

Качество на живот при пациенти с Т-клетъчен лимфом на кожата

В. Матеева, М. Кагурина

Катедра по дерматовенерология и алергология – Военномедицинска академия, София

Assessment of the Quality of Life of Patients with Primary Cutaneous T-cell Lymphoma

V. Mateeva, M. Kadurina

Department of Dermatovenereology and Allergology – Military Medical Academy, Sofia

Резюме

Целта на настоящото проучване е да се определи качеството на живот при пациенти с Т-клетъчен лимфом на кожата (CTCL) и да се оцени влиянието на пола, възрастта, стадия на заболяването, времето от поява на симптомите и времето от диагноза върху него. Допълнително си поставихме задача да установим връзката между ефекта от проведеното лечение върху качеството на живот при група пациенти. CTCL са лимфопролифератични заболявания, засягащи първично кожата, които могат да имат значителен ефект върху физическото и психоемоционалното състояние на пациентите.

Дизайн: Моноцентърно, проспективно проучване.

База: Клиника по дерматовенерология и алергология – Военномедицинска академия, София.

Материал и методи: Общо 27 пациенти с хистологично и имунохистохимично доказан Т-клетъчен лимфом на кожата попълниха еднократно или многократно в рамките на 1,5 години въпросника относно качеството им на живот Skindex 16. Общото количество на попълнените въпросници е 64. При 24 от случаите е проведено лечение по повод основното дерматологично заболяване. Skindex 16 съдържа 3 подгрупи въпроси относно субективните симптоми, емоционалното състояние и социалното функциониране.

Резултати: В настоящото проучване не установихме статистически значима разлика между средните стойности за двата пола по отношение на въпросите от група симптоми, емоции и функциониране преди и след ле-

чение. Съществува статистически значима отрицателна корелация между възрастта и влиянието върху емоционалното състояние преди лечение ($r = -0,407$). Не се установява статистически значимо различие между средните стойности на въпросите от група емоция, симптоми и функциониране в различните възрастови групи (съотв. $P = 0,106$, $P = 0,557$ и $P = 0,303$). Установява се статистически значима разлика между средните стойности за групата въпроси относно симптоми между групите ранен (IA-IIA) и късен (IIB-IV) стадий на CTCL ($P = 0,029$). Няма значимо различие между двете групи стадии по отношение на група функциониране ($P = 0,786$) и група емоция ($P = 0,821$). Установява се статистически значима разлика между средните стойности относно емоционалното състояние преди и след лечение ($p < 0,0001$). Няма статистически значима разлика между субективните симптоми преди и след лечение ($P = 0,076$), както и между социалното функциониране преди и след лечение ($P = 0,529$). Най-значимо притеснение за пациентите и в ранен, и в късен стадий е възможно влошаване на заболяването. Същият въпрос е приоритетен за жените, докато при мъжкия пол водещ проблем е видът на кожата. Най-голямо влияние върху качеството на живот се наблюдава при жени под 52 години в късен стадий. След лечение се наблюдава статистически значимо намаление на притеснението от вида на кожата, страха от възможен рецидив и чувството на смущение ($P = 0,003$, $P = 0,003$, $P = 0,035$).

Заклучение: Качеството на живот при пациенти с CTCL може да бъде определено и прос-

ледено с въпросника Skindex 16. Заболяването оказва влияние върху качеството на живот и при двата пола. При млади пациенти с CTCL се засяга повече емоционалното състояние. Пациентите с напреднал CTCL имат сигнификантно повече субективни симптоми,

влияещи негативно върху качеството им на живот. Лечението оказва позитивно въздействие върху емоционалното състояние на пациентите.

Ключови думи: Т-клетъчни лимфому на кожата, качество на живот, Skindex 16

Abstract

The aim of this study is to assess the quality of life of patients with primary cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) and to assess the influence of the sex, age, stage of disease, time from appearance of the symptoms and time from diagnosis. A secondary objective was to evaluate the effect of treatment on HRQOL in patient with CTCL. CTCL are lymphoproliferative visible cutaneous malignancy with potentially significant impact on patients' physical and psychological condition.

Design: Monocentric, prospective study.

