

# Streszczenie

Rak trzonu macicy jest czwartym co do częstości nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce, najczęstszym spośród nowotworów narządów płciowych. Liczba nowych zachorowań na ten nowotwór wciąż rośnie. Obecnie rak trzonu macicy jest odpowiedzialny za 7,3% wszystkich przypadków nowotworów złośliwych u kobiet, a do ponad 90% zachorowań dochodzi po 50 roku życia. Na podstawie kryteriów klinicznych i histologicznych wyróżnia się dwa główne typy raka endometrium różniące się etiologią: typ I – rak endometrioidalny oraz typ II – rak nie-endometrioidalny. Typ drugi - nie-endometrioidalny rak trzonu macicy jest rozpoznawany u 10-20% chorych. Rozwija się najczęściej na podłożu zaniku endometrium i nie jest zależny od estrogenów. Typ pierwszy – rak endometrioidalny trzonu macicy jest ściśle zależny od estrogenów i związany z rozrostem błony śluzowej macicy. Rak endometrioidalny trzonu macicy występuje najczęściej u kobiet otyłych, z cukrzycą, w wieku około- i pomenopauzalnym. W większości przypadków rak trzonu macicy jest rozpoznawany w stadium operacyjnym.

Oprócz stopnia zaawansowania, do podstawowych czynników decydujących o wynikach leczenia chorych na raka trzonu macicy zalicza się typ histologiczny i zróżnicowanie komórkowe raka, stan ogólny, obecność chorób towarzyszących oraz wiek chorych. Wskazania do leczenia uzupełniającego po zabiegu operacyjnym ustala się na podstawie ostatecznego wyniku badania histopatologicznego. U pacjentek z rakiem endometrium typu I w stopniach I B i II leczeniem tym jest radioterapia.

Jakość życia jest to subiektywna ocena wpływu czynników takich jak obecność choroby oraz stosowane leczenie na różne aspekty funkcjonowania pacjenta w wymiarze fizycznym, psychicznym oraz społecznym. Na jakość życia składa się zarówno stan ogólny pacjenta, jego

wydolność fizyczna i psychiczna, aspekty społeczne jak zamożność, religijność, stan cywilny, objawy choroby oraz powikłania powodowane przez leczenie. Badanie i porównywanie jakości życia jest możliwe dzięki zwalidowanym i wystandaryzowanym kwestionariuszom oceny jakości życia. Powszechnie używanym uzupełnieniem kwestionariuszy jakości życia są psychologiczne skale oceniające nasilenie stresu, lęku i depresji.

Cele pracy stanowiły:

1. Ocena jakości życia i jej zmian w trakcie uzupełniającej radioterapii u chorych po zabiegu operacyjnym z powodu raka trzonu macicy typu I.
2. Porównanie jakości życia pacjentek w grupie badanej hospitalizowanych i leczonych ambulatoryjnie oraz w zależności od wybranych parametrów klinicznych.
3. Ocena zależności pomiędzy wynikami w wybranych skalach jakości życia pacjentek, a dawkami promieniowania pochłoniętego w narządach krytycznych.
4. Analiza poziomu stresu, lęku i nasilenia depresji w grupie badanej z uwzględnieniem etapu leczenia i wybranych parametrów klinicznych.
5. Ocena zależności pomiędzy odczuwalnym stresem, nasileniem lęku i depresji i wartościami skal funkcjonalnych jakości życia w grupie pacjentek objętych badaniem.

Grupę badaną stanowiło 60 chorych na raka endometrioidalnego trzonu macicy w stopniach I–II wg FIGO, po zabiegu operacyjnym usunięcia macicy z przydatkami, zakwalifikowanych do uzupełniającej radioterapii w Wojewódzkim Wielospecjalistycznym Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi w latach 2019-2021.

U wszystkich chorych radioterapia została zaplanowana na obszar łoży po macicy z przydatkami i regionalne węzły chłonne do dawki 44 Gy frakcjonowanej po 2 Gy (22 frakcje), jedna frakcja dziennie przez 5 dni w tygodniu z dwoma dniami przerwy (sobota, niedziela). W

trakcie teloradioterapii u każdej z pacjentek stosowano brachyterapię HDR na szczyt pochwy w postaci 3 frakcji w odstępach tygodniowych w dawkach frakcyjnych 6 lub 7,5 Gy. Uzyskano pisemną zgodę od wszystkich pacjentek na udział w badaniu.

