

# Качество жизни до трансплантации как фактор прогноза у больных злокачественными лимфомами при проведении аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток

Ю.Л. Шевченко<sup>1</sup>, Д.А. Федоренко<sup>1</sup>, В.Я. Мельниченко<sup>1</sup>, Н.Е. Мочкин<sup>1</sup>, Т.И. Ионова<sup>2</sup>, А.А. Новик<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>Международный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург

**Контакты:** Денис Анатольевич Федоренко den\_f76@mail.ru

В настоящее время высокодозная химиотерапия (ВХТ) + аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток (аутоТКСК) является методом выбора при лечении рецидивирующих и прогрессирующих форм лимфом. Основные исследования качества жизни (КЖ) у больных лимфомами при трансплантации ограничивались оценкой динамики показателей КЖ в раннем и позднем посттрансплантационном периодах. Задачей проведенного исследования служила оценка показателей КЖ пациентов с лимфомами до трансплантации и их прогностической значимости.

В исследование были включены 124 пациента с лимфомами (неходжкинские лимфомы – 45 пациентов, лимфома Ходжкина – 79 пациентов), которым проведена ВХТ + аутоТКСК. Возраст обследованных – 19–65 лет (средний возраст – 34 года), мужчин – 42,7 % (n = 53), женщин – 57,3 % (n = 71). Установлено, что популяция больных лимфомами до трансплантации характеризуется гетерогенностью с точки зрения показателей КЖ. Практически у 1/3 пациентов выявлено критическое или значительное снижение интегрального показателя (ИП) КЖ. Проведенный анализ показателей КЖ у больных до ВХТ + аутоТКСК с разным опухолевым ответом на предшествующее лечение показал, что различия у пациентов с химиочувствительной лимфомой и химиорезистентной лимфомой незначительны. В рамках данного исследования проведен анализ исходов ВХТ + аутоТКСК в изучаемой популяции больных лимфомами. При медиане наблюдения 18 мес общая выживаемость (ОВ) после трансплантации составила 72 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 56–84); бессобытийная выживаемость (БСВ) – 64 % (95 % ДИ 53,3–73,2). Показатели ОВ и БСВ были достоверно выше в группе пациентов с химиочувствительной лимфомой, чем у пациентов при химиорезистентности опухоли. Также было установлено, что ОВ и БСВ в группе больных с отсутствием или незначительным снижением ИПКЖ и в группе со значительным или критическим снижением ИПКЖ различаются. Выявленные различия в показателях ОВ и БСВ между группами позволили рассматривать пациентов 1-й группы как больных с благоприятным прогнозом, а пациентов 2-й группы – как больных с неблагоприятным прогнозом в отношении исхода трансплантации.

**Ключевые слова:** качество жизни, лимфомы, аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток, прогноз

## Quality of life before autologous stem cells transplantation as prognostic factor in patients with malignant lymphomas

Yu.L. Shevchenko<sup>1</sup>, D.A. Fedorenko<sup>1</sup>, V.Ya. Melnichenko<sup>1</sup>, N.Ye. Mochkin<sup>1</sup>, T.I. Ionova<sup>2</sup>, A.A. Novik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>2</sup>International Quality of Life Research Center, St.-Petersburg

Currently high-doses chemotherapy (HD-PCT) + autologous hematopoietic stem cells transplantation (auto-HSCT) is the treatment of choice in patients with recurrent and progressive lymphomas. Most of quality of life (QoL) studies in lymphomas patients received HSCT limited on parameters dynamics assessment in the early and late post-transplant period. Aim of this study was to evaluate the QoL parameters and their prognostic significance in lymphoma patients before transplantation.

