

*На правах рукописи*

**ИВАНОВА  
СВЕТЛАНА ВЯЧЕСЛАВОВНА**

**СОЗДАНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ  
ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА  
У БОЛЬНЫХ «ПЕРИОДА ВЗРОСЛЕНИЯ»  
(ПОДРОСТКОВЫЙ И ЮНОШЕСКИЙ ВОЗРАСТ)**

14.01.12 – онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

**Кулева Светлана Александровна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

**Семенова Елена Владимировна**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО,

доктор медицинских наук,

профессор

**Ильин Николай Васильевич**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий радиотерапевтическим отделением №1

**Ведущее научное учреждение:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Защита состоится «\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2017 г. в 14.00 ч на заседании Диссертационного совета Д 208.052.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБУ «НИИ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте <http://www.niioncologii.ru> и на официальном сайте ВАК

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета,

доктор медицинских наук

**Филатова Лариса Валентиновна**

### Актуальность работы

Проблема подросткового рака обсуждается в мировой литературе уже на протяжении многих лет. Подростки и молодые взрослые, страдающие раком, представляют собой особую группу онкологических больных. В настоящее время в мире уделяется повышенное внимание проблемам лечения злокачественных опухолей у пациентов молодого возраста. В конце 90-х гг. прошлого века при слиянии нескольких «детских» групп в единую Группу по исследованию опухолей у детей (COG – [C]hildren’s [O]ncology [G]roup) появился Комитет, изучающий особенности терапии злокачественных опухолей у подростков и лиц молодого возраста. Одним из первых заболеваний, принципы лечения которого подверглись тщательному анализу Комитета, стала лимфома Ходжкина (ЛХ) как самый распространенный злокачественный процесс у молодых пациентов, составляющий около 15% среди опухолей больных 15-29 лет (A. Bleyer et al., 2006).

Стандарты лечения ЛХ для подростков не установлены до сих пор, поскольку они могут получать терапию как в педиатрических, так и во взрослых клиниках, практикующих разные технологии. Оба подхода считаются эффективными, так как обеспечивают длительные ремиссии и высокие показатели общей выживаемости. Современные режимы химиолучевой терапии позволяют излечить приблизительно 80% больных. Однако результаты некоторых исследований свидетельствуют о худшем прогнозе у подростков, леченных по «взрослым» программам (Herbertson R. et al., 2008).

Педиатрические и взрослые подходы к терапии лимфомы Ходжкина отличаются. Согласно «взрослым» программам проводится стратификация пациентов на ранние (I и II стадии) и распространенные (III и IV стадии) формы. Подростки с распространенными стадиями, придерживаясь данной стратегии, получают 6 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD ([A]driablastine, [B]leomycin, [V]epeside, [D]acarbazine – адрибластин, блеомицин, вепезид, дакарбазин), в то время как в педиатрических протоколах предусмотрена альтернатива других схем с ABVD с целью уменьшения риска пульмо- и кардиотоксичности. В детской онкологии разработана четкая система распределения больных лимфомой Ходжкина на группы риска. С ее помощью терапия осуществляется строго дозированно, что позволяет снизить риск отдаленных последствий, особенно в группе больных с благоприятным прогнозом (Кулева С.А. и соавт., 2008). Благодаря этому происходит повышение клинической и социальной

эффективности терапии, снижается уровень инвалидизации излеченных пациентов.

Для подростков и молодых взрослых ухудшающие прогноз факторы не определены, и не существует каких-либо рандомизированных исследований, касающихся лечения ЛХ в данной возрастной когорте. Эта группа больных, течение заболевания у которых носит более агрессивный характер, оказалась не охваченной математико-статистическим анализом. Не вызывает сомнения тот факт, что выделение неблагоприятных факторов прогноза при однофакторном и многофакторном анализе даст более объективное представление о течении заболевания и выживаемости в этой когорте.

**Цель исследования** – выявление независимых факторов прогноза и построение прогностической модели для оптимизации лечения пациентов в возрасте 10-29 лет с лимфомой Ходжкина.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить показатели выживаемости у подростков и молодых взрослых с лимфомой Ходжкина.
2. На когорте подростков и молодых взрослых с лимфомой Ходжкина провести однофакторный анализ с определением типа функции зависимости фактора и результативного признака (выживаемости).
3. Создать многомерную корреляционную матрицу отобранных при однофакторном анализе детерминант, дающих информацию о степени влияния на выживаемость при лимфоме Ходжкина каждой переменной, а также об эффекте взаимодействия этих переменных между собой.
4. Провести многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса для выявления независимых предикторов, значимо влияющих на выживаемость у подростков и молодых взрослых.
5. Создать реализованную в среде программирования интеллектуальную научно-обоснованную систему визуализации функции выживаемости для заданных независимых предикторов лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых.

#### **Научная новизна**

Впервые обоснованы и обобщены пути улучшения моделей лечения лимфомы Ходжкина у молодых взрослых на основании учета лишь одного фактора прогноза «объем опухолевого поражения». Использование усовершенствованных методов стратификации пациентов на группы риска позволяет на основе доказательной медицины научно аргументировать организационную и клиническую выгоду такого направления.

На основе комплексного подхода разработана автоматизированная программа регрессионная модель Кокса, позволяющая получить численные и графические представления о функции выживаемости и прогнозе у больных в зависимости от заданных значений независимых переменных возраста и стадии заболевания. Модернизация рабочего места с использованием программного обеспечения позволяет в максимально короткие сроки обрабатывать информацию о пациенте и определять план необходимого лечения.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Изученная информация дает возможность широко использовать прогностические критерии для определения тактики лечения пациентов с лимфомой Ходжкина. На основе доказательной медицины выделен минимальный набор факторов, влияющий на течение и исход опухолевого процесса и оптимизирующий лечение первичного заболевания у молодых взрослых.

Внедрение программного обеспечения по стратификации пациентов способствует повышению эффективности труда, сокращению времени и затрат на поиск и осмысление необходимых исходных данных, облегчая и рационализируя рабочий процесс. Продвижение современных технологий позволяет врачам уделить больше времени работе с пациентом, налаживанию контакта и конструктивных отношений с ним и его родственниками.

Полученные данные могут быть широко использованы в клиниках страны, оказывающих помощь онкологическим больным.

Результаты работы внедрены в практическую деятельность отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей и используются в учебном процессе отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава Российской Федерации и кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава Российской Федерации.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Использование регрессионной модели Кокса с прогнозом функции выживаемости у подростков и молодых взрослых с учетом численных составляющих независимых предикторов дает возможность оптимизировать экономическую и временную составляющие рабочего процесса врача.
2. Негативные стороны качества созданных прогностических моделей у подростков не позволяют применять их для построения точечного и интервального прогнозов и могут быть

объяснены уже подобранным объемом программы для этих больных, обоснованным стратификацией на группы риска и проведением риск-адаптированных протоколов лечения.

