

Pomen kakovosti življenja pri bolnikih z rakom

Vaneja Velenik

Abstrakt

Polovica bolnikov, ki so ozdravljeni, trpi za kasnimi zapleti zdravljenja, npr. telesnimi, psihosocialnimi, kognitivnimi in seksualnimi. Poleg tega so zaskrbljeni zaradi morebitne kasne ponovitve tega ali pojava novega raka. Preživeli se pogosto soočajo z brezposelnostjo in diskriminacijo na delovnem mestu. Kako se bodo odzvali na diagnozo rak, zdravljenje in posledicami le-tega oz. same bolezni, pa je v veliki meri odvisno tudi od informacij, ki jim jih nudi zdravstveno osebje. Samoocena z zdravjem povezane kakovosti življenja (angl. Health-Related Quality of Life - HRQOL) bolnikov z rakom postaja sestavni del onkološke klinične prakse. Pomaga nam pri izbiri za bolnika najprimernejšega zdravljenja. Spremembe v HRQOL med zdravljenjem lahko napovedo slabši odgovor na zdravljenje in ponovitev bolezni. Pri napredovali bolezni je v pomoč pri presoji pričakovanega preživetja in tako pri optimalni paliativni obravnavi oziroma podpornem zdravljenju.

Uvod

Napovedi bremena raka so črnogleda. Leta 2030 naj bi za to boleznijo na novo zbolelo 20.3 milijonov ljudi in umrlo 13.2 milijonov ljudi. Incidenca naj bi se torej od leta 2008 povečala za 75%; v manj razvitih deželah naj bi se v primerjavi z letom 2008 skoraj podvojila (tabela 1). Rak bo glavni vzrok morbiditete in mortalitete v vsaki deželi sveta.

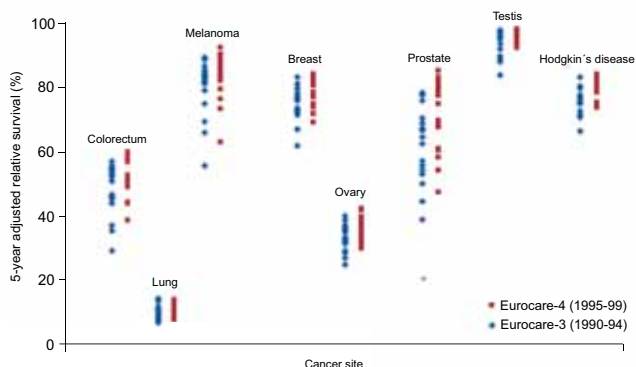
Tabela 1. Incidenca ugotovljenih novih primerov raka leta 2008 in predvidenih novih primerov za leto 2030

Oba spola	Incidenca raka leta 2008 (% celotnega svetovnega bremena raka)	Incidenca raka leta 2030 (absoluten porast od l. 2008)
Slabo razvite dežele	1.6%	93%
Srednje razvite dežele	44.7%	78%
Dobro razvite dežele	14.4%	60%
Zelo razvite dežele	39.3%	39%

Multidisciplinarna obravnava bolnikov, uvedba novih kirurških in obsevalnih tehnik ter uvedba številnih novih zdravil imajo zasluge, da se je preživetje pri večini rakov pomembno izboljšalo. Več kot polovica bolnikov živi pet let in več po diagnozi brez ponovitve bolezni (Tabela 2) (2).

Preživetje je le eden od kazalnikov uspešnosti onkološkega zdravljenja, saj življenje brez bolezni ni sinonim za življenje brez fizičnih in psihosocialnih težav z zdravjem. Le-te lahko vztrajajo še leta po zaključenem primarnem zdravljenju

Tabela 2. Razlike v 5-letnem starostno prilagojenem preživetju glede na vrsto raka v raziskavah EUROCORE-3 (1990-94) in EUROCORE-4 (1995-99). Vsaka točka (romb ali kvadrat) predstavlja državo



raka (3). Merila Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) opredeljujejo zdravje ne samo kot odsotnost bolezni pač pa kot stanje popolne telesne, duševne in socialne blaginje (4). V oceno uspešnosti zdravljenja je torej potrebno vključiti tudi počutje ter duševno in socialno stanje, torej kakovost bolnikovega življenja. Le-ta postaja sestavni del prospektivnih raziskav šele v zadnjem obdobju.