124 patients with lymphomas (non-Hodgkin lymphomas – 45 patients, Hodgkin's lymphoma – 79 patients) who received HD-PCT + auto-HSCT were included in the study: men – 42.7 % (n = 53), women – 57.3 % (n = 71), median age – 34 years (19–65 years). Patients' heterogeneity before transplantation regarding quality of life has been revealed. Almost 1/3 of patients showed a significant reduction in the integral index of QoL. Insignificant differences between patients with chemosensitivity and chemoresistant lymphomas regarding QoL before HD-PCT + auto-HSCT were shown. We also analyzed the outcomes of studied patients received HD-PCT + auto-HSCT. With a median follow-up of 18 months, overall survival after transplantation was 72 % (95 % CI 56–84); event-free survival – 64 % (95 % CI 53,3–73,2). Overall and event-free survivals were significantly higher in patients with chemosensitive lymphoma compared with chemoresistance tumor. Differences in the survival rates between patients with no or negligible decrease of QoL integral index and with significant reduction of it also were found. Revealed differences in overall and event-free survival between the groups allowed the first group considered as patients with a favorable prognosis, and the second group – as patients with poor prognosis regarding the transplantation outcome.

**Key words:** quality of life, lymphomas, autologous hematopoietic stem cells transplantation, prognostic significance

### Введение

В настоящее время высокодозную химиотерапию (ВХТ) с аутологичной трансплантацией кроветворных

стволовых клеток (аутоТКСК) широко используют для лечения гематологических заболеваний. Ежегодно в мире выполняется более 50 000 ТКСК, причем количе-

ство трансплантаций постоянно увеличивается. При рецидивирующих и рефрактерных лимфомах трансплантация является методом выбора, позволяющим добиться излечения или стойкой многолетней ремиссии. Эффект трансплантации во многом зависит от факторов прогноза, оказывающих влияние на показатели выживаемости.

В последние годы вопросы прогнозирования течения заболевания, эффекта различных терапевтических программ активно разрабатываются многими исследователями. Все прогностические факторы при лечении лимфом могут быть разделены на 2 основные группы: факторы, связанные с заболеванием (стадия, уровень лактатдегидрогеназы, гемоглобин, опухолевый ответ на предшествующую терапию, цитогенетические и молекулярно-генетические маркеры и др.), и факторы, связанные с пациентом (пол, возраст, общесоматический статус). На основании вышеуказанных факторов разработаны общеизвестные международные прогностические индексы, например International Prognostic Score (IPS) для лимфомы Ходжкина (ЛХ) и International Prognostic Index (IPI) — для агрессивных неходжкинских лимфом (НХЛ) [1, 2].

В ряде исследований доказано, что некоторые показатели качества жизни (КЖ) обладают независимой прогностической значимостью и являются информативным фактором прогноза выживаемости. В исследованиях КЖ у больных агрессивными НХЛ, выполненных Северной лимфомной группой (Northern Lymphoma Group), установлено, что общее КЖ больных, измеренное до начала терапии, обладает независимой прогностической значимостью в отношении общей выживаемости (ОВ). Особый интерес представляет то, что общее КЖ, оцениваемое пациентом, является более чувствительным фактором, влияющим на выживаемость, чем общесоматический статус, оцениваемый врачом [3]. В другом исследовании, проведенном в Медицинском центре Самсунг (Samsung Medical Center), была доказана прогностическая значимость КЖ у больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, получающих химиотерапию по программе

R-SNOR. Пациенты, имеющие более низкие показатели КЖ до лечения, имели выживаемость ниже, а летальность, связанную с лечением, выше, чем больные с более высокими показателями КЖ. Показатели КЖ коррелировали с уровнем лактатдегидрогеназы, экстранодальным вовлечением и стадией заболевания. В то же время при проведении многофакторного анализа была показана независимая прогностическая значимость показателей КЖ в отношении ОВ [4]. Таким образом, оценка КЖ больных лимфомами до лечения является ценной при прогнозировании течения заболевания: с ее помощью можно точнее определять группы риска, проводить стратификацию и разрабатывать адекватную программу противоопухолевой терапии для каждой группы риска. Следует отметить, что исследований, оценивающих прогностическую значимость показателей КЖ у больных лимфомами при проведении аутоТКСК, до настоящего времени не проводили.

