

## Валидация и первые результаты клинического применения модуля EORTC QLQ PRT-23 для оценки качества жизни больных лучевым ректитом

О.Э. Луцевич<sup>1</sup>, Е.С. Лытасова<sup>2</sup>, М.П. Толстык<sup>1,3</sup>, В.Г. Ширинский<sup>1,3</sup>, В.В. Варясин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра факультетской хирургии № 1 Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; Россия, 129128, Москва, ул. Будаиская, 2;

<sup>2</sup>НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «Российские железные дороги»; Россия, 129128, Москва, ул. Будаиская, 2;

<sup>3</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, 3

**Контакты:** Евгения Сергеевна Лытасова [slamp4ka@mail.ru](mailto:slamp4ka@mail.ru)

**Цель исследования** — провести языковую адаптацию и апробацию в клинической практике модуля EORTC QLQ PRT-23 — метода оценки качества жизни, разработанного нами совместно с Группой оценки качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака (European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaire group, EORTC QLQ group).

**Материалы и методы.** Выполнено инициативное исследование по языковой адаптации модуля EORTC QLQ PRT-23. Разработанный опросник апробирован в клинической практике. Критериями включения пациентов ( $n = 176$ ) в исследование послужили: успешно проведенная радикальная противоопухолевая терапия, срок давности лучевой терапии (ЛТ) на органы малого таза не менее 3 мес, клинически (0–IV стадии по шкале RTOG/EORTC (Radiation therapy oncology group — Радиологическая онкологическая группа)) и эндоскопически подтвержденные признаки развившегося лучевого ректита (0–IV стадии по М.С. Бардычеву), отсутствие рецидива основного заболевания за все время наблюдения, исполнение пациентом предложенного протокола исследования и доступность больного для наблюдения.

**Результаты.** Диапазон проведенной ЛТ у больных, включенных в протокол исследования: 61 (34,6 %) пациент — суммарная очаговая доза ЛТ не выше уровня толерантных значений для слизистой оболочки прямой кишки (от 60 до 70 Гр); у 115 (65,4 %) больных диапазон лучевой нагрузки составил от 70 до 80 Гр. От момента завершения указанного радикального лечения до включения в наше исследование прошло не менее 3 мес.

При использовании модуля QLQ PRT-23 различия между RTOG/EORTC 0 и группами RTOG/EORTC II–IV:  $p_{0-II} < 0,02$ ;  $p_{0-III} < 0,0001$ ;  $p_{0-IV} < 0,0006$ . При использовании опросников EORTC QLQ C-30 и QLQ PRT-23 в группе RTOG/EORTC III ( $n = 7$ ) и в группе RTOG/EORTC 0:  $p_{0-III} < 0,002$ .

При оценке совместно базовым опросником QLQ C-30 и разработанным модулем QLQ PRT-23, сопоставлении больных по RTOG/EORTC I, II, IV стадий с RTOG/EORTC 0 между группами не наблюдается статистически значимой разницы:  $p_{0-I} < 0,81$ ;  $p_{0-II} < 0,07$ ;  $p_{0-IV} < 0,07$  соответственно.

При использовании только модуля QLQ PRT-23 получены достоверно различные результаты между группой пациентов без хронического лучевого ректита (стадия 0) и пациентами с эндоскопическими проявлениями лучевого ректита III и IV стадий выраженности ( $p_{0-III} < 0,0006$ ;  $p_{0-IV} < 0,0004$ ). Значения опросников EORTC QLQ C-30 и QLQ PRT-23 статистически достоверно отличались у больных с эндоскопически подтвержденным лучевым ректитом от пациентов без лучевого ректита ( $p_{0-I} < 0,03$ ;  $p_{0-II} < 0,02$ ;  $p_{0-III} < 0,0016$ ;  $p_{0-IV} < 0,00009$ ).

