

Мерабишвили В.М.¹, Кулева С.А.^{1,2}, Беляев А.М.¹, Хабарова Р.И.^{1,2}, Филатова Л.В.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ: ЛИМФОМЫ. БОЛЕЗНЬ ХОДЖКИНА (C81). ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ (ЛЕКЦИЯ) ЧАСТЬ 2

Резюме. Болезнь Ходжкина (C81) или лимфома Ходжкина (ЛХ) относится к локализациям с высоким уровнем выживаемости или с низким уровнем летальности. Расчеты выживаемости больных осуществляются, как правило, на госпитальном уровне. Впервые расчет однолетней и пятилетней выживаемости больных ЛХ (C81) проведен нами после организации в России, в Санкт-Петербурге первого популяционного ракового регистра (ПРР) в 1993 году, а данные по ЛХ (C81) обобщены в 2006 году.

Целью исследования является анализ данных накоплений в ПРР СЗФО РФ за длительный период времени сведений о больных ЛХ (C81) отдельно для мужского и женского населения по каждой возрастной группе с расчетами однолетней и пятилетней наблюдаемой и относительной выживаемости больных. Оценить эффективность проводимых противоопухолевых мероприятий для жителей городской и сельской местности.

Материалы и методы. Материалом исследования явилась база данных (БД) ПРР СЗФО РФ боль-

ных ЛХ (C81) объемом 6340 наблюдений за период с 2000 по 2019 гг. Для расчета показателей выживаемости использована модифицированная программа Eurocare.

Результаты. Проведенное исследование позволило подтвердить низкий уровень (около 14,9%) одногодичной летальности больных ЛХ (C81) и высокий уровень однолетней выживаемости – 85,1%. Четко прослеживается отрицательная связь выживаемости с увеличением возраста больных (до 30-летнего возрастного периода эта величина составляет около 95-100%), в старческих группах до 55% у мужчин и до 64% у женщин. Выявлены дефекты в установлении стадии заболевания. Установлена положительная динамика детальной структуры ЛХ (C81).

Ключевые слова. Лимфома Ходжкина, популяционный раковый регистр, однолетняя и пятилетняя выживаемость, возрастные особенности, место жительства больного.

Merabishvili V.M.¹, Kylyova S.A.^{1,2}, Belyaev A. M.¹, Khabarova R.I.^{1,2}, Filatova L.V.¹

¹Petrov NMRC of Oncology named after of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

STATE OF CANCER CARE IN RUSSIA: LYMPHOMAS. HODGKIN'S DISEASE (C81). PATIENT SURVIVAL (LECTURE) PART 2

Abstract. Hodgkin's disease (C81) or Hodgkin's lymphoma (HL) is a site with a high survival rate or low mortality rate. Calculations of patient survival are usually carried out at the hospital level. For the first time, we calculated the one-year and five-year survival rates of patients with HL (C81) after the organization of the first population-based cancer registry (PCR) in Russia, St. Petersburg in 1993. Data on HL (C81) were summarized in 2006.

Aim. The purpose of the study is to analyze the accumulated PCR data of the North-Western Federal District of the Russian Federation (NWFD RF) for a long period of time in patients with HL (C81) separately for the male and female population for each age with calculations of one-year and five-year observed and relative survival of patients and to evaluate the effectiveness of ongoing anti-cancer measures for residents of urban and rural areas.

Materials and Methods. The material was the database (DB) of the PCR NWFD RF patients with HL (C81) including 6340 reports for the period from 2000 to 2019. Survival rates were calculated using a modified Eurocare program.

Results. The study made it possible to confirm a low level (about 14,9%) of one-year mortality in patients with HL (C81) and a high one-year survival rate of 85.1%. A negative relationship between survival and increasing age of patients is clearly visible (up to the age of 30, this value is about 95-100%), in older groups up to 55% in men and up to 64% in women. Defects in establishing the stage of the disease have been identified. Positive dynamics of the detailed structure of HL (C81) has been established.

Keywords. Hodgkin's lymphoma, population-based cancer registry, one-year and five-year survival rates, age characteristics, the patient's place of residence.

