

Качество жизни больных лимфомами в разные сроки после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Н.Е. Мочкин¹, Д.А. Федоренко¹, В.Я. Мельниченко¹, Т.И. Ионова², Т.П. Никитина^{1,2}, К.А. Курбатова², А.А. Новик¹

¹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203

² Межнациональный центр исследования качества жизни, ул. Артиллерийская, д. 1, офис 152, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191014

Quality of Life of Patients with Lymphomas at Different Time-Points after High-Dose Chemotherapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation

N.E. Mochkin¹, D.A. Fedorenko¹, V.Ya. Mel'nichenko¹, T.I. Ionova², T.P. Nikitina^{1,2}, K.A. Kurbatova², A.A. Novik¹

¹ N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center under the Ministry of Health of the Russian Federation, 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203

² Multinational Center for Quality of Life Research, 1 office 152, Artilleriiskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191014

РЕФЕРАТ

В статье представлены результаты мониторинга показателей качества жизни у 103 больных лимфомами (неходжкинские, $n = 36$; Ходжкина, $n = 67$) в разные сроки после высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). У большинства пациентов через 1 год после ВДХТ с аутоТГСК зарегистрированы улучшение или стабилизация качества жизни. При этом данные ответа, связанного с качеством жизни, и клинического ответа на лечение совпадали не во всех случаях. Полученные результаты свидетельствуют о важности комплексного подхода к оценке эффективности лечения пациентов и могут быть важным индикатором восстановления функционирования больных в разные сроки после трансплантации.

Ключевые слова: качество жизни, лимфомы, высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Принято в печать: 16 сентября 2014 г.

Для переписки: Н.Е. Мочкин, канд. мед. наук, врач-гематолог, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203; тел.: +7(495)603-72-17; e-mail: nickmed@yandex.ru

Для цитирования: Мочкин Н.Е., Федоренко Д.А., Мельниченко В.Я., Ионова Т.И., Никитина Т.П., Курбатова К.А., Новик А.А. Качество жизни больных лимфомами в разные сроки после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Клин. онкогематол. 2014; 7(4): 577–582.

ABSTRACT

The article presents results of monitoring of quality of life of 103 patients with lymphomas (non-Hodgkin's lymphomas, $n = 36$; Hodgkin's lymphomas, $n = 67$) at different stages after high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDC + HSCT). The majority of patients experienced improvement or stabilization of their quality of life 1 year after the HDC + aHSCT. At that, the response associated with the quality of life and clinical response to the treatment did not coincide in all cases. Obtained results confirm the importance of a comprehensive approach to assessment of the efficacy of the treatment and may be use as a principle marker of patient's recovery at different time points after the transplantation.

Keywords: quality of life, lymphomas, high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Accepted: September 16, 2014

For correspondence: N.E. Mochkin, MD, PhD, 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203; Tel: +7(495)603-72-17; e-mail: nickmed@yandex.ru

For citation: Mochkin N.E., Fedorenko D.A., Mel'nichenko V.Ya., Ionova T.I., Nikitina T.P., Kurbatova K.A., Novik A.A. Quality of Life of Patients with Lymphomas at Different Time-Points after High-Dose Chemotherapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Klin. Onkogematol.* 2014; 7(4): 577–582 (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) — один из эффективных методов лечения лимфом, а в ряде случаев (частичный ответ на фоне стандартного лечения, химиочувствительный рецидив) служит методом выбора [1–5].

Агрессивный характер данного метода лечения определяет его отрицательное влияние на качество жизни пациентов как в ранний, так и поздний период после трансплантации [6, 7]. Современная парадигма оценки эффективности ВДХТ с аутоТГСК носит дихотомический характер, т. е. предполагает наряду с определением традиционных клинических параметров, связанных с заболеванием и проводимым лечением (противоопухолевый ответ, общая и безрецидивная выживаемость и т. д.), проведение мониторинга показателей качества жизни и спектра симптомов, возникающих у пациентов после завершения ВДХТ с аутоТГСК [8–10].