**Выводы.** Опросник EORTC QLQ C-30, дополненный модулем QLQ PRT-23, может применяться у больных хроническим лучевым ректитом для оценки показателя качества жизни, определения интегральных значений в динамике (до, в процессе и после лечения), для информированного вовлечения больного в процесс лечения и оценки его удовлетворенности проводимой терапией. Но этот метод оценки нельзя применять для стадирования хронического лучевого ректита.

**Ключевые слова:** качество жизни, модуль EORTC QLQ PRT-23, опросник EORTC QLQ C-30, лучевые ректиты, комбинированное лечение, комплексное лечение

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-2-36-40

Validation and the first results of clinical use of an EORTC QLQ PRT-23 module to assess quality of life in patients with radiation-induced rectitis

O.E. Lutsevich<sup>1</sup>, E.S. Lytasova<sup>2</sup>, M.P. Tolstykh<sup>1,3</sup>, V.G. Shirinsky<sup>1,3</sup>, V.V. Varyasin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Faculty Surgery Department One, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 2 Budaiskaya St., Moscow, 129128, Russia;

<sup>2</sup>N.A. Semashko Central Clinical Hospital Two, ОАО "Russian Railways"; 2 Budaiskaya St., Moscow, 129128, Russia;

<sup>3</sup>City Clinical Hospital Fifty-Two; 3 Pekhotnaya St., Moscow, 123182, Russia

**Objective:** to make the language adaptation and testing of an EORTC QLQ PRT-23 module, a method to assess quality of life, which has been elaborated in conjunction with the European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaire group (EORTC QLQ group), in clinical practice.

**Subjects and methods.** An initiative study of the language adaptation of the EORTC QLQ PRT-23 module was completed. The elaborated questionnaire was tested in clinical practice. The criteria for including patients ( $n = 176$ ) in the study were successful radical antitumor therapy; at least three months' duration of small pelvic radiotherapy (RT); clinical Stage 0–IV according to the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and EORTC; and endoscopically verified signs of developed radiation-induced proctitis (Stages 0–IV after M.S. Bardychev); no recurrence of the underlying disease throughout the follow-up; patient compliance; availability of a patient to be followed.

**Results.** The range of performed RT in the patients included in the study protocol was as follows: 61 (34.6 %) patients had a total focal dose of RT, which was not higher than the tolerance values for the rectal mucosa (from 60 to 70 Gy); 115 (65.4 %) patients had a radiation dose range of 70 to 80 Gy. At least 3 months passed from the completion of the given RT to the study inclusion.

With the EORTC QLQ PRT-23 module, the differences between RTOG/EORTC 0 and RTOG/EORTC II–IV groups were as follows:  $p_{0-II} < 0.02$ ,  $p_{0-III} < 0.0001$ , and  $p_{0-IV} < 0.0006$ . When the EORTC QLQ C-30 and QLQ PRT-23 in RTOG/EORTC III group ( $n = 7$ ) and the RTOG/EORTC 0 group, this was  $p_{0-III} < 0.002$ .

Assessment of the QLQ C-30 and QLQ PRT-23 modules and comparison of patients with RTOG/EORTC Stages I, II, and IV and those with RTOG/EORTC stage 0 revealed no statistically significant group difference:  $p_{0-I} < 0.81$ ,  $p_{0-II} < 0.07$ , and  $p_{0-IV} < 0.07$ , respectively.

The use of the QLQ PRT-23 module only yielded significantly different results between the patients without chronic radiation-induced proctitis (Stage 0) and those with the endoscopic manifestations of Stages III and IV radiation-induced proctitis ( $p_{0-III} < 0.0006$ ;  $p_{0-IV} < 0.0004$ ). The values of the EORTC QLQ C-30 and QLQ PRT-23 questionnaires were statistically significantly different in the patients with endoscopically verified radiation-induced proctitis and in those without this condition ( $p_{0-I} < 0.03$ ;  $p_{0-II} < 0.02$ ;  $p_{0-III} < 0.0016$ ;  $p_{0-IV} < 0.00009$ ).

