

**Quality of life in adolescent and young adult Hodgkin's lymphoma survivors**Ye.G. Arshanskaya<sup>1,2</sup>, S.V. Semochkin<sup>2,3</sup>, and A.G. Rummyantsev<sup>2,3</sup>**ABSTRACT**

**Background.** Deterioration of quality of life (QoL) and late complications of antitumor therapy for Hodgkin's lymphoma (HL) are the important medical issues, since they mostly relate to young patients with a high life-expectancy.

**Objective.** The study was to compare QoL of HL survivors versus healthy young adults.

**Methods.** 56 (22 males and 34 females) HL survivors with a median age of 27.5 (range 22–41) were evaluated. For the purpose of comparison, 94 (44 males and 50 females) healthy subjects with a median age of 28.0 (range 22–46) were enrolled into the study of QoL. All HL survivors were treated in our hospital according to the modified pediatric protocol DAL-HD-90 in 1997–2007. QoL was assessed using the Short Form 36 (SF-36) which enabled generating 8 separate scales and 2 final scores (0 = worst possible health, 100 = best possible health). All survivors were in complete remission of HL for  $\geq 5$  years.

**Results.** The HL survivors had the lower scores than the normal controls according to all scales and SF-36. Statistically significant differences were found in: general health — 53.4 (95% CI 47.8–59.1) vs. 72.3 (68.8–75.8;  $p < 0.001$ ), vitality — 54.7 (50.4–59.1) vs. 72.2 (69.3–75.2;  $p < 0.001$ ), and mental health — 57.4 (53.5–61.4) vs. 71.7 (68.6–74.8;  $p < 0.001$ ). The patients at the age  $\geq 18.5$  years (ROC-curves;  $p = 0.047$ ) at the time of HL diagnosis had poorer QoL when compared to younger patients with respect to: general health — 48.3 (41.3–55.2) vs. 60.9 (51.6–70.2;  $p = 0.027$ ); vitality — 50.3 (44.7–55.9) vs. 61.1 (51.6–70.2;  $p = 0.013$ ). The patients with the unfavorable events including relapse ( $n = 6$ ) and second malignancy ( $n = 2$ ) showed the lowest scores of QoL, especially in physical role performance [34.4 (2.6–71.3) vs. 79.7 (77.8–89.6;  $p = 0.002$ )] and emotional role performance [25.0 (7.5–57.5) vs. 77.8 (67.1–88.4;  $p < 0.001$ )]. Duration of remission, age at the QoL evaluation, gender, therapy intensity (2, 4, or 6 cycles of primary chemotherapy plus radiotherapy), Ann-Arbor stages, bulky disease, current married status, and education levels showed no significant influence on the QoL parameters.

**Conclusion.** Long-term HL survivors had poorer physical and mental QoL than the general population of young adults. The age at the time of LH diagnosis  $\geq 18.5$  years was associated with significantly reduced QoL. The relapsed HL and second malignancies were mostly associated with the deterioration of physical and emotional role functioning that may indicate uncertainty of patients about future well-being.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma, quality of life, adolescents, young adults, DAL-HD-90, SF-36.

**Accepted:** March 17, 2014

<sup>1</sup> S.P. Botkin City Clinical Hospital, RF Ministry of Health 125284, 2 Botkinskiy pr., d. 5, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Clinical-and-Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology n.a. Dmitriy Rogachev, RF Ministry of Health 117997, ul. Samory Mashela, d. 1, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, RF Ministry of Health 117997, ul. Ostrovityanova, d. 1, Moscow, Russian Federation

**Качество жизни подростков и молодых взрослых с длительными ремиссиями лимфомы Ходжкина**Е.Г. Аршанская<sup>1,2</sup>, С.В. Семочкин<sup>2,3</sup>, А.Г. Румянцев<sup>2,3</sup>**РЕФЕРАТ**

Ухудшение качества жизни (КЖ) и поздние осложнения противоопухолевой терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ) представляют важную медицинскую проблему, поскольку касаются, как правило, молодых людей с большой продолжительностью предстоящей жизни.

**Цель.** Оценить КЖ пациентов с длительными ремиссиями ЛХ после программной терапии по педиатрическому протоколу DAL-HD-90m.

**Пациенты и методы.** В исследование включено 56 пациентов с ЛХ в возрасте 22–41 год (медиана возраста 27,5 года). Лиц мужского пола было 22, женского — 34. Всем больным проводилось лечение по поводу ЛХ по протоколу DAL-HD-90m в период с 1997 по 2007 г. Для сравнения подобрана группа из 94 человек в возрасте 22–46 лет (медиана 28 лет) без онкологических и других хронических заболеваний. Среди них мужчин было 44, женщин — 50. КЖ оценено с помощью опросника общего профиля SF-36, который позволяет генерировать 8 отдельных шкал и 2 итоговых индекса, характеризующих состояние здоровья (0 — наихудший статус, 100 — наилучший). Все пациенты имели продолжительность полной ремиссии ЛХ не менее 5 лет.

**Результаты.** Дефицит КЖ у пациентов с длительными ремиссиями ЛХ по сравнению со здоровыми сверстниками подтвержден по большинству шкал физического и психического здоровья. Наиболее существенным (отклонение 10 баллов и более) было снижение показателей общего здоровья — 53,4 (95% ДИ 47,8–59,1) vs 72,3 (95% ДИ 68,8–75,8;  $p < 0,001$ ), жизненной активности — 54,7 (95% ДИ 50,4–59,1) vs 72,2 (95% ДИ 69,3–75,2;  $p < 0,001$ ) и психического здоровья — 57,4 (95% ДИ 53,5–61,4) vs 71,7 (95% ДИ 68,6–74,8;  $p < 0,001$ ) соответственно. Пациенты в возрасте 18,5 года и старше на момент диагностики ЛХ (метод ROC-кривых;  $p = 0,047$ ) имели более низкие показатели КЖ, что было документировано по снижению общего здоровья — 48,3 (95% ДИ 41,3–55,2) vs 60,9 (95% ДИ 51,6–70,2;  $p = 0,027$ ) и жизненной активности — 50,3 (95% ДИ 44,7–55,9) vs 61,1 (95% ДИ 51,6–70,2;  $p = 0,013$ ) соответственно. Пациенты с неблагоприятными событиями (рецидивы — 6, вторые опухоли — 2) продемонстрировали самые худшие показатели КЖ, особенно по шкалам «ролевое физическое функционирование» — 34,4 (95% ДИ 2,6–71,3) vs 79,7 (95% ДИ 77,8–89,6;  $p = 0,002$ ) и «ролевое эмоциональное функционирование» — 25,0 (95% ДИ 7,5–57,5) vs 77,8 (95% ДИ 67,1–88,4;  $p < 0,001$ ) соответственно. Продолжительность ремиссии, возраст ко времени заполнения опросника, пол, интенсивность терапии (2, 4 или 6 циклов химиотерапии + лучевая терапия), клиническая стадия, наличие больших опухолевых масс, образовательный и семейный статус больных не влияли на показатели КЖ.