Base: Clinic of Dermatovenereology and allergology – Military Medical Academy, Sofia

Material and Methods: Twenty-seven patients with histological and immunohistochemical diagnosis of CLTL filled in once or several times the Skindex 16 questionnaire over an 1,5-year-period. Sixty-two questionnaires were filled in altogether. In 24 of the cases a treatment has been conducted and assessment has been made at the beginning and end of treatment.

Results: There is no statistically significant difference between male and female patients regarding symptoms, emotions and functioning before and after treatment. There is a statistically significant correlation between the age and emotions, the emotional burden is greater in younger patient with CLTL ($r=-0,407$). There is no statistically significant dif-

ference between the different age groups regarding symptoms, emotions and functioning ($P = 0,106$, $P = 0,557$ and $P = 0,303$, resp.). There is a statistically significant difference between the symptoms in early (IA-IIA) and late (IIB-IV) stage of disease ($P = 0,029$). Treatment influences positively the emotions ($p < 0,0001$), with no significant influence on symptoms and functioning ($P = 0,076$, $P = 0,529$). The greatest fear for patient independent from disease stage is that the condition could get worse. This is the greatest fear of female patients, while male patients are mostly affected by the skin appearance. Greatest burden on HRQOL is demonstrated in <52-year-old females in late disease stage. After treatment there is considerable reduction in the burden of skin appearance, fear of recurrence and embarrassment ($P = 0,003$, $P = 0,003$, $P = 0,035$).

Conclusion: The Skindex 16 scales have high internal consistence and HRQOL of patients with CTCL could be evaluated using this instrument. Patients from both sexes suffer from the disease. Younger patients with CTCL are emotionally affected. Patient with late stage of the disease have significantly greater burden of symptoms such as pruritus and pain. Treatment improves mainly emotional quality of life of the patients.

Keywords: Cutaneous T-cell Lymphomas, Quality of life, Skindex 16

Въведение

Първичните лимфому на кожата представляват отграничени клинични и хистологични субтипове на екстранодални лимфому. Те се дефинират като хематологични неоплазии, характеризиращи се с пролиферация на Т- или В-лимфоцити. Те показват изразен тропизъм към кожата. Възможно е екстракутанно разпространение на кожните лимфому в хода на заболяването, със засягане на лимфните възли и вътрешните органи.

Първичните Т-клетъчни лимфому на кожата (CTCL) са кожни неоплазии, които могат да доведат до значителен морбидитет и нарушаване качеството на живот на пациентите. CTCL засягат 0,5–1/100 000 [1]. Най-често

срещаният тип CTCL е Mycosis fungoides (MF) с неговата левкемична форма Syndroma Sezary (SS) и отговаря за близо 50% от всички първични лимфому на кожата. Повечето пациенти са възрастни индивиди, но заболяването се среща също така сред деца и подрастващи. Съществува известна предиспозиция към мъжкия пол м:ж = 2:1 [2].

CTCL са предимно хронични заболявания. MF се счита за заболяване с протрахиран прогресиращ ход. Информацията относно влиянието на заболяването върху живота на пациентите с CTCL е оскъдна.

Степента на засягане на качеството на живот на пациентите от заболяването представлява съществен проблем в съвременната дермато-

логична и онкологична практика [3]. Свързаното със здравето качество на живот (health-related quality of life, HRQOL) е интегриран показател, който включва физическото, психическо и социално благополучие на индивида [4, 5].

Съществуват различни терапевтични стратегии при CTCL. Въпросът за влиянието на заболяването и неговото лечение върху HRQOL на пациентите с CTCL е ключов момент от въвеждането на модел, ориентиран към пациента в тази област. Към момента не съществува утвърден въпросник за качеството на живот при пациенти с CTCL.

Методи

Получено бе информирано съгласие от 27 пациенти, хоспитализирани в Клиника по дерматовенерология и алергология, Военномедицинска академия – София, в периода февруари 2012 – март 2013 г., за участие в настоящото проучване. На всички пациенти беше раздаден въпросник за качеството им на живот – Skindex 16 Version 2.0: February 2012 (MAPI Research Trust, Lyon, France), след получаване на разрешение за употребата му за целите на настоящото проучване. Skindex 16 се състои от 16 въпроса, разпределени в 3 категории (въпроси 1, 2, 3, 4 – симптоми; 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 – емоции; 12, 13, 14, 15, 16 – функциониране). Въпросникът се счита за валиден при наличие на повече от 75% отговорени въпроси. При наличие на повече от един отговор за даден въпрос той се анулира. Оценката се извършва по 7-степенна Ликертова скала за всеки въпрос поотделно (0–6), като 0 означава никога, а 6 – винаги. Получените средни стойности за всяка група въпроси се трансформират в линейна скала 0–100. По-високите стойности индигират по-силно въздействие върху HRQOL.

