

Раннее выявление гематологических злокачественных новообразований с помощью общего анализа крови

Каждые 35 секунд где-то в мире у человека диагностируют рак крови. Диагноз гематологического злокачественного новообразования на самом деле происходит либо потому, что у пациента проявляются определенные симптомы, либо — что становится все более распространенным — случайные находки во время рутинного скрининга крови на современных гематологических анализаторах [1-3].

Симптомы, указывающие на возможное основное гематологическое злокачест­венное новообразование, разнообразны и могут быть связаны с влиянием злокаче­ственного новообразования на функцию костного мозга, инвазией в лимфатическ­ие узлы и селезенку, деструкцией ткани (кости) и повышенным метаболизмом. Хотя эти симптомы необходимо рассмат­ривать в клиническом контексте, они мо­гут быть первым признаком возможного гематологического злокачественного но­вообразования.

Однако в случае хронических бессимптомных состояний у пациентов все чаще диагностируют гематологические злокачественные новообразования на основании случайных данных, полученных при рутинном скрининге. Повышенное количество лейкоцитов (WBC), обнаруженное при обычном анализе крови, проводимом, например, как часть проверки состояния здоровья, может указывать на наличие еще не обнаруженного хронического лейкоза. Анализ крови может выявить значительные отклонения и повлечь за собой срочное направление к специалисту; тем не менее, при некоторых злокачественных новообразованиях базовая дифференциация лейкоцитов не обязательно может быть ненормальной – например, у пациентов с лимфомой [1].

Общий анализ крови (ОАК) является наиболее часто назначаемым лабораторным тестом как в стационарных, так и в амбулаторных медицинских условиях. Современные автоматические гематологические анализаторы используются для высокопроизводительного количествен­ного анализа. Кроме того, они широко используются для чувствительной идентификации патологических образцов с помощью различных предупреждений для последующего просмотра мазка (например, с помощью микроскопии).

Последнее поколение анализаторов Sysmex серии XN позволяет обнаруживать патологические клетки в образце крови с высокой степенью чувствительности. Однако, особенно с точки зрения рабочего процесса и затрат лаборатории, не менее важно сведение к минимуму количества ненужных последующих тестов. Таким образом, идеальный современный гематологический анализатор чувствительно и специфично выявляет неопластические клетки.

В следующем тексте описывается, как общий анализ крови, измеренный на анализаторах Sysmex серии XN, может выявить значительные отклонения и улучшить результаты случайных гематологических злокачественных новообразований или рецидива рака при лечении на ранней стадии.

**Обнаружение ядерных эритроцитов может указывать на злокачественные новообразования на ранней стадии**

Ядерные эритроциты (NRBC) представляют собой незрелые предшественники эритроцитов, которых нет в кровотоке здоровых взрослых людей. Уже несколько лет подсчет этих клеток доступен на гематологических анализаторах. Однако только с введением серии XN стало возможным регулярно и точно определять NRBC при каждом измерении.

NRBC связаны со многими гематологическими нарушениями, включая гематологические злокачественные новообразования, и обнаружение NRBC должно побудить к оценке мазка периферической крови (см. Рисунок 1) [3, 4]. Одной из причин, по которой NRBC могут появляться в периферической крови, является повреждение или стресс костного мозга, что часто имеет место при гематологических злокачественных заболеваниях. В таблице 1 приведены соответствующие публикации по NRBC.

Например, в исследовании 478 пациентов с гематологическими заболеваниями частота положительного результата на NRBC при постановке диагноза была самой высокой у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (100%), острым лейкозом (62%) и миелодиспластическими синдромами (45%) [5]. NRBC также можно увидеть в периферической крови, например, в случае метастазов в костный мозг или экстрамедуллярного кроветворения. Даже скрининг детей на повышенный уровень NRBC выявил, помимо наибольшей вероятности того, что основным заболеванием является гипоксия (49%), злокачественные новообразования (8%) являются важной причиной нормобластемии [6]. Всесторонняя оценка эффективности подсчета NRBC пяти гематологических анализаторов показала наилучшую точность для Sysmex серии XN с очень низким пределом количественного определения (LoQ) 0,029×109/л [7]. Исследование Bruegel M et al. также показал лучшее количество NRBC для Sysmex XN-Series [8]. Благодаря таким превосходным характеристикам в образцах даже при очень низких концентрациях NRBC отчет о клиническом исследовании с использованием анализатора серии XN показал наличие NRBC в периферической крови пациента более чем за год до постановки диагноза первичного миелофиброза, что подчеркивает значение рутинного анализа образцов крови на NRBC при скрининге многих релевантных гематологических злокачественных новообразований на ранней субклинической стадии [2].