<sup>1</sup> ГУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» МЗ РФ

125284, 2-й Боткинский проезд, д. 5, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» МЗ РФ 117997, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный медицинский исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ 117997, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация

Ye.G. Arshanskaya, Hematologist, Scientific worker of the department for optimization of treatment of adolescents and youths with hematological disorders

S.V. Semochkin, DSci, Professor of subdepartment of oncology, hematology, and radiation therapy, Head of the department for optimization of treatment of adolescents and youths with hematological disorders

A.G. Rumyantsev, DSci, Professor, Academician of RAS, Director of the Center, Honorary head of subdepartment of oncology, hematology, and radiation therapy of the pediatric department

**Address correspondence to:**

Ye.G. Arshanskaya  
125284, 2 Botkinskiy pr., d. 5, Moscow, Russian Federation  
or  
117997, ul. Samory Mashela, d. 1, Moscow, Russian Federation  
Tel.: +7 (499) 7288396, e-mail: arshanskaya.evgeniya@gmail.com

**Заключение.** Для пациентов, излеченных в подростковом и молодом возрасте от ЛХ, характерно значимое снижение показателей КЖ по сравнению со здоровыми сверстниками. Возраст к началу терапии 18,5 года и более служит независимым прогностическим фактором, определяющим степень ограничения физического и психического благополучия в отдаленный период. Рецидивы и вторые опухоли ухудшают «ролевые» показатели опросника SF-36, отражая неуверенность пациентов в своем будущем здоровье.

**Ключевые слова:**

лимфома Ходжкина, качество жизни, подростки, молодые взрослые, протокол DAL-HD-90m, опросник SF-36.

**Принято в печать:** 17 марта 2014 г.

## ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — одно из немногих онкологических заболеваний, признанное потенциально излечимым у большинства больных. Ежегодно в нашей стране диагностируется порядка 3200 новых случаев ЛХ [1]. Заболевание может развиваться в любом возрасте, но пик приходится на подростков и молодых людей до 30 лет [2, 3]. Оптимальное лечение для подростков не определено. В силу переходного возраста они могут оказаться как в педиатрических, так и во взрослых клиниках, часто практикующих различающиеся подходы к противоопухолевому лечению. В обоих случаях лечение эффективно, поскольку обеспечивает высокую частоту полных ремиссий и долговременную выживаемость почти 80 % первичных больных [4, 5].

Вместе с тем по мере увеличения количества излеченных пациентов стало очевидно, что ценой успешной терапии первичной опухоли является целый спектр отдаленных последствий [6]. Через 15–20 лет после окончания химиолучевой терапии у пациентов с ЛХ намного больше шансов погибнуть от вторичных опухолей и сердечно-сосудистых заболеваний, чем у их здоровых сверстников [7]. В нашей стране в 1990-е годы фактическим стандартом лечения детей и подростков с ЛХ был педиатрический протокол DAL-HD-90 [8]. Ключевой идеей протокола стала модель риск-адаптированной терапии, направленной на минимизацию полей лучевой терапии, уменьшение кумулятивных доз наиболее кардио- и гонадотоксичных химиопрепаратов у максимально возможного числа пациентов [9].

Отдаленные осложнения терапии ЛХ, а также связанные с ними социальные последствия и ограничения качества жизни (КЖ), связанные со

здоровьем, привлекают пристальное внимание исследователей [10, 11]. В ряде работ было показано, что большинство пациентов возвращаются к работе и привычному для себя образу жизни, но предъявляют жалобы на утомляемость, слабость, снижение интеллектуальной и физической работоспособности, испытывают ограничения в повседневной активности, эмоциональную лабильность, боязнь рецидива и повторного лечения, страдают от бесплодия и нарушений в интимной сфере [12, 13]. Помимо этого могут возникать проблемы практического характера, включая сложности с трудоустройством, получением денежных кредитов и страховую дискриминацию [14, 15]. Одним из важных методов исследования состояния здоровья, представляющим интегративную характеристику физического, психологического и социального функционирования человека, служит оценка КЖ [16]. Результаты исследования КЖ используются для разработки новых методов терапии онкологических заболеваний, организации реабилитационных программ, направленных на профилактику и коррекцию отдаленных осложнений [16, 17].

Таким образом, целью настоящей работы стало исследование КЖ подростков и молодых пациентов с длительными ремиссиями ЛХ, получивших лечение по педиатрическому протоколу DAL-HD-90m.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с ноября 1997 г. по апрель 2008 г. лечение по протоколу DAL-HD-90m было проведено 48 подросткам (медиана возраста 16 лет, диапазон 15–18 лет) и 49 молодым взрослым с медианой возраста 20 лет (диапазон 18–33 года) с впервые диагностированной ЛХ. Анализ непосредственных результатов лечения

Таблица 1. Шкалы и итоговые индексы опросника SF-36

Шкала	Итоговый индекс
Физическое функционирование — отражает степень, с которой физическое состояние ограничивает переносимость физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице и т. п.)	Физический компонент здоровья
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием, — демонстрирует ограничение повседневной активности (трудовые и бытовые повседневные обязанности), обусловленное физическим состоянием	
Интенсивность боли — оценивает активность симптома и его влияние на повседневную деятельность	
Общее состояние здоровья — оценка состояния здоровья пациентом на текущий момент времени	
Жизненная активность — характеризует степень усталости, ощущение полноты собственных сил и энергии	Психический компонент здоровья
Социальное функционирование — определяет степень, с которой эмоциональное состояние мешает повседневной деятельности (общение, профессиональные контакты и т. п.)	
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, — характеризует ограничение повседневной трудовой и бытовой активности (например, увеличение времени или снижение качества отдельных действий), обусловленное эмоциональным состоянием	
Психическое здоровье — определяет тревожные и депрессивные переживания	

данной группы пациентов подробно представлен в наших предшествующих публикациях [18].

