УДК 616.24-006.6:616.15-092:577

Изменения молекулярно-клеточных компонентов крови у пациентов с немелкоклеточным раком легкого

Таганович А. Д.[1], Ковганко Н. Н.[1], Прохорова В. И.[2], Готько О. В.[2], Державец Л. А.[2]

[1]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;
[2]Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Изучены изменения молекулярно-клеточных компонентов крови у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (далее — НМРЛ). Показано, что концентрация клеток крови, белков СРБ и *Cyfra* 21–1 в сыворотке крови характерно отличаются у пациентов с НМРЛ по сравнению со здоровыми людьми. Установлено, что у пациентов с III–IV стадией НМРЛ по сравнению с I–II стадией ниже концентрация лимфоцитов, отношение лимфоциты/моноциты, концентрация альбумина и выше — отношение нейтрофилы/лимфоциты, концентрация тромбоцитов, отношение тромбоциты/лимфоциты, концентрация СРБ, отношение СРБ/альбумин.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, клетки крови, альбумины, С-реактивный белок.

Введение. В индустриальных странах рак легкого (далее — РЛ) занимает первое место среди всех онкологических заболеваний. Различают два основных типа рака легкого: мелкоклеточный и немел-

Репозиторий

коклеточный. НМРЛ является наиболее распространенным, его доля составляет около 80 %. Одногодичная летальность при нем достигает 70 %. В Беларуси рак легкого занимает второе место, уступая раку предстательной железы, а одногодичная летальность его составляет 49 %. Столь высокая вероятность неблагоприятного исхода связана с тем, что, несмотря на широкий спектр применяемых методов диагностики и прогнозирования, примерно в половине случаев рак легкого выявляется лишь на поздних стадиях.

Использование новейших чувствительных методов диагностики, таких как компьютерная, позитронно-эмиссионная томография, аутофлуоресцентная бронхоскопия, к сожалению, также не привело к снижению смертности от РЛ. Поэтому очевидно, что существующие критерии, применяемые в настоящее время для диагностики рака легкого на ранних стадиях и для оценки распространенности опухолевого процесса, недостаточно эффективны.

Существенное значение в оценке прогрессирования НМРЛ могут иметь молекулярные маркеры. С этой целью достаточно широко распространено определение в плазме крови белков *Cyfra* 21–1 (фрагмент цитокератина-19), SCC (опухолеассоциированный антиген плоскоклеточной карциномы), TPA (тканевой полипептидный антиген) [1].

В последние годы существенное внимание уделяется тому факту, что и рутинные тесты, используемые в общем и биохимическом анализе крови, также могут быть полезны для диагностики НМРЛ, особенно, для прогнозирования характера течения заболевания и его исхода. Канцерогенезу, пролиферации и диссеминации опухоли сопутствует системное воспаление. С-реактивный белок (далее — СРБ) известен в качестве надежного чувствительного маркера воспалительного процесса. Высокий уровень СРБ служит важным прогностическим индикатором у пациентов с опухолями урологической сферы, рака поджелудочной железы, печени, кишечника. Отдельные исследования на сегодняшний день посвящены изучению взаимосвязи высокого уровня СРБ в сыворотке крови с плохой выживаемостью пациентов с НМРЛ [1]. Другие исследователи, правда, не подтвердили этого результата [2].

Другим немаловажным аспектом, который связан с выживаемостью пациентов с раком, является статус питания. Причиной смерти у трети из них является не сам рак, асиндром недостаточного питания [3]. Альбумин, будучи основным белком плазмы крови, отражает состояние питания и ответ на воспалительную реакцию. Имеется взаимосвязь уровня сывороточного альбумина с эффективностью проводимого лечения. Поэтому его рассматривают в качестве важного прогностического фактора для выживаемости пациентов с НМРЛ [4].

