

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Первый заместитель Министра
Ю.Л. Горбич
13.12. 2024
Регистрационный №041-0624



**МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РЕЦИДИВА
АДЕНОКАРЦИНОМЫ И ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА
ЛЕГКОГО ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ**

(инструкция по применению)

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. Таганович А.Д., канд. хим. наук Ковганко Н.Н., канд. мед. наук Рутковская Ж.А., канд. мед. наук Хотько Е.А., канд. биол. наук Колб А.В., д-р мед. наук, проф. Прохорова В.И., Готько О.В.

Минск 2024

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод определения вероятности рецидива аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого после проведенного лечения. Метод, изложенный в настоящей инструкции, может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение основных гистологических подтипов рака легкого: аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого.

Инструкция предназначена для врачей-онкологов, врачей лабораторной диагностики и иных врачей-специалистов учреждений здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам онкологического профиля в стационарных и/или амбулаторных условиях, и/или условиях отделений дневного пребывания.

Показания к применению

Стадии I-IIIВ рака легкого (С34 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) следующих гистологических типов (ВОЗ, 2015 г.): аденокарцинома (8140/3); плоскоклеточный рак (8070/3).

Противопоказания к применению: отсутствуют.

Перечень необходимых медицинских изделий, реагентов и др.

Медицинские изделия для определения:

1. показателей, определяемых в сыворотке крови методом ИФА:
 - 1.1 концентрации антигена CYFRA 21-1 (нг/мл);
 - 1.2 концентрации антигена SCC (нг/мл);
2. показателей, определяемых в цельной периферической крови на гематологическом анализаторе:
 - 2.1 концентрации эозинофильных лейкоцитов (ед/мл);
 - 2.2 концентрации моноцитов (ед/мл);

3. показателей, определяемых в цельной периферической крови на проточном цитометре:

3.1 относительного количества рецептора CXCR1 в лимфоцитах (%);

3.2 относительного количества рецептора CXCR2 в лимфоцитах (%);

3.3 относительного количества рецептора CXCR2 в моноцитах (%);

3.4 относительного количества рецептора CD44v6 в моноцитах (%);

3.5 интенсивности флуоресценции (MFI) рецептора CXCR1 в гранулоцитах (безразмерная величина).

Технология использования метода

Для пациентов с аденокарциномой легкого:

Вариант 1 (с помощью уравнения)

Этап 1

Определение количества эозинофильных лейкоцитов и моноцитов в крови, концентрации антигена CYFRA 21-1 в сыворотке крови, интенсивности флуоресценции (MFI) рецептора CXCR1 в гранулоцитах, относительного количества рецепторов CXCR1 и CXCR2 в лимфоцитах в соответствующие сроки взятия крови после проведенного лечения (3 недели, 3 месяца, 6 месяцев).

Этап 2

Расчет величины интегрального показателя Y на каждом из сроков взятия крови (3 недели, 3 месяца, 6 месяцев) по формуле:

$$Y = \frac{\exp(-12,735 + 0,527 \times X1 + 0,312 \times X2 + 0,237 \times X3 + 0,217 \times X4 + 0,311 \times X5)}{1 + \exp(-12,735 + 0,527 \times X1 + 0,312 \times X2 + 0,237 \times X3 + 0,217 \times X4 + 0,311 \times X5)} \quad (1),$$

где X1 – результат определения концентрации антигена CYFRA 21-1 в сыворотке крови (нг/мл);

X2 – относительное количество рецептора CXCR1 в лимфоцитах (%);

X3 – интенсивность флуоресценции рецептора CXCR1 в гранулоцитах (безразмерная величина);

X4 – относительное количество рецептора CXCR2 в лимфоцитах (%);

X5 – результат определения отношения эозинофильные лейкоциты/моноциты в крови (безразмерная величина).