**Conclusion.** The EORTC QLQ C-30 and QLQ PRT-23 questionnaires may be used in the patients with chronic radiation-induced proctitis for assessment of the quality-of-life index, for determination of the integral values over time (before, during, and after treatment), for informed involvement of a patient during treatment, for estimation of patient satisfaction with the therapy performed. The EORTC QLQ C-30 questionnaire supplemented by the QLQ PRT-23 module is a subjective method. Our study provided support for the fact that the QLQ C-30 and QLQ PRT-23 questionnaires for staging chronic radiation-induced proctitis must be used in combination with any third questionnaire.

**Key words:** quality of life, EORTC QLQ PRT-23 module, EORTC QLQ C-30 questionnaire, radiation-induced proctitis, combined treatment, combination treatment

## Введение

Одно из ведущих мест в комбинированном и комплексном лечении больных злокачественными новообразованиями органов малого таза занимает лучевая терапия (ЛТ), при этом проведение ее неизбежно сопровождается специфическими реактивными изменениями кожи, мягких тканей, органов малого таза [1, 2]. Клинические проявления, связанные с развитием лучевого ректита/колита (тенезмы, боли в области заднего прохода, выделения слизи и/или крови из прямой кишки и т. д.), несмотря на выздоровление по основному (онкологическому) заболеванию, приводят к изменению привычного для пациента качества жизни (КЖ). Трудности в изложении жалоб, специфика необратимых поздних лучевых изменений, рецидивирующее (несмотря на проводимую терапию) течение хронического лучевого ректита/колита, — все это затрудняет своевременную диагностику и лечение [3].

Радиационный гастроэнтерит и колит (K52.0), согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, в настоящий момент рассматриваются как отдельная нозология, требующая специальной подготовки и клинического опыта врача, определенного подхода к лечению, в том числе к оценке показателя КЖ и проч. [4].

В настоящий момент модуль EORTC QLQ PRT-23 находится на IV этапе клинического международного исследования, в ходе которого планируется провести его

апробацию с участием большего количества пациентов в целях выполнения психометрического анализа и окончательной культурной адаптации модуля. Опросник EORTC QLQ C-30 [5–7], дополненный модулем QLQ PRT-23, в будущем позволит врачам-клиницистам более точно дифференцировать и конт-ролировать побочные эффекты, оценивать хронические лучевые проктиты, связанные с проведением ЛТ на органы малого таза на этапе противоопухолевого лечения [8, 9].

## Материалы и методы

На этапе валидации модуля EORTC QLQ PRT-23 в соответствии с требованиями, изложенными в 3-м издании руководства “Manual by the EORTC Quality of life Group” (2009), нами проведено инициативное исследование совместно с Группой оценки КЖ при Европейской организации исследования и лечения рака (European organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire group, руководитель проекта D. Kulić). Проведение инициативного исследования было согласовано с Межвузовским комитетом по этике (выписка из протокола № 02-13 Межвузовского комитета по этике от 21.02.2013). После обобщения полученных данных пошагового процесса перевода, пилотного исследования и обсуждения с координаторами EORTC QLQ-группы модуль EORTC QLQ PRT-23 был признан адаптированным для опроса больных острым и хро-

Таблица 1. Оценка влияния клинических проявлений лучевого ректита на КЖ пациентов

Опросник	Стадии выраженности лучевого ректита согласно шкале RTOG/EORTC (вероятность, $p_{0-x}$ )				
	0 (n = 89)	I (n = 56)	II (n = 20)	III (n = 7)	IV (n = 4)
QLQ C-30	54,9 ± 11,5 (–)	56,5 ± 8,5 (0,89)	61,8 ± 5,7 (0,19)	76,7 ± 14,0 (0,03*)	73,0 ± 22,0 (0,3)
QLQ PRT-23	34,22 ± 6,02 (–)	38,0 ± 9,0 (0,75)	43,67 ± 4,72 (0,02*)	54,6 ± 4,9 (0,0001*)	52 ± 3 (0,0006*)
QLQ C-30 + QLQ PRT-23	89,1 ± 17,46 (–)	94,5 ± 17,5 (0,81)	105,44 ± 10,32 (0,07)	131,3 ± 15,2 (0,002*)	125 ± 20 (0,07)

Примечание. Здесь и в табл. 2: \*  $p < 0,05$ .