W dniu rozpoczęcia radioterapii pacjentki wypełniały po raz pierwszy ankiety (kwestionariusz EORTC QLQ C-30 oraz EN-24, skalę odczuwalnego stresu - PSS-10, skalę poziomu lęku i depresji – HADS). Pacjentki wypełniały jeszcze ankiety między 7-10 frakcją EBRT (II punkt czasowy), 14-17 frakcją (III punkt czasowy) i na końcu radioterapii (czwarty punkt czasowy). Ostatnia włączona do badania pacjentka zakończyła radioterapię 29.02.2021 r. Ta data stanowiła punkt końcowy badania. Dane kliniczne oraz informacje z kwestionariuszy opracowano statystycznie. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi nr RNN/98/19/KE.

W całej grupie badanej wykazano istotne różnice w skalach kwestionariusza EORTC QLQ C-30: pogorszenie wyniku w skali ogólnego stanu zdrowia i jakości życia ( $p < 0.001$ ) oraz pełnienia ról społecznych ( $p = 0.028$ ). Ponadto zaobserwowano nasilenie objawów w skalach zmęczenia ( $p = 0.003$ ), bólu ( $p = 0.001$ ), nasilenia zaparć ( $p < 0.001$ ) i nasilenia biegunek ( $p < 0.001$ ). Towarzyszył im wzrost wartości w skalach kwestionariusza EORTC EN-24 objawów urologicznych ( $p < 0.001$ ), objawów gastroenterologicznych ( $p < 0.001$ ) oraz bólu pleców i miednicy ( $p = 0.003$ ).

Porównano zmiany w jakości życia pacjentek leczonych ambulatoryjnie oraz hospitalizowanych. Jedyne różnice wystąpiła w skali utraty apetytu. Większą utratę apetytu odnotowałem w grupie hospitalizowanej ( $p = 0.037$ ). Nie wykazano innych różnic w skalach funkcjonalnych i w skalach objawów kwestionariusza EORTC QLQ C – 30 i kwestionariusza EN-24.

Poddano ocenie wpływ wybranych parametrów: wieku, BMI, występowania cukrzycy oraz wykonania lub braku limfadenektomii miednicznej na jakość życia pacjentek w grupie badanej. W skalach funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ C – 30 wykazano różnice w zależności od wieku pacjentek w skali funkcjonowania emocjonalnego ( $p=0.012$ ). Stwierdzono także różnice w czasie między grupami w zależności od BMI pacjentek w skali funkcjonowania społecznego ( $p=0.007$ ). Występowanie cukrzycy wiązało się z większym nasileniem bólu ( $p=0.041$ ) oraz nudności i wymiotów ( $p=0.012$ ) w trakcie leczenia. Podobnie, wykonanie limfadenektomii miednicznej było związane ze wyższymi wartościami w skali nudności i wymiotów w porównaniu do pacjentek bez tej procedury ( $p=0.047$ ). Jedynym czynnikiem z istotnym wpływem na skale kwestionariusza EN-24 było wykonanie limfadenektomii miednicznej, związane z mniejszymi wartościami w skali zmiany smaku ( $p=0.002$ ).

W projekcie zastosowano kwestionariusz szpitalnej skali nasilenia lęku i depresji – HADS oraz kwestionariusz odczuwania stresu – PSS 10. W przebiegu leczenia w żadnej z tych skal nie stwierdzono istotnych zmian dla całej grupy. Podobnie, porównując grupę hospitalizowaną i leczoną ambulatoryjnie, nie wykazano różnic w zastosowanych skalach psychologicznych.

Wykazano dodatnią korelację wyników w kwestionariuszu PSS-10 z wynikami w skalach HADS-A, HADS-D, HADS-R, zarówno na początku ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ , respectively) jak i na końcu leczenia ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ , respectively). Wystąpiła ujemna korelacja wyników kwestionariusza PSS-10 z wynikami we wszystkich analizowanych skalach funkcjonalnych i w skali QoL kwestionariusza EORTC QLQ C-30 na końcu leczenia oraz ze wszystkimi spośród tych skal za wyjątkiem skali pamięci i koncentracji na początku leczenia. Również w analizie zależności pomiędzy wynikami w skalach HADS, a wynikami w

skalach funkcjonalnych i w skali QoL kwestionariusza EORTC QLQ C-30 wykazano wystąpienie licznych ujemnych korelacji.