3. Предиктивный фактор «объем опухолевого поражения» является наиболее существенным неблагоприятным критерием для оценки отдаленных результатов лечения молодых взрослых с лимфомой Ходжкина.
4. Интеграция в прогностические модели фактора «объем опухолевого поражения» уменьшает прогностический вклад большинства клинических и лабораторных детерминант.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Материалы исследования представлены на XIX Российском онкологическом конгрессе, Москва (2015), на Петербургских онкологических форумах (I и II-м Российских онкологических научно-образовательных форумах с международным участием) «Белые Ночи, Санкт-Петербург (2015, 2016), VI съезде детских онкологов с международным участием, Москва (2016), 10<sup>th</sup> Международном конгрессе SIOP Asia, Москва (2016).

Апробация диссертации состоялась 12 апреля 2017 года на объединенной научно-практической конференции отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, отделения радиотерапии и радионуклидной диагностики, отделения лучевой диагностики, отделения химиотерапии и инновационных технологий, отделения онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, клинико-диагностического отделения, научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Основные материалы исследования опубликованы в 27 печатных работах, из них 7 – полнотекстовые статьи в журналах из «Перечня...» ВАК РФ, в которых рекомендуются публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 16 – опубликованы в материалах конгрессов и конференций. Результаты исследований стали составной частью 4 брошюр и методических рекомендаций.

#### **Личный вклад автора**

Автором выполнены разбор и оценка отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, проведен анализ полученных данных, разработан дизайн исследования. Автором лично выполнены интерпретация, графическое изложение данных, формулирование выводов и практических рекомендаций.

Доля автора в накоплении информации – 100%, в математико-статистической обработке – 70%, обобщении и анализе материала – 100%.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – «онкология», конкретно пунктам 6 и 7.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста на русском языке, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 69 таблицами, 56 рисунками. Библиографический указатель включает 116 публикаций, в том числе 16 отечественных и 100 зарубежных.

### **Материалы и методы**

В исследование были включены сведения о 203 пациентах (106 подростках 10-17 лет и 97 молодых взрослых 18-29 лет) с лимфомой Ходжкина, получавших лечение в клинике ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» в период с 1989 по 2011 гг.

Средний возраст больных составил 19 лет. Наиболее широко представленной возрастной группой оказались подростки в возрасте 10-14 лет – 63 (31%) пациента, подростки 15-19 лет и взрослые 25-29 лет составили 51 и 50 (по 25%) человек соответственно. Самой малочисленной была группа молодых взрослых 20-24 лет – 39 (19%) человек (рис. 1).

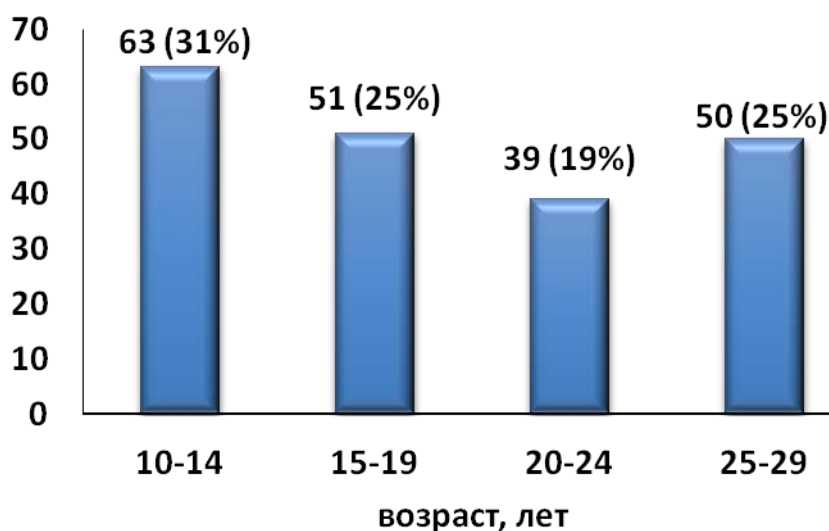


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту

Женский пол преобладал: женщин было 119 (58,6%), мужчин – 84 (41,4%). Соотношение по полу составило 1,4 : 1.

Распределение больных по стадиям заболевания было следующим: I стадия диагностирована у 7 (3,4%) больных, II стадия – у 81 (39,9), III стадия – у 55 (27,1%) и IV стадия – у 60 (29,6%) пациентов.

У 8 (3,9%) пациентов установлен морфологический вариант ЛХ, богатой лимфоцитами, у 168 (82,8%) – нодулярный склероз (НС), у 17 (8,4%) – смешанно-клеточный вариант (СКВ). У 10 (4,9%) пациентов морфологический вариант ЛХ определить не удалось.

Симптомы интоксикации отмечались у 98 (48,3%) пациентов, среди них было 46 (43,4%) подростков и 52 (53,6%) молодых взрослых.

«Bulky disease» (размер наибольшего конгломерата 5 см и более и/или МТИ 0,33 и более) диагностирован у 86 (81,1%) подростков и 66 (68%) молодых взрослых.

В табл. 1 суммированы инициальные параметры пациентов на момент первичной диагностики:

Таблица 1. Основные характеристики пациентов на момент диагностики

Показатель	Подростки		Молодые взрослые		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	106	52,2	97	47,8	203	100
Возраст	10-17 лет (средний 13,8)		18-29 лет (средний 24,3)		10-29 лет (средний 19)	
Пол						
муж	47	44,3	37	38,1	84	41,4
жен	59	55,7	60	61,9	119	58,6
Морфологический вариант						
НС	84	79,2	84	86,6	168	82,8
СКВ	12	11,3	5	5,2	17	8,4
ЛХ, богатая лимфоцитами	4	3,8	4	4,1	8	3,9
Вариант не определен	6	5,7	4	4,1	10	4,9
Стадия заболевания						
I	5	4,7	2	2,1	7	3,4
II	38	35,8	43	44,3	81	39,9
III	39	36,8	16	16,5	55	27,1
IV	24	22,6	36	37,1	60	29,6
В-симптомы	46	43,4	52	53,6	98	48,3
Размеры наибольшего конгломерата 5 см и более	61	57,5	53	54,6	116	57,1
МТИ 0,33 и более	43	40,6	19	19,6	62	30,5
«Bulky disease»	86	81,1	66	68	152	74,9
Количество зон	44	41,5	63	64,9	107	52,7



поражения 5 и более						
---------------------	--	--	--	--	--	--

В целом, группы пациентов были сопоставимы по основным клиническим параметрам ( $p > 0,05$ ), однако у подростков характерна большая частота массивного поражения («bulky disease») за счет вовлечения лимфатических узлов средостения ( $p = 0,0630$ ). Группа старшего возраста отличалась распространенностью процесса с поражением более 5 зон лимфатических узлов ( $p = 0,0166$ ) и преобладанием В-симптомов ( $p = 0,3134$ ).

Длительность наблюдения за пациентами составила от 4 месяцев до 18 лет (медиана 3,4 года).