Ocena kakovost življenja bolnikov med ali po zdravljenju raka, torej z zdravjem povezana kakovost življenja (angl. Health-Related Quality Of Life – HRQOL) se nanaša na večidimenzionalno oceno, ki vključuje najmanj telesne (fizične), emocionalne ali psihološke domene. Lahko vsebuje tudi druge domene, kot npr. kognitivne funkcije, seksualnost in duhovnost. Posamezne domene, kot so stanje zmogljivosti ali simptomi, so del HRQOL, niso pa same po sebi dovolj za popolno oceno.

HRQOL je subjektivno stanje in ga kot takšnega težko količinsko ocenimo. Zato si pomagamo z vprašalniki, ki so izdelani posebej za vrednotenje kakovosti življenja. Pomembno je, da vprašalnik izpolni bolnik sam, saj se njegova ocena npr. stanja zmogljivosti ali simptomov lahko precej razlikuje od ocene zdravnika ali svojcev. V raziskavi, v katero so bili vključeni bolniki z nedrobnoceličnim rakom pljuč, se je samocena bolnikovega stanja zmogljivosti po lestvici ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) v kar 54% razlikovala od zdravnikove ocene (5). Bolniki so svoje stanje zmogljivosti ocenili slabše kot zdravniki. Tudi v drugih raziskavah so ugotovili, da je korelacija med zdravnikovo in bolnikovo oceno stopnje izraženosti simptomov in HRQOL zelo šibka. Tako npr. je 2110 bolnic z rakom jajčnika stadija IIB-IV in njihovih

zdravnikov ocenjevalo stopnjo toksičnosti po lestvici NCI-CTC (angl. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria), HRQOL pa z vprašalnikom o kakovosti življenja QLQ-C30 Evropske organizacije za raziskavo in zdravljenje raka (angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) (7). Korelacije med ocenjeno stopnjo toksičnosti in posameznimi dimenzijami kakovosti življenja vprašalnika QLQ-C30 (te so bile telesna zmogljivost, družbena in družinska vloga ter čustveno, kognitivno in socialno stanje) so bile zelo šibke; nekoliko večja je bila skladnost med ocenmi toksičnosti po NCI-CTC in QLQ-C30 (slabost/bruhanje, konstipacija, bolečina, dispneja). Zdravnikova in bolnikova ocena stopnje toksičnosti posameznih simptomov sta se popolnoma ujemale v 54.2%-80.8% (najmanj pri oceni bolečine in najbolj pri oceni slabosti/bruhanja). Bolniki so v primerjavi z oceno zdravnikov opisovali višjo stopnjo bolečine, konstipacije in dispneje, ter nižjo stopnjo slabosti/bruhanja (6).

Bolniki z rakom imajo lahko okrnjeno funkcijsko sposobnost. Vseh različnih funkcije telesnih organov ne moremo meriti z laboratorijskimi in slikovnimi testi. Ko so bolnikovo oceno telesne zmogljivosti primerjali s kliničnimi meritvami, vključno z laboratorijskimi preiskavami, se je njihova ocena izkazala za pomembno in zanesljivo (8). Zato sta bolnikovo samooceno oz. HRQOL sprejeli ameriška Uprava za hrano in zdravila (angl. Food and Drug Administration, FDA) in Evropske agencije za zdravila (angl. European Medicines Agency, EMA) kot enega od kriterijev za prodobitev soglasja za registracijo novih zdravil (9,10).

V onkologiji obstaja veliko kliničnih situacij, v katerih bolniki lahko ocenjujejo HRQOL: v primarni in sekundarni preventivi, v času primarnega zdravljenja z namenom ozdravitve, adjuvantnega zdravljenja, več let po zaključenem zdravljenju z namenom ozdravitve, med paliativnim zdravljenjem metastatske bolezni ali med simptomatskim zdravljenjem ob koncu življenja.