Большинство с ранними стадиями (IA, IB, IIA по Ann-Arbor) проводили лечение в объеме 2 циклов химиотерапии по схеме ODPА (винкристин, дакарбазин, преднизолон, адриамицин) для лиц женского пола или OЕРА (винкристин, этопозид, преднизолон, адриамицин) для лиц мужского пола. Пациентам с промежуточными стадиями (IIB, IIIA, IEA, IEB, IIEA) в программу терапии дополнительно включали 2 цикла консолидации COPD (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, дакарбазин). При генерализованных стадиях (IIIB, IVA, IVB, IIIB, IIIEA, IIIEB) у всех пациентов независимо от пола программа лечения включала 2 цикла ODPА и 4 — COPD. Лучевая терапия проводилась на первично пораженные лимфатические области (СОД 30 Гр) с дополнительным облучением остаточной опухоли в дозе 6–10 Гр. Облучение первично вовлеченных нелимфоидных органов (за исключением костного мозга) осуществлялось в дозах, адаптированных к лучевой толерантности соответствующих нормальных тканей. Легкие, печень и почки не включались в зоны лучевой терапии при полной регрессии опухолевых очагов в них. Подробно дизайн протокола DAL-HD-90m и особенности его модификации были представлены ранее [19].

КЖ исследовано у 56 пациентов с подтвержденным статусом полной ремиссии продолжительностью не менее 5 лет и остающихся на диспансерном учете в гематологическом центре ГКБ им. С.П. Боткина. Для сравнения была опрошена подобранная по демографическим показателям группа здоровых добровольцев ( $n = 94$ ).

В работе использован опросник общего профиля SF-36, представляющий собой анкету, заполняемую самостоятельно пациентом и состоящую из 36 вопросов, касающихся состояния физического и психического бла-

гополучия. Анализ КЖ выполнен по состоянию на апрель 2012 г. (медиана наблюдения за пациентами 10,5 года). Математическая обработка опросника проводилась с помощью алгоритма, изложенного в оригинальном руководстве по его использованию [20]. Полученные данные представлены в виде 8 числовых шкал (табл. 1). Показатели оценены таким образом, что чем выше значение в диапазоне от 0 до 100 баллов, тем лучше оценка здоровья. Данные по шкалам обобщаются в два итоговых индекса, обозначаемых как «физический» и «психический» компоненты здоровья. Отклонение КЖ определяли как разницу между средними соответствующих шкал и индексов для пациентов и их здоровых сверстников.

Статистическая обработка экспериментальных данных осуществлялась в соответствии с общепринятыми рекомендациями оценки результатов медико-биологических исследований. Значения шкал и итоговых показателей представлены как среднее (95%-й доверительный интервал — 95% ДИ). Сравнение признаков между группами выполнено с помощью однофакторного дисперсионного анализа (тест ANOVA). Пороговые значения непрерывных переменных, влияющие на изменение показателей КЖ (факторы прогноза), определяли с помощью метода ROC-кривых. Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Статистический анализ выполнен с помощью программного пакета SPSS 20.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Ко времени заполнения опросника SF-36 медиана возраста тестируемых 56 пациентов (мужчин — 22, или 39,3 %) составила 27,5 года (диапазон 21,9–41,1 года). В качестве контрольной была опрошена группа здоровых добровольцев ( $n = 94$ ), сбалансированная по возрасту (медиана 28 лет, диапазон 22–46 лет) и полу (мужчины — 44, или 46,8 %).

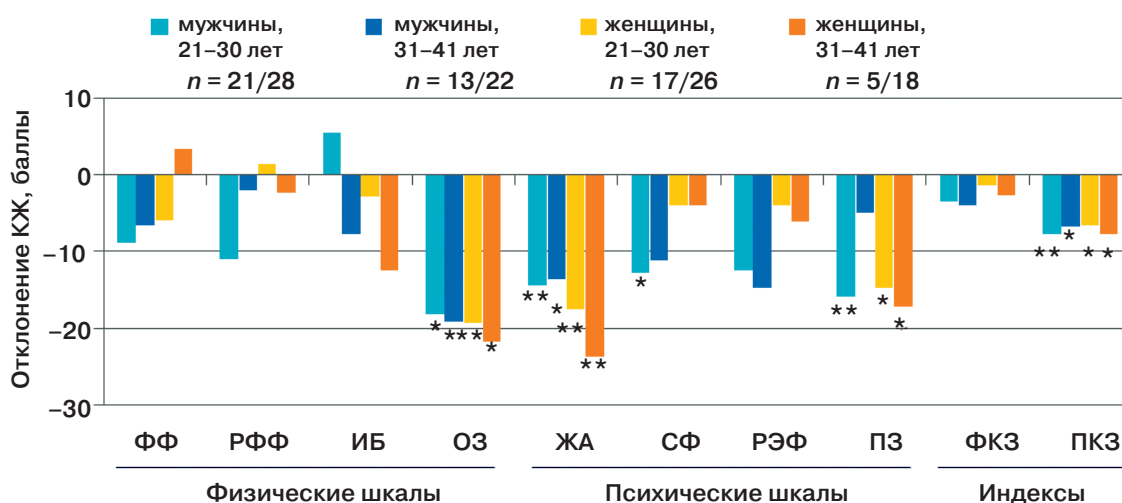
Дефицит КЖ у пациентов с длительными ремиссиями ЛХ по сравнению со здоровыми сверстниками подтвержден по большинству шкал как физического, так и психического здоровья (табл. 2). Наиболее существенным (отклонение 10 баллов и более) было снижение показателей общего здоровья — 53,4 (95% ДИ 47,8–59,1) vs 72,3 (95% ДИ 68,8–75,8;  $p < 0,001$ ), жизненной активности — 54,7 (95% ДИ 50,4–59,1) vs 72,2 (95% ДИ 69,3–75,2;  $p < 0,001$ ) и психического здоровья — 57,4 (95% ДИ 53,5–61,4) vs 71,7 (95% ДИ 68,6–74,8;  $p < 0,001$ ) соответственно. Итоговые индексы, включая физический — 50,4 (95% ДИ 48,1–52,6) vs 52,8 (95% ДИ 51,5–54,0;  $p = 0,049$ ) и психический компоненты здоровья — 42,7 (95% ДИ 40,4–45,0) vs 49,8 (95% ДИ 48,2–51,3;  $p < 0,001$ ), также были статистически значимо снижены. Анализ КЖ, выполненный дифференцированно в 4 подгруппах, выделенных в зависимости от пола и текущего возраста (21–30 vs 31–41 год), продемонстрировал сходность выявленных изменений, аналогичную таковым по всей группе в целом (рис. 1).

