

УДК 616-073.96-092-08:681.3

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СОЧЕТАНИЙ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ CYP1A2 И CYP2D6 НА ФОРМИРОВАНИЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА ОПУХОЛИ И НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЛЕГКОГО

Шепетько М. Н., Каранетян Г. М., Косик И. И., Ермаков В. В.,
Шевчук Т. А., Захарова В. А.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье на примере полиморфизмов генов *CYP1A2* и *CYP2D6* представлены результаты анализа связи генного фактора с различными клиническими (гистологический диагноз, стадия заболевания) и анамнестическими (курение) показателями. Также приводится способ оценки предполагаемой продолжительности жизни пациентов мужчин с раком легкого, основанный на методе интерполяции. Метод интерполяции предполагает нахождение неизвестных значений некоторой функции по имеющемуся дискретному набору ее известных значений. Иначе говоря, выживаемость рассматривается как функция сочетания полиморфизмов. Необходимость применения интерполяции была обусловлена тем, что в исследуемой выборке присутствовали пациенты с широко варьируемыми периодами послеоперационного наблюдения — от 2 до 19 лет.

Ключевые слова: рак легкого, выживаемость, клинические и анамнестические показатели, статистические критерии.

Введение. Одним из наиболее информативных параметров для прогнозирования вариантов развития различных патологий является генетический полиморфизм. На его основе формируются индивидуальные защитные реакции организма, а также предрасположенность организма к различным патологиям. Гены, полиморфные варианты которых при определенных условиях запускают цепную реакцию, способствующую развитию того или иного заболевания, получили название *генов предрасположенности* [1]. Притом что генетические исследования в области медицинской науки имеют выраженный восходящий тренд [2], знания о генетической предрасположенности к заболеваниям все еще отличаются определенной отрывочностью. Генеалогическая и молекулярно-генетическая природа рака хорошо изучена при злокачественных новообразованиях детского возраста (ретино- и нефробластомы); при недоброкачественных опухолях толстого кишечника; при онкологических поражениях органов женской репродуктивной системы, а также щитовидной железы. Проблема рака легкого (РЛ) с этих позиций до настоящего времени остается недостаточно разработанной. Данная работа является частью исследования, посвященного оценке степени влияния различных сочетаний полиморфизмов

генов, относящихся к определенным группам (васкуло и ангиогенеза, пролиферации, детоксикации, метаболизма и т. д.), на течение рака легкого, а также на вероятность того или иного исхода заболевания.

Цель работы — предложить метод прогнозирования вероятной продолжительности жизни пациентов с установленным диагнозом «рак легкого» и проанализировать зависимость гистологического диагноза и стадии заболевания, зафиксированной на момент поступления в клиническое учреждение, от обнаруженных у пациентов сочетаний генетических полиморфизмов.

Материалы и методы. В исследовании использовалась база данных, включающая клиническую, анамнестическую и молекулярно-генетическую информацию по 635 пациентам, проходившим лечение в городском клиническом онкологическом диспансере г. Минска. Генетический анализ проводился в Институте генетики и цитологии НАН Беларуси. Из общей совокупности отобрано 180 пациентов мужчин, которые дополнительно были разделены на группы курящих и некурящих. По данной выборке пациентов с помощью специально написанной программы анализа и обработки молекулярно-генетических показателей были определены сочетания полиморфизмов

генов *CYP1A2* и *CYP2D6*, на которые приходилось максимальное количество неблагоприятных исходов, вне зависимости от периода наблюдения. Периоды наблюдения индивидуальны и составляли от 2 до 19 лет, в зависимости от даты поступления пациента в клиническое учреждение. Выживаемость оценивалась по двум временным интервалам. Первый ограничивался 3,5 годами наблюдения после операции, второй составлял 5 и более лет. Поскольку использованная в исследовании ретроспективная база данных состоит из пациентов, прооперированных в разное время, вводилось понятие прогнозируемой выживаемости. Так как в случаях, когда с момента операции прошло меньше 3,5 года или 5 лет, можно говорить лишь о возможной или ожидаемой продолжительности жизни пациента. Для оценки предполагаемой послеоперационной продолжительности жизни предложен метод интерполяции, основанный на нахождении неизвестных значений некоторой функции, по имеющемуся дискретному набору ее известных значений.

