburzenia mowy ($\Delta=6$) to składowa, która dotyczy przede wszystkim chorych z rakiem krtani. Jej wpływ na ogólną jakość życia byłby zapewne znacznie większy gdyby wyodrębniono tylko chorych z lokalizacją guza w obrębie krtani. W badaniu chorzy z tą lokalizacją byli poddani analizie łącznie z tymi, u których guz zlokalizowany był w gardle dolnym, co niewątpliwie jest minusem badania. Analiza wpływu czynników klinicznych i socjodemograficznych na jakość życia wykazała, że zaburzenia mowy znamienne statystycznie pogarszały HRQOL chorych z lokalizacją guza w krtani i gardle dolnym.

Kolejna analizowana w kwestionariuszu QLQ-H&N35 domena to potrzeba założenia sondy żołądkowej ($\Delta=5$). Jest to niewątpliwie sytuacja, w której jakość życia ulega pogorszeniu. Na szczęście nie dotyczy wszystkich chorych, u których zastosowano RT. Najbardziej narażeni na założenie sondy żołądkowej są chorzy z zaawansowanym miejscowo rakiem głowy i szyi, u których zastosowano RTCT.

Najniższą wartość $\Delta=2$ osiągnęła składowa dotycząca bólu zębów. Jest to wartość oczekiwana. Wiemy bowiem, że „kłopoty” z zębami takie jak, próchnica, zmiany dziąseł to odczyn późny radioterapii. Niemniej analiza wpływu czynników klinicznych i socjodemograficznych na jakość życia wykazała, że już na zakończenie RT statystycznie istotne problemy z uzębieniem raportowali chorzy palący papierosy.

Infante-Cossio przeprowadzając pierwsze w Hiszpanii badanie QOL w oparciu o kwestionariusze EORTC uzyskał w grupie 149 pacjentów z rakiem gardła środkowego i jamy ustnej wyniki podobne jak wcześniej raportowane w populacji północnej i środkowej Europy [88]. Autor badania obserwował przed leczeniem pogorszenie jakości życia w zakresie odczuwania bólu oraz funkcjonowania emocjonalnego. W tym badaniu HRQOL pacjentów

związana była z płcią - kobiety raportowały gorsze wyniki w większości skal funkcjonalnych, wiekiem – pacjenci poniżej 65 roku życia uzyskali lepsze wyniki, stopniem zaawansowania - HRQOL u pacjentów we wczesnych stadiach zaawansowania była lepsza oraz lokalizacją – chorzy z rakiem gardła środkowego raportowali gorszą jakość życia.

Analiza własna wykazała istotny statystycznie wpływ lokalizacji nowotworu na HRQOL chorych na koniec kursu radykalnej RT. Zaburzenia mowy występujące w przypadku lokalizacji guza w krtani i gardle dolnym pogarszały znacznie jakość życia w tej grupie chorych. Natomiast trudności z otwieraniem ust wpływały negatywnie na jakość życia chorych, u których guz był zlokalizowany w jamie ustnej.

Istotne statystycznie różnice w przypadku porównania metod leczenia otrzymano w obrębie takich parametrów jakości życia jak, funkcjonowanie w rolach życiowych, zaparcia oraz spadek masy ciała. Pacjenci leczeni RTCT pooperacyjną raportowali największy spadek masy ciała, który negatywnie wpływał na ich jakość życia ale lepiej funkcjonowali w rolach życiowych niż chorzy leczeni samodzielnie RT i rzadziej cierpieli na zaparcia w porównaniu do chorych leczonych samodzielnie RT i pooperacyjną RT.

Wiek i płeć są znanymi czynnikami wpływającymi na jakość życia pacjentów. W badaniu Hammerlid oceniającym jakość życia przed RT młodszy wiek był związany z niższym poziomem funkcjonowania emocjonalnego i społecznego [89]. Badanie własne również pokazało gorsze funkcjonowanie emocjonalne u chorych młodszych. Badanie Alicicus w grupie 110 tureckich pacjentów wykazało związek pomiędzy wiekiem a otwieraniem ust i problemami z uzębieniem [90]. Lepszą jakość życia w tych aspektach odnotowano w grupie chorych powyżej 60 roku życia. W badaniu własnym, także u chorych >60 roku życia odnotowano lepszą jakość życia przed RT. Wiek powyżej 60 roku życia był czynnikiem wpływającym pozytywnie na jakość życia chorych w aspekcie funkcjonowania emocjonalnego i odczuwania bólu oraz mniejszych problemów z zębami i trudności finansowych, a także rzadszego stosowania suplementów żywnościowych. Starsi chorzy, z uwagi na przebyte inne choroby, reagowali mniej emocjonalnie oraz akceptowali dolegliwości bólowe. Wiek chorych różnicował HRQOL we wszystkich trzech odstępach czasowych. Na zakończenie RT gorszą HRQOL raportowali chorzy >60 roku życia niż chorzy <60 roku życia w zakresie uszkodzenia zmysłów smaku i węchu. Rzadziej natomiast dokuczał im kaszel. U starszych chorych stosowano głównie RT pooperacyjną i RT samodzielnie, stąd znaczne uszkodzenie zmysłów. Płeć żeńska na zakończenie RT, w badaniu własnym, była najsilniejszym czynnikiem wpływającym negatywnie na jakość życia chorych. Funkcjonowanie emocjonalne, które już przed RT osiągnęło u kobiet niższy niż u mężczyzn

poziom, tak jak w badaniu Hammerlid, uległo dalszemu pogorszeniu. Ponadto kobiety jeszcze aż w 6 aspektach, takich jak narastanie zmęczenia i bólu, występowanie nudności i wymiotów, zaparcie, suchości w jamie ustnej oraz trudności z otwieraniem ust miały gorszą jakość życia niż mężczyźni na zakończenie RT. Inne badania wykazały u kobiet niższy poziom funkcjonowania fizycznego i funkcjonowania w rolach życiowych oraz większe narastanie bólu w zakresie kwestionariusza QLQ-C30, a w obrębie modułu dla głowy i szyi negatywny wpływ na jedzenie w towarzystwie innych osób i kontakty towarzyskie [91,92]. Alicikus obserwował większe uszkodzenie zmysłów oraz większe utrudnienie w kontaktach towarzyskich u kobiet [90].

Wykształcenie to jedyny czynnik demograficzny, który nie różnicował jakości życia chorych przed RT. Alicikus także nie stwierdził wpływu wykształcenia na jakość życia [90]. Natomiast na zakończenie leczenia, w badaniu własnym wykształcenie różnicowało HRQOL tylko w jednym aspekcie – funkcjonowania społecznego, które było na niższym poziomie u pacjentów z wykształceniem średnim i wyższym.

Kancerogeny zawarte w dymie tytoniowym i nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu są najważniejszymi czynnikami etiologicznymi większości raków głowy i szyi. Nałóg palenia papierosów różnicował jakość życia chorych przed RT oraz na koniec kursu radykalnej RT. Przed RT palenie papierosów pogarszało jakość życia w aspekcie mowy oraz nasilało trudności finansowe. Na zakończenie RT palenie papierosów wpływało istotnie statystycznie negatywnie na HRQOL chorych w aspekcie funkcjonowania w rolach życiowych, problemów z uzębieniem oraz występowania biegunki. Ponadto u kobiet nałóg palenia papierosów sprzyjał zaleganiu gęstej śliny w jamie ustnej.

Miejsce zamieszkania, aktywność zawodowa, stan cywilny i spożywanie alkoholu wysokoprocentowego wywierały wpływ na jakość życia chorych wyłącznie przed RT. Mieszkańcy miast raportowali gorszą wyjściową HRQOL w aspekcie funkcjonowania emocjonalnego, bezsenności, utraty apetytu i odczuwania bólu. W badaniu Alicikus mieszkańcy miast skarżyli się bardziej na dolegliwości bólowe [90].

Aktywność zawodowa różnicowała jakość życia jedynie w aspekcie odczucia duszności przed RT. Pacjenci aktywni zawodowo raportowali lepszą jakość życia w tym zakresie.

Stan cywilny związany był istotnie statystycznie z funkcjonowaniem społecznym, utratą apetytu i kaszlem. Osoby żyjące w stałych związkach raportowały gorszą jakość życia w tym aspektach. Z kolei w badaniu Fanga chorzy żyjący w stałych związkach rzadziej raportowali negatywne zmiany w HRQOL [86].

Nadużywanie alkoholu wpływało negatywnie na HRQOL pacjentów przed RT poprzez nasilenie problemów z użęciem, trudności finansowych oraz częstsze występowaniem biegunki.

Reasumując, RT znacząco pogorszyła jakość życia chorych na raka głowy i szyi powodując istotne klinicznie i statystycznie pogorszenie w zakresie 12 z 18 analizowanych domen w obrębie kwestionariusza QLQ-H&N35 oraz w 9 na 15 składowych w zakresie kwestionariusza QLQ-C30.

Wykazano istotnie statystyczny wpływ lokalizacji guza, stopnia zaawansowania klinicznego, metody leczenia, płci, wieku, wykształcenia i palenia papierosów na jakość życia chorych na koniec kursu radykalnej radioterapii.

5.2. Ocena zmian jakości życia chorych na raka głowy i szyi w powiązaniu z analizą wpływu czynników klinicznych i socjodemograficznych po 12 miesiącach od rozpoczęcia radykalnej RT.

Po roku od radykalnej RT jakość życia chorych uległa poprawie.

Analizując wyniki po upływie 12 miesięcy od rozpoczęcia RT zaobserwowano w zakresie QLQ-H&N35 powrót do wartości wyjściowych sprzed leczenia dla 10 na 18 składowych. Chorzy nie mieli istotnych klinicznie ($\Delta < 10$) ani statystycznie problemów z bólem, połykaniem, mową, jedzeniem w towarzystwie innych osób, kontaktami społecznymi, seksualnością, kaszlem, poczuciem choroby, stosowaniem suplementów żywności oraz wzrostem masy ciała. Jednakże przeprowadzona analiza wpływu czynników klinicznych i socjodemograficznych na jakość życia wykazała, że zaburzenia mowy wywierały istotny statystycznie, negatywny wpływ na HRQOL mężczyzn i chorych z wykształceniem podstawowym. Mężczyźni raportowali ponadto pogorszenie HRQOL w aspekcie seksualności rok po RT.

Ostatnio zauważono, że dysfagia po radykalnej RT i RT-CT ma bardzo negatywny wpływ na HRQOL, nawet może większy niż kserostomia. Langendijk i współautorzy w oparciu o analizę 529 chorych z zaawansowanym rakiem głowy i szyi leczonych RT lub RT-CT zaprojektowali model predykcji dla utrudnień w połykaniu tzw. Total Dysphagia Risk Score (TDRS) [93]. Na podstawie TDRS badacze zdefiniowali 3 grupy ryzyka wystąpienia dysfagii (5%-LR; 24%-IR; 46%-HR). TDRS okazał się prostym a zarazem cennym narzędziem predykcyjnym zaburzeń połykania po RT i RT-CT. Umożliwia on identyfikację pacjentów narażonych na wystąpienie istotnych problemów z połykaniem. Dzięki zastosowaniu techniki IMRT, która pozwala na zaoszczędzenie struktur anatomicznych związanych z połykaniem

chorzy mogą mieć w tym aspekcie lepszą HRQOL. W badaniu własnym u większości chorych (191/93%) zastosowano technikę IMRT, stąd chorzy nie raportowali istotnych problemów z połykaniem 12 miesięcy od rozpoczęcia RT.