**Цель исследования** — изучение прогностической значимости показателей КЖ в отношении выживаемости у больных злокачественными лимфомами до ВХТ + аутоТКСК.

Для этого изучали распределение больных лимфомами до ВХТ + аутоТКСК согласно степени снижения интегрального показателя (ИП) КЖ и проводили анализ ОВ и бессобытийной выживаемости (БСВ) в группах с разным ИПКЖ до трансплантации.

#### Пациенты и методы

##### Общая социально-демографическая и клиническая характеристика больных

В исследование включены 124 пациента с лимфомами (НХЛ — 45 пациентов, ЛХ — 79), которым была выполнена аутоТКСК в период с декабря 2005 по октябрь 2012 г. Возраст обследованных — 19–65 лет (средний возраст — 34 года), мужчин — 42,7 % ( $n = 53$ ), женщин — 57,3 % ( $n = 71$ ). Медиана наблюдения составила 18 (3–88) мес.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице.

Клиническая характеристика больных

Исследуемый параметр		Абс. число	%
Нозологическая форма	ЛХ	79	63,7
	НХЛ	45	36,3
Общесоматический статус ECOG	«Хороший» (0–1)	107	86,3
	«Плохой» (2–4)	17	13,7
В-симптомы в точке Т-скрининг	Есть	13	10,5
	Нет	111	89,5
Стадия	I	1	0,8
	II	44	35,5
	III	31	25,0
	IV	48	38,7
Лечение перед ТКСК	Химиотерапия	124	100
	Лучевая терапия	54	43,5
	Биоиммунная терапия	31	25,0

Критерии включения больных в исследование были следующие: 1) возраст 18 лет и старше; 2) диагнозы: НХЛ, ЛХ; 3) согласие больного на участие в исследовании; 4) способность больного заполнить опросники; 5) отсутствие психических заболеваний; 6) отсутствие ВИЧ-инфекции.

**Процедура трансплантации**

ВХТ + аутоТКСК проводили с применением режима кондиционирования ВЕАМ (ВСНУ, этопозид, цитозар и мелфалан). Все больные, включенные в исследование, имели рецидив или первично-резистентное течение заболевания. Перед ВХТ им проводилась индукционная терапия с использованием интенсивных режимов 2-й линии. В результате ее проведения у 37 (29,8 %) больных зарегистрирована полная ремиссия (ПР); у 66 (53,2 %) больных – частичная ремиссия (ЧР); у 15 (12,1 %) больных – стабилизация (СЗ) и у 6 (4,9 %) человек – прогрессирование заболевания (ПЗ). Таким образом, чувствительную к индукционной терапии опухоль имели 83 % пациентов (химиочувствительное заболевание), остальным 17 % ВХТ + аутоТКСК была проведена по жизненным показаниям, несмотря на отсутствие эффекта от индукционной терапии (химиорезистентное заболевание).

**Оценка эффекта трансплантации и качества жизни больного**

Оценку клинической эффективности ВХТ + аутоТКСК проводили согласно международным стандартам по данным компьютерной томографии. Для оценки КЖ использовали общий опросник RAND SF-36 [5]. На основании данных опросника SF-36 рассчитывали ИПКЖ для каждого больного. Распределение больных согласно градациям снижения КЖ проводили с помощью сравнения ИПКЖ больного с величиной ИП популяционной нормы (НИП). Выделяли следующие градации снижения ИПКЖ: отсутствие снижения (нет различий в значении ИП больного и НИП); незначительное снижение (снижение ИП < 25 % от НИП); умеренное снижение (снижение ИП 25–50 % от НИП); значительное снижение (снижение ИП 51–75 % от НИП); критическое снижение (снижение ИП > 75 % от НИП) [6, 7].