Подросткам 10-17 лет проводилась терапия по педиатрическим протоколам: по программе DAL-HD ([D]eutsche [A]rbeitsgemeinschaft für [L]eukaemieforschung und Bechendlung im Kindesalter – Немецкая рабочая группа по изучению и лечению лейкоemий у детей) – версии 87 и 90 лечились 40 (38,8%) пациентов, по протоколу СПбЛХ ([С]анкт-[П]етербургская группа по изучению лечения [л]имфомы [Х]оджкина у детей) – 56 (54,3%) больных. Семи (6,8%) подросткам в качестве первой линии терапии была применена схема BEACOPP ([B]leomycin, [E]toposide, [A]driblastine, [C]yclophosphamide, [O]ncovin, [P]rocarbazine, [P]rednisolone – блеомицин, этопозид, адрибластин, циклофосфамид, онковин, прокарбазин, преднизолон). В общей сложности 103 подростка получили 375 курсов полихимиотерапии (ПХТ). Количество циклов варьировало от 1 до 6, в среднем - 4 цикла. С целью консолидации ремиссии 68 (66%) подростков подверглись лучевой терапии по различным программам: радикальное облучение – 9 (13,2%), локальное – 38 (55,9%), локо-региональное облучение – 21 (30,9%) пациент. Доза облучения составляла от 25 до 35 Гр. Тридцати восьми (36,9%) больным лучевая терапия не проводилась.

Пациенты в возрасте 18-29 лет получали лечение по «взрослым» программам. Девяносто семи молодым взрослым было проведено в общей сложности 565 курсов химиотерапии, среднее количество циклов составило 6. Примерно в равных долях в качестве первой линии терапии применялись схемы ABVD и BEACOPP (49,4% и 43,3% соответственно). У 5 (5,2%) больных первой линией была схема MOPP и у двух (по 1%) – схемы COP ([C]yclophosphamide, [O]ncovin, [P]rednisolone - циклофосфамид, онковин, преднизолон) и LVPP ([L]omustine, [O]ncovin, [P]rocarbazine, [P]rednisolone - ломустин, онковин, преднизолон, прокарбазин). Число линий терапии колебалось от 1 до 10. Шестидесяти четырем больным (66%) лекарственное лечение дополнено облучением в различных режимах. Доза облучения варьировала от 12,5 до 51 Гр. Лучевая терапия по методике «вовлеченных зон» проведена 23 (35,9%) пациентам, «расширенных

полей» – 16 (25%) больным, радикальную программу (субтотальное и тотальное облучение) получили 14 (20,3%) пациентов, в остальных случаях сведений о режиме лучевой терапии не было.

Сами схемы полихимиотерапии приведены в табл. 2.

Таблица 2. Схемы протоколов DAL-HD и СПБЛХ

Схема	Препараты	Доза препаратов (мг/м <sup>2</sup> )	Пути введения	Дни введения
OPPA	Винкристин	15	В/в	1, 8 и 15 дни
	Адриамицин	40	В/в	1 и 15 дни
	Прокарбазин	100	Р.о.	1-15 дни
	Преднизолон	60	Р.о.	1-15 дни
OERA	Винкристин	15	В/в	1, 8 и 15 дни
	Адриамицин	40	В/в	1 и 15 дни
	Этопозид	125	В/в	3-6 дни
	Преднизолон	60	Р.о.	1-15 дни
COPP	Винкристин	15	В/в	1 и 8 дни
	Циклофосфамид	500	В/в	1 и 8 дни
	Прокарбазин	100	Р.о.	1-15 дни
	Преднизолон	40	Р.о.	1-15 дни
VBVP	Винбластин	6	В/в	1 и 8 дни
	Блеомицин	10	В/в	1 день
	Вепезид	100	В/в	1-5 дни
	Преднизолон	40	Р.о.	1-8 дни
ABVD	Адриамицин	25	В/в	1 и 15 дни
	Блеомицин	10	В/в	1 и 15 дни
	Винбластин	6	В/в	1 и 15 дни
	Дакарбазин	375	В/в	1 и 15 дни
BEACOPP (baseline)	Блеомицин	10	В/в	8 день
	Этопозид	100	В/в	1-3 дни
	Доксорубицин	25	В/в	1 день
	Циклофосфамид	650	В/в	1 день
	Винкристин	1,4	В/в	8 день
	Прокарбазин	100	Р.о.	1-7 дни
	Преднизолон	40	Р.о.	1-14 дни
BEACOPP (escalated)	Блеомицин	10	В/в	8 день
	Этопозид	200	В/в	1-3 дни
	Доксорубицин	35	В/в	1 день
	Циклофосфамид	1200	В/в	1 день
	Винкристин	1,4	В/в	8 день
	Прокарбазин	100	Р.о.	1-7 дни
	Преднизолон	40	Р.о.	1-14 дни

Все характеристики основного заболевания и лечебного процесса занесены в базу данных, представленную следующими разделами:

паспортная часть, комплекс анамнестических данных, клинический статус больного, данные лабораторных исследований, инструментальный статус, программа лечения, осложнения терапии и непосредственные и отдаленные результаты лечения. Все критерии были разделены на качественные (пол, наличие общих симптомов и биологической активности, зоны поражения, лечебные программы, непосредственный эффект лечения, характер рецидива), ранговые (стадия, гистологический вариант) и количественные (возраст, длительность анамнеза, стадия, размеры конгломерата, вариант стратификации пациентов, количество циклов полихимиотерапии, срок наступления рецидива).

Обработка сведений проводилась с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 10. Этап предварительного анализа реализовался с помощью модуля *Основные статистики/таблицы* (Basic Statistics and Tables). При сравнении дихотомических переменных были применены критерий точной вероятности Фишера для малых выборок и парный критерий Стьюдента, различия считались статистически достоверными при  $p \leq 0,05$ . Графическое представление полученных результатов получали с использованием пакетов «Statistica», версия 10, Microsoft® PowerPoint 2000 (Windows 10).

Всем больным выполнено определение объема опухолевого поражения, рассчитанного по следующей формуле (Gobbi P. et al., 2012):  $V = -4,3 + 8,3IPI^2 + 22,7[\text{число зон поражения (+3 при наличии «bulky»)]$ , где  $V$  – volume – объем опухолевой массы, IPI – [I]nternational [P]rognostic [I]ndex – международный прогностический индекс (арифметическая сумма следующих прогностических факторов: содержание альбумина в сыворотке крови (40 г/л и меньше), гемоглобина (105 г/л и меньше), мужской пол, возраст (45 лет и младше), IV стадия заболевания соответственно классификации Ann Arbor, уровень лейкоцитов ( $15 \times 10^9/\text{л}$  и выше), лимфоцитов (8% и меньше)).

В исследовании проводилась оценка информативности диагностического теста. Исходя из значений чувствительности и специфичности, были построены характеристические кривые (ROC-кривая; англ. [R]eceiver [O]perating [C]haracteristic операционная характеристика приемника), которые показывали зависимость количества верно диагностированных положительных случаев от количества неверно диагностированных отрицательных случаев (ось  $X$ =специфичность, ось  $Y$ =чувствительность). Для построения характеристических кривых был использован пакет программ для биомедицинских наук «Medcalc», version 12.2.1.0. Для количественной оценки характеристических ROC кривых рассчитывалась площадь под ROC кривыми (AUC – [A]rea [U]nder [C]urve).

