

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
ĀRSTNIECĪBAS PROGRAMMA
ONKOLOĢIJAS NODAĻA

**TROMBOCITOZES SAISTĪBA AR NE-SĪKŠŪNU PLAUŠU VĒŽA
PACIENTU DEMOGRĀFISKAJIEM UN KLĪNISKAJIEM FAKTORIEM**

DIPLOMDARBS

Autors: **Katrīna Bandere**

Studenta apliecības Nr. kb05049

Darba vadītājs: Ārsts onkologs-ķīmijterapeits Sigita Hasnere

RĪGA 2019

Kopsavilkums

Ievads. Lai gan tiek izstrādātas arvien efektīvākas ļaundabīgo audzēju agrīnas skrīninga un diagnostikas metodes, ne-sīkšūnu plaušu vēzis vēl joprojām pārsvarā tiek atklāts III vai IV stadijā, līdz ar to tas ir viens no vadošajiem audzējiem mirstības ziņā. Trombocīti piedalās vēža šūnu augšanā un tālākā izplatīšanās pa organismu. Ne-sīkšūnu plaušu vēža pacientiem bieži ir palielināts trombocītu skaits, kas ir saistīts ar sliktu prognozi. Tamdēļ, ir būtiski noskaidrot vai pastāv kādi ne-sīkšūnu plaušu vēža pacienta demogrāfiskie vai klīniskie rādītāji, kam ir korelācija ar trombocitozi. Tas ļautu laicīgi paredzēt to, ka pacientam iespējams būs palielināts trombocītu skaits un izrietoši sliktāka prognoze, kā arī varētu veikt attiecīgas izmaiņas terapijas izvēlē, lai prognozi uzlabotu.

Pētījuma mērķis. Raksturot ne-sīkšūnu plaušu vēža pacientus ar trombocitozi un izvērtēt šo pacientu demogrāfisko, histopatoloģisko, kā arī klīnisko rādītāju korelāciju ar palielinātu trombocītu skaitu.

Metodes un materiāli. Pētījumā piedalījās 96 pirmreizēji diagnosticēti ne-sīkšūnu plaušu vēža pacienti. Tika analizēti sekojoši dati: dzimums, vecums, audzēja histopatoloģiskais tips, klīniskā stadija, trombocītu, leukocītu, eritrocītu skaits, hematokrīta un hemoglobīna koncentrācija.

Rezultāti. Trombocitoze tika konstatēta 21 pacientam no kuriem 18 (85,7%) bija vīrieši un trīs (14,3%) sievietes. Vairākums pacientu, kuriem bija trombocitoze, audzējs tika konstatēts III (N=7; 33,3%) vai IV (N=8; 38,1%) stadijā. Statistiski būtiska pozitīva korelācija tika konstatēta starp trombocītu skaitu un leukocītu skaitu ($r=0,28$; $p<0,01$), savukārt statistiski būtiska negatīva korelācija bija starp trombocītu skaitu un vecumu ($Rho=-0,28$; $p<0,005$), kā arī starp hemoglobīna un hematokrīta koncentrāciju (attiecīgi $r=-0,20$; $p<0,05$ un $r=-0,21$; $p<0,05$). Tika konstatēta statistiski būtiska korelācija starp trombocītu skaitu un ne-sīkšūnu plaušu vēža klīniskajām stadijām ($Rho=0,24$, $p<0,01$).

Secinājumi. Trombocitoze biežāk ir vīriešiem un pacientiem ar audzēju III-IV stadijā. Lielākajai daļai pacientu ar trombocitozi ir palielināts arī leukocītu skaits, bet pazemināta hematokrīta, hemoglobīna koncentrācija un eritrocītu skaits. Palielinoties trombocītu skaitam, samazinās hemoglobīna un hematokrīta koncentrācija. Palielinoties trombocītu skaitam, palielinās leukocītu skaits. Palielinoties klīniskajai stadijai, palielinās trombocītu skaits.

Atslēgvārdi: *ne-sīkšūnu plaušu vēzis, trombocitoze*

SUMMARY

Introduction. Although there has been a great progress in the development of more effective early cancer screening and diagnostic methods, most of the non-small cell lung cancer cases are still being discovered in stage III or IV, thus making it one of the deadliest cancers. Cancer cell growth and further hematological dissemination is promoted by thrombocytes. Moreover, non-small cell lung cancer patients often have an elevated thrombocyte count, which is associated with bad prognosis. That's why it is important to find out if there is any correlation between thrombocytosis in non-small cell lung cancer patients with other aspects such as their demographic characteristics or clinical factors. That would allow to predict if a certain patient is going to develop a thrombocytosis, what would mean a worse prognosis for this patient and secondly it would allow to adjust the therapeutic needs for this patient in order to make the prognosis better.

Aim of the study. Characterise non-small cell lung cancer patients with thrombocytosis as well as to evaluate if any of these patient demographic, histopathological or clinical factors correlate with thrombocytosis.

Materials and methods. There were 96 medical records of newly diagnosed primary non-small lung cell carcinoma patients reviewed. Data such as gender, age, histological type of tumour, clinical stage, thrombocyte, leucocyte, erythrocyte count, hemoglobin hematocrit concentration

Results. 21 patient had thrombocytosis from whom 18 (85,7%) were men and 3 (14,3%) women. Most of the patients with thrombocytosis had stage III (N=7; 33,3%) or stage IV (N=8; 38,1%) cancer. There was a statistically significant positive correlation between thrombocyte count and leukocyte count ($r=0,28$; $p<0.01$). There was a statistically significant negative correlation between thrombocyte count and age ($Rho= -0.28$; $p<0,05$) as well as hemoglobin and hematocrit count ($r= -0,20$; $p<0.05$; and $r= -0,21$; $p<0,05$ accordingly). There was a strong correlation between thrombocyte count and histopathological type ($rpb=-0,09$, $p=0,34$), but there was no correlation between thrombocyte count and gender. There was a statistically significant strong correlation between thrombocyte count and non-small cell lung cancer stages ($Rho=0,24$, $p<0,01$).

Conclusion. Thrombocytosis is more common in man and in patients with stage III-IV cancer. Most of the patients with thromocytosis have elevated leukocyte count and low hematocrit, hemoglobin concentration and erythrocyte count. As thrombocyte count increases, so increases the leukocyte count. As thrombocyte count increases, so decreases the hematocrit and hemaglobin

concentration and erythrocyte count. As the clinical stage increases, so increases the thrombocyte count.

Key words: *non-small cell lung cancer, thrombocytosis*

SATURA RĀDĪTĀJS

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

IEVADS

LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Plaušu vēzis.....	8
1.1.1 Epidemioloģija.....	8
1.1.2. Etioloģija.....	8
1.1.3. Iedalījums.....	9
1.1.3.A. Patomorfoloģija.....	9
1.1.3.B. TNM klasifikācija.....	11
1.1.4. Diagnostika.....	14
1.1.5. Metastāzes.....	15
1.1.6. Ārstēšana.....	16
1.2. Trombocitoze.....	17
1.2.1 Trombocītu funkcijas.....	17
1.2.2. Trombocitopoēze.....	18
1.2.3. Trombocitozes raksturojums.....	19
1.2.4. Trombocitoze un malignitāte.....	19
2. MATERIĀLI UN METODES.....	21
Rezultāti.....	22
Diskusija.....	33
Secinājumi.....	37
Pateicības.....	38
Izmantotā literatūra un avoti.....	39

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

EGRF	-Epidermālais augšanas faktora receptors (ang. val. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
G-CSF	-Granulocītu koloniju stimulējošo faktors (ang. val. <i>Granulocyte-colony stimulating factor</i>)
IARC	-Starptautiskās Vēža pētniecības aģentūra (ang. val. <i>International Agency For Reaserch On Cancer</i>)
IL-6	-Interleikīns-6 (ang. val. <i>interleukin-6</i>)
TPO	-Trombopoetīns (ang. val. <i>thrombopoeitin</i>)
MVP	-Vidējais trombocītu tilpumu (ang. val. <i>mean platelet volume</i>)
DNS	-Dezoribonukleinskābe (ang. val. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
NSŠPV	-Ne-sīkšūnu plaušu vēzis (ang. val. <i>Non-small cell lung cancer</i>)
PVO	-Pasaules Veselības Organizācija (ang. val. <i>World Health Organisation</i>)

Ievads

Plaušu vēzis ir ne tikai viens no biežāk sastopamākajiem ļaundabīgajiem audzējiem, bet arī viens no nāvējošākajiem. Kā rāda dažādu pētījumu rezultāti, plaušu vēzis galveno kārt tiek atklāts III vai IV stadijā, kad slimība ir jau izplatījusies. Tas ir saistīts ar to, ka pie plaušu vēža ilgstoši nav sūdzību, parasti klīniskie simptomi parādās, tikai tad kad audzējs jau ir sasniedzis ievērojamu izmēru vai ir notikusi audzēja invāzija blakus orgānos. Līdz ar to, neskatoties uz to, ka pēdējo divdesmit gadu laikā ir izstrādātas ar vien efektīvākas plaušu vēža terapijas metodes, III-IV stadijas plaušu vēža ārstēšanas prognoze, joprojām ir slikta. Tamdēļ, tiek pievērsta īpaša uzmanība arvien efektīvākas ne-sīkšņu plaušu vēža terapijas izstrādāšanai kā arī agrīnas skrīninga metodes ieviešanai. Uz doto momentu vienīgā ieteicamā skrīninga metode agrīnai plaušu vēža diagnosticēšanai ir datortomogrāfija ar īpaši zemu starojuma devu, bet arvien vairāk pētījumos ir gūti panākumi ne-sīkšņu plaušu vēža augstas precizitātes biomarkieru identificēšanā. Viens no tādiem biomarkieriem, kuru izmanto tromboSeq šķidrā biopsijā ir trombocītos absorbētais ne-sīkšņu plaušu vēža RNS. Bieži, ne-sīkšņu plaušu vēža gadījumā ir palielināts trombocītu skaits un izskaidrojumi šai parādībai ir dažādi, bieži tā ir kādu vairāku faktoru kopa. Vairākos prekliniskajos pētījumos ir pierādīts, ka starp trombocītiem un vēža šūnām pastāv savstarpēja mijiedarbība un trombocīti ir nepieciešami vēža šūnām, lai tās varētu augt, proliferēt un metastazēt. Ir arī pierādīts, ka pastāv korelācija starp trombocītu skaitu un ne-sīkšņu plaušu vēža stadiju un histoloģisko tipu, kā arī ir konstatēts, ka ja pirms ne-sīkšņu plaušu vēža ārstēšanas uzsākšanas ir konstatēta trombocitoze, tad sagaidāmā prognoze būs slikta. Tāpēc ir būtiski noskaidrot, vai pastāv kādi ne-sīkšņu plaušu vēža pacientu demogrāfiskie vai asinsanalīžu parametri, kas varētu būt asociēti ar trombocitozi, lai varētu jau savlaicīgi paredzēt, ka noteiktajam pacientam iespējams būs trombocitoze un līdz ar to sliktāka prognoze, kā arī tas ļautu agrīnāk pielāgot ārstēšanas plānu, kas būtu vērsts uz trombocitozes novēršanu.

Darba mērķis:

Raksturot ne-sīkšņu plaušu vēža pacientus ar trombocitozi un izvērtēt šo pacientu demogrāfisko, histopatoloģisko kā arī klīnisko rādītāju korelāciju ar palielinātu trombocītu skaitu.

