

БЕЛАЯ БУМАГА ПО ГЕМАТОЛОГИИ | март 2021 г.

Гематологический

злокачественные новообразования



Раннее выявление гематологических злокачественных новообразований с помощью общего анализа крови.

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

Симптомы, указывающие на возможное злокачественное гематологическое заболевание, разнообразны и могут быть связаны с влиянием злокачественного новообразования на функцию костного мозга, инвазией лимфатических узлов и селезенки, разрушением ткани (кости) и усилением метаболизма. Хотя эти симптомы необходимо учитывать в клиническом контексте, они могут быть первым признаком возможного гематологического злокачественного новообразования.

Однако в случае хронических бессимптомных состояний у пациентов все чаще диагностируется гематологическое злокачественное новообразование на основании случайных результатов, полученных при рутинном скрининге. Повышенное количество лейкоцитов (лейкоцитоз), обнаруженное при обычном анализе крови, проводимом, например, в рамках медицинского обследования, может указывать на наличие еще не обнаруженного хронического лейкоза. Анализ крови может выявить значительные отклонения и привести к срочному обращению к специалисту; однако при некоторых злокачественных новообразованиях базовый дифференциал WBC может не

обязательно выглядеть аномальными – например, у пациентов с лимфомой [1].

Общий анализ крови (ОАК, также называемый «общий анализ крови – ОАК») является наиболее часто назначаемым лабораторным исследованием как в стационарных, так и в амбулаторных медицинских учреждениях. Современные автоматизированные гематологические анализаторы используются для количественного высокопроизводительного анализа. Кроме того, они широко используются для чувствительной идентификации патологических образцов с помощью различных предупреждений для последующего анализа мазков (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 свести к минимуму количество ненужных последующих тестов. Таким образом, идеальный современный гематологический анализатор чувствительно и специфично обнаруживает неопластические клетки.

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

Чувствительное обнаружение ядросодержащих эритроцитов может указывать на злокачественные новообразования на ранних стадиях.

Ядросодержащие эритроциты (NRBC) представляют собой незрелые предшественники эритроцитов, которые отсутствуют в кровообращении здоровых взрослых. Уже несколько лет подсчет этих клеток доступен на гематологических анализаторах. Однако только с появлением 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 может присутствовать в периферической крови, является повреждение или стресс костного мозга, что часто бывает при гематологических злокачественных заболеваниях. В Таблице 1 обобщены соответствующие публикации по NRBC.

Например, в исследовании 478 пациентов с гематологическими заболеваниями частота положительного результата NRBC при постановке диагноза была самой высокой у пациентов с хроническим миелолейкозом (100%), острым лейкозом (62%) и миелодиспластическими синдромами (45%) [5]. NRBC также можно обнаружить в периферической крови, например, в случае метастазов в костный мозг или экстрамедуллярного кроветворения. Даже скрининг детей на повышенный уровень NRBC выявил, помимо наибольшей вероятности гипоксии (49%), важной причиной нормобластемии являются злокачественные новообразования (8%) [6]. Комплексная оценка производительности подсчета NRBC пяти гематологических анализаторов выявила наилучшую точность для серии Sysmex XN с очень низким пределом количественного определения (LoQ) $0,029 \times 10^9/\text{л}$ [7]. Исследование Брейгеля М.и другие. также показал

лучший счетчик NRBC для Sysmex XN-Series [8]. Благодаря столь превосходным результатам в образцах даже при очень низких концентрациях NRBC, отчет о тематическом исследовании с использованием анализатора серии XN показал наличие NRBC в периферической крови пациента более чем за год до постановки диагноза первичного миелофиброза, что подчеркивает ценность рутинного анализа NRBC образцов крови при скрининге многих важных гематологических злокачественных новообразований на ранней субклинической стадии [2].

Подсчет NRBC является частью CBC, даже если не был заказан дифференциал WBC. Однако заказ дифференциального подсчета предоставляет клиницистам не только количественную информацию о различных субпопуляциях лейкоцитов, но также повышает глубину анализа, позволяющую очень рано чувствительно обнаруживать возможные патологические клетки, циркулирующие в крови пациента.

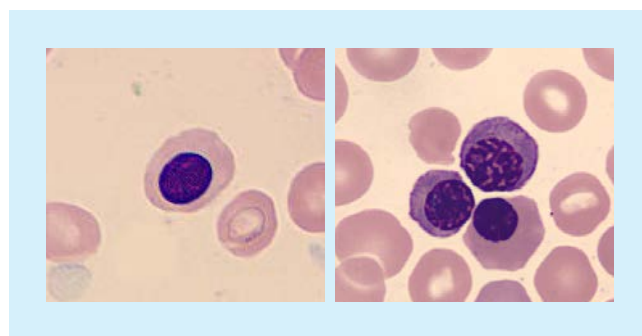


рисунок 1 Случайный выбор ядросодержащих эритроцитов в мазке периферической крови. Среди других патологических состояний случайное обнаружение одиночного NRBC может на ранних стадиях указывать на различные злокачественные новообразования.