Анализ статистической достоверности различий выборок, составленных из частот встречаемости тех или иных признаков, проводился с помощью χ^2 -критерия Пирсона при уровне значимости 0,05. Для многопольной таблицы доля ячеек с ожидаемым числом наблюдений менее 5 не должна была превышать 20 %. При малом количестве данных отсутствие статистического различия с заданным уровнем значимости не обязательно означает отсутствие связи между признаками. Тем более между признаками в совокупностях с разным числом

наблюдений, поэтому дополнительно определялась сила связи между признаками. В четырехпольных таблицах такая проверка проводилась с помощью коэффициента сопряженности Чупрова (*C*). Сила связи в многопольных таблицах рассчитывалась с помощью критерия *V* Крамера.

Результаты и их обсуждение. В базе данных по генам *CYP1A2* и *CYP2D6* присутствовали следующие варианты генотипов:

для гена *CYP1A2* — C/C; A/A; C/A;
для гена *CYP2D6* — G/A; G/G; A/A.

При анализе полной выборки выяснилось, что максимальная доля неблагоприятных исходов приходилась на пациентов мужчин, у которых в сочетаниях *CYP1A2* с *CYP2D6* обязательно присутствовал полиморфный вариант *CYP2D6* G/G. Она оказалась равной 70,2 % (таблица 1). Данное сочетание по тексту ниже будем для краткости называть «рисковыми» или «неблагоприятными». В любой другой комбинации генотипов, но без полиморфного варианта G/G гена *CYP2D6*, доля умерших пациентов снижается до 61,8 %. По данным результатам и с учетом фактора курения 180 пациентов были разделены на две группы:

группа 1 (или первая группа) — пациенты с «рисковым» сочетанием — 104 (85 курящих + 19 некурящих);

группа 2 (или вторая группа) — пациенты с прочими сочетаниями генотипов — 76 (58 курящих + 18 некурящих).

Далее были составлены аналогичные таблицы 2 и 3, но с учетом реального времени послеоперационного наблюдения.

Таблица 1 — Данные по всем пациентам независимо от периода наблюдения за ними

Пациенты	Умерли, к + нк = Σ (%)	Выжили, к + нк = Σ (%)
С рисковым сочетанием	61 + 12 = 73 (70,2)	24 + 7 = 31 (29,8)
С прочими сочетаниями	38 + 9 = 47 (61,8)	20 + 9 = 29 (38,2)

Примечание — к — курящие; нк — некурящие.

Таблица 2 — Данные по пациентам, наблюдавшимся от 2 до 5 лет

Пациенты	Умерли, к + нк = Σ (%)	Выжили, к + нк = Σ (%)
С рисковым сочетанием	48 + 9 = 57 (54,8)	37 + 10 = 47 (45,2)
С прочими сочетаниями	30 + 7 = 37 (48,7)	28 + 11 = 39 (51,3)

Таблица 3 — Данные по пациентам, прожившим более 5 лет после операции

Пациенты	Умерли, к + нк = Σ (%)	Выжили, к + нк = Σ (%)
С рисковым сочетанием	13 + 3 = 16 (50,0)	13 + 3 = 16 (50,0)
С прочими сочетаниями	8 + 2 = 10 (50,0)	6 + 4 = 10 (50,0)

Данные таблицы 2 указывают на то, что в течение первых 2–5 лет наблюдения в группе с рискованым сочетанием доли умерших пациентов почти на 10 % превышает долю выживших. В группе пациентов с иными сочетаниями полиморфных вариантов гена *CYP* наблюдается обратная картина — выживших больше, чем умерших. Однако проверка с помощью χ^2 -критерия показывает, что различие носит случайный характер. Вероятность ошибки принятия альтернативной гипотезы (о неслучайности выявленного различия) $p > 0,05$. Значение коэффициента сопряженности Чупрова ($C = 0,06$) также говорит об отсутствии существенной связи между вариантом сочетания генотипов и исходом заболевания. При очевидной разнице такое заключение выглядит странным, поэтому сделаем предположение о существовании какого-то еще фактора, определяющего различие в распределении исходов рака легкого среди пациентов с разными сочетаниями генотипов генов *CYP1A2* и *CYP2D6*. Возможно, на показатель неблагоприятных исходов влияет фактор курения. А может быть, наличие рискованного сочетания оказывает влияние на развитие более тяжело-

го гистотипа рака легкого, вследствие чего возрастает процент летальности. Это необходимо проверить. Также решено было проанализировать зависимость убыли пациентов от распределения стадий заболевания в исследуемых группах.