HRQOL po operaciji

V dveh raziskavah so primerjali klasični in pospešen program okrevanja pri bolnikih po operaciji kolorektalnega raka. Pospešeni program je zajemal predoperativno svetovanje, epiduralno analgezijo, zgodnje hranjenje in mobilizacijo. Bolniki v pospešenem programu okrevanja so imeli za 49% krajši čas hospitalizacije, število in tip zapletov ter reoperacij je bil med skupinama primerljiv (11). V drugi raziskavi so bili bolniki randomizirani v dve roki: v prvi je bila operacija laparoskopjska resekcija, v drugi roki pa klasična odprta resekcija. V prvi roki je bil čas hospitalizacije krajši, medtem ko so bili tveganje za zaplete, HRQOL in stroški zdravljenja primerljivi kot v drugi roki (12). Krajši čas zdravljenja torej ni vplival na HRQOL.

Iz poročil v literature ni jasno, ali trajna stoma poslabša kakovost življenja bolnikov z lokalno napredovalim rakom danke v primerjavi z bolniki z ohranjeno kontinuiteto črevesa. V raziskavi, ki smo jo opravili v Ljubljani, razlike nismo zasledili (13).

HRQOL pri adjuvantnem zdravljenju

Različna adjuvantna zdravljenja so različno toksična. Pri bolnicah z rakom dojke so Glanz in sodelavci ugotovili, da so bolnice, ki so prejele kemoterapijo (samo ali v kombinaciji s tamoksifenom), ocenile seksualno funkcijo kot slabšo v primerjavi z bolnicami, ki kemoterapije niso prejele ($p=0.0078$) (14). Bolnice na zdravljenju s tamoksifenom so imele več vročinskih oblivov, nočnega potenja in izcedka iz nožnice ($p=0.0001$). Po drugi strani je več bolnic, ki so prejemale kemoterapijo, imelo suho nožnico s posledično bolečino pri spolnem odnosu in prekinitvijo le-tega, kot v skupini, ki je prejela tamoksifen. V primerjavi z zdravimi kontrolami so imele bolnice na kemoterapiji nižjo oceno telesne zmogljivosti ($p=0.012$), bolnice na tamoksifenu pa primerljivo oceno telesne zmogljivosti.

Bolnice z rakom dojke stadijev II in III, ki so prejemale adjuvantno kemoterapijo s takساني, so imele hujše čustvene stiske in depresijo ter slabšo mentalno kakovost življenja kot tiste brez nje (15). Pri njih je čas rekonvalescence trajal dva-krat dlje (2 leti) kot pri bolnicah, ki niso prejemale taksanov (6-12 mes).

Bolnice, po mastektomiji in tudi tiste, ki so prejemale adjuvantno kemoterapijo, so imele slabšo telesno zmogljivost kot bolnice po lumpektomiji ali tiste brez kemoterapije (16). Simptomi, kot so občutljivost dojke, otrdelost mišic, bolečina, zaspanost in motnje koncentracije so bili pogosti pri vseh bolnicah in so bili statistično značilno povezani s slabšo telesno zmogljivostjo in slabšim čustvenim stanjem. Ne glede na tip operacije je bila seksualna funkcija slabša pri bolnicah na zdravljenju s kemoterapijo kot pri tistih brez nje ($p < 0.001$). Zdi se, da bolnice po zdravljenju raka dojke dobro okrevaajo. Po 20 letih sledenja je imela le manjšina bolnic zgoraj omenjene težave, najpogosteje seksualne narave, limfedem in odrevenelost (17). Bolnice s temi težavami so v primerjavi z ostalimi preživelimi bolnicami imele tudi višjo incidence postravmatskega stresa. Ta je bil pogostejši tudi pri bolnicah z nižjo stopnjo izobrazbe ($p=0.0098$), manjšo socialno pomočjo ($p=0.0033$), več negativnimi dogodki v življenju ($p=0.0098$) in pri tistih, ki so bile nezadovoljne z medicinsko oskrbo ($p=0.037$).

HRQOL pri napredovali bolezni

Pri bolnikih z napredovalim rakom prostate in prisotnimi kostnimi zasevki so ugotovili, da imajo kostni dogodki pomemben vpliv na HRQOL. Po obsevanju in patološkem zlomu je prišlo do klinično pomembnega poslabšanja telesne zmogljivosti in čustvenega delovanja (18).