Dolegliwości bólowe w obszarze głowy i szyi pomiędzy początkiem a kontrolą po roku od rozpoczęcia RT, które uległy znacznemu zmniejszeniu w porównaniu do stanu sprzed RT, związane były z lokalizacją guza i dawką średnią zdeponowaną w śliniankach przyusznych. Lokalizacja guza w gardle środkowym i dawka średnia >30 Gy wywierały największy negatywny wpływ na jakość życia w aspekcie odczuwania bólu po roku od RT. Analiza wpływu czynników klinicznych i socjodemograficznych na jakość życia wykazała, że leki przeciwbólowe częściej stosowali chorzy z wykształceniem podstawowym.

Niestety, nadal utrzymywały się istotnie klinicznie i statystycznie składowe, które wpływały negatywnie na jakość życia. Utrzymywała się suchość w jamie ustnej ($\Delta=24$), gęsta ślina ($\Delta=14$) oraz uszkodzenie zmysłów smaku i węchu ($\Delta=16$), poza tym nasilały się bóle zębów w porównaniu do stanu sprzed leczenia ($\Delta=12$). Wszystkie te domeny wchodziły w skład zespołu suchości popromiennej, typowego powikłania po RT. Sama kserostomia jest najczęściej raportowanym powikłaniem leczenia promieniami. Bjordal i współautorzy wykazali w swoim badaniu odzyskanie jakości życia na poziomie sprzed leczenia w zakresie wszystkich domen poza przetrwałymi problemami ze zmysłami smaku i węchu ($\Delta=17$), narastającą suchością popromienną ($\Delta=28$) i zmniejszenie zainteresowania seksem ($\Delta=10$) [85]. Wpływ późnych objawów ubocznych RT na jakość życia pacjentów z rakiem głowy i szyi badał Langendijk w grupie 425 chorych leczonych RT, RTCT lub S-RT [94]. Toksyczność leczenia oceniano zgodnie z klasyfikacją EORTC/RTOG, a jakość życia za pomocą kwestionariusza podstawowego EORTC QLQ-C30 po 6, 12, 18 i 24 miesiącach od zakończenia RT. Z sześciu przeanalizowanych skal RTOG, dwie były związane z HRQOL – ślinianki (RTOG-kserostomia) i przełyk, gardło (RTOG połykanie). Chociaż kserostomia była raportowana częściej, jakość życia ulegała większym negatywnym zmianom pod wpływem zaburzeń połykania, szczególnie do 18 miesięcy po zakończeniu RT. Tak więc późna toksyczność RT, szczególnie kserostomia i dysfagia mają istotny wpływ na HRQOL [58,59,60,93,94]. Wyniki tego badania sugerują potrzebę wdrażania nowych technik RT skupionych nie tylko na redukcji dawki w śliniankach przyusznych, ale także w ochronie anatomicznych strukturach biorących udział w połykaniu.

Nasilające się z upływem czasu od leczenia napromienianiem problemy z zębami od drobnych przebarwień do osteoradionekozy analizował Thariant [95]. Wykazał on, że osteoradionekroza występuje spontanicznie (35%) i najczęściej dotyczy żuchwy (85%).

Częstość występowania osteoradionekrozy waha się od 1% do 9%, a ryzyko jej wystąpienia związane jest z dawką zaaplikowaną na żuchwę (<6% jeżeli <40 Gy, 14% jeżeli dawka na żuchwę 40-60 Gy i $\geq 20\%$ jeżeli >60 Gy). Stosując nowe techniki RT mamy możliwość tak zaplanować leczenie napromienianiem, żeby nie narażać chorego na wysokie ryzyko osteoradionekrozy pogarszającej znacznie jakość życia. Problemy z zębami wiążą się nierozłącznie z jedzeniem, mową i estetyką, wywierają więc istotny wpływ na HRQOL chorych. Planując RT u chorych z rakiem głowy i szyi należy zawsze przed leczeniem przeprowadzić sanację jamy ustnej wraz z fluoryzacją. Od ekstrakcji zębów powinno upłynąć co najmniej 21 dni – zmniejsza to ryzyko osteoradionekrozy [94]. Dbłość o higienę jamy ustnej, brak nałogu palenia papierosów również zmniejsza ryzyko wystąpienia „problemów z zębami”, a poprzez poprawę komunikacji, jedzenia, wyglądu chorego przyczynia się do poprawy jakości życia. W badaniu własnym po roku od rozpoczęcia RT większe problemy z uzębieniem zaobserwowano u chorych <60 roku życia, co może być spowodowane zarówno większymi oczekiwaniami młodszych chorych w tym aspekcie jak i brakiem zębów i obecnością protez zębowych u starszych chorych.

Zastanawia wysoka wartość ($\Delta=17$) dla spadku masy ciała. Wydaje się, że u części chorych, z uwagi na utrzymujące się zaburzenia w percepcji smaku, przeżuwanii i połykaniu dochodzi do niedożywienia i znacznego spadku masy ciała. Po roku od RT pacjenci nadal wymagają specjalnego żywienia.

W zakresie kwestionariusza QLQC-30 po roku od rozpoczęcia leczenia wszystkie składowe jakości życia poza funkcjonowaniem fizycznym i poznawczym osiągnęły poziom sprzed leczenia. Funkcjonowanie fizyczne osiągnęło istotność kliniczną ($\Delta=11$) wskazując, że pacjenci rok po rozpoczęciu leczenia energią promienistą nie odzyskali sprawności fizycznej. Funkcjonowanie poznawcze pogorszyło się u chorych leczonych RT-CT i RT pooperacyjną co wykazano stosując ogólny model liniowy. Najprawdopodobniej myśli o chorobie nowotworowej nie opuszczały chorych nawet po roku od zakończenia leczenia i utrudniały koncentrację na innych, nie dotyczących raka informacjach. Chorym trudniej było skupić się i zapamiętać różne fakty. Przeprowadzona analiza wykazała natomiast pozytywne zmiany w poziomie funkcjonowania poznawczego u chorych leczonych samodzielnie RT.

Po roku od RT odnotowano wzrost wartości ogólnego stanu zdrowia. Przy użyciu ogólnego modelu liniowego wykazano związek pomiędzy ogólnym stanem zdrowia, a stopniem zaawansowania klinicznego i dawką średnią w śliniankach przyusznych. Obserwowano narastanie wartości GHS, a więc poprawę HRQOL pacjentów zarówno w I i II jak i III i IV stopniu zaawansowania klinicznego nawet u chorych, którzy otrzymali na ślinianki przyusne

dawkę średnią powyżej 30 Gy. Odczucie suchości u ustach, które im pozostało po roku od RT nie wpływało na ocenę ogólnego stanu zdrowia. Chorzy, którzy przeżyli rok od rozpoczęcia RT raportowali wzrost GHS pomimo obecności jeszcze innych poza suchością objawów takich, jak uszkodzenie zmysłów smaku i węchu, obecności gęstej wydzieliny w jamie ustnej, problemów z uzębieniem. Priorytetem było życie, bycie zdrowym.

Funkcjonowanie w rolach życiowych ($\Delta=7$) i funkcjonowanie emocjonalne ($\Delta=5$) pomimo braku istotności klinicznej osiągnęły istotność statystyczną pogarszając HRQOL. Oskam i współautorzy oceniając HRQOL i przeżycia u 80 chorych leczonych z powodu zaawansowanego raka gardła środkowego chirurgicznie i uzupełniająco RT wykazali, że pogorszenie jakości życia jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym dla przeżyć całkowitych [96]. Oszacowano DSS (przeżycia swoiste dla raka), OS (przeżycia całkowite) oraz wszystkie domeny (32/32) w zakresie zastosowanych kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35 po 6 miesiącach od leczenia. Funkcjonowanie emocjonalne okazało się głównym czynnikiem wpływającym na jakość życia chorych.

Największą analizę HRQOL jako niezależnego czynnika prognostycznego dla LRC i OS w zaawansowanym raku głowy i szyi przeprowadził Siddiqui i współautorzy [97] na podstawie oceny 1093 pacjentów zakwalifikowanych do badań III fazy RTOG (90-03 i 91-11). W badaniu zastosowano kwestionariusz FACT-H&N v.2.0. Średni czas obserwacji wynosił 27.2 miesiąca dla wszystkich chorych i 49 miesięcy dla tych, którzy przeżyli. Wyniki badania potwierdzają znaczenie wyjściowej oceny HRQOL jako istotnego, niezależnego czynnika predykcyjnego tylko kontroli lokoregionalnej (LRC) u pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi. W badaniu przeprowadzonym przez Siddiqui nie wykazano wpływu badania jakości życia przed rozpoczęciem leczenia na przeżycia całkowite. Natomiast Karvonen-Gutierrez przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-H&N35 i Short Form -36 (SF-36) w grupie 495 wykazał, że 3 domeny jakości życia, takie jak: ból, jedzenie i mowa są związane z przeżyciami. Kwestionariusze QOL są cennymi narzędziami pozwalającymi zidentyfikować pacjentów z grupy wysokiego ryzyka i krótkich przeżyć całkowitych [98]. Pacjenci, którzy mają niską QOL powinni podlegać częstszym badaniom kontrolnym w celu wczesnego wykrycia wznowy i wdrożenia leczenia, co mogłoby przedłużyć przeżycia w tej grupie chorych.

Hammerlid i współautorzy wykazali, że lokalizacja guza i stopień klinicznego zaawansowania były najsilniejszymi czynnikami wpływającymi na jakość życia szwedzkich i norweskich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia [89]. Problemy z komunikacją w lokalizacji guza w

krtani oraz ból i ograniczone przyjmowanie pokarmów drogą doustną w lokalizacji w gardle były wiodącymi czynnikami pogarszającymi jakość życia

W przypadku zaawansowanych nowotworów krtani i jamy ustnej leczonych operacyjnie mowa ulega znacznemu pogorszeniu już po samym zabiegu operacyjnym wywierając bardzo negatywny wpływ na jakość życia. Należy podkreślić, że we wczesnych stopniach zaawansowania raka krtani u pacjentów leczonych samodzielnie RT lub oszczędzającą chirurgią mowa jest zachowana a jakość życia lepsza. W badaniu własnym najsilniejszym czynnikiem wpływającym na HRQOL chorych przed rozpoczęciem leczenia była lokalizacja guza. Pacjenci z guzem zlokalizowanym w krtani i gardle dolnym raportowali największe wśród wszystkich chorych trudności związane z mową i dusznością oraz znaczne nasilenie nudności i wymiotów co istotnie pogarszało ich jakość życia. Zastosowany w badaniu ogólny model liniowy wykazał związek pomiędzy trudnościami z mową, stopniem zaawansowania klinicznego i dawką średnią zdeponowaną w śliniankach przyusznych w kontroli po roku od RT. Dawka średnia od 26 do 30 Gy zarówno w I i II jak i III i IV stopniu zaawansowania związana była z mniejszymi trudnościami z mową. Natomiast dawka >30Gy koegzystowała z nasileniem problemów z mową. Lokalizacja guza w gardle środkowym pogarszała HRQOL chorych w aspekcie trudności z otwieraniem ust, częstości występowania nudności i wymiotów oraz biegunki. Największe trudności z otwieraniem ust raportowali chorzy leczeni RT-CT. Ból w największym stopniu wpływał negatywnie na jakość życia chorych z guzem jamy ustnej. Zastosowany oml wykazał związek pomiędzy nasileniem bólu a lokalizacją nowotworu i dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych przed RT i po roku od RT. Największy negatywny wpływ na jakość życia pacjentów w aspekcie odczuwania bólu obserwowano w przypadku lokalizacji guza w gardle środkowym i dawki powyżej 30 Gy zdeponowanej w śliniankach przyusznych. Jednakże dawka średnia poniżej 26 Gy także była związana z narastaniem dolegliwości bólowych po roku od radykalnej RT.