Darba uzdevumi:

1. Raksturot pētījumā iekļauto pacientu demogrāfiskos rādītājus, asins formelementu un bioķīmisko rādītāju vērtības.
2. Noteikt trombocitozes grupas pacientu sadalījumu pa vecuma, ne-sīkšūnu plaušu vēža tipa, klīnisko stadiju un asins formelementu grupām.
3. Veikt korelācijas analīzi starp paaugstinātu trombocītu skaitu un pacientu eritrocītu un leukocītu skaitu, hemoglobīna un hematokrīta koncentrāciju, audzējā stadiju un histopatoloģisko tipu, pacienta vecumu un dzimumu.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. PLAUŠU VĒZIS

1.1.1. Epidemioloģija

Plaušu vēzis ir pasaulē visbiežāk sastopamā malignitāte, kā arī tas ir atbildīgs par vislielāko ar vēzi saistīto letalitāšu skaitu. Līdz 20 gadsimta sākumam, plaušu vēzis bija samērā reti sastopama malignitāte, bet, tad 20 gadsimta vidū, attīstoties tabakas industrijai incidence un mirstība no plaušu vēža sāka strauji palielināties. (Pepper et al., 1850) Balstoties uz Pasaules Veselības Organizācijas (PVO) Starptautiskās Vēža pētniecības aģentūras (IARC) datiem, 2018. gadā plaušu vēzis gan sievietēm, gan vīriešiem kopsummā, veidoja 11,6% no visām malignitātēm un bija nāves iemesls 18,4% gadījumu, tādā veidā saglabājot jau dekādēm ieilgušo pirmo vietu kā biežāk sastopamā un nāvējošākā malignitāte. Jāsaka gan, ka sieviešu vidū 2018. gadā biežāk sastopamākā malignitāte ar 24,2% bija krūts vēzis, kam sekoja kolorektālais vēzis ar 9,5% un tikai kā trešais bija plaušu vēzis 8,4%. Latvijā 2018. gadā plaušu vēžu gadījumu skaits vīriešiem, ierindojoties otrajā vietā aiz prostatas vēža, ar 22,7% un 14,3% attiecīgi. Savukārt nāves gadījumu skaitu ziņā plaušu vēzis vīriešu vidū ar 21,3% ieņēma pārliecinošu pirmo vietu. Plaušu vēža incidence visbiežāk ir sastopama 50-70 gadu grupā, sasniedzot pīķi 70 gadu vecumā. (spkc.gov.lv; iarc.fr)

1.1.2. Etioloģija

Galvenais nesīkšūnu plaušu vēža riska faktors ir smēķēšana. Smēķētājiem salīdzinājumā ar nesmēķētājiem ir 10 reīzu lielāks risks saslimt ar ne-sīkšūnu plaušu vēzi. Augstāks relatīvais risks saslimt ar plaušu vēzi ir tiem, kas sāk agrākā vecumā smēķēt, kā arī tiem, kas izsmēķē lielāku skaitu cigarešu, bet savukārt, ja pārstāj smēķēt relatīvais risks samazinās uz pusi salīdzinot ar tiem, kas turpina smēķēt.(Pesch et al. 2011) Savukārt Godtfredsen et al. savā pētījumā konstatēja, ka arī smēķētājiem, kuri turpina smēķēt, bet samazina cigarešu skaitu, var samazināt risku saslimt ar plaušu vēzi. Proti, tie kuri smēķē vairāk kā 15 cigaretes dienā, samazinot izsmēķēto cigarešu skaitu

uz vismaz 50%, plaušu vēža risks samazinājās uz 27%. (Godtfredsen et al. 2002) Ir noskaidrots, ka katras 15 izpētītās cigaretes izraisa vienu mutāciju gēnos. Nesmēķējot risku var samazināt līdz minimumam, par to liecina daudzi epidemioloģiskie pētījumi un pakāpeniska ne-sīkšūnu plaušu vēža incidences samazināšanās, populācijās, kurās tiek veiktas smēķēšanas preventīvas kampaņas. Ar darba vidi saistītie kancerogēnie riska faktori, ir tādi kā azbests, arsēns un tā savienojumi, bishlormetilēteris un hlormetilmetilēteris, berilijs un tā savienojumi radons un citas ķīmiskas vielas. Ir novērots, ka risks saslimt ar plaušu vēzi palielinās, ja plaušu vēzis ir atklāts pirmās pakāpes radniekam. Vienā no pētījumiem secināja, ka plaušu vēža attīstībai pastāv saistība ar 6q23-25. (Bailey-Wilson et al. 2004) Vairums pētījumu nozīmīgus datus par konkrētām iedzimtām gēnu predispozīcijām nav guvuši, drīzāk pastāv uzskats, ka ir ģenētisko faktoru kopums, kas ir atbildīgs par plaušu vēzi. (Planchard et al. 2018)

1.1.3. Iedalījums

1.1.3.A. Patomorfoloģija

Plaušu vēzi histoloģiski iedala ne-sīkšūnu plaušu vēzī (NSŠPV) un sīkšūnu plaušu vēzī (SŠPV), kuri attiecīgi satsāda 80%-85% un 10-15% no plaušu audzējiem. Abu šo plaušu vēža histoloģisko tipu patoģenētiskie procesi, iesaistītās šūnas, kā arī ģenētiskās mutācijas ir atšķirīgas. SŠPV bieži ir sastopamas mutācijas MYC, BCL2, c-KIT, p53 un RB gēnos, bet savukārt NSŠPV mutācijas galvenokārt novēro EGFR, KRAS, CD44 un p16 supresorgēnos vai onkogēnos.

NSŠPV ir trīs galvenie histoloģiskie subtipi: adenokarcinoma, plakanšūnu karcinoma un lielo šūnu karcinoma. Ļoti būtiski ir noteikt histoloģisko subtibu, jo no tā ir atkarīga ārstēšanas taktika, prognoze un sagaidāmā dzīvildze.

Adenokarcinoma ir biežākais NSŠPV histoloģiskais subtips un salīdzinoši ar pārējiem NSŠPV subtipiem, adenokarcinoma ir izplatītāka plaušu vēžu slimnieku vidū, kuri nekad nav smēķējuši, kā arī sievietēm. (Pesh et al. 2011) Adenokarcinoma sastāv no malignām šūnām, kuras cēlušās no alveolām, tāpēc šī tipa audzēji parasti atrodas plaušu perifērijā. Adenokarcinomu iedala sekojošos histoloģiskajos subtipos: acinārā, papillārā, mucinozā, nemucinozā, jauktā, augsti di-

ferencētā fetālā adenokarcinoma, mucinozā cistadenokarcinoma, gaišo šūnu adenokarcinoma. Uz doto brīdi ir pierādīts, ka gēni kuros visbiežāk notiek mutācijas plaušu vēža adenokarcinomas gadījumā ir TP53, TPK1, LRP1B audzēja supresor gēni, kā arī HER2/ NEU, epidermālajam augšanas faktora receptora (EGFR) un Kirstena žurku sarkomas (KRAS), ALK, MET onkogēni. EGFR ir saistīts ar adenokarcinomas attīstību to vidū, kuri nekad nav smēķējuši, bet KRAS tabakas smēķētājiem. Adenokarcinoma to vidū, kuri nekad nav smēķējuši, vairāk ir novērota Austrumu un Rietumu Āzijā, biežāk sievietēm nekā vīriešiem, un salīdzinot ar adenokarcinomu smēķētājiem, ir saistīta ar labāku prognozi un dzīvildzi. (Rudin et al. 2009; Kadara et al. 2011)

Vairums KRAS mutācijās notiek glicīna 12 aizvietošana ar citām aminoskābēm, tādām kā valīns, asparāt skābe un glutamāt skābe, kā iznākumā veidojas gēns ar samazinātu GTPāzes aktivitāti un RAF-MEK-ERK kaskādes ceļā izraisītu mitogēno un proliferatīvo aktivitāti. Svarīgi ir pieminēt, ka uz doto momentu nav efektīvu ārstēšanas metožu, kas ir vērstas tieši uz KRAS gēna mutācijām. TP53 gēnā glabājas instrukcija p53 proteīna sintēzei, līdz ar to, izmainītā TP53 dēļ, tiek ražots defektīvs p53, kurš nespēj saistīties ar dezoribonukleīnskābi (DNS) un šūnas ar defektīvo DNS turpina nekontrolēti proliferēt

Vairākas dekādes atpakaļ plakanšūnu karcinoma bija visbiežāk sastopamais NSŠPV subtips, bet samazinoties cigarešu smēķētāju skaitam, kā arī izmainoties cigarešu sastāvam un to filtru struktūrai, plakanšūnu karcinomas biežums laika gaitā ir krities. Atšķirībā no adenokarcinomas, plakanšūnu karcinomas pacienti pārsvarā ir smēķētāji. Faktiski, vairākos kohorta pētījumos ir pierādīts, ka no visiem plakanšūnu plaušu vēža pacientiem 90% ir smēķētāji. (Gandara et al. 2015). Plakanšūnu karcinoma veidojas no šūnām, kas izklāj elpceļus no trahejas līdz bronhiem, tamdēļ šī tipa audzēji atrodas plaušu centrālajā daļā. Plakanšūnu karcinomai ir raksturīgas audzēja šūnas, kurās novēro keratīna produkciju un intracelulārās desmosomas. Imunohistoķīmiskie marķieri p40, p63, CK5, CK/6. Pēc PVO datiem 2004. gadā plakanšūnu karcinoma tiek iedalīta sekojošos subtipos: gaišo šūnu, mazo šūnu, bazilārā un papillārā adenokarcinoma. (who.int) Papillārajai adenokarcinomai ir raksturīga endobronhiāla obstruktīva augšana. Bazoloidā subtipa gadījumā novēro bazālo bronhu cilmes šūnu proliferāciju. Biežākās izmaiņas gēnos ir saistītas ar TP3, CDKN2A, NFE2L2/KEAP1/CUL3, FGFR1, FGFR2, FGFR3 mutācijām. Visvairāk pētītās ir mutācijas, kas skar fibroblastu augšanas faktoru receptoru grupu, it īpaši FGFR1 amplifikāciju, jo tā ir sastopama 10-15% plakanšūnu karcinomu gadījumos. Plakanšūnas karcinomas gadījumā novēro arī izmaiņas vienā vai vairākos gēnos, kuri ir iesaistīti

PI3K/AKT signalizācijā, kā arī izmaiņas tādos gēnos kā HLA-A, HLA-B, HLA-C, B2M, MICA, MICB, ULBP1 un ULBP2, kuri ir atbildīgi par šūnu imunitāti un šūnu mediēto imūno atbildi. (Nature 2012; Perez-Moreno et al.)

Balstoties uz PVO 2004. gada definīciju, lielšūnu karcinoma ir zemu diferencēts vai nediferencēts plaušu audzējs, kura morfoloģiskās īpašības neatbilst plakanšūnas karcinomai, neuroendokrīnajai karcinomai, sīkšūnu plaušu vēzim vai adenokarcinomai. (who.int; Travis et al. 2004) Par tik cik lielšūnu karcinoma var būt gan morfoloģiski, gan imunohistoķīmiski nediferencēta, tad kā jau minēts lielšūnu karcinomas diagnoze tiek uzstādīta uz izslēgšanas metodes pamata. Tādēļ, ja biopsijas audu paraugs neuzrāda morfoloģiskas adenokarcinomas vai plakanšūnas karcinomas pazīmes, ir ieteicams veikt imunohistoķīmisko šūnu analīzi, lai apstiprinātu vai izslēgtu abus iepriekš minētos NSSPV subtīpus un tikai, tad pēc abu subtīpu negatīviem imunohistoķīmijas rezultātiem vajadzētu uzstādīt kā histopatoloģisko diagnozi lielšūnu karcinomu. Histoloģiskie lielšūnu karcinomas subtīpi ir lielšūnu neuroendokrīnā karcinoma, kombinētā neuroendokrīnā karcinoma, bazaloīdā karcinoma, limfoepiteliomai līdzīgā karcinoma, gaišo šūnu karcinoma un lielo šūnu karcinoma ar rabdoīdo fenotipu. Pārsvārā visi subtīpi manifestējas plaušu perifērijā, izņēmums ir bazalīdā karcinoma, kas var veidot masu plaušu centrālajā daļā. Lielšūnu neuroendokrīnajai karcinomai histoloģiski ir raksturīga neuroendokrīnās arhitektūras pazīmes un imunohistoķīmiski tiek novērota neuroendokrīna diferenciācija, savukārt gaišo šūnu karcinomai ir raksturīgas lielas šūnas ar tukšu citoplazmu. Prognoze un dzīvildze, kā arī ārstēšana ir līdzīga kā pie adenokarcinomas. (Chan et al. 1995; Hwang et al. 2014)

1.1.3.B. TNM klasifikācija

Pēc jaunākās plaušu vēža TNM klasifikācijas UICC TNM 8, kas tika publicēta 2016.gadā, plaušu vēzi klasificē:

T- Primārs audzējs izmērs un tā invāzija blakus esošos audos

Tx - Primāru audzēju nevar izvērtēt, vai ir konstatētas audzēja šūnas krēpās vai bronhu skalojumā, bet audzējs nav novērojams ar vizuālas diagnostikas metodēm.