Следует отметить, что в более долгосрочной перспективе (более 5 лет после операции) проценты летальных исходов в обеих группах выравниваются (см. таблицу 3). Что вполне объяснимо, поскольку в этот период повышается негативное влияние прочих факторов (возраст, сопутствующие заболевания, вредные привычки и т. д.). Таким образом, именно более высокие показатели смертности в первые годы определяют сохраняющуюся разницу по всему периоду наблюдения (см. таблицу 2).

1. Гистологический диагноз

В таблице 4, приведены данные по частоте встречаемости гистологических диагнозов среди пациентов, распределенных по двум группам в зависимости от сочетания генотипов. Дополнительно в скобках заключены данные о количестве некурящих (н/к) и курящих (к) пациентов.

Таблица 4 — Распределение пациентов в двух группах по гистологическим диагнозам

Гистологический диагноз (ГД)	Пациенты с проблемным сочетанием полиморфизмов (нк — к) / % распределение пациентов по ГД	Пациенты с прочими сочетаниями полиморфизмов (нк — к) / % распределение пациентов по ГД	Всего / % от общего по всем пациентам
1. Плоскоклеточный	53 (6–47) / 52,5	50 (8–42) / 70,4	103 / 59,9
2. Аденокарцинома	39 (12–27) / 38,6	19 (8–11) / 26,8	58 / 33,7
3. Мелкоклеточный	7 (1–6) / 6,9	1 (0–1) / 1,4	8 / 4,7
4. Недифференцированный	2 (0–2) / 2,0	1 (0–1) / 1,4	3 / 1,7
Итого пациентов в группе	101	71	172

Проверка на наличие связи между гистологическим диагнозом и сочетанием генотипов генов *CYP1A2* и *CYP2D6* проводилась с применением критерия *V* Крамера. Рассчитанное значение критерия оказалась равным 0,2, что свидетельствует о средней силе связи между гистологическим диагнозом и наличием неблагоприятной комбинации генотипов.

Сопоставим полученный результат с данными таблицы 4. В обеих группах преобладают пациенты с плоскоклеточным раком, ассоциирующимся с курением крепких сигарет [3, 4]. На втором месте пациенты с аденокарциномой, характерной для некурящих либо курящих низкосмолистые сигареты. Учитывая приведенные в таблице 4 соотношения частот

встречаемости двух подвидов немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ): плоскоклеточного рака и аденокарциномы в каждой группе, можно предположить, что во второй группе преобладает численность пациентов, курящих крепкие сигареты. Отсюда значительный показатель плоскоклеточного рака — наиболее опасного [5] гистотипа НМРЛ. И наоборот, в первой группе выше доля некурящих либо курящих сигареты низкосмолистые, с низким содержанием никотина. Вследствие чего чаще встречается менее опасная по показателю летальности аденокарцинома. Но при этом, несмотря на преобладание менее опасного гистотипа рака, частота неблагоприятных исходов среди пациентов с неблагоприятным сочетанием геноти-

пов в первые пять лет наблюдения выше (согласно таблице 2 — 54,8 % против 48,7 %). Таким образом, при прочих равных условиях вероятность неблагоприятного исхода РЛ выше у пациентов носителей неблагоприятных комбинаций генотипов генов *CYP1A2* и *CYP2D6*. Однако курение крепких сигарет повышает у пациентов второй группы риск развития более тяжелых гистотипов немелкоклеточного рака, за счет чего, возможно, нивелируется ожидаемая разница в показателях смертности пациентов обеих групп при более длительном наблюдении (см. таблицу 3).

Из таблицы 4 также следует, что наиболее неблагоприятная с точки зрения выживаемости форма рака легкого — мелкоклеточный рак в первой группе почти в пять раз выше, чем у пациентов второй группы (6,9 % против 1,4 %). Этот вид рака наблюдается преимущественно у курящих и практически никогда не встречается у некурящих. Следовательно высказанное выше предположение об ограниченности влияния курения низкосмолистых сигарет для пациентов из первой группы скорректируем, причем в жесткой форме: людям, имеющим генотип G/G *CYP2D6*, курение категорически противопоказано, вне зависимости от вида сигарет.

Нетрудно заметить, что в обеих группах доля подвидов рака с большим процентом летальности неизменно приходится на курящих пациентов. Для оценки силы связи между данными признаками (курением и утяжелением гистологического диагноза) в первой группе применялся критерий V Крамера, который оказался равным 0,25, что говорит о средней силе связи. Еще более заметна эта тенденция в группе 2, пациенты из которой более привержены курению крепких сигарет. Критерий $V = 0,3$. При этом количество пациентов с наиболее агрессивными типами рака легкого — недифференцированным и мелкоклеточным — в наблюдаемой выборке в целом невелико, но практически все они из группы с проблемным сочетанием полиморфизмов.