Этап 3

Вычисление разницы результатов расчета регрессионного уравнения ΔY в соответствующие сроки взятия крови после проведенного лечения (3 недели, 3 месяца, 6 месяцев), характеризующего вероятность возникновения рецидива опухоли при аденокарциноме легкого I-IIIВ стадий:

Сроки взятия крови	Вычисление показателя ΔY
3 недели; 3 месяца	$Y_{3 \text{ месяца}} - Y_{3 \text{ недели}}$
3 месяца; 6 месяцев	$Y_{6 \text{ месяцев}} - Y_{3 \text{ месяца}}$
3 недели; 6 месяцев	$Y_{6 \text{ месяцев}} - Y_{3 \text{ недели}}$

Этап 4

Определение вероятности рецидива в зависимости от величины разницы показателей в соответствии с таблицей.

Сроки взятия крови	Значение ΔY	Вероятность рецидива
3 недели; 3 месяца	$\leq 0,063$	Низкая
	$> 0,063$	Высокая
3 месяца; 6 месяцев	$\leq 0,127$	Низкая
	$> 0,127$	Высокая
3 недели; 6 месяцев	$\leq 0,190$	Низкая
	$> 0,190$	Высокая

Этап 4

Принятие управленческого решения. В случае высокой вероятности рецидива лечение выполняется в соответствии с п. 17.3 клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных образований», утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 60 от 06.07.2018.

Вариант 2 (с помощью номограммы)

Этап 1

Определение количества эозинофильных лейкоцитов и моноцитов в крови, концентрации антигена CYFRA 21-1 в сыворотке крови, интенсивности флуоресценции (MFI) рецептора CXCR1 в гранулоцитах, относительного количества рецепторов CXCR1 и CXCR2 в лимфоцитах в соответствующие сроки взятия крови после проведенного лечения (3 недели, 3 месяца, 6 месяцев).

Этап 2

После получения результата измерения каждого из 5 показателей через 3 недели, 3 месяца, 6 месяцев вычислить разницу их уровня в один из трех временных интервалов (3 недели – 3 месяца, 3 месяца – 6

месяцев, 3 недели – 6 месяцев). Для показателя CYFRA данная разница будет вычисляться следующим образом:

$$\Delta \text{CYFRA}_{(3 \text{ недели} - 3 \text{ месяца})} = \text{CYFRA}_{3 \text{ месяца}} - \text{CYFRA}_{3 \text{ недели}} \quad (2);$$

$$\Delta \text{CYFRA}_{(3 - 6 \text{ месяцев})} = \text{CYFRA}_{6 \text{ месяцев}} - \text{CYFRA}_{3 \text{ месяца}} \quad (3);$$

$$\Delta \text{CYFRA}_{(3 \text{ недели} - 6 \text{ месяца})} = \text{CYFRA}_{6 \text{ месяцев}} - \text{CYFRA}_{3 \text{ недели}} \quad (4).$$

Этап 3

Полученные значения разницы уровня каждого из показателей сравнить с пограничными значениями, находящимися на горизонтальной шкале для каждого индивидуального показателя на номограмме (рис. 1). Например, в период 3 недели – 3 месяца для CYFRA это первое число на соответствующей шкале данного показателя (индикатор $>0,83$, направленный вверх).

Для периода 3 – 6 месяцев пограничное значение для CYFRA будет $>1,11$ (второй индикатор на горизонтальной шкале, направлен вниз).

Для периода 3 недели – 6 месяцев пограничное значение для CYFRA будет $>1,94$ (третий индикатор на горизонтальной шкале, направлен вверх).