В настоящее время данные о качестве жизни больного обобщены в новом понятии «оценки, данные пациентом». В англоязычной литературе этот термин обозначается акронимом PRO (patient-reported outcomes) [11–17].

Систематизация завершенных к настоящему времени исследований качества жизни больных после трансплантации позволяет выделить два основных направления: первое посвящено сравнению качества жизни больных в отдаленный срок после аутоТГСК с соответствующими показателями у здоровых лиц [18–20]. Другое направление исследований касается изучения качества жизни и симптомов в динамике у больных в ранний и поздний посттрансплантационный период [21, 22]. В литературе имеются единичные работы, посвященные комплексному мониторингу показателей качества жизни и спектра симптомов в различный срок после аутоТГСК с учетом возникающих осложнений и эффективности их лечения.

В данной работе представлены результаты мониторинга показателей качества жизни у больных лимфомами в разные сроки после ВДХТ с аутоТГСК.

Цель исследования — изучение показателей качества жизни у больных лимфомами в разные сроки после аутоТГСК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Общая клиническая и социодемографическая характеристика больных

В исследование было включено 103 пациента с неходжкинскими лимфомами ($n = 36$) и лимфомой Ходжкина ($n = 67$) в возрасте 18 лет и старше. Условиями включения в исследование были согласие больного на участие в нем, способность заполнить опросники и отсутствие ВИЧ-инфекции.

Всем пациентам выполнена ВДХТ с последующей аутоТГСК в клинике гематологии им. А.А. Максимова ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ в период с ноября 2006 г. по декабрь 2011 г.

Средний возраст обследованных больных был $40,5 \pm 21,5$ года (диапазон 19–62 года). Мужчины составили 49,5 % ($n = 51$) выборки, женщины — 50,5 % ($n = 52$). За период наблюдения зафиксировано 16 ле-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Параметры	Число больных	
	абс.	%
Нозологическая форма		
Лимфома Ходжкина	67	65,0
Неходжкинские лимфомы	36	35,0
Общесоматический статус по ECOG		
0–1 балла (хороший)	84	81,5
2–4 балла (плохой)	19	18,5
В-симптомы перед проведением ВДХТ с аутоТГСК		
Есть	8	8,0
Нет	95	92,0
Стадия		
I	0	0,0
II	38	36,9
III	29	28,1
IV	36	35,0
Лечение до ВДХТ с аутоТГСК		
Химиотерапия	103	100,0
Лучевая терапия	46	44,7
Иммунотерапия (ритуксимаб и др.)	57	55,3
Эффект лечения до ВДХТ с аутоТГСК		
Полный ответ	26	25,2
Частичный ответ	51	49,5
Стабилизация	18	17,5
Прогрессирование	8	7,8
Режим кондиционирования		
ВЕАМ-подобные схемы	99	96,1
Другие (мелфалан, флударабин, циклофосфамид и др.)	4	3,9

тальных исходов. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Среди морфологических вариантов лимфомы Ходжкина преобладал вариант с нодулярным склерозом ($n = 63, 94$ %).

Распределение больных неходжкинскими лимфомами в соответствии с иммуноморфологическим вариантом опухоли представлено на рис. 1.

Для получения демографических и клинических данных на каждого больного заполнялась клиническая карта, которая содержала информацию о заболевании, лечении, а также общесоматическом статусе согласно критериям ВОЗ.

Оценку качества жизни проводили в следующие моменты:

- Т-скрининг — перед проведением ВДХТ с аутоТГСК (перед процедурой кондиционирования);
- Т1 — через 90 дней после трансплантации (Д+90);
- Т2 — через 180 дней после трансплантации (Д+180);
- Т3 — через 360 дней после трансплантации (Д+360);
- Т4 — более чем через 360 дней после трансплантации (Д > 1 года).

Выбор Т1 и Т2 обусловлен их соответствием посттрансплантационному периоду, на который приходится большинство осложнений данного вида лечения. Обследование в срок Т3 и Т4 позволило оценить отдаленные результаты лечения [23].