Porównanie metod leczenia w miejscowo zaawansowanym raku krtani przy użyciu QLQ-H&N35 wykazało, że w grupie chorych leczonych wyłącznie chirurgią uszkodzenie zmysłów, stosowanie leków przeciwbólowych i kaszel występowały częściej, a w grupie pacjentów, u których zastosowano RT-CT suchość w jamie ustnej najbardziej pogarszała jakość życia [99]. W zaawansowanym raku krtani leczonym RT-CT, mowa zostaje zachowana jednakże jakość głosu ulega pogorszeniu, nigdy nie wraca do stanu sprzed leczenia z uwagi na zmiany jakie zachodzą w strukturach anatomicznych krtani. Dornfeld oceniał jakość życia 27 pacjentów leczonych techniką IMRT z powodu zaawansowanego raka głowy i szyi przed leczeniem i rok po zakończeniu terapii za pomocą kwestionariusza QLQ-H&N35[100].

Jednocześnie dla każdego planu leczenia określał dawkę zaaplikowaną na różne punkty wzdłuż górnego odcinka przewodu pokarmowego tj. nasadę języka, boczną ścianę gardła oraz struktury krtani. Następnie korelował zaaplikowaną na powyższe struktury dawkę z wynikami HRQOL. Wyższa dawka dostarczona na fałdy nalewko-nagłośniowe, fałdy głosowe oraz boczną ścianę gardła w pobliżu strun głosowych rzekomo korelowała z bardziej restrykcyjną dietą. Wyższa dawka podana na obszar fałdów nalewko-nagłośniowych korelowała natomiast z większym spadkiem masy ciała rok po leczeniu. Lepsza HRQOL w zakresie mowy po leczeniu związana była z niższą dawką zaaplikowaną zarówno na struktury w obrębie krtani jak i otaczające krtani. W tym badaniu Dornfeld wskazuje na związek pomiędzy dawką dostarczoną na struktury krtani a mową i dietą oraz QOL po RT-CT. Sugeruje także poprawę jakości życia w przypadku dostarczania niższej dawki na struktury krtani [100]. W badaniu własnym zaobserwowano w kontroli po roku od rozpoczęcia RT największą utratę apetytu oraz najczęstsze występowanie nudności, wymiotów i duszności u chorych z lokalizacją guza w krtani i gardle dolnym. Natomiast trudności z otwieraniem ust przede wszystkim wpływały negatywnie na jakość życia chorych, u których guz był zlokalizowany w gardle środkowym i jak wykazano w ogólnym modelu liniowym osiągnęły najwyższy poziom u chorych leczonych RT-CT.

Leczenie raka nosogardła jest jednym z największych wyzwań dla onkologów radioterapeutów. Lokalizacja guza w pobliżu podstawy czaszki i tak ważnych dla życia struktur jak nerwy wzrokowe, skrzyżowanie nerwów wzrokowych, pień mózgu, stawy skroniowo-żuchwowe, ślinianki przyuszne sprawia, że radioterapia musi być bardzo precyzyjnie zaplanowana i zrealizowana tak, aby zniszczyć guz zachowując jak najlepszą jakość życia pacjentów. Niestety, większość z wymienionych struktur znajduje się w obszarze napromienianym i po zakończeniu leczenia kserostomia, szczękościsk, trudności w połykaniu, uszkodzenie słuchu oraz dysfunkcje neuroendokrynne znacznie upośledzają jakość życia. Dodanie CT w zaawansowanym stadium klinicznym dodatkowo pogarsza ogólny stan zdrowia chorych i powoduje narastanie natężenia objawów ubocznych prowadząc do zaburzeń emocjonalnych. Badania jakości życia przeprowadzone przez Huguenin i współautorów wykazały, że pacjenci z rakiem nosogardła raportują największe nasilenie objawów ocenianych w obrębie kwestionariusza H&N35, takich jak: suchość w ustach, gęsta ślina, szczękościsk, problemy z zębami i jedzenie w towarzystwie innych osób [62]. Wymienione objawy nie mają jednak dużego wpływu na ogólny stan zdrowia i skale funkcjonalne oceniane w zakresie kwestionariusza QLQ C-30. Cenigz oceniając jakość życia w grupie 187 pacjentów leczonych konwencjonalną RT (EBRT±BT±CT) z powodu raka

nosogardła wykazał, że wyższy ogólny stan zdrowia raportują mężczyźni, chorzy z wczesnym stadium zaawansowania i czasem obserwacji poniżej 4 lat [91]. Funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne, społeczne i w rolach życiowych było także lepsze u mężczyzn oraz u chorych we wczesnym stadium klinicznym. Czynnikiem, które wpływały na lepszą ocenę sfer życia były: krótszy czas po leczeniu, płeć męska i niższa dawka RT. Neoadjuwantowa lub adjuwantowa CT nie wpływała na ogólny stan zdrowia i skale funkcjonalne, chociaż jednoczesna RT-CT powodowała nasilenie 5 domen jakości życia: bezsenności, problemów z jedzeniem w towarzystwie innych osób, poczucia choroby, wzrostu masy ciała i stosowania suplementów żywnościowych. Autorzy badania, poza ograniczeniem w otwieraniu ust najczęściej obserwowali wśród swoich pacjentów objawy związane z zespołem suchości popromiennej, a więc suchość w jamie ustnej, obecność gęstej śliny, problemy z połykaniem, zębami oraz wzrost masy ciała. Analiza nie wykazała związku między suchością w jamie ustnej a wzrostem masy ciała. Problem wzrostu masy ciała pozostaje nierozwiązany. Badacze sugerują, że pacjenci walcząc z chorobą jedzą więcej, żeby czuć się lepiej. Podsumowując Cenigz stwierdził, że RT znacząco pogarsza jakość życia pacjentów z rakiem nosogardła. Dzięki zastosowaniu nowych technik, takich jak IMRT narządy krytyczne a szczególnie stawy skroniowo-żuchwowe i ślinianki mogą być chronione przy jednoczesnym eskalowaniu dawki całkowitej [91]. Poprawia to kontrolę lokoregionalną bez zwiększenia efektów ubocznych prowadząc do lepszej jakości życia w tej grupie chorych. W badaniu własnym pacjentów z lokalizacją raka w nosogardle nie analizowano oddzielnie, z uwagi na małą liczbę przypadków, włączono ich do grupy „inne”. W przeprowadzonej analizie nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla tej grupy pacjentów.

Pourel zbierał dane na temat HRQOL pacjentów leczonych EBRT, EBRT+BT, chirurgią z uzupełniającą RT z powodu raka gardła środkowego, którzy przeżyli co najmniej 2 lata od rozpoczęcia leczenia [101]. W analizie wieloczynnikowej wykazał w grupie 113 pacjentów, że leczenie pierwotne nie miało znaczącego wpływu na poszczególne sfery jakości życia poza ogólną oceną stanu zdrowia i funkcjonowaniem emocjonalnym. Autor i współautorzy otrzymali zadziwiające wyniki: chirurgia z uzupełniającą RT pozytywnie wpływała na funkcjonowanie emocjonalne, a EBRT+BT wywierała negatywny wpływ na ogólną ocenę QOL. Żadna z metod leczenia nie wywierała wpływu na objawy oceniane w kwestionariuszu QLQ-C30 i QLQ-H&N35. Częściowo za ten paradoksalny rezultat odpowiedzialna była selekcja chorych. W podsumowaniu Pourel stwierdził, że HRQOL pacjentów z rakiem gardła środkowego po RT znacząco poprawia się, szczególnie w sferach psychospołecznych. Poziom symptomów i funkcjonowania, poza ogólnym stanem zdrowia i funkcjonowaniem

emocjonalnym jest podobny we wszystkich 3 grupach niezależnie od metody leczenia. Wyniki te wskazują na ważność rozwijania procesów walki z chorobą, radzenia sobie z nią. W materiale własnym uzyskano także zaskakujące wyniki. W kontroli po roku od rozpoczęcia RT, stwierdzono istotną statystycznie różnicę jakości życia wyłącznie w aspekcie występowania biegunki pomiędzy RT-CT pooperacyjna a RT pooperacyjną. Poziom symptomów i funkcjonowania był podobny we wszystkich 4 grupach chorych niezależnie od zastosowanej metody leczenia. Zastosowany ogólny model liniowy wykazał negatywny związek RT-CT i RT-CT pooperacyjnej ze stosowaniem leków przeciwbólowych pomiędzy początkiem a kontrolą po roku od RT. RT-CT związana była także z największym upośledzeniem otwierania ust u chorych z lokalizacją guza w gardle środkowym w kontroli po roku od RT. Zaobserwowano również związek metody leczenia z dawką średnią zdeponowaną w śliniankach przyusznych i suchością w jamie ustnej. Największe pogorszenie jakości życia w aspekcie odczuwania suchości w jamie ustnej odnotowano u chorych leczonych RT pooperacyjną, u których dawka średnia zdeponowana w śliniankach przyusznych przekroczyła 30 Gy. Tschudi i współautorzy analizowali wpływ samodzielnej RT, samodzielnej chirurgii lub leczenia skojarzonego z obu tych metod u pacjentów leczonych z powodu raka gardła środkowego [102]. Analiza wykazała, że nawet jeżeli ogólny stan zdrowia w obrębie kwestionariusza podstawowego nie był znacząco gorszy, to takie objawy jak: połykanie, jedzenie w towarzystwie innych osób, kontakty społeczne, suchość w ustach, gęsta ślina i otwieranie ust negatywnie wpływały na QOL pacjentów leczonych w sposób skojarzony w porównaniu do chorych z wczesnym stopniu zaawansowaniu leczonych samodzielną RT lub chirurgią.

Analiza własna wykazała, że stopień zaawansowania klinicznego zarówno przed RT jak i na zakończenie RT był silnym czynnikiem determinującym jakość życia pacjentów. Przed RT u pacjentów w zaawansowanym stadium klinicznym odnotowano gorszą jakość życia w aspekcie występowania zmęczenia i bólu oraz obecności gęstej śliny w jamie ustnej niż u chorych we wczesnym stopniu zaawansowania. W kontroli po roku od rozpoczęcia RT nie wykazano znamiennego statystycznie wpływu stopnia zaawansowania klinicznego na HRQOL pacjentów. Zastosowany ogólny model liniowy wykazał związek stopnia zaawansowania klinicznego z ogólnym stanem zdrowia. Chorzy w III i IV stopniu zaawansowania raportowali oczywiście gorszy ogólny stan zdrowia niż pacjenci w I i II stopniu zaawansowania.