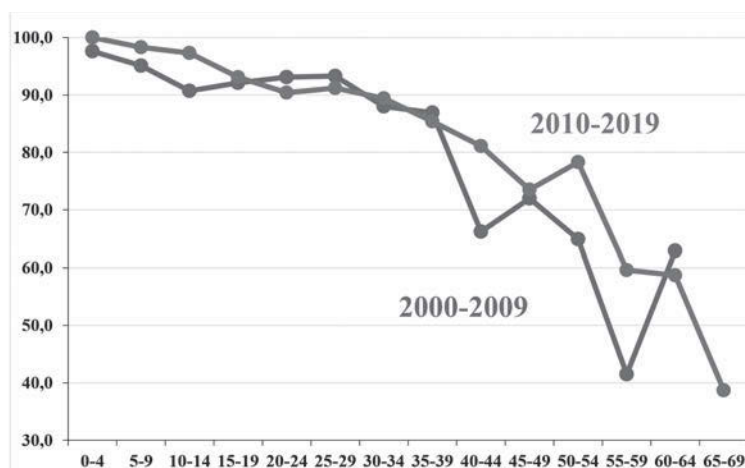


Рисунок 1. Сравнительные данные годовой выживаемости мужчин, больных лимфомой Ходжкина (С81) по возрастным группам с СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ)

Расчет выживаемости больных злокачественными новообразованиями (ЗНО), исчисленной на основе БД ПРР является главным критерием оценки эффективности проведения противораковых мероприятий.

Надежность оценки работы онкологической службы существенно повышается, если эти расчеты ведутся на уровне федерального округа. Методологии расчета показателей выживаемости посвящено большое число исследований [1-21].

Такую работу возможно проводить только на основе популяционного ракового регистра. БД ПРР СЗФО РФ обслуживает около 14 млн. населения (более, чем население Белоруссии, Латвии и Эстонии вместе взятых) и в настоящее время включает более 1,5 млн. учетных больных, в том числе 6340 больных ЛХ.

Изучение закономерностей выживаемости больных ЛХ (С81) на популяционном уровне по международным стандартам в России проводится впервые. Для этого использована модифицированная нами программа Eurocare [5-7]. Сравнение наших данных с международными возможно с использованием серии работ, выполненных по программам Eurocare [5, 22].

На рисунках 1 и 2 представлены сравнительные данные пятилетней наблюдаемой выживаемости за два периода наблюдения: 2000-2009 и 2010-2019 годы. В молодых возрастных группах у мужчин до 30 лет и женщин до 35 лет годовая выживаемость последние 20 лет достигает 95-100%, с более высокими показателями для девочек, затем уровень годовой выживаемости существенно снижается, у мужчин до 37%, у женщин до 57%. По большинству возрастных групп выживаемость больных ЛХ (С81) возросла. Здесь необходимо обратить внимание на неверно пропагандируемое среди населения мнение о том, что рак злее среди молодых.

На рисунке 3 представлена динамика выживаемости больных ЛХ (С81) в СЗФО РФ за три периода наблюдения, сгруппированных для надежности показателей по пятилетним временным периодам: за 2002-2004, 2005-2009 и 2010-2014 годы и добавлен четвертый период 2015-2019. За весь период наблюдения годовая выживаемость возросла с 83,1 до 87,9% или на 5,8%, пятилетняя за три периода с 66,2 до 74,7% или на 12,8%. Относительная выживаемость была: одно-