**Статистический анализ**

Для характеристики распределения был проведен анализ данных с использованием тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде количества наблюдений в группе, среднего арифметического значения, стандартного отклонения. Категориальные данные представлены в виде частот и процентных долей. Выбор критерия проверки статистической значимости различий между анализируемыми показателями основывался на характере распределения данных. Оценку статистической значимости различий показателей в сравниваемых группах проводили с использованием дисперсионного анализа и/или рангового критерия Краскела–Уоллиса с последующим использованием критериев *post hoc*. Значи-

мость различий показателей определяли на основании величины эффекта (effect size, ES). Величина эффекта характеризует наличие или отсутствие клинической значимости различий показателей. Величина эффекта – стандартизованная разность между двумя средними исследуемых показателей с градациями: 0 – < 0,2 – нет эффекта; 0,2 – < 0,5 – малый; 0,5 – < 0,8 – средний; ≥ 0,8 – большой эффект.

Оценку ОВ и БСВ (без рецидива/прогрессирования заболевания) проводили методом Каплана–Майера. ОВ рассчитывали от даты начала трансплантации до даты смерти от любой причины (событие) или до даты последнего наблюдения. БСВ рассчитывали от даты начала трансплантации до даты констатации рецидива, начала ПЗ или смерти от любой причины (событие); у пациентов, у которых событие не произошло, – до даты последнего наблюдения. Сравнение выживаемости в группах в связи с малым количеством наблюдений в одной из групп проводили с помощью *F*-критерия Кокса. Все тесты были двусторонними, различия между сравниваемыми группами признаны статистически значимыми при уровне *p* < 0,05. Статистическая мощность критериев – не менее 0,80. Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения Statistica 6.0, Stadia 7.0.

**Результаты и обсуждение**

Для изучения КЖ больных лимфомами до ВХТ + аутоТКСК проводили анализ распределения больных по степени снижения ИПКЖ. Как видно из рис. 1, у 47 (38 %) больных не было снижения ИПКЖ, т.е. он не отличался от соответствующих значений у условно здоровых людей. У 24 (19 %) больных имелось незначительное снижение ИПКЖ; у 15 (12 %) – умеренное снижение; у 26 (21 %) – значительное снижение и у 12 (10 %) – его критическое снижение. Таким образом, значительное или критическое снижение ИПКЖ до трансплантации отмечено почти у 1/3 пациентов.

В связи с тем, что химиочувствительность лимфомы является одним из значимых прогностических факторов исхода трансплантации, проводили анализ показателей КЖ у больных до трансплантации в группах с разным опухолевым ответом на предшествующую



Рис. 1. Распределение больных лимфомами по степени снижения ИПКЖ до ВХТ + аутоТКСК

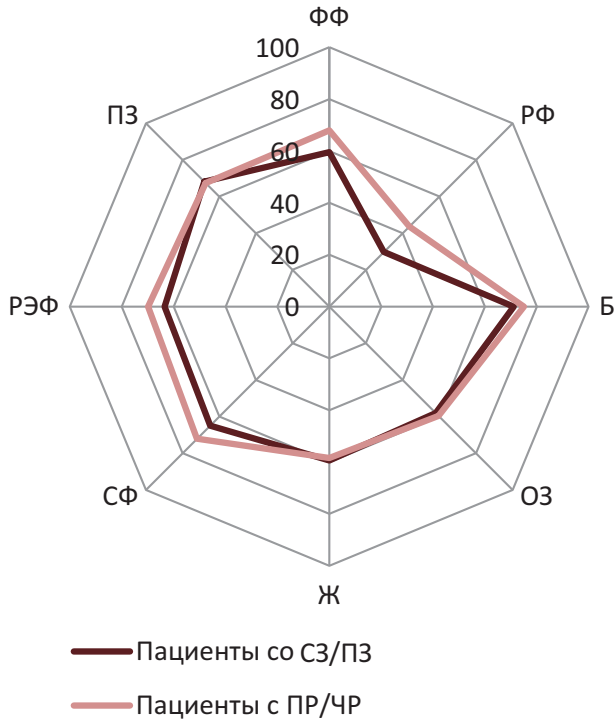


Рис. 2. Профили КЖ у больных лимфомами до ВХТ + аутоТКСК с разным опухолевым ответом на предшествующее лечение: ФФ – физическое функционирование, РФ – ролевое функционирование, Б – боль, ОЗ – общее здоровье, Ж – жизнеспособность, СФ – социальное функционирование, РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование, ПЗ – психическое здоровье