Powyższe przykłady wskazują, że lokalizacją guza, stopień zaawansowania klinicznego i metoda leczenia odgrywają bardzo dużą rolę w ocenie HRQOL pacjentów i mogą wywierać

na nią wpływ pojedynczo lub wszystkie razem. W badaniu Alicikus leczenie skojarzone było związane z wyższym nasileniem objawów w grupie pacjentów leczonych RT-CT, szczególnie w zakresie mowy, połykania, gęstej śliny, suchości w ustach, jedzenia w towarzystwie i kontaktów społecznych [90].

Obecnie leczenie skojarzone pozwala na uzyskanie dość zadawalających wyników, jeśli chodzi o przeżycia, jednakże HRQOL jest ciągle daleka od satysfakcjonującej. Jakość życia pacjentów jest bowiem konsekwencją leczenia skojarzonego i kumulacji efektów ubocznych poszczególnych metod. Ostatnio Trotti wykazał, że u pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych agresywną RT-CT raportuje się wzrost wczesnej toksyczności o prawie 500% w porównaniu z chorymi leczonymi uzupełniającą pooperacyjną radioterapią [103]. Ostre efekty uboczne utrzymują się przez tygodnie i miesiące po zakończeniu leczenia. Badania pokazują znaczące różnice w HRQOL pacjentów pomiędzy pierwszym dniem a 1 miesiącem po zakończeniu leczenia [104,105]. Abendstein i współautorzy wykazali, że znaczące zmiany HRQOL po RT utrzymują się na tym samym poziomie przez rok do 5 lat. Badanie Abendstein wykazało pogorszenie HRQOL w zakresie połykania, jedzenia w towarzystwie innych osób, problemów z zębami, otwierania ust i gęstej śliny oraz poprawę w obszarze bólu [106]. Cengiz u pacjentów leczonych RT z powodu raka nosogardła obserwował narastanie symptomów zawartych w kwestionariuszu H&N35 po 4 latach od leczenia [91]. Stąd QOL powinna być analizowana w trakcie badań kontrolnych w różnych punktach czasowych, aby zapewnić pacjentom jak najlepsze leczenie wspomagające i rehabilitację.

Mowry obserwował różnice w HRQOL leczonych RT-CT techniką konformalną oraz RT-CT z użyciem techniki IMRT (CIMRT) z powodu raka gardła środkowego [107]. Wykazał w grupie 31 pacjentów, że chorzy poddani CIMRT raportują trochę lepszą HRQOL w porównaniu z pacjentami leczonymi techniką konformalną.

Nordgren analizował na przestrzeni 5 lat HRQOL pacjentów z rakiem gardła oceniając jakość życia przy użyciu kwestionariuszy EORTC przed leczeniem, a następnie rok i 5 lat po leczeniu [108]. W grupie 89 pacjentów wykazał, że pacjenci z rakiem gardła środkowego raportują lepszą HRQOL niż chorzy z guzem gardła dolnego. Ponadto autor i współautorzy stwierdzili, że dla pacjentów z rakiem gardła dolnego pomiar HRQOL przed leczeniem jest ważny zarówno dla zmian jakości życia w czasie jak i przeżyć chorych. Towarzyszące leczeniu raka gardła efekty uboczne takie jak suchość w ustach, zaleganie gęstej śliny i problemy z zębami utrzymują się długo i według autorów nasilają między 1 a 5 rokiem od diagnozy. Nordgren badał także HRQOL pacjentów z rakiem jamy ustnej. W grupie 122 pacjentów obserwował, podobnie jak w lokalizacji w obszarze gardła, narastanie problemów z

zębami, suchością jamy ustnej i gęstą śliną w ciągu 5 lat od diagnozy, z wyjątkiem chorych leczonych samodzielną chirurgią [109]. Grupa pacjentów leczonych wyłącznie chirurgią miała mniej nasilone objawy oceniane w module H&N35 w porównaniu z grupą leczoną inaczej. Chorzy, którzy przeżyli raportowali lepszą wyjściową, przed leczeniem HRQOL niż chorzy, którzy umarli. Podobnie jak u pacjentów z lokalizacją guza w gardle HRQOL przed leczeniem chorych z rakiem jamy ustnej była związana z przeżyciami chorych i zmianami jakości życia w czasie.

Wiek i płeć są czynnikami różnicującymi jakość życia pacjentów w różnych przedziałach czasowych. W kontroli po roku od RT jakość życia chorych >60 roku była lepsza niż chorych <60 roku życia, tak jak przed RT, ale tylko w aspekcie problemów z zębami, co można tłumaczyć większymi oczekiwaniami młodych chorych w tym aspekcie. Dbalność o higienę jamy ustnej jest bardzo istotna, zmniejsza ryzyko wystąpienia raka głowy i szyi oraz objawy uboczne RT przyczyniające się do pogorszenia jakości życia. Nie jest jednak wystarczająco przestrzegana, zwłaszcza wśród mężczyzn, którzy często nadużywają alkoholu i palą papierosy.

Płeć żeńska w kontroli po roku od RT była związana z lepszą HRQOL niż u mężczyzn w aspekcie mowy i seksualności. Przed RT, wyjściowo HRQOL kobiet była gorsza. Prawdopodobnie kobiety częściej korzystały z pomocy psychologicznej oraz były bardziej wytrwałe w ćwiczenia logopedycznych.

Wykształcenie w badaniu własnym było jedynym czynnikiem spośród analizowanych, który nie wpływał istotnie statystycznie na HRQOL chorych przed RT. Jednocześnie w kontroli po roku odnotowano wykształcenie jako najsilniejszy czynnik wpływający na jakość życia chorych. Chorzy z wykształceniem średnim i wyższym raportowali lepszą jakość życia w aspekcie mowy, kaszlu, nudności i wymiotów. Niestety, pomimo stosowania dużej ilości suplementów żywnościowych, odnotowano u nich spadek masy ciała. Prawdopodobnie wykształcenie ułatwiało wytworzenie mechanizmów lepszego radzenia sobie z problemami zdrowotnymi. W kontroli po roku od RT nie stwierdzono w grupie chorych lepiej wykształconych niższego poziomu w obrębie skal funkcjonalnych oraz ogólnego stanu zdrowia.

Zmiany w HRQOL pacjentów leczonych pooperacyjną RT badał Fang stosując kwestionariusze EORTC przed leczeniem i 2 lata po leczeniu. Różnice pomiędzy tymi dwoma punktami czasowymi w zakresie wszystkich domen kwestionariusza QLQ-C30 nie były istotne klinicznie ani statystycznie [110]. W zakresie modułu H&N35 tylko problemy z jedzeniem w towarzystwie innych osób, zębami, suchością w ustach i gęstą śliną stały się

większe uzyskując istotność kliniczna ($\Delta \geq 10$ punktów) i statystyczną ($p > 0,01$). Stopień zaawansowania klinicznego i stan cywilny były w tym badaniu jedynymi czynnikami skorelowanymi ze zmianami QOL. Pacjenci z IV stopniem zaawansowania oraz chorzy żyjący w stałych związkach rzadziej raportowali negatywne zmiany w QOL. Badanie wykazało, że pacjenci z rakiem głowy i szyi po leczeniu pooperacyjną RT cierpią z powodu pogorszenia jakości życia w zakresie symptomów ocenianych w module H&N35. Niektórzy chorzy, szczególnie z zaawansowanym stopniem klinicznym mogą rozwijać niejako lepszą zdolność radzenia sobie z niekorzystnymi ubocznymi efektami RT, stąd raportują lepszą jakość życia. W badaniu własnym nie obserwowano istotnego statystycznie wpływu stopnia zaawansowania klinicznego na HRQOL po roku od rozpoczęcia RT.

Reasumując, po 12 miesiącach od z rozpoczęcia RT zaobserwowano w zakresie QLQ-H&N35 powrót do wartości wyjściowych sprzed leczenia dla 10 na 18 składowych oraz dla 13 na 15 w zakresie QLQ-C30.

Wykazano istotnie statystyczny wpływ lokalizacji guza, metody leczenia, płci, wieku i wykształcenia na jakość życia chorych po roku od rozpoczęcia radykalnej radioterapii.

6. WNIOSKI

Przeprowadzone prospektywne badanie kliniczne oceniające zmiany jakości życia chorych na raka głowy i szyi na koniec kursu radykalnej RT i po 12 miesiącach od rozpoczęcia RT pozwoliło wysunąć następujące wnioski:

1. Jakość życia chorych uległa znacznemu pogorszeniu na koniec kursu RT.

Największy negatywny wpływ RT na jakość życia obserwowano w aspekcie uszkodzenia zmysłów smaku i węchu, spadku masy ciała, suchości w jamie ustnej, zalegania gęstej śliny, bólu, utraty apetytu, występowania nudności i wymiotów oraz zmęczenia.

2. Po 12 miesiącach od RT jakość życia chorych uległa znacznej poprawie. Zaobserwowano powrót do wartości wyjściowych sprzed RT dla 10 na 18 parametrów w zakresie QLQ-H&N35 oraz dla 13 na 15 w zakresie QLQ-C30. Niestety nadal negatywny wpływ na jakość życia wywierały suchość w jamie ustnej, uszkodzenie zmysłów, zaleganie gęstej śliny oraz problemy z uzębieniem.

3. Przeprowadzona analiza wybranych czynników klinicznych i socjodemograficznych uwidoczniła:

- lokalizacja guza w krtani i gardle dolnym była związana z największym negatywnym wpływem na jakość życia na koniec RT, w takich aspektach jak narastanie bólu, utrata apetytu oraz trudności z mową. Po roku od RT, także w lokalizacji guza w krtani i gardle dolnym, najgorszą jakość życia odnotowano w aspekcie utraty apetytu, występowania nudności i wymiotów oraz duszności.
- III i IV stopień zaawansowania klinicznego był związany z negatywnym wpływem na jakość życia chorych w zakresie funkcjonowania fizycznego i uszkodzenia zmysłów. Po roku od RT stopień klinicznego zaawansowania nie wpływał istotnie statystycznie na jakość życia chorych.
- metodą leczenia, która na koniec kursu RT wywierała największy negatywny wpływ na jakość życia chorych była RT-CT pooperacyjna. Odnotowano największy spadek masy ciała oraz duże dolegliwości bólowe. Po roku obserwacji, także RT-CT pooperacyjna była najbardziej związana z pogorszeniem jakości życia.
- dawka średnia w śliniankach przyusznych nie różnicowała jakości życia chorych zarówno na koniec RT jak i po roku od RT.

