

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

**TREPĀNBIOPSIJAS HISTOLOĢISKĀS ATRADNES  
KORELĀCIJA AR IZMAIŅĀM PERIFĒRAJĀS ASINĪS  
LIMFOMAS PACIENTIEM**

DIPLOMDARBS

Autors: **Dana Cmaka**  
Stud.apl.num.: dc12015  
Darba vadītājs: Dr.Sigita Hasnere

RĪGA 2019

## KOPSAVILKUMS

Kancerogēnais process cilvēka organismā tieši ietekmē cilvēka dzīves kvalitāti, sociālo dzīvi, radot ne tikai veselības problēmas, bet arī pārmērīgu psihoemocionālo spriedzi, ar kuru ne katrs indivīds var tikt galā. Limfoma ir ļaundabīga, heterogēna limfātiskas sistēmas neoplāzija. Limfoma skar jebkura vecuma cilvēkus tā var attīstīties gan bērniem, gan pieaugušiem. Slimību profilakses un kontroles centrs 2019. gadā publicēja datus par iedzīvotāju mirstības cēloņiem, mirušo pacientu skaits limfomas dēļ veidoja 124. Ne-Hodžkina limfomas pacientu skaits bija 112 jeb 90% savukārt Hodžkina limfomas pacientu skaits bija 12 jeb 9,7%. Pacientu skaits, vecuma grupā (> 60 gadi) veidoja 102 jeb 82% gadījumu.

Diplomdarba mērķis bija atrast asociāciju starp trepānbiopsijas histoloģiskās atradnes un izmaiņām perifērajās asinīs limfomas pacientiem. Pārsvārā darba autors analizē dažādu valsts pētījumu datus un salīdzina ar praktiskajā daļā iegūtajiem rezultātiem. Visi dati bija iegūti retrospektīvi, Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā, izmantojot arhivētas pacientu slimības vēstures.

Kopumā autora pētījuma daļā ietilpst 54 pacienti, 23 sievietes un 31 vīrieši. Vidējais vecums pacientiem, trepānbiopsijas veikšanas laikā, 56,3 gadi, jaunākais pacients bija 21 gadu vecs, bet vecākais bija 82 gadu vecs. Analizējot datus, Hodžkina limfoma bija sastopama 10 jeb 18,52% pacientiem un Ne-Hodžkina limfomas pacientu skaits bija 44 jeb 81,48%. Turpinot savu darbu, autors konstatēja, ka kaulu smadzenes infiltrācija bija sastopama 13 jeb 24% limfomas pacientiem. Pacientu skaits ar agresīvo limfomu veidoja 45 jeb 83,33%, ar indolento limfomu deviņi jeb 16,67%. Arī bija noskaidrots, ka pacientu skaits ar agresīvo limfomu un infiltrāciju kaulu smadzenēs veidoja septiņi gadījumi, bez kaulu smadzenes infiltrācijas bija 38 gadījumi. Tajā pašā laikā novērojams, ka pacientu daudzums ar indolento limfomu un kaulu smadzenes infiltrāciju bija seši gadījumi, bez infiltrācijas tikai trīs gadījumi. Dažādas perifērajās asins izmaiņas tika konstatēti visiem pacientiem, piemēram, anēmija ( $<4,2 \cdot 10^{12}/l$ ) bija diagnosticēta 21 jeb 38% pacientiem. Kopējais pacientu skaits ar samazināto hemoglobīnu ( $<120 \text{ g/l}$ ) veidoja 21 jeb 38%. Pacienti ar leukocitozi, veidoja 16 jeb 29% gadījumu, ar trombocitopēniju veidoja septiņi jeb 12% gadījumu. Lielai daļai pacientiem 33 jeb 61% tika novērota limfocitopēnija, bet atrast statistiski ticamo korelāciju ar kaulu smadzenes infiltrāciju neizdevās.

**Atslēgas vārdi:** Limfoma, trepānbiopsija, kaulu smadzenes, infiltrācija, perifērajās asinīs.

## SUMMARY

The carcinogenic process affect on the deteriorating quality of patients life. Lymphoma is a malignant, heterogeneous neoplasm of the lymphatic system and affects both children and adults.