Asimptomatski bolniki z metastatskim KRK, ki so takoj po ugotovitvi razsoja prejeli kemoterapijo, niso živeli nič dlje in niso imeli boljše HRQOL kot tisti, pri katerih so z zdravljenjem počakali, dokler se niso pojavili simptomi (19). Primerjava kemoterapije s kombinacijo 5-fluorouracil/patina in iste kombinacije skupaj s cetuksimabom v prvi liniji zdravljenja recidivnega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu ni pokazala razlik v večini domen HRQOL. Pri bolnikih, ki so prejemali cetuksimab, je prišlo do pomembnega izboljšanja požiranja, zmanjšala se je bolečina, lažje so govorili (20).

V randomizirani klinični raziskavi so bili bolniki z glioblastomom po operaciji zdravljeni samo z obsevanjem ali z radioterapijo in sočasno in adjuvantno terapijo s temozolomidom. V roki s kombiniranim zdravljenjem so zabeležili statistično značilno in klinično pomembno izboljšanje preživetja vendar dodatek temozolomida ni vplival na HRQOL (21, 22).

Paliativno zdravljenje, podporno zdravljenje in obvladovanje simptomov

Bolniki z novoodkritim metastatskim rakom pljuč so bili randomizirani v roko s standardnim specifičnim zdravljenjem (kemoterapija, obsevanje ali tarčna zdravila) in v roko z enakim standardnim zdravljenjem in hkratno zgodnjo paliativno obravnavo. Slednje je ambulantno obravnaval tim za paliativno oskrbo že takoj od pričetku zdravljenja. Posebej so bili pozorni na telesne in psihosocialne simptome, na koordinacijo oskrbe glede na individualne bolnikove potrebe in podobno. Bolniki s sočasno paliativno oskrbo so imeli po 12 tednih boljše HRQOL kot bolniki brez nje ($p=0.03$). Manj bolnikov je imelo depresijo (16% proti 38%, $p=0.01$) in njihovo mediano preživetje je bilo daljše (11.6 mesecev proti 8.9 mesecev, $p=0.02$) (23).

Podporno zdravljenje zajema tudi programe za zmanjševanje stresa (24), jogo (25), zdravo prehrano in telovadbo (26). Drugi ukrepi usmerjeni predvsem v zdravljenje simptomov. Sindrom utrujenosti (angl. Fatigue) je pogosta težava bolnikov, ki se zdravijo z radioterapijo. V dvojno slepi randomizirani raziskavi, v katero so bile vključene bolnice z rakom dojke, ki so bile obsevane in so prejemale bodisi multivitaminsko podporo ali le placebo, vitamini niso ublažili izraženosti sindroma utrujenosti (27).

Poleg sindroma utrujenosti imajo bolnice z rakom dojke, ki prejemale kemoterapijo, pogosto okvarjeno kognitivno funkcijo in slabšo HRQOL. Z namenom ugotoviti kako uspešno preprečiti te pojave so bile bolnice pred pričetkom kemoterapije, ki so jo prejele v skupaj 12 tednih (4 kroge), randomizirane v roko, v kateri so vsak teden prejele epoetin alfa 40.000 enot subkutano, oziroma v roko s placebo. Po zaključku kemoterapije je bila srednja vrednost hemoglobina višja v roki z epoetinom alfa; bolnice iz te skupine so tudi lažje opravljale vsakodnevna dela (28) V drugi podobni raziskavi so bolnice, ki so prejemale epoetin alfa, imele boljše HRQOL kot bolnice brez njega (29).

Eno od pomembnih področij podpornega zdravljenja je tudi komunikacija med zdravnikom in bolnikom, ki se odvija med zdravljenjem. Tu se je izkazala samoocena HRQOL kot zelo koristna (30), saj je služila za pretok dodatnih informacij med bolniki in medicinskim osebjem. (31).