T0 - Datu par primāru audzēju nav

Tis- Karcinoma in situ

T1 - Audzēja izmērs nepārsniedz 3cm

T1a - Audzēja izmērs nepārsniedz 1cm

T1b - Audzējs izmērs ir 1 - 2cm

T1c - Audzēja izmērs ir 2 - 3cm

T2 - Audzējam piemīt kāda no zemāk minētajām īpašībām:

- Audzējs ir 3-7cm;
vai
- audzējs ir ieaudzis 2cm distāli no karīnas;
vai
- ir iesaistīts galvenais bronhs;
vai
- audzējs ir ieaudzis viscerālajā pleirā;
vai
- audzēja izraisīta atelektāze vai obstruktīvs pneimonīts, kas plešas plaušu hilus virzienā, bet neapņēmu visu plaušu;

T2a - Audzēja izmērs ir 3 - 4cm,

T2b - Audzēja izmērs ir 4 - 7cm

T3 - Audzēja izmērs ir 5 - 7cm, vai ir kāda no zemāk minētajām īpašībām:

- Audzējs ir tiešā ceļā ieaudzis diafragmā, krūškurvja sienu, nervus phrenicus, parietālajā perikardijā un mediastinālajā pleirā
- Audzējs galvenajā bronhā atrodas 2cm no karīnas;
- Audzējs ir saistīts ar atelektāzi vai obstruktīvu pneimonītu, kas aptver visu plaušu;

T4 - audzējs virs 7cm, un kas:

- ir tieši ieaudzis trahejā, lielajos asinsvados (aortā, vena cava superior vai inferior, plaušu artērijā vai plaušu vēnā), barības vadā, sirdī, nervus recurrens laryngei, mugurkaulāja skriemeļos, karīnā
- ir nošķirti audzēja mezgli citā tās pašas plaušas daivā.

N - Reģionālo limfmezglu iesaiste

Nx - reģionālie limfmezgli nav izvērtējami.

N0- reģionālajos limfmezglos metastāžu nav.

N1- skarti lokālie peribronhiālie un/vai ipsilaterāli hilārie limfmezgli, un/vai tās pašas puses hilārie limfmezgli un intrapulmonāli audzēja mezgli, kas veidojušies audzēja tiešas izplatības ceļā.

N2- metastāzes ipsilaterālajos videnes un/vai subkarinālos limfmezglos

N3- kontralaterālas metastāzes videnes, plaušu sakņu, tās pašas vai otras puses skalēnajos vai supraklavikulārajos limfmezglos.

M - Metastāzes

Mx - Distālās metastāzes nav izvērtējamas.

M0 - Distālo metastāžu nav.

M1a- Kontralaterālā plaušu daivā atsevišķi audzēja mezgli, audzējs ar mezgliem pleirā vai perikardā, vai ir ļaundabīgs pleiras, vai perikarda izsvīdums,

M1b - Viena ekstrapulmonāla metastāze.

M1c - Multiplas ekstrapulmonālas metastāzes (Detterbeck FC et al, 2016)

Tabula 1: TNM stadiju sadalījums (8. TNM izdevums)

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

1.1.4. Diagnostika

Ne-sīkšūnu plaušu vēža diagnozes noteikšanai ir nepieciešams veikt biopsiju un audzēja audu histoloģisko analīzi, kā arī pacientiem ar disementētu slimību veic imunohistoķīmisko krāsošanu, lai noteiktu audzēju šūnās esošo gēnu mutāciju. Par tik cik plaušu vēzim ir raksturīgi, tas, ka simptomi parādās vēlu slimības gaitā, tad bieži pacientam vēzis tiek atklāts kā nejauša atradne, vai kā lielākajai daļai pacientu, diagnozes uzstādīšanas brīdī, audzējs ir jau progresējis līdz III vai IV stadijai. Piemēram, pētot 2293 ne-sīkšūnu plaušu vēža slimnieku datus, konstatēja, ka lielākajai daļai pacientu diagnozes uzstādīšanas brīdī bija IV stadija. [Kocher]. Raksturīgākie klīniskie simptomi ir klepus, dispnoe, hemoptosis, sāpes krūtīs. Klepu novēro 50-75% plaušu vēža slimnieku, it īpaši pie plakanšūnu karcinomas, jo šajā gadījumā ir iesaistīti centrālie elpceļi. (Kocher et al. 2015) Ja ir aizdomas par I-III stadijas centrāli plaušās esošiem audzējiem, tad ir ieteicams veikt bronhoskopiju biopsijas materiāla iegūšanai, nodrošinot diagnozes uzstādīšanu 65-

88% gadījumu. Kombinējot tiešo bronhoskopisko elpceļu vizualizāciju ar smalkās adatas aspirāciju endobronhiālās ultraskaņas kontrolē diagnostika ir veiksmīga 75-85%. Vairākos pētījumos ir pierādīts, ka šādā veidā iegūtie audzēja paraugi ir derīgi arī molekulārai testēšanai. Plaušu perifēro audzēju diagnostikā izmanto transtorakālo perkutāno tievās adatas aspirācijas metodi un/ vai core biopsiju kompjūter tomogrāfijas pavadībā. Tievās adatas biopsija ir saistīta ar 88% diagnozes precizitāti, 90% jutīgumu un viltus negatīvu rezultātu 22% gadījumu. Jāmin, ka veicot transtorakālās adatas biopsijas procedūru 17-50% pastāv pneimotoraksa risks. Ja ir pleiras izsvīdums, torakocentēzi pielieto kā diagnostiskai tā arī paliatīvai aprūpei. Ja iegūtā šķidruma citoloģiskā atradne ir negatīva, tad ir jāveic pleiras biopsija vai ķirurģiska torakoskopija. (Postmus et al. 2017)

Ja ar iepriekšminētajām metodēm nav iespējams veikt diagnostiku, tad tiek pielietotas invazīvākas ķirurģiskas diagnostikas metodes, tādās kā mediastinoskopija, mediastinotomija, video asistēta torakoskopiska operācija. Plaušu vēža histoloģiskajam subtipam ir būtiska loma terapijas plāna izstrādē, tāpēc patohistoloģiskajam aprakstam ir jābūt cik vien iespējams precīzam un detalizētam. Plauša vēža histoloģisko diagnozi nosaka balstoties uz 2015. gada PVO plaušu vēža klasifikāciju. Imunohistoķīmija ir ieguvusi nozīmīgu lomu primārajā diagnostikā kā arī prognozējošo biomarkieru izvērtēšanā. Īpaši svarīga šī diagnostiskā tehnika ir gadījumos, kad morfoloģiski nevar noteikt NSŠPV subtipu. Piemēram pozitīvs tiroīda transkripcijas faktors 1 ir asociēts ar iespējamo adenokarcinomu, bet pozitīvs p40 ar plakanšūnu karcinomu. ICH metode palīdz samazināt neprecizētu NSŠPV skaitu <10%. Pēc morfoloģiskās analīzes veic terapijas prognozējošo biomarkieru testēšanu, lai varētu izvērtēt audzēja subtipa specifisku ārstēšanas iespējamību. Šajā metodē biomarkieri saistās ar onkoģenētiskām mutācijām tādām kā EGFR, BRAF, pārkārtotiem ALK, ROS1 gēniem vai ekspresētiem PD-L1 proteīniem. (Dietel et al. 2015)

1.1.5. Metastāzes

Kā jau iepriekš minēts plaušu vēzis vizbiežāk tiek atklāts IV stadijā, kad jau ir notikusi limfogēna vai hematogēna audzēja disementācija pa organismu.

Bižakie orgāni, kur plaušu vēzis metastazējas ir aknas, kaulaudi, virsnieres, smadzenes.

(Tamur et al. 2014) Ir novērots, ka adenokarcinomām ar EGFR mutāciju un EML4ALK1 gēna pārkārtojumu ir liela tendence metastazēties smadzenēs, savukārt plakanšūnu karcinomai ir tendence ieaugt krūškurvja sienā un metastazēties kaulaudos. (Popper et al. 2016)

1.1.6 Ārstēšana

Terapijas izvēle ir galvenokārt atkarīga no vēža stadijas, NSŠPV histoloģiskā tipa, kā arī no pacienta vispārēja stāvokļa un plaušu funkcionālā stāvokļa. Gadījumos, kad krēpu citoloģijā ir atrastas vēža šūnas, bet ar bronhoskopiju vai vizuālo diagnostiku nekas nav konstatēts, pacients tiek novērots un ieteicams ik pēc pāris mēnešiem veikt atkārtotu bronhoskopiju vai citus diagnostiskos testus.

Pacientiem ar I, II, IIIA NSŠPV veic ķirurģisku ārstēšanu, jeb audzēja izgriešanu. Operācijas veids ir atkarīgs no audzēja lieluma, lokalizācijas un ieaugšanu blakus esošajos audos, organos. Parasti šajās stadijās tiek veikta ķīļveida rezekcija, bet sarežģītākos gadījumos veic lobektomiju vai pneimonektomiju. Lai samazinātu audzēja recidīva risku un pagarinātu dzīvildzi, daļai pacientu pēc audzēja rezekcijas nozīmē adjuvantu terapiju, tādu kā ķīmijterapiju vai staru terapiju. Šie pacienti, pārsvarā ir IIA, IIB, vai IIIA stadijas NSŠPV pacienti. Par tik cik IIIB stadijā audzējs ir izplatījies uz limfmezgliem un var būt ieaudzis blakus orgānos, tad šīs stadijas audzēju pilnīga izgriešana, bieži vien ir neiespējama un atkarībā no pacienta vispārējā stāvokļa, veic ķīmijterapiju kombinācijā ar staru terapiju, vai tikai staru terapiju. Staru terapijā augstas enerģijas stari bojā vēža šūnu DNS, tādā veidā iznīcinot tās. Īpaši noderīga staru terapija ir gadījumos, kad audzēju nav iespējams ķirurģiski izgriezt vai arī paliatīvās terapijas aprūpē, lai uzlabotu to pacientu dzīves kvalitāti, kuriem ķirurģiskā ārstēšana un ķīmijterapija nav devušas gaidītos rezultātus. (cancer.org)

Apmēram 40% no NSCLC pacientiem tiek diagnosticēti, kad vēzis ir jau progresējis līdz IV stadijai, tapēc šiem pacientiem tiek uzsākta agresīva ārstēšana ar citotoksiskās ķīmijterapijas platīna bāzes medikamentiem un veic audzēja ģenētisko testēšanu mērķterapijas uzsākšanai. Mērķterapija ir vērsta uz vēža tipam specifiskajiem gēniem vai proteīniem. Audzējiem ar mutāciju ALK gēnā pielieto ALK inhibitorus tādus kā crizotinibu, ceritinibu vai alectinibu. Situācijā, kad ir EGFR gēna mutācija kā primāra terapija ir anti-EGFR preparāti: gefitinibs, afatinibs, erlotinibs

vai decompitini. Savukārt ar ROS1 gēna mutāciju iesaka lietot ALK inhibitoru crizotinibu, bet pacientiem ar BRAF mutāciju, dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu. Pacientiem ar PD-L1 proteīnu bagātām šūnām, kā pirmās rindas terapeitiskos līdzekļus var izmantot imunoterapijas medikamentus, piemēram pembrolizumabu. (Scagliotti et al. 2011; Miller et al. 2008)

Lai izvērtētu terapeitisko efektu, pēc 2-3 ķīmijterapijas vai imunoterapijas cikliem, kā arī pēc katrām 6-9 nedēļām audzēja specifisko terapiju gadījumā, ir jāveic atkārtota radioloģiska diagnostika. Audzēju izmēri tiek izvērtēti balstoties uz *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*. (cancer.org)

1.2. Trombocitoze

1.2.1. Trombocītu funkcijas

Trombocīti ir vismazākie asins formelementi. Tie veidojas no megakariocītu citoplazmas, kā rezultātā tiem nav kodola. Viens megakariocīts var saražot līdz pat 4000 trombocītu, kuri atrodas asins cirkulācijā ap 5-7 dienām un ieņem primāro lomu kā hemostāzes regulācijā, tā arī trombozes veidošanās procesā. Notiekot asinsvada sieniņas integritātes zudumam, asins cirkulācijā esošie trombocīti tiek aktivēti, notiek to adhēzija pie atkailinātā ekstracelulārā matricas kologēna komponenta un trombocītu korķa veidošanās, kas galu galā noved pie tromba veidošanās un nostiprināšanās. Bez tam trombocīti piedalās arī iedzimtās imunitātes procesos, kā arī audzēja augšanas un metastazēšanās regulācijā. Trombocītu citoplazmā glabājas trīs tipu granulas. Katrā no blīvajām granulām ir sapakotas vairāk kā 200 sīku molekulu, tādu kā kalcija, ATP, ADP, 5-HT, un epinefrīna. Otrā tipa granulas, sauktas par alfa granulām satur lielus proteīnus, piemēra P-selektīnu, adhēzijas molekulas, tādas kā von Willenbranda faktoru, firbrinogēnu, fibronektīnu, vitronektīnu un trombospondīnu. Alfa granulās glabājas arī augšanas, iekaisuma un aneogēneses faktori, tādi kā interleukin-8, *platelet-derived growth factor*, *transforming growth factor-β* un *vascular endothelial growth factor*, kas ir kritiski nepieciešami iekaisuma procesā un audzēja ģenēzē. Trešā tipa granulas ir lizosomas. Tajās notiek citosola nevajadzīgo komponentu fagocitoze. (Holinstat 2017; Heijnen et al. 2015)

1.2.2. Trombocitopoēze

Veseliem cilvēkiem trombocītu skaits variē no 150,000 līdz 450,000/microL. Pastāv savtarpēja inversa attiecība starp normālu trombocītu skaitu un normālu vidējo trombocītu tilpumu (MPV), tādā veidā nodrošinot aptuveni konstanta lieluma cirkulējošo trombocītu masu. Apmēram viena trešā daļa no trombocītu kopējās masas atrodas liesā, līdz ar ko palielinoties liesai, proporcionāli tās izmēriem, samazinās trombocītu skaits perifērajās asinīs, bet kopējā trombocītu masa ķermenī paliek normas robežās. Ir novērots, ka arī izmainoties asinīs cirkulējošo trombocītu skaitam, notiek izmaiņas megakariocītu skaitā, to izmēros un ploīdijā. Piemēram, veicot trombocītu transfūziju un izraisot trombocitozi megakariocīti sarkanajās kaulu smadzenēs samazinās, savukārt injicējot antivielas pret trombocītiem, tādā veidā izraisot trombocitopēniju, novēro megakariocītu skaita palielināšanos.