Характеристика инструментов исследования

В качестве инструмента исследования использовали общий опросник оценки качества жизни SF-36,

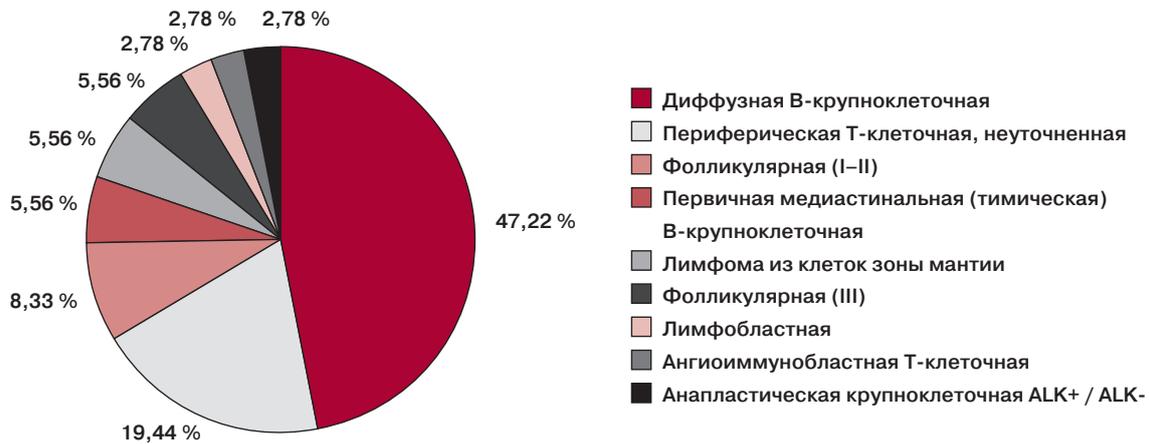


Рис. 1. Распределение больных неходжкинскими лимфомами в соответствии с иммуноморфологическим вариантом опухоли

который может применяться как у здоровых людей, так и у лиц с хроническими заболеваниями, в т. ч. у больных лимфомами. Опросник разработан корпорацией RAND как часть многолетнего крупномасштабного проекта Medical Outcomes Study [24]. Инструмент состоит из 36 вопросов, которые формируют 8 шкал (физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, психологическое здоровье). Количество вопросов в каждой из шкал опросника варьирует от 2 до 10. На каждый вопрос предлагаются различные варианты ответов. Чем выше балл по шкале опросника SF-36, тем лучше показатель качества жизни. Опросник SF-36 переведен на русский язык и прошел валидацию в популяционном исследовании в России [25].

Ответ на лечение, связанный с качеством жизни

Ответ на лечение, связанный с качеством жизни, определяется с помощью интегрального показателя (ИП) качества жизни и характеризует изменение различных аспектов функционирования больного в результате лечения. ИП качества жизни — суммарный индекс адаптации человека к воздействию внешних и внутренних факторов, отражающий субъективную оценку индивидуумом своего физического, психологического и социального функционирования [26]. ИП качества жизни позволяет преодолеть проблему многомерности качества жизни, с которой приходится встречаться при анализе данных опросников. ИП качества жизни — показатель, объединяющий значения всех шкал опросника. Он определяется методом интегральных профилей на основании шкал опросника SF-36 [17] и имеет размерность от 0 до 1. Чем выше значение ИП качества жизни, тем лучше качество жизни больного. Существуют следующие градации ответа на лечение, связанного с качеством жизни:

- улучшение — уменьшение степени снижения ИП качества жизни;
- стабилизация — отсутствие изменений степени снижения ИП качества жизни;
- ухудшение — увеличение степени снижения ИП качества жизни.

Методы статистической обработки результатов

Для характеристики распределения проведен анализ данных с использованием тестов Колмогорова—Смир-

нова и Шапиро—Уилка. Данные представлены в виде количества наблюдений в группе, среднего арифметического значения, стандартного отклонения. Категориальные данные представлены в виде процентных долей.