Подсчет NRBC является частью ОАК, даже если дифференциал WBC не был заказан. Однако заказ дифференциального подсчета дает клиницистам не только количественную информацию о различных субпопуляциях лейкоцитов, но также увеличивает глубину анализа, чтобы очень рано выявить возможные патологические клетки, циркулирующие в крови пациента.



Рис.1. Случайное обнаружение ядерных эритроцитов в мазке периферической крови. Среди других патологических состояний случайное обнаружение одиночного NRBC может на раннем этапе указывать на различные злокачественные новообразования.

Таблица 1. Сводка публикаций о NRBC, связанных с чувствительностью и клинической значимостью при гематологических злокачественных новообразованиях

|  |  |
| --- | --- |
| Клиническая значимость NRBC для гематологических злокачественных новообразований | Производительность счетчика NRBC на серии XN |
| Buoro S et al. (2016)* Тематическое исследование, демонстрирующее отличные результаты в образцах с очень низкими концентрациями NRBC и подчеркивающее ценность рутинного анализа NRBC в образцах крови на ранней субклинической стадии [2].
 | Da Rin G et al. (2017)* Sysmex серии XN демонстрирует наилучшую точность среди пяти гематологических анализаторов с очень низким пределом количественного определения (LoQ) 0,029 × 109/л [7].
 |
| Danise P et al. (2011)* Частота положительных результатов NRBC при постановке диагноза была самой высокой у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (100%), острым лейкозом (62%) и миелодиспластическими синдромами (45%) [5].
 | Bruegel M et al. (2015)* Лучшее количество NRBC для Sysmex XN-Series [8]
 |
| Sills RH et al. (1983)* Повышение NRBC выявило, помимо фоновых нарушений с гипоксией (49%), злокачественные новообразования (8%) как важную причину нормобластемии [6].
 |  |

**Чувствительное распознавание незрелых клеток-предшественников для обнаружения злокачественных образцов**

В периферической крови появление не­зрелых гранулоцитов (IG) является до­вольно частым явлением при инфекциях, воспалениях, гематологических злокаче­ственных новообразованиях или других факторах, стимулирующих костный мозг. Циркулирующие незрелые клетки-пред­шественники часто указывают на злока­чественные заболевания, такие как ост­рый миелоидный или лимфоидный лей­коз, а также на другие патологии, такие как миелодиспластические синдромы или миелопролиферативные новообразова­ния. На основе уникальной технологии измерения и реагентов в сочетании с за­патентованными алгоритмами современ­ные гематологические анализаторы рас­познают образцы с определенными пато­логическими типами клеток и аномаль­ными популяциями лейкоцитов, включая незрелые гранулоциты, бласты и ано­мальные лимфоциты. В таблице 2 приведены интересные публикации по обнаружению и распознаванию незрелых лейкоцитов.

Таблица 2. Публикации по выявлению незрелых лейкоцитов.

|  |
| --- |
| Обнаружение и распознавание незрелых лейкоцитов |
| Blomme S et al. (2020)* Превосходная чувствительность (99%) к патологическим клеткам с использованием анализа каналов WPC и рефлекторного тестирования WPC привела к снижению скорости обзора мазка крови на 12% [9].
 |
| Schuff-Werner P et al. (2016)* Очень хорошие характеристики серии XN при выявлении лейкоцитоза неопластического и реактивного происхождения [10].
 |
| Bruegel M et al. (2015)* Серия XN продемонстрировала превосходную чувствительность к наличию бластов, аномальных лимфоцитов и IG в сравнении с другими приборами и превзошла другие анализаторы по маркировке, особенно было обнаружено, что маркировка бластов имеет значительно лучшую чувствительность [8].
 |

Бломм С. и соавт. оценили диагностические характеристики анализатора серии XN, а также влияние на рабочий процесс в лаборатории, используя в общей сложности 630 предварительно отобранных образцов крови пациентов с аномалиями.