Таблица 1 Краткое изложение публикаций по NRBC, связанных с чувствительностью и клинической значимостью для гематологических злокачественных новообразований

Клиническая значимость NRBC для гематологических злокачественных новообразований	Производительность счетчика NRBC на серии XN
Буоро Си другие.(2016) Тематическое исследование, показывающее превосходные результаты в образцах с очень низкими концентрациями NRBC и подчеркивающее ценность рутинного анализа NRBC образцов крови на ранней субклинической стадии [2].	Да Рин Джии другие.(2017) Sysmex серии XN демонстрирует лучшую точность среди пяти гематологических анализаторов с очень низким пределом количественного определения (LoQ) $0,029 \times 10^9/\text{л}$ [7].
Дэнис П.и другие.(2011) Частота положительного результата NRBC при постановке диагноза была самой высокой у пациентов с хроническим миелолейкозом (100%), острым лейкозом (62%) и миелодиспластическим синдромом (45%) [5].	Брейгель Ми другие.(2015) Лучший счетчик NRBC на Sysmex XN-Series [8].
Пороги прав.и другие.(1983) Увеличение NRBC выявило, помимо основных 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 (ИГ) 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. Основываясь на уникальной технологии измерения и реагентах в сочетании с запатентованными алгоритмами, современные гематологические анализаторы распознают образцы со специфическими патологическими типами клеток и аномальными популяциями лейкоцитов, включая незрелые гранулоциты, бласты и аномальные лимфоциты.

В таблице 2 обобщены интересные публикации по обнаружению и распознаванию незрелых лейкоцитов.

Таблица 2 Публикации по выявлению незрелых лейкоцитов

Обнаружение и распознавание незрелых лейкоцитов

Бломме Си другие.(2020)

- Отличная чувствительность (99%) к патологическим клеткам при использовании анализа каналов ДПК и рефлексного тестирования ДПК привела к снижению частоты анализа мазков крови на 12% [9].

Шуфф-Вернер П.и другие.(2016)

- Очень хорошие характеристики серии XN при обнаружении лейкоцитоза неопластического и реактивного происхождения [10].

Брейгель Ми другие.(2015)

- Серия XN показала превосходную чувствительность к наличию бластов, аномальных лимфоцитов и ИГ при межинструментальном сравнении и превзошла другие анализаторы при маркировке, особенно было обнаружено, что маркировка бластов имеет значительно лучшую чувствительность [8].

Бломме Си другие.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 отклонениями от нормы. Тестирование показало отличную чувствительность (99%), что важно для отличного скринингового устройства, но низкую специфичность (29%). Это означает, что при наличии аномальных популяций клеток 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, поскольку дает дополнительную информацию об аномальных типах клеток [9].

Исследование Брейгеля М.и другие.показали, что серия XN обладает превосходной чувствительностью к наличию бластов, аномальных лимфоцитов и ИГ при большом межинструментальном сравнении патологических флагов в 349 образцах, взятых случайным образом из рутинного анализа [8]. Важно отметить, что серия XN превзошла другие анализаторы в маркировке, в то время как специфичность была сопоставима между анализаторами и, следовательно, не увеличивалась.

количество ложноположительных проб, что приводит к увеличению нагрузки на лабораторию по проверке мазков. Важнейшая роль современных рутинных гематологических анализаторов в клинической практике, помимо общего анализа крови, заключается в тщательном скрининге образцов, потенциально содержащих патологические клетки. Для маркировки взрыва, которая является одним из наиболее клинически значимых предупреждающих сообщений, для серии XN была обнаружена значительно лучшая чувствительность по сравнению с другими анализаторами [8]. Другое исследование показало очень хорошие характеристики серии XN при обнаружении лейкоцитоза неопластического и реактивного происхождения [10].

Своевременное выявление потенциально нераспознанных случаев хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ)

Важно знать, является ли причиной моноцитоза основное реактивное состояние или злокачественное гематологическое заболевание (см. рисунок 2). Как правило, критерии анализа лабораторных мазков на моноцитоз и рекомендуемые ВОЗ диагностические критерии обнаруживают пробелы, которые могут привести к нераспознанным случаям ХММЛ. Недавно Шиллингер Ф.и другие.разработал и утвердил «шкалу монодисплазии», основанную на количестве моноцитов и структурных параметрах Sysmex XN, и обнаружил, что это надежный инструмент для своевременного распознавания случаев ХММЛ среди всех случаев моноцитоза [11]. Оценка была протестирована на проверочной когорте из 1809 образцов, в которых присутствовало 26 случаев ХММЛ, и чувствительность составила 92,3%, а специфичность - 93,6%. Использование этого нового инструмента позволяет уверенно распознавать ХММЛ в любое время и независимо от уровня опыта персонала лаборатории и, таким образом, способствует более быстрой диагностике ХММЛ.