Если СРБ и альбумин по отдельности имеют значение для диагностики НМРЛ, их комбинация может быть еще более ценной, к примеру, в прогнозировании выживаемости при этом заболевании. Отношение концентрации СРБ к концентрации альбумина с успехом используется в качестве прогнозного показателя у пациентов с раком поджелудочной железы, назофарингеальной области, пищевода, кишечника [5]. Уже имеются работы, в которых предлагается использовать отношение СРБ/альбумины для прогнозирования прогрессирования НМРЛ и вероятности его летального исхода. Однако все эти исследования выполнены в китайской популяции, особенностью которой является более высокая смертность вследствие НМРЛ, чем в других странах [1].

О масштабах воспалительной реакции в ходе канцерогенеза свидетельствует не только изменяющийся уровень белков в плазме крови, но и циркулирующие там клетки — участники воспаления, такие как нейтрофилы, тромбоциты, лимфоциты. Последние ответственны, в частности за инвазию клеток опухоли в кровоток, где они сохраняют жизнеспособность и откуда они обсеменяют различные внутренние органы.

Основываясь на подобных рассуждениях, исследователи пытаются объединить все эти показатели в так называемые воспалительные индексы. При этом преследуется цель получить более чувствительный показатель в оценке состояния пациента. Предлагается использовать так называемый системный иммуно-воспалительный индекс, включающий результаты подсчета количества лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов в периферической крови, который оказался информативным предиктором у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, особенно после резекции опухоли [6]. Внимание исследователей из Турции привлек другой воспалительный прогностический индекс. Он включал в себя уровень СРБ, альбумина в плазме крови и отношение нейтрофилов к лимфоцитам. Показатель использовался в качестве прогнозного при оценке выживаемости пациентов с НМРЛ [7].

Таким образом, был выделен круг параметров или составляющих периферической крови, перспективных в диагностике НМРЛ. Их потенциальную ценность дополняют простота и доступность определения, которая сочетается с информативностью и участием в патогенезе заболевания. Не все исследователи разделяют подобный оптимизм. Поэтому нами была предпринята попытка проанали-

Репозиторий БГМУ

зировать изменение концентрации СРБ, альбумина и ряда клеточных компонентов крови у пациентов с НМРЛ в зависимости от распространенности патологического процесса и сопоставить его с состоянием классического онкомаркера — концентрации фрагмента цитокератина 19 (*Cyfra* 21–1). В данной статье приводятся первые результаты этого исследования.

Материалы и методы. Материалом для исследования служила плазма и сыворотка крови 26 пациентов с подтвержденным диагнозом немелкоклеточный рак легкого I–IV стадии и 26 клинически здоровых лиц группы контроля, не имеющих на момент обследования злокачественных заболеваний (их них 10 женщин и 16 мужчин). Отнесение к той или иной стадии процесса проводилось на основании классификации TNM. Возраст клинически здоровых лиц колебался от 48 до 60 лет; средний возраст составил 54 ± 6 лет. Из 26 обследованных пациентов с первичным раком легкого (21 мужчина и 5 женщин) у 10(38,5 %) пациентов диагностирован немелкоклеточный рак легкого I стадии, у 8(30,8 %) — рак II стадии. Рак III стадии был диагностирован у 7(26,9 %) пациентов, IV стадии — у 1 (3,8%) пациента.

Кровь из локтевой вены собирали в вакутайнер с ЭДТА-К2 в качестве антикоагулянта. Для получения сыворотки кровь собирали в пробирку с тромбином в качестве активатора свертывания крови. Определение концентрации С-реактивного белка и концентрации альбуминов в сыворотке крови проводили на биохимическом анализаторе AU680 (*Beckman Coulter*, США). Определение концентрации опухолеассоциированного антигена *Cyfra* 21–1 (фрагмента цитокератина-19) в сыворотке крови проводили на анализаторе *Cobase* 411 (*RoscheDiagnostics*, США). Анализ клеточного состава крови выполнен на геманализаторе SysmexXE-5000 (*SysmexGroup*, Япония).

Системный иммуно-воспалительный индекс (SII) рассчитывали по уравнению

$$P \cdot N/L,$$

где P, N и L — тромбоциты, нейтрофильные лейкоциты и лимфоциты, соответственно.