Выбор критерия проверки статистической значимости различий между анализируемыми показателями основывался на характере распределения данных. При сравнении двух групп в случае связанных выборок использовали парный *t*-критерий Стьюдента и/или его непараметрический аналог — критерий Уилкоксона. В случае несвязанных выборок применяли непарный *t*-критерий Стьюдента и/или его непараметрический аналог — критерий Манна—Уитни. Оценка статистической значимости различий показателей при количестве сравниваемых групп более двух проводилась с помощью дисперсионного анализа повторных измерений и/или рангового критерия Фридмана для повторных измерений с последующим использованием критериев *post hoc*.

Кроме этого значимость различий показателей определяли на основании величины эффекта (effect size, ES), которая характеризует наличие или отсутствие клинической значимости различий показателей. ES — стандартизованная разность между двумя средними исследуемых показателей. Используют следующие градации ES: 0–< 0,2 — нет эффекта; 0,2–< 0,5 — малый эффект; 0,5–< 0,8 — средний эффект; ≥ 0,8 — большой эффект.

Все тесты были двусторонними; различия между сравниваемыми группами признаны статистически значимыми при уровне $p < 0,05$; статистическая мощность критериев составляла не менее 0,80.

Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения SPSS 13.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели качества жизни у больных лимфомами в разные сроки после ВДХТ с аутоТГСК

В табл. 2 представлена информация о клиническом ответе в разные сроки после ВДХТ с аутоТГСК.

На рис. 2 представлены профили качества жизни у больных лимфомами в разные сроки исследования.

На рис. 2 видно, что через 3 мес. после трансплантации по большинству шкал произошло некоторое ухудшение показателей качества жизни, за исключением показателей по шкалам социального функционирования, психического здоровья и общего здоровья. При этом

Таблица 2. Клинический ответ в разные сроки после ВДХТ с аутоТГСК

Сроки после ВДХТ с аутоТГСК	Общее число больных	Эффект ВДХТ с аутоТГСК	Число больных	
			абс.	%
Д+90	84	Полный ответ	49	58,3
		Частичный ответ	22	26,2
		Стабилизация	2	2,4
		Прогрессирование	11	13,1
Д+180	74	Полный ответ	45	60,8
		Частичный ответ	12	16,2
		Стабилизация	1	1,4
		Прогрессирование	16	21,6
Д+360	54	Полный ответ	36	66,7
		Частичный ответ	6	11,1
		Стабилизация	1	1,8
		Прогрессирование	11	20,4
Отдаленный срок (> 1 года)	44	Полный ответ	30	68,2
		Частичный ответ	4	9,1
		Стабилизация	2	4,5
		Прогрессирование	8	18,2

ухудшение по шкале физического функционирования соответствует малому эффекту ($ES = 0,31$). Через 6 мес. после трансплантации показатели по большинству шкал качества жизни были сходны с таковыми до ВДХТ с аутоТГСК, за исключением показателей по шкале социального функционирования. По данной шкале зафиксировано улучшение показателей: величина изменения соответствует малому эффекту ($ES = 0,34$). Статистически значимые различия зарегистрированы через 1 год после трансплантации. Существенные улучшения обнаружены по следующим шкалам: физическое функционирование (Т-скрининг — 65,7; Д+360 — 79,0; $p = 0,001$), ролевое физическое функционирование (Т-скрининг — 42,2; Д+360 — 60,3; $p = 0,04$), социальное функционирование (Т-скрининг — 61,6; Д+360 — 78,4; $p = 0,03$), психическое здоровье (Т-скрининг — 58,5; Д+360 — 72,3; $p = 0,001$). Кроме того, произошло значимое улучшение ИП качества жизни (Т-скрининг — 0,36; Д+360 — 0,50; $p = 0,008$). В отдаленный срок после трансплантации статистически значимые различия по сравнению с предтрансплантационными показателями выявлены для следующих шкал: физическое функционирование (Т-скрининг — 62,9; Д > 1 года — 74,8; $p = 0,005$), ролевое физическое функционирование (Т-скрининг — 40,2; Д > 1 года — 75,0; $p = 0,0006$), общее здоровье (Т-скрининг — 55,3; Д > 1 года — 63,6; $p = 0,02$), жизнеспособность (Т-скрининг — 53,8; Д > 1 года — 67,3; $p = 0,002$), социальное функционирование (Т-скрининг — 60,7; Д > 1 года — 84,8; $p = 0,003$), психическое здоровье (Т-скрининг — 56,6; Д > 1 года — 72,4; $p < 0,0001$) и ИП качества жизни (Т-скрининг — 0,35; Д > 1 года — 0,56; $p = 0,001$).