HRQOL kot napovedni dejavnik preživetja

Dve obsežni raziskavi sta potrdili, da je HRQOL napovedni dejavnik preživetja bolnikov z rakom (32,33). Slednja je bila sistematični pregled vseh objavljenih prispevkov od leta 1982 do 2008, ki jih je bilo 451. Z redkimi izjemami so si bili avtorji enotni, da je HRQOL statistično značilen neodvisen napovednik preživetja pri bolnikih z rakom pljuč, dojke, požiralnika, želodca, rakom debelega črevesa in danke,

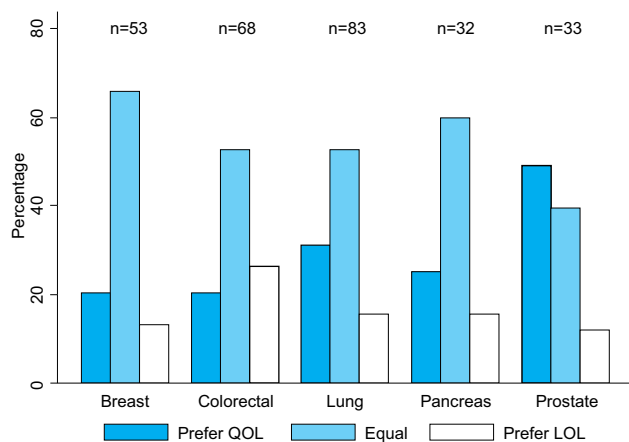
glave in vratu, melanoma in nekaterih drugih rakov. Globalna kakovost življenja, funkcionalne domene in simptomi v vprašalniku EORTC QLQ C-30 so bili najpomembnejši napovedni dejavniki. Pri 275 bolnicah z metastatskim rakom dojke je bil edini neodvisni prognostični dejavnik slabega preživetja hudo zmanjšanje apetita (34). Začetna ocena QOL je bila neodvisen napovedni dejavnik za preživetje pri bolnikih z napredujočim rakom debelega črevesa in danke (35), pri nedrobnoceličnem raku pljuč pa tudi bolečina in disfagija (36). Spremembe v HRQOL, zabeležene med zdravljenjem, lahko napovedo slabši odgovor na zdravljenje in ponovitev bolezni. Tako npr. sta bila pri bolnicah z rakom dojke, ki so prejemale adjuvantno kemoterapijo, slabost in bruhanje napovedna kazalca za ponovitev bolezni (37). Pri bolnikih z rakom glave in vratu je dobro telesno počutje napovedovalo ugodno lokalno kontrolo po obsevanju, ne pa tudi boljšega preživetja (38) Gotay in sodelavci so predlagali več razlogov, zakaj naj bi HRQOL napovedoval preživetje bolnikov (32). Prvič, meritve kakovosti življenja zajemajo različne elemente bolnikovega stanja (fizično, čustveno, kognitivno, socialno ipd) in zato omogočajo natančnejšo oceno le-tega kot tradicionalne meritve npr. stanje zmogljivosti ali toksičnosti. Drugič, podatki o HRQOL so označevalci individualnih bolnikovih značilnosti, kot so osebnostni stil in strategije spoprijemanja z boleznijo, kar vpliva na potek in izzid bolezni. Nekateri drugi avtorji so predlagali dodatne razloge. Tako naj bi bil HRQOL označevalec socialno-ekonomskega stanja in posledično preživetja. Bolnik z rakom, ki je v višjem socialno-ekonomskem razredu (upoštevajoč prihodek, izobrazbo, poklic, življenske razmere, socialni razred), nja bi torej ima boljše HRQOL in bi naj zato živel dlje (39).

Tudi pomen psihološkega dejavnika na preživetje in ponovitev raka ni zanemarljiv. Stresne življenske izkušnje in negativne čustvene reakcije so povezane s krajšim preživetjem (40). Kako bodo bolniki psihično reagirali na diagnozo rak, zdravljenje in posledicami le-tega ali same bolezni je v veliki meri odvisno tudi od informacij, ki jih dobijo od zdravstvenega osebja. Rezultati sistematičnega pregleda literature kažejo, da delež bolnikov z rakom, ki prejme ustrezne informacije, močno niha in znaša med 6% in 93% (41). Zdravstveno osebje nerado posreduje celotno informacijo o bolezni in zdravljenju, čeprav si večina bolnikov želi prav tega. Zadovoljni bolniki oz tisti, ki imajo vse potrebne informacije o poteku bolezni in zdravljenju, imajo manj strahu, so manj depresivni ter imajo boljše HRQOL (42).