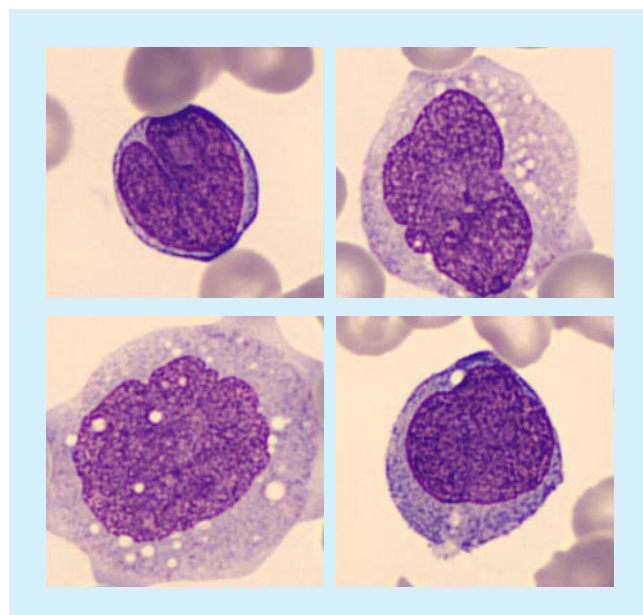


Рис. 2 Случайный отбор реактивных моноцитов и монобластов. Исследование мазка крови является первым шагом для выявления цитологических признаков ХММЛ, которые могут быть дискретными: диспластические аномалии, незрелые гранулоциты, промоноциты и/или небольшое количество бластов. Такой анализ требует опытного лабораторного персонала и имеет плохую воспроизводимость результатов между операторами. При реактивном моноцитозе просмотр слайдов не требуется, если при первичном анализе на гематологическом анализаторе не было выявлено подозрений [11].

Диагностическая помощь в выявлении пациентов с высокой вероятностью миелопролиферативных заболеваний.

Желательна ранняя диагностика пациентов с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) и истинной полицитемией (ИП), чтобы начать мониторинг и/или соответствующее лечение для предотвращения тромбоза. В нескольких исследованиях была обнаружена связь параметра «фракция незрелых тромбоцитов» (IPF), который помогает идентифицировать группу пациентов с высокой вероятностью и направить их на гематологическое обследование [12–14]. Эти результаты показали, что мутация JAK2 V617F связана с количеством ИЛФ 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 определение параметра ИЛФ целесообразным для предотвращения неблагоприятных тромботических состояний.

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

Множественная миелома (ММ) – это неопластическое заболевание плазматических клеток, которое характеризуется клональной пролиферацией злокачественных плазматических клеток в костном мозге. Он может проявляться множеством неспецифических признаков и симптомов, поэтому диагноз часто задерживается [15–16]. Из-за неспецифических симптомов, таких как скелетно-мышечная боль и усталость, эти пациенты с большей вероятностью, чем пациенты с другими злокачественными новообразованиями, должны пройти три или более визитов к врачу общей практики, прежде чем будет начато направление на вторичную медицинскую помощь [17]. Поздняя диагностика ММ связана с повышенным риском осложнений (например, заболеваний костей, анемии и почечной недостаточности) и снижения общей выживаемости [15, 18]. ММ также чаще, чем другие злокачественные новообразования, диагностируется после экстренной помощи. Это считается показателем задержки и связано с худшими результатами [17, 19].

Комбинированное определение общего анализа крови и СОЭ в настоящее время рекомендуется при подозрении на множественную миелому. Более того, СОЭ считается 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. Принцип его проведения не изменился с тех пор, как Вестергрэн 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 линии автоматизации гематологии Sysmex, может обрабатывать измерения СОЭ из одной и той же пробирки с ЭДТА за один проход вместе с рутинным анализом крови. М-белки обнаруживаются при таких состояниях, как ММ или макроглобинемия Вальденстрема, и усиливают образование рулетов. Райджмейкерс МТМ и другие исследовали влияние различных классов М-белков на СОЭ в Вестергрене и альтернативных методах СОЭ и обнаружили большое расхождение значений СОЭ, особенно выше 40 мм/ч. Они пришли к выводу, что не-Вестергеновские методы не являются хорошим индикатором для выявления пациентов с М-белком, как в случае заболевания ММ [21]. Поэтому 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 подсчет базовых клеток, и являются ценными инструментами для раннего выявления патологических состояний пациентов.