Анализ динамики показателей качества жизни в течение длительного срока (> 1 года) после трансплантации был проведен у 22 пациентов, прошедших обследование во всех точках исследования. Профили качества жизни в данной группе пациентов представлены на рис. 3.

При анализе динамики показателей качества жизни пациентов по шкалам опросника SF-36 получены следующие результаты. По сравнению с показателями в точке обследования Т-скрининг выявлены статистически

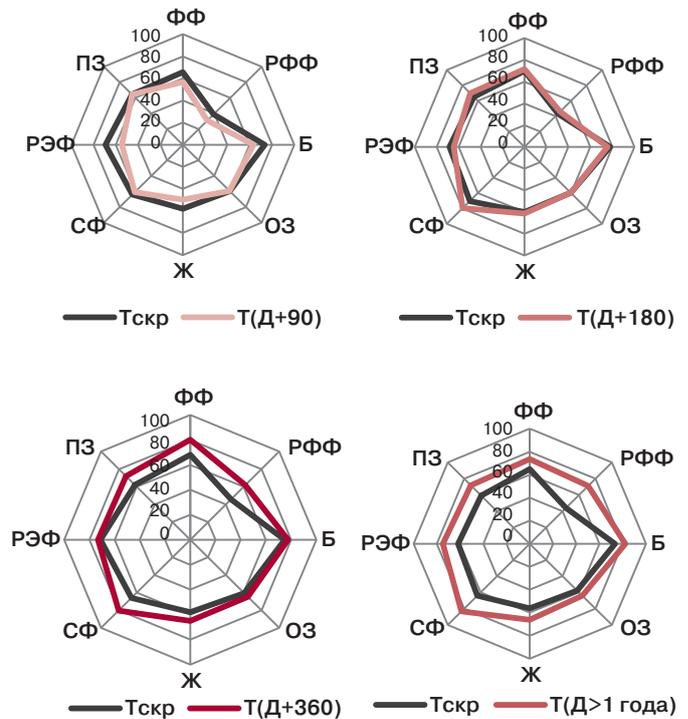


Рис. 2. Профили качества жизни у больных лимфомами до и в разные сроки (90, 180, 360 и более чем через 360 дней) после аутоТГСК. Шкалы опросника SF-36: ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое физическое функционирование; Б — боль; ОЗ — общее здоровье; Ж — жизнеспособность; СФ — социальное функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ — психологическое здоровье; Тскр — Т-скрининг

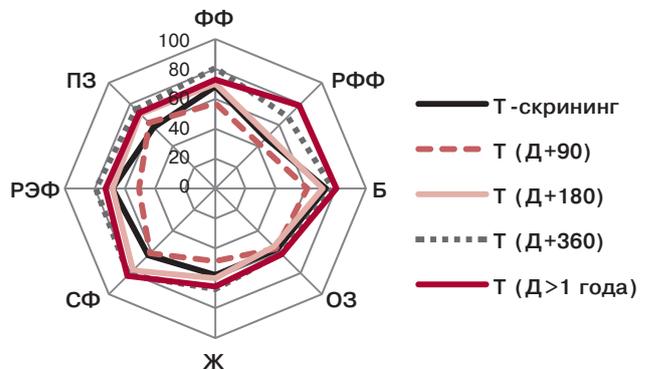


Рис. 3. Профили качества жизни у больных лимфомами в разные сроки. Оценка через 90, 180, 360 и более чем через 360 дней после аутоТГСК. Шкалы опросника SF-36: ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое физическое функционирование; Б — боль; ОЗ — общее здоровье; Ж — жизнеспособность; СФ — социальное функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ — психологическое здоровье

значимые изменения: улучшение по шкале психического здоровья в Д+180, по шкалам физического функционирования и психического здоровья — в Д+360, по шкалам ролевого физического функционирования, социального функционирования и психического здоровья — в отдаленный срок (Д > 1 года). По сравнению с показателями в срок Д+90 статистически значимые изменения по шкалам физического функционирования, жизнеспособности и психического здоровья выявлены в Д+360, по шкале ролевого физического функционирования — в отдаленный срок после аутоТГСК.