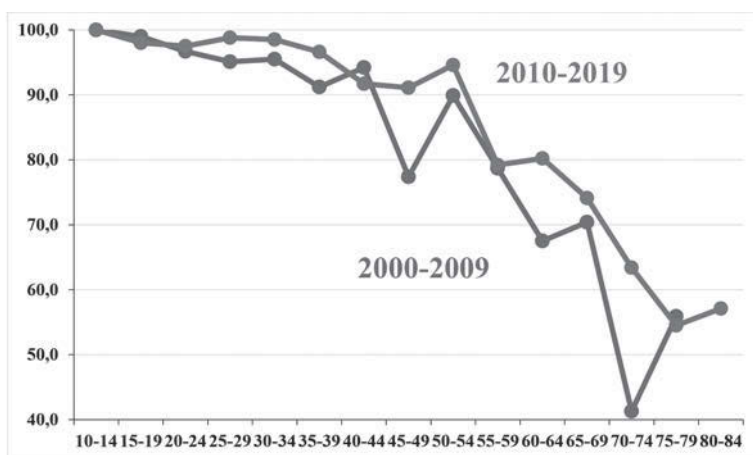
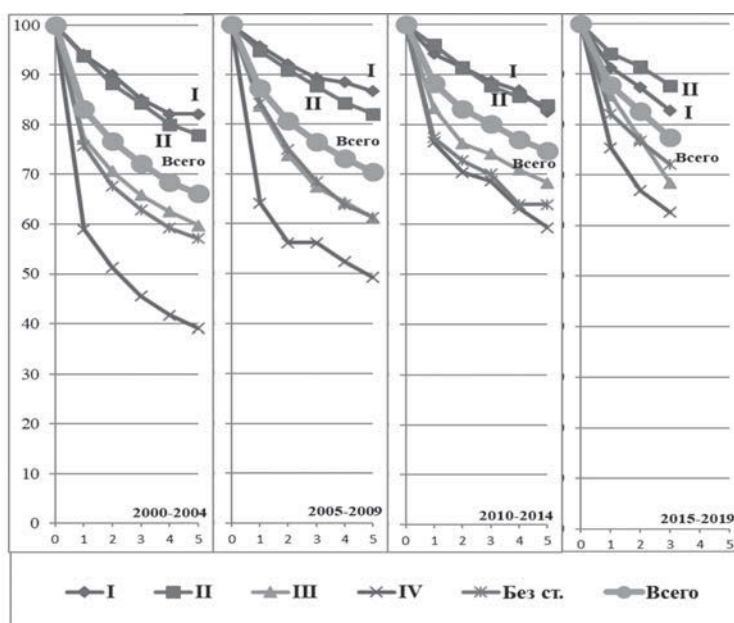


Рисунок 2. Сравнительные данные годовой выживаемости женщин, больных лимфомой Ходжкина (С81) по возрастным группам с СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ)

летняя на 1-2% выше, пятилетняя – на 5-7%. Необходимо обратить внимание на дефекты диагностики. Относительно установления стадии заболевания вы-

живаемость больных ЛХ (С81) с первой стадией оказалась хуже, чем у больных со второй (третий период наблюдения) и их удельный вес существенно завышен.



Период		Стадии					Всего
		I	II	III	IV	Без ст.	
2000-2004	Кол-во	102	598	364	156	234	1454
	%	7,0	41,2	25,0	10,7	16,1	
	1	94,1	93,8	77,2	59,0	75,8	83,1
	2	90,1	88,2	70,6	51,3	67,7	76,7
	3	85,1	84,3	65,8	45,5	62,9	72,2
	4	82,1	80,0	62,5	41,7	59,2	68,4
	5	82,1	77,9	59,7	39,1	57,1	66,2
2005-2009	Кол-во	121	664	371	162	282	1600
	%	7,6	41,5	23,2	10,1	17,6	
	1	95,7	94,7	83,6	64,2	84,3	87,2
	2	92,1	90,9	73,8	56,2	75,0	80,6
	3	89,3	87,7	67,4	56,2	68,5	76,5
	4	88,4	84,3	64,3	52,4	63,8	73,1
	5	86,6	82,0	61,2	49,2	61,3	70,5
2010-2014	Кол-во	124	681	363	199	164	1531
	%	8,1	44,5	23,7	13,0	10,7	
	1	94,1	95,9	83,3	76,5	77,4	88,2
	2	91,4	91,5	76,2	70,4	72,7	83,1
	3	88,7	87,7	74,1	68,7	70,0	80,1
	4	86,8	85,6	70,9	63,2	64,0	77,0
	5	82,5	83,8	68,3	59,3	64,0	74,7
2015-2019	Кол-во	137	719	352	260	144	1612
	%	8,5	44,7	21,8	16,1	8,9	
	1	91,3	94,1	85,8	75,4	82,1	87,9
	2	87,4	91,5	77,1	66,9	76,7	82,6
	3	82,8	87,7	68,4	62,6	72,1	77,4

Рисунок 3 с таблицей. Динамика однолетней и пятилетней выживаемости больных ЛХ (С81) в СЗФО РФ с учетом стадии заболевания. Оба пола. БД ПРР СЗФО РФ

ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

В таблице 1 представлена динамика однолетней наблюдаемой выживаемости с посмертно учтенными больными ЛХ (С81) в СЗФО РФ. Всего отобрано 7071 наблюдение. За пять периодов наблюдения однолетняя заболеваемость возросла с 83,1 до 85,1% или на 2,4%.