Przeprowadzona analiza wykazała dodatnią korelację pomiędzy wynikami w skali nasilenia biegunek, a parametrem V50 jelit ( $p < 0.001$ ) oraz pochłoniętą dawką średnią promieniowania w jelitach ( $p = 0.002$ ). Ponadto wystąpiła dodatnia korelacja pomiędzy parametrem V50 jelit, a nasileniem objawów gastroenterologicznych ( $p = 0.046$ ). Nie wykazano jednak istotnych zależności pomiędzy parametrami dozymetrycznymi w pęcherzu moczowym, a nasileniem objawów urologicznych.

Z przeprowadzonych badań wyciągnięto następujące wnioski:

1. Uzupełniającej radioterapii u chorych na raka endometrioidalnego trzonu macicy po radykalnym zabiegu operacyjnym towarzyszyło obniżenie jakości życia pacjentek, związane głównie z narastaniem objawów ze strony przewodu pokarmowego i układu moczowego.
2. Za wyjątkiem różnic w skali utraty apetytu, pomiędzy napromienianymi ambulatoryjnie i w warunkach szpitalnych chorymi na raka trzonu macicy nie wystąpiły różnice w wynikach skal kwestionariuszy jakości życia.
3. W trakcie radioterapii u chorych na raka trzonu macicy nasilenie biegunek dodatnio korelowało z parametrem V50 i z pochłoniętą dawką średnią promieniowania w jelitach, a nasilenie objawów gastroenterologicznych korelowało jedynie z parametrem V50.
4. Nie zaobserwowano zmian wyników w skalach nasilenia lęku i depresji oraz poziomu stresu podczas radioterapii u chorych na raka endometrium typu I po radykalnym zabiegu operacyjnym.
5. W trakcie napromieniania pacjentek z powodu raka trzonu macicy wyniki w szpitalnej skali nasilenia lęku i depresji – HADS oraz w kwestionariuszu odczuwania stresu – PSS

10 silnie dodatnio ze sobą korelowały, jednocześnie ujemnie korelując z wynikami w skalach funkcjonalnych kwestionariuszy EORTC jakości życia.

# Summary

Endometrial cancer is the fourth most common cancer in women in Poland and the most common of all gynecological cancers. Number of new cases is increasing constantly, and nowadays endometrial cancer causes 7.3 % of all cancer in women. More than 90 % of cases is diagnosed at the age above fifty. Based on the clinical and histological criteria, two main types of endometrial cancer were established: type I – endometrioid endometrial cancer and type II – non-endometrioid endometrial cancer. Non-endometrioid endometrial cancer is diagnosed in 10-20 % of patients, being related to endometrial atrophy and is not estrogen dependent. Endometrioid endometrial cancer is strictly related to estrogens and endometrial hyperplasia. Endometrioid endometrial cancer is frequently diagnosed in obese patients, with diabetes mellitus, in postmenopausal age. In majority of cases invasive endometrial cancer is diagnosed at the early stage, when surgery is treatment of choice.

Apart from stage of the disease, basic prognostic factors determining treatment outcomes are histologic type and grading of cancer, patient's general condition, comorbidities, and age of patients. Postsurgical adjuvant treatment of choice in endometrioid endometrial cancer patients remain radiotherapy.

Quality of life is the term of subjective assessment of influence of the factors as disease and given treatment, on wide spectrum of patients physical, psychological and social functioning. All aspects as the general condition, physical efficiency, psychological condition, wealth as well as marital status and religion are combined in the term of quality of life. Research on quality of life is able due to validated and standardized questionnaires. Commonly used in practice supplement to questionnaires of quality of life, are psychological scales, assessing magnitude of stress, anxiety and depression.

The aims of the study were:

1. The assessment of quality of life and its changes during adjuvant radiotherapy after surgery, in patients with type I endometrial cancer.
2. The comparison of quality of life in patients being hospitalized and being irradiated ambulatory, as well as comparison based on other selected clinical parameters.
3. The assessment of the relationship between results in chosen scales of quality of life in the study group and doses of ionizing radiation absorbed in organs at risk.
4. The analysis of stress, anxiety and depression levels in the study group in relation to phase of treatment and chosen clinical parameters.
5. The assessment of relationship between level of stress, anxiety and depression and functional scales in quality of life questionnaires.