Daljšje življenje ali bolj kakovostno življenje?

Tudi pri bolnikih z napredujočo boleznijo je zdravljenje pogosto uspešno in lahko podaljša njihovo preživetje. Vendar pa je velikokrat agresivno in zato zelo toksično. V času zdravljenja in tudi kasneje je je HRQOL lahko zelo okvarjena. Velikokrat se postavlja vprašanje, ali je pomembnejše daljše preživetje za vsako ceno ali krajše in bolj kakovostnejše. Sedemstotriinštirideset bolnikov z različnimi raki je s pomočjo vprašalnika ocenjevalo, kaj je njihova prioriteta: kvantiteta (trajanje) ali kakovost življenja (QOL). Pri 55% bolnikov sta bili tako trajanje kot QOL enako pomembni, pri 27% je bila pomembnejša QOL in pri 18% trajanje življenja. Bolniki, ki jim je bila pomembnejša QOL, so opisovali manj stresa zaradi raka, bili so starejši, pogosteje moškega spola in z višjo izobrazbo (Tabela 3) (43).

Tabela 3. Izbira bolnikov z različnimi raki med kakovostjo in trajanjem njihovega življenja



V drugi raziskavi so se v tej skupini znašli starejši bolniki brez otrok (44). Bolniki, ki jim je bilo pomembnejše trajanje življenja, so si želeli bolj vzpodbudno in manj negativistično komunikacijo s svojim onkologom, bili so mlajši, z družino in v dobrem stanju zmogljivosti. (43,44). Izčrpen pogovor med onkologom in bolnikom o vplivu zdravljenja na HRQOL je torej ključnega pomena, saj lahko bolnikova izbira med kakovostjo in dolžino življenja odločilno vpliva na izbiro zdravljenja. Tako na primer so bolniki, ki jim je pomembnejša dolžina preživetja, pogosteje zdravljeni s kemoterapijo, kot da bi bili le spremljani (44).

HRQOL več let po zdravljenju

Več raziskav je preučevalo kakovost življenja bolnikov tudi več let po zdravljenju raka. Večina mlajših odraslih bolnikov, ki so preboleli raka v otroštvu, je ocenila svojo HRQOL kot dobro. Slabše so jo ocenile ženske, nezaposleni, tisti s težjimi zdravstvenimi problem in negativno samopodobo (45). Dejavniki, povezani s psihološko stisko, so bili starost manj kot 65 let, samski stan, nižja stopnja izobrazbe, odsotnost zdravstvenega zavarovanja, pridružene bolezni ali težave pri opravljanju vsakodnevnih dejavnosti. Med bolniki, ki so preživeli 5-10 let po zdravljenju raka dojke, prostate, debelega črevesa in danke ter limfomov so starejši starostni skupin navajali boljše HRQOL ($p=0.004$) in mentalno zdravje ($P<0.001$), vendar slabšo telesno zmogljivost ($p=0.04$) (46). Slednja je bila slabša pri tistih z nizkimi osebnimi dohodki ($p=0.02$) in pridruženimi boleznimi ($p=0.003$). Med bolniki, ki so v mladosti preboleli raka, je bilo v primerjavi z zdravo populacijo manj poročenih in z družino.

Motnje seksualne funkcije, ki so po zdravljenju raka pogoste, so velikokrat podcenjene. Fizične spremembe in spremenjena raven nekaterih hormonov, ki je posledica okvare gonad po zdravljenju, vodi v negativno samopodobo, malodušje, znižuje željo po spolnih odnosih in oz. libido. Te spremembe so še posebno izrazite pri mlajših bolnicah po zdravljenju raka dojke ali ginekoloških tumorjev (47). Bolnice, ki so prebolele enega izmed ginekoloških rakov, so bolj depresivne kot bolnice z rakom dojk (48).