Пятилетняя наблюдаемая выживаемость воз-

росла на оба пола с 66,2 до 74,7% или на 9,2% среди мужского населения с 59,1 до 95,5% или на 17,6%, среди женского населения, имевшего более высокие исходные уровни с 73 до 79,5% или на 8,9%.

Относительная выживаемость была: однолетняя на 1-2% выше, пятилетняя – на 5-6%.

Таблица 1

Наблюдаемая выживаемость больных СЗФО РФ лимфомой Ходжкина (С81). БД ПРР СЗФО РФ

Оба пола						
Год установления диагноза		2000-2004	2005-2009	2010-2014	2015-2019	2020-2022
Абсолютное число заболевших		1454	1600	1531	1612	874
Период наблюдения	1	83,1	87,2	88,2	87,9	85,1
	2	76,7	80,6	83,1	82,6	
	3	72,2	76,5	80,1	77,4	
	4	68,4	73,1	77,0		
	5	66,2	70,5	74,7		
Мужчины						
Год установления диагноза		2000-2004	2005-2009	2010-2014	2015-2019	2020-2022
Абсолютное число заболевших		704	751	728	780	433
Период наблюдения	1	79,9	85,3	85,8	86,2	82,5
	2	71,8	77,5	80,1	80,5	
	3	67,0	72,2	77,2	73,5	
	4	61,9	68,0	72,6		
	5	59,1	64,9	69,5		
Женщины						
Год установления диагноза		2000-2004	2005-2009	2010-2014	2015-2019	2020-2022
Абсолютное число заболевших		750	849	803	832	441
Период наблюдения	1	86,1	88,9	90,4	89,6	87,6
	2	81,4	83,5	85,8	84,7	
	3	77,2	80,4	82,8	81,3	
	4	74,5	77,7	81,0		
	5	73,0	75,5	79,5		

В таблице 2 впервые в России представлена структура ЛХ (С81) с учетом четвертого знака МКБ-10 и однолетняя выживаемость больных. Основную долю учтенных больных ЛХ (С81) составили локализации С81.1 и С81.2 – нодулярный склероз и смешанно-клеточный вариант с уровнем однолетней выживаемости соответственно до 93,5 и 83,9%. Важно отметить уменьшение доли больных, отнесенной к рубрике С81.9 – Болезнь Ходжкина неуточнённая с 35,3 до 19,3%.

Особое внимание нами было обращено на динамику наблюдаемой пятилетней выживаемости больных ЛХ (С81) с СЗФО РФ с учетом места жительства пациентов. Для исследования было отобрано из БД

ПРР СЗФО РФ 2295 случаев заболеваний среди мужского населения и 2419 случаев заболеваний среди женского. Сельских жителей оказалось значительно меньше: мужчин 377, женщин 322 и на пределе возможности исчислять пятилетнюю выживаемость. В двух временных когортах везде выявлена положительная динамика. Однолетняя выживаемость мужчин, проживающих в городской местности, была на 11,1% выше, у женщин однолетняя выживаемость оказалась выше в сельской местности, что может быть связано со сложностью получения вовремя врачебных свидетельств о смерти сельских жителей, умерших в городских стационарах.

Таблица 2

Динамика детальной структуры и однолетней выживаемости больных ЛХ (С81) в СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ)

Нозология	Код по МКБ-10	2000-2009					2010-2019				2015-2019		
		Абсолютное число	%	Выживаемость			Абсолютное число	%	Выживаемость		Абсолютное число	%	Выживаемость
				1-летняя	5-летняя	10-летняя			1-летняя	5-летняя			1-летняя
Болезнь Ходжкина	С81	3054	100	85,2	68,5	60,5	3143	100	88,1	73,1	874	100	85,1
Лимфоидное преобладание	С81.0	183	6,0	80,1	60,0	50,0	238	7,6	83,0	63,8	73	8,4	83,5
Нодулярный склероз	С81.1	950	31,1	95,5	82,9	76,0	1525	48,5	94,1	82,0	489	55,9	91,8
Смешано-клеточный вариант	С81.2	699	22,9	85,9	67,8	57,4	482	15,3	87,1	68,3	116	13,3	86,3
Лимфоидное истощение	С81.3	116	3,8	70,6	50,5	45,0	80	2,5	78,9	60,9	13	1,5	
Другие формы болезни Ходжкина	С81.7	27	0,9				27	0,9			14	1,6	
Болезнь Ходжкина неуточненная	С81.9	1079	35,3	77,8	59,3	52,2	791	25,2	79,9	62,8	169	19,3	71,2

