

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ



Первый заместитель Министра

Е.Н.Кроткова

2022 г.

Регистрационный № 027 – 0522

**МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ
ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ
И АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЛЕГКОГО**
(инструкция по применению)

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

АВТОРЫ: Готько О.В., д.м.н., профессор Таганович А.Д.,
к.х.н. Ковганко Н.Н., Мурашко Д.И.

Минск, 2022

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод прогнозирования распространенности опухолевого процесса при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого на основании измерения уровня в крови пациентов опухолеассоциированного антигена CYFRA 21-1, гиалуроновой кислоты, рецепторов CXCR1 и CXCR2. Метод может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение злокачественных новообразований бронхов и легкого (С34 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) следующих гистологических типов: плоскоклеточный рак легкого (М8070/3 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) и аденокарцинома легкого (М8140/3, М8250/3, М8251/3 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра).

Инструкция предназначена для врачей-онкологов, врачей-терапевтов, врачей клинической и лабораторной диагностики, иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам, страдающим плоскоклеточным раком и аденокарциномой легкого, в амбулаторных условиях, условиях стационара, а также в условиях отделения дневного пребывания.

1 Показания к применению метода

Впервые выявленные у пациентов злокачественные новообразования бронхов и легкого (С34.1–С34.9) следующих гистологических типов: плоскоклеточный рак легкого БДУ (М8070/3), аденокарцинома легкого БДУ (М8140/3), альвеолярная аденокарцинома (М8251/3), бронхиоло-альвеолярная аденокарцинома (М8250/3) стадии I-IV (международная классификация стадий злокачественных новообразований TNM 8-го пересмотра).

2 Противопоказания к применению метода: нет.

3 Перечень необходимых медицинских изделий, расходных материалов и лекарственных средств

Медицинские изделия для определения общепринятыми методами (в соответствии с инструкциями производителей):

1. показателей, определяемых в сыворотке крови:
 - 1.1 концентрации антигена CYFRA 21-1 (нг/мл);
 - 1.2 концентрации гиалуроновой кислоты (нг/мл);
2. показателей, определяемых в цельной периферической крови:
 - 2.1 количества рецептора CXCR1 в гранулоцитах (MFI, безразмерная величина);
 - 2.2 относительного количества лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR2 (%).
3. Программное обеспечение, позволяющее осуществлять расчет результатов уравнений логистической регрессии на основании заданных значений уровня определяемых показателей в крови пациентов.

4 Описание технологии применения метода

4.1 Измерение уровня лабораторных показателей в крови пациента

Определение концентрации антигена CYFRA 21-1 и гиалуроновой кислоты в сыворотке крови, интенсивности флуоресценции (MFI) рецептора CXCR1 в гранулоцитах, относительного количества лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR2.

4.2 Расчет результатов регрессионных уравнений

4.2.1 Расчет результата уравнения Y_1 , указывающего на наличие у пациента ранних (I-II) стадий плоскоклеточного рака легкого, по формуле (1):

$$Y_1 = \frac{\exp(-18,26 + 0,335 * [X1] + 0,887 * [X2])}{1 + \exp(-18,26 + 0,335 * [X1] + 0,887 * [X2])} \quad (1)$$

Здесь и далее: X_1 – результат определения концентрации гиалуроновой кислоты в сыворотке крови пациентов и здоровых людей (нг/мл);

X_2 – доля лимфоцитов, снабженных CXCR2, в лимфоцитах в периферической крови пациентов и здоровых людей (%);

Y_1 – результат регрессионного уравнения 1, характеризующий вероятность бинарного события (наличия или отсутствия ранних (I-II) стадий плоскоклеточного рака легкого);

\exp – основание натурального логарифма ($\approx 2,718$);

-18,26 – константа регрессионного уравнения, определяющая точку пересечения регрессионной кривой с осью ординат;

0,335; 0,887; – коэффициенты регрессии, характеризующие относительный вклад независимых переменных X_1 и X_2 в изменение Y_1 .