- na koniec kursu RT wiek powyżej 60 roku życia był związany negatywnie z jakością życia chorych w aspekcie uszkodzenia zmysłów oraz narastania dolegliwości bólowych. Natomiast po roku od RT odnotowano gorszą jakość życia u chorych poniżej 60 roku życia w aspekcie problemów z uzębieniem.
- płeć żeńska na koniec RT była związana z negatywnym wpływem w następujących parametrach jakości życia: funkcjonowania emocjonalnego, zmęczenia, nudności i wymiotów, zaparcie, suchości w jamie ustnej, nasilenia bólu oraz trudności z otwieraniem ust. Po roku od RT zaobserwowano natomiast gorszą jakość życia u mężczyzn w aspekcie mowy i seksualności.
- wykształcenie średnie i wyższe wiązało się z negatywnym wpływem na jakość życia chorych na koniec RT w aspekcie funkcjonowania społecznego. Natomiast po roku od RT odnotowano negatywny wpływ wykształcenia podstawowego na jakość życia w zakresie mowy, nudności i wymiotów oraz kaszlu.
- palenie papierosów było związane z negatywnym wpływem na jakość życia chorych. Po roku od RT nie wykazano statystycznie znamiennego wpływu palenia papierosów na jakość życia.
- zarówno na koniec kursu RT jak i po roku od RT nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stanu cywilnego, miejsca zamieszkania, aktywności zawodowej, spożywania wysokoprocentowego alkoholu na jakość życia chorych.

7. PIŚMIENNICTWO

1. Mehanna H., Paleri V., West CM., Nutting C. Head and neck cancer: Epidemiology, presentation, and preservation. *Clin Otolaryngol* 2011;36:65-68.
2. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer Clin.* 2007;57:43–66.
3. Wojciechowska U., Dzidkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2008.
4. Chaturvedi AK., Engels EA., Anderson WF., Gillison M L. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the U.S. *J Clin Oncol* 2008;26:612–618.
5. Marur S., Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2008;83:489-501.
6. Gregoire V., Lefebvre JL., Licitra L., Felip E. Squamous cell carcinoma of head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow –up. *Annals of Oncology* 2010;21:180-182.
7. Black RJ., Bray F., Parkin DM. et al. Cancer incidence and mortality In the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;33:1075-1107.
8. Relic A., Scheich M., Stapf J. et al. Salvage surgery after induction chemotherapy with paclitaxel/cisplatin and primary radiotherapy for advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(11):1799-805.
9. Genden E M., Ferlito A., Rinaldo A. et al. Recent changes in the treatment of patients with advanced laryngeal cancer. *Head Neck* 2008;30:103-110.
10. Rusthoven KE., Raben D., Chen C. Improved survival in patients with Stage III-IV Head and neck cancer treated with radiotherapy as primary local treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:343-350.
11. Stringer SP. Current concepts in surgical management of neck metastases for head and neck cancer. *Oncology* 1995;9:547-554.
12. Kaplan M J., Damrose EJ. Transoral robotic surgery (TORS): the natural evolution of endoscopic head and neck surgery. *Oncology* 2010;24:1022 – 1025.
13. Lougovski P., LeNoach J., Zhu L. et al. Toward truly optimal IMRT dose distribution: inverse planning with voxel-specific penalty. *Technol Cancer Res Treat* 2010;9:629-636.

14. Mazon JJ., Ardiet J M., Haie-Méder C. et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* 2009;91:150-156.
15. Soo KC., Tan EH., Wee J. et al. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer* 2005;93:279-86.
16. Vokes EE., Kies SM, Rosen FR. et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemotherapy for stage IV head and Neck: an attempt at locoregional and systemic tumor control. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 419-32.
17. Brown AW, Blom J. , Butler W M. et al. Combination chemotherapy with vinblastine, bleomycin, and cis-diamminedichloroplatinum in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1980;45:2830 – 35.
18. Shiono S., Kawamura M., Sato T., et al. Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastases of head and neck squamous cell carcinomas. *Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:343-50.
19. Adelstein DJ. Induction chemotherapy in head and neck cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:689-698.
20. Browman GP. Evidence-based recommendations against neoadjuvant chemotherapy for routine management of patients with squamous cell head and neck cancer. *Cancer Invest* 1994;12:662-670.
21. Cohen EEW, Lingen MW., Vokes EE. The expanding role of systemic therapy in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1743-1752.
22. El-Sayed S., Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 1996; 14:838-847.
23. Pignon JP., Bourhis J., Domenge C. et al. Chemotherapy addend to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. *MACH-NC Collaborative Group. Lancet* 2000; 355: 949-955.
24. Brown AW., Blom J., Butler WM. et al. Combination chemotherapy with vinblastine, bleomycin, and cis-diamminedichloroplatinum in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1980;45:2830 – 35.
25. Lefebvre JL., Chevalier D., Luboinski B. et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Nat Cancer Inst* 1996;88:890-898.

26. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1685-1690.
27. Wendt TG., Grabenbauer GG., Rodel CM. et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998;16:1318-1324.
28. Huguenin P., Beer KT., Allal A. et al. Concomitant cisplatin significantly improved locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:4665-4673.
29. Browman GP., Hodson DI., Mackenzie RJ. et al. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: a systematic review of published literature with subgroups analysis. *Head Neck* 2001;23:579-589.
30. Pignon J.P., Baujat B., Bourhis J. Individual patient data metaanalysis in head and neck carcinoma: what have we learnt? *Cancer Radiother* 2005;9:31-36.
31. Bernier J., Dommenege C., Ozsahin M. et al. Postoperative irradiated head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-1952.
32. Cooper JS., Pajak TF., Forastiere AA. et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-1994.
33. Ang KK., Berkel BA., Tu X. et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 2002;62:7350-7356.
34. Bonner JA., Harari PM., Giralt J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:568-578.
35. Meyza J. Jakość życia chorych leczonych chemioterapią lub radioterapią. *Nowotwory* 1995;45:80-87.
36. Kowalik S., W.B. Waligóra (red). Jakość życia pacjentów w procesie leczenia. Elementy psychologii klinicznej. Poznań. Wydawnictwo Naukowe UAM 1995;4: 27-47.
37. Stolarska M. (2006) Problemy związane z badaniem jakości życia pacjentów onkologicznych. Artykuł w Portalu Psychologicznym, www.psychologia.net.pl
38. Sęk. H. Jakość życia a zdrowie. *Ruch prawniczy, ekonomiczny i socjalny* 1993;2:110-117.
39. Gota CC, Moore TD. Assessing quality of life in head and neck patient. *Qual Life Res* 1992; 1:5-7.

40. De Walden –Gałaszko K, Majkowicz M. Jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową – badanie własne. Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego 1994: 103-104.
41. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHO QOL): position paper from the World Health Organization Soc Sci Med. 1995;41:1403-9.
42. Wołowiecka L. Jakość życia w naukach medycznych. AM Poznań, Poznań, 2002.
43. Guyatt GH., Ferrans C.E., Halyard M. Jakość życia zależna od stanu zdrowia - od badań klinicznych do praktyki lekarskiej. Med po Dypl 2008; 4: 24-38.
44. Schipper H. Quality of life: Principles of the clinical paradigm. J Psychosocial Oncology 1990;8,23:171-185.
45. Karnofsky DA., Burchenal JH. Evaluation of of chemotherapeutic agents in cancer. 1948 New York Columbia University Press.
46. Zubrod CO., Scheidemann M., Frei E. et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. J Chron Dis 1960;1:7-33.
47. Osoba D. Health-related quality of life assessment in clinical trials of supportive care in oncology. Support Care Cancer 2000;8:84-88.
48. De Boer MP., Pruyn JFA., Van den Borne HW. et al. Rehabilitation outcomes of long-term survivors treated for head and neck cancer. Head Neck 1995;17:503-515.
49. Langius A., Bjorvell H., Lind MG. Functional status and coping in patients with oral and pharyngeal cancer before and after surgery. Head Neck 1994;16:559-668.
50. Shah S., Har-El G., Resenfeid RM. Short –term and long-term quality of life after neck dissection. Head Neck 2001; 23:954-961.
51. Rogers SN., Lane D., Patel Mel et al. Clinical function after primary surgery for oral and oropharyngeal cancer. An 11-item examination. Br J Oral Maxillofac Surg 2002;40:11-18.
52. Harrison LB., Zelefsky MJ., Pfister DG. et al. Detailed quality of life assessment in patients treated with primary radiotherapy for squamous cell cancer of the base of the tongue. Head Neck 1997;19:169-175.
53. Cooper JS., Fu K., Marks J. et al. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1141-1164.
54. Constine LS. What else don't we know about the late effects of radiation in patients treated for head and neck cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;41:427-429.
55. Epstein JB., Emerton S., Kolbinson DA., et al. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. Head Neck 1999;21:1-11.

56. Eisbruch A. Dose volume and functional relationships in parotid salivary glands following conformal and IMRT of H&N. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:577.
57. Chao KS. Prospective study of salivary gland function sparing in pts with H&N receiving IMRT or 3D CR. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:907.
58. Dirix P., Nuyts S., Delaere P. et al. The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life. *Supportive care in cancer* 2007;2:171-179.
59. Nutting C., A'Hern R., Regers MS. First results of a phase III multicentre randomised controlled trial of intensity modulated (IMRT) vs. conventional radiotherapy (RT) in head and neck cancer (PARSPORT). *J Clin Oncol* 2009;27 no 18 S.
60. Kam MK. Prospective randomized study of IMRT on salivary gland function in NPC *J Clin Oncol* 2007;25:4873.
61. Terhaard CHJ., Lubsen H., Rasch CRN. et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:103-111.
62. Huguenin PU., Taussky D., Moc K. et al. Quality of life in patients cured from a carcinoma of the head and neck by radiotherapy: The importance of the target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:47-52.
63. Klozar J., Lischkeova B., Betka J. Subjective functional results 1 years after surgery and postoperative radiation for oropharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258:546-551.
64. Vokes EE., Kies MS., Haraf D. et al. Concomitant chemoradiotherapy as primary therapy for locoregionally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1652-1661.
65. Kies MS., Haraf DJ., Rosen F. et al. Concomitant infusional paclitaxel and fluorouracil, oral hydroxyurea, and hyperfractionated radiation for locally advanced squamous head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1961-1969.
66. List M., Haraf D., Stracks J. et al. Quality of Life (QOL) Performance in Head & Neck Cancer (HNC): Comparison Between Paclitaxel-Based (P-CT/XRT) and Cisplatin-Based (C-CT/XRT) Concomitant Chemoradiotherapy Regimens *American Society of Clinical Oncology* 2000;pp 412a.
67. De Graeff A., De Leeuw JR., Ros WJ. A prospective study of quality of life of laryngeal cancer patients treated with radiotherapy. *Head Neck* 1999;21:291-296.
68. List MA., Stracks J. Quality of life and late toxicities in head and neck cancer, in Brockstein BE, Master GA; *Head and Neck Cancer*. Kluwer Academic Publishers, Norwell, MA, 2003.