Таким образом, показатели качества жизни больных лимфомами в ранний посттрансплантационный период (Д+90 и Д+180) незначительно отличаются от соответствующих значений до трансплантации. Улучшение показателей качества жизни происходит через 1 год после аутоТГСК с дальнейшей положительной динамикой. Оценка показателей качества жизни проводилась независимо от противоопухолевого эффекта. Связь клинического ответа и ответа, связанного с качеством жизни, рассматривается в следующем разделе.

Характеристика ответа на лечение, связанного с качеством жизни, у больных лимфомами в разные сроки после ВДХТ с аутоТГСК

Через 3 мес. после ВДХТ с аутоТГСК ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения зарегистрирован у 13 (26,5 %) больных и стабилизации — у 15 (30,5 %). Ухудшение отмечено у 21 (43 %) пациента. При этом в группе пациентов, у которых была зафиксирована стабилизация, 4 имели критическое значение ИП качества жизни (снижение ИП качества жизни более чем на 75 % от популяционной нормы). Через 6 мес. после ВДХТ с аутоТГСК ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения зарегистрирован у 17 (36 %) больных и стабилизации — у 15 (32 %). Ухудшение отмечено у 12 (26 %) пациентов.

Через 12 мес. после ВДХТ с аутоТГСК ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения зарегистрирован у 16 (42 %) больных и стабилизации — у 12 (32 %). Ухудшение отмечено у 8 (21 %) пациентов.

В отдаленный срок после трансплантации (> 1 года) ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения зарегистрирован у 18 (53 %) больных, стабилизации — у 10 (29 %), ухудшения — у 5 (15 %). При этом в группе пациентов со стабилизацией только у одного выявлено критическое снижение ИП качества жизни.

Следует отметить, что клинический ответ на лечение не всегда совпадал с ответом, связанным с качеством жизни. У некоторых пациентов при наличии противоопухолевого ответа наблюдали ухудшение качества жизни, что, как правило, свидетельствовало о неэффективности сопроводительной терапии. Кроме того, не у всех пациентов с прогрессированием заболевания отмечалось ухудшение качества жизни, что может указывать на эффективное противоопухолевое лечение после ВДХТ с аутоТГСК.

Показатели качества жизни у больных лимфомами в зависимости от клинического ответа на ВДХТ с аутоТГСК

В анализ включены 50 пациентов, заполнивших опросники в Д+90. В зависимости от клинического ответа пациенты были разделены на две группы: 1-я ($n = 44$) — с наличием противоопухолевого ответа (полный, частичный) в Д+90; 2-я ($n = 6$) — с отсутствием противоопухолевого ответа (стабилизация и прогрессирование) в Д+90.

Анализ качества жизни позволил продемонстрировать, что показатели в 1-й группе были выше по всем шкалам опросника по сравнению с показателями 2-й группы. Сравнительный статистический анализ не выполняли ввиду малого числа пациентов во 2-й группе.