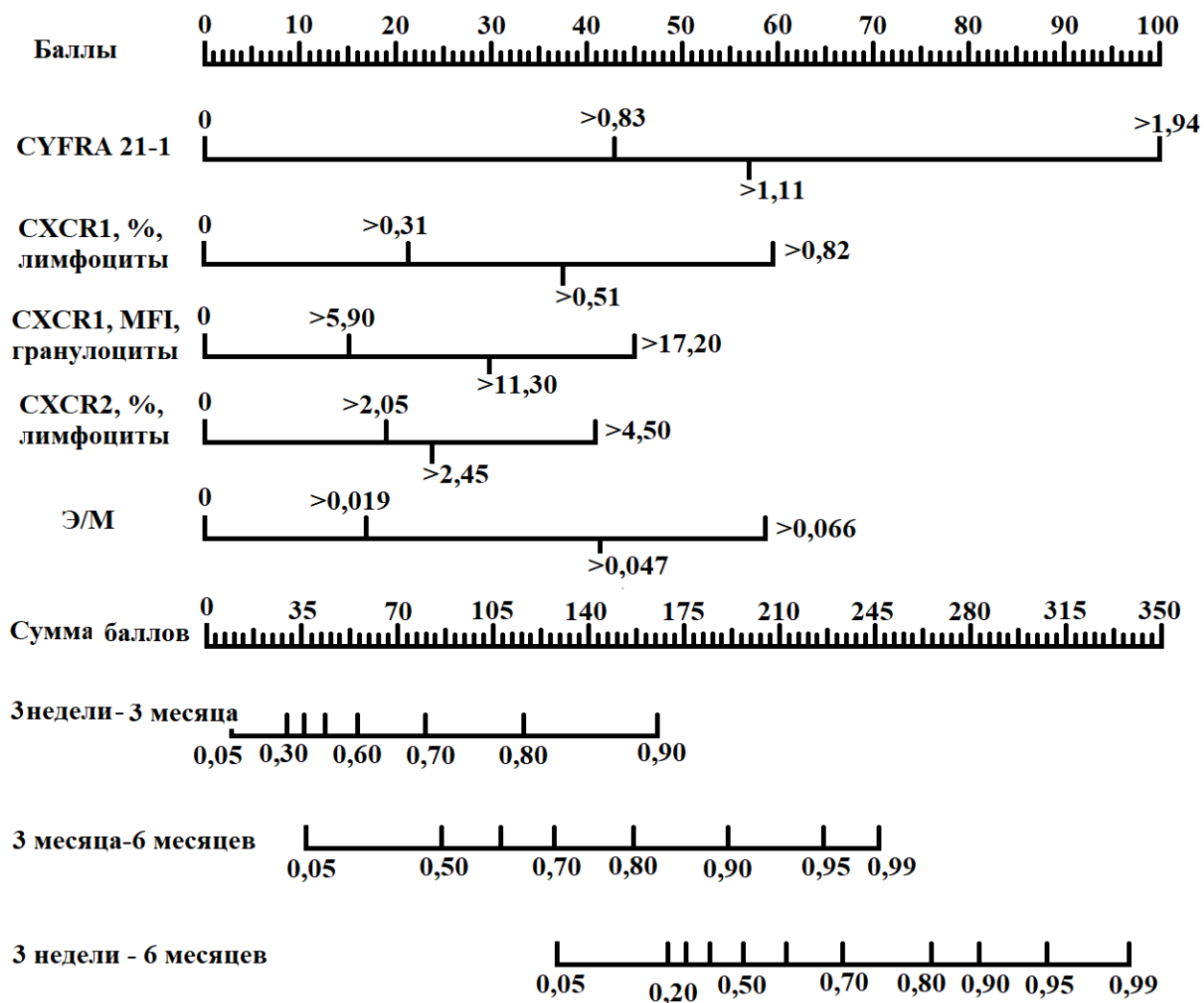


Рис. 1. Номограмма для определения вероятности рецидива у пациентов с аденокарциномой легкого по результатам разницы уровня показателей, измеренных через 3 недели, 3 и 6 месяцев после проведенного лечения.

Если полученная разница в уровне показателя для данного временного интервала превышает соответствующее пороговое значение, то по верхней шкале «Баллы» определить вклад этого показателя в общую сумму баллов. Если меньше порогового значения для данного временного интервала – то вклад этого показателя считать равным «0».