Иммунопрогностический индекс (IPI) рассчитывали по уравнению

$$([\text{СРБ}] \cdot \text{N})/(\text{L} \cdot [\text{альбумин}]).$$

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов статистического анализа данных *Statistica* 10.0 (*StatSoftInc.*, США). Анализ осуществляли непараметрическими методами вариационной статистики и выражали в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей [25 %;75 %]. При изучении статистических различий между двумя группами показателей использовался критерий Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Данные показателей анализа крови здоровых людей и пациентов с немелкоклеточным раком легкого, а также рассчитанные на основании данных первичных анализов крови соотношения нейтрофилы/лимфоциты, лимфоциты/моноциты, тромбоциты/ лимфоциты, СРБ/альбумины приведены в таблице.

Таблица — Результаты сравнительного анализа крови здоровых людей и пациентов с различными стадиями НМРЛ

Показатель	Медианы значений показателя в группе				p
	Контроль, $n = 26$	НМЛР, стадии I–IV, $n = 26$	НМЛР, стадии I–II, $n = 18$	НМЛР, стадии III–IV, $n = 8$	
Нейтрофилы, $\times 10^9$/л	3,31 (2,87; 4,16)	4,30* (3,26; 5,60)	4,30 (2,91; 5,41)	5,06 (3,34; 7,29)	0,389
Лимфоциты, $\times 10^9$/л	1,87 (1,69; 2,24)	1,86 (1,70; 2,44)	2,14 (1,84; 2,62)	1,7* (1,50; 1,74)	0,005
Нейтрофилы/лимфоциты	1,70 (1,39; 2,36)	1,98 (1,61; 2,76)	1,93 (1,55; 2,08)	3,05* (2,23; 4,40)	0,032
Моноциты, $\times 10^9$/л	0,48 (0,44; 0,66)	0,61* (0,55; 0,81)	0,59 (0,56; 0,77)	0,64* (0,51; 1,05)	0,331
Лимфоциты/моноциты	3,63 (3,12; 4,57)	3,03 (2,17; 4,22)	3,67 (2,52; 4,365)	2,24* (1,53; 2,56)	0,0011
Эозинофилы, $\times 10^9$/л	0,11 (0,08; 0,18)	0,195 (0,09; 0,24)	0,19 (0,09; 0,28)	0,2* (0,11; 0,22)	0,802

Репозиторий БГМУ

Окончание табл.

Показатель	Медианы значений показателя в группе				*p*
	Контроль, *n* = 26	НМЛР, стадии I–IV, *n* = 26	НМЛР, стадии I–II, *n* = 18	НМЛР, стадии III–IV, *n* = 8	
Базофилы, $\times 10^9$/л	0,03 (0,02; 0,04)	0,03 (0,02; 0,03)	0,03 (0,02; 0,03)	0,02 (0,02; 0,023)	0,470
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	251,0 (225,0; 297,0)	258,5 (233,0; 286,0)	242,5 (204,25; 269,25)	307,5 (278; 333,25)	0,001
Тромбоциты/лимфоциты	134,32 (105,97; 145,93)	131,78 (89,33; 167,06)	102,4* (81,035; 131,88)	167,65* (160,0; 211,9)	0,0003
СРБ, мг/дл	0,15 (0,10; 0,22)	0,89* (0,22; 2,29)	0,43* (0,170; 1,45)	2,09* (1,26; 3,53)	0,005
Альбумины, г/л	43,00 (41,60; 43,90)	42,05 (39,00; 45,00)	42,3 (41,23; 45,30)	39,6* (38,3; 42,0)	0,005
СРБ/альбумины	0,0034 (0,0024; 0,0051)	0,021* (0,005; 0,056)	0,01* (0,004; 0,028)	0,06* (0,03; 0,09)	0,004
Cyfra 21-1, нг/мл	1,78 (1,31; 2,32)	3,51* (2,58; 4,98)	3,21* (2,30; 4,95)	4,26* (3,09; 5,05)	0,08
IPI	0,618 (0,404; 1,158)	3,30 (0,80; 15,36)	2,10* (0,745; 15,36)	9,59* (3,22; 42,63)	0,452
SII	445,40 (327,6; 552,42)	527,995 (390,15; 746,38)	506,29 (365,42; 746,38)	541,28 (391,23; 1098,86)	0,359

1. *p* — уровень значимости различий между группами «НМЛР, стадии I–II» — «НМЛР, стадии III–IV»;
* — различия достоверны по сравнению с контролем.
2. В скобках указаны 25 и 75 процентили.