Чрез интервю на пациента и на базата на придружаващата документация е получена информация за демографската характеристика на пациентите, давността на симптомите и диагнозата.

Статистически анализ

За сравняване на две зависимы извадки са използвани Т-тест и Wilcoxon Signed Ranks Test. За две независими извадки са използвани Т-тест, Mann-Whitney Test.

За сравняване на повече от две групи – дисперсионен анализ – ANOVA или тест на Kruskal-Wallis.

Непараметричен коефициент на корелация на Spearman.

Тест на Shapiro-Wilk за нормалност на разпределението.

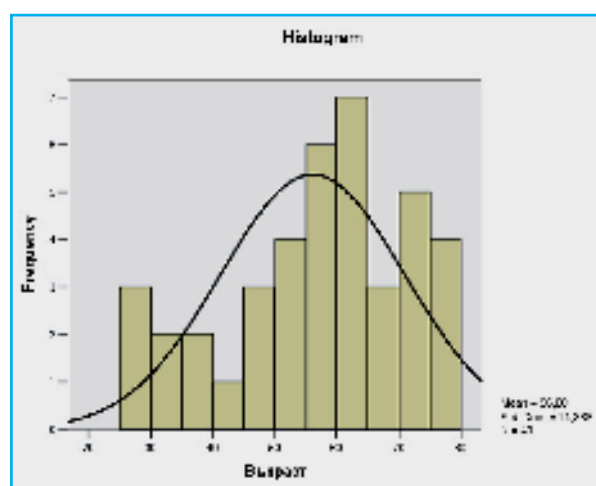
Резултати

В настоящото проучване взеха участие 27 пациенти с хистологично доказан Т-клетъчен лимфом на кожата. Двадесет и трима от пациентите бяха с диагностициран MF, 3 – със Syndroma Sezary и 1 – с плеоморфен Т-клетъчен лимфом на кожата (Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma). Разпределението по пол е както следва: 13 жени и 14 мъже (фиг. 1).



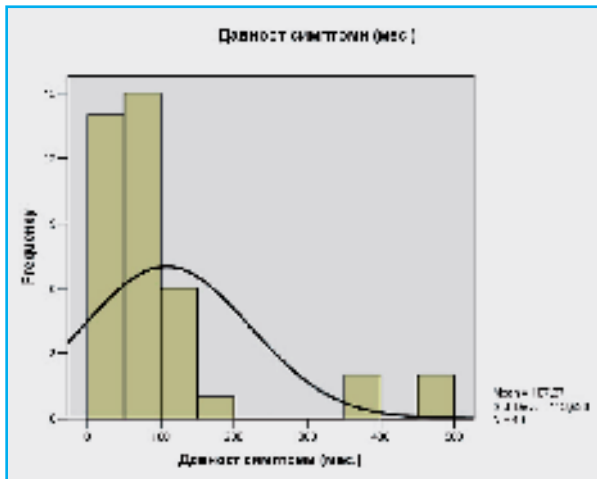
Фигура 1. Разпределение по пол

Възрастта на пациентите беше в диапазона от 26 до 78 години (средна възраст 56 години) (фиг. 2).



