

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра
_____ Д.Л. Пиневиц
_____ 2019 г.
Регистрационный № 082-0619



**МЕТОД ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТИ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ
У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии им. Н.Н. Александрова»

Авторы: д.м.н., проф. Прохорова В.И., к.б.н. Шишло Л.М., к.б.н. Цырусъ
Т.П., Готько О.В., Грицкова О.А., д.м.н., доцент Ахмед Н.Н.,
к.м.н. Киселев П.Г.

Минск, 2019

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д. Л. Пиневиц
28.06.2019
Регистрационный № 082-0619

**МЕТОД ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТИ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ
У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический
центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. В. И. Прохорова, канд. биол. наук Л. М. Шишло,
канд. биол. наук Т. П. Цырусь, О. В. Готько, О. А. Грицкова, д-р мед. наук, доц.
Н. Н. Ахмед, канд. мед. наук П. Г. Киселев

Минск 2019

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод оценки вероятности опухолевой прогрессии в течение одного года на основе анализа сывороточных уровней рецептора эпидермального фактора роста второго типа (HER2/neu) и матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), а также стадии опухолевого процесса, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение пациентов, страдающих раком молочной железы.

Инструкция предназначена для врачей лабораторной диагностики, врачей-онкологов, иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам со злокачественными новообразованиями молочной железы в стационарных и (или) амбулаторных условиях, и (или) условиях отделения дневного пребывания.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

1. Вакуумная система для взятия крови, включающая стерильную двустороннюю иглу для венепункции, одноразовый держатель и стерильные вакуумные пробирки с активатором свертывания или разделительным гелем и активатором свертывания для получения сыворотки.

2. Центрифуга, обеспечивающая скорость вращения ротора до 3000 об/мин.

3. Автоматические дозаторы переменного объема от 0,1 до 5000 мкл.

4. Одноразовые наконечники для автоматических дозаторов объемом от 0,1 до 5000 мкл.

5. Микропробирки объемом 1,5 мл.

6. Холодильник (от 2 до 8 °С).

7. Морозильник (от -20 до -70 °С).

8. Автоматический иммуноферментный анализатор (ИФА).

9. Автоматический иммунохемилюминесцентный анализатор (ИХЛА).

10. Микропланшетный ридер.

11. Набор реагентов для определения содержания в сыворотке крови рецептора эпидермального фактора роста (HER2/neu).

12. Набор реагентов для определения содержания в сыворотке крови матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Предлагаемый метод рекомендуется для использования у пациентов, страдающих раком молочной железы (С50), до противоопухолевого лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Метод, изложенный в настоящей инструкции, включает два этапа — аналитический (определение концентрации опухолеассоциированных белков) и расчетный — и осуществляется следующим образом:

Этап 1. Сывороточный уровень HER2/neu и MMP-9 определяется с помощью ИХЛА и ИФА. Для этого используют наборы, в состав которых входят реагенты в необходимом количестве, а также инструкция, содержащая методику определения данного маркера. Для исследования используется сыворотка крови пациентов, страдающих раком молочной железы, полученная путем центрифугирования цельной крови при 3000 об/мин в течение 15 мин, взятая при венепункции с использованием вакуумной системы в вакуумные пробирки с активатором свертывания или разделительным гелем и активатором свертывания. При невозможности немедленного выполнения исследования образцы сыворотки, аликвотированные и разлитые в микропробирки объемом 1,5 мл, хранятся при температуре от 2 до 8 °С в течение 1 сут или от -20 до -70 °С до 1 года. Для исследования не рекомендуется использовать гемолизированную и липемичную сыворотку, а также осуществлять повторные циклы заморозки и оттаивания образцов.

Этап 2. Оценка вероятности опухолевой прогрессии у пациентов, страдающих раком молочной железы, осуществляется посредством их отнесения в группы с высокой и низкой вероятностью опухолевой прогрессии при суммировании балльных коэффициентов, присвоенных по уровню прогностически значимых лабораторных показателей — сывороточных уровней HER2/neu и MMP-9, а также стадии опухолевого процесса (таблица).

Таблица — Распределение балльных коэффициентов для оценки вероятности опухолевой прогрессии при раке молочной железы

Член формулы	Показатель	Прогностический диапазон	Балльный коэффициент
а	HER2/neu, нг/мл	≥15,7	1
		<15,7	0
в	MMP-9, нг/мл	≥1380,0	2
		<1380,0	0
с	Стадия	III–IV	2
		I–II	0
Z	= a + b + c		
Группа вероятности опухолевой прогрессии			
Низкая вероятность опухолевой прогрессии 0–2 балла		Высокая вероятность опухолевой прогрессии 3–5 баллов	

Расчет производится согласно следующей формуле:

$$Z = a + b + c.$$

где Z — сумма балльных коэффициентов для оценки вероятности опухолевой прогрессии рака молочной железы;

- а — балльный коэффициент концентрации HER2/neu в сыворотке крови;
- в — балльный коэффициент концентрации MMP-9 сыворотке крови;
- с — балльный коэффициент стадии опухолевого процесса.

На основании суммирования балльных коэффициентов определяется группа вероятности опухолевой прогрессии рака молочной железы в течение одного года. При значении $Z \geq 3$ (3–5 баллов) пациент относится к группе с высокой вероятностью опухолевой прогрессии, при $Z < 3$ (0–2 балла) — к группе с низкой вероятностью опухолевой прогрессии. В группе с высокой вероятностью опухолевой прогрессии (3–5 баллов) однолетняя выживаемость до прогрессирования составила $68,7 \pm 7,9$ %; в группе с низкой вероятностью опухолевой прогрессии (0–2 балла) — $96,5 \pm 1,5$ % ($p \log\text{-rank} < 0,001$).

Точность (эффективность) предложенного метода составляет 82,0 %, чувствительность — 65,2 %, специфичность — 83,9 %.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

1. Использование реагентов, условия хранения которых не соблюдались.
Устранение: соблюдать условия хранения реагентов.
2. Нарушения технологии лабораторного тестирования (время инкубации, температурный режим и т. д.).
Устранение: точно следовать инструкции к используемому набору реагентов.