Megakariocītu attīstība no multipotentajām hemopoētiskajām cilmes šūnām un trombocītu biogēnēze notiek sarkanajās kaulu smadzenēs, kā arī pēc dažu autoru pētījumu rezultātiem, iespējams arī plaušās. (Lefrançais et al. 2017; Patel et al. 2005) Šajā procesā ir iesaistīti dažādi glikoproteīnu dabas citokīni, jeb hemopoētiskie augšanas faktori. Pārliecība par šādu molekulu esību guva 1961. gadā, kad veicot eksperimentu ar žurkām, konstatēja, ka injicējot trombocitopēniskas žurkas serumu, žurkai ar normālu trombocītu skaitu, pieauga cirkulējošo trombocītu skaits recipienta žurkā. (Odell et al. 1961)

Uzskata, ka vadošo lomu trombocitopoēzē ieņem trombopoētīns (TPO). TPO saistās ar proto onkogēna c-Mpl receptoru. C-Mpl ekspresē multipotentās hematopoētiskās cilmes šūnas (CD34⁺CD38⁻) kā arī megakariocītu līnijas šūnas, it īpaši poliploīdie megakariocīti. Bet jāsaprot, ka pētnieki pagaidām nav nonākuši pie vienota viedokļa par to, kuru trombocitopoēzes etapu TPO ietekmē un kāda ir tā sinerģija ar citiem trombocitopoēzes citokīniem. Ir pētījumi, kuru autori secina, ka TPO kontrolē megakariocītu nobriešanu un to fragmentāciju trombocītos, citi savukārt sliecas domāt, ka TPO ietekmē visus trombocitopoēzes etapus. (Turner et al. 1996)

Par to, ka pastāv arī citi trombocitopoēzi kontrolējoši citokīni un, ka arī bez TPO var notikt trombocitopoēze liecina eksperimenti, kuros pelēm ar c-mpl receptoru deficītu, novēroja pietiekošu daudzumu trombocītu, kas nodrošināja normālu hemostāzi. Uzskata, ka šie citokīni ir tādi kā

interleikīni IL-11, IL-6, IL-3, *leukemia inhibiting factor* (LIF), *cytokine stem cell factor*, *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), TPO, FLT ligands. (Burgery et al. 2012)

Ir pierādīts, ka pie dažādiem audzējiem, plaušu vēzi ieskaitot, ir vērā ņemami paaugstināta IL-6 koncentrācija un, ka IL-6 koncentrācija ir saistīta ar trombocītu skaitu. (Takeuchi et al. 1996) Vēl jo vairāk, kā Ferninando de Vita noskaidroja, NSCLC pacientiem ar metastāzēm, IL-6 koncentrācija, bija vērā ņemami augstāka nekā NSCLC pacientiem ar lokālu audzēju. (Vita et al. 1998) Savukārt Kaser rezultāti ar C57BL/10 pelēm, parādīja, ka IL-6 inducē trombocitopoēzi izraisot aknu parenhīmu šūnās (HepG2 šūnās) pastiprinātu TPO mRNS transkripciju un izrietoši paaugstinātu TPO sintēzi. (Kaser et al. 2001)

1.2.3. Trombocitozes raksturojums

Trombocitoze tiek definēta kā trombocītu skaits virs $>450,000/\text{ml}$ perifērajās asinīs. Atkarībā no etioloģiskā faktora, to klasificē kā primāru vai sekundāru trombocitozi. Primārās, jeb esenciālās trombocitozes gadījumā, patoģenēze ir saistīta ar klonālu megakariocītu ekspansiju, kas savā būtībā ir kāda no hroniskajām mieloproliferatīvajām slimībām, tādām kā hroniska mielogēnā leukēmija, policitēmija vera, esenciālā trombocitēmija vai primārā mielofibroze. Sekundārā, jeb reaktīvā trombocitoze sastāda 85% no visām trombocitozēm. Tās pamatā ir kāda cita pataloģija, līdz ar ko patofizioloģiskais mehānisms ir atkarīgs no etioloģiskā faktora, bet pamatā, dažādu stimulu ietekmē notiek citokīnu pārprodukcija un izrietoši, šo pārproducēto citokīnu veicinoša ietekme uz trombocitopoēzi. Stāvokļi pie kuriem var attīstīties reaktīvā trombocitoze ir anēmija vai asins zudums, malignitāte, reimatoloģiskas patoloģijas, funkcionāla asplēnija, vai post-splenektomijas, dažādas infekcijas gan bakteriālas, gan vīrusa, gan sēņu. (Rose et al. 2012)

1.2.4. Trombocitoze un malignitāte

Trombocitoze, kā arī paaugstināta trombocītu aktivitāte ir bieži novērotas pie dažādiem maligniem audzējiem. Pēdējās desmitgadēs, pētnieki savos pētījumos ir guvuši pierādījumus tam,

ka trombocīti veicina vēžu šūnu augšanu, nodrošina ar audzēju saistīto angiogēni un hematogēno metastazēšanos. Starp trombocītiem un audzēju šūnām veidojas tāda kā abpusēja sadarbība, gan tiešā kontakta ceļā, gan ar bioaktīvu proteīnu starpniecību. Iespējams, ka tieši tapēc pacientiem, kuriem ļaundabīga audzēja diagnozes uzstādīšanas brīdī ir trombocitoze, ir vērā ņemami samazināta dzīvildze. (Lin et al. 2014) Aktivētie trombocīti sadarbojas ar vēža šūnām audzēja mikrovidē, kur tie veicina vēžu šūnu augšanu, kā arī nodrošina to izdzīvošanu. Savukārt audzējam sasniedzot 2mm izmēru, būtiski palielinās tā vajadzības pēc barības vielām, skābekļa kā arī metabolītu aizvākšanas, proti ir nepieciešama papildus asins cirkulācija tā mikrovidē. (Folkman, 1971; Ma et al. 2005; Italiano et al. 2008) Kā jau iepriekš minēts, trombocīti satur dažādas angiogēni veicinošas un kavējošas molekulas, kuras tiek atbrīvotas asins cirkulācijā noteikta stimula ietekmē. (Italiano et al., 2008; Bambace and Holmes, 2011). Ir pierādīts, ka audzēji izdala ADP, kas aktivē trombocītus un tālāk veicina VEGF sintēzi no alfa granulām izraisot angiogēni. (Maet al., 2005) Arī Verheul savā pētījumā apstiprināja hipotēzi, ka trombocīti ir asociēti ar audzējā notiekošo angiogēni. Proti, mīksto audu sarkomas paraugos konstatēja blīvu vaskularizāciju ar intensīvu VEGF ekspresiju un aktivētus trombocītus, bet šķidruma aspirātā no šiem pašiem audzējiem- VEGF. (Verheul et al. 2000)

2. MATERIĀLI UN METODEDES

Retrospektīvi tika izanalizētas 96 ne-sīkšūnu plaušu vēža Paula Stradiņa Klīniskās Universitātes Onkoloģijas Klīnikas pacientu slimību vēstures. Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuru pirmreizējā ne-sīkšūnu plaušu vēža diagnoze tikusi apstiprināta ar biopsiju 2017. gadā, kuriem tika noteikts vēža histoloģiskais tips un subtips, kā arī tie kuriem bija pieejami asins analīžu rezultāti biopsijas veikšanas laikā. Apkopoti un analizēti tika sekojoši dati: dzimums, vecums, ne-sīkšūnu plaušu vēža histopatoloģiskais tips (adenokarcinoma vai plakanšūnu karcinoma), stadija, trombocītu, leikocītu, eritrocītu skaits, hematokrīta un hemoglobīna koncentrācija. Asins formelementu referentās vērtības: eritrocītu skaits sievietēm 3,7-5,4 $10 \times 9/l$ un vīriešiem 4,0-6,1 $10 \times 9/l$, leikocīti 4,0-9,8 $10 \times 9/l$, trombocīti 150-410 $10 \times 9/l$, hemoglobīns sievietēm 118-161 g/l un vīriešiem 126-175 g/l, hematokrīts sievietēm 35-47% un vīriešiem 40-51%.

Dati tika ievadīti kodētā veidā "Microsoft Office Excel 2016" datorprogrammā un tika analizēti izmantojot Statistical Package for Social Scientists 19.vērsijas datorprogrammu. Apstrādājot datus tika pielietoti Spīrmana korelācijas, Pīrsona punktuārā biserālā analīze, Pīrsona Hī-kvadrāta un Mann-Whitney U testi. Par statistiski nozīmīgu vērtību tika atzīts $p < 0.05$.

Pētījums tika izstrādāts laika posmā no 2018.gada novembra līdz 2019. gada aprīlim. Atļauja veikt pētījumu tika saņemta no Paula Stradiņa Klīniskās Universitātes Slimnīcas ētikas komisijas un no Latvijas Universitātes Kardioloģijas un Reģeneratīvās Medicīnas Institūta ētikas komisijas.

Rezultāti

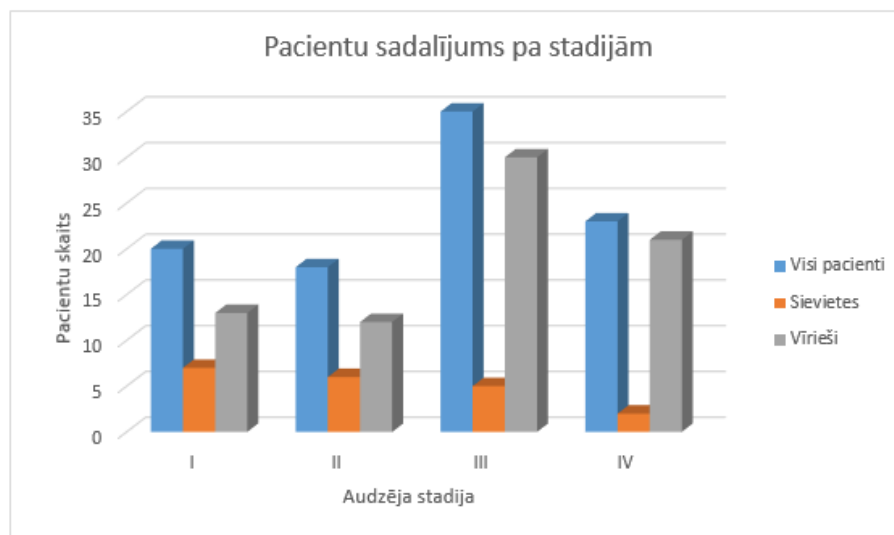
No 96 Paula Stradiņa Klīniskās Universitātes Onkoloģijas Klīnikas pētījumā iekļautajiem pacientiem 20 (20,8%) bija sievietes un 76 (79,2%) vīrieši vecumā no 33 līdz 88 gadiem. Vidējais vecums sievietēm pirmreizējas ne-sīkšūnu plaušu vēža diagnozes noteikšanas brīdī bija $69,3 \pm 9,27$ gadi, bet vīriešiem savukārt $66,68 \pm 8,71$ gadi.