In 2018, Latvia were 124 deaths caused by lymphoma. The number of patients with Non-Hodgkin lymphoma was 112 (90%). The number of patients with Hodgkin lymphoma was 12 (10%). The number of patients, older than 60 years was 102 (82).

The aim of the diploma study was to determine correlation of bone marrow and peripheral blood changes in lymphoma patients. Author of this research will analyze data from different scientific medical studies and compare to results obtained in current study. The all information were retrospectively obtained from Pauls Stradins Clinical University Hospital.

The study included 54 patients, 23 women and 31 men. The average age of patients was  $56.3 \pm 16.9$  years; minimum age was 21 years, maximum age was 82 years. The number of patients with Hodgkin lymphoma was 10 (18.52%) in turn the number of patients with Non-Hodgkin lymphoma was 44 (81.48%). Bone marrow infiltration was confirmed in 13 (24%) patients. Most of them 6 (60%) patients had indolent lymphoma. The number of patients with aggressive lymphoma was 45 (83.33%) in contrast the number of patients with indolent lymphoma was 9 (16.67%). The number of patients with aggressive lymphoma and bone marrow infiltration was 7 (15%) and number of patients without bone infiltration was 38 (85%). Conversely, the number of patients with indolent lymphoma and bone marrow infiltration was 6 (67%); however the number of patients without bone infiltration was 3 (33%).

It turned out that all of patients were diagnosed changes in peripheral blood. For instance, erythropenia ( $<4.2 \cdot 10^{12}/l$ ) and low hemoglobin level ( $<120$  g/l) were diagnosed in 21 (38%) cases. The number of patients with leukocytosis was 16 (29%) and with trombocytopenia was 7 (12%). Majority of patients were observed lymphocytopenia 33 (61%). As a result, the statistically significant correlation between bone marrow infiltration and peripheral blood changes was not observed.

**Key words:** Lymphoma, trephine biopsy, bone marrow, infiltration, peripheral blood.

## SATURA RĀDITĀJS

APZĪMĒJUMU SARAKSTS.....	5
IEVADS .....	6
1. LITERATŪRAS APSKATS.....	8
1.1. Hodžkina limfoma .....	8
1.1.1. Epidemioloģija .....	8
1.1.2. Etioloģija .....	9
1.1.3. Patoģenēze .....	10
1.2. Ne-Hodžkina limfoma .....	11
1.2.1. Epidemioloģija .....	11
1.2.2. Etioloģija .....	12
1.2.3. Patoģenēze .....	13
1.3. Klīniskās izpausmes.....	14
1.4. Diagnostika .....	15
1.5. Kaulu smadzeņu biopsija .....	17
1.5.1. Izmeklēšanas metodes būtība .....	18
1.5.2. Indikācijas.....	20
1.5.3. Kontrindikācijas .....	21
1.5.4. Komplikācijas.....	22
1.6. Kaulu smadzeņu infiltrācijas ietekme uz hemopoēzi.....	22
1.6.1. Hemopoēzes būtība.....	23
1.6.2. Kaulu smadzeņu iesaiste limfomas gadījumos.....	25
2. MATERIĀLI UN METODEDES .....	27
2.1. Pacientu atlases principi.....	27
2.2. Datu iegūšana.....	27
2.3. Pētījuma datu statistiskā apstrāde .....	28
3. REZULTĀTI.....	29
4. DISKUSIJA.....	39
5. SECINĀJUMI.....	41
PATEICĪBAS .....	42
IZMANTOTĀ LITERATŪRA UN AVOTI.....	43

