

Hoofdstuk 1 geeft achtergrondinformatie over hoofd-hals kanker en kwaliteit van leven (KvL) voor, tijdens en na kanker, met een specifieke focus op lichamelijke activiteit. Hoofd-hals kanker bevat tumoren van de bovenste lucht- of voedselweg. Wereldwijd behoort hoofd-hals kanker tot de 6e meest voorkomende vorm van kanker met meer dan 700.000 nieuwe patiënten in 2018. Het overlevingspercentage na 5 jaar is rond de 65%. De behandeling van hoofd-hals kanker omvat in de regel, chirurgie, radiotherapie, chemotherapie of een combinatie van deze behandelmodaliteiten. Als gevolg van de diagnose en behandeling van hoofd-hals kanker worden patiënten geconfronteerd met de fysieke en psychosociale gevolgen ervan. Meer patiënten zullen hiermee om moeten gaan, gezien te toenemende incidentie en overlevingskansen. De algehele en mentale gezondheid verminderen als gevolg van de fysieke en psychosociale problemen die patiënten met hoofd-hals kanker ervaren. Daarbij worden de patiënten met specifieke klachten geconfronteerd, zoals orale dysfunctie, slik- en stemproblemen. Dit heeft een aanzienlijk effect op de KvL voor deze patiëntengroep. Tevens is het beloop van KvL slechter voor patiënten die binnen de eerste 2 jaar na behandeling overlijden. Daarnaast heeft eerder onderzoek aangewezen dat er een significante associatie is tussen KvL en overleven, onafhankelijk van bekende demografische, leefstijl-gerelateerde en klinische factoren.

Het bevorderen van een gezonde leefstijl bij patiënten die leven met of na de diagnose kanker is van groot belang. Hierbij komen adviezen rondom roken, alcohol gebruik en voeding aan bod. Echter, het lijkt erop dat het advies om lichamelijk actief te blijven relatief minder bekend is bij zorgverleners. Daarnaast is het zo dat de kennis rondom lichamelijke activiteit bij patiënten met hoofd-hals kanker relatief achter blijft, met name in vergelijking met de aanwezige kennis rondom hoofd-hals kanker specifieke symptomen van KvL.

Er zijn nog enkele belangrijke vraagstukken onbeantwoord gebleven. Twee specifieke kennishiaten komen in dit proefschrift aan bod. Zo is het nog onvoldoende duidelijk welke domeinen van KvL specifiek samenhangen met overleving, welke momenten in het ziektebeloop het meest van belang zijn en of absolute waarden of juist verandering in KvL geassocieerd zijn met overleven. Tevens is er meer kennis nodig rond KvL bij patiënten die de behandeling van kanker hebben afgerond. De rol van lichamelijke activiteit in de nazorg van patiënten met hoofd-hals kanker is onbekend. Om deze redenen heeft dit proefschrift als doel de associatie tussen KvL en overleving nader te onderzoeken bij patiënten met hoofd-hals kanker en om lichamelijke activiteit en de relatie met KvL te onderzoeken bij patiënten die leven na hoofd-hals kanker.

Hoofdstuk 2 beschrijft een literatuuronderzoek over KvL bij patiënten met hoofd-hals kanker. In dit onderzoek komt naar voren dat KvL een belangrijk onderdeel is van klinische studies. Daarnaast lijkt KvL een onafhankelijke voorspeller te zijn voor

overleven, maar dit verband wordt beïnvloed door verscheidene kanker gerelateerde, persoonlijke, biologische, fysieke, leefstijl-gerelateerde en sociale factoren. We weten nog weinig over het beloop van KvL, met name wanneer er rekening wordt gehouden met de eerder genoemde factoren. Het managen van (hoofd-hals specifieke) symptomen en de psychosociale zorg hebben mogelijk een positief effect op KvL bij patiënten met hoofd-hals kanker. Echter om dit te kunnen bewijzen zijn meer gerandomiseerde klinische trials nodig. De studies die tot nu toe zijn gedaan naar KvL bij hoofd-hals kanker bevatten vaak beperkingen. Zo hadden ze meestal een cross-sectioneel ontwerp. Daarnaast was er een grote variatie in de meetinstrumenten waarmee KvL gemeten was, waardoor resultaten lastig met elkaar kunnen worden vergeleken. Bovendien is kennis van KvL bij naasten beperkt. Beter inzicht in het beloop van KvL over de tijd vanaf het moment van diagnose bij zowel patiënten als hun naasten is nodig. Ook is meer kennis nodig omtrent symptoombestrijding en psychosociale zorg, met name in de context van toenemende overlevingskansen en in het kader van de toegenomen aandacht omtrent het leven met en na kanker.