60,5% pacienti plaušu vēža diagnozes noteikšanas brīdī bija III vai IV stadijā ($p=0,33$), kur attiecīgi 35 (36,5%) pacienti bija III stadijā, bet 23 (24,0%) pacienti IV stadijā. (skat. 1. un 2. tabulu) I stadijā slimību atklāja 20 (20,8%) pacientiem, bet II stadijā 18 (18,8%) pacientiem. No I stadijas pacientiem septiņas (35,0%) bija sievietes, bet 13 (65,0%) vīrieši. No II stadija pacientiem sešas (33,3%) sievietes un 12 (66,7%) vīrieši. III stadijā bija piecas (14,3%) sievietes un 30 (85,7%) vīrieši, savukārt IV stadijā bija tikai divas (8,7%) sievietes un 21 (91,3%) vīrietis. (skat. 1. att. un 1. tabulu) Statistiski būtiska saistība pastāv starp audzēja stadiju un dzimumu ($p<0,05$).

1. tabula

Stadiju sadalījums pa dzimumiem un audzēja histoloģiskajiem tipiem

	I stadija	II stadija	III stadija	IV stadija
Sievietes	7 (35,0%)	6 (33,3%)	5 (14,3%)	2 (8,7%)
Vīrieši	13 (65,0%)	12 (66,7%)	30 (85,7%)	21 (91,3%)



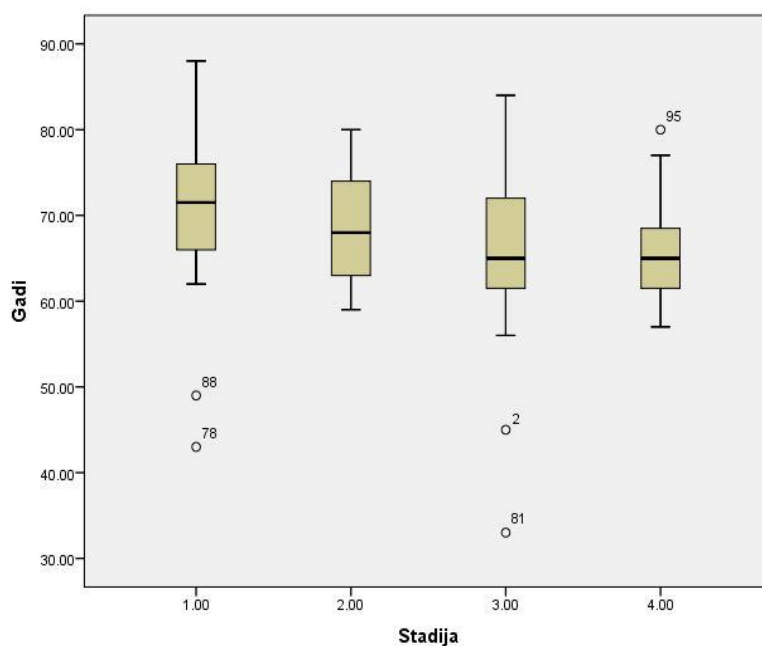
1.att. Dzimumu sadalījums pa klīniskajām stadijām

Vidējais pacientu vecums I, II, III, IV stadijā bija $70,4 \pm 10,96$, $68,72 \pm 6,23$, $65,62 \pm 9,78$ un $65,73 \pm 6,23$ gadi attiecīgi. (skat. 2. att.) Vecuma grupā zem 65 gadiem bija 10 pacienti ar I-II stadijas un 28 pacienti ar III-IV stadiju, savukārt vecuma grupā virs 65 gadiem bija 27 pacienti ar I-II stadiju un 31 pacienti ar III-IV stadiju ($p < 0,05$). (skat. 2. tabulu)

1. tabula

Klīnisko stadiju saistība ar dzimumu un vecumu

	I-II stadija	III-IV stadija	P vērtība
Dzimums: sievietes	13	7	P<0,05
vīrieši	25	51	
Vecums, gados : <65	10	28	P<0,05
>65	27	31	



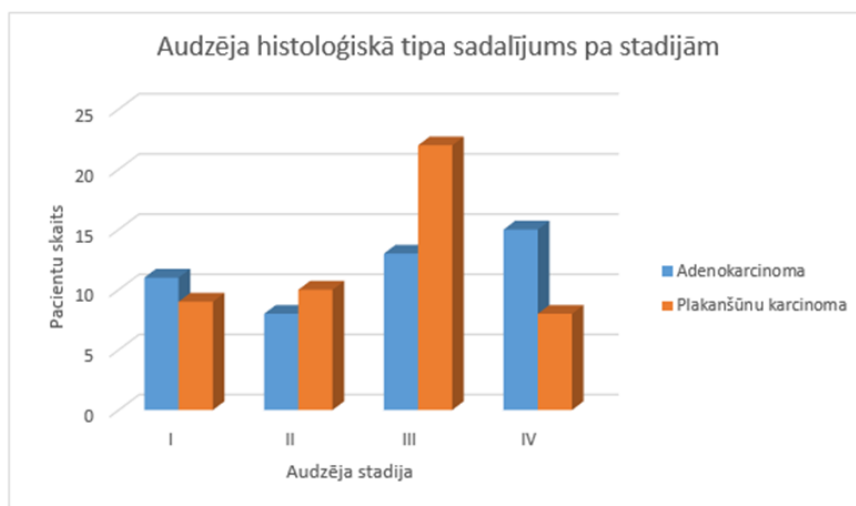
2. att. Vidējā vecuma sadalījums pa klīniskajām stadijām

Plakanšūnu karcinomas diagnozi noteica 49 pacientam (51,0%), bet adenokarcinomas 47 pacientam (49,0%). Vidējais vecums adenokarcinomas pacientiem bija $68,81 \pm 7,33$ gadi, bet plakanšūnu karcinomas pacientiem $72,33 \pm 13,39$ gadi. (skat. 3. tabulu)

Plakanšūnu karcinoma I, II, III un IV stadijā bija deviņiem (45,0%), 10 (55,6%), 22 (62,9%) un astoņiem (34,8%) attiecīgi un adenokarcinoma 11 (55,0%), 8(44,4%), 13 (37,1%), 15 (65,2%) attiecīgi ($p=0,86$). (skat. 3. att. un 3. tabulu)

Audzēja histoloģiskā tipa sadalījums pa stadijām un vidējie vecumi

	Adenokarcinoma N=47	Plakanšūnu karcinoma N=49
Stadija: I	11 (55,0%)	9 (45,0%)
II	8 (44,4%)	10 (55,6%)
III	13 (37,1%)	22 (62,9%)
IV	15 (62,2%)	8 (34,8%)
Vidējais vecums, gadi	68,81 ± 7,33	72,33 ± 13,39

**3. att. Audzēja histoloģiskā tipa sadalījums pa stadijām**

Adenokarcinoma bija 13 sievietēm un 34 vīriešiem, savukārt plakanšūnu karcinoma septiņām sievietēm un 42 vīriešiem ($p=0,06$). (skat. 4. tabulu)

Vecuma grupā zem 65 gadiem bija 23 adenokarcinomas un 14 plakanšūnu karcinomas pacienti, savukārt vecuma grupā virs 65 gadiem bija 24 adenokarcinomas un 35 plakanšūnu karcinomas pacienti ($p<0,05$). (skat. 4. tabulu)

I-II stadijas audzējs bija 19 adenokarcinomas un 19 plakanšūnu karcinomas pacientiem, bet III-IV stadijas audzējs bija 28 adenokarcinomas un 30 plakanšūnu karcinomas pacientiem ($p=0,86$). (skat.4. tabulu)

Saistība starp audzēja histoloģisko tipu un demogrāfiskiem, klīniskiem rādītājiem

		Adenokarcinoma, N= 47	Plakanšūnu karcinoma, N=49	P vērtība
Dzimums:	sievietes	13	7	P=0,06
	vīrieši	34	42	
Vecums:	<65	23	14	P<0,05
	>65	24	35	
Stadija:	I-II	19	19	P=0,86
	III-IV	28	30	

Trombocītu skaits $<150 \cdot 10^9/L$ bija astoņiem (8,3%) pacientiem, no kuriem četras (50,0%) bija sievietes un četri (50,0%) vīrieši. Trombocītu skaits $150-410 \cdot 10^9/L$ bija 67 (69,8%) pacientiem, no kuriem 13 (65,0%) bija sievietes un 54 (71,1%) vīrieši. Trombocītu skaits $>410 \cdot 10^9/L$ tika konstatēti 21 (21,9%) pacientiem, no kuriem trīs (14,3%) bija sievietes un 18 (85,7%) vīrieši ($p=0,59$). (skat. 5. un 7. tabulu)

Trijiem pacientiem (37,5%) no pacientiem, kuriem trombocītu skaits bija zem normas robežas, bija I stadijas audzējs, diviem (25,0%) II stadijas audzējs un trijiem (37,5%) III stadijas audzējs, bet nevienam pacientam nebija IV stadijas audzējs. Pacientiem, kuriem trombocīti bija normas robežēs slimības sadalījums pa stadijām bija sekojošs: I stadija 16 (23,9%), II stadija 11 (16,4%), III stadija 25 (37,3%), IV stadija 15 (22,4%). Savukārt trombocitozes grupas pacientu sadalījums pa stadijām bija: I stadija viens (4,8%), II stadija pieci (23,85%), III stadija septiņi (33,3%), IV stadija astoņi (38,1%) pacienti ($p=0,33$). (skat.5. un 6. tabulu)

Pacientu grupā ar pazeminātu trombocītu skaitu plakanšūnu karcinoma bija četriem (50,0%) un adenokarcinoma četriem (50,0%) pacientiem. Pacientu grupā ar trombocītu skaitu normas robežās plakanšūnu karcinoma bija 33 (49,3%), adenokarcinoma 34 (50,7%) pacientiem. No trombocitozes grupas pacientiem plakanšūnu karcinoma bija 12 (57,1%), bet adenokarcinoma deviņiem (42,9%) pacientiem ($p=0,52$). (skat. 5. un 6. tabulu)

Dzimuma, audzēja histoloģiskā tipa un klīnisko stadiju sadalījums pa trombocītu skaita grupām

	Trombocītu skaits		
	<150 10x9/L N=8 (8,3%)	150-410 10x9/L N=67 (69,8%)	410< 10x9/L N=21 (21,9%)
Dzimums: sievietes	4 (20,0%)	13 (65,0%)	3 (15,0%)
vīrieši	4 (5,3%)	54 (71,1%)	18 (23,7%)
Histoloģiskais tips : Adenokarcinoma	4 (50,0%)	34 (50,7%)	12 (57,1%)
Plakanšūnu karcinoma	4 (50,0%)	33 (49,3%)	9 (42,9%)
Stadija: I	3 (37,5%)	16 (23,9%)	1 (4,8%)
II	2 (25,0%)	11 (16,4%)	5 (23,85%)
III	3 (37,5%)	25 (37,3%)	7 (33,3%)
IV	0	15 (22,4%)	8 (38,1%)

6. tabula

Trombocītu skaita saistība ar dzimumu, vecumu, klīnisko audzēja stadiju un audzēja histoloģisko tipu

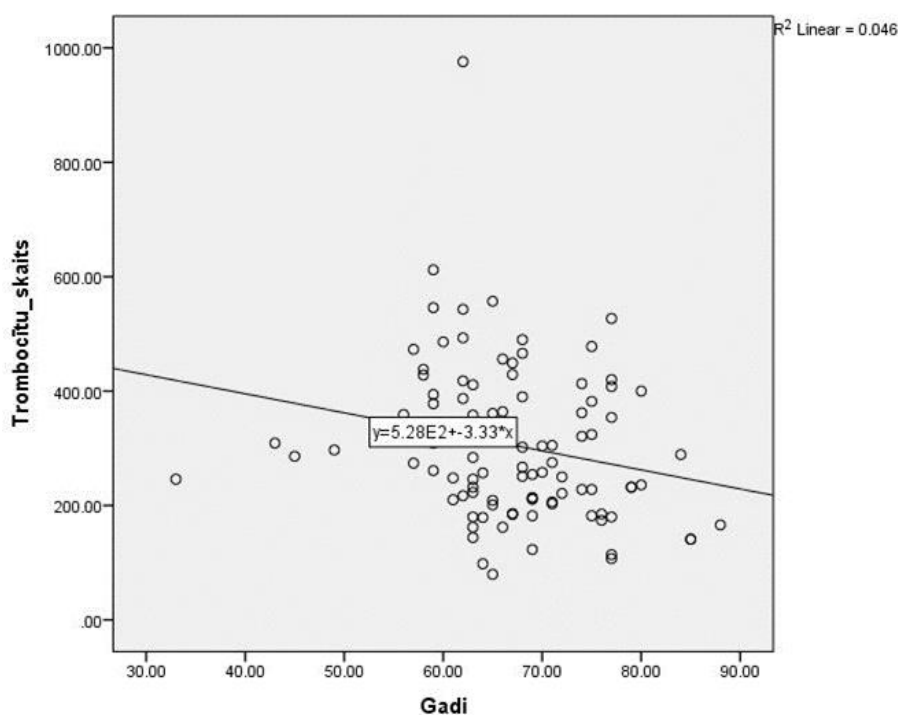
	Trombocītu skaits		P vērtība
	150-410 10x9/L	410< 10x9/L	
Dzimums: sievietes, N=16	13	3	P=0,59
vīrieši, N=72	54	18	
Vecums: <65 N=35	24	11	P=0,17
>65 N=53	43	10	
Histoloģiskais tips: Adenokarcinoma N=43	34	9	P=0,52
Plakanšūnu karcinoma N=45	33	12	
Stadija: I-II N=33	27	6	P=0,33
III-IV N=55	40	15	