Zaključek

Bolnikova samoocena poteka in izida bolezni, vključujoč HRQOL, je postala sestavni del vrednotenja učinkovitosti zdravljenja raka. V ta namen imamo na voljo več uveljavljenih vprašalnikov, s katerimi je bila ocenjena QOL več desetisoč bolnikov z različnimi raki. Z HRQOL je eden natančnejših napovednih dejavnikov preživetja oz. bolj natančen kot so nekateri drugi klinični parametri, npr. stanje zmogljivosti.

Literatura

1. Bry F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *The Lancet Oncol* 2012;13:790-801.
2. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, et al. Survival in eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO-CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007;8:773-83
3. Bloom JR, Petersen DM, Kang SH. Multi-dimensional quality of life among long-term (5+ years) adult cancer survivors. *Psychooncology* 2007;16:691-706
4. World Health Organization. The constitution of the World health Organisation. WHO Chronicle. Geneva, Switzerland. 1947; p. 47.
5. Dajczman E, Kasymjanova G, Kreisman H, Swinton N, Pepe C, Small D. Should patient-rated performance status affect treatment decisions in advanced lung cancer? *J Thorac Oncol* 2008;3:1133-6.
6. Greimel ER, Bjelic-Radicic V, Pfisterer J, Hilpert F, Daghofer F, Pujade-Lauraine E, et al. Toxicity and quality of life outcomes in ovarian cancer patients participating in randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2011;19:1421-7
7. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ FA, et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85: 365-76.
8. Sprangers MA. Disregarding clinical trial-based patient-reported outcomes is unwarranted: Five advances to substantiate the scientific stringency of quality-of-life measurement. *Acta Oncol* 2010;49:155-63.
9. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labelling Claims*, Washington, DC: US Department of Health and Human Services/Food and Drug Administration. 2009
10. European Medicines Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures. In *The Evaluation of Medicinal Products*, Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/139391/2004. London: European Medicines Agency, Committee For Medicinal Products For Human Use.
11. King PM., Blazeby JM, Ewings P, Franks PJ, Longman RJ, Kendrick AH, et al. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme. *Br J Surg* 2006;93:300-8.
12. King PM, Blazeby JM, Ewings P, Longman RJ, Kipling RM, Franks PJ, et al. The influence of an enhanced recovery programme on clinical outcomes, costs and quality of life after surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2006;8:506-513.
13. Velenik V, Oblak I, Anderlueh F. Quality of life in patients after combined modality treatment of rectal cancer: Report of a prospective phase II study. *Radiol Oncol* 2008; 42:207-14.
14. Ganz PA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Desmond KA. Impact of different adjuvant therapy strategies on quality of life in breast cancer survivors. *Recent Results Cancer Res* 1998;152: 396-411.