Анализ прогностического значения отдельных биологических и клинических признаков, влияющих на КЖ в отдаленный период, представлен в табл. 3. Одним из критических факторов оказался возраст пациента ко времени начала терапии ЛХ. Пациенты 18,5 года и старше (пороговое значение определено методом ROC-кривых;  $p = 0,047$ ) имели максимальное ухудшение показателей КЖ. Это было документировано по снижению показателей

**Таблица 2.** Сравнительная оценка качества жизни (опросник SF-36) пациентов с длительными ремиссиями лимфомы Ходжкина и здоровых добровольцев

Параметр	Здоровые добровольцы (n = 94)	Пациенты (n = 56)	Отклонение КЖ (SF-36)	p
Медиана (диапазон) возраста, лет	28 (22–46)	27,5 (22–41)		
Мужской пол, n (%)	44 (46,8 %)	22 (39,3 %)		
<b>Физические шкалы</b>				
Физическое функционирование	90,3 (87,6–92,9)	84,0 (78,8–89,2)	-6,3 (-8,8 ... -3,7)	0,020
Ролевое физическое функционирование	77,7 (71,7–84,2)	73,2 (62,9–83,6)	-4,5 (-8,2 ... -0,6)	0,449
Интенсивность боли	85,5 (81,9–89,1)	82,7 (75,3–90,0)	-2,8 (-6,6 ... -0,9)	0,450
Общее здоровье	72,3 (68,8–75,8)	53,4 (47,8–59,1)	-18,9 (-21 ... -16,7)	< 0,001
<b>Психические шкалы</b>				
Жизненная активность	72,2 (69,3–75,2)	54,7 (50,4–59,1)	-17,5 (-18,9 ... -16,1)	< 0,001
Социальное функционирование	86,2 (82,4–89,9)	78,8 (72,6–85,1)	-7,4 (-9,4 ... -4,8)	0,034
Ролевое эмоциональное функционирование	79,9 (73,8–85,9)	70,2 (59,2–81,2)	-9,7 (-14,6 ... -4,7)	0,098
Психическое здоровье	71,7 (68,6–74,8)	57,4 (53,5–61,4)	-14,3 (-15,3 ... -13,4)	< 0,001
<b>Итоговые индексы</b>				
Физический компонент здоровья	52,8 (51,5–54,5)	50,4 (48,1–52,6)	-2,4 (-3,4 ... -1,4)	0,049
Психический компонент здоровья	49,8 (48,2–51,3)	42,7 (40,4–45,0)	-7,1 (-7,8 ... -6,3)	< 0,001

ПРИМЕЧАНИЕ. Оценка выполнена с помощью однофакторного дисперсионного анализа; данные представлены как среднее (95% ДИ), если не указано иное.



**Рис. 1.** Изменение показателей качества жизни (КЖ) у пациентов с длительными ремиссиями лимфомы Ходжкина и здоровых сверстников в зависимости от пола и возраста (21–29 vs 30–41 год) ко времени заполнения опросника SF-36  
 ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; ИБ — интенсивность боли; ОЗ — общее состояние здоровья; ЖА — жизненная активность; СФ — социальное функционирование; РЭФ — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПЗ — психическое здоровье; ФКЗ — физический компонент здоровья; ПКЗ — психический компонент здоровья.\* $p < 0,01$ ; \*\* $p < 0,05$ .

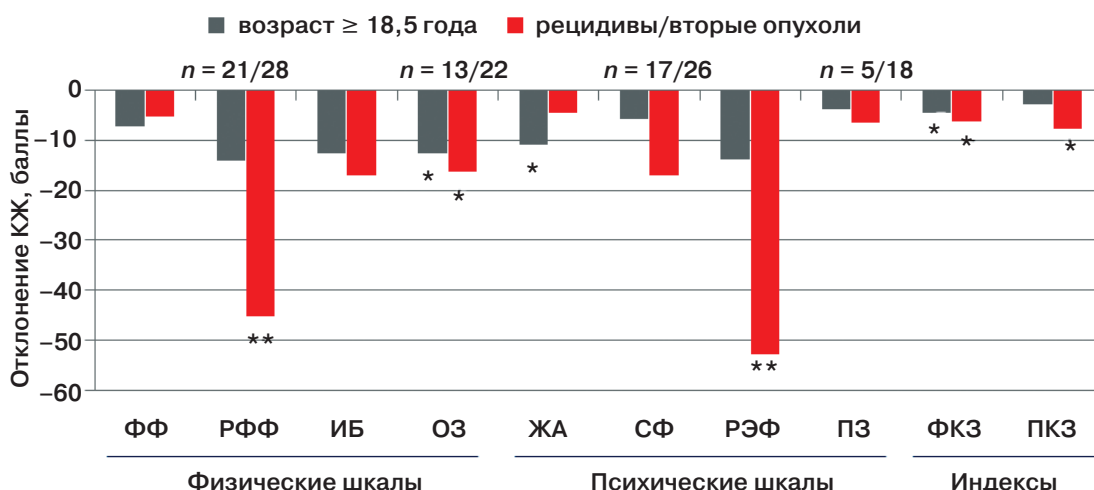
шкал «общего здоровья» — 48,3 (95% ДИ 41,3–55,2) vs 60,9 (95% ДИ 51,6–70,2;  $p = 0,027$ ), «жизненной активности» — 50,3 (95% ДИ 44,7–55,9) vs 61,1 (95% ДИ 51,6–70,2;  $p = 0,013$ ) и итогового индекса «физический компонент здоровья» — 48,5 (95% ДИ 45,6–51,4) vs 53,0 (95% ДИ 49,6–56,5;  $p = 0,046$ ) соответственно. Следующим фактором, влияющим на отдаленное КЖ, оказалось наличие неблагоприятных событий в анамнезе: рецидивы ( $n = 6$ ), вторые опухоли ( $n = 2$ ). Выявлено статистически значимое различие по шкалам «ролевое физическое функционирование» — 34,4 (95% ДИ 2,6–71,3) vs 79,7 (95% ДИ 77,8–89,6;  $p = 0,002$ ), «общее здоровье» — 39,5 (95% ДИ 18,6–55,0) vs 55,8 (95% ДИ 49,7–61,8;  $p = 0,043$ ), «ролевое эмоциональное функционирование» — 25,0 (95% ДИ 7,5–57,5) vs 77,8 (95% ДИ 67,1–88,4;  $p < 0,001$ ), индексам «физический» — 45 (95% ДИ 37,3–52,7) vs 51,2 (95% ДИ 49,0–53,6;  $p = 0,048$ ) и «психический» компонент здоровья — 36,0