Далее был проведен анализ показателей качества жизни у больных с полной ремиссией заболевания (группа

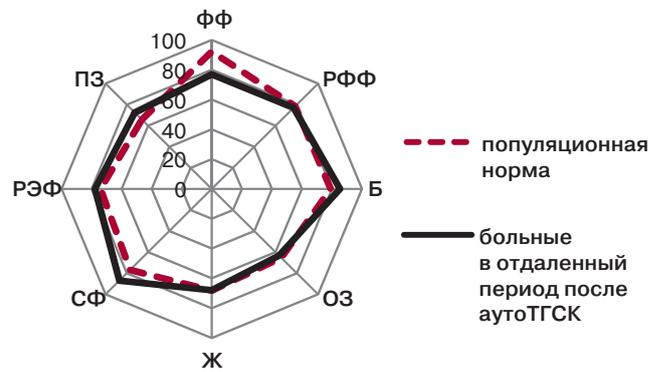


Рис. 4. Профили качества жизни у больных с полной ремиссией в отдаленный период после ВДХТ с аутоТГСК в сравнении с популяционной нормой. Шкалы опросника SF-36: ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое физическое функционирование; Б — боль; ОЗ — общее здоровье; Ж — жизнеспособность; СФ — социальное функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ — психологическое здоровье

пациентов из 24 человек, заполнивших опросник SF-36 в отдаленный период после аутоТГСК [Д > 1 года]). Срок наблюдения равен 15–53 мес. (медиана 34 мес.). Для сравнения использовали показатели качества жизни у практически здоровых лиц (выборка из популяционного исследования качества жизни). Выборка была репрезентативной по полу и возрасту. Результаты представлены на рис. 4.

Не выявлено различий в показателях качества жизни у больных и у лиц из выборки популяционного исследования, за исключением физического функционирования ($p < 0,001$), которое было снижено в группе больных.

Таким образом, показатели качества жизни у больных лимфомами в полной ремиссии после ВДХТ с аутоТГСК были сходны с соответствующими показателями популяционной нормы, за исключением снижения физического функционирования в группе больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования изучены закономерности изменения качества жизни у больных неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина в разные сроки после ВДХТ с аутоТГСК. Показано, что в ранний срок после ВДХТ с аутоТГСК качество жизни у данной категории пациентов незначительно отличалось от соответствующего до ВДХТ с аутоТГСК. Через 1 год после ВДХТ с аутоТГСК выявлено улучшение показателей по шкалам физического, психологического и социального функционирования, а также ИП качества жизни по сравнению с предтрансплантационными значениями. В отдаленный период после трансплантации у больных с полной ремиссией показатели качества жизни были сопоставимы с таковыми популяционной нормы, за исключением сниженного физического функционирования.

В рамках исследования также изучены показатели ответа на лечение, связанного с качеством жизни. Через 12 мес. после ВДХТ с аутоТГСК у 74 % больных зарегистрирован ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения или стабилизации. Данные ответа на лечение, связанного с качеством жизни, и клинического ответа совпадали не во всех случаях, что сви-

детельствует о важности комплексного подхода к оценке эффективности лечения у этой категории пациентов. Полученная информация может быть важным индикатором восстановления функционирования больных в разные сроки после аутоТГСК.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Colpo A., Hochberg E., Chen Y.B. Current status of autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Oncologist*. 2012; 17: 80–90.
2. d'Amore F., Relander T., Lauritzen G.F. et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in previously untreated peripheral T-cell lymphoma — final analysis of a large prospective multicenter study (NLG-T-01). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011; 118: 331.
3. Damon L.E., Johnson J.L., Neidzwiecki D. et al. Immunotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6101–8.
4. Freidberg J.W. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2011; 498–501.
5. Geisler C.H., Polstad A., Laurell A. et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood*. 2008; 112: 2687–93.
6. Hjermstad M.J., Kaasa S. Quality of life in adult cancer patients treated with bone marrow transplantation — a review of the literature. *Eur. J. Cancer*. 1995; 31A(2): 163–73.
7. Kiss T.L., Abdollel M., Jamal N. et al. Long-term medical outcomes and quality-of-life assessment of patients with chronic myeloid leukemia followed at least 10 years after allogeneic bone marrow transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(9): 2334–43.
8. Anderson K.O., Giralt S.A., Mendoza T.R. et al. Symptom burden in patients undergoing autologous stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 39(12): 759–66.
9. Grant M., Ferrel B., Schmidt G.M. et al. Measurement of quality of life in bone marrow transplantation survivors. *Qual. Life Res.* 1992; 1(6): 375–84.
10. Новик А.А., Ионова Т.И., Афанасьев Б.В. и др. Результаты аутологичной трансплантации костного мозга/стволовых кроветворных клеток у больных гемобластозами: клиническая эффективность и показатели качества жизни. *Вестник Межнационального центра исследования качества жизни*. 2011; 17–18: 22–32.
[Novik A.A., Ionova T.I., Afanas'ev B.V. et al. Results of autologic bone marrow transplantation/hematopoietic stem cells transplantation in patients with hemoblastoses: clinical efficacy and parameters of quality of life. *Vestnik*