15. Thornton LM, Carson III WE, Shapiro CL, Farrar WB, Andersen BL. Delayed emotional recovery after taxane-based chemotherapy. *Cancer* 2008;113:638–47.
16. Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, Krupnick JL, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: first results from the moving beyond cancer randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:376–87.
17. Kornblith AB, Herndon 2nd, JE, Weiss RB, Zhang C, Zuckerman EL, Rosenberg S, et al. Long-term adjustment of survivors of early-stage breast carcinoma, 20 years after adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003;98: 679–89.
18. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2005;16:579–84.
19. Ackland SP, Jones M, Tu D, Simes J, Yuen J, Sargeant AM, et al. A meta-analysis of two randomised trials of early chemotherapy in asymptomatic metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005;93:1236–43
20. Rivera F, García-Castaño A, Vega N, Vega-Villegas ME, Gutiérrez-Sanz L. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9: 1421–8.
21. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;987–96
22. Taphoorn M.J, Stupp R, Coens C, Osoba D, Kortmann R, van den Bent MJ, et al. Health-related quality of life in patients with glioblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:937–44.
23. Temel JS, Greer J., Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733–42.
24. Foley, E., Baillie, A., Huxter, M., Price, M. and Sinclair, E. (2010) Mindfulness-based cognitive therapy for individuals whose lives have been affected by cancer: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2010;78:72–9.
25. Vadiraja, H.S., Rao, M.R., Nagarathna, R., Nagendra, H.R., Rekha, M., Vanitha, N, et al. Effects of yoga program on quality of life and affect in early breast cancer patients undergoing adjuvant radiotherapy: a randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2009;17:274–80.
26. Wolin KY, Ruiz JR, Tuchman H. and Lucia A. Exercise in adult and pediatric hematological cancer survivors: an intervention review. *Leukemia* 2010;24:1113–30
27. de Souza Fêde AB, Bensi CG, Trufelli DC, de Oliveira Campos MP, Pecoroni PG, Ranzatti RP, et al. Multivitamins do not improve radiation therapy-related fatigue: results of a double-blind randomized crossover trial. *Am J Clin Oncol* 2007;30:432–6.
28. O'Shaughnessy JA, Vukelja SJ, Holmes FA, Savin M, Jones M, Royall D, et al. Feasibility of quantifying the effects of epoetin alfa therapy on cognitive function in women with breast cancer undergoing adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer* 2005;5:439–46
29. Fan HG, Park A, Xu W, Yi QL, Braganza S, Chang J, et al. The influence of erythropoietin on cognitive function in women following chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology* 2009;18:156–61.
30. Velikova G, Keding A, Harley C, Cocks K, Booth L, Smith AB, et al. Patients report improvements in continuity of care when quality of life assessments are used routinely in oncology practice: secondary outcomes of a randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2010;46:2381–8.
31. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2004;22:714–24.
32. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A and Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:1355–1363.
33. Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 102
34. Efficace F, Biganzoli L, Piccart M, Coens C, Van Steen K, Cufer T, et al. Baseline health-related quality-of-life data as prognostic factors in a phase III multicentre study of women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;40:1021–30.
35. Efficace F, Bottomley A, Coens C, Van Steen K, Conroy T, Schöffski P, et al. Does a patient's self-reported health-related quality of life predict survival beyond key biomedical data in advanced colorectal cancer? *Eur J Cancer* 2006;42:42–9.
36. Efficace F, Bottomley A, Smit EF, Lianes P, Legrand C, Debruyne C, et al. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Ann Oncol* 2006;17:1698–704.
37. Sarenmalm E, Odén A, Ohlén J, Gaston-Johansson F, Holmberg SB. Changes in health-related quality of life may predict recurrent breast cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2009;13:323–9.
38. Siddiqi A, Given CW, Given B and Sikorskii A. Quality of life among patients with primary, metastatic and recurrent cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2009;18: 84–96.
39. Montazeri A, Hole DJ, Milroy R, McEwen J, Gillis CR. Quality of life in lung cancer patients: does socioeconomic status matter? *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:19
40. Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:466–75
41. Jenkins V, Fallowfield L, Saul J. Information needs of patients with cancer: results from a large study in UK cancer centres. *Br J Cancer* 2001; 84: 48–51.
42. Husson O, Mols F, van der Poll-Franse LV. The relation between information provision and health-related quality of life, anxiety and depression among cancer survivors: a systematic review. *Ann Oncol* 2011;22:761–72
43. Meropol NJ, Egleston BL, Buzaglo JS, Benson AB, Cegala DJ, Diefenbach MA, et al. Cancer Patient Preferences for Quality and Length of Life. *Cancer* 2008;15:113: 3459–66
44. Koedoot CG, de Haan RJ, Stiggelbout AM, Stalmeier PF, de Graeff A, Bakker PJ, et al. Palliative chemotherapy or best supportive care? A prospective study explaining patients' treatment preference and choice; *Br J Cancer* 2003; 89:2219–26.
45. Langeveld NE, Stam H, Grootenhuys MA, Last BF. Quality of life in young adult survivors of childhood cancer. *Support Care Cancer* 2002;10:579–600.
46. Zebrack BJ, Yi J, Petersen L, Ganz PA. The impact of cancer and quality of life for long-term survivors. *Psychooncology* 2008;17:891–900.
47. Thewes B, Meiser B, Taylor A, Phillips KA, Pendlebury S, Capp A, et al. Fertility- and meno-pause-related information needs of younger women with a diagnosis of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5155–65.
48. Parker PA, Baile WF, De Moor C, Cohen L. Psychosocial and demographic predictors of quality of life in a large sample of cancer patients. *Psycho-Oncology* 2003;12:183–93.