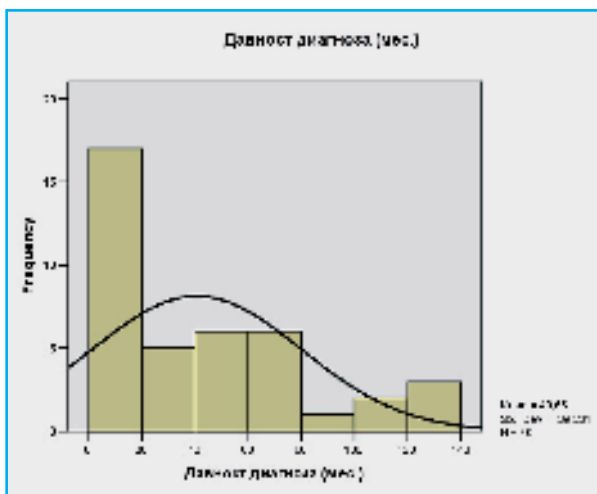
Фигура 2. Разпределение по възраст

Разпределението на пациентите във възрастови групи е: 3 в групата до 30 години (11,1%), 2 в групата от 31 до 40 години (7,4%), 3 в групата от 41–50 години (11,1%), 7 в групата от 51 до 60 години (26%), 8 в групата от 61 до 70 години (29,6%) и 4 в групата над 70 години (14,8%). Давността на симптомите варираше от 16 до 484 месеца (средно 107 месеца) (фиг. 3).



Фигура 3. Честотно разпределение според давността на симптомите (мес.)

Давността на хистологично потвърдената диагноза Т-клетъчен лимфом на кожата беше между 0 и 134 месеца (средно 40,6 месеца) (фиг. 4).

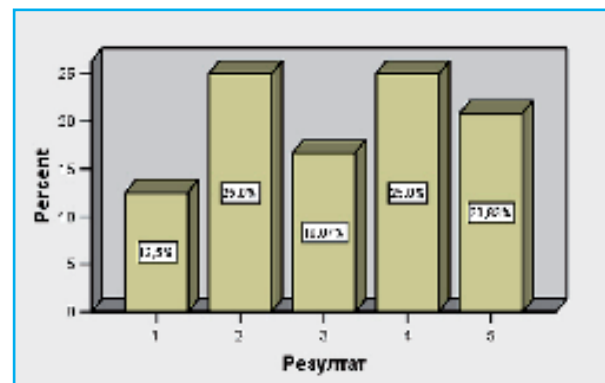


Фигура 4. Честотно разпределение според давността на диагнозата (мес.)

Общо бяха попълнени 67 въпросника, като 43 от въпросниците бяха попълнени от пациенти в ранен стадий на MF (IA-IIA), а в късен стадий – 20 (IIIB-IVA и SS), и 4 от пациенти с друг тип перифетен Т-клетъчен лимфом на кожата.

Осемнадесет пациенти попълниха въпросника преди и след терапевтичен курс по повод кожното заболяване, като 9 от пациентите са попълнили въпросника преди и след 2 курса на лечение, проведени в рамките на 4–9 месеца. Осем (44,4%) от пациентите проведоха монотерапия със системна PUVA-терапия, 4 (22,2%) – PUVA и UVB-терапия, от които 1 (5,6%) направил двата типа терапия в един курс, 2 (11,1%) – PUVA и интерферон-гама, 2

(11,1%) – PUVA и химиотерапия (2–4 курса), 1 (5,6%) – UVB и химиотерапия. Броят на процедурите системна PUVA варираше от 11 до 28 (средно 20,7). Броят на UVB процедурите беше в диапазона от 13 до 26 (средно 18,3). Резултатът от проведеното лечение се определяше по 5-степенна скала (0 – липса на подобрене (0–10%); 1 – слабо подобрене (11–30%), 2 – умерено подобрене (31–50%), 3 – добро подобрене (51–70%), 4 – отлично (71–90%), 5 – пълно изчистване (91–100%)). Резултатите са представени на фиг. 5.



Фигура 5. Честотно разпределение според резултата от проведеното лечение

В табл. 1 са представени резултатите от средните стойности на всеки въпрос за всички пациенти преди започване на нов курс лечение по полове:

Таблица 1. Средни стойности – разпределение по пол

Въпрос	Средна стойност (м; ж)
1	2,9 (м – 2,8; ж – 3,0)
2	1,7 (м – 1,5; ж – 1,9)
3	0,7 (м – 1,3; ж – 0,3)
4	2,0 (м – 2,5; ж – 1,7)
5	3,6 (м – 2,9; ж – 4,3)
6	3,8 (м – 3,3; ж – 4,2)
7	3,5 (м – 2,9; ж – 4,0)
8	2,5 (м – 2,1; ж – 2,8)
9	2,4 (м – 2,5; ж – 2,3)
10	2,6 (м – 2,4; ж – 2,8)
11	2,4 (м – 3,0; ж – 1,9)
12	0,8 (м – 1,4; ж – 0,5)
13	1,5 (м – 1,6; ж – 1,4)
14	0,9 (м – 1,0; ж – 0,8)
15	1,1 (м – 1,6; ж – 0,7)
16	1,3 (м – 1,9; ж – 0,9)