2. Стадия заболевания

В таблице 5 представлены пациенты с различными сочетаниями генотипов изучаемых генов, распределенные по стадиям рака легкого, которые были диагностированы у них на момент поступления в клиническое учреждение. Дополнительно в скобках приведены данные о количестве некурящих (нк) и курящих (к) пациентов.

Таблица 5 — Распределение пациентов в двух группах по стадиям заболевания

Стадия	Пациенты с проблемным сочетанием полиморфизмов (нк — к) / % распределение пациентов по стадиям	Пациенты с прочими сочетаниями полиморфизмов (нк — к) / % распределение пациентов по стадиям	Всего / % от общего по всем пациентам
1-я	39 (7–32) / 38,6	25 (10–15) / 35,8	64 / 37,4
2-я	16 (3–13) / 15,8	12 (2–10) / 17,1	28 / 16,4
3-я	36 (7–29) / 35,7	29 (5–24) / 41,4	65 / 38,0
4-я	10 (1–9) / 9,9	4 (1–3) / 5,7	14 / 8,2
Итого	101	70	171

Проведенный с применением χ^2 -критерия анализ данных таблицы 5 показал, что стадии рака легкого по частоте встречаемости распределены среди пациентов обеих групп примерно одинаково, а выявленные небольшие различия имеют случайный характер. Вероятность ошибки данного заключения $p = 0,71$. Применение V -критерия Крамера также указывает на отсутствие влияния изучаемых генов на вероятность развития той или иной стадии заболевания $V = 0,09$.

Посмотрим, как отражается наличие рисковой комбинации на показателях летальности. В ходе проверки составлена таблица 6, в

которой приведены данные о количествах умерших и выживших пациентов, имевших ту или иную стадию на момент начала терапии.

Следует особо подчеркнуть, что приведенные в таблице данные не свидетельствуют о прямой зависимости смертности от стадии заболевания, т. е. полученная доля неблагоприятных исходов (65,8 %) среди пациентов с первой стадией не означает такой процент летальности именно для первой стадии. С данной стадией пациент поступил в клиническое учреждение, с высокой степенью вероятности летальный исход наступил на более высокой стадии.

Таблица 6 — Распределение выживших и умерших пациентов по стадиям заболевания

Стадия	Пациенты с рисковым сочетанием полиморфизмов (умерли — живы) / % умерших по стадиям	Пациенты с прочими сочетаниями полиморфизмов (умерли — живы) / % умерших по стадиям
1-я	38 (25–13) / 65,8	25 (16–9) / 64,0
2-я	16 (11–5) / 68,8	12 (9–3) / 75,0
3-я	36 (27–9) / 75,0	28 (20–8) / 71,4
4-я	10 (10–0) / 100,0	3 (2–1) / 66,7
Итого	100	68

На основе данных таблицы 6 построен график, представленный на рисунке. Особенность графиков в том, что на них стадии умышленно выставлены в обратном порядке, поскольку такой порядок больше соответствует реальной динамике убыли пациентов — чем тяжелее стадия, тем больше вероятность неблагоприятного исхода.

Как видно из рисунка, процент смертности в группе с неблагоприятным сочетанием генотипов имеет четкую корреляцию со стадией заболевания пациента на момент его поступления в клиническое учреждение — чем выше стадия пациента на момент старта терапии, тем больше процент смертности. В группе остальных пациентов (у которых не обнаружен генотип G/G CYP2D6) максимальный процент смертности приходится на вторую стадию. График подтверждает полученные выше данные о динамике смертности в обеих группах. Согласно таблице 2 в первые 2–5 лет в первой группе умерло 54,8 % пациентов, во второй — 48,7 %. Процент смертности в группе 1 выше за счет большей доли пациентов с наиболее тяжелой стадией. Преобладание тяжелых стадий может быть связано не только с зафиксированным ранее (см. таблицу 5) в этой группе большим процентом максимального агрессивных гистотипов рака — мелкоклеточного и низкодифференцированного. После пяти лет процентные показатели неблагоприятных исходов в обеих группах выравниваются (см. таблицу 3). Летальность среди пациентов второй группы возрастает, летальность в первой группе, наоборот, падает. Как уже было отмечено при исследовании гистологических диагнозов, вероятнее всего, рост неблагоприятных исходов во второй группе связан с большим количеством пациентов с плоскоклеточным раком, а уменьшение смертности в первой — со значительным числом пациентов с менее агрессивной аденокарциномой.