## APZĪMĒJUMU SARAKSTS

- HL – Hodžkina limfoma
- NHL – Ne-Hodžkina limfoma
- RSS – Rīda Sternberga šūnas
- CIV – Cilvēka imūndeficīta vīruss
- EBV – Epšteina Barra vīruss
- HL-MCCHL – (Mixed cellularity classical) Klasiska, jauktā šūnu tipa Hodžkina limfoma
- HL-LDCHL – (Lymphocyte depletion classical) Ar nabadzīgu limfocītu skaitu klasiska Hodžkina limfoma
- BCR – (B-cell receptor) B-šūnu receptors
- DNS – Dezoksiribonukleīnskābe
- RNS – Ribonukleīnskābe
- EBER – (Epstein–Barr virus-encoded small RNAs) Epšteina Barra vīrusa iekodēta RNS
- MALT – (Mucosa-associated lymphoid tissue) Ar gļotādas limfoīdo audu asociēta limfoma
- DLBŠL – Difūzā lielo B-šūnu limfoma
- TNF – (Tumor necrosis factor) Audzēja nekrozes faktors
- LDH – Laktātdehidrogenāze
- PET – Pozitrona emisijas tomogrāfija
- MR – Magnētiskā rezonanse
- HCS – Hemopoētiskas cilmes šūna
- EPO – Eritropoetīns
- TPO – Trombopoetīns
- c-mpl – (member of the cytokine receptor) Trombopoetīna receptors
- CSF – Kolonijas stimulējošais faktors
- GM-CSF – Granulocītu/makrofāgu koloniju stimulējošais faktors
- KSB – Kaulu smadzeņu biopsija
- KSA – Kaulu smadzeņu aspirācija
- PC – Plūsmas citometrija
- OR – (Odds Ratio) Krusteniskās attiecības tests
- EDTA – (Ethylenediaminetetraacetic acid) Etilēndiamīna tetra etiķskābes

## IEVADS

Kancerogēnais process cilvēka organismā tieši ietekmē cilvēka dzīves kvalitāti, sociālo dzīvi, radot ne tikai veselības problēmas, bet arī pārmērīgu psihoemocionālo spriedzi, ar kuru ne katrs indivīds var tikt galā. Limfoma ir ļaundabīga, heterogēna limfātiskās sistēmas neoplāzija. Limfoma skar jebkura vecuma cilvēkus; tā var attīstīties gan bērniem, gan pieaugušiem. Eksistē divi galvenie limfomas veidi: Hodžkina limfoma (HL) un Ne-Hodžkina limfoma (NHL). 2012. gadā Ne-Hodžkina limfoma tika diagnosticēta 70 000 ASV iedzīvotājiem (lielas atšķirības starp dzimumiem nebija, tāpēc informācija par dzimumu nepublicējas). (Howlader N. et al 2009) Hodžkina limfomas incidence pasaulē ir aptuveni četri jauni gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju gadā, un tajā prevalē bimodāls vecuma sadalījums, ar pieaugumu vecumā no 20 līdz 35 gadiem un pēc 50 gadiem. (Kliegman R. et al 2016) Slimību profilakses un kontroles centrs publicēja datus par iedzīvotāju mirstības cēloņiem 2018. gadā. Mirušo pacientu skaits limfomas dēļ veidoja 124. Ne-Hodžkinas limfomas pacientu skaits bija 112 jeb 90% no tiem sievietes skaits bija 57 jeb 51%, vīriešu skaits bija 55 jeb 49%. Hodžkinas limfomas pacientu skaits bija 12 jeb 9,7%, no tiem sievietes bija četri jeb 33%, vīriešu skaits veidoja 8 jeb 64%. Pacientu skaits, vecuma grupā (>60 gadi) veidoja 102 jeb 82% gadījumu.

Tāpat kā Hodžkina limfoma, Ne-Hodžkina limfoma parasti veidojas limfoīdos audos, kā arī var izplatīties citos orgānos. Tomēr Ne-Hodžkina limfomai ir lielāka predispozīcija uz ekstranodālām vietām. (National Cancer Institute 2019) Limfoma var infiltrēties sarkanās kaula smadzenēs un ietekmēt hemopoēzi.

Šajā pētnieciski zinātniskajā darbā autors izvirzīja hipotēzi, ka limfomas pacientiem ar kaula smadzeņu infiltrāciju var attīstīties citopēnija (anēmija, trombocitopēnija, neitropēnija vai limfopēnija). Hipotēze balstīta uz vairākiem pētījumiem; Viens no tiem bija veikts 2004. gadā kā aprakstošais pētījums Patoloģijas institūtā Pakistānā. Bija izmeklēti 50 pacienti, visiem bija diagnosticēta NHL un kaula smadzeņu infiltrācija. Rezultātā anēmija bija sastopama visbiežāk - 94% gadījumu, trombocitopēnija - 62% gadījumu, neitropēnija - 34% gadījumu. (Hassan K. et al 2012)

Kaulu smadzeņu biopsija jāveic, lai noteiktu limfomas stadiju un ja tas ir iespējams, konkrētas limfomas tipu, ja pacientiem ir tikai klīniskās manifestācijas, tādas kā limfadenopātija, splenomegālija. (Ferry J. 2011)

**Darba mērķis:** atrast korelāciju starp trepānbiopsijas histoloģiskās atradnes un izmaiņām perifērajās asinīs limfomas pacientiem.