В табл. 2 са представени резултатите от средните стойности на всеки въпрос за всички пациенти преди започване на нов курс лечение по стадий на заболяването:

Таблица 2. Средни стойности – разпределение според стадия

Въпрос	Средна стойност (Е; L)
1	2,9 (Е – 2,8; L – 3,3)
2	1,7 (Е – 1,3; L – 2,8)
3	0,7 (Е – 0,7; L – 0,9)
4	2,0 (Е – 1,5; L – 3,3)
5	3,6 (Е – 3,7; L – 3,6)
6	3,8 (Е – 4,0; L – 3,6)
7	3,5 (Е – 3,5; L – 3,9)
8	2,5 (Е – 2,6; L – 2,7)
9	2,4 (Е – 2,5; L – 2,5)
10	2,6 (Е – 2,7; L – 2,8)
11	2,4 (Е – 2,5; L – 2,5)
12	0,8 (Е – 1,2; L – 0,3)
13	1,5 (Е – 1,7; L – 1,3)
14	0,9 (Е – 1,4; L – 0,6)
15	1,1 (Е – 1,1; L – 1,3)
16	1,3 (Е – 1,2; L – 1,8)

Е – ранен стадий, L – късен стадий

Средните стойности за отделните групи преди и след лечение са представени в табл. 3.

Таблица 3. Средни стойности за въпроси от различните групи преди и след лечение (измерване в скала 0–100)

	Преди	След
Симптоми	124,3	81,2
Емоции	1001,7	225,6
Функциониране	94,0	64,5

Дискусия

Първичните Т-клетъчни лимфоми на кожата (СТСЛ) са хетерогенна група заболявания, манифестиращи се с макули, плаки, тумори, еритродермия, алопеция, pruritus. Видимите прояви на заболяването, субективните усещания и повишената смъртност в крайните стадии оказват съществено въздействие върху качеството на живот на пациентите. Това включва субективни симптоми (сърбеж, болка, парене), влияние върху емоционалната сфера (притеснение относно непредвидимия

ход на заболяването, риска от рецидив, вида на кожата, чувство на отчаяние, раздразнение) и социалното функциониране (желание за социални контакти, емоционална изразителност, извършване на ежедневни професионални и развлекателни дейности). В ранните стадии на заболяването, въпреки липсата на повишен морталитет, се наблюдава влияние върху качеството на живот, като се засяга предимно емоционалната сфера.

В предшестващи проучвания на групи автори с 29-точковия въпросник на Skindex (Skindex 29) се открива значително влияние и върху трите изследвани области на качеството на живот (симптоми, емоции и социално функциониране) в сравнение със здрави доброволци без отклонения в дерматологичния статус [6, 7]. Влиянието върху качеството на живот при псориазис е предмет на редица проучвания [8]. Показано е, че влиянието на СТСЛ върху социалното функциониране е съпоставимо с това на псориазиса, докато засягането на емоционалната сфера и субективните симптоми е по-леко [6, 7]. Част от тези разлики могат да се отгледат на значително по-възрастната извадка при проучването на СТСЛ (63,1 години) в сравнение с групата с псориазис (47 години). Съществуват проучвания, показващи, че по-младите пациенти с псориазис имат по-силно повлияване на психологичните аспекти от техния живот от по-възрастните [9]. При предходни проучвания повече от 50% от пациентите отговарят „никога“ на 16 въпроса от въпросника Skindex 29. Настоящото проучване се базира на данните от въпросника Skindex 16, който отчита достоверно влиянието на дерматологичното заболяване върху качеството на живот на пациента и същевременно има по-добър кмплайнс от страна на пациента [10].