С целью оценки взаимосвязи между непрерывными данными был использован корреляционно-регрессионный анализ, с помощью которого определены тип функции зависимости фактора и результативного признака (выживаемости), в т.ч. выделение лучшей модели, и оценка неизвестных параметров уравнения регрессии. Показателем согласованности между значениями двух переменных (признака-фактора и признака-результата) был коэффициент корреляции. Для оценки силы связи двух переменных был использован коэффициент детерминации, который представляет собой квадрат коэффициента корреляции Пирсона ( $R^2$ ). При построении прогностической модели были вычислены также скорректированный коэффициент детерминации, расчетное значение критерия Фишера, стандартная ошибка уравнения.

Для оценки одновременного влияния более чем одного фактора на результат был использован многомерный (или многофакторный) анализ, который давал информацию о степени влияния на исход каждой переменной, а также об эффекте взаимодействия этих переменных между собой.

Для факторизации функции выживаемости была использована модель Кокса с расчетом критерия хи-квадрат и статистики Вальда.

Выживаемость анализировалась по методу Каплана-Мейера (Kaplan E.I., 1958), при этом рассчитаны показатели общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости. С помощью лог-ранк теста (логарифмического рангового теста) проводилась оценка значимости различий частот изучаемого признака в нескольких независимых группах за весь период наблюдения.

### **Результаты**

Общая 5-летняя выживаемость больных составила  $80,5 \pm 3,6\%$ , безрецидивная –  $78,8 \pm 3,7\%$ , бессобытийная –  $65,4 \pm 4,2\%$ , 10-летняя выживаемость соответствовала  $70,3 \pm 5,3\%$ ,  $68,1 \pm 5,4\%$  и  $61,1 \pm 4,6\%$  (рис. 2).

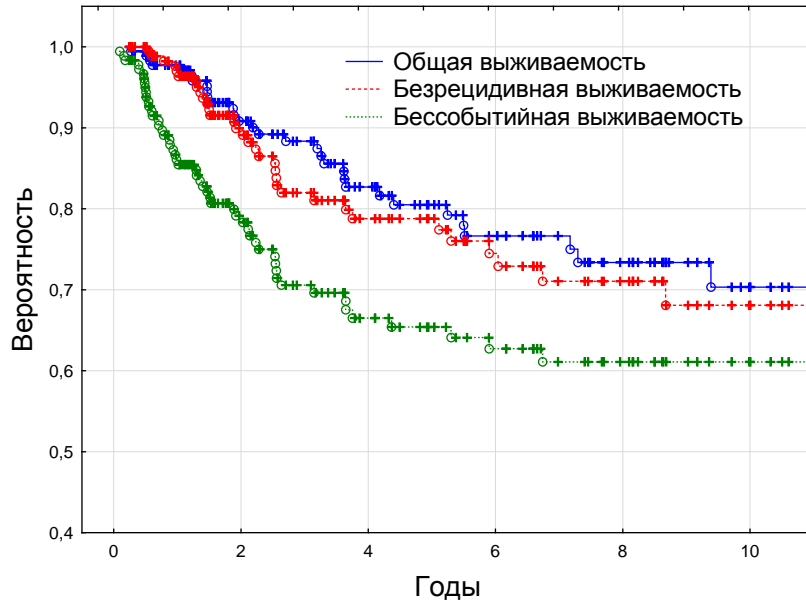


Рис. 2. Общая, безрецидивная и бессобытийная выживаемость пациентов

При сравнении двух возрастных групп выявлены существенные различия в показателях общей и безрецидивной выживаемости (рис. 3, 4).

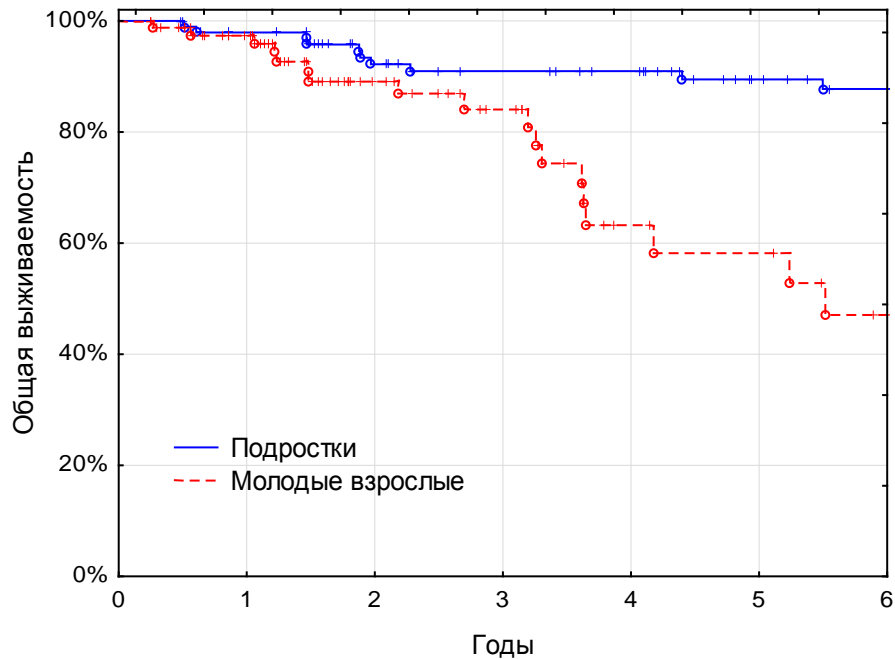


Рис. 3. Общая выживаемость в группах подростков и молодых взрослых ( $p < 0,05$  лог-ранк тест)

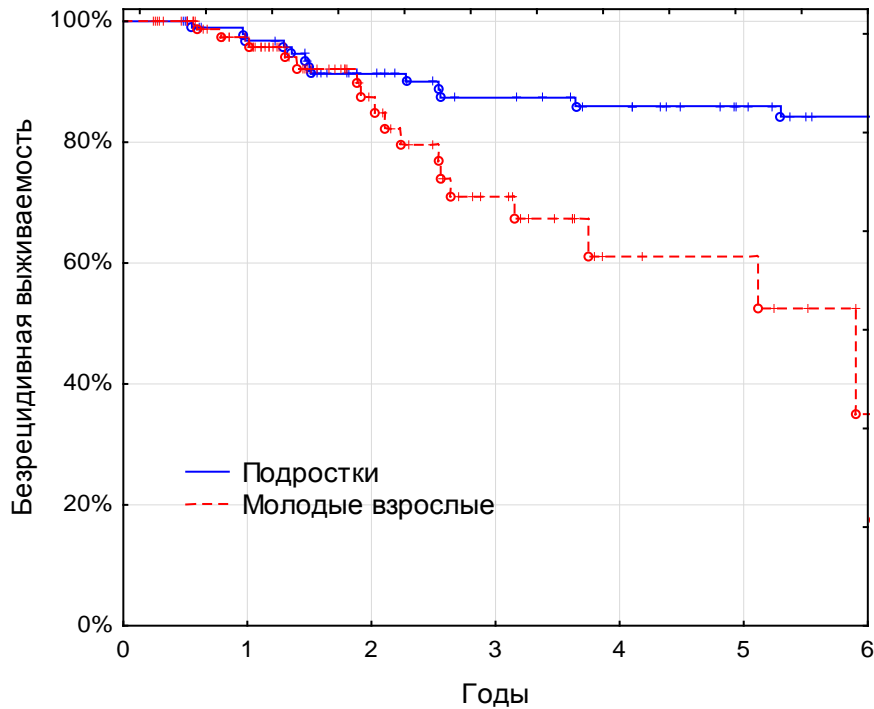


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость в группах подростков и молодых взрослых ( $p=0,00078$  лог-ранк тест)

Общая 5-летняя выживаемость у подростков составила 89,5% (SE 3,4%), у молодых взрослых - 58,2% (SE 9%) ( $p=0,00000$  лог-ранк тест), безрецидивная выживаемость - 86% (SE 3,8%) и 52,4% (SE 11%) соответственно ( $p=0,00078$  лог-ранк тест).