Опыт лечения ЛХ в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова

Одним из методов повышения клинической эффективности лечебных программ, используемых при ЛХ, стало выделение форм, не требующих эскалированных терапевтических режимов, чаще всего благоприятных или локализованных стадий. Выделение этих форм патологий стало возможным при стратификации больных с помощью прогностически неблагоприятных факторов, используя которые можно частично объяснить различия в течении и исходах болезни. Применяя однофакторные и многофакторные методы математического анализа, позволительно создавать прогностические модели и объективный прогностический индекс, основанный на силе взаимовлияния этих факторов. Роль прогностического индекса очень велика при риск-адаптированном подходе к лечению различных злокачественных образований у детей и взрослых, при котором клиническая и социальная эффективность (удовлетворенность и снижение уровня инвалидизации) заметно высоки [24].

Учет прогностических факторов и прогностические индексы помогают оптимизировать лечебную программу таким образом, чтобы пациенты различных групп риска имели приблизительно одинаковые результаты лечения. Но до сих пор не существует образцовой математической модели, которая позволила бы идентифицировать пациентов с высоким риском резистентности к имеющимся видам лечения. В связи с несовершенством моделей некоторые клинические рандомизированные исследования по-

терпели крах именно из-за неправильной стратификации пациентов на лечебные группы и проведения неадекватных объемов терапии. В настоящее время больных с неблагоприятным прогнозом можно определить лишь апостериорно, когда риск резистентности материализован либо в прогрессировании заболевания на фоне специфического лечения, либо в отсутствии полной ремиссии после завершения терапевтической программы. Перспективным направлением является методика «response-adapted therapy», при которой в обязательный диагностический минимум вводится оценка раннего ответа на лечение (после 2 цикла полихимиотерапии) с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), позволяя вовремя скорректировать лечебную программу.

Таким образом, в ожидании открытия идеальной прогностической модели или высокоэффективной комбинации прогностических факторов, или даже излечивающего 100% больных режима лекарственной терапии (в этом случае любое прогностическое исследование становится бесполезным) нам предлагается лишь усовершенствовать существующие детерминанты.

Детям и подросткам 10-17 лет проводилась терапия по педиатрическим протоколам: по программе DAL-HD ([D]eutsche [A]rbeitsgemeinschaft fur [L]eukaemieforschung und Bechndlung im Kindesalter – Немецкая рабочая группа по изучению и лечению лейкозиев у детей) – версии 87 и 90, по протоколу СПбЛХ ([С]анкт-[П]етербургская группа по изучению лечения [Л]имфомы [Х]оджкина у детей). Оба