Skindex 16 е ефективно средство за измерване на влиянието на дерматологичното заболяване върху субективните симптоми, емоционалната сфера и социалното функциониране на пациентите с СТСЛ, подобно на Skindex 29 [6]. Изследваната извадка на пациенти с СТСЛ обхваща стационарно болни пациенти в ранен и късен стадий на заболяването. Въпросникът е разпространен на първия ден от болничния престой при всички пациенти с доказан СТСЛ, преди започване на лечебни процедури. По този начин се цели максимално обективно оценяване на собственото състояние, без сугестиране от медицинския персонал или влияние на проведеното лечение. При предходно проучване на групи автори е отчетено като слаба страна попълването на въпросниците след контакт

с персонала и в хода на лечението, поради възможно засилване на разликите между стадийте на заболяването (по-бърз отговор на лечение и по-добра прогноза при ранен стадий) [6]. Настоящото проучване отчита статистически значима разлика по отношение на качеството на живот при ранен и късен стадий на CTCL, разкривана и в други проучвания, но единствено в областта на субективните симптоми (сърбеж, болка, парене) [6].

Подобно на проучванията при други заболявания на кожата, и при пациентите с CTCL се отчита по-силно влияние върху емоционалната сфера при млади пациенти [5]. Най-голямото притеснение за пациентите и в ранен, и в късен стадий е възможно влошаване на заболяването. Най-засегнато е качеството на живот при жени под 52 години в късен стадий на заболяването.

При настоящото проучване са проспективно изследвани 27 пациенти, като при 24 случая качеството на живот е проследено след проведеното лечение. Наблюдава се статистически значимо намаление на влиянието на CTCL върху емоционалната сфера на качеството на живот след лечение. Пациентите възприемат по-добре вида на кожата си, понижава се нивото на страх от възможен рецидив и чувството на смущение от заболяването. Не е отчетена статистически значима промяна във възприемането на субективните симптоми и социалното функциониране след лечение. Този факт бе могъл да се обясни с необходимостта от допълнително време за възстановяване на социалните навици и лимитацията на социалното общуване, свързана с болничния престой на пациентите (въпросниците след лечение са попълнени в деня на дехоспитализация).

В литературата се откриват единични съобщения относно HRQOL при пациенти с CTCL, свързани с оценка на ефекта от провеждане на определено лечение [11]. До момента не е направено друго проучване със Skindex 16 на HRQOL при пациенти с CTCL.

В заключение, настоящото проучване демонстрира, че Skindex 16 може да се използва като

достоверна скала за оценка на свързаното със здравето качество на живот (HRQOL) при CTCL. Заболяването оказва влияние върху качеството на живот и при двата пола във всички възрастови групи. При млади пациенти с CTCL се засяга в по-значителна степен емоционалното състояние. Пациентите с напреднал CTCL имат сигнификантно повече субективни симптоми, влияещи негативно върху качеството им на живот. Лечението оказва позитивно въздействие върху емоционалното състояние на пациентите.

Книгопис

1. Willemze, R. Primary cutaneous lymphomas. *Surr Opin Oncol.*, 2000; 12: 419–25.
2. Willemze, R., Jafee, E. S., Burg, G., et al. WHO–EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005; 105: 3768–85.
3. Finlay, A. Quality of life measurement in dermatology: a practical guide. *Br J Dermatol.*, 1997; 136: 305–14.
4. Testa, M., Simonson, D. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Eng J Med.*, 1996; 334: 835–40.
5. Gill, T., Feinstein, A. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *JAMA*, 1994; 272: 619–26.
6. Demierre, M. F., Tien, A., Miller, D. Health-related quality-of-life assessment in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol.*, 2005; 141: 327–30.
7. Lasek, R., Chren, M. Acne vulgaris and the quality of life in adult dermatology patients. *Arch Dermatol.*, 1998; 134: 454–8.
8. Weiss, S., Kimball, A., Liewehr, D., et al. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *J Am Acad Dermatol.*, 2002; 47: 512–8.
9. Krueger, G., Koo, J., Lebwohl, M., et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-member survey. *Arch Dermatol.*, 2001; 137: 280–4.
10. Chren, M., Lasek, R., Sahay, A. Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. *J Cutan Med Surg.*, 2001 Mar-Apr; 5(2): 105–10.
11. Duvic, M., Hymes, K., Heald, P., et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage T-cell lymphoma: multinational phase II–III trial results. *J Cutan Oncol.*, 2001; 19: 2456–71.