Vidējais vecums sievietēm ar pazeminātu trombocītu skaitu bija $77,5 \pm 10,37$ gadi un vīriešiem $68,75 \pm 5,90$ gadi. Vidējais vecums sievietēm ar trombocītiem normas robežās bija $66,69 \pm 8,71$ gadi un vīriešiem $67,33 \pm 9,48$ gadi. Vidējais vecums sievietēm ar trombocitozi bija $69,66 \pm 4,72$ gadi, bet vīriešiem $64,27 \pm 6,30$ gadi. (skat. 7. tabulu)

Sieviešu, vīriešu vidējais vecums pa trombocītu skaita grupām

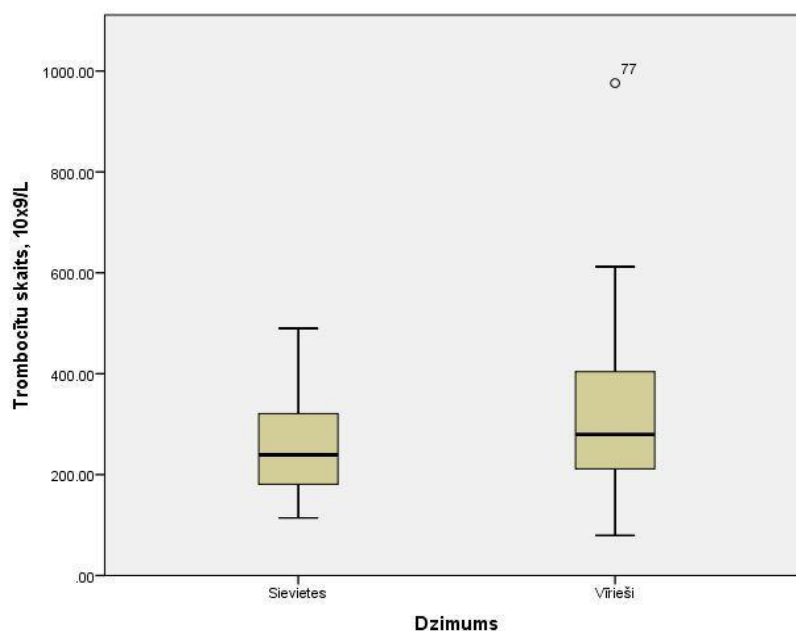
	<150 10x9/L	150-410 10x9/L	410< 10x9/L
Sievietes, gadi	77,50 ± 10,37	66,69 ± 8,71	69,66 ± 4,72
Vīrieši, gadi	68,75 ± 5,90	67,33 ± 9,48	64,27 ± 6,30

Starp pacientu vecumu un trombocītu skaitu tika konstatēta statistiski būtiska negatīva korelācija ($Rho=-0,28$; $p<0,005$). (skat. 4. att.)



4. att. Korelācija starp trombocītu skaitu un vecumu

Vidējais trombocītu skaits sievietēm bija $268,90 \pm 112,76$ 10x9/L, bet vīriešiem $314,09 \pm 143,12$ 10x9/L. Aprēķinot Pīrsona punktuāro biseriālo koeficientu starp trombocītu skaitu un dzimumu statistiski būtiska korelācija netika konstatēta ($rpb=0,13$, $p=0.19$). (skat. 5. att.)



5. att. Trombocītu mediāna sievietēm un vīriešiem

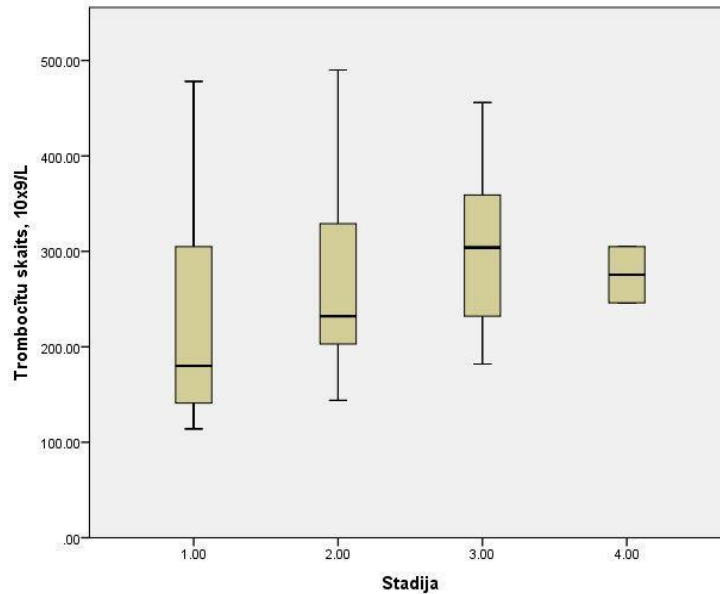
Vidējais trombocītu skaits sievietēm un vīriešiem ar plakanšūnu karcinomu bija $344, 14 \pm 133,84$ $10 \times 9/L$ un $313,32 \pm 156,36$ $10 \times 9/L$ attiecīgi. Vidējais trombocītu skaits sievietēm un vīriešiem ar adenokarcinomu bija $228,38 \pm 77,93$ $10 \times 9/L$ un $315,05 \pm 127,19$ $10 \times 9/L$ attiecīgi. Adenokarcinomas gadījumā, tika novērota statistiski būtiska atšķirība starp dzimumiem un trombocītu skaitu (Mann-Withney U tests; $p < 0,05$) (skat. 8. tabulu)

8. tabula

Vidējais trombocītu skaits vīriešiem un sievietēm atkarībā no histoloģiskā tipa

	Vidējais trombocītu skaits, $10 \times 9/L$	
	Sievietes	Vīrieši
Adenokarcinoma	$228,38 \pm 77,93$	$315,05 \pm 127,19$
Plakanšūnu karcinoma	$313,32 \pm 156,36$	$344,14 \pm 133,84$

Vidējais trombocītu skaits I stadijā bija $241,15$ $10 \times 9/L \pm 93,97$ $10 \times 9/L$, II stadijā $316,94$ $10 \times 9/L \pm 141,69$ $10 \times 9/L$, III stadijā $300,50 \pm 110,47$ $10 \times 9/L$, IV stadijā $356,69 \pm 183,36$ $10 \times 9/L$. Starp trombocītu skaitu un audzēja klīnisko stadiju tika konstatēta statistiski būtiska korelācija ($Rho=0,24$, $p < 0,05$). (skat. 6. att.)



6. att. Klīnisko stadiju vidējie trombocītu skaiti

33 pacientiem, kuriem trombocītu skaits bija normas robežās, eritrocīti bija zem referentās vērtības, savukārt 31 pacientam eritrocīti bija normas robežās. 15 pacientiem ar trombocitozi, eritrocīti bija zem referentās vērtības un 6 pacientiem normas robežās ($p=0,11$). (skat. 8. tabulu)

Hemoglobīns zem referentās vērtības bija 23 pacientiem ar trombocītu skaitu normas robežās un 10 pacientiem ar trombocitozi, savukārt referento vērtību robežās hemoglobīns bija 24 pacientiem ar trombocītiem normas robežās un 11 pacientiem ar trombocitozi ($p=0,27$). (skat. 9. tabulu)

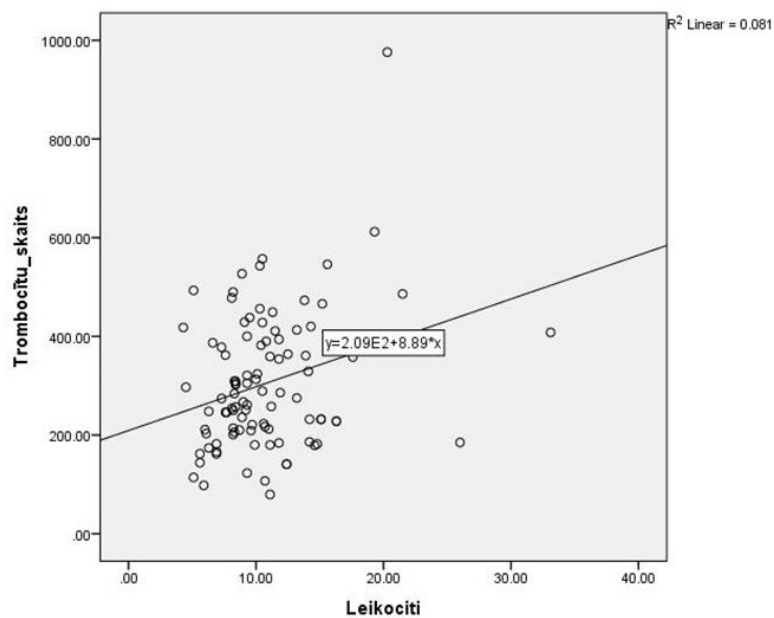
Pazemināta hematokrīta koncentrācija bija 30 pacientiem ar trombocītiem normas robežās un 13 pacientiem ar trombocitozi, savukārt hematokrīta koncentrācija normas robežās bija 35 pacientiem ar trombocītu skaitu normas robežās un 7 pacientiem ar trombocitozi ($p=0,14$). (skat. 9. tabulu)

Leikocītu skaits zem referentās vērtības bija 36 pacientiem ar trombocītiem normas robežās un 7 pacientiem ar trombocitozi, savukārt leikocītu skaits referento vērtību robežās bija 31 pacientam ar trombocītiem normas robežās un 14 pacientiem ar trombocitozi ($p=0,10$) (skat. 9. tabulu)

Trombocītu skaita saistība ar citām asins analīžu vērtībām.

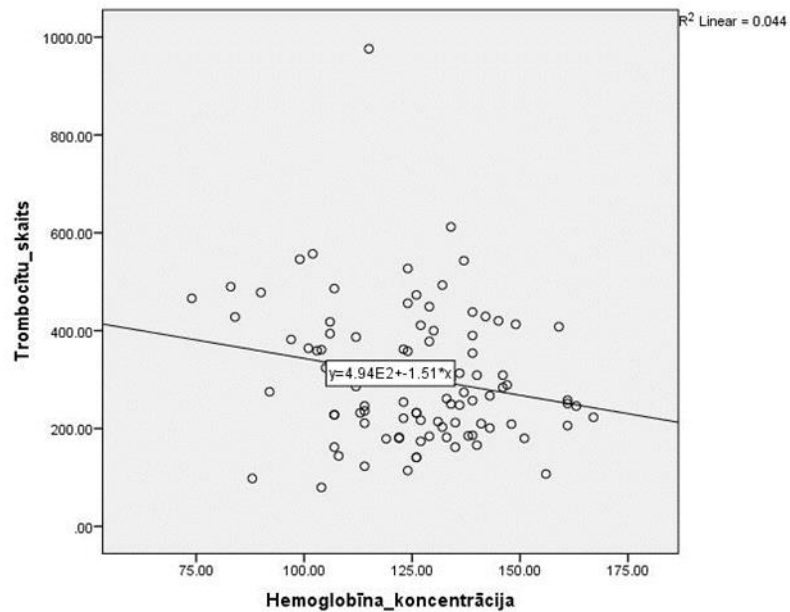
		Trombocītu skaits		
		150-410 10x9/L N=67	410< 10x9/L N=21	P vērtība
Eritrocīti:	zem referentās vērtības	33 (49,3%)	15 (71,4%)	P=0,11
	referentās vērtības robežās	31 (46,3%)	6 (26,6%)	
	virs referentās vērtības	3 (4,5%)	0	
Hemoglobīns:	zem referentās vērtības	23 (34,3%)	10 (47,6%)	P=0,27
	referentās vērtības robežās	44 (65,7%)	11 (52,4%)	
Hematokrīts:	zem referentās vērtības	30 (44,8%)	14 (66,7%)	P=0,14
	referentās vērtības robežās	35 (52,2%)	7 (33,3%)	
	virs referentās vērtības	2 (3,0%)	0	
Leikocīti:	referentās vērtības robežās	36 (53,7%)	7 (33,3%)	P=0,10
	virs referentās robežās	31 (46,3%)	14 (66,7%)	

Statistiski būtiska pozitīva korelācija pastāvēja starp trombocītu skaitu un leikocītu skaitu ($r=0,28$; $p<0.01$ Pīrsona korelācijas analīze). (skat. 7. att.)