(95% ДИ 27,6–44,4) vs 43,8 (95% ДИ 41,5–46,1;  $p = 0,018$ ) соответственно. Все факторы прогноза (исходный возраст, рецидивы и вторые опухоли), выявленные в нашем исследовании, оказывали различное влияние на отдельные шкалы опросника SF-36 (рис. 2).

Такие показатели, как возраст на момент заполнения опросника, длительность ремиссии, пол, клиническая стадия по Ann-Arbor, медиастинально-торакальный индекс, наличие больших опухолевых масс, число пораженных лимфатических зон и терапевтическая группа протокола DAL-HD-90m, не оказывали влияние на КЖ (см. табл. 3). Также на показателях КЖ не сказывались образовательный уровень пациентов, семейное положение и наличие собственных детей (табл. 4).

Сравнительный анализ биологических и клинических характеристик групп пациентов младше и старше 18,5 года на момент начала терапии ЛХ представлен в табл. 5. Медиана продолжительности полной ремиссии была сходной





**Рис. 2.** Сравнительная характеристика отклонения показателей качества жизни (КЖ) у пациентов  $\geq 18,5$  года и в группе с неблагоприятными событиями (рецидивы, вторые опухоли)  
 ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; ИБ — интенсивность боли; ОЗ — общее состояние здоровья; ЖА — жизненная активность; СФ — социальное функционирование; РЭФ — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПЗ — психическое здоровье; ФКЗ — физический компонент здоровья; ПКЗ — психический компонент здоровья. \* $p < 0,01$ ; \*\* $p < 0,05$ .

**Таблица 3.** Анализ прогностического значения отдельных биологических и клинических признаков (влияние на качество жизни в отдаленный период)

Параметр	Число пациентов	Итоговые индексы опросника SF-36			
		Физический компонент здоровья		Психический компонент здоровья	
		Среднее (95% ДИ)	<i>p</i>	Среднее (95% ДИ)	<i>p</i>
<b>Возраст на момент начала терапии ЛХ, лет</b>					
< 18,5	23	53 (50–56)		44 (41–48)	
$\geq 18,5$	33	49 (46–51)	0,046	42 (38–45)	> 0,05
<b>Возраст на момент заполнения опросника, лет</b>					
21–29	38	51 (49–54)		43 (40–46)	
30–41	18	48 (41–54)	> 0,05	42 (37–47)	> 0,05
<b>Длительность ремиссии ЛХ, годы</b>					
5–9	37	50 (47–53)		42 (39–45)	
$\geq 10$	19	51 (46–55)	> 0,05	44 (40–49)	> 0,05
<b>Пол</b>					
Мужской	22	51 (46–55)		43 (40–46)	
Женский	34	50 (48–53)	> 0,05	43 (39–46)	> 0,05
<b>Клиническая стадия по Ann-Arbor</b>					
I–III	41	51 (49–54)		43 (40–46)	
IV	15	49 (44–53)	> 0,05	41 (37–45)	> 0,05
<b>Симптомы интоксикации (Ann-Arbor)</b>					
A	13	49 (44–54)		41 (35–47)	
B	43	51 (48–53)	> 0,05	43 (41–46)	> 0,05
<b>Медиастинально-торакальный индекс</b>					
< 1/3	51	50 (48–53)		42 (40–45)	
$\geq 1/3$	5	52 (48–57)	> 0,05	49 (43–55)	> 0,05
<b>Число пораженных лимфатических зон</b>					
< 4	19	49 (45–53)		41 (36–45)	
$\geq 4$	37	51 (48–54)	> 0,05	44 (41–47)	> 0,05
<b>Рецидивы (<math>n = 6</math>), вторые опухоли (<math>n = 2</math>)</b>					
Нет	48	51 (49–54)		44 (41–46)	
Есть	8	44 (37–53)	0,046	36 (28–44)	0,046
<b>Терапевтическая группа</b>					
2 ODPА/ОЕРА + ЛТ	8	48 (40–56)		43 (36–50)	
2 ODPА/ОЕРА + 2 COPD + ЛТ	17	50 (46–54)		41 (36–47)	
2 ODPА + 4 COPD + ЛТ	31	51 (48–54)	> 0,05	43 (40–46)	> 0,05

ODPA — винкристин, дакарбазин, преднизолон, адриамицин; OEPA — винкристин, этопозид, преднизолон, адриамицин; COPD — циклофосфамид, винкристин, преднизолон, дакарбазин; ЛТ — лучевая терапия.

