

Шпакевич А.В.¹, Королёнок Д.А.¹

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ МАРКЕРОВ И ПАРАМЕТРОВ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ ОБЩЕГО И БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗОВ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ РАННИХ СТАДИЙ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО

Научные руководители: к.м.н., ст. преп. Д.И. Мурашко¹

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Аннотация. Был проведён сравнительный анализ показателей общего и биохимического анализов крови у пациентов с установленным диагнозом плоскоклеточного рака лёгкого (ПКРЛ) на разных стадиях заболевания и здоровых доноров с целью выявления специфических маркеров для ранней диагностики ПКРЛ.

Ключевые слова: ПКРЛ, кровь, C-reactive protein (CRP), CYFRA-21-1, squamous cell carcinoma antigen (SCC).

Введение. Немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ) занимает лидирующие позиции по частоте встречаемости среди злокачественных новообразований во всём мире, что обусловлено обширным загрязнением воздуха табачным дымом и отходами предприятий. В РБ в структуре заболеваемости раком рак лёгкого занимает 2 место среди мужчин и 10 среди женщин, а среди случаев смертности от злокачественных новообразований — 1 и 7 места, соответственно. В то же время диагностика заболевания в настоящее время затруднена ввиду бессимптомного течения заболевания на ранних стадиях. При этом тяжесть течения и прогноз заболевания напрямую зависит от стадии, на которой оно было выявлено. Плоскоклеточный рак (ПКРЛ) является одним из наиболее распространенных подтипов НМРЛ и составляет в районе 25-30% всех случаев заболевания. Поиск малоинвазивного и доступного метода диагностики обращает интерес исследователей к параметрам лейкоцитарной формулы ввиду непосредственного участия лейкоцитов в реакциях воспаления, сопровождающего рост и развитие новообразования, и к белковым онкомаркерам, циркулирующим в крови. Среди последних наиболее активно изучаются CYFRA-21-1 [1] и антиген плоскоклеточной карциномы, SCC. CYFRA 21-1 — C-концевой растворимый фрагмент цитокератина-19, локализующегося в эпителиальных тканях и производных от них опухолей, в том числе бронхиального эпителия. В результате разрушения эпителиоцитов лёгких CYFRA-21-1 высвобождается в кровь, где и может быть обнаружен. Этот параметр активно включается в модели, направленные на прогнозирование рака лёгкого, не только НМРЛ, но и МРЛ, в зависимости от комбинации дополнительных показателей [2]. Отмечается большая чувствительность CYFRA-21-1 именно к ПКРЛ [1]. SCC ингибирует внутриклеточные сериновые протеиназы, обуславливая устойчивость опухолевых клеток к апоптотическим факторам. Установлена роль SCC в качестве онкомаркера для НМРЛ. Появляются данные о вспомогательной роли SCC в диагностике ПКРЛ, эффективной в сочетании с CYFRA-21-1 [3]. Однако в отношении ПКРЛ данные об информативности измерения описанных параметров недостаточны для их введения в клинические протоколы диагностики. Также нами был выбран CRP ввиду зависимости его концентрации от интенсивности воспаления. CRP активно исследуется в области прогнозирования течения рака лёгкого. В отношении конкретно НМРЛ появляются новые диагностические параметры: CRP/ALB [4] и CRP-альбумин-лимфоцитарный индекс [5]. В ходе анализа теоретических данных и изучения результатов прочих исследований нами была сформирована первичная совокупность параметров, которые и подверглись анализу.

Цель исследования. Оценить диагностическую информативность параметров общего и биохимического анализов крови пациентов с ПКРЛ с целью ранней диагностики заболевания и применения их при скрининге в группах риска.

Материал и методы. Клиническое обследование и диагностика проводились на базе учреждения «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова». В анализе участвовали 52 пациента с установленным диагнозом ПКРЛ, среди которых 24 имели ранние стадии, а 28 – поздние. В качестве группы сравнения обследовано 93 донора без признаков онкопатологии. Статистическая обработка проводилась в программе SPSS Statistics 23. Рассчитывались медиана и интерквартильный размах (Q1 – Q3). При сравнении уровня показателей в независимых выборках определялся U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Проводился расчет параметров диагностической чувствительности, специфичности и эффективности с применением ROC-анализа для показателей, продемонстрировавших существенные количественные изменения в крови пациентов. Для параметров с наивысшей диагностической эффективностью и наилучшим сочетанием проводилось построение регрессионной модели.