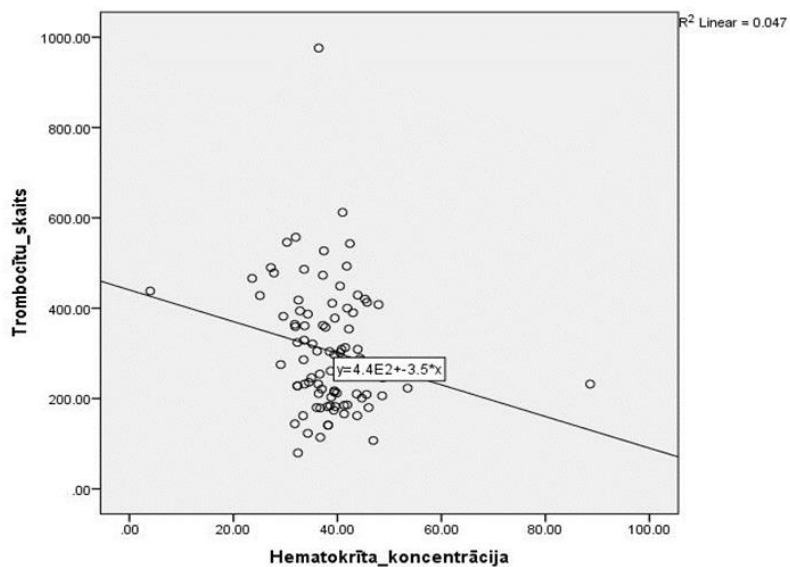


7. att. Trombocītu skaita korelācija ar leikocītu skaitu

Statistiski būtiska negatīvi korelācija tika konstatēta starp trombocītu skaitu un hemoglobīna un hematokrīta koncentrāciju (attiecīgi $r = -0,20$; $p < 0,05$; un $r = -0,21$; $p < 0,05$ Pīrsona korelācijas analīze). (skat. 8. un 9. att.)

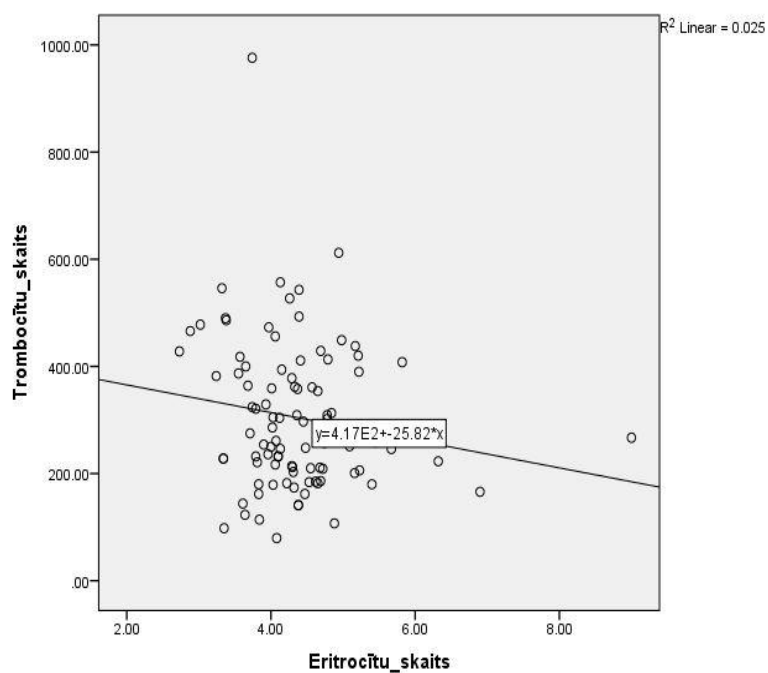


8. att. Trombocītu skaita korelācija ar hemoglobīna koncentrāciju



9. att. Trombocītu skaita korelācija ar hematokrīta koncentrāciju

Starp trombocītu skaitu un eritrocītu skaitu netika konstatēta statistiski būtiska korelācija, bet ir novērojama tendence eritrocītu skaitam samazināties palielinoties trombocītu skaitam ($r=-0,15$; $p=0,12$). (skat. 10. att.)



10. att. Trombocītu skaita korelācija ar eritrocītu skaitu

Diskusija

Šī pētījuma mērķis bija raksturot ne-sīkšūnu plaušu vēža pacientus, kuriem ir trombocitoze kā arī noskaidrot vai ne-sīkšūnu plaušu vēžu pacientu palielinātais trombocītu skaits korelē ar kādām no pacientu hematoloģisko analīžu vērtībām, pacientu dzimumu un vecumu, vēža histopatoloģisko tipu vai stadiju.

No 96 pētījuma iekļautajiem ne-sīkšūnu plaušu vēža pacientiem 76 (79,2%) bija vīrieši un 20 (20,8%) sievietes ar vidējo vecumu $67,2 \pm 8,8$ gadi, apskatot pētījumā iekļauto vidējo vecumu sievietēm un vīriešiem atsevišķi, būtiska atšķirība netika konstatēta. Kas līdzinās ne-sīkšūnu plaušu vēža pacientu dzimumu sadalījumam un vidējam vecumam citu autoru pētījumos. (Maraz et al. 2014)

Ne-sīkšūnu plaušu vēzis pārsvarā tiek pirmreizēji diagnosticēts III-IV stadijā. To atspoguļo arī Kochera et. al. un šī pētījumā rezultāti, kur attiecīgi III-IV stadija bija 64,3% un 60,5% pacientiem. Tika konstatēta būtisku saistību starp audzēja stadiju un dzimumu, kā arī vecumu ($p < 0,05$). Proti, ne-sīkšūnu plaušu vēzis vīriešiem biežāk ir III-IV stadijās, bet savukārt sievietēm I-II stadijā. Bija novērojama tendence pacientu vecumam samazināties palielinoties stadijai, arī pēc Subramiana et. al. rezultātiem, pacientu grupā zem 40 gadiem vairākumā bija pacienti ar IV stadiju, savukārt vecuma grupā virs 40 gadiem ar I stadiju. Starp audzēja histoloģisko tipu un stadiju statistiski būtiska saistība nebija.

Šajā pētījumā tika atlasīti pacienti ar adenokarcinomu un plakanšūnu karcinomu, citu autoru pētījumos ir iekļauti pacienti arī ar citiem histoloģiskajiem ne-sīkšūnu plaušu vēža tipiem. Piemēram, Skorek et al. pētījumā no 285 ne-sīkšūnu plaušu vēžu pacientiem 45,61% bija plakanšūnu karcinoma, 44,91% adenokarcinoma un 9,47% citi histoloģiskie audzēja tipi. Šajā pētījumā no 96 pacientiem 51,0% bija plakanšūnu karcinoma un 49,0% adenokarcinoma, kas līdzinās minētā autora histoloģiskā tipa sadalījumam.

Adenokarcinoma biežāk ir jaunākiem pacientiem, bet savukārt plakanšūnu karcinoma vecākiem pacientiem ($p < 0,05$), arī Subramanian et. al., kura pētījuma pacienti bija sadalīti divās grupās, zem 40 gadiem un virs 40 gadiem, konstatēja, ka jaunāko pacientu grupā proporcionāli vairāk pacientiem ir adenokarcinoma, savukārt vecāko pacientu grupā plakanšūnu karcinoma ($p < 0,0001$).

Sievietēm biežāk ir adenokarcinoma nekā plakanšūnu karcinoma, savukārt vīriešiem biežāk ir plakanšūnu karcinoma nekā adenokarcinoma ($p = 0,06$), arī Girones et. al. pētījumā tika

apstiprināts fakts, ka sievietēm adenokarcinoma, bet vīriešiem plakanšūnu karcinoma ir biežākie histoloģiskie ne-sīkšūnu plaušu vēža tipi.

Ne-sīkšūnu plaušu vēža pacientu daudzums ar trombocitozi bija 21 pacients (21,9%), no kuriem 14,3% bija sievietes un 85,7% vīrieši. Pasaules literatūrā dati par trombocitozes incidenci ne-sīkšūnu plaušu vēža pacientu vidū ir atšķirīgi, sākot no 6,9% līdz pat 50%. Iemesli, tam var būt dažādi, piemēram, kad ir veiktas asins analīzes, pirms ārstēšanas uzsākšanas vai pēc terapeitisku manipulāciju veikšanas un medikamentu lietošanas, kā arī noteiktā trombocītu skaita referentā vērtība. (Pedersen et al. 1996) Šajā pētījumā pacientu asins analīzes tika ņemtas pirms audzēja biopsijas, bet dienu daudzums līdz biopsijas veikšanai variē līdz pat 4 dienām. Līdzīgi kā mūsu pētījuma, Kim et al. noteica ne-sīkšūnu plaušu vēža pacientu trombocītu skaitu pirms audzēja biopsijas, bet viņa pētījuma trombocitoze bija tika 6,9% pacientam. Iespējams, ka to var izskaidrot ar to, ka minētajā pētījuma trombocitoze tika definēta kā trombocītu skaits virs $450 \times 10^9/l$, bet mūsu pētījuma virs $410 \times 10^9/l$. (Kim et al. 2014), jo Pedersona et al pētījumā, kur trombocitoze tika definēta kā trombocītu skaits virs $400 \times 10^9/l$, trombocitoze tika atklāta 23% pacientu, kas ir ļoti tuvu šajā pētījuma iegūtajam skaitlim.

Arī vidējais trombocītu skaits dažādos pētījumos variē, piemēram, šajā pētījumā tas bija $304,6 \times 10^9/l$ un Ferrigno et al $306,5 \times 10^9/l$, savukārt Yu et al. pētījumā $203 \times 10^9/l$.

Vecuma grupās zem 65 un virs 65 gadiem, trombocitozes incidence bija aptuveni vienāda 11 un 10 pacienti attiecīgi ($p=0,17$). Skorek et. al. pētījumā, kur pacienti arī tika sadalīti pa vecuma grupām, tika iegūti līdzīgi rezultāti, proti, pacienti ar trombocitozi, bija līdzīgā skaitā grupā zem 65 gadiem un virs 65 gadiem, 51,72 % un 48,28% attiecīgi. Tomēr veicot Spīrmana korelācijas koeficienta analīzi starp vecumu un trombocītu skaitu, tika konstatēta statistiski būtiska tendence vecumam samazināties palielinoties trombocītu skaitam ($Rho=-0,28$; $p<0,005$).

Statistiski būtiska korelācija starp trombocītu skaitu un dzimumu netika iegūta ($rpb=0,13$, $p=0.19$), kā arī starp dzimumiem ticamas atšķirības trombocītu skaita mediānai nebija (Mann-Whitney U test; $p = 0.2$), bet sievietēm vidējais trombocītu skaits bija zemāks nekā vīriešiem, $268,90 \pm 112,76 \times 10^9/L$ un $314,09 \pm 143,12 \times 10^9/L$ attiecīgi.

Pacientu skaits ar trombocitozi palielinājās palielinoties audzēja stadijai un līdz ar to, tāpat kā ir novērots arī citos pētījumos, šajā pētījumā tika gūti pierādījumi tam, ka starp trombocītu skaitu un audzēja stadiju pastāv statistiski būtiska korelācija ($Rho=0,24$, $p<0,05$), kā arī tika secināts, ka trombocitoze ir biežāk ne-sīkšūnu plaušu vēža pacientiem, kuriem audzējs ir III vai IV stadijā, šajā pētījumā tie bija 71,4% pacientu ($p=0,33$) (Maraz et al. 2013; Kim et al. 2014).

Lai gan vīriešu un sieviešu grupai ar plakanšūnu karcinomu, vidējais trombocītu skaits bija lielāks nekā vīriešu un sieviešu adenokarcinomas grupām, trombocitozes sastopamība starp pacientiem ar adenokarcinomu un pacientiem ar plakanšūnu karcinomu, statistiski būtiski neatšķīrās. Arī Skorek et al. pētījumā pacienti ar adenokarcinomu un plakanšūnu karcinomu bija aptuveni vienādā sadalījumā. Adenokarcinomas grupā, pastāv statistiski būtiska tendence trombocītu skaitam būt mazākam starp sievietēm, nekā trombocītu skaitam starp vīriešiem (Mann-Whitney U tests; $p < 0,05$).