**Таблица 4.** Влияние текущего социально-образовательного статуса на качество жизни пациентов с длительными ремиссиями лимфомы Ходжкина

Параметр	Число пациентов	Итоговые индексы опросника SF-36			
		Физический компонент здоровья		Психический компонент здоровья	
		Среднее (95% ДИ)	<i>p</i>	Среднее (95% ДИ)	<i>p</i>
<b>Высшее образование</b>					
Есть	23	49 (46–53)		42 (38–47)	
Нет	24	52 (48–55)	> 0,05	43 (40–47)	> 0,05
<b>Семейное положение</b>					
В браке	23	52 (48–55)		42 (38–46)	
Холост/не замужем	24	50 (46–53)	> 0,05	43 (39–47)	> 0,05
<b>Собственные дети</b>					
Есть	31	50 (47–54)		42 (39–45)	
Нет	16	51 (47–52)	> 0,05	44 (40–49)	> 0,05

и составила 9,2 (диапазон 5,5–14,4 года) vs 7,9 года (диапазон 5,0–13,3 года;  $p = 0,46$ ). Не выявлено различий между группами по полу и ключевым характеристикам заболевания (распространенность опухоли, гистологический вариант, наличие больших опухолевых масс и т. д.) и объему проведенного лечения (терапевтическая группа DAL-HD-90m). Когорты не различались по числу пациентов, получивших высшее образование. В старшей группе большее число пациентов создали семьи (51,5 vs 30,4 %;  $p = 0,021$ ) и имели детей (36,4 vs 17,4 %;  $p = 0,052$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Цель нашего исследования заключалась в том, чтобы охарактеризовать КЖ подростков и молодых пациентов с

длительными (5–14 лет) ремиссиями ЛХ и сравнить ее с популяционным уровнем здоровых сверстников. В результате выявлено статистически значимое снижение показателей, характеризующих как физическое (физическое функционирование и общее здоровье), так и психическое благополучие (жизненная активность, социальное функционирование и психическое здоровье). Достоверно были снижены итоговые индексы, характеризующие физический и психический компоненты здоровья. Различия по некоторым параметрам явно носят несущественный характер. Ранее в ряде работ было показано, что только большие изменения ( $\geq 10$  баллов) можно относить к клинически значимым событиям [21]. Исходя из этих соображений, только ограничение показателей «общее здоровье» (отклонение КЖ –18,9 балла;  $p < 0,001$ ), «жизненная активность» (–17,5;  $p < 0,001$ ) и

**Таблица 5.** Сравнительная характеристика групп пациентов младше и старше 18,5 года ко времени первичной диагностики лимфомы Ходжкина

Параметр	Группа 1 ( $< 18,5$ года)		Группа 2 ( $\geq 18,5$ года)	
	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	23	100,0	33	100,0
<b>Демография</b>				
Медиана (диапазон) возраста на момент диагностики ЛХ, лет	16,1 (15,3–18,1)		20,7 (18,5–33,6)	
Мужской пол	12	52,2	11	33,3
Медиана (диапазон) продолжительности ПР, годы	9,2 (5,5–14,4)		7,9 (5,0–13,3)	
Текущий возраст на момент заполнения опросника SF-36, лет	25,6 (21,9–29,8)		30,2 (24,2–41,0)	
<b>Исходные клинико-лабораторные показатели</b>				
Гистологический вариант ЛХ:				
Лимфоидное истощение	1	4,3	1	3,0
Смешанно-клеточный	5	21,7	8	24,2
Нодулярный склероз	17	73,9	24	72,7
IV стадия по Ann-Arbor	4	17,4	11	33,3
В-симптомы	18	78,3	25	76,8
Число пораженных лимфатических зон $\geq 4$	16	69,6	21	63,6
«Bulky disease» (массивные опухолевые образования)	16	69,6	17	51,5
<b>Терапевтическая группа</b>				
2 ОДРА/ОЕРА + ЛТ	3	13,0	5	15,2
2 ОДРА/ОЕРА + 2 СОПД + ЛТ	8	34,8	9	27,3
2 ОДРА + 4 СОПД + ЛТ	12	52,2	19	57,6
Вторые опухоли	0	0,0	2	6,0
Рецидивы	3	13,0	3	9,1
<b>Текущий социально-образовательный статус</b>				
Высшее образование	10	43,5	14	42,4
Женат/замужем	7	30,4	17	51,5*
Собственные дети	4	17,4	12	36,4

\*  $p \leq 0,05$ .

ЛТ — лучевая терапия; ПР — полная ремиссия.

«психическое здоровье» ( $-14,3; p < 0,001$ ) реально может отражать проблемы со здоровьем пациентов с длительными ремиссиями ЛХ (см. табл. 2).

Принимая во внимание, что КЖ может существенно различаться в зависимости от пола и возраста, нами выполнен анализ возможных отличий для 4 подгрупп пациентов: мужчины до 30 ( $n = 21$ ) и старше 30 лет ( $n = 13$ ), женщины до 30 ( $n = 17$ ) и старше 30 лет ( $n = 5$ ). Для сравнения подобрана соответствующая по демографическим показателям группа здоровых сверстников — 28, 22, 26 и 18 человек соответственно. Изменения явно носят однотипный характер во всех подгруппах, что позволяет оперировать данными по всем пациентам (см. рис. 1). Шкалы, отражающие общее здоровье, жизненную активность и психическое здоровье, отчетливо демонстрируют ухудшение по всем подгруппам. Поскольку только первая шкала характеризует физическое здоровье, а две другие — психическое, сильнее снижен именно итоговый индекс «психический компонент здоровья» (отклонение КЖ  $-7,1$  балла;  $p < 0,001$ ), а «физический» — слабее ( $-2,4; p = 0,049$ ).

Изменения отдельных шкал и индексов SF-36 могут варьировать в отдельных исследованиях в зависимости от особенностей когорты пациентов и проведенного лечения. В частности, в одной публикации у взрослых пациентов (медиана возраста 44 года), получавших лечение в период с 1971 по 1991 г. в Норвежском радиологическом госпитале по разным программам, было показано снижение КЖ по шкалам «общее здоровье» ( $-20,4; p < 0,001$ ), «жизненная активность» ( $-10,5; p < 0,001$ ) и «физическое функционирование» ( $-11,6; p < 0,001$ ) [22]. Динамика по первым двум шкалам полностью совпадает с нашими данными. В то же время снижение последнего было не столь характерным в нашем исследовании. В работе онкологического центра Dana-Farber (США) выявлено преимущественное снижение не «психического компонента здоровья», как в нашей работе, а «физического» ( $-1,8; p < 0,0001$ ) [13].