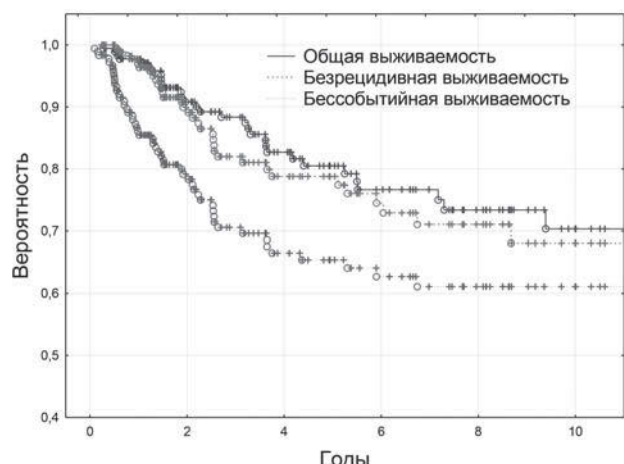


Рисунок 4. Выживаемость пациентов

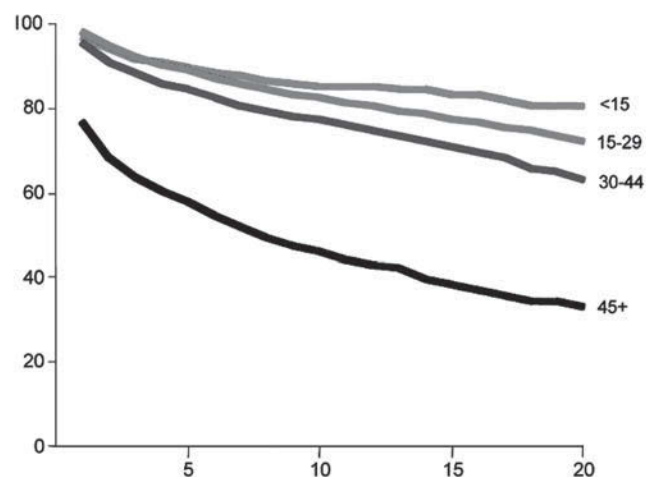


Рисунок 5. Выживаемость пациентов с ЛХ различного возраста

протокола включали в себя индукционную полихимиотерапию (ПХТ) и консолидирующее облучение, как правило, по методике, как максимум, «вовлеченных» полей. Количество циклов ПХТ определялось группой риска, при этом в 1-й группе проводилось 2 цикла, во 2-й – 4 и в 3-й группе – 6 циклов. Принципы стратификации на группы риска имели некоторые отличия в зависимости от применяемого протокола. Для индукции ремиссии в программе DAL-HD были использованы схемы полихимиотерапии (ПХТ) OPRA/OEPA ([O]ncovin, [P]rocarbazine/[E]toposide, [P]rednosolone, [A]driblastine – онковин, прокарбазин/этопозид, преднизолон, адрибластин) и COPP ([C]yclophosphamide, [O]ncovin, [P]rocarbazine, [P]rednosolone – циклофосфамид, онковин, прокарбазин, преднизолон). При определении группы риска – 1 (низкого), 2 (промежуточного) и 3 (высокого) принимались во внимание только

стадия заболевания и общие симптомы. Другие прогностически значимые признаки в стратах не учитывались. По окончании ПХТ проводилось облучение ранее вовлеченных, а иногда и смежных лимфатических зон, при этом суммарные очаговые дозы (СОД) зависели от полноты достигаемой ремиссии и составляли 25-40 Гр. Протокол СПбЛХ отличался от DAL-HD принципами стратификации пациентов: прогностический индекс формировался с учетом 6 неблагоприятных признаков: возраста старше 10 лет, IV стадии заболевания, размеров конгломерата более 5 см и/или медиастинально-торакальный индекс (МТИ) более 0,33, числа пораженных зон 4 и более, симптомов интоксикации и биологической активности процесса. Каждому признаку был присвоен 1 балл, величина прогностического индекса являлась арифметической суммой баллов. Больные стратифицировались на группы низкого (1 группа,