Затем полученная сумма баллов по всем показателям проецируется на шкалу риска рецидива соответствующего временного периода наблюдения (3 последних внизу рисунка). Полученное значение, выраженное в доле от единицы, соответствует вероятности рецидива от 0 до 100%.

Этап 4

Принятие управленческого решения. В случае высокой вероятности рецидива лечение выполняется в соответствии с п. 17.3 клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных образований», утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 60 от 06.07.2018.

Для пациентов с плоскоклеточным раком легкого

Вариант 1 (с помощью уравнения)

Этап 1

Определение концентрации антигенов SCC и CYFRA 21-1 в сыворотке крови, относительного количества рецепторов CXCR1 и CXCR2 в лимфоцитах, относительного количества рецептора CXCR2 и CD44v6 в моноцитах в соответствующие сроки взятия крови после проведенного лечения (3 недели, 3 месяца, 6 месяцев).

Этап 2

Расчет величины интегрального показателя Z на каждом из сроков забора крови (3 недели, 3 месяца, 6 месяцев) по формуле:

$$Z = \frac{\exp(-3,171+0,837 \times X1+0,631 \times X2+0,527 \times X3+0,409 \times X4+0,608 \times X5+0,597 \times X6)}{1+\exp(-3,171+0,837 \times X1+0,631 \times X2+0,527 \times X3+0,409 \times X4+0,608 \times X5+0,597 \times X6)} \quad (5),$$

где $X1$ – результат определения концентрации антигена SCC в сыворотке крови (нг/мл);

X2 – результат определения концентрации антигена CYFRA 21-1 в сыворотке крови (нг/мл);

X3 – относительное количество рецептора CXCR1 в лимфоцитах (%);

X4 – относительное количество рецептора CXCR2 в лимфоцитах (%);

X5 – относительное количество рецептора CXCR2 в моноцитах (%);

X6 – относительное количество рецептора CD44v6 в моноцитах (%).

Этап 3

Вычисление разницы результатов расчета регрессионного уравнения ΔZ в соответствующие сроки взятия крови после проведенного лечения (3 недели, 3 месяца, 6 месяцев), характеризующего вероятность возникновения опухолевой прогрессии при плоскоклеточном раке легкого I-III стадий:

Сроки взятия крови	Вычисление показателя ΔZ
3 недели; 3 месяца	$Z_{3 \text{ месяца}} - Z_{3 \text{ недели}}$
3 месяца; 6 месяцев	$Z_{6 \text{ месяцев}} - Z_{3 \text{ месяца}}$
3 недели; 6 месяцев	$Z_{6 \text{ месяцев}} - Z_{3 \text{ недели}}$

Этап 4

Определение вероятности рецидива опухоли в зависимости от величины разницы показателей в соответствии с таблицей.

Сроки взятия крови	Значение ΔZ	Вероятность рецидива
3 недели; 3 месяца	$\leq 0,088$	Низкая
	$> 0,088$	Высокая

3 месяца; 6 месяцев	$\leq 0,126$	Низкая
	$> 0,126$	Высокая
3 недели; 6 месяцев	$\leq 0,214$	Низкая
	$> 0,214$	Высокая

Этап 5

Принятие управленческого решения. В случае высокой вероятности рецидива лечение выполняется в соответствии с п. 17.3 клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных образований», утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 60 от 06.07.2018.

Вариант 2 (с помощью номограммы)

Этап 1

Определение концентрации антигена SCC и CYFRA 21-1 в сыворотке крови, относительного количества рецепторов CXCR1 и CXCR2 в лимфоцитах в соответствующие сроки забора крови после проведенного лечения (3 недели, 3 месяца, 6 месяцев).