Lai sasniegtu darbā noteikto mērķi, tika izvirzīti šādi uzdevumi:

1. Atlasīt pacientus, kuriem histoloģiski ir apstiprināta limfoma, un noskaidrot limfomas veidu.
2. Atlasīt pacientus, kuriem tika veikta trepānbiopsija, un izpētīt šo pacientu dzimumu un vecumu.
3. Atrast asins analīzes, kuras tika ņemtas vistuvāk trepānbiopsijas veikšanas laikam (septiņas dienas pirms vai pēc trepānbiopsijas).
4. Izpētīt pacienta trepānbiopsijas histoloģiskās atradnes, izmaiņas perifērajās asinīs un izvērtēt, vai pastāv korelācija starp tām.
5. Apkopot savāktos datus, izmantojot IBM SPSSv22 programmu. Izeanalizēt iegūtos rezultātus un izdarīt secinājumus.

# 1. LITERATŪRAS APSKATS

## 1.1. Hodžkina limfoma

Hodžkina limfoma (HL) ir agresīva, augstas malignitātes slimība, bet tai pašā laikā labi padodas terapijai. Ļaundabīgais process sākas B-šūnas germinatīvajā centrā, histoloģiski raksturojas ar daudzkodolainām, gigantiskām šūnām - Rīda Sternberga šūnas (RSŠ) (*angl.* Reed Sternberg cell).

### 1.1.1. Epidemioloģija

Epidemioloģiski vecums, kad visbiežāk var attīstīties Hodžkina limfoma, ir bimodāls; tas nozīmē, ka slimībai ir raksturīgas divas vecuma virsotnes, pirmā ir no 20 līdz 35 gadiem, otrā virsotne sākas apmēram 50 gadu vecumā. (Ferri F. 2019) Limfomas incidence pēc publicētajiem datiem tīmekļa vietnēs – *American Cancer Society*, ASV 2019. gadā ir apmēram 8 000 jaunu gadījumu gadā, no tiem 3 500 sievietēm un 4 500 vīriešiem. Salīdzinot ar 2015. gadu, HL jaunu gadījumu skaits bija tikai 2 500 gadā. Tas varētu būt saistīts ar precīzāku un agrīnāku diagnostiku.

HL biežāk sastopama vīriešiem, īpaši bērnībā; vīriešu saslimstība veidoja 80%, salīdzinot ar sievietēm. Pēc datiem biežāk slimo baltādaini cilvēki, visticamāk tas ir saistīts ar ultravioletā starojuma (viļņa garums 400 nm-100 nm) ietekmi.

Pastāv korelācija ar haplotipiem HLA, it īpaši HLA-A1. Risks saslimst ar HL ir augstāks pacientiem, kas smēķē, un imūnkompromitētiem pacientiem, piemēram, autoimūnas slimības, imūnsupresīva ārstēšana, pēc orgānu transplantācijas, pacientiem ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (CIV) (*angl.* HIV-human immunodeficiency virus). (Ferri F. 2019) Kā arī pacientiem ar nelabvēlīgu ģimenes anamnēzi, piemēram, ģimenē tika diagnosticēts reimatoīdais artrīts, sarkoidoze vai sistēmiska sarkanā vilkēde. (Landgren O. et al 2006)

### 1.1.2 Etioloģija

Diemžēl, joprojām precīzu iemeslu, kad, kāpēc un kādu iemeslu dēļ Hodžkina limfoma sāk attīstīties, nosaukt nevar. Pēc pētījumu datiem paaugstināts risks ir cilvēkiem, kuru pirmās pakāpes radiniekiem ir Hodžkina limfoma, kā arī monozigotiskajiem dvīņiem risks paaugstinās piecas reizes, bet ja dvīņi ir viena dzimuma - risks palielinās deviņas reizes. Pastāv risks, ja jaundzimušais piedzimst priekšlaicīgi. (Hoffman R. et al 2018)