терапию. Группу больных с химиочувствительной лимфомой составили 103 пациента, у них была достигнута ПР или ЧР на предшествующую терапию; в группу с химиорезистентной лимфомой включен 21 пациент, у которых была СЗ или ПЗ. На рис. 2 представлены профили КЖ у больных лимфомами до ВХТ + аутоТКСК в группах с разным опухолевым ответом на терапию, предшествующую ВХТ + аутоТКСК.

Как видно из рис. 2, различия между профилями КЖ до аутоТКСК у пациентов с разным опухолевым ответом на предшествующую терапию незначительны. Статистически значимых различий между группами не выявлено. Обнаружены клинически значимые различия по величине эффекта слабой силы по шкалам ФФ (0,36), РФ (0,34), СФ (0,26) и по ИПКЖ (0,30): показатели у больных, не имеющих опухолевого ответа на предшествующую терапию, ниже, чем у больных, у которых достигнута ПР или ЧР.

Таким образом, популяция больных лимфомами до трансплантации характеризуется гетерогенностью с точки зрения показателей КЖ. Практически у 1/3 больных выявлено критическое или значительное снижение ИПКЖ. Различия показателей КЖ между больными с разным опухолевым ответом на предшествующую терапию выражены незначительно.

В анализ клинической эффективности ВХТ + аутоТКСК включены все 124 пациента. Через 3 мес после трансплантации ПР и ЧР зарегистрированы