Статистическому анализу подверглись 19 факторов. Для предикторов с несколькими количественными значениями была определена оптимальная «точка отсечения», которая являлась критической. Интеркоррелированные факторы исключены из обработки. Десять факторных признаков показали свое достоверное влияние на отдаленные результаты лечения пациентов (табл. 3): возраст больных старше 16 лет ( $AUC=0,646$ ,  $p=0,0281$ ), IV стадия заболевания ( $AUC=0,716$ ,  $p<0,0001$ ), наличие общих симптомов и биологической активности, число зон поражения более 5 ( $AUC=0,633$ ,  $p=0,0202$ ), поражение легких, костного мозга и тимуса, плеврит, объем опухолевого поражения более  $103,1 \text{ см}^3/\text{м}^2$  ( $AUC=0,610$ ,  $p=0,027$ ).

В многофакторный анализ были включены детерминанты, значимо влияющие на прогноз заболевания. Многокомпонентная корреляционная матрица, содержащая коэффициенты корреляции выживаемости и коэффициенты корреляции каждого из анализируемых факторов, а также коэффициенты, оценивающие степень тесноты связи между факторами, состояла лишь из 6 значимых детерминант.

В табл. 4 представлена оценка параметров, связанных с выживаемостью при парной регрессии.

Таблица 4. Регрессионная модель Кокса (Chi-квадрат: 47,4805; число степеней свободы 6;  $p=0,00000$ )

Независимые переменные	Бета	Стандартная ошибка	t-значение	Статистика Вальда	p
Возраст	0,157565	0,035594	4,42670	19,59564	0,000010
Стадия	0,669002	0,258200	2,59102	6,71337	0,009574
Общие симптомы	0,838983	0,450809	1,86106	3,46355	0,062745
Биол. активность	0,478266	0,524048	0,91264	0,83291	0,361440
Объем	-0,002112	0,002040	-1,03500	1,07123	0,300676
Поражение костного мозга	0,056054	0,398267	0,14075	0,01981	0,888072

Из приведенной табл. 4 видно, что наиболее важными предикторами в регрессионной модели Кокса являются возраст больного и стадия заболевания.

Таблица 3. Показатели корреляции и уравнения регрессии, рассчитанные на когорте подростков и молодых взрослых

Фактор	Коэффициент детерминации	Скорректированный коэффициент детерминации	Расчетное значение критерия Фишера	P	Уравнение регрессии
Возраст	0,0593173787	0,0541770365	11,5395778	0,000835809798	$\bar{y} = 0,087912 + 0,188684[\text{возраст}]$
Стадия (IV)	0,110608422	0,105748358	22,7586382	0,00000374158549	$\bar{y} = 0,100000 + 0,281818[\text{стадия}]$
Общие симптомы (B)	0,0470431602	0,0417489556	8,88578421	0,00327158812	$\bar{y} = -0,064403 + 0,167495[B]$
Биологическая активность процесса	0,0318129952	0,0257994113	5,29018898	0,0227298029	$\bar{y} = -0,054807 + 0,125230[b]$
Число зон поражения (>5)	0,0410867013	0,0348599916	6,598461	0,0111569772	$\bar{y} = -0,051484 + 0,152608[\text{число}]$
Поражение легких	0,0249102603	0,0194930951	4,59839405	0,0333431996	$\bar{y} = -0,004700 + 0,163640[\text{легкие}]$
Поражение костного мозга	0,026322435	0,0209131152	4,86612659	0,0286549628	$\bar{y} = 0,045217 + 0,138551[\text{костный мозг}]$
Поражение тимуса	0,0204320228	0,0149899785	3,75447563	0,0542312637	$\bar{y} = 0,026215 + 0,128197[\text{тимус}]$
Плеврит	0,0224694485	0,0170387233	4,13746735	0,0434114709	$\bar{y} = -0,037651 + 0,206325[\text{плеврит}]$
Объем опухолевой массы (> 103,1 см <sup>3</sup> /м <sup>2</sup> )	0,0282375479	0,0229273706	5,31762805	0,0222316384	$\bar{y} = 0,081350 + 0,000641[\text{объем}]$





Если все рассматриваемые независимые переменные будут равны своим средним значениям, то график функции выживания будет выглядеть как на рис. 5.

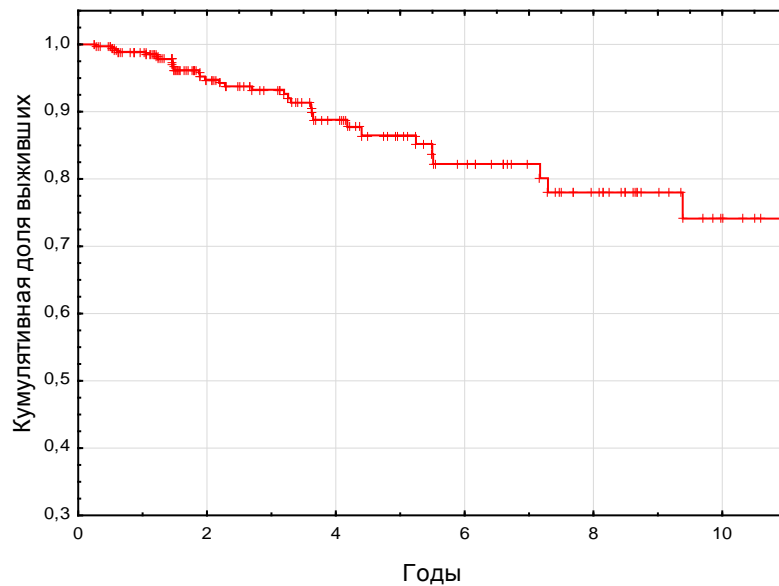


Рис. 5. Функция выживаемости для средних значений

Если задать определенное значение предикторам, например IV стадию заболевания (рис. 6), то график функции выживания будет выглядеть как на рис. 7.

Диалоговое окно 'Independent Variable Values' позволяет задать значения для независимых переменных. В данном случае заданы следующие значения:

Переменная	Значение
Возраст	28
Стадия	4
Общие	1,467033
Биол.	1,564417
Объем	159,68973
Поражение	1,021978

Кнопки: OK, Cancel, Common Value (0), Apply.