Līdz 40% pacientu ar Hodžkina limfomu tika diagnosticēta Epšteina Barra vīrusa (EBV) esamība, galvenokārt, tas ir raksturīgs klasiskai, jauktā šūnu tipa HL (angl. Mixed cellularity classical HL-MCCHL). Histoloģiski izmeklējot bioptāta materiālu - limfmezgla arhitektonika izjaukta difūzi, kapsula nav sabiezināta, prevalē iekaisuma procesi šūnās: limfocīti, eozinofilie leukocīti, plazmas šūnās. Rīda Sternberga šūnas atrodas visā limfmezgla redzamā laukumā; tāda tipa limfoma sastopama apmēram 20-25% gadījumu un asociēta ar augstāku slimības stadiju. Arī reti sastopamai (mazāk par vienu procentu) ar nabadzīgu limfocītu skaitu klasiskajai Hodžkina limfomai (angl. Lymphocyte depletion classical HL-LDCHL) ir raksturīga EBV esamība. Šajā gadījumā Rīda Sternberga šūnu skaits prevalē, salīdzinot ar limfocītiem; sastopami arī gadījumi, kad materiālā tika novēroti histiocīti un fibroblasti vai pleomorfas šūnas, kas piešķir limfmezgla sarkomatozu izskatu. Tie ir divi HL tipi, kas visbiežāk tika asociēti ar EBV infekciju anamnēzē. Imūnkompromitētiem pacientiem risks ir saistīts ar imūnsupresiju. (Hoffman R. et al 2018)

Summējot visu iepriekš minēto, var secināt, ka pacientam ir paaugstināts risks saslimst ar limfomu, ja pacients atrodas vecumā no 20 līdz 35 gadiem vai viņam ir 50 un vairāk gadu, viņam ir nelabvēlīga ģimenes anamnēze, tas ir vīrietis un ir pārslimota EBV infekcija anamnēzē, vai pacients ir imūnsupresēts. Ja aprakstītā tipa pacientam parādījās sūdzības, būtu lietderīgi atcerēties par HL varbūtību. Vairākos avotos vēl tika minēti tādi riska faktori, kā smēķēšana un liekais svars. Sekojoši var sadalīt riska faktorus divās apakšgrupās: no pacienta neatkarīgi riska faktori, piemēram, dzimums, vecums, EBV utt., un no pacienta atkarīgi riska faktori, piemēram, smēķēšana vai liekais svars.

### 1.1.3 Patogēnēze

Šajā apakšnodaļā īsumā būs aprakstīti visbiežāk sastopamie etioloģiskie faktori un to darbības mehānismi, kuru rezultātā var attīstīties Hodžkina limfoma. Sākumā padziļināti par Rīda Sternberga šūnām, par kurām jau ir zināms, ka tās veidojas no preapoptiskām B-šūnām. Tas notiek, kad naivās B-šūnas pirmo reizi sastopas ar radniecīgu antigēnu un pārvietojas uz B-šūnas folikulu, tur vairojas un diferencējas centroblastos, rezultātā veidojas germinatīvi centri. Pēc tam šajā vietā sākas somatiska hipermutācija, daļa no šūnām tiek eliminētas caur Fas-asociēto apoptozi, bet daļa no tām šūnām, kurās ir aktīvs BCR receptors (*angl.* B-cell receptor), turpina eksistēt, pārveidojas plazmas šūnās un atstāj germinatīvo centru - tās ir normāli funkcionējošas šūnas. Ja šūnai BCR receptors ir neaktīvs vai ir mutēts, tādas šūnas var „izglābt” no apoptozes EBV infekcija, rezultātā veidojas Rīda Sternberga šūnas priekšteči. (Hoffman R. et al 2018)