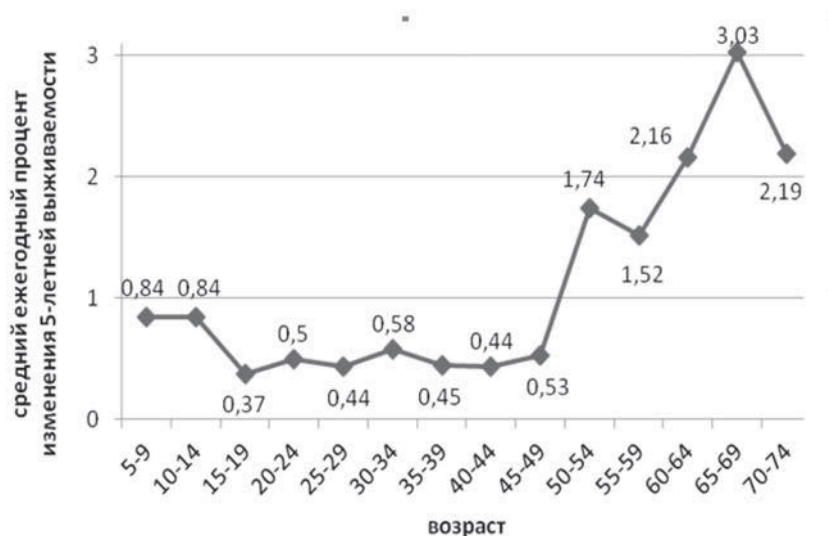


Рисунок 6. Средний ежегодный процент изменения 5-летней выживаемости

ПИ=0-2), промежуточного (2 группа, ПИ=3-4) и высокого (3 группа, ПИ=5-6) риска, что и определяло число циклов индуктивной полихимиотерапии. Для индукции ремиссии использовались схемы VBVP ([V]inblastine, [B]leomycin, [V]epeside, [P]rednosolone – винбластин, блеомицин, вепезид, преднизолон) и ABVD ([A]driblastine, [B]leomycin, [V]epeside, [D]acarbazine – адрибластин, блеомицин, вепезид, дакарбазин). Для консолидации ремиссии проводилось облучение всех ранее пораженных зон. СОД для конкретной лимфатической зоны зависело от полноты ремиссии после лекарственной терапии: при достижении полной ремиссии в лимфатической зоне или при уменьшении размеров конгломератов в результате ПХТ на 75% и более от первоначальной опухоли СОД составляла, как правило, 25 Гр, а при регрессии опухолевых новообразований менее, чем на 75% – 30-36 Гр [25, 26].

В группе взрослых лечение локализованных стадий (I-II стадии) проводилось по схеме ABVD, распространенных (III-IV стадии) – по схеме BEACOPP ([B]leomycin, [E]toposide, [A]driblastine, [C]yclophosphamide, [O]ncovin, [P]rocarbazine, [P]rednosolone – блеомицин, этопозид, адрибластин, циклофосфамид, онковин, прокарбазин, преднизолон) или эскалированный BEACOPP.

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 $61,1 \pm 4,6\%$ (рисунок 4).

Достаточно высока по сравнению с другими воз-

растными группами выживаемость детей и подростков, однако кривые постепенно снижаются, не выходя на плато (рисунок 5).

Средний ежегодный процент изменения 5-летней выживаемости представлен на рисунке 6. Прогресс в значении коэффициента летальность/заболеваемость наименьший у 15-50-летних больных.

Таким образом, проведенное исследование позволило подтвердить низкий уровень ($14,9\%$) однолетней летальности больных ЛХ (С81) и высокий уровень выживаемости – $85,1\%$. Четко прослеживается отрицательная связь выживаемости с увеличением возраста больных до 30-летнего периода около $95-100\%$, в старческих группах до 55% у мужчин и до 64% у женщин. Выявлены дефекты в установлении стадии заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов.

Мерабишвили В.М. – замысел, дизайн исследования, подготовка статьи, одобрение варианта статьи для опубликования, подготовка литературы.

Кулева С.А. – подготовка статьи, сбор клинических данных, подбор литературы.

Беляев А.М. – редактирование статьи.

Хабарова Р.И. – сбор клинических данных, подготовка литературы.

Филатова Л.В. – сбор клинических данных, подготовка литературы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berrino F., Sant M., Verdecchia V., et al. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE Study (IARC Scientific Publications No. 132). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.
2. Berrino F., Capocaccia R., Coleman M.P., et al. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 study (IARC Scientific Publications No. 151). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.
3. Berrino F., Capocaccia R., Esteve J., et al., eds. EURO CARE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990-94. Ann Oncol 2003; 14 (Suppl. 5): pp1-155
4. Capocaccia R., Gavin A., Hakulinen T., et al (eds.) Survival of cancer patients in Europe, 1995-2002. The EURO CARE-4 study. Eur J Cancer 2009; 45.
5. De Angelis R., Sant M., Coleman M., et al, and the EURO CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. Lancet Oncol 2014; 15:23-34. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70546-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70546-1)
6. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологический больных. Выпуск второй. Часть I. – СПб.: КОСТА, 2011. – 330с. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. St.Petersburg: KOSTA, 2011. – 330p.]
7. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологический больных. Выпуск второй. Часть II. – СПб.: КОСТА, 2011. – 408с. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. St.Petersburg: KOSTA, 2011. – 408p.]
8. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый. / Под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербаква. – СПб.: Т8 Издательские технологии, 2020. – 236с. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival). Express-information. Fifth Issue. Editors: Prof. A.M. Belyaev, Prof. A.M. Shcherbakov. – St.Petersburg: T8 Publishing technologies, 2020. – 236p.]
9. Аарелейд Т.П. Расчет показателей выживаемости больных раком молочной железы в Эстонской ССР за 1968–1981 гг. // Вопросы онкологии. 1986;32(12):8-12 [Aareleid T.P. Calculation of survival rates of patients with breast cancer in the Estonian SSR, 1968-1981 // Questions of oncology 1986;32(12):8-12
10. Black RJ, Sharp L, Kendrick SW. Trends in cancer survival in Scotland 1968-90. Edinburg. 1993:261.
11. Ederer F. A simple method for determining standard errors of survival rates, with tables. J. Chron. Dis. N 11. 1960;11(6):632-