4.2.2 Расчет результата уравнения Y_2 , указывающего на наличие у пациента поздних (III-IV) стадий плоскоклеточного рака легкого, по формуле (2):

$$Y_2 = \frac{\exp(-16,49 + 0,135 * [X1] + 0,396 * [X2] + 0,230 * [X3])}{1 + \exp(-16,49 + 0,135 * [X1] + 0,396 * [X2] + 0,230 * [X3])} \quad (2)$$

Здесь и далее: X_3 – концентрация антигена CYFRA 21-1 в сыворотке крови (нг/мл).

-16,49 – константа регрессионного уравнения, определяющая точку пересечения регрессионной кривой с осью ординат;

Y2 – результат регрессионного уравнения 2, характеризующий вероятность бинарного события (наличия или отсутствия у пациента поздних (III-IV) стадий плоскоклеточного рака легкого);

0,135; 0,396; 0,230 – коэффициенты регрессии, характеризующие относительный вклад независимых переменных X1, X2 и X3 в изменение Y2.

4.2.3 Расчет результата уравнения Y3, указывающего на наличие у пациента I или II стадии плоскоклеточного рака легкого, по формуле (3):

$$Y_3 = \frac{\exp(-14,12 + 0,388 * [X1] + 0,356 * [X2])}{1 + \exp(-14,12 + 0,388 * [X1] + 0,356 * [X2])} \quad (3)$$

-14,12 – константа регрессионного уравнения, определяющая точку пересечения регрессионной кривой с осью ординат;

Y3 – результат регрессионного уравнения 3, характеризующий вероятность бинарного события (наличия или отсутствия II стадии плоскоклеточного рака легкого у пациентов с I-II стадиями плоскоклеточного рака легкого);

0,388; 0,356 – коэффициенты регрессии, характеризующие относительный вклад независимых переменных X1, X2 в изменение Y3.

4.2.4 Расчет результата уравнения Y4, указывающего на наличие у пациента I-II стадий АК, по формуле (4):

$$Y_4 = \frac{\exp(-10,91 + 0,434 * [X1] + 0,130 * [X4])}{1 + \exp(-10,91 + 0,434 * [X1] + 0,130 * [X4])}$$

(4)

Здесь и далее: X_4 – плотность расположения (MFI) рецептора CXCR1 в гранулоцитах периферической крови;

-10,91 – константа регрессионного уравнения, определяющая точку пересечения регрессионной кривой с осью ординат;

Y_4 – результат регрессионного уравнения 4, характеризующий вероятность бинарного события (наличия или отсутствия у пациента I-II стадий аденокарциномы легкого);

0,434, 0,130 – коэффициенты регрессии, характеризующие относительный вклад независимых переменных X_1 и X_4 в изменение Y_4 .

4.2.5 Расчет результата уравнения Y_5 , указывающего на наличие у пациента поздних (III-IV) стадий аденокарциномы легкого, по формуле (5):

$$Y_5 = \frac{\exp(-12,71 + 0,515 * [X_4] + 0,227 * [X_2] + 0,083 * [X_3])}{1 + \exp(\exp(-12,71 + 0,515 * [X_4] + 0,227 * [X_2] + 0,083 * [X_3]))}$$

(5)

-12,71 – константа регрессионного уравнения, определяющая точку пересечения регрессионной кривой с осью ординат;

Y_5 – результат регрессионного уравнения 5, характеризующий вероятность бинарного события (наличия или отсутствия у пациента III-IV стадий аденокарциномы легкого);

0,515, 0,227, 0,083 – коэффициенты регрессии, характеризующие относительный вклад независимых переменных X_4 , X_2 и X_3 в изменение Y_5 .