ническим лучевым проктитом. Нами был составлен подробный отчет культурной адаптации модуля EORTC QLQ PRT-23, который был направлен координаторам EORTC QLQ-группы. В последующем по согласованию и с разрешения исследовательской группы разработанный и апробированный модуль был включен в наше исследование как метод оценки КЖ больных лучевым ректитом.

Главным критерием включения в исследование была успешно проведенная радикальная противоопухолевая терапия, приводившая к условию «выздоровление» (отсутствие рецидива основного заболевания за все время наблюдения). Также критериями отбора к участию в исследовании явились: срок давности проведенной ЛТ на органы малого таза не менее 3 мес, эндоскопически подтвержденные признаки развившегося лучевого ректита, исполнение пациентом предложенного протокола исследования и доступность больного для наблюдения.

Пациенты, находившиеся в стационаре на этапе лечения или контрольном обследовании, были проинформированы о проведении клинического исследования по анализу эффективности применения модуля EORTC QLQ PRT-23. В целях последующей валидации и интерпретации полученных данных состояние всех принявших участие в исследовании больных рассматривали с помощью Шкалы оценки поздних лучевых повреждений RTOG/EORTC (Late radiation morbidity scoring schema the Radiation therapy oncology group and European organisation for research and treatment of cancer) на основании жалоб пациентов. Для объективного выявления и стадирования позднего лучевого ректита было проведено инструментальное исследование (ректороманоскопия/фиброколоноскопия). Анкетирование выполняли с помощью только опросника EORTC QLQ C-30, характеризующего КЖ и предназначенного для онкологических больных, или сочетая его с модулем оценки проявлений лучевого ректита EORTC QLQ PRT-23.

### Результаты

В период с 2010 по 2013 г. на базе НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» в рамках комбинированного/комплексного лечения 339 пациентам была

проведена ЛТ органов малого таза. Критерию «выздоровление» соответствовали 176 пациентов, из них 49 (27,8 %) составили мужчины и 127 (72,2 %) – женщины. Медиана возраста больных – 26–81 год. Временной интервал с момента окончания ЛТ до появления признаков хронического лучевого ректита варьировал от 3 до 48 мес.

На этапе специального противоопухолевого лечения 21 (11,9 %) больному была проведена ЛТ; 113 (64,2 %) пациентов перенесли комбинированное лечение (ЛТ + оперативное вмешательство); комплексная терапия (ЛТ + оперативное вмешательство + гормонотерапия) была назначена 10 (5,68 %) больным; другому комплексному лечению (ЛТ + оперативное вмешательство + химиотерапия) подвергли 7 (3,97 %) пациентов; специальное лечение в объеме ЛТ + гормонотерапия и ЛТ + химиотерапия получили 21 (11,9 %) и 4 (2,27 %) больных соответственно. Диапазон проведенной ЛТ у больных, включенных в протокол исследования: 61 (34,6 %) пациент – суммарная очаговая доза ЛТ не выше уровня толерантных значений для слизистой оболочки прямой кишки (от 60 до 70 Гр); у 115 (65,4 %) больных – от 70 до 80 Гр. От момента завершения указанного радикального лечения до включения в наше исследование прошло не менее 3 мес.

Из 176 больных, получивших ЛТ на органы малого таза по радикальной программе, у 89 (50,57 %) пациентов показатели, на которых базируется шкала RTOG/EORTC, отсутствовали: эти пациенты были отнесены к 0 стадии выраженности клинических проявлений по RTOG/EORTC. Симптомокомплекс, характерный для I–IV стадии по шкале RTOG/EORTC, отмечен у 87 (49,43 %) пациентов. Полученные результаты были преобразованы в базу данных, статистически обработаны, проанализированы и представлены в табл. 1.