47,6% no pacientiem ar pazeminātu trombocītu skaitu, bija pazemināta hemoglobīna koncentrācija. Citos pētījumos pazemināta hemoglobīna koncentrācija ir sastopama 50-60%. Arī eritrocītu skaits vairākiem pacientu bija pazemināts, it īpaši tas attiecas uz pacientiem ar trombocitozi, starp kuriem 71,4 % eritrocīti bija zem referentās vērtības. Statistiski būtiska negatīva korelācija tika konstatēta starp trombocītu skaitu un hemoglobīna koncentrāciju ($r = -0,20$; $p < 0,05$), bet starp trombocītu skaitu un eritrocītu skaitu statistiski būtiska korelācija netika konstatēta ($r = -0,15$; $p = 0,12$), bet eritrocītu skaitam bija tendence pazemināties palielinoties trombocītu skaitam. Viens no iemesliem ar ko varētu izskaidrot to, ka vairākiem pacientu tika konstatēta anēmija, ir tas, ka šajā pētījuma asins analīzes tika ņemtas pirms ārstēšanas uzsākšanas, jo veicot ķirurģiskas manipulācijas vai uzsākot ķīmijterapijas ārstēšanu, hemoglobīna koncentrācija, pazeminās un līdz ar to ir lielāks skaits pacientu, kuriem ir pazemināta hemoglobīna koncentrācija. Šo faktu savā pētījuma pierāda arī Souilah et. al., kur no 264 pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas anēmija bija sastopama 33,7% pacientu, bet uzsākot ķīmijterapijas ārstēšanas kursu, anēmija bija jau 66,3% pacientu. Otrs būtisks iemesls ir tas, ka dažādi iekaisuma faktori, kas tiek pastiprināti producēti ļaundabīgu audzēju gadījumā, nomāc hēma biosintēzi un eritrocītu attīstību sarkanajās kaulu smadzenēs. (McCranor et. al. 2014) Tas iespējams izskaidro arī to, kāpēc pastāv negatīva korelācija starp trombocītu skaitu un hemoglobīna skaitu, jo dažādi iekaisuma faktori, kas veicina anēmijas rašanos, stimulē trombocītu diferenciaciju un nobriešanu sarkanajās kaulu smadzenēs, bet nomāc eritropēzi un hēma sintēzi. (Burgery et al. 2012.; Kaser et al. 2001)

Hematokrīta koncentrācija zem referentās vērtības bija 66,7% trombocitozes grupas pacientu, kā arī tika konstatēta statistiski būtiska negatīva korelācija starp trombocītu skaitu un hematokrītu ($r = -0,21$; $p < 0,05$). Par tik cik hematokrīta vērtība atspoguļo plazmas un eritrocītu attiecību, tad var apgalvot, ka iegūtie rezultāti ir saistīti ar pazemināto eritrocītu skaitu. (Purves et. al. 2004)

Lielākajai daļai pacientu (66,7%) ar trombocitozi bija palielināts leikocītu skaits ($p=0,10$). Statistiski būtiska pozitīva korelācija pastāvēja starp trombocītu skaitu un leikocītu skaitu ($r=0,28$; $p<0.01$). Nebija neviena pacienta, kuram būtu leikocīti zem referentās vērtības. Pēc citu autoru datiem, ne-sīkšūnu plaušu vēža pacientiem ir paaugstināta hemopoētisko citokīnu koncentrācija, tādu kā G-CSF, GM-CSF un IL-6. Šie citokīni ir iesaistīti gan leikocītu, gan trombocītu veidošanās un nobriešanas procesā. Daļai plaušu vēžu pacientu, minētos citokīnus izdala pats audzējs, kas arī izskaidro to, ka plaušu vēžu pacientiem var būt vienlaikus palielināts trombocītu skaits un leikocītu skaits. (Kasuga et.al. 2001, Takeuchi et. al. 2013)

Secinājumi

1. Ne-sīkšūnu plaušu vēzis ir biežāk sastopams vīriešiem nekā sievietēm.
2. Lielākajai daļai pacientu, ne-sīkšūnu plaušu vēzi pirmreizēji diagnosticē III-IV stadijā.
3. Plakanšūnu karcinoma biežāk ir pacientiem virs 65 gadiem.
4. Trombocitoze biežāk ir vīriešiem un pacientiem ar III-IV stadiju.
5. Pacientu vecumam palielinoties samazinās trombocītu skaits.
6. Klīniskajai stadijai pieaugot palielinās leukocītu skaits un pacientu skaits ar trombocitozi.
7. Palielinoties trombocītu skaitam palielinās leukocītu skaits.
8. Palielinoties trombocītu skaitam samazinās hematokrīta un hemoglobīna koncentrācija.
9. Pastāv tendence eritrocītu skaitam samazināties palielinoties trombocītu skaitam.

Pateicības

Vēlos izteikt pateicību darba vadītājai Dr.Sigitai Hasnerei par sniegto, atbalstu, padomiem, un veltīto laiku diplomdarba tapšanas posmā, kā arī docentam Renāram Ertam par tehnisko atbalstu.

Izmantotā literatūra

1. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, De Andrade M, Wiest JS, Fain P, You M, Franklin W, Klein C, Gazdar A, Rothschild H, Mandal D, Coons T, Slusser J, Lee J, Gaba C, Kupert E, Perez A, Zhou X, Zeng D, Liu Q, Zhang Q, Seminara D, Minna J, Anderson MW. A Major Lung Cancer Susceptibility Locus Maps to Chromosome 6q23–25. *AJHG*. 2004; 75(3):460-474.
2. De Vita F, Orditura M, Auriemma A, Infusino S, Roscigno A, Catalano G. Serum levels of interleukin-6 as a prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer. *Oncology Reports*. 1998; 5(3):649-701.
3. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AM, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax*. 2015;71(2):177-84.
4. Eli L, Edythe L. et al. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*. 2012; 489(7417):519-25.
5. Gandara DR, Hammerman PS, Sos ML, Lara PN, Hirsch FR. Squamous cell lung cancer: from tumor genomics to cancer therapeutics. *Clin Cancer Res*. 2015;21(10):2236-43.
6. Gironés R, López P, Chulvi R, Cañabate M, Torregrosa M. Ten years of lung cancer in a single center: gender, histology, stage and survival. *J Cancer Metastasis Treat*. 2015;1:201-207.
7. Godtfredsen NS, Holst C, Prescott E, Vestbo J, Osler M. Smoking reduction, smoking cessation, and mortality: a 16-year follow-up of 19,732 men and women from The Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol*. 2002;156(11):994-1001.
8. Heijnen H, van der Sluijs P. Platelet secretory behaviour: as diverse as the granules ... or not? *J Thromb Haemost* 2015; 13: 2141–51.
9. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(2):195-198.

10. David H. Hwang, David P. Szeto, Anthony S. Perry, Jacqueline L. Bruce, and Lynette M. Pulmonary Large Cell Carcinoma Lacking Squamous Differentiation Is Clinicopathologically Indistinguishable From Solid-Subtype Adenocarcinoma. *Sholl Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2014; 138:5, 626-635.
11. Kadara H, Kabbout M, Wistuba II. Pulmonary adenocarcinoma: a renewed entity in 2011. *Respirology*. 2012;17(1):50-65.
12. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, Theurl I, Widder W, Molnar C, Ludwiczek O, Atkins MB, Mier JW, Tilg H. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood*. 2001; 98(9):2720-2725.
13. Kasuga I, Makino S, Klyokawa H, Katoh H, Ebihara Y, Ohyashiki K. Tumor-Related Leukocytosis Is Linked with Poor Prognosis in Patients with Lung Carcinoma. *Cancer*. 2001; 92(9):2399-2405
14. Kim M, Chang H, Yang HC, Kim YJ, Lee CT, Lee JH, Jheon S, Kim K, Chung JH, Lee JS. Preoperative thrombocytosis is a significant unfavorable prognostic factor for patients with resectable non-small cell lung cancer. *World Journal of Surgical Oncology*. 2014; 12:37
15. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, Auberger J, Nevinny-Stickel M, Sterlacci W, Tzankov A, Jamnig H, Kohler K, Zabernigg A, Frötscher J, Oberaigner W, Fiegl M. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer*. 2015; 87(2):193-200.
16. Lefrançais E, Ortiz-Muñoz G, Cadrillier A, Mallavia B, Liu F, Sayah DM, Thornton EE, Headley MB, David T, Coughlin SR, Krummel MF, Leavitt AD, Passegué E, Looney MR. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*. 2007; 544:105–109.

17. Lin RJ, Afshar-Kharghan V, Schafer AI. Paraneoplastic thrombocytosis: the secrets of tumor self-promotion. *Blood*. 2014; 124:184-187.
18. Maraz A, Furka J, Varga Z, Kahn Z, Tiszlavicz L, Hidghety K, Thrombocytosis Has a Negative Prognostic Value in Lung Cancer. *Anticancer Research*. 2013; 33(4):1725-1729.
19. McCranor BJ, Kim MJ, Cruz NM, et al. Interleukin-6 directly impairs the erythroid development of human TF-1 erythroleukemic cells. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;52(2-3):126–133.
20. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, Li AR, Patel JD, Heelan RT, Kris MG, Sandler AB, Carbone DP, Tsao A, Herbst RS, Heller G, Ladanyi M, Pao W, Johnson DH. Molecular Characteristics of Bronchioloalveolar Carcinoma and Adenocarcinoma, Bronchioloalveolar Carcinoma Subtype, Predict Response to Erlotinib. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(9):1472-1478.
21. Odell TT Jr, McDonald TP, Detwiler TC. Stimulation of platelet production by serum of platelet-depleted rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1961; 108:428-431.
22. Patel SR, Hartwig JH, Italiano JE. The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3348-54.
23. Pedersen L.M., Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9, 1826-1830
24. Pepper W: Cases of cancer of the lung and mediastinum. *Tr Coll Physicians* 1850; 1: 96-110.
25. Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, Soria JC. Squamous Cell Carcinoma of the Lung: Molecular Subtypes and Therapeutic Opportunities. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(9):2443-51.
26. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer*. 2011;131(5):1210-9.

27. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S, ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018;29(4):192–237.
28. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S, ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017; 28(4):1–21.
29. Rudin CM, Avila-Tang E, Harris CC, et al. Lung cancer in never smokers: molecular profiles and therapeutic implications. *Clin Cancer Res*. 2009;15(18):5646-61.
30. Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA, Zielinski C, Vansteenkiste J, Manegold C, Simms L, Fossella F, Sugarman K, Belani CP. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011; 6(1):64-70.
31. Skorek P, Stępień K, Fila M, Hauer J, Kuźdzał J, Preoperative thrombocytosis in surgically treated patients with non-small cell lung cancer. *Pol Arch Intern Med*. 2018; 128(9):512-517
32. Souilah S, Dermech N, Benbetka Y, Djami N, Khennouf K, Amrane R, Fissah A. Anemia during lung cancer. *European Respiratory Journal* Sep 2018, 52:2822
33. Subramanian J, Morgensztern D, Goodgame B, Baggstrom MQ, Gao F, Piccirillo J, Govindan R, Distinctive Characteristics of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in the Young: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Analysis. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010; 5(1):23 – 28

34. Takeuchi E, Ito M, Mori M, Yamaguchi T, Nakagawa M, Yokota S, Nishikawa H, Sakuma-Mochizuki J, Hayashi S, Ogura T. Lung cancer producing interleukin-6. *Intern Med.* 1996; 35:212–4.
35. Takeuchi N, Yamamoto K, Naba K. A Case of Squamous Cell Carcinoma of the Lung That Produced Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Interleukin-6. *Case Reports in Medicine.* 2013; 2013:325-27.
36. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, et al. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol.* 2014; 3(1):217-221.
37. Turner KJ, Goldman SJ, Kaye JA, Clark SC. Thrombopoiesis and thrombopoietin: the significance of "non-Tpo" cytokines. *Blood.* 1996; 87(7):3065-3067.
38. Verheul HM1, Hoekman K, Lupu F, Broxterman HJ, van der Valk P, Kakkar AK, Pinedo HM. Platelet and coagulation activation with vascular endothelial growth factor generation in soft tissue sarcomas. *Clin Cancer Res.* 2000; 6(1):166-71.
39. Purves WK, Sadava D, Orians GH, Heller HC. *Life: The Science of Biology.* Sunderland, Mass: Sinauer Associates. 2004; 7:954.
40. WWW.cancer.org
41. WWW.iarc.fr
42. WWW.spkc.gov.lv
43. WWW.Who.int