Sāksim ar visbiežāk sastopamo iemeslu - Epšteina Barra vīrusa infekciju. EBV asociētā Hodžkina limfoma biežāk sastopama agrīnākā vecumā, un mazattīstīto valstu iedzīvotājiem. Pirmais pierādījums, ka EBV infekcija ir saistīta ar HL, bija balstīts uz liela daudzuma antivielām pret EBV antigēniem pacientu asins serumā. Attīstoties zinātnei, HL pacientiem bija vēl atrasta EBV DNS. Laika gaitā parādījās vēl viena metode - hibridizācija *in situ*, tā parādīja un pierādīja, ka EBV DNS inkorporējas Rīda Sternberga šūnās. Izmantojot šo pašu metodi, pētnieki atrada RNS fragmentus Rīda Sternberga šūnās, kurus EBV kodē kā EBER1 un EBER2 (*angl.* Epstein-Barr virus encoded small RNAs), kā rezultātā parādījās jaunāka un jutīgāka metode, lai diagnosticētu latento EBV infekciju. (G.Kapatai et al 2007) EBV arī ekspresē olbaltumu - latento membrānas proteīnu (*angl.* Latent membrane protein – LMP1), kas aktivizē transkripcijas faktoru un kodola faktoru kappa-B, tas arī ietekmē HL attīstīšanās procesu. (Hoffman R. et al 2018)

No vairākiem avotiem ir zināms, ka pacientu skaits ar CIV infekciju un HL ir lielāks, salīdzinot ar CIV negatīviem pacientiem, kas slimo ar HL. Tādiem pacientiem biežāk ir ekstranodālas izpausmes: kaulu smadzeņu iesaiste sastopama līdz 50% gadījumu, sistēmiskas izpausmes apmēram 40% gadījumu, salīdzinot ar CIV-negatīviem pacientiem 27%. Interesanti, ka pacientiem ar CIV 90% gadījumos EBV infekcija arī ir apstiprināta. Tādiem pacientiem visbiežāk attīstās jaukta tipa klasiskā Hodžkina limfoma. Arī imūnsupresijas līmenis ietekmē HL attīstīšanos. Pacientiem ar vidēju virālo sliekšni (CD<sub>4</sub> šūnu skaits ir no 225 līdz 249 šūnas/μL) risks saslimst ar HL ir augstāks, salīdzinot ar pacientiem ar smagu virālo sliekšni (CD<sub>4</sub> šūnu skaits ir < 25 šūnas/μL). Šo fenomenu skaidro ar to, ka palielināts

CD<sub>4</sub> šūnu skaits „palīdz izdzīvot” RSŠ. Tāpēc ļoti svarīgi tādiem pacientiem veikt kaulu smadzeņu biopsiju un noskaidrot virālo sliksni. (Flint W. et al 2015)

## 1.2 Ne-Hodžkina limfoma

Ne-Hodžkina limfoma (NHL) - slimība, kas, saistīta ar neoplāziju limfocītos, visbiežāk, tiek skartas B-šūnas, bet pastāv arī varbūtība, ka NHL var attīstīties no T-šūnām un NK-šūnām (naturālie killeri). Abos gadījumos limfocīti apstājas dažādos diferenciācijas posmos ar iespēju izvairīties no apoptozes un saimnieka imūnsistēmas mēģinājumiem tikt galā ar šūnas nekontrolēto dalīšanu.

### 1.2.2 Epidemioloģija

NHL ir visizplatītākā hematoloģiskā slimība; 2012. gadā ASV tika diagnosticēti 70 000 gadījumi (Niederhuber J. et al 2014), 2015. gadā jaunu gadījumu skaits veidoja 71 000, no tiem vīriešu skaits bija 39 000, sieviešu skaits bija 32 000 (Kellerman R. et al 2015); 2018. gadā no *American Cancer Society's, Cancer Facts & Figures* un *the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology* tika paņemti un publicēti statistiskie dati, kuros NHL gadījumu skaits bija apmēram 72 000, no tiem 40 000 bija vīrieši un 32 000 - sievietes. Prognozējamais gadījumu skaits pēc *American Cancer Society's datiem* 2019. gadā būs apmēram 74 000. Saslimušo vīriešu skaits prevalē, salīdzinot ar saslimušo sieviešu skaitu.

B-šūnu limfoma sastopama apmēram 80-85% gadījumu, T-šūnu limfoma kopā ar NK-šūnas limfomu sastopama 15-20% gadījumu. Vidējais pacientu vecums ir 66 gadi, protams, ar vecumu risks tikai paaugstinās. Baltādainiem cilvēkiem HNL sastopama biežāk.