Тестирование показало превосходную чувствительность (99%), что важно для отличного скринингового устройства, но низкую специфичность (29%). Это означает, что при наличии аномальных клеточных популяций анализатор серии XN может обнаружить их и предоставить дополнительную информацию о зарегистрированном аномальном типе клеток, помогая морфологам классифицировать их по четким категориям: «Бласты?» или «Аномальные лимфоциты?». Это особенно актуально для недавно обнаруженных гематологических злокачественных новообразований, где технология серии XN остается важной для получения дополнительной информации об аномальных типах клеток [9].

Исследование Bruegel M et al. показали, что серия XN имеет превосходную чувствительность к наличию бластов, аномальных лимфоцитов и IG в большом межинструментальном сравнении патологических флагов в 349 образцах, взятых случайным образом из рутинного анализа [8]. Важно отметить, что серия XN превзошла другие анализаторы по пометке, в то время как специфичность была сопоставима между анализаторами и, таким образом, не увеличивала количество ложноположительных образцов, что приводило к увеличению нагрузки на лабораторию при проверке мазков. Важной ролью современных рутинных гематологических анализаторов в клинической практике, помимо общего анализа крови, является чувствительный скрининг образцов, потенциально содержащих патологические клетки. Для маркировки взрыва, которая является одним из клинически наиболее значимых предупреждающих сообщений, для XN-серии была обнаружена значительно лучшая чувствительность по сравнению с другими анализаторами [8]. Другое исследование показало очень хорошие характеристики серии XN при выявлении лейкоцитоза неопластического и реактивного происхождения [10].

**Своевременное выявление потенциально нераспознанных случаев хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ)**

Важно знать, является ли причина моноцитоза основным реактивным заболеванием или злокачественным гематологическим заболеванием (см. рис. 2). Как правило, критерии анализа лабораторных мазков на моноцитоз и рекомендуемые ВОЗ критерии диагностики обнаруживают пробел, который может привести к нераспознанным случаям ХММЛ. Недавно Schillinger F et al. разработали и утвердили «показатель монодисплазии», основанный на количестве моноцитов и структурных параметрах Sysmex XN, и обнаружили, что это надежный инструмент для своевременного распознавания случаев ХММЛ среди всех случаев моноцитоза [11]. Оценка была протестирована на контрольной когорте из 1809 образцов, в которых присутствовало 26 случаев ХММЛ, и дала чувствительность 92,3% и специфичность 93,6%. Использование этого нового инструмента позволяет уверенно распознавать ХММЛ в любое время и независимо от уровня опыта сотрудников лаборатории и, таким образом, способствует более быстрой диагностике ХММЛ.



Рис.2. Случайная подборка реактивных моноцитов и монобластов. Исследование мазка крови является первым шагом для выявления цитологических признаков ХММЛ, которые могут быть оценены: диспластические аномалии, незрелые гранулоциты, промоноциты и/или небольшое количество бластов. Для такого анализа требуется опытный лабораторный персонал, и он может иметь плохую воспроизводимость между операторами. При реактивном моноцитозе просмотр предметного стекла не требуется, если при первичном анализе на гематологическом анализаторе не возникло никаких подозрений [11].

**Диагностическая помощь в выявлении больных с высокой вероятностью миелопролиферативных заболеваний**

Ранняя диагностика пациентов с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) и истинной полицитемией (ИП) желательна для того, чтобы начать мониторинг и/или соответствующее лечение для предотвращения тромбоза.