4.2.6 Расчет результата уравнения Y_6 , указывающего на наличие у пациента I или II стадии аденокарциномы легкого, по формуле (6):

$$Y_6 = \frac{\exp(-32,66 + 0,944 * [X1] + 0,262 * [X2] + 0,118 * [X4])}{1 + \exp(-32,66 + 0,944 * [X1] + 0,262 * [X2] + 0,118 * [X4])} \quad (6)$$

-32,66 – константа регрессионного уравнения, определяющая точку пересечения регрессионной кривой с осью ординат;

Y_6 – результат регрессионного уравнения 6, характеризующий вероятность бинарного события (наличие или отсутствие II стадии аденокарциномы легкого у пациентов с I-II стадией аденокарциномы легкого);

0,944; 0,262; 0,118 – коэффициенты регрессии, характеризующие относительный вклад независимых переменных X_1 , X_2 и X_3 в изменение Y_6 .

Этап 5

Определение стадий плоскоклеточного рака и аденокарциномы легкого

5.1 Определение наличия у обследуемого ранних (I-II) стадий плоскоклеточного рака легкого на основании результатов регрессионного уравнения Y_1 .

Значение показателя Y_1	I-II стадии плоскоклеточного рака легкого
$\leq 0,46$	Вероятность отсутствия плоскоклеточного рака легкого – 89,7%
$> 0,46$	Вероятность наличия ранних стадий плоскоклеточного рака легкого – 94,7%

5.2 Определение наличия у пациентов поздних (III-IV) стадий плоскоклеточного рака легкого на основании результатов регрессионного уравнения Y2.

Значение показателя Y2	III-IV стадии плоскоклеточного рака легкого
$\leq 0,45$	Вероятность отсутствия поздних стадий плоскоклеточного рака легкого – 84,4%
$> 0,45$	Вероятность наличия поздних стадий плоскоклеточного рака легкого -97,4%

5.3 Определение у пациентов I или II стадии плоскоклеточного рака легкого на основании результатов регрессионного уравнения Y1-Y3.

Значение показателя Y1	Значение показателя Y2	Значение показателя Y3	I или II стадия плоскоклеточного рака легкого
$>0,46$	$\leq 0,45$	$\leq 0,50$	Вероятность наличия I стадии плоскоклеточного рака легкого -90,0%
		$>0,50$	Вероятность наличия II стадии плоскоклеточного рака легкого – 92,1%

5.4 Определение наличия у пациентов ранних стадий аденокарциномы легкого на основании результатов регрессионного уравнения Y4.

Значение показателя Y4	I-II стадии аденокарциномы легкого
$\leq 0,49$	Вероятность отсутствия аденокарциномы легкого –89,1 %
$> 0,49$	Вероятность наличия ранних стадий аденокарциномы легкого – 90,9%

5.5 Определение наличия у пациента III-IV стадий аденокарциномы легкого на основании результатов регрессионного уравнения Y5.

Значение показателя Y5	III-IV стадии аденокарциномы легкого
$\leq 0,51$	Вероятность отсутствия поздних стадий аденокарциномы легкого – 92,0%
$> 0,51$	Вероятность наличия поздних стадий аденокарциномы легкого -89,5%

5.6 Определение у пациентов I или II стадии аденокарциномы легкого на основании результатов регрессионного уравнения Y6.

Значение показателя Y4	Значение показателя Y5	Значение показателя Y6	I или II стадия аденокарциномы легкого
$>0,49$	$\leq 0,51$	$\leq 0,53$	Вероятность наличия I стадии аденокарциномы легкого -92,3%
		$>0,53$	Вероятность наличия II стадии аденокарциномы легкого – 96,1%

Этап 6

Принятие управленческого решения. В случае выявления ранних (I-II) и поздних (III-IV) стадий плоскоклеточного рака и аденокарциномы легкого дальнейшая диагностика заболевания 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.

Перечень возможных осложнений при применении метода: отсутствуют.

Контроль клинической эффективности: не требуется.