Уровень *С*-реактивного белка у пациентов с НМРЛ составил 0,89 мг/дл, что почти в 6 раз больше, чем в крови здоровых людей. Уровень основных белков крови — альбуминов у людей обоих групп был практически одинаковым: 43,0 г/л (контрольная группа) и 42,05 г/л (НМРЛ). Вследствие существенно более высокого уровня *С*-реактивного белка у пациентов с НМРЛ величина отношения СРБ/альбумины у них также была статистически достоверно большей.

Уровень нейтрофилов в крови пациентов с НМРЛ оказался выше почти на 30 %, а уровень моноцитов — на 27 % по сравнению с таковым у здоровых людей. А вот содержание лимфоцитов не претерпело существенных изменений и было практически одинаковым: $1{,}87 \cdot 10^9$/л (контроль) и $1{,}86 \cdot 10^9$/л (НМРЛ). В крови обследуемых обеих групп приблизительно одинаковой концентрация базофилов и тромбоцитов. Несмотря на более высокую медиану (на 77 %) уровня эозинофилов у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, достоверной значимости различий с контрольной группой не обнаружено. Вероятно, поэтому и величина отношений нейтрофилы/лимфоциты и моноциты/лимфоциты оказалась неизменной.

На этом фоне концентрация *Cyfra* 21–1 в крови пациентов с НМРЛ была выше примерно в 2 раза по сравнению со здоровыми людьми. Следует отметить, что по всем определяемым показателям их значения у пациентов и здоровых людей по полу не отличались.

О состоянии определяемых показателей у пациентов с различной распространенностью НМРЛ судили путем сравнения 2 подгрупп пациентов. В первую подгруппу вошли пациенты с I и II стадией, во вторую подгруппу были включены пациенты с III и IV стадией. Практически все отобранные показатели (за исключением базофильных лейкоцитов) продемонстрировали изменение своих значений у пациентов с НМРЛ, если судить комплексно, отслеживая не только общую группу пациентов, но и распространенность у них патологического процесса. В подгруппе III–IV стадии по сравнению с I–II стадией существенно снижено количество лимфоцитов. Тенденция к увеличению концентрации нейтрофилов хорошо отслеживается по медианам этого показателя в подгруппах. Разница в подгруппе III–IV стадии по сравнению с I–II стадией составила 18 %. Поэтому отношение нейтрофилы/лимфоциты было существенно выше у пациентов с III–IV стадией заболевания.

Репозиторий БГМУ

Более высокая концентрация моноцитов в этой же подгруппе привела к падению величины отношения лимфоциты/моноциты на 64 % (разница по сравнению с подгруппой I–II стадией статистически достоверна). Существенно более высокий уровень тромбоцитов у этой же категории пациентов наряду с более низким уровнем лимфоцитов обусловил статистически значимую разницу отношения тромбоциты/лимфоциты как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с подгруппой I–II стадией.

Индекс SII рассчитывался из вышеприведенных значений клеточных показателей (см. материалы и методы). Его величина не претерпела существенных изменений у пациентов с НМРЛ ни по сравнению с контролем, ни в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

Количественным изменениям клеточного состава крови сопутствовали характерные изменения белков плазмы или сыворотки крови. В первую очередь привлекает внимание уровень СРБ. Его значения были существенно более высокими (почти в 3 раза превышая норму) уже на ранних стадиях развития заболевания. В подгруппе пациентов с III–IV стадией она уже в 14 раз превысила контрольный уровень и в 4,9 раза — величину у пациентов с I–II стадией.

Уровень альбумина стал заметно меньше контрольного только при III–IV стадией НМРЛ. Значения этого показателя существенно отличались у этих пациентов и по сравнению с подгруппой I–II стадией. Как результат этих особенностей количественной перестройки вышеназванных белков индекс IPI значительно, более чем в 5 раз, был более высоким у всех пациентов с НМРЛ по сравнению с контролем. Наибольшая его величина была в подгруппе III–IV стадии заболевания.