Рис. 6. Значения независимых переменных (IV стадия)

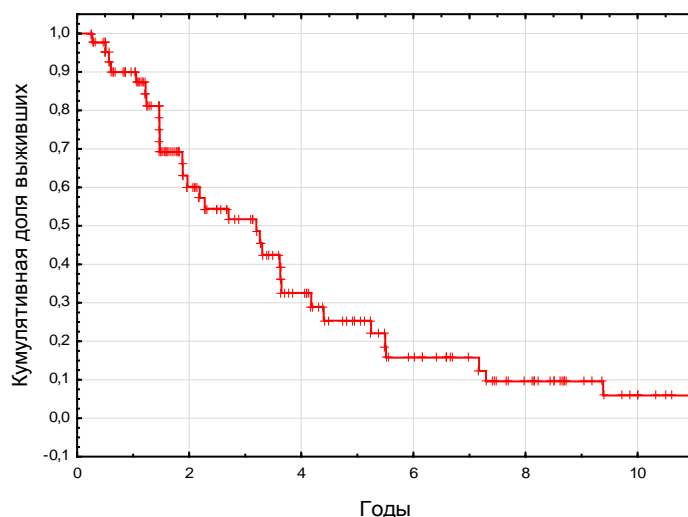


Рис. 7. Функция выживаемости для заданной переменной IV стадия заболевания

Таким образом, заданные значения переменных в регрессионной модели Кокса будут соответствовать определенным числовым и графическим характеристикам функции выживаемости, что позволяет оценить риски и определиться с объемом лечебной программы.

Среди данных о подростках были отобраны 6 детерминант, оказывающих наиболее существенное влияние на прогноз согласно р-значению (табл. 5): III-IV стадии заболевания (AUC=0,724, p=0,0026), наличие общих симптомов, число зон поражения более 5 (AUC=0,724, p=0,0010), размер конгломерата более 6 см (AUC=0,817, p=0,0079), поддиафрагмальная локализация, объем опухолевого поражения более 122,7 см<sup>3</sup>/м<sup>2</sup> (AUC=0,717, p=0,0010).

С использованием регрессионного и дисперсионного анализов, проведенных в настоящем исследовании, удалось выделить факторы-предикторы, значимо ухудшающие прогноз лимфомы Ходжкина у подростков, однако, построенные уравнения регрессии не прошли оценку качества моделей, что не позволяет применять их для построения точечного и интервального прогнозов. В когорте пациентов, включенных в исследование, проводилась риск-адаптированная программа лечения, основанная на группе риска при стратификации. Негативные стороны результатов нашего исследования можно связать именно с уже подобранным объемом программы для этих больных, что нивелировало отдаленные последствия результаты. В свою очередь, наш анализ доказывает обоснованность подбора лечебных нагрузок (числа циклов полихимиотерапии, дозы лучевой терапии) в зависимости от группы риска, в которую стратифицирован подросток.

Таблица 5. Показатели корреляции и уравнения регрессии, рассчитанные на когорте подростков

Фактор	Коэффициент детерминации	Скорректированный коэффициент детерминации	Расчетное значение критерия Фишера	P	Уравнение регрессии
Стадия (III-IV)	0,0654839695	0,05543541	6,51675195	0,0123147313	$\bar{y} = -0,130952 + 0,154762[\text{стадия}]^*$
Общие симптомы (B)	0,0542914427	0,0441225335	5,33896424	0,023064604	$\bar{y} = -0,097985 + 0,151557[B]$
Число зон поражения (>5)	0,0676921476	0,057667332	6,75245812	0,0108860265	$\bar{y} = -0,120167 + 0,180773[\text{число}]$
Размер конгломерата (>6 см)	0,115782391	0,106274674	12,1777289	0,000741147494	$\bar{y} = -0,200359 + 0,219227[\text{размер}]$
Поражение парааортальных лимфоузлов	0,0431753033	0,0328868657	4,19648784	0,0433260128	$\bar{y} = -0,077269 + 0,133872[\text{парааорт. лимф.}]$
Объем опухолевой массы (>122,7 см <sup>3</sup> /м <sup>2</sup> )	0,0706289834	0,0606357467	7,0676784	0,00924076047	$\bar{y} = 0,036364 + 0,172939[\text{Объем}]$

\*- уравнение регрессии в целом и оценка значимости входящих в модель факторов

Таблица 6. Показатели корреляции и уравнения регрессии, рассчитанные на когорте молодых взрослых

Фактор	Коэффициент детерминации	Скорректированный коэффициент детерминации	Расчетное значение критерия Фишера	P	Уравнение регрессии
Стадия (IV)	0,0508039168	0,0396369041	4,5494635	0,0358125046	$\bar{y} = 0,031915+0,218085[\text{IV стадия}]$
Е-поражение	0,116357599	0,104252909	9,61260428	0,00274552987	$\bar{y} = 0,210526+0,330014[\text{E}]$
Поражение перикарда	0,0489800443	0,0377915743	4,37772493	0,0393941477	$\bar{y} = 0,341463+0,458537[\text{перикард}]$
СОЭ	0,128495034	0,109549274	6,78225806	0,0123567451	$\bar{y} = -0,169697+0,351515[\text{СОЭ}]$
Уровень лейкоцитов	0,0965250965	0,0780868332	5,23504274	0,0264895372	$\bar{y} = -0,117647+0,294118[\text{лей}]$
Уровень лимфоцитов	0,288600289	0,266369048	12,9817444	0,00105265668	$\bar{y} = 0,954545-0,454545[\text{лимф}]$
Уровень фибриногена	0,100833333	0,0765315315	4,14921223	0,0488556735	$\bar{y} = -0,150000+0,275000[\text{фибриноген}]$
Отсутствие эффективности лечения	0,132135609	0,121287304	12,1803001	0,000788638252	$\bar{y} = -0,189521+0,479376[\text{«-» эффект}]$
Объем опухолевой массы (>210 см <sup>3</sup> /м <sup>2</sup> )	0,0643674507	0,053360009	5,84763037	0,0177336093	$\bar{y} = 0,1166667-0,227273[\text{объем}]$

Расчет показателей корреляции (табл. 6), проведенный на когорте молодых взрослых, показал, что существенное влияние на показатели общей и бессобытийной выживаемости оказывали IV стадия заболевания (AUC=0,673, p=0,0023), экстранодальное поражение, вовлечение перикарда, значение СОЭ более 35 мм/ч (AUC=0,687, p=0,0281), уровень лейкоцитов более  $11,5 \times 10^9/\text{л}$  (AUC=0,542, p=0,6930), уровень лимфоцитов менее 9% (AUC=0,767, p=0,0028), значение фибриногена более 7,5 г/л (AUC=0,767, p=0,0028), эффективность терапии и объем опухолевого поражения более  $210 \text{ см}^3/\text{м}^2$  (AUC=0,555, p=0,3982).

В многофакторный анализ были включены детерминанты, значимо влияющие на прогноз заболевания, однако, некоторые из них обладали мультиколлинеарностью и были интеркоррелированы (например, объем опухоли и уровень фибриногена, объем опухоли и отсутствие эффективности лечения) и были исключены из окончательного анализа. Таким образом, многокомпонентная корреляционная матрица, содержащая коэффициенты корреляции выживаемости и коэффициенты корреляции каждого из анализируемых факторов, а также коэффициенты, оценивающие степень тесноты связи между факторами, состояла лишь из 5 значимых детерминант (табл. 7).