Поддержка анализаторов Sysmex серии XN

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

Рекомендации

- [1] Фрэнсис М. (2009): Руководство врача общей практики по лечению гематологических злокачественных опухолей. Назначающий врач 20 (18): 21–7.
- [2] Буоро С. и др. (2016): Какое клиническое значение имеет автоматическое обнаружение очень низких уровней ядросодержащих эритроцитов в периферической крови? Энн Трансл Мед. Джун; 4 (11): 230–4.
- [3] Мэй Дж. Э. и др. (2019): Три забытых числа в CBC: количество RDW, MPV и NRBC. Клив Клини, J Med. Map; 86 (3): 167–72.
- [4] Константино Б.Т. и др. (2000): Ядерные эритроциты – значение в пленке периферической крови. Лабораторная медицина; 31 (4): 223–9.
- [5] Дэнис П. и др. (2011): Оценка ядросодержащих эритроцитов в периферической крови при гематологических заболеваниях. Клини Химическая Лаборатория Мед. 25 октября; 50 (2): 357–60.
- [6] Силлс Р.Х. и др. (1983): Значение ядросодержащих эритроцитов в периферической крови детей. Am J Pediatr Hematol Oncol. 5 (2): 173–7.
- [7] Да Рин Г и др. (2017): Оценка эффективности автоматического подсчета ядросодержащих эритроцитов пяти коммерческих гематологических анализаторов. Int J Lab Гематол. 39 (6): 663–70.
- [8] Брейгель М. и др. (2015): Сравнение пяти автоматических гематологических анализаторов в условиях университетской больницы: Abbott Cell-Dyn Sapphire, Beckman Coulter DxH 800, Siemens Advia 2120i, Sysmex XE-5000 и Sysmex XN-2000. Клини Химическая Лаборатория Мед. 53 (7): 1057–71.
- [9] Бломм С. и др. (2020): Интеграция рефлексного тестирования каналов Sysmex XN-9100 WPC для обнаружения реактивных и злокачественных образцов крови. Int J Lab Гематол. Онлайн перед печатью.
- [10] Шуфф-Вернер П. и др. (2016): Характеристики маркировки каналов XN-2000 WPC для дифференциации реактивного и неопластического лейкоцитоза. Клини Химическая Лаборатория Мед. 54 (9): 1503–10.
- [11] Шиллингер Ф. и др. (2018): Новый подход к диагностике хронического миеломоноцитарного лейкоза с использованием структурных параметров анализаторов Sysmex XN в повседневной лабораторной практике. Scand J Clin Lab Invest. 78 (3): 159–64.
- [12] Панова-Ноева М. и др. (2011): Мутация JAK2V617F и лечение гидроксимочевой как детерминанты параметров незрелых тромбоцитов у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией и истинной полицитемией. Кровь; 118 (9): 2599–601.
- [13] Страти П. и др. (2017): Новые гематологические параметры для оценки пациентов с миелопролиферативными новообразованиями: фракции незрелых тромбоцитов и ретикулоцитов. Энн Гематол. 96 (5): 733–8.
- [14] Джонсон С. и др. (2019): Алгоритм CBC в сочетании с фракцией незрелых тромбоцитов позволяет идентифицировать пациентов с истинной полицитемией с положительной мутацией JAK2 V617F. Int J Lab Гематол. 41 (2): 271–6.
- [15] Friesen CR et al. (2009): Задержка диагностики и осложнения у пожилых людей с множественной миеломой. Лейкозная лимфома. 50 (3): 392–400.
- [16] Эльгазали А. и др. (2020): Влияние поздней диагностики множественной миеломы. J Appl Гематол. 11 (3): 149–52.
- [17] Хауэлл Д.А. и др. (2013): Время постановки диагноза и симптомы миеломы, лимфомы и лейкемии: отчет Сети исследований гематологических злокачественных опухолей. БМК Гематол. 13:9.
- [18] Кариявасан СС и др. (2007): Множественная миелома: причины и последствия задержки диагностики. КДЖМ. 100 (10): 635–40.
- [19] Аткин С. и др. (2020): Пути диагностики множественной миеломы и их связь с поражением органов-мишеней: анализ Tackling Исследование ранней заболеваемости и смертности при миеломе (TEAMM). Бр Дж Гематол. Онлайн перед печатью.
- [20] Александракис М.Г. и др. (2003): Клиническое и прогностическое значение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), сывороточного интерлейкина-6 (IL-6) и уровня белка острой фазы при множественной миеломе. Клини Лаб Гематол. 25 (1): 41–6.
- [21] Райджмейкерс МТМ и др. (2008): Влияние М-белков на скорость оседания эритроцитов; сравнение анализаторов StarrSed и TEST 1. Нед Тайдшр Клини Хем Лабгениск. 33: 201–3.