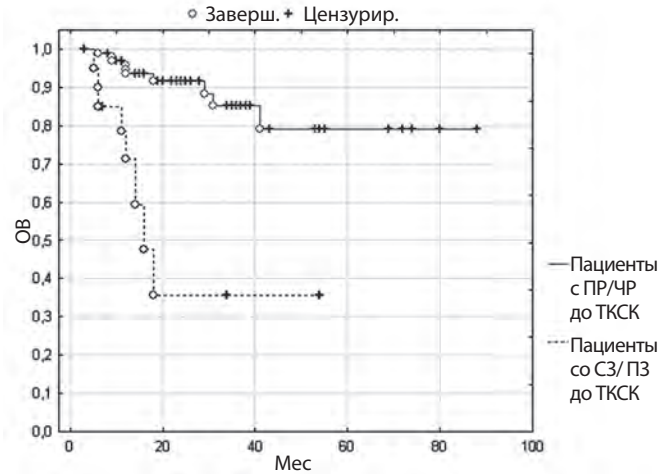


Рис. 3. ОВ у пациентов с разным опухолевым ответом до трансплантации

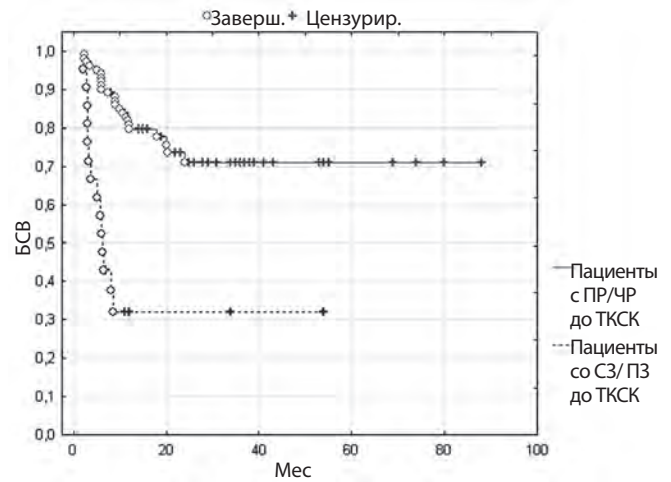


Рис. 4. БСВ у пациентов с разным опухолевым ответом до трансплантации

у 83 % пациентов (65 % и 18 % соответственно). В течение срока наблюдения у 32 (25,8 %) больных отмечался рецидив или ПЗ, из них умерло 18 человек. При медиане наблюдения 18 мес ОВ после трансплантации для всей когорты пациентов составила 72 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 56–84); БСВ – 64 % (95 % ДИ 53,3–73,2). Кривые выживаемости у пациентов с отсутствием опухолевого ответа до ВХТ + аутоТКСК и у пациентов с наличием опухолевого ответа до трансплантации отличались (рис. 3, 4): ОВ в группе пациентов с отсутствием опухолевого ответа на предтрансплантационную химиотерапию составила 35,7 % (95 % ДИ 9,4–63,8); в группе пациентов с химиочувствительной лимфомой (ПР и ЧР) – 79 % (95 % ДИ 59–90); БСВ в группе пациентов с отсутствием опухолевого ответа – 32 % (95 % ДИ 13,7–52,3); в группе пациентов с химиочувствительной лимфомой (ПР и ЧР) – 71 % (95 % ДИ 58,9–80,3). Показатели ОВ и БСВ были достоверно выше в группе пациентов с химиочувствительной лимфомой, различия статистически значимы ( $F$ -критерий Кокса;  $p = 0,001$ ).

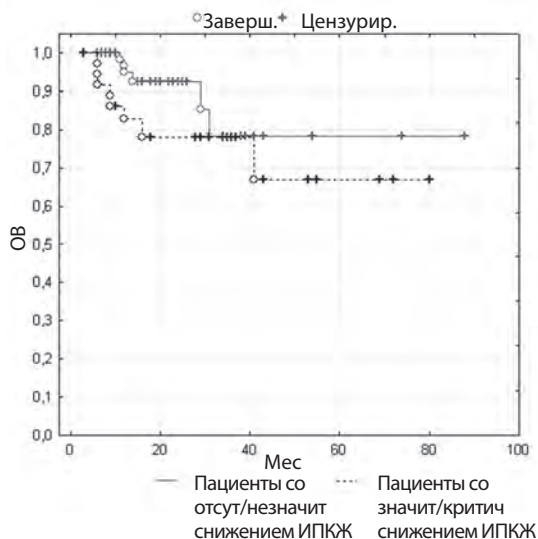


Рис. 5. ОВ у пациентов с разной степенью снижения ИПКЖ до трансплантации

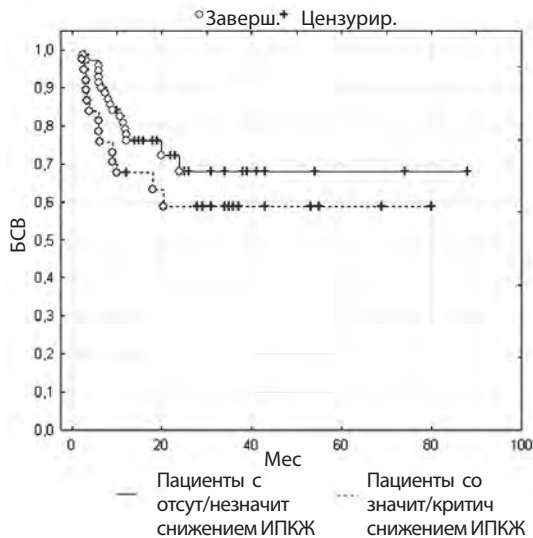


Рис. 6. БСВ у пациентов с разной степенью снижения ИПКЖ до трансплантации

Для оценки прогностического значения ИПКЖ до ВХТ + аутоТКСК проведено разделение пациентов на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза. В связи с тем, что показатели КЖ у больных с химиочувствительной и химиорезистентной опухолью отличались незначительно, разделение выполнено на общей выборке пациентов. Группу благоприятного прогноза – группу А – составили больные с отсутствием или незначительным снижением ИПКЖ ( $n = 71$ ); группу неблагоприятного прогноза – группу Б – больные со значительным или критическим снижением ИПКЖ ( $n = 38$ ). Пациентов с умеренным снижением ИПКЖ ( $n = 15$ ) в анализ не включали. В исследуемых группах проводили анализ ОВ и БСВ. На рис. 5 и 6 представлены кривые ОВ и БСВ у больных лимфомами после ВХТ + аутоТКСК в группах с разной степенью снижения ИПКЖ до трансплантации соответственно.