Этап 2

После получения результата измерения каждого из 6 показателей через 3 недели, 3 месяца, 6 месяцев вычислить разницу их уровня в один из трех временных интервалов (3 недели – 3 месяца, 3 месяца – 6 месяцев, 3 недели – 6 месяцев). Для показателя SCC данная разница будет вычисляться следующим образом:

$$\Delta SCC_{(3 \text{ недели} - 3 \text{ месяца})} = SCC_{3 \text{ месяца}} - SCC_{3 \text{ недели}} \quad (6);$$

$$\Delta SCC_{(3 - 6 \text{ месяцев})} = SCC_{6 \text{ месяцев}} - SCC_{3 \text{ месяца}} \quad (7);$$

$$\Delta SCC_{(3 \text{ недели} - 6 \text{ месяца})} = SCC_{6 \text{ месяцев}} - SCC_{3 \text{ недели}} \quad (8).$$

Этап 3

Полученные значения разницы уровня каждого из показателей сравнить с пограничными значениями, находящимися на горизонтальной шкале для каждого индивидуального показателя на номограмме (рис. 2). Например, в период 3 недели – 3 месяца для SCC это первое число на соответствующей шкале данного показателя (индикатор $>0,16$, направлен вверх).

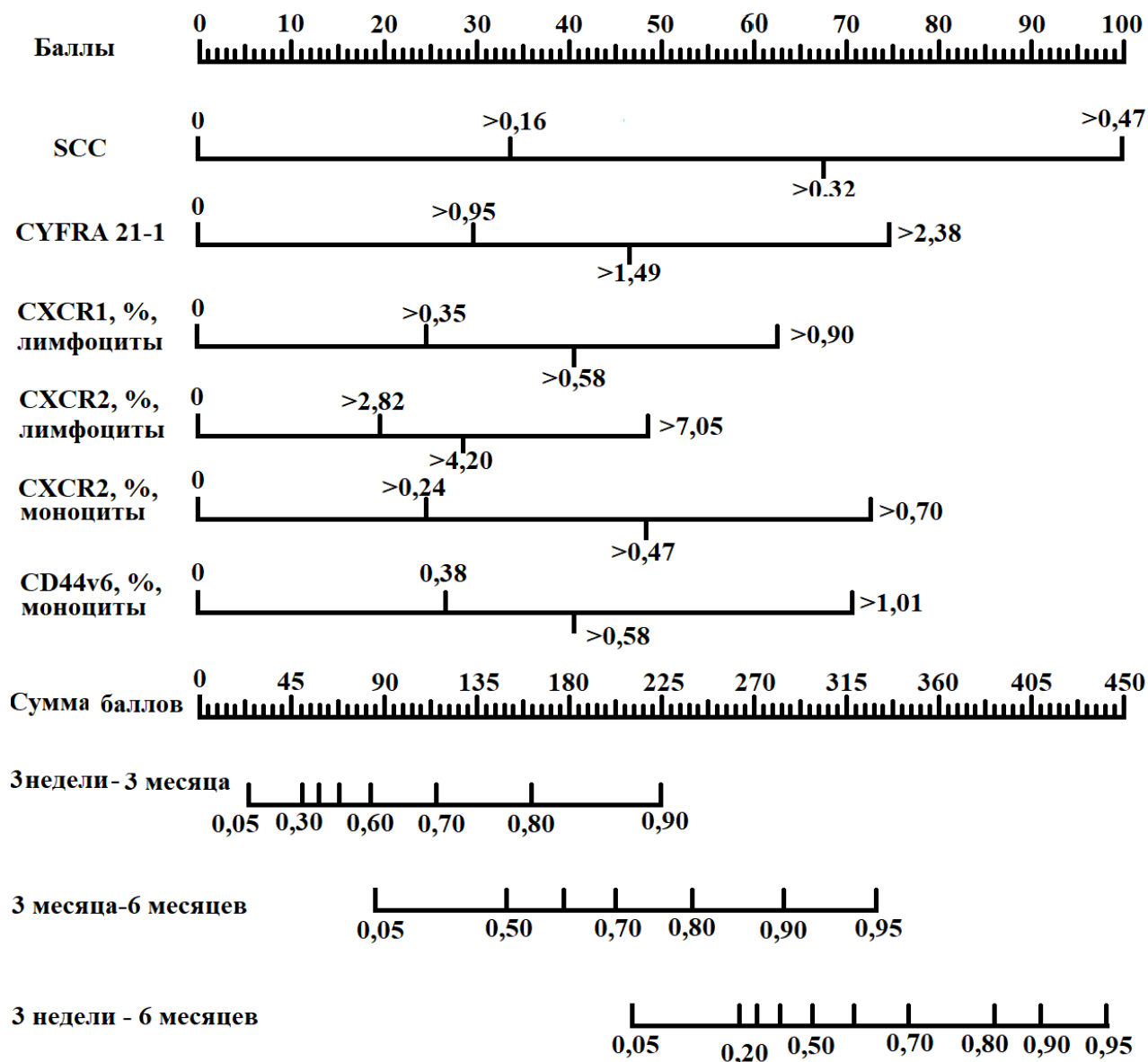


Рис. 2. Номограмма для определения вероятности рецидива у пациентов с ПКРЛ по результатам разницы уровня показателей, измеренных через 3 недели, 3 и 6 месяцев после проведенного лечения.

Для периода 3 месяца – 6 месяцев пограничное значение для SCC будет $>0,32$ (второй индикатор на горизонтальной шкале, направлен вниз).

Для периода 3 недели – 6 месяцев пограничное значение для SCC будет $>0,47$ (третий индикатор на горизонтальной шкале, направлен вверх).

Если полученная разница в уровне показателя для данного временного интервала превышает соответствующее пороговое значение, то по верхней шкале «Баллы» определить вклад этого показателя в общую сумму баллов. Если меньше порогового значения для данного временного интервала – то вклад этого показателя считать равным «0».