Естественно, полученная на графике рисунка динамика летальности весьма условна, поскольку в реальности одновременно с пациентами, у которых обнаружены поздние стадии

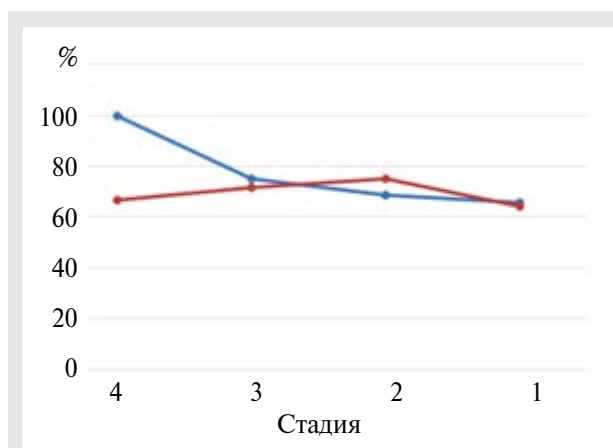


Рисунок — Процентная динамика убыли пациентов по каждой стадии (Синим цветом обозначена динамика в первой («проблемной») группе, красным — во второй.)

заболевания, умирает и часть пациентов с ранними стадиями. Попробуем, объединив данные таблиц 2, 3, 6, спрогнозировать показатели выживаемости для пациентов, представленных в обеих группах.

Для первой группы зафиксированная доля умерших пациентов в первые 2–5 лет составила 54,8 % (см. таблицу 2). Из-за того, что часть пациентов наблюдается лишь два года, логично усреднить период наблюдения, т. е. вместо 2–5 лет ввести 3,5 года. Таким образом, в этих 54,8 % вместо доли пациентов, умерших за полтора последующих года, будут учтены предполагаемые потери за полтора года среди пациентов, наблюдаемых не более 2 лет. При общей численности в 100 пациентов первой группы (таблица 6) 54,8 % — это 55 человек. Что означает, что к смертям пациентов с 4–2-й стадиями (10 + 27 + 11) добавилось 7 смертей пациентов, поступивших с 1-й стадией. Среди пациентов, наблюдаемых более 5 лет (в нашем случае это 100 — 55 = 45 человек), смертность оказалась равной 50,0 % (см. таблицу 3), т. е. из оставшихся 45 человек предположительно умрет — 23. Очевидно, что это паци-

енты из числа поступивших с 1-й стадией. Полученный результат несколько противоречит данным таблицы 6, в которой среди пациентов с первой стадией зафиксировано всего 25 смертей. По нашей логике, если из 25 вычесть 7 пациентов, умерших в первые 3,5 года, то на период после 5 лет должно остаться 18, а не 23. Разбежка возникает, потому что в общей группе пациентов есть те, кто наблюдается не более 2 лет, т. е. именно они добавляют еще 5 смертей. Итак, предположительно в долговременной перспективе выживут из 100 пациентов «проблемной» группы 22 человека ($100 - 10 - 27 - 11 - 7 - 23 = 22$). Таким образом, прогнозируемый процент долговременной выживаемости (период от 5 до 19 лет) в группе из 100 пациентов с сочетанием CYP1A2 — CYP2D6 G/G составит 22 %. Выживаемость в первые 3,5 года после операции составит 45 %

Применим эту же логику для группы без проблемного сочетания полиморфизмов. За период первых 3,5 лет наблюдения 48,7 % умерших — это 33 % из 68, т. е. все пациенты 4–2-й стадий (2 + 20 + 9) и дополнительно 1 пациент из числа поступивших с 1-й стадией. В более длительной перспективе наблюдаемая смертность составила 50 %, т. е. из оставшихся $68 - 33 = 35$ человек предположительно умрет 17 человек. Следовательно, из 68 пациентов группы в долговременной перспективе предположительно выживет: $68 - 33 - 17 = 18$ человека. Таким образом, предположительно умрет сверх данных, указанных в таблице 3, еще 3 пациента, поступивших с разными стадиями. В таком случае, прогнозируемый процент долговременной выживаемости (период от пяти до 19 лет) в группе из 68 пациентов, у которых не обнаружено сочетание CYP1A2 — CYP2D6 G/G, составит 27 %. Выживаемость в первые 3,5 года после операции равна 51 %.