Из рис. 5 и 6 видно, что кривые выживаемости у пациентов с отсутствием или незначительным снижением ИПКЖ (группа А) и у пациентов со значительным или критическим снижением ИПКЖ (группа Б) отличались. Как ОВ, так и БСВ в группе А были выше, чем в группе Б. При медиане наблюдения 18 мес ОВ и БСВ в группе А составили 78 % (95 % ДИ 51,4–91,3) и 68 % (95 % ДИ 51,7–79,7), в группе Б – 66,8 % (95 % ДИ 37,4–84,7) и 58 % (95 % ДИ 39,3–73,7) соответственно. Показатели ОВ были достоверно выше в группе А, различия статистически значимы ( $F$ -критерий Кокса;  $p = 0,02$ ). Статистически значимых различий между кривыми БСВ не выявлено.

Таким образом, выявлены различия в показателях ОВ и БСВ между группами больных лимфомами с отсутствием или незначительным снижением ИПКЖ и больных со значительным или критическим снижением ИПКЖ до ВХТ + аутоТКСК. Пациентов группы А можно отнести к группе с благоприятным прогнозом, а пациентов группы Б – с неблагоприятным прогнозом. Полученные данные могут быть в дальнейшем использованы при стратификации больных лимфомами на группы риска и для разработки прогностических моделей исхода трансплантации.

**Заключение**

Одним из важных направлений развития современной онкогематологии является выявление прогностических групп для оценки вероятной эффективности лечения и дальнейшей персонализации терапии с учетом прогностических моделей (риск-адаптированный подход). Выделено множество факторов прогноза у больных лимфомами, большинство из которых связаны с биологическими особенностями опухоли и отражают особенности заболевания. Факторам риска, связанным с пациентом, до настоящего времени не уделялось достаточного внимания. В единичных исследованиях была доказана независимая прогностическая значимость субъективной составляющей параметров КЖ (оценок, данных пациентом) в отношении ОВ у больных лимфомами [3, 4, 8–10].

В настоящее время ВХТ + аутоТКСК является методом выбора при лечении рецидивирующих и прогрессирующих форм лимфом. Отметим, что основные исследования КЖ у больных лимфомами при трансплантации ограничивались оценкой динамики показателей КЖ в раннем и позднем посттрансплантационном периодах [11–20]. Задачей проведенного исследования явилась оценка показателей КЖ пациентов с лимфомами до трансплантации и их прогностической значимости.

Установлено, что популяция больных лимфомами до трансплантации характеризуется гетерогенностью с точки зрения показателей КЖ. Практически у 1/3 пациентов выявлено критическое или значительное снижение ИПКЖ. В связи с тем, что химиорезистентность опухоли является прогностически неблагопри-

ятым фактором в отношении выживаемости, проведенный анализ показателей КЖ у больных до ВХТ + аутоТКСК с разным опухолевым ответом на предшествующее лечение показал, что различия у пациентов с химиочувствительной лимфомой (ПР или ЧР в ответ на предшествующее лечение) и химиорезистентной лимфомой (СЗ или ПЗ как результат предшествующего лечения) незначительны. Вероятно, это может быть обусловлено большим влиянием предшествующей интенсивной химиотерапии в обеих группах, а не наличием остаточной опухоли.