69. List MA., Mumby P., Haraf D. et al. Performance and quality of life outcomes in patients completing concomitant chemoradiotherapy protocols for head and neck cancer. *Qual Life Res* 1997;6:274-284.
70. Baile WF., Gibertini M., Scott L., et al. Depression and tumor stage in cancer of head and neck. *Psychol Oncol* 1992;1:15-24.
71. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B. 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;85:365-376.
72. Bjordal K., Kaasa S. Psychometric validation of the EORTC Core Quality of Life Questionnaire, 30-item version and a diagnosis-specific module for head and neck cancer patients. *Acta Oncol* 1992;31:311-321.
73. Cella D. F.A.C.I.T. MANUAL: Manual of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Scales, Version 4. Chicago, Center on Outcomes, Research and Education, Evanston Hospital Healthcare and Northwestern University, 1997.
74. Bjordal K., Hammerlid E., Ahlner-Elmqvist M., et al. Quality of Life Head and Neck Cancer Patients: Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol* 1999;17: 1008-1019.
75. List MA., D’Antonio LL., Cella DF., et al. The Performance Status Scales for Head and Neck Cancer Patients and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck Scale. A study of utility and validity. *Cancer* 1996;77:2294-2301.
76. List MA., Ritter-Sterr C., Lansky SB. A performance status scale for head and neck cancer patients. *Cancer* 1990;6:564-599.
77. Hassan SJ., Weymuller EA. Jr, Assessment of quality of life in head and neck cancer patients. *Head Neck* 1993;15:485-496.
78. Bjordal K., de Graff A., Fayers PM. et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients: EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer* 2000;36: 1796-1807.
79. King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ -C30, *Qual Life Res* 1996;5:555-567.
80. 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;16:139-144.

81. Weymuller EA, Yueh B, Deleyiannis FW. et al. Quality of life in patients with head and neck cancer: lesson learned from 549 prospectively evaluated patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:329-35.
82. Rogers SN. Quality of life for head and neck cancer patients – has treatment planning altered? *Oral Oncology* Doi:10.1016/j.oraloncology.2008.11.006.
83. List MA., Stracks J., Colangelo L. et al. How do head and neck cancer patients prioritize treatment outcomes before initialing treatment? *J Clin Oncol* 2000;18:877-884.
84. Lindsey EV., Latchford G., Hewison et al. The impact of head and neck cancer and facial disfigurement on the quality of life of patients and their partners Doi:10.1002/hed.10206.
85. Bjordal K., Hammerlid E. A prospective study of quality of life in Head and Neck cancer patients. Part II: Longitudinal data: *Laryngoscope* 2001;1440-1452.
86. Fang FM., Liu YT., Tang Y. et al. Quality of life as a survival predictor for patients with advanced head and neck carcinoma treated with radiotherapy. *Cancer* 2004;100:425-32.
87. Petruson KM., Silander EM., Hammerlid EB. Quality of life as predictor of weight loss in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2005;27:302-10.
88. Infante-Cossio P., Torres-Carranza E., Cayuela A. et al. Quality of life in patients with oral and oropharyngeal cancer. *Int J Oral Maxillofac* 2009; 38:250-255.
89. Hammerlid E., Bjordal K., Ahler-Elmqvist M. A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part I: at diagnosis. *Laryngoscope* 2001;111;669-680.
90. Alicikus ZA., Akman F., Ataman OU. et al. Importance of patient, tumour and treatment related factors on quality of life in head and neck cancer patients after definitive treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngolog Head and Neck* doi 10.1007/s00405-008-0889-0.
91. Cengiz M., Ozyar E., Esassolak M. et al. Assessment of quality of life of nasopharyngeal carcinoma patients with EORTC QLQ-C30 and H&N-35 modules. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1347-1353.
92. De Graeff A., De Leeuw JR., Ros WJ. Pretreatment factors predicting quality of life after treatment for head and neck cancer. *Head Neck* 2000;22:398-407.
93. Langendijk JA., Doornaert P., Rietveld DH. et al. A predictive for swallowing dysfunction after curative radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2009;90:189-195.
94. Langendijk JA., Doornaert P., Verdonck-de Leeuw IM. et al. Impact of late treatment – related toxicity in quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:3770-6.
95. Thariant J., De Mones J., Darcourt V. et al. Teeth and irradiation in head and neck cancer. *Cancer Radiother* 2010;14:128-136.

96. Oskam IM., Verdonck-de Leeuw IM., Aaronson NK. et al. Quality of life as predictor of survival: A prospective study on patients treated with combined surgery and radiotherapy for advanced oral and oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol* 2010;97:258-262.
97. Siddiqui F., Pajak TF., Watkins-Bruner D. et al. Pretreatment quality of life for locoregional control in head and neck cancer patients: a radiation therapy oncology group analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:353-60.
98. Karvonen-Gutierrez CA., Ronis DL., Fowler KE. et al. Quality of life scores predict among patients with head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:2754-60.
99. Hanna E., Sherman A., Cash D et al. Quality of life for patients following total laryngectomy vs chemoradiation for laryngeal presentation. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2004;130:875-879.
100. Dornfeld K., Simms JR., Karnell L. et al. Radiation dose to structures within and adjacent to the larynx are correlated with long-term diet- and speech-related quality of life. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007;68:750-752.
101. Pourel N., Didier P., Lartigau E et al. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002;54:742-751.
102. Tschudi D., Stoeckli S., Schmid S. Quality of life after different treatment modalities for carcinoma of the oropharynx. *Laryngoscope* 2003;113:1949-1954.
103. Trotti A., Pajak TF., Gwede CK. et al. TAME:development of a new method for summarising adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group. *Lancet Oncol* 2007;8:613-624.
104. Arraras Urdaniz JI., Arias de la Vega F., Manterola Burgaleta A., et al. Quality of life in patients with locally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy: Comparison of two protocols using the EORTC questionnaires (QLQ-C30, H&N 35). *Clin Transl Oncol* 2005;7:398-403.
105. Sherman AC., Smonton S., Adams DC. et al. Assessing quality of life in patients with head and neck cancer:cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Head and Neck module (QLQ-H&N35). *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2000;126:459-467.
106. Abendstein H. Nordgren M., Boysen M. et al. Quality of life head and neck cancer: a 5-year prospective study. *Laryngoscope* 2005;115:2183-2192.
107. Mowry SE., Tang C., Sadeghi A., Wang MB. Standard chemoradiation versus intensity – modulated chemoradiation: a quality of life assessment in oropharyngeal cancer patients *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;26:1111-1116.

108. Nordgren M., Jannert M., Boysen M. et al. Health-related quality of life in patients with pharyngeal carcinoma: a five –year follow up. *Head Neck* 2006;28:339-49.
109. Nordgren M., Hammerlid E., Bjordal K. et al. Quality of life in oral carcinoma: a 5 –year prospective study. *Head Neck* 2008;30:461-70.
110. Fang FM., Chien CY., Kuo SC. et al. Changes in quality of life of head-and-neck cancer patients following postoperative radiotherapy. *Acta Oncol.*2004;43:571-8.

8. STRESZCZENIE

8. STRESZCZENIE

Leczenie chorych na raka głowy i szyi jest postępowaniem multidyscyplinarnym rutynowo obejmującym chirurgię, radioterapię i radiochemioterapię stosowaną samodzielnie lub najczęściej w skojarzeniu. Funkcje życiowe związane z obszarem głowy i szyi sprawiają, że leczenie raków tej okolicy jest szczególnym wyzwaniem dla wielodyscyplinarnego zespołu leczącego. Liczne zniekształcenia i ubytki czynnościowe związane z obecnością guza nowotworowego i jego leczeniem mają bardzo negatywne skutki psychologiczne, społeczne i znacząco wpływają na jakość życia chorych.

Celem pracy była ocena zmian w jakości życia chorych leczonych radykalną RT (samodzielną, pooperacyjną, skojarzoną z chemioterapią) z powodu raka głowy i szyi na koniec kursu radykalnej RT i po 12 miesiącach od rozpoczęcia RT. Ponadto w pracy podjęto się dokonania oceny wpływu wybranych czynników klinicznych i socjodemograficznych na jakość życia chorych na koniec kursu RT oraz po roku od RT.

Prospektywne badanie kliniczne przeprowadzono w grupie 205 chorych z histopatologicznie potwierdzonym pierwotnym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, u których zastosowano radykalną RT samodzielną, RT pooperacyjną, RT-CT lub RT-CT pooperacyjną. Onkologii. Nabór chorych rozpoczęto we wrześniu 2008 roku a zakończono w lutym 2010 roku. Do badania włączono chorych w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0-1), bez przerzutów odległych, u których planowano i realizowano radioterapię konformalną z intencją radykalną. Każdy chory zakwalifikowany do badania został poinformowany o celach badania i podpisał świadomą zgodę na udział w badaniu. Do oceny jakości życia zastosowano standaryzowane kwestionariusze EORTC- QLQ-C30 i QLQ-H&N35.

Dane z kwestionariuszy zbierano przed rozpoczęciem RT, na koniec kursu RT i po 12 miesiącach od rozpoczęcia RT. Analizie poddano 1004 kwestionariusze.

Ponadto każdemu choremu przyporządkowano informacje o analizowanych czynnikach klinicznych, takich jak: lokalizacja guza nowotworowego, stopień zaawansowania klinicznego, metoda leczenia, średnia dawka zdeponowana w śliniankach przyusznych i dane o wybranych czynnikach socjodemograficznych poddanych analizie, a więc wiek, płeć, miejsce zamieszkania, stan cywilny, wykształcenie, aktywność zawodowa i stosowanie używek (papierosy, alkohol).

Analizę statystyczną przeprowadzono w Zakładzie Metod i Technik Badań Socjologicznych UAM w Poznaniu za pomocą pakietu SPSS 17.0. Zastosowano test t-studenta dla prób zależnych i prób niezależnych oraz ogólny model liniowy dla powtarzalnych pomiarów.

Przeprowadzone prospektywne badanie kliniczne pozwoliło wysunąć następujące wnioski:

1. Jakość życia chorych uległa znacznemu pogorszeniu na koniec kursu RT.

Największy negatywny wpływ RT na jakość życia obserwowano w aspekcie uszkodzenia zmysłów smaku i węchu, spadku masy ciała, suchości w jamie ustnej, zaleganie gęstej śliny, bólu, utraty apetytu, występowania nudności i wymiotów i zmęczenia.

2. Po 12 miesiącach od RT jakość życia chorych uległa znacznej poprawie. Zaobserwowano powrót do wartości wyjściowych sprzed RT dla 10 na 18 składowych w zakresie QLQ-H&N35 oraz dla 13 na 15 w zakresie QLQ-C30. Niestety nadal negatywny wpływ na jakość życia wywierały suchość w jamie ustnej, uszkodzenie zmysłów, zaleganie gęstej śliny oraz problemy z uzębieniem.

3. Przeprowadzona analiza wybranych czynników klinicznych i socjodemograficznych uwidoczniła:

- lokalizacja guza w krtani i gardle dolnym była związana z największym negatywnym wpływem na jakość życia na koniec RT, w takich aspektach jak narastanie bólu, utrata apetytu oraz trudności z mową. Po roku od RT, także w lokalizacji guza w krtani i gardle dolnym, najgorszą jakość życia odnotowano w aspekcie utraty apetytu, występowania nudności i wymiotów oraz duszności.
- III i IV stopień zaawansowania klinicznego był związany istotnie z negatywnym wpływem na jakość życia chorych w zakresie funkcjonowania fizycznego i uszkodzenia zmysłów. Po roku od RT stopień klinicznego zaawansowania nie wpływał istotnie statystycznie na jakość życia chorych.
- metodą leczenia, która na koniec kursu RT wywierała największy negatywny wpływ na jakość życia chorych była RT-CT pooperacyjna. Odnotowano największy spadek masy ciała oraz duże dolegliwości bólowe. Po roku obserwacji także RT-CT pooperacyjna była najbardziej związana z pogorszeniem jakości życia.
- dawka średnia w śliniankach przyusznych nie różnicowała jakości życia chorych zarówno na koniec RT jak i po roku od RT.
- na koniec kursu RT wiek powyżej 60 roku życia był związany negatywnie z jakością życia chorych w aspekcie uszkodzenia zmysłów oraz narastania dolegliwości bólowych. Natomiast po roku od RT, odnotowano gorszą jakość życia u chorych poniżej 60 roku życia w aspekcie problemów z uzębieniem.