Результаты исследования. В крови пациентов I-II стадий ПКРЛ были отмечены значимые ($p < 0,05$) изменения значений абсолютных количеств моноцитов, нейтрофилов, CRP, а также отношения CRP/Alb в сравнении с таковыми в крови доноров без ПКРЛ. Путём построения ROC-кривых и их анализа было обнаружено, что диагностическая эффективность для дифференцировки ранних стадий ПКРЛ среди пациентов и доноров колебалась в пределах 82-86%. Сравнительно удовлетворительный результат во время анализа также показали моноциты, эозинофилы, нейтрофилы и соотношение лимфоцитов к моноцитам с ДЭ 9%, 13,3%, 40% и 20,75% соответственно.

Использование многофакторного анализа позволило выявить совокупное использование абсолютного числа нейтрофилов и CYFRA-21-1 как наиболее эффективные с точки зрения ДЭ (89,5%) параметры, где совокупная чувствительность составила 70,8%, а специфичность 94,4%.

Таблица 1. Расчеты диагностической эффективности показателей при сравнении здоровых доноров и пациентов I-II стадии.

показатель	площадь	Пороговое значение	ч, %	с, %	вуп	вуо	дэ, %
SCC	0.816	2.02	62.5	87.8	15	72	82
CRP/ALB	0.806	0.00993	62.5	88.9	15	80	83.3
CYFRA-21-1	0.813	2.9	66.7	88.9	16	80	84.2
MONO X10 ⁹ /L	0.801	0.895	37.5	98.9	9	89	85.9
NEUT X10 ⁹ /L	0.820	5.36	50	95.6	12	86	85.9
CRP	0.809	2.14	33.3	100	8	90	86

Примечание: Ч – Чувствительность; С – Специфичность; ВУП – верно установленные положительные; ВУО – верно установленные отрицательные; ДЭ – диагностическая эффективность.

Таблица 2. Данные совокупной диагностической эффективности абсолютного количества нейтрофилов и CYFRA-21-1.

Пз	дч, %	дс, %	дэ, %	пцпр, %	пцор, %
0.407	70.8	94.4	89.5	77.3	92.4

Примечание: пз - пороговое значение, дч – диагностическая чувствительность, дс – диагностическая специфичность, дэ – диагностическая эффективность, пцпр – прогностическая ценность положительного результата, пцор – прогностическая ценность отрицательного результата.

Последним этапом работы стало построение регрессионной модели, использование которой позволяет с ДЭ 89,5% определять пациентов с ранними стадиями ПКРЛ среди здоровых людей.

$$Y1 = \frac{\exp(-6,149 + 0,904 * [NEUT \times 10^9 L] + 0,353 * [CYFRA211 \frac{ng}{mL}])}{1 + \exp(-6,149 + 0,904 * [NEUT \times 10^9 L] + 0,353 * [CYFRA211 \frac{ng}{mL}])}$$

Рис. 1. Регрессионная модель для отличия I и II стадии ПКРЛ от здоровых людей. Примечание: \exp – основание натурального логарифма ($\approx 2,718$); $Y1$ – результат регрессионного уравнения 1, характеризующий вероятность наличия у обследуемого ранних (I-II) стадий ПКРЛ; -6,149 – константа регрессионного уравнения 1 (точка пересечения регрессионной кривой с осью OY).

Заключение. Диагностическая эффективность SCC, CRP/Alb, CYFRA-21-1, Mono, Neut, CRP превысила 80% порог для каждого из значений. Совокупное использование абсолютного числа нейтрофилов и CYFRA-21-1 позволило повысить диагностическую эффективность до 89,58%.

Список литературы:

1. Evaluation of Cyfra 21-1: A Potential Tumor Marker for Non-Small Cell Lung Carcinomas. / Karnak, D., Ulubay, G., Kayacan, O. [et al.] // Lung. – 2001. – P. 57–65.
2. Circulating lung cancer biomarkers: From translational research to clinical practice / Qian, Xu, Qing-He Meng. // Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. – 2024. – Vol. 46, №1. – P. 27-33.
3. Assessment of Seven Clinical Tumor Markers in Diagnosis of Non-Small-Cell Lung Cancer. [Электронный ресурс]. – 2018. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6311751/>. – Дата доступа: 09.11.2023.
4. Prognostic role of C-reactive protein to albumin ratio in lung cancer: An updated systematic review and meta-analysis. / Zhendong Lu, Siyun Fu, Wei Li [et al.] // Chronic diseases and translational medicine. – 2023. – Vol. 10, №1. – P.31-39.
5. The value of CRP-albumin-lymphocyte index (CALLY index) as a prognostic biomarker in patients with non-small cell lung cancer / Liu, XY., Zhang, X., Zhang, Q. [et al.] // Support Care Cancer. – 2023. – P. 31.