Уникальность настоящей работы определяется тем, что по педиатрическому протоколу DAL-HD-90m помимо подростков лечение проводилось молодым взрослым старше 18 лет. Литературных данных по данному вопросу не существует. С другой стороны, ключевым фактором, влияющим на КЖ в отдаленный период, оказался именно возраст пациентов младше или старше 18,5 года ко времени диагностики ЛХ. КЖ пациентов, получавших лечение в подростковом возрасте, было определено лучше, чем во взрослом, что отчетливо прослеживается по шкалам «общее здоровье» (отклонение КЖ  $-12,6$  балла;  $p = 0,027$ ) и «жизненная активность» ( $-10,8; p = 0,013$ ). В целом изменения, связанные с возрастом, сходны с таковыми в общей группе больных по сравнению со здоровыми сверстниками. В доступной литературе мы не смогли найти связь отдаленных показателей КЖ с возрастом пациентов. Лишь в одном популяционном исследовании, представленном авторами из Нидерландов, была продемонстрирована отчетливая связь между продолжительностью ремиссии и КЖ [23]. Пациенты с ремиссией в интервале 10–15 лет характеризовались лучшими показателями «жизненная активность» ( $7,7; p < 0,05$ ), «социальное функционирование» ( $12,3; p < 0,01$ ), «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» ( $16,2; p < 0,05$ ) и «психический компонент здоровья» ( $5,0; p < 0,05$ ), чем с ремиссией 5–9 лет. Группы сравнения были сбалансированы по текущему возрасту пациентов.

Исследователи объяснили обнаруженные изменения КЖ трудностями в доступе к медицинскому страхованию и получению банковских кредитов при ограниченной продолжительности ремиссии. В нашем исследовании длительность ремиссии ( $5-9$  vs  $\geq 10$  лет) никак не влияла на КЖ (см. табл. 3), а медиана продолжительности ремиссии не различалась среди пациентов моложе и старше 18,5 года ( $9,2$  vs  $7,9$  года;  $p = 0,64$ ) (см. табл. 5).

В нашей работе неблагоприятные события (рецидивы — 6, вторые опухоли — 2), потребовавшие дополнительного сложного лечения, оказались вторым фактором, влияющим на КЖ. При этом профиль ухудшения показателей SF-36 принципиально отличался от такового, выявленного в зависимости от возраста менее или старше 18,5 года (см. рис. 2). Наиболее выраженные изменения затронули показатели «ролевого функционирования, обусловленного физическим» ( $-45,3; p = 0,043$ ) и «эмоциональным состоянием» ( $-52,8; p < 0,001$ ). При этом у всех пациентов в целом ролевые показатели не отличались от таковых у здоровых сверстников (см. табл. 2). Изменение ролевых шкал, по всей видимости, отражает неуверенность пациентов в состоянии своего здоровья в будущем, ожидание очередного рецидива и сомнения в успехе возможного лечения.

Вклад двух выявленных в настоящем исследовании прогностических факторов носит, вероятно, независимый характер, поскольку влияет на разные шкалы опросника. Кроме того, не установлено взаимосвязи между частотой отрицательных событий (рецидивы, вторые опухоли) и возрастом на момент диагностики ЛХ (см. табл. 5). Возможное объяснение благоприятной роли возраста менее 18,5 года заключается в лучшей переносимости лечения и большем восстановительном потенциале подростков по сравнению со взрослыми [3].

Распространенность заболевания (клиническая стадия, наличие опухолей средостения с медиастинально-торакальным индексом не менее  $1/3$ , число пораженных лимфатических зон 4 и более) и интенсивность проведенной терапии (2, 4 или 6 курсов химиотерапии + лучевая терапия) не оказывали влияние на КЖ. Согласно данным литературы, действительно, связь между количеством курсов химиотерапии, особенностями использованных схем, кумулятивными дозами антрациклиновых антибиотиков и блеомицина, объемом лучевой терапии и КЖ в отдаленный период, как правило, отсутствует [13, 15]. В отдельных исследованиях, наоборот, распространенность ЛХ влияла на КЖ. В приведенном выше норвежском исследовании наихудшие показатели имели пациенты с IV–IVB клинической стадией [22]. Установлено, что именно для этих стадий болезни наиболее характерен такой частый симптом у излеченных от ЛХ пациентов, как слабость [14, 22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для пациентов, излеченных в подростковом и молодом возрасте от ЛХ, характерно значимое снижение показателей КЖ в отдаленный период по сравнению со здоровыми сверстниками. Возраст ко времени начала терапии 18,5 года и старше служит независимым прогностическим фактором, определяющим степень снижения показателей физического и психического здоровья в отдаленный период. Рецидивы и вторые опухоли ухудшают «ролевые» показатели опросника SF-36,

отражая неуверенность пациентов в своем будущем здоровье. Опросник SF-36 — чувствительный инструмент для оценки КЖ у пациентов с длительными ремиссиями онкогематологических заболеваний. Оценка КЖ может служить базой для разработки программ реабилитации и новых протоколов риск-адаптированного лечения ЛХ.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают искреннюю признательность врачам и научным сотрудникам В.Л. Ивановой, канд. мед. наук Е.П. Ивановой, О.А. Кудрявцевой, канд. мед. наук С.С. Куликовой, канд. мед. наук Е.С. Куровой, д-ру мед. наук, проф. С.С. Лория, В.В. Лунину, В.Г. Маркарян, канд. мед. наук М.М. Понкрашкиной, д-ру мед. наук, проф. В.М. Сотникову, Е.И. Тихоновой, канд. мед. наук Н.З. Трипутень, Н.К. Хуажевой, принимавшим активное участие в лечении пациентов, и компании «Эвиденс. Клинико-фармакологические исследования» (Санкт-Петербург, Россия) за предоставленную русскоязычную версию опросника SF-36 и соответствующие рекомендации, касающиеся обработки полученных данных.

### КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, 2014.  
[Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2012 g. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoy (Status of oncological care for population of Russia in 2012. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, and G.V. Petrova). M.: FGBU MNIO im. P.A. Gertsena Minzdravotsrazvitiya Rossii 2014.]
2. Morton L.M., Wang S.S., Devesa S.S. et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood* 2006; 107(1): 265–76.
3. Румянцев А.Г., Птушкин В.В., Семочкин С.В. Пути улучшения результатов лечения злокачественных опухолей у подростков и молодых взрослых. *Онкогематология* 2011; 1: 20–30.  
[Rumyantsev A.G., Ptushkin V.V., Semochkin S.V. Approaches to improvement of treatment outcomes in adolescents and young adults with malignancies. *Onkogematologiya* 2011; 1: 20–30. (In Russ.)]
4. Evens A.M., Hutchings M., Diehl V. Treatment of Hodgkin lymphoma: the past, present, and future. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2008; 5(9): 543–56.
5. Sasse S., Klimm B., Gorgen H. et al. Comparing long-term toxicity and efficacy of combined modality treatment including extended- or involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 2012; 23(11): 2953–9.
6. Robison L.L., Green D.M., Hudson M. et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer* 2005; 104(11): 2557–64.

7. Shah A.B., Hudson M.M., Poquette C.A. et al. Long-term follow-up of patients treated with primary radiotherapy for supradiaphragmatic Hodgkin's disease at St. Jude Children's Research Hospital. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 44(4): 867–77.

8. Феоктистов Р.И., Румянцева Ю.В., Абугова Ю.Г. и др. Результаты лечения детей и подростков с лимфомой Ходжкина: данные многоцентрового исследования. *Онкогематология* 2010; 1: 31–6.

[Feoktistov R.I., Rumyantseva Yu.V., Abugova Yu.G., et al. Treatment outcomes in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma: data of multicenter study. *Onkogematologiya* 2010; 1: 31–6. (In Russ.)]

9. Schellong G., Riepenhausen M., Bruch C. et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr. Blood Cancer* 2010; 55(6): 1145–52.

10. Демина Е.А., Пылова И.В., Шмаков Р.Г., Перилова Е.Е. Поздние осложнения терапии большой лимфомой Ходжкина. *Совр. онкол.* 2006; 1: 36–43.

[Demina Ye.A., Pylova I.V., Shmakov R.G., Perilova Ye.Ye. Late complications of therapy in patients with Hodgkin's lymphoma. *Sovr. onkol.* 2006; 1: 36–43. (In Russ.)]

11. Ng A.K., LaCasce A., Travis L.B. Long-term complications of lymphoma and its treatment. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(14): 1885–92.

12. Gil-Fernandez J., Ramos C., Tamayo T. et al. Quality of life and psychological well-being in Spanish long-term survivors of Hodgkin's disease: results of a controlled pilot study. *Ann. Hematol.* 2003; 82(1): 14–8.

13. Khimani N., Chen Y.H., Mauch P.M. et al. Influence of new late effects on quality of life over time in Hodgkin lymphoma Survivors: a longitudinal survey study. *Ann. Oncol.* 2013; 24(1): 226–30.

14. Hjerstad M.J., Fossa S.D., Oldervoll L. et al. Fatigue in long-term Hodgkin's disease survivors: a follow-up study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(27): 6587–95.

15. Ruffer J.U., Flechtner H., Tralls P. et al. Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Eur. J. Cancer* 2003; 39(15): 2179–86.

16. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Под ред. Ю.Л. Шевченко, 2-е изд. М.: Олма Медиагрупп, 2007.

[Novik A.A., Ionova T.I. Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine. Pod red. Yu.L. Shevchenko, 2-e izd. (Manual on evaluation of quality of life in medicine. Ed by: Yu.L. Shevchenko, 2nd ed.) M.: Olma Mediagrup, 2007]

17. Давыдкин И.Л., Булгакова С.В., Шафиева И.А. Подходы к реабилитации пациентов в Самарском областном межведомственном центре профилактики остеопороза. *Аллергол. и иммунол.* 2007; 8(1): 276.

[Davydkin I.L., Bulgakova S.V., Shafiyeva I.A. Approaches to rehabilitation of patients in Samara regional interdisciplinary center for osteoporosis prevention. *Allergol. i immunol.* 2007; 8(1): 276. (In Russ.)]

18. Семочкин С.В., Аршанская Е.Г., Бобкова М.М., Румянцев А.Г. A long-term follow-up report on the modified pediatric protocol DAL-HD-90 for adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma. *Pediatr. Blood Cancer* 2012; 59(6): 1042.

19. Семочкин С.В., Лория С.С., Румянцев А.Г., Сотников В.М. Лечение лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых. *Онкогематология* 2008; 1: 18–26.

[Semochkin S.V., Loria S.S., Rumyantsev A.G., Sotnikov V.M. Management of Hodgkin's lymphoma in adolescents and young adults. *Onkogematologiya* 2008; 1: 18–26. (In Russ.)]

20. Ware J.E., Kosinski M. Interpreting SF-36 summary health measures: a response. *Qual. Life Res.* 2001; 10(5): 405–13.

21. van Tulder M.W., Aaronson N.K., Bruning P.F. The quality of life of long-term survivors of Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 1994; 5(2): 153–8.

22. Loge J.H., Abrahamsen A.F., Ekeberg O., Kaasa S. Reduced health-related quality of life among Hodgkin's disease survivors: a comparative study with general population norms. *Ann. Oncol.* 1999; 10(1): 71–7.

23. Mols F., Vingerhoets A.J., Coebergh J.W. et al. Better quality of life among 10–15 year survivors of Hodgkin's lymphoma compared to 5–9 year survivors: a population-based study. *Eur. J. Cancer* 2006; 42(16): 2794–801.

**Е.Г. Аршанская** — врач-гематолог, научный сотрудник отдела оптимизации лечения подростков и молодежи с гематологическими заболеваниями

**С.В. Семочкин** — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета, заведующий отделом оптимизации лечения подростков и молодежи с гематологическими заболеваниями

**А.Г. Румянцев** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор центра, почетный заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета

Адрес для переписки: Е.Г. Аршанская, 125284, 2-й Боткинский проезд, д. 5 или 117997, ул. Саморы Машела, д. 1 Москва, Российская Федерация, тел.: +7 (499) 7288396, e-mail: arshanskaya.evgeniya@gmail.com