Полученные данные о выживаемости пациентов вполне согласуются с другими опубликованными ранее в научной литературе [6, 7] результатами исследований показателя выживаемости среди прооперированных пациентов с раком легкого.

Заключение. Описанное исследование базируется на ранее проведенном анализе генетических факторов, который показал, что при

одинаковых наборах полиморфизмов мужчины от рака легкого умирали значительно чаще женщин. В среднем процент летальных исходов у мужчин наблюдался в 55,5 % случаев, у женщин 35,5 %. При этом выявлены сочетания полиморфизмов, при которых риск неблагоприятных исходов существенно возрастал. Так, среди пациентов мужчин, у которых в сочетаниях CYP1A2 с CYP2D6 обязательно присутствовал вариант CYP2D6 G/G, доля неблагоприятных исходов возросла до 70,2 %. На примере гена CYP по выборке из 180 пациентов исследовалась возможная связь генного фактора с различными клиническими (гистологический диагноз, стадия заболевания) и анамнестическими (курение). В результате обнаружена средней силы связь между наличием сочетания CYP1A2 — CYP2D6 G/G и гистологическим диагнозом. У пациентов с данным сочетанием чаще, чем у пациентов из альтернативной группы обнаруживались наиболее агрессивные формы рака (мелкоклеточный и недифференцированный). Особенно это характерно для курящих пациентов, вне зависимости от крепости потребляемых ими сигарет. Что говорит в пользу необходимости для них полного запрета курения. В группе пациентов без неблагоприятного сочетания генотипов риск неблагоприятного исхода, как и вероятность заболеть раком легкого, увеличивался среди курящих крепкие сигареты с высоким содержанием никотина и смолы.

Поскольку анализируемая совокупность состояла из пациентов с широко варьируемыми периодами наблюдения, в проведенном исследовании для оценки предполагаемой продолжительности их жизни использовался метод интерполяции. Метод основан на нахождении неизвестных значений некоторой функции по имеющемуся дискретному набору ее известных значений. В итоге были получены следующие результаты: прогнозируемый процент долговременной выживаемости в группе пациентов с сочетанием CYP1A2 — CYP2D6 G/G составит 22 %. Выживаемость в первые 3,5 года после операции составит 45 %. Те же показатели во второй группе пациентов составили, соответственно, 27 и 51 %.

Список цитированных источников

1. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В. С. Баранова. — СПб. : Издательство Н-Л., 2009 — 528 с.
2. Collins, F. S. Implications of the Human Genome Project for medical science / F. S. Collins, V. A. McKusick // JAMA. — 2001. — Vol. 285, № 5. — P. 540–544.
3. Статистические закономерности заболеваемости раком легкого в Омской области / В. К. Косенок [и др.] // Сибирский онкологический журнал. — 2016. — Т. 15, № 4. — С. 21–25.

4. Имянитов, Е. Н. Молекулярная онкология: клинические аспекты / Е. Н. Имянитов, К. П. Хансон. — СПб. : Издательский дом СПбМАПО, 2007. — 213 с.
5. Wynder, E. L. Smoking and Lung Cancer: Scientific Challenges and Opportunities / E. L. Wynder, D. Hoffmann // Cancer Research. — 1994. — Vol. 54, № 20. — P. 5284–5295.
6. Прогностические и предсказывающие факторы у больных немелкоклеточным раком легкого / К. К. Лактионов [и др.] // Практическая онкология. — 2006. — Т. 7, № 3. — С. 145–153.
7. Отдаленные результаты лечения гастроэзофагеального рака / А. В. Прохоров [и др.] // Новости хирургии. — 2016. — Т. 24, № 3. — С. 269–274.

Evaluation of the influence of combinations of CYP1A2 and CYP2D6 gene polymorphisms on the formation of the histological type of the tumors and on the life expectancy of patients with lung cancer

Shapetska M., Karapetsian R., Kosik I., Ermakov V., Shevchuk T., Zaharova V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Using the example of the CYP gene, the article presents the results of an analysis of the relationship between the gene factor and various clinical (histological diagnosis, stage of the disease) and anamnestic (smoking) indicators. The article also presents an algorithm for estimating the life expectancy of patients with lung cancer. Algorithm based on the interpolation method. The interpolation method involves finding unknown values of a certain function from the available discrete set of its known values. That is, survival is considered as a function of the combination of polymorphisms. Interpolation was used because the studied sample consisted of patients with unequal postoperative periods — from 2 to 19 years.

Keywords: lung cancer, survival, clinical and anamnestic indicators, statistical criteria.

Поступила 17.05.2022