Затем полученная сумма баллов по всем показателям проецируется на шкалу риска рецидива соответствующего временного периода наблюдения (3 последних внизу рисунка). Полученное значение, выраженное в доле от единицы, соответствует вероятности рецидива от 0 до 100%.

Этап 4

Принятие управленческого решения. В случае высокой вероятности рецидива лечение выполняется в соответствии с п. 17.3 клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных образований», утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 60 от 06.07.2018.

Осложнения или ошибки при использовании метода отсутствуют.

УТВЕРЖДАЮ

руководитель учреждения, в котором

внедрен способ

_____ 20____

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

1. Название предложения для внедрения: Метод определения вероятности рецидива аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого после проведенного лечения.

2. Кем предложено (наименование учреждения-разработчика, автор): Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83; Государственное учреждение «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», 223040, аг. Лесной, Минский район; д-р мед. наук, проф. А.Д. Таганович, канд. хим. наук Н.Н.Ковганко, канд. мед. наук Рутковская Ж.А., канд. мед. наук Хотько Е.А., канд. биол. наук Колб А.В., д-р мед. наук, проф. Прохорова В.И., Готько О.В.

3. Источник информации: инструкция по применению № 041-0624 от _____ 2024.

4. Где и когда начато внедрение _____

наименование лечебного учреждения, дата внедрения

5. Общее количество наблюдений _____

6. Результаты применения метода за период с _____ по _____

Низкая вероятность рецидива (количество пациентов): _____

Высокая вероятность рецидива (количество пациентов): _____

Неопределенные результаты (количество пациентов): _____

7. Эффективность внедрения: _____

8. Замечания, предложения _____

Дата _____

Ответственные за внедрение

должность, Ф.И.О.

подпись

Примечание. Акт о внедрении направляется организации-разработчику (п. 2), п.п. 4–8 заполняют в организации, внедрившей разработку.