Hoofdstuk 3 beschrijft een systematisch literatuuronderzoek naar de relatie tussen KvL en overleven. Een systematische zoekopdracht werd uitgevoerd in vier elektronische bibliografische databases. Prospectieve observationele studies gepubliceerd tot januari 2014, met gegevens over KvL, overleven en de relatie tussen KvL en overleven bij patiënten met hoofd-hals kanker werden geïnccludeerd. De kwaliteit van de studies werd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar beoordeeld. Daarnaast werd een 'best evidence synthesis' toegepast om conclusies te kunnen trekken. In totaal werden 19 studies geïnccludeerd. Twaalf studies includeerde alle domeinen van KvL en 7 studies beschreven alleen specifieke domeinen. De gemiddelde beoordeling van de kwaliteit was $72 \pm 17\%$ (schaal 0-100) en 58% van de studies waren van hoge kwaliteit. Er werd een sterk bewijs gevonden voor een positieve associatie tussen fysiek functioneren voorafgaand aan de behandeling en overleving. Tevens vonden we sterk bewijs voor een positieve associatie tussen verandering in de algemene KvL, van voor de behandeling tot 6 maanden na de behandeling, en overleving. Door inconsistente bevindingen was er onvoldoende bewijs voor een associatie tussen andere KvL domeinen (zoals rol functioneren, emotioneel functioneren, cognitief functioneren, sociaal functioneren en mentaal welbevinden) en overleving. In de toekomst zijn kwalitatief goede longitudinale studies nodig om de complexe associaties tussen KvL en overleving verder te ontrafelen.

In hoofdstuk 4 werd de associatie tussen KvL en overleving onderzocht in een prospectieve cohort van patiënten met hoofd-hals kanker. Van januari 1999 tot oktober 2009 zijn 948 nieuw gediagnosticeerde patiënten met hoofd-hals kanker (mondholte,

orofarynx, hypofarynx en larynx) geïnccludeerd, die in opzet curatief behandeld werden middels primaire of adjuvante (chemo)radiotherapie. Tevens hadden deze patiënten de vragenlijst EORTC-QLQ-C30, voorafgaand aan de behandeling, 6 weken, 6 maanden en een jaar na afloop van de behandeling ingevuld om inzicht te krijgen in de KvL. Middels multivariabele Cox regressie analyse werd het verband tussen KvL voor de behandeling, KvL na de behandeling of verandering in KvL enerzijds en overleving anderzijds onderzocht waarin werd gecorrigeerd voor relevante demografische, leefstijl-gerelateerde en klinische variabelen. Hier kwam uit naar voren dat KvL op elk gemeten moment significant geassocieerd was met overleven, met uitzondering van de subschaal algemene KvL gemeten op 6 weken na afronden van de behandeling. Verandering in KvL gemeten van 6 weken na de behandeling ten opzichte van voor de behandeling was niet voorspellend voor overleving. Verandering in fysiek functioneren en emotioneel functioneren van voor de behandeling tot 6 maanden na de behandeling was wel significant geassocieerd met overleving. Evenals verandering in algemene KvL, fysiek functioneren, emotioneel functioneren en sociaal functioneren van voor de behandeling tot 1 jaar na de behandeling.