- płeć żeńska na koniec RT była związana z negatywnym wpływem w następujących parametrach jakości życia chorych: funkcjonowania emocjonalnego, zmęczenia, nudności i wymiotów, zaparc, suchości w jamie ustnej, nasilenia bólu oraz trudności z otwieraniem ust. Po roku od RT zaobserwowano natomiast gorszą jakość życia u mężczyzn w aspekcie mowy i seksualności.
- wykształcenie średnie i wyższe wiązało się z negatywnym wpływem na jakość życia chorych na koniec RT w zakresie funkcjonowania społecznego. Natomiast po roku od RT, odnotowano negatywny wpływ wykształcenia podstawowego na jakość życia w aspekcie mowy, nudności i wymiotów oraz kaszlu.
- palenie papierosów było związane z negatywnym wpływem na jakość życia chorych. Po roku od RT nie wykazano statystycznie znamiennego wpływu palenia papierosów na jakość życia.
- zarówno na koniec kursu RT jak i po roku od RT nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stanu cywilnego, miejsca zamieszkania, aktywności zawodowej, spożywania wysokoprocentowego alkoholu na jakość życia chorych.

9. SUMMARY

Treatment of patients with head and neck carcinoma is an multidisciplinary approach, including surgery, radiotherapy and radio-chemotherapy which can be applied independently or, more often, in combination. Life functions related to the body area of head and neck make the treatment an exceptional challenge for an multidisciplinary team. Numerous distortions and disfigurement caused by presence of the tumour and its treatment bring serious negative consequences in terms of mental and social functioning, significantly affecting patients' QoL.

The aim of the dissertation was to assess changes in QoL in head and neck carcinoma patients treated with curative RT (post-operative, with or without concurrent chemotherapy) at the end of RT and 12 months after RT. Additionally, the dissertation assess the influence of selected clinical and sociodemographical factors on patients' QoL at the end of RT and one year after RT.

A prospective clinical study has been conducted with participation of 205 patients diagnosed with pathologically confirmed squamous-cell carcinoma of head and neck, treated with definitive RT, RT-CT, postoperative RT, postoperative RT-CT .

The enrollment of participants was conducted between September 2008 and February 2010. Patients selected for the study had good performance status (ECOG 0-1), lack of distant metastases and had been planned to undergo curative, conformal radiotherapy.

Each and every participant of the study was informed about its aims and signed a consent form. QoL assessment was conducted by means of standard EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires.

The data from the questionnaires was collected before RT, at the end of RT and 12 months after the beginning of RT. Data from 1004 questionnaires was analysed.

Additionally, information on analysed clinical factors (such as tumour localisation, clinical stage, treatment modality, mean dose to parotids) and data concerning socio-demographical factors (such as age, sex, place of living, marital status, educational status, employment status and tobacco and alcohol use) were collected for each patient.

Statistical analysis was conducted by means of SPSS 17.0 in the Institute of Methods and Techniques of Social Research at Adam Mickiewicz University in Poznan. T-test was applied for dependent and independent samples. General linear model was used for repeated measures.

A prospective clinical study assessing changes in the quality of life (QoL) at the end of curative RT and 12 months after the beginning of RT in head and neck cancer patients has led to the following conclusions:

1. Patients' quality of life deteriorated significantly at the end of RT.
The most detrimental effect of RT on QoL manifested in the senses impairment, weight loss, dry mouth, sticky saliva, pain, appetite loss, nausea and vomiting and fatigue.
2. 12 months after RT, patients' QoL improved significantly. As it was observed, values of 10 out of 18 domains according to QLQ-H&N35 and 13 out of 15 according to QLQ-C30, returned to their initial level from before RT. Unfortunately, some factors continued to negatively influence QoL. These were mouth dryness, the senses impairment, sticky saliva and teeth problems.
3. As the analysis of selected clinical and socio-demographical factors has revealed:
 - localisation of the tumour in larynx and hypopharynx was correlated with the most detrimental influence on the QoL at the end of RT, in such aspects as pain escalation, appetite loss and speaking difficulties. Similarly, one year after RT, these localisations had the worst QoL scores concerning such components as lack of appetite, nausea, vomiting and dyspnea.
 - clinical stages III and IV were correlated with the negative influence on QoL, when it comes to physical functioning and sensory impairment. After a year following the RT, clinical stage had no significant effect on patients' QoL.
 - post-operative RT-CT turned out to be the method of treatment that had the most detrimental effect on QoL. The most significant weight loss and pain were noted in the case of this method. What is more, after one year, this method remained to cause the greatest QoL deterioration.
 - mean dose to parotids was not correlated with patients' QoL neither at the end of RT nor a year after.
 - at the end of RT, age above 60 was negatively correlated with patients' QoL in terms of sensory impairment and pain escalation. However, one year after RT worse QoL was noted for patients under 60 and was connected with teeth problems.
 - patient's sex had an influence on QoL at the end of RT. Women experienced deterioration in such QoL parameters: emotional functioning, fatigue, nausea and vomiting, constipation, dry mouth, pain escalation and mouth opening. One year after RT, to contrast, lower QoL was observed in men, who experienced sexual and speaking problems.

- high school education and higher education were correlated with QoL deterioration at the end of RT. The deterioration concerned the area of social functioning. One year after RT, to contrast, worse QoL was noted in the case of patients with basic level of education. Worse scores concerned speech, nausea and vomiting and cough.
- tobacco use had a negative effect on patients' QoL at the end of RT. One year after RT, no statistically significant influence of tobacco use on patients' QoL was found.
- marital status, place of living, employment status and alcohol use had no significant influence on QoL, neither at the end of RT nor a year after RT.

10. SPIS RYCIN I TABEL

10.1. Spis rycin

- Rycina 1.** Przedziały wiekowe w grupie chorych leczonych napromienianiem z powodu raka głowy i szyi.
- Rycina 2.** Związek pomiędzy funkcjonowaniem fizycznym a stopniem zaawansowania klinicznego nowotworu na początku RT i na zakończenie RT.
- Rycina 3.** Związek pomiędzy nasileniem bólu a lokalizacją nowotworu i RTCT przed RT i na zakończenie RT.
- Rycina 4.** Związek pomiędzy nasileniem bólu a lokalizacją nowotworu i RTCT pooperacyjną przed RT i na zakończenie RT.
- Rycina 5.** Związek pomiędzy nasileniem bólu a lokalizacją nowotworu i RT samodzielną przed RT i na zakończenie RT.
- Rycina 6.** Związek pomiędzy nasileniem bólu a lokalizacją nowotworu i RT pooperacyjną przed RT i na zakończenie RT.
- Rycina 7.** Związek pomiędzy utratą apetytu a lokalizacją guza i stopniem zaawansowania nowotworu przed RT i na zakończenie RT.
- Rycina 8.** Związek pomiędzy utratą apetytu a lokalizacją nowotworu i stopniem zaawansowania nowotworu przed RT i na zakończenie RT.
- Rycina 9.** Związek pomiędzy nasileniem suchości w jamie ustnej a metodą leczenia w przypadku zaaplikowania na ślinianki średniej dawki poniżej 26Gy przed RT i na zakończenie RT.
- Rycina 10.** Związek pomiędzy nasileniem suchości w jamie ustnej a metodą leczenia w przypadku zaaplikowania na ślinianki średniej dawki powyżej 30Gy przed RT i na zakończenie RT.
- Rycina 11.** Związek pomiędzy narastaniem zmęczenia a płcią przed RT i na zakończenie RT.
- Rycina 12.** Związek pomiędzy nasileniem bólu a płcią na początku RT i na zakończenie RT.
- Rycina 13.** Związek pomiędzy nasileniem bólu a wiekiem chorych przed RT i na zakończenie RT.
- Rycina 14.** Związek pomiędzy GHS a stopniem zaawansowania klinicznego przed RT i po roku od RT.
- Rycina 15.** Związek pomiędzy GHS a dawką zdeponowaną w śliniankach przyusznych przed RT i po roku od RT.

- Rycina 16.** Związek pomiędzy GHS a dawką zdeponowaną w śliniankach przyusznych i stopniem zaawansowania nowotworu przed RT i po roku od RT.
- Rycina 17.** Związek pomiędzy GHS a dawką zdeponowaną w śliniankach przyusznych i stopniem zaawansowania klinicznego przed RT i po roku od RT.
- Rycina 18.** Związek pomiędzy funkcjonowaniem poznawczym a metodą leczenia przed RT i po roku od RT.
- Rycina 19.** Związek pomiędzy nasileniem bólu a lokalizacją nowotworu i dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych przed RT i po roku od RT.
- Rycina 20.** Związek pomiędzy nasileniem bólu a lokalizacją nowotworu i dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych przed RT i po roku od RT.
- Rycina 21.** Związek pomiędzy nasileniem bólu a lokalizacją nowotworu i dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych przed RT i po roku od RT.
- Rycina 22.** Związek pomiędzy trudnościami z mową a dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych przed RT i po roku od RT.
- Rycina 23.** Związek pomiędzy trudnościami z mową a dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych i stopniem zaawansowania przed RT i po roku od RT.
- Rycina 24.** Związek pomiędzy trudnościami z mową a dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych i stopniem zaawansowania przed RT i po roku od RT.
- Rycina 25.** Związek pomiędzy trudnościami z kontaktami społecznymi a metodą terapii przed RT i po roku od RT.
- Rycina 26.** Związek pomiędzy zakresem otwieraniem ust a lokalizacją nowotworu i rodzajem terapii na początku RT i po roku od RT.
- Rycina 27.** Związek pomiędzy suchością w jamie ustnej a dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych przed RT i po roku od RT.
- Rycina 28.** Związek pomiędzy suchością w jamie ustnej a dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych i stopniem zaawansowania nowotworu przed RT i po roku od RT.
- Rycina 29.** Związek pomiędzy suchością w jamie ustnej a dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych i stopniem zaawansowania nowotworu przed RT i po roku od RT.
- Rycina 30.** Związek pomiędzy stosowaniem leków przeciwbólowych a metodą terapii przed RT i po roku od RT.