The study included 60 patients with diagnosed with endometrioid endometrial cancer, stage FIGO I-II, after total abdominal hysterectomy, qualified for adjuvant radiotherapy in Copernicus Memorial Hospital, Regional Oncology Center of Lodz between 2019-2021. During the qualifying visit, the first part of the research survey was completed, assessing the patient's medical history, general condition and results of additional research.

Each patient had planned EBRT to uterus bed after surgery, with locoregional lymph nodes, up to dose of 44 Gy in 22 fractions of 2 Gy, one fraction, 5 days per week, with 2 days of break (Saturday, Sunday). During EBRT, vaginal 3 BRT applications were performed, with the dose of 6 Gy or 7.5 Gy per fraction. Written consent of each patient was collected. At the onset of treatment patients completed first questionnaires (EORTC QLQ C-30, EN-24, PSS-10, HADS). Further questionnaires were completed between 7 and 10 fraction of EBRT, 14-17 fraction and at the end of treatment (Four time points of questionnaires). Last enrolled patient completed treatment 29.02.2021, and this is date of end-point of this study. Collected parameters were elaborated statistically. The research was approved by the Bioethics Committee at the Medical University in Lodz No. RNN/98/19/KE.



In the whole study group, analysis showed significant changes in scales of questionnaire EORTC QLQ C-30: worsening of scale of overall health state and quality of life ( $p < 0.001$ ) and scale of role functioning ( $p = 0.028$ ). What is more there was significant increase in scales of symptoms: scale of fatigue ( $p = 0.003$ ), pain ( $p = 0.001$ ), diarrhea ( $p < 0.001$ ), constipations ( $p < 0.001$ ). There was also increase symptoms scales of questionnaires EN-24: urological symptoms ( $p < 0.001$ ), gastroenterological symptoms ( $p < 0.001$ ) and in scale of pain in back and pelvis ( $p = 0.003$ ).

Comparison of quality of life between hospitalized and irradiated ambulatory patients was performed. The only significant difference occurred in the scale of appetite loss, which was higher in hospitalized group ( $p = 0.037$ ). Furthermore, analysis of influence of such aspects as age, BMI, diabetes and performed lymphadenectomy, was conducted. Significant differences were observed in the EORTC QLQ C-30 questionnaire, in the scale of emotional functioning due to age ( $p = 0.012$ ), and in social functioning due to BMI ( $p = 0.007$ ). Diabetes was linked to higher increase in pain ( $p = 0.041$ ), nausea and vomiting ( $p = 0.012$ ) during treatment. Procedure of the pelvic lymphadenectomy was connected with changes in nausea and vomiting scale ( $p = 0.047$ ) and taste change scale ( $p = 0.002$ ).

In the study, both HADS and PSS scales were used. There were no significant changes for the whole study group during treatment in those scales, as well as no differences were found between hospitalized and ambulatory irradiated patients. Nevertheless, there were significant positive correlations between HADS-A, HADS-D, HADS-R and PSS – 10 at the beginning ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ , respectively) and at the end of treatment ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ , respectively). There were also significant negative correlations between all those scales and functional scales of the EORTC QLQ C-30 questionnaire.

The analysis showed significant correlation between diarrhea scale and dosimetric parameter V50 ( $p < 0.001$ ) and the mean absorbed dose in intestines ( $p = 0.002$ ). What is more,

there was also significant correlation between V50 in intestines and gastroenterological symptoms scale ( $p=0.046$ ). On the other hand, no significant correlation was found between dosimetric parameters in urinary bladder and urological symptoms scale.

The following conclusions were drawn from the conducted studies:

1. In patients with early stage type I endometrial carcinoma after total abdominal hysterectomy, adjuvant radiotherapy was connected with worsening quality of life, linked especially with increase of symptoms from gastrointestinal tract and urinary system.
2. The mode of treatment (ambulatory and hospitalization) was not related with changes in quality of life in majority of the aspects, with the only significant change in the appetite loss scale.
3. From all analyzed dosimetric parameters, V50 of intestines and the mean absorbed dose to intestines were significantly correlated with increase in the results of diarrhea scale, moreover V50 correlated with increase in the results of gastrointestinal symptoms scale.
4. During adjuvant radiotherapy in patients with endometrioid endometrial carcinoma, there were no significant changes in the scales of magnitude of anxiety, stress and depression.
5. During irradiation significant positive correlations between results in HADS and PSS-10 scales, and negative correlations of these scales with results in the EORTC QLQ C – 30 questionnaire functional scales were observed.