Таблица 7. Результаты расчета параметров уравнения линейной регрессии

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
Y-пересечение*	0,054097	0,175505	0,30824	0,758832
Объем	-0,231436	0,098001	2,36156	0,021027
IV стадия	0,118813	0,131547	0,90320	0,369562
Е-поражение**	-0,133359	0,129183	-1,03232	0,305526
СОЭ	-0,253969	0,191099	-1,32899	0,188228
Лей	-0,147299	0,129144	-1,14058	0,257987

\*- значение свободного члена

\*\* - extranodal - вовлечение одного экстралимфатического органа (или ткани)

Из табл. 7 видно, что часть коэффициентов в уравнении множественной регрессии статистически не значима ( $t_{\text{расч}} < t_{\text{табл}}$ ). Поэтому следующим этапом анализа стало построение корреляционной матрицы с целью обоснованного отбора факторов для включения в уравнение. На признак-результат влиял только объем опухолевого поражения (коэффициент корреляции  $r=0,2570$ ,  $p=0,026$ ).

Используя исходные данные табл. 8, строим уравнение:

$$\bar{y} = 0,166667 - 0,227273[\text{объем}]; R^2 = 0,0643674507$$

Таблица 8. Основные показатели модели множественной регрессии

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
Y-пересечение	0,166667	0,057883	2,879347	0,005041
Объем	-0,227273	0,093985	2,361576	0,017734

### Заключение

Одним из методов повышения клинической эффективности лечебных программ стало выделение форм онкологических заболеваний, не требующих эскалированных программных режимов, чаще всего благоприятных или локализованных стадий. Это возможно при стратификации больных с помощью прогностически неблагоприятных факторов, используя которые можно частично объяснить различия исходов болезни. Применяя однофакторные и многофакторные методы анализа, создаются прогностические модели и объективный прогностический индекс, основанный на силе взаимовлияния этих факторов. Роль прогностического индекса очень велика при риск-адаптированном лечении у детей и подростков с лимфомой Ходжкина.

Выделенные в диссертационной работе страты, на которые необходимо опираться при определении тактики лечения, позволяют проводить обоснованную эскалацию терапии с подбором более интенсивных режимов полихимиотерапии, увеличением числа циклов лекарственного лечения. Прогнозный вклад стадии заболевания у пациентов подросткового и юношеского возраста играет существенную роль в многофакторных моделях. Критическим значением возраста, значимо ухудшающим отдаленные последствия лечения, является возраст старше 16 лет. Педиатрический дозированный подход к лечению с четкой системой распределения на группы риска позволяет повысить клиническую и социальную эффективность терапии при сниженном риске отдаленных последствий лечения. Больным, начиная с 17 лет и старше, необходимо рекомендовать интенсифицированные циклы полихимиотерапии с учетом как стадии заболевания, так и объема опухолевого поражения.

## Выводы

1. Выживаемость у подростков существенно выше, чем у молодых взрослых: общая 5-летняя выживаемость у подростков составляет 89,5% (SE 3,4%), у молодых взрослых - 58,2% (SE 9%) ( $p=0,00000$  лог-ранк тест), безрецидивная выживаемость - 86% (SE 3,8%) и 52,4% (SE 11%) соответственно ( $p=0,00078$  лог-ранк тест).
2. В однофакторном анализе, проведенном на когорте подростков, наиболее существенное влияние на прогноз заболевания оказывают 6 детерминант: III-IV стадии заболевания ( $p=0,0123$ ), наличие общих симптомов ( $p=0,0231$ ), число зон поражения более 5 ( $p=0,0109$ ), размер конгломерата более 6 см ( $p=0,0007$ ), поддиафрагмальная локализация ( $p=0,0433$ ), объем опухолевого поражения более  $122,7 \text{ см}^3/\text{м}^2$  ( $p=0,0092$ ).  
Однофакторный анализ в группе молодых взрослых показал, что достоверное влияние на показатели общей и бессобытийной выживаемости оказывали IV стадия заболевания ( $p=0,0358$ ), экстранодальное поражение ( $p=0,0027$ ), вовлечение перикарда ( $p=0,0393$ ), значение СОЭ более 35 мм/ч ( $p=0,0124$ ), уровень лейкоцитов более  $11,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $p=0,0265$ ), уровень лимфоцитов менее 9% ( $p=0,0011$ ), значение фибриногена более 7,5 г/л ( $p=0,0489$ ), эффективность терапии ( $p=0,0008$ ) и объем опухолевого поражения более  $210 \text{ см}^3/\text{м}^2$  ( $p=0,0177$ ).
3. Созданные уравнения регрессии на подростковой когорте не прошли оценку качества моделей при регрессионном и дисперсионном анализе ( $p > 0,05$ ), что не позволяет применять их для построения точечного и интервального прогнозов. Полученные данные доказывают обоснованность подбора лечебных нагрузок (числа циклов полихимиотерапии, дозы лучевой терапии) в зависимости от группы риска, в которую стратифицирован подросток.
4. Многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса в общей группе показал, что независимыми предикторами выживаемости являются возраст ( $p=0,000010$ ) и стадия заболевания ( $p=0,009574$ ), а у молодых взрослых - только объем опухолевого поражения ( $p=0,0177$ ).
5. Создана автоматизированная система визуализации функции выживаемости пациентов подросткового и юношеского возраста, которая позволяет автоматизировать работу по стратификации пациентов на группы риска, получая численные и графические представления о прогнозе выживаемости больных в зависимости от возраста ( $p=0,0281$ ) и стадии заболевания ( $p<0,0001$ ).



### **Практические рекомендации**

Для четкой и правильной стратификации пациентов на группы риска и эскалации лечебной стратегии рекомендуется использование регрессионной модели Кокса, созданной с использованием базы данных о пациентах подросткового и юношеского возраста, которая позволяет прогнозировать отдаленные результаты, применяя заданные значения достоверно влияющих на функцию выживаемости детерминант.

Принципы лечения подростков с использованием риск-адаптированных программ необходимо экстраполировать на когорту молодых взрослых.

При разработке комплексных программ лечения молодых взрослых с лимфомой Ходжкина целесообразно создание прогностических групп, основанных лишь на одной детерминанте, а именно, объеме опухолевого поражения, превышения значений величины которого, как показано в диссертационной работе, значительно ухудшает показатели выживаемости у подростков и молодых взрослых.