Ожидаемые различия концентрации в сыворотке крови продемонстрировал классический онкомаркер *Cyfra* 21–1. Сравнивая, можно заметить, что в целом уровень этого показателя в различных сравниваемых группах соответствовал наблюдавшимся отличиям для СРБ и индекса IPI. Однако амплитуда колебаний медиан у последних двух показателей была гораздо более выраженной.

Заключение. Данное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Концентрация клеток крови, СРБ и *Cyfra* 21–1 в сыворотке крови характерно отличаются у пациентов с НМРЛ по сравнению со здоровыми людьми. Наиболее выражено отличается уровень СРБ и индекс IPI.

2. У пациентов с III–IV стадии НМРЛ по сравнению с I–II стадией ниже концентрация лимфоцитов, отношение лимфоциты/моноциты, концентрация альбумина, и выше — отношение нейтрофилы/лимфоциты, концентрация тромбоцитов, отношение тромбоциты/лимфоциты, концентрация СРБ, отношение СРБ/альбумин.

3. Для суждения о распространенности НМРЛ к наиболее перспективным показателям в плане их дальнейшего исследования следует отнести СРБ, отношение СРБ/альбумин и индекс IPI.

Литература

1. Post-diagnostic C-reactive protein and albumin predict survival in Chinese patients with non-small cell lung cancer: a prospective cohort study / J.-R. Yang [et al.] // Scientific reports. — 2019. — Vol. 9, № 1. — P. 8143–8152.

2. Causes and impact of hyponutrition and cachexia in the oncologic patient / P. P. Garcia-Luna [et al.] / Nutricio*n* hospitalaria. — 2006. — Vol. 21, № 3. — P. 10–16.

3. Serum albumin level as a potential marker for deciding chemotherapy or best supportive care in elderly, advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status /S. Ikeda [et al.] // BMC cancer. — 2017. — Vol. 17. — P. 797–809.

4. Prognostic Value of the CRP/Alb Ratio, a Novel Infammation-Based Score in Pancreatic Cancer / Z. Liu [et al.] //Annals of surgical oncology. — 2017. –Vol. 24. — P. 561–568.

5. Exploration and Validation of C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Novel Infammation-Based Prognostic Marker in Nasopharyngeal Carcinoma / Y. Zhang [et al.] //J. Cancer. — 2016. — Vol. 7. — P. 1406–1412.

6. Systemic immune-inflammatio*n* index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma / B. Hu [et al.] // Clin.Cancer.Res. — 2014. — Vol. 20. — P. 6212–6222.

7. A New Inflammatory Prognostic Index, Based on C-reactive Protein, the Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Serum Albumin is Useful for Predicting Prognosis i*n* Non-Small Cell Lung Cancer Cases / N. Dirican [et al.] // Asian Pac. J. Cancer Prev. — 2016.– Vol. 17, № 12. — P. 5101–5106.

Репозиторий БГМУ

Changes in the molecular-cellular components of the blood in patients with non-small cell lung cancer

Taganovich A. D.[1], Kauhanka N. N.[1], Prokhorova V. I.[2], Got'ko O. V.[2], Derzhavets L. A.[2]

[1]Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus;
[2]State Institution "Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named A. A. Alexsandrov", Minsk, Republic of Belarus

Changes in molecular-cellular blood components in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) were studied. It was shown that the concentration of blood cells, CRP and Cyfra 21-1 in the blood serum is characteristically different in patients with NSCLC compared with healthy people. It was found that in patients with III–IV stages NSCLC compared with I–II stages lower lymphocyte concentration, lymphocyte/monocyte ratio, albumin concentration, and higher — neutrophil/lymphocyte ratio, platelet concentration, platelet/lymphocyte ratio, CRP concentration, CRP/albumin ratio.

Keywords: non-small cell lung cancer, blood cells, albumin, C-reactive protein.

Поступила 30.10.2019

БГМУ