В рамках данного исследования проведен анализ исходов ВХТ + аутоТКСК в изучаемой популяции больных лимфомами. При медиане наблюдения 18 мес ОВ после трансплантации составила 72 % (95 % ДИ 56–84); БСВ – 64 % (95 % ДИ 53,3–73,2). Показатели ОВ и БСВ были достоверно выше в группе пациентов с химиочувствительной лимфомой, чем у пациентов с химиорезистентной опухолью.

Для изучения прогностической значимости ИПКЖ у больных лимфомами до трансплантации проведен анализ ОВ и БСВ в группе больных с отсутствием или незначительным снижением ИПКЖ и в группе

со значительным или критическим снижением ИПКЖ. Выявленные различия в показателях ОВ и БСВ между группами позволили рассматривать пациентов 1-й группы как больных с благоприятным прогнозом, а пациентов 2-й – как больных с неблагоприятным прогнозом в отношении исхода трансплантации. Таким образом, выявлена клиническая значимость ИПКЖ до трансплантации для определения исходов ВХТ + аутоТКСК и возможность его использования в дальнейшем для разработки прогностических моделей выживаемости у больных лимфомами, которым проводят ВХТ + аутоТКСК. Полученные данные свидетельствуют о прогностических возможностях ИПКЖ для определения исхода трансплантации.

Определение ИПКЖ может быть включено в план комплексного обследования пациентов перед началом и после завершения ВХТ + аутоТКСК в качестве одного из критериев эффективности проведенного лечения. Разработка в дальнейшем прогностических моделей с использованием ИПКЖ позволит прогнозировать исход и проводить риск-адаптированное лечение рецидивирующих и прогрессирующих форм лимфом.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *New Engl J Med* 1998;339:1506–14.
- A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *New Engl J Med* 1993;329(14):987–94.
- Jerkeman M., Kaasa S., Kvaloy S. et al. Health-related quality of life, as assessed by the EORTC QLQ-C30 (v 1.0), in patients with aggressive lymphomas treated with CHOP or MACOP-B in a multicentre randomized trial by the Nordic Lymphoma Group. *Ann Oncol* 1998;9(4):5190.
- Jung H.A., Park S., Cho J.H. et al. Prognostic relevance of pretreatment quality of life in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP: results from a prospective cohort study. *Ann Hematol* 2012;91(11):1747–56.
- 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](http://www.rand.org)).
- Новик А.А., Ионова Т.И. Интегральный показатель качества жизни – новая категория в концепции исследования качества жизни. *Вестн Межнационал центра исследования качества жизни* 2006;7–8:7–8.
- Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Ионова Т.И. и др. Метод интегральных профилей в изучении качества жизни больных ревматоидным артритом. *Вестн Межнационал центра исследования качества жизни* 2004;3–4:5–10.
- Осипова Н.Э., Федоренко Д.А., Киштович А.В. и др. Показатели качества жизни, боль и слабость у больных неходжкинскими лимфомами: взаимосвязь с международным прогностическим индексом. *Вестн Межнационал центра исследования качества жизни* 2005;5–6:58–76.
- Новицкий А.В. Клинико-иммунные особенности и стратификация риска у больных злокачественными лимфомами. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2011.
- Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Под ред. академика РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: РАЕН, 2012.
- Andrykowski M.A., Bruehl S., Brady M.J. Physical and psychosocial status of adults one-year after bone marrow transplantation: A prospective study. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:837–44.
- Andrykowski M.A., Bishop M.M., Hahn E.A. et al. Long-term health-related quality of life, growth and spiritual well-being after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2005;23(3):599–608.
- 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.
- 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.
- Wingard J.R. Quality of life following bone marrow transplantation. *Curr Opin Oncol* 1998;10:108–11.
- 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.
- 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(15):6630.
- 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:163–73.
- McQuellon R.P., Russel G.B., Rambo T.D. et al. Quality of life and psychological distress of bone marrow transplant recipients: the "time trajectory" to recovery over the first year. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:477–86.
- Wettergren L., Sprangers M., Bjorkholm M. et al. Quality of life before and one year following stem cell transplantation using an individualized and a standardized instrument. *Psychooncology* 2008;17(4):338–46.