Результаты исследования рекомендуется использовать в учебном процессе в системе до- и последипломной подготовки на кафедрах онкологии.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Звягинцева Д.А., Семиглазова Т.Ю., Кулева С.А., **Иванова С.В.**, Филатова Л.В., Фасеева Н.Д., Гумбатова Э.Д. Сравнение токсичности программной химиотерапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков // Материалы XX Российского онкологического конгресса, 15-17 ноября 2016 г., Москва. - С. 178-179.
2. **Иванова С.В.**, Карицкий А.П., Кулева С.А. Эпидемиология злокачественных опухолей подростков и молодых взрослых // Материалы Петербургского онкологического форума (II-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием) «Белые Ночи – 2016», 22-24 июня 2016 г. – С. 128.
3. **Иванова С.В.**, Карицкий А.П., Кулева С.А., Фасеева Н.Д. Клинико-эпидемиологический профиль подросткового рака: часть 1 // WWW.MEDLINE.RU. – 2016. – Т. 17. – С. 1-11.
4. **Иванова С.В.**, Карицкий А.П., Кулева С.А., Фасеева Н.Д. Клинико-эпидемиологический профиль подросткового рака: часть 2 // WWW.MEDLINE.RU. – 2016. – Т. 17. – С. 12-23.
5. **Иванова С.В.**, Кулева С.А., Балдуева И.А., Белогурова М.Б. Клинико-эпидемиологические особенности злокачественных опухолей периода взросления (подростковый и юношеский возраст) // Материалы Петербургского онкологического форума (I-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием) «Белые Ночи – 2015», 2015 г. – С. 90-91.
6. **Иванова С.В.**, Кулева С.А., Карицкий А.П. Рак подросткового возраста: клинико-эпидемиологический профиль // СПб.: ООО «Свое издательство», 2017. - 48 с.
7. **Иванова С.В.**, Кулева С.А., Карицкий А.П., Семиглазова Т.Ю. Создание статистической модели для прогнозирования лимфомы Ходжкина у молодых взрослых // Вопросы онкологии. – 2016. - № 2. – С. 285-289.
8. **Иванова С.В.**, Кулева С.А., Розенгард С.А., Звягинцева Д.А., Гогун А.А., Сидорова Н.А., Сенчуров Е.М., Рогачев М.В., Балдуева И.А., Беляев А.М. Нутритивная поддержка в онкопедиатрии // СПб.: ООО «АРТЕК», 2016. – 91 с.
9. **Иванова С.В.**, О.М. Дмитриева, С.А. Кулева. Медико-социальная реабилитация детей, излеченных от онкологических заболеваний // Онкопедиатрия. – 2014. - №2. – С. 37-41.
10. Карицкий А.П., Кулева С.А., **Иванова С.В.** Влияние объема опухолевого поражения на прогноз лимфомы Ходжкина у детей // Материалы Петербургского онкологического форума (II-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием) «Белые Ночи – 2016», 22-24 июня 2016 г. – С. 126.
11. Карицкий А.П., Кулева С.А., **Иванова С.В.** Корреляционная модель прогнозирования лимфомы Ходжкина у молодых взрослых // Злокачественные опухоли (материалы XIX Российского онкологического конгресса, Москва, 17-19 ноября 2015). – 2015. - №4. – С. 99.
12. Карицкий А.П., Кулева С.А., **Иванова С.В.** Многофакторный анализ предикторов неблагоприятного прогноза лимфомы Ходжкина у молодых взрослых // Злокачественные опухоли (материалы XIX Российского онкологического конгресса, Москва, 17-19 ноября 2015). – 2015. - №4. – С. 100.

13. Карицкий А.П., Кулева С.А., **Иванова С.В.** Факторы неблагоприятного прогноза лимфомы Ходжкина у молодых взрослых // Материалы Петербургского онкологического форума (II-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием) «Белые Ночи – 2016», 22-24 июня 2016 г. – С. 125-126.
14. Кулева С.А., Абрамовский С.В., **Иванова С.В.**, Фасеева Н.Д., Молостова О.О., Звягинцева Д.А., Розенгард С.А., Сидорова Н.А., Рогачев М.В., Балдуева И.А., Беляев А.М. Трансфузиология в онкопедиатрии // СПб.: ООО «АРТЕК», 2016. – 91 с.
15. Кулева С.А., **Иванова С.В.**, Звягинцева Д.А., Фасеева Н.Д., Сенчуров Е.М., Крылова О.А., Гумбатова Э.Д., Молостова О.О., Гогун А.А. Памятка родителям детей, которые проходят курс противоопухолевого лечения // ООО «Свое издательство», 2016. – 56 с.
16. Кулева С.А., **Иванова С.В.**, Карицкий А.П., Звягинцева Д.А. Применение однофакторной регрессионной модели с целью прогнозирования лимфомы Ходжкина у подростков // Материалы VIII Межрегионального совещания НОДГО, 25-28 мая 2017 г., Москва. – С. 53.
17. Кулева С.А., **Иванова С.В.**, Карицкий А.П., Звягинцева Д.А. Однофакторная линейная регрессионная модель лимфомы Ходжкина у подростков // Вопросы онкологии. – 2017. – Т.64 - №2. – С. 320-325.
18. Кулева С.А., Карицкий А.П., **Иванова С.В.** Интеграция величины опухолевого поражения в прогностическую модель лимфомы Ходжкина // Врач. – 2015. - №4. – С. 69-72.
19. Кулева С.А., Карицкий А.П., **Иванова С.В.** Лимфома Ходжкина у молодых пациентов: клинико-эпидемиологические особенности и результаты лечения // Современные достижения практической онкологии: сборник научных трудов, посвященный 70-летию СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». – СПб: Аграф +, 2016. – С. 339-351.
20. Кулева С.А., Карицкий А.П., **Иванова С.В.** Объем опухолевого поражения – предиктивный фактор у детей с лимфомой Ходжкина // Онкопедиатрия (материалы VI съезда детских онкологов с международным участием), 2015 г. – Т.2 - №3. – С. 292.
21. Кулева С.А., Карицкий А.П., **Иванова С.В.** Предпосылки к усовершенствованию прогностической модели лимфомы Ходжкина у детей // Педиатр. – 2015. – №4. – С. 13-18.
22. Кулева С.А., Карицкий А.П., **Иванова С.В.** Усовершенствование прогностической модели лимфомы Ходжкина у детей // Онкопедиатрия (материалы VI съезда детских онкологов с международным участием), 2015 г. – Т.2 - №3. – С. 291-292.
23. Кулева С.А., Карицкий А.П., **Иванова С.В.**, Балдуева И.А. Анализ результатов лечения лимфомы Ходжкина у детей, подростков и молодых взрослых // Материалы Петербургского онкологического форума (I-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием) «Белые Ночи – 2015», 8-10 июня 2015 г. – С. 91-92.
24. Лаврик Н.П., Дмитриева О.М., **Иванова С.В.**, Кулева С.А. Реабилитация в санаторно-курортных учреждениях как завершающий этап маршрутизации больных со злокачественными заболеваниями // Материалы II-й Конференции детских онкологов Северо-Западного региона России

«Современные проблемы и достижения детской онкологии», 3 октября 2014 г. - С. 46-47.

25. Kulyova S.A., Karitsky A.P., Ivanova S.V. Hodgkin lymphoma in young adults // 10th SIOP Asia Congress, Moscow, Russia, May 25-28, 2016 (abstr. №145). – P. 44.
26. Kulyova S.A., Karitsky A.P., **Ivanova S.V.** Pair linear dependence of prognostic factors with a tumor volume in young adults with Hodgkin's lymphoma // 10th SIOP Asia Congress, Moscow, Russia, May 25-28, 2016 (abstr. №147). – P. 45.
27. Kulyova S.A., Karitsky A.P., **Ivanova S.V.** The influence of «bulky» disease on survival in patients with Hodgkin lymphoma // 10th SIOP Asia Congress, Moscow, Russia, May 25-28, 2016 (abstr. №146). – P. 44.