45. doi:10.1016/0021-9681(60)90062-x.
12. Hakulinen T. On long-term relative survival rates. *J Chronic Dis.* 1977;30(7):431-43. doi:10.1016/0021-9681(77)90036-4.
13. Parkin DM, Hakulinen T. Cancer registration: principles and methods. *Analysis of survival.* IARC Sci Publ. 1991;(95):159-76
14. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск шестой. Пособие для врачей / Под ред. чл.-корр. РАН, проф. А.М. Беляева. – СПб, 2023 [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (Morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Sixth Issue. Manual for doctors / Ed. By prof A.M. Belyaev– SPb: T8 Publishing technologies, 2023. – 485 p.]
15. Мерабишвили В. М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: однолетняя выживаемость больных злокачественными новообразованиями и летальность на первом году жизни по всем локализациям опухолей. (популяционное исследование на уровне федерального округа). // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 1. – С. 55–66. – DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66. [Merabishvili V.M., Belyaev A.M. The state of cancer care in Russia: one-year survival rate of patients with malignant neoplasms and first-year mortality rate for cancer of any site. (Population study at the federal district level) // Questions of oncology. 2023; 69(1): 55-66]
16. Мерабишвили В. М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и её ранговое распределение по всем локализациям опухолей. Популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа/ Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 2. – С. 227-237. – DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237. [Merabishvili V.M., Belyaev A.M. The state of oncology care in Russia: dynamics of five-year survival of patients with malignant neoplasms and its ranked distribution across all tumor sites. Population study at the level of the Northwestern Federal District of Russia. // Questions of oncology. 2023; 69(2): 227-237]
17. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть I. - СПб.: ООО "Издательско-полиграфическая компания "КОСТА", 2011. - 221с. [Merabishvili V.M. Oncology statistics (traditional methods, new information technologies): a guide for doctors. Part I. St. Petersburg: LLC Publishing and printing company „COSTA“, 2011. 221 p. (In Russ.)].
18. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть II. - СПб.: ООО "Издательско-полиграфическая компания "КОСТА", 2011. - 248с. [Merabishvili V.M. Oncology statistics (traditional methods, new information technologies): a guide for doctors. Part II. – St. Petersburg: LLC "Publishing and printing company "COSTA", 2011. – 248s.]
19. Березкин Д.П. Изучение выживаемости и индивидуальный прогноз при злокачественных опухолях. Общая онкология. Под ред. Н.П. Напалкова. Л..1989:608-632. [Berezkin DP. The study of survival and individual prognosis in malignant tumors. General oncology. Napalkov NP, ed. L. 1989:608-632 (In Russ.)].
20. Березкин Д.П. Методы изучения выживаемости онкологических больных. Методические рекомендации. Л.1982:24 [Berezkin DP. Methods of studying the survival of cancer patients. Methodological recommendations. L.1982:24 (In Russ.)].
21. Иванов О.А., Сухарев А.Е., Старинский В.В. и др. Метод обработки базы данных онкологических больных (выживаемости). Методические рекомендации No 97/85. М. 1997:23 [Ivanov OA, Syharev AE, Starinskii VV, et al. The method of processing the database of cancer patients (survival rate). Methodological recommendations (97/85). M.1997:23 (In Russ.)].
22. R. De Angelis, E. Demuru, P. Baili, et al, on behalf of the EURO CARE-6 Working Group. Complete cancer prevalence in Europe in 2020 by disease duration and country (EURO CARE-6): a population-based study. *Lancet Oncol* 2024; 25: 293–307 DOI [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00646-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00646-0)
23. GLOBOCAN 2018: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [accessed 03.11.2018]. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie>
24. Колыгин Б. А., Кулева С. А. Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина. – СПб.: Гиппократ, 2009. – 208 с.
25. Kulyova S.A., Kolygin B.A. Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: a Saint Petersburg Hodgkin's Lymphoma Group Study // *J Oncol.* 2011; 2011: 958435.
26. Кулева С. А., Анишкин М. Ю., Колыгин Б. А. Лимфома Ходжкина у детей и подростков: эффективность риск-адаптированного протокола СПбЛХ-05 // *Детская онкология.* – 2007. – №3-4. – С. 16.