При использовании только модуля оценки КЖ QLQ PRT-23 получены достоверно различные результаты между группой клинически здоровых пациентов (стадия 0) и группами пациентов с клинически значимыми проявлениями лучевого ректита RTOG/EORTC (II–IV стадии) ( $p_{0-II} < 0,02$ ;  $p_{0-III} < 0,0001$ ;  $p_{0-IV} < 0,0006$ ).

Таблица 2. Оценка влияния эндоскопических проявлений лучевого ректита на КЖ пациентов

Опросник	Стадии лучевого ректита согласно классификации М.С. Бардычева (вероятность, $p_{0-x}$ )				
	0 ( $n = 105$ )	I ( $n = 18$ )	II ( $n = 15$ )	III ( $n = 35$ )	IV ( $n = 3$ )
QLQ C-30	44,2 ± 6,6 (–)	67,75 ± 8,8 (0,01*)	61,6 ± 6,9 (0,01*)	58,75 ± 6,3 (0,03*)	81,0 ± 2,7 (0,0002*)
QLQ PRT-23	29,2 ± 3,04 (–)	41,0 ± 7,0 (0,08)	40,8 ± 8,24 (0,06)	45,8 ± 1,5 (0,0006*)	52,0 ± 2,7 (0,0004*)
QLQ C-30 + QLQ PRT-23	73,4 ± 7,68 (–)	108,75 ± 14,25 (0,03*)	102,4 ± 15,12 (0,02*)	104,5 ± 7,5 (0,0016*)	133 ± 4,67 (0,00009*)

При использовании опросников QLQ C-30 и QLQ PRT-23 у пациентов, соответствовавших III стадии RTOG/EORTC ( $n = 7$ ), выявлено достоверно значимое отличие от группы больных 0 стадии ( $p_{0-III} < 0,002$ ). Если сравнивать по опросникам QLQ C-30 и QLQ PRT-23 результаты оценки КЖ больных с выраженностью лучевого ректита I, II, IV стадий по RTOG/EORTC с результатами у больных без проявлений лучевого ректита (0 стадия), то между группами не наблюдается какой-либо статистически значимой разницы ( $p_{0-I} < 0,81$ ;  $p_{0-II} < 0,07$ ;  $p_{0-IV} < 0,07$  соответственно).

Клинические проявления подтвердились результатами ректороманоскопии/фиброколоноскопии: 105 (59,7 %) из 176 больных, получавших ЛТ на органы малого таза (как этап противоопухолевого лечения), слизистая прямой кишки была интактна; заболевание этих пациентов классифицировалось как 0 стадия позднего лучевого ректита по М.С. Бардычеву (1985). Данные, полученные при оценке КЖ больных ( $n = 71$ ) с эндоскопически подтвержденным хроническим лучевым ректитом опросником QLQ C-30 отдельно и в сочетании с модулем QLQ PRT-23 статистически обработаны, проанализированы и представлены в табл. 2.

При использовании только модуля QLQ PRT-23 получены достоверно различные результаты между группой пациентов без хронического лучевого ректита (стадия 0) и пациентами с эндоскопическими проявлениями лучевого ректита III и IV стадий ( $p_{0-III} < 0,0006$ ;  $p_{0-IV} < 0,0004$ ). Значения опросников EORTC QLQ C-30 и QLQ PRT-23 статистически достоверно отличались у больных с эндоскопически подтвержденным лучевым ректитом как при начальных (катаральных), так и при ярко выраженных (эрозивно-десквамативной, язвенной и свищевой) формах, от пациентов без лучевого ректита ( $p_{0-I} < 0,03$ ;  $p_{0-II} < 0,02$ ;  $p_{0-III} < 0,0016$ ;  $p_{0-IV} < 0,00009$ ).