Hoofdstuk 5 beschrijft een cross-sectionele studie waarin het lichamelijke activiteiten niveau en de relatie met KvL werd onderzocht bij 116 patiënten die zijn behandeld voor hoofd-hals kanker. Lichamelijke activiteit werd gemeten met de 'Physical-Activity-Scale-for-the-Elderly (PASE) vragenlijst en KvL met de EORTC-QLQ-C30 en EORTC-HN35. Associaties werden bestudeerd middels univariabele en multivariabele regressie analyse. De mediane PASE score was 100.3 (interkwartielafstand 65.1;170.8) waarvan 54% bestond uit huishoudelijke activiteiten, 34% activiteiten in vrije tijd en 12% werk gerelateerde activiteiten. Jongere patiënten waren significant actiever dan oudere patiënten. Patiënten die lichamenlijk actiever waren hadden een significant hogere algemene KvL. De verbanden van fysiek functioneren, rol functioneren, sociaal functioneren, vermoeidheid en pijn waren in dezelfde richting maar niet statistisch significant.

Om de complexe associaties tussen kanker gerelateerde, persoonlijke, genetische, biologische, psychosociale, fysieke, leefstijl-gerelateerde en sociale factoren met overleving te ontrafelen bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met hoofd-hals kanker is een prospectieve omvangrijke cohort studie noodzakelijk. Hoofdstuk 6 geeft de resultaten weer van de haalbaarheid van een dergelijke omvangrijke meting waarin al deze factoren worden onderzocht. Hierbij werden nieuw gediagnosticeerde patiënten met hoofd-hals kanker gevraagd deel te nemen. De basismeting bestond uit vragenlijsten (635 items), een thuismeting (interview, fysieke testen, verzameling van bloed en speeksel) en verzameling van tumorweefsel. Representativiteit werd

bepaald door vergelijking van sociaal-demografische en klinische gegevens en scores op angst, depressie en KvL tussen deelnemers en niet-deelnemers met een Mann-Whitney U test of een Chi-kwadraat toets. Na afloop werd de haalbaarheid van de basismeting geëvalueerd middels een korte studie specifieke vragenlijst. Gedurende de inclusieperiode (4 maanden) participeerden 15 van de 26 (60%) patiënten. Vrouwen participeerden minder vaak, 13% in de deelnemende groep tegenover 63% in de niet deelnemende groep ($p=0.008$). Andere patiëntkenmerken verschilden niet tussen de deelnemers en niet-deelnemers. Meer dan 95% van de items in de vragenlijsten werd ingevuld. Het aantal vragen, de tijdsinvestering en de intimiteit van de basismeting waren volgens de deelnemers haalbaar en de fysieke en psychische belasting werd beoordeeld als gering.

De belangrijkste bevindingen van dit proefschrift worden bediscussieerd in Hoofdstuk 7, waarin ook ingegaan wordt op de methodologische overwegingen, de implicaties voor de klinische praktijken de aanbevelingen voor toekomstig onderzoek. Er wordt geconcludeerd dat KvL een belangrijke uitkomstmaat is in de zorg voor patiënten met hoofd-hals kanker. Twee belangrijke kennishiaten zijn in dit proefschrift aan de orde gekomen. Ten eerste was het onvoldoende duidelijk welke KvL domeinen geassocieerd zijn met overleving, welke momenten in het ziektebeloop het meest van belang zijn en of absolute waarden of juist verandering in KvL geassocieerd zijn met overleving. Resultaten van de studies in dit proefschrift laten zien dat fysiek functioneren voorafgaand aan de behandeling, alsook de veranderingen in fysiek functioneren en emotioneel functioneren van voor de behandeling tot 6 maanden na de behandeling sterk geassocieerd zijn met overleving. Ten tweede was de kennis omtrent KvL van lange termijn overlevenden van hoofd-hals kanker en de rol die lichamelijke activiteit daarin heeft onbekend. Patiënten die de behandeling van hoofd-hals kanker hebben afgerond zijn lichamelijk inactief (met name de ouderen), wat geassocieerd is met een lagere KvL. De studies in proefschrift dragen bij aan bevorderen van interdisciplinair onderzoek omtrent KvL bij hoofd-hals kanker. De kennis omtrent patiënten met hoofd-hals kanker die leven met en na de diagnose kanker zal bijdragen aan multidisciplinaire zorg waarbij de patiënt centraal staat.