Mezhnatsional'nogo tsentra issledovaniya kachestva zhizni. 2011; 17–18: 22–32. (In Russ.)]

11. Rock E.P., Kennedy D.L., Furness M.H. et al. Patient-reported outcomes supporting anticancer product approvals. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5094–9.
12. Fairclough D. Patient-reported outcomes as endpoints in medical research. *Stat. Meth. Med. Res.* 2004; 13: 115–38.
13. Gondak K., Sagnier P., Gichrist K., Wooley J. Current status of patient-reported outcomes in industry-sponsored oncology clinical trials and product labels. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(32): 5087–93.
14. Steven B. Patient-reported outcomes assessment in cancer trials: evaluating and enhancing the payoff to decision making. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(32): 5049–50.
15. Watkins B. Issues and challenges with integrating patient-reported outcomes in clinical trials supported by the national cancer institute-sponsored clinical trials networks. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(32): 5051–7.
16. Molassiotis A., Van der Akker O., Milligan D. et al. Quality of life in long-term survivors of marrow transplantation: Comparison with a matched group receiving maintenance chemotherapy. *Bone Marrow Transplant*. 1996; 17: 249–58.
17. Руководство по исследованию качества жизни в медицине, 3-е изд., перераб. и доп. Под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: Изд-во РАЕН, 2012.
[Shevchenko Yu.L., ed. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine* (Guidelines for evaluation of the quality of life in medicine). 3rd revised edition. Moscow: RAEN Publ.; 2012.]
18. Neitzert C.S., Ritvo P., Dancy J. et al. The psychosocial impact of bone marrow transplantation: A review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. 1998; 22: 409–22.
19. Wingard J.R. Quality of life following bone marrow transplantation. *Curr. Opin. Oncol.* 1998; 10: 108–11.
20. Chao N.J., Tierney D.K., Bloom J.R. et al. Dynamic assessment of quality of life after autologous bone marrow transplantation. *Blood*. 1992; 80: 825–30.
21. Cohen M.Z., Mendoza T., Neumann J. et al. Longitudinal assessment of symptoms and quality of life: Differences by ablative and nonablative blood and marrow transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(15S): 6630.
22. Ganz P., Gotay C. Use of Patient-Reported Outcomes in Phase III Cancer Treatment Trials; Lessons Learned and Future Directions. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(32): 5063–9.
23. Novik A., Salek S., Ionova T. Patient-reported outcomes in hematology. Guidelines. EHA SWG Quality of Life and Symptoms. Litoprint. Genoa, 2012.
24. Hays R.D., Sherbourne C.D., Mazel R.M. User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life. RAND Corporation, MR-162-RC. Available at www.rand.org.
25. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине: Учебное пособие для вузов. Под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004.
[Novik A.A., Ionova T.I. *Issledovanie kachestva zhizni v meditsine* (Evaluation of the quality of life in medicine). Textbook for institutes of higher education. Shevchenko Yu.L., ed. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2004.]
26. Новик А.А., Ионова Т.И. Интегральный показатель качества жизни — новая категория в концепции исследования качества жизни. *Вестник Межнационального центра исследования качества жизни*. 2006; 7–8: 7–8.
[Novik A.A., Ionova T.I. Integral assessment of quality of life is a new category in the concept of evaluation of quality of life. *Vestnik Mezhnatsional'nogo tsentra issledovaniya kachestva zhizni*. 2006; 7–8: 7–8. (In Russ.)]