### Обсуждение

Шкала RTOG/EORTC является субъективным, но общепризнанным методом оценки клинических проявлений постлучевых изменений. Результаты анкетирования пациентов с разной степенью выражен-

ности клинических проявлений хронического лучевого ректита по RTOG/EORTC, проведенного только с помощью опросника QLQ C-30, в группах достоверно не отличались, так как он изначально интегрально характеризует физическое, психологическое, социальное и эмоциональное состояние пациента. Результаты опроса пациентов с использованием модуля QLQ PRT-23 выявили достоверные отличия в группах пациентов с 0 стадией (клинически здоровые пациенты) и II–IV стадиями позднего лучевого ректита по RTOG/EORTC. Достоверной разницы между 0 и I стадиями при опросе с помощью модуля QLQ PRT-23 выявлено не было. Согласно требованиям Рабочей группы, оценка КЖ больных лучевым ректитом должна производиться опросником QLQ C-30 и одновременно модулем QLQ PRT-23. При анализе результатов данных модулей QLQ C-30 и QLQ PRT-23 выявлено, что полученные значения не зависят от стадии хронического ректита по RTOG/EORTC. Результаты распределения пациентов по стадиям RTOG/EORTC оказались нереперентными для оценки разработанного нами модуля оценки КЖ, что, вероятно, связано с преобладанием у больных общего эмоционального дискомфорта, «статуса больного» (оценивается опросником QLQ C-30 отдельно) над проявлениями лучевого ректита.

Однако результаты анкетирования с применением модулей QLQ PRT-23 и QLQ C-30 (отдельно или вместе) достоверно коррелировали с наличием эндоскопических признаков хронического лучевого ректита. При этом модуль QLQ PRT-23 оказался менее чувствительным у больных с катаральной и эрозивно-десквамативной стадиями лучевого ректита. Специфичность модуля QLQ PRT-23 в ходе исследования нами не оценивалась.

Опросники EORTC QLQ C-30 и QLQ PRT-23 могут применяться у больных хроническим лучевым ректитом для оценки показателя КЖ, определения интегральных значений в динамике (до, в процессе и после лечения), для информированного вовлечения больного в процесс лечения и оценки удовлетворенности больного проводимой терапией. Но этот метод оценки нельзя применять для стадирования хронического лучевого ректита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. Руководство для врачей. Под ред. В.И. Чиссова. М.: Медицина, 1989. 560 с. [Combined and multimodality therapy of patients with malignancies. Guideline for physicians. Ed. by V.I. Chissova. Moscow: Meditsina, 1989. 560 p. (In Russ.)].
2. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. М.: Медицина, 1985. С. 193–208. [Bardychev M.S., Tsyb A.F. Local radiolesions. Moscow: Meditsina, 1985. Pp. 193–208. (In Russ.)].
3. Denton A.S., Andreyev H.J., Forbes A., Maher E.J. Systematic review for non-surgical interventions for the management of late radiation proctitis. *Br J Cancer* 2002;87(2):134–43.
4. Бурковская В.А. Радиационные (лучевые) поражения кишечника. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга 2013;3–4:18–24. [Burkovskaya V.A. Radiation (ray) intestinal lesions. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga = Gastroenterology of Saint Petersburg* 2013; 3–4:18–24. (In Russ.)].
5. Aaronson N.K., Cull A., Kaasa S., Sprangers M. The European organisation for research and treatment cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology. *Int J Ment Health* 1994;23:75–96.
6. Aaronson N.K., Meyerowitz B.E., Bard M. et al. Quality of life research in oncology. Past achievements and future priorities. *Cancer* 1991;67(3 Suppl):839–43.
7. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. The European Organisation for Research and Treatment Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365–75.
8. Spry N., Halkett G., Aoun S. et al. Development of a European organization for research and treatment of cancer module to assess the quality of life of patients with proctitis after pelvic radiotherapy for malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(2):522–8.
9. Halkett G., Aoun S., Hayne D. et al. EORTC radiation proctitis-specific quality of life module – pretesting in four European countries; EORTC Quality of Life Group. *Radiother Oncol* 2010;97(2):294–300.