10.2. Spis tabel

- Tabela 1.** Charakterystyka potencjalnych czynników klinicznych mogących wpływać na jakość życia u chorych z rakiem głowy i szyi leczonych napromienianiem.
- Tabela 2.** Charakterystyka potencjalnych czynników związanych z prowadzonym napromienianiem, mogących wpływać na jakość życia u chorych z nowotworem głowy i szyi.
- Tabela 3.** Charakterystyka socjodemograficzna chorych z rakiem głowy i szyi dla potrzeb analizy oceniającej zmiany jakości życia w trakcie RT (n=205).
- Tabela 4.** Charakterystyka socjodemograficzna chorych z rakiem głowy i szyi dla potrzeb analizy oceniającej zmiany jakości życia w trakcie RT (n=92).
- Tabela 5.** Schemat badań kontrolnych prowadzonych w badaniu.
- Tabela 6.** Ocena jakości życia oraz jej zmian (przed RT vs na zakończenie RT) u 205 chorych z rakiem głowy i szyi poddanych RT według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 v.3.0.
- Tabela 7.** Ocena jakości życia oraz jej zmian (przed RT vs na zakończenie RT) u 205 chorych z rakiem głowy i szyi poddanych RT według kwestionariusza EORTC QLQ – H&N35.
- Tabela 8.** Ocena jakości życia oraz jej zmian (przed RT vs. po 12 miesiącach) u 92 chorych z rakiem głowy i szyi poddanych RT według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 v.3.0.
- Tabela 9.** Ocena jakości życia oraz jej zmian (przed RT vs. po 12 miesiącach) u 92 chorych z rakiem głowy i szyi poddanych RT według kwestionariusza EORTC H&N-35.
- Tabela 10.** Płeć a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.
- Tabela 11.** Wiek a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.
- Tabela 12.** Miejsce zamieszkania a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.
- Tabela 13.** Aktywność zawodowa a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.
- Tabela 14.** Stan cywilny a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.
- Tabela 15.** Spożywanie alkoholu a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.

- Tabela 16.** Palenie papierosów a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.
- Tabela 17.** Stopień zaawansowania choroby a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.
- Tabela 18.** Lokalizacja nowotworu a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.
- Tabela 19.** Płeć a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.
- Tabela 20.** Wiek a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.
- Tabela 21.** Wykształcenie a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.
- Tabela 22.** Palenie papierosów a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.
- Tabela 23.** Stopień zaawansowania choroby a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.
- Tabela 24.** Lokalizacja nowotworu a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC C-30 i H&N-35.
- Tabela 25.** Metoda leczenia a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.
- Tabela 26.** Płeć a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35. .
- Tabela 27.** Wiek a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.
- Tabela 28.** Wykształcenie a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.
- Tabela 29.** Lokalizacja nowotworu a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35. .
- Tabela 30.** Metoda leczenia a parametry jakości życia oceniane w zakresie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35.
- Tabela 31.** Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy funkcjonowaniem fizycznym a stopniem zaawansowania klinicznego nowotworu przed RT i na zakończenie RT.

- Tabela 32.** Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy nasileniem bólu a lokalizacją nowotworu i metodą leczenia przed RT i na zakończenie RT.
- Tabela 33.** Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy utratą apetytu a lokalizacją nowotworu i stopniem zaawansowania przed RT i na zakończeniu RT.
- Tabela 34.** Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy nasileniem suchości w jamie ustnej a metodą leczenia w przypadku zaaplikowania na ślinianki średniej dawki poniżej 26 Gy przed RT i na zakończenie RT.
- Tabela 35.** Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy narastaniem zmęczenia a płcią przed RT i na zakończenie RT.
- Tabela 36.** Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy nasileniem bólu a płcią oraz pomiędzy nasileniem bólu a wiekiem przed RT i na zakończenie RT.
- Tabela 37.** Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy ogólnym stanem zdrowia (GHS) a stopniem zaawansowania nowotworu i średnią dawką podaną na ślinianki przyuszne przed i po roku od RT.
- Tabela 38.** Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy funkcjonowaniem poznawczym a metodą leczenia na początku RT i po roku od RT.
- Tabela 39.** Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy nasileniem bólu a lokalizacją nowotworu i dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych przed RT i po roku od RT.
- Tabela 40.** Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy trudnościami z mową a dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych przed RT i po roku od RT.
- Tabela 41.** Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy trudnościami z kontaktami społecznymi a metodą terapii na przed RT i po roku od RT.
- Tabela 42.** Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy zakresem otwieraniem ust a lokalizacją nowotworu i rodzajem terapii przed RT i po roku od RT.
- Tabela 43.** Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy suchością w jamie ustnej a dawką zaaplikowaną w śliniankach przyusznych przed RT i po roku od RT.
- Tabela 44.** Ogólny Model Liniowy: Związek pomiędzy stosowaniem leków przeciwbólowych a metodą terapii przed RT i po roku od RT.

11. ZAŁĄCZNIKI

11. 1. Kwestionariusz EORTC QLQ – C30 (version 3.0)

Jesteśmy zainteresowani niektórymi sprawami związanymi z Panem/ią i Pana/i zdrowiem. Prosimy o odpowiedź na wszystkie pytania przez zakreślenie numeru, który najbardziej odpowiada Panu/i. Nie ma odpowiedzi „prawidłowych” lub „nieprawidłowych”. Wszystkie udzielone informacje pozostaną ściśle poufne.

Proszę wpisać swoje inicjały:

Datę urodzenia (dzień, miesiąc, rok):

Dzisiejszą datę (dzień, miesiąc, rok):

	nigdy	czasami	często	bardzo często
1. Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2. Czy długi spacer męczy Pana/nią?	1	2	3	4
3. Czy krótki spacer poza domem sprawia Panu/i trudności?	1	2	3	4
4. Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5. Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4
Czy w ostatnim tygodniu:				
6. Był/a Pana/i ograniczony/a w wykonywaniu swej pracy lub innej codziennej czynności?	1	2	3	4
7. Był/a Pana/i ograniczony/a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8. Odczuwał/a Pan/i duszności?	1	2	3	4
9. Miał/a Pan/i bóle?	1	2	3	4
10. Potrzebował/a Pan/i odpoczynku?	1	2	3	4
11. Odczuwał/a Pan/i trudności ze snem?	1	2	3	4
12. Odczuwał/a Pan/i osłabienie?	1	2	3	4
13. Odczuwał/a Pan/i brak apetytu?	1	2	3	4
14. Odczuwał/a Pan/i nudności?	1	2	3	4
15. Wymiotował/a Pan/i?	1	2	3	4

Czy w ostatnim tygodniu:

	nigdy	czasami	często	bardzo często
16. Miewał/a Pan/i zaparcia?	1	2	3	4
17. Miewał/a Pani biegunkę?	1	2	3	4
18. Był/a Pan/i zmęczony/a?	1	2	3	4
19. Ból przeszkadzał Panu/i w codziennych zajęciach?	1	2	3	4
20. Miał/a Pan/i trudności w skupianiu się np. przy czytaniu gazety, oglądaniu telewizji?	1	2	3	4
21. Czuł/a się Pan/i spięty/a?	1	2	3	4
22. Martwił/a się Pan/i	1	2	3	4
23. Czuł/a się Pan/i rozdrażniony/a?	1	2	3	4
24. Czuł/a się Pan/i przygnębiony/a?	1	2	3	4
25. Miał/a Pan/i trudności z zapamiętywaniem?	1	2	3	4
26. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócały Pana i życie rodzinne?	1	2	3	4
27. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie przeszkadzały w Pana/i życiu towarzyskim?	1	2	3	4
28. Stan Pana i zdrowia lub leczenie powodowały kłopoty finansowe?	1	2	3	4

Przy następujących pytaniach proszę zakreślić cyfrę od 1 do 7, która najbardziej Pana/i dotyczy

29. Jak ocenia Pan/i swój ogólny stan zdrowia w czasie ubiegłego tygodnia?

1 2 3 4 5 6 7

bardzo zły

doskonały

30. Jak ocenia Pan/i jakość swego życia w ubiegłym tygodniu?

1 2 3 4 5 6 7

bardzo zły

doskonała

11.2. Kwestionariusz EORTC QLQ – H&N35

Pacjenci czasami podają, że mają następujące objawy lub problemy. Proszę wskazać w jakim zakresie odczuwał/a Pan/i te objawy lub problemy w ubiegłym tygodniu. Proszę zakreślić cyfrę najbardziej Panu/i odpowiadającą.

Czy w ostatnim tygodniu:	nigdy	czasami	często	bardzo często
31. Miał/a Pan/i bóle w ustach?	1	2	3	4
32. Miał/a Pan/i bóle w szczęce?	1	2	3	4
33. Czy odczuwał/a Pan/i wrażliwość w ustach?	1	2	3	4
34. Miał/a Pan/i ból w gardle?	1	2	3	4
35. Miał/a Pan/i problemy przełykając płyny?	1	2	3	4
36. Miał/a Pan/i problemy przełykając papkowate pokarmy?	1	2	3	4
37. Miał/a Pan/i problemy przełykając pokarmy stałe?	1	2	3	4
38. Zachłystywał/a się Pan/i połykając?	1	2	3	4
39. Miał/a Pan/i problemy ze swoimi zębami?	1	2	3	4
40. Miał/a Pan/i problemy szeroko otwierając usta?	1	2	3	4
41. Czy odczuwał/a Pan/i suchość w ustach?	1	2	3	4
42. Miał/a Pan/i lepka ślinę?	1	2	3	4
43. Miał/a Pan/i problemy z odczuwaniem zapachów?	1	2	3	4
44. Miał/a Pan/i problemy z odczuwaniem smaku?	1	2	3	4
45. Kaszłał/a Pan/i?	1	2	3	4
46. Miał/a Pan/i chrypkę?	1	2	3	4
47. Czuł/a się Pan/i chory/a?	1	2	3	4
48. Martwił Pana/ią wygląd?	1	2	3	4
49. Miał/a Pan/i kłopoty jedząc?	1	2	3	4
50. Miał/a Pan/i kłopoty jedząc z rodziną?	1	2	3	4

Czy w ostatnim tygodniu:

	nigdy	czasami	często	bardzo często
51. Miał/a Pan/i kłopoty jedząc z innymi ludźmi?	1	2	3	4
52. Miał/a Pan/i kłopoty w znalezieniu przyjemności w jedzeniu?	1	2	3	4
53. Miał/a Pan/i kłopoty rozmawiając z innymi ludźmi?	1	2	3	4
54. Miał/a Pan/i kłopoty rozmawiając przez telefon?	1	2	3	4
55. Miał/a Pan/i kłopoty w kontaktach rodzinnych?	1	2	3	4
56. Miał/a Pan/i kłopoty w towarzyskich kontaktach z przyjaciółmi?	1	2	3	4
57. Miał/a Pan/i kłopoty wychodząc z domu do innych?	1	2	3	4
58. Miał/a Pan/i kłopoty w kontaktach z rodziną lub przyjaciółmi?	1	2	3	4
59. Był/a Pan/i mniej zainteresowany/a seksem?	1	2	3	4
60. Czy odczuwał/a Pan/i mniej zadowolenia z seksu?	1	2	3	4

Czy w ostatnim tygodniu:

	Tak	Nie
61. Stosował/a Pan/i środki przeciwbólowe?	1	2
62. Używał/a Pan/i odżywki (wyłącznie witaminy)?	1	2
63. Był/a Pan/i karmiona przez sondę?	1	2
64. Stracił/a Pan/i na wadze?	1	2
65. Przybyło Panu/i na wadze?	1	2

11.3. Skala ECOG

Skala ECOG (skala sprawności ECOG, skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*). Według mianownictwa WHO skala ta jest nazywana skalą Zubroda lub skalą Zubroda-ECOG-WHO.

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	zgon