В нескольких исследованиях была обнаружена ассоциация параметра «фракция незрелых тромбоцитов» (IPF), которая помогает идентифицировать когорту пациентов с высокой вероятностью и направить их на гематологический обзор [12–14]. Эти данные показали, что мутация JAK2 V617F связана с количеством IPF у пациентов с такими миелопролифератив­ными заболеваниями. Из-за более высокого гемостатического потенциала незрелых тромбоцитов, чем у зрелых тромбоцитов, они могут даже способствовать протромботическому фенотипу у этих пациентов, что делает целесообразным определение параметра IPF для предотвращения неблагоприятных тромботических состояний.

**Раннее выявление множественной миеломы благодаря надежному измерению скорости оседания эритроцитов (СОЭ)**

Множественная миелома (ММ) представляет собой неопластическое заболевание плазматических клеток, характеризующееся клональной пролиферацией злокачественных плазматических клеток в костном мозге. Он может проявляться множеством неспецифических признаков и симптомов, поэтому диагностика часто задерживается [15–16].

Из-за неспецифических симптомов, таких как мышечно-скелетная боль и усталость, эти пациенты с большей вероятностью, чем пациенты с другими злокачественными новообразованиями, будут иметь три или более визитов к врачу общей практики, прежде чем будет инициировано направление на вторичную помощь [17]. Несвоевременная диагностика ММ связана с повышенным риском осложнений (например, заболеваний костей, анемии и почечной недостаточности) и снижением общей выживаемости [15, 18]. ММ также чаще, чем другие злокачественные новообразования, диагностируется после неотложной помощи. Это считается показателем задержки и связано с худшими результатами [17, 19].

В настоящее время при подозрении на множественную миелому рекомендуется комбинированное определение общего анализа крови и СОЭ. Более того, сообщалось, что СОЭ является прогностическим маркером миеломы с более высокими значениями СОЭ, связанными с более поздней стадией злокачественного новообразования [20].

СОЭ — один из старейших и наиболее часто запрашиваемых анализов крови.

Способ его проведения принципиально не изменился с тех пор, как Вестергрен впервые описал его в 1921 году. В 2011 году Международный совет по стандартизации в гематологии (ICSH) и Институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI) рекомендовали метод Вестергрена в качестве эталонного метода для измерения СОЭ.

Используя метод Вестергрена, Interrliner XN, интегрированный в автоматизированные гематологические линии Sysmex, может обрабатывать измерения СОЭ из одной и той же пробирки с ЭДТА за один проход вместе с обычным общим анализом крови.

М-белки обнаруживаются при таких состояниях, как ММ или макроглобинемия Вальденстрема, и усиливают образование руло. Raijmakers MTM и др. исследовали влияние различных классов М-белков на СОЭ по Вестергрену и альтернативным методам СОЭ и обнаружили большое расхождение значений СОЭ, особенно выше 40 мм/ч. Они пришли к выводу, что методы, отличные от Вестергрена, не являются хорошим индикатором для выявления пациентов с М-белком, как в случае заболевания ММ [21]. Таким образом, использование метода Вестергрена для измерения СОЭ, например, на Interrliner XN, имеет первостепенное значение для ранней и надежной диагностики подозрения на ММ.

**Заключение**

Современные гематологические анализаторы обеспечивают гораздо больше, чем просто базовый подсчет клеток, и являются ценными инструментами для раннего выявления патологических состояний у пациентов.

Поддержка анализаторов Sysmex серии XN:

* ранние признаки гематологических злокачественных новообразований благодаря чувствительному обнаружению различных патологических клеток.
* указывает на повреждение или стресс костного мозга с помощью очень чувствительного обнаружения NRBC, выполняемого при каждом анализе крови.
* чувствительное распознавание незрелых клеток-предшественников — при каждом дифференциальном анализе крови — считается «лучшим в своем классе».
* новая оценка для своевременного выявления потенциально непризнанных случаев хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ).
* выявление пациентов с высокой вероятностью миелопролиферативных заболеваний и раннее начало поддерживающей терапии – с помощью ИЛФ.
* раннее выявление множественной миеломы методом Вестергрена по скорости оседания эритроцитов (СОЭ) на приборе Interrliner XN.