Pēc statistiskiem datiem 1970.-1990. gados ASV Ne-Hodžkina limfomas skaits katru gadu palielinājās apmēram par četriem procentiem, kas bija saistīts ar lielu cilvēku skaitu, kas bija inficēti ar CIV un laicīgi neārstējās. Amerikā situācija stabilizējās tikai 2009. gadā. Pēdējā laikā nāves gadījumi NHL dēļ krietni samazinājās, un piecu gadu laikā dzīvildze paaugstinājās līdz 70%. (Niederhuber J. et al 2014)

### 1.2.3 Etioloģija

Iemesli, kas ir saistīti ar NHL attīstību, precīzi nav zināmi, bet ir dažādi riska faktori, kas var ietekmēt to: Epšteina Bara vīruss, *Helicobacter pylori*, imūnsupresija (pēc audu, orgānu vai hemopoētiskas šūnu transplantācijas, CIV, kongenitāls imūndeficīta sindroms). Ne-Hodžkinas limfomas gadījumā pamatā ir traucēta šūnas imunitāte, rezultātā rodas nekontrolēta šūnu proliferācija un hronisks iekaisums.

Pacientiem ar jebkādas ģenēzes imūnsupresiju ir paaugstināts risks saslimst ar agresīvām NHL, visbiežāk ir B-šūnu limfomu (difūza lielo B-šūnu limfoma vai Bērkitā limfoma). Savukārt, T-šūnu vai NK-šūnu limfomas saistītas vairāk ar reti sastopamajām slimībām. Kā vienu no piemēriem var pieminēt Luī Bāra sindromu jeb ataksisko teleangiektāziju, tā ir progresējošāka, autosomāli recesīva, multisistēmiska slimība. Pacientam ir neiroloģiskie traucējumi: cerebrāla ataksija kopā ar imūndeficītu un teleangiektāzijām. (Callen J. et al 2017) Cits piemērs - pēc transplantācijas var būt limfoproliferatīvi traucējumi.

Ja pacientam ir hronisks imūnsistēmas nomākums, piemēram, reimatoīdais artrīts, hipogammaglobulinēmija, kas bieži attīstās pēc nieru transplantācijas, risks krietni pieaug. Autoimūnās slimības gadījumos (Hašimoto tireoidīts, Sjorgena slimība, Krona slimība) imūnsistēma, kas kļūdas dēļ sāka ražot antivielas pret paša organisma šūnām, ļoti bieži nereaģē uz infekcijām vai slimībām, kas papildus pievienojas. Protams, ir riska faktori, no kuriem pacients var pats izvairīties, tas ir, apkārtējās vides faktori, piemēram, dažādas ķīmikālijas (herbicīdi, pesticīdi, epoksīda līme, organiski šķīdinātāji). Sprotams, ka ārstējot pacientu ar augstām ķīmijterapijas devām un staru terapiju, kā komplikācija var attīstīties sekundārā neoplāzija, un no šīs kaitīgo vielu ietekmes pacients nevar izvairīties.

Ar vecumu, nelabvēlīgo ģimenes anamnēzi un medikamentu lietošanu (metotreksats,  $\alpha$ -TNF inhibitori) risks saslimst ar NHL pieaug. Reti sastopamās ekstranodulārās T-šūnas limfomas tiek asociētas ar enteropātijām un pārsvarā skar gados jaunus vīriešus ar orgānu transplantāciju anamnēzē. (Niederhuber J. et al 2014)

#### 1.2.4 Patoģenēze

Mutācijas, kas saistītas ar cilmsūnām, nebija identificētas NHL gadījumā. (Niederhuber J. et al 2014) Ne-Hodžkina limfomas gadījumos patoģenēzes pamatā ir hromosomālās mutācijas un defekti molekulārā līmenī. Piemēram, translokācija 11., 14. hromosomās kopā ar translokāciju 13.,32. hromosomās izraisa ciklīna D<sub>1</sub> hipersekrēciju, kas rezultējas ar Mantijas tipa limfomu attīstīšanu. Bērķita limfomas gadījumā un 10-15% difūza lielo B-šūnu limfomas gadījumā translokācija notiek astotajā hromosomā un 24. hromosomā. Pagaidām šīs zināšanas vairāk izmanto diagnostikai, bet nākotnē var būtiski uzlabot ārstēšanas stratēģiju, izstrādājot mērķterapiju, kas būs orientēta uz minēto mutāciju likvidēšanu.

Saistības ar ģenētisko predispozīciju NHL gadījumā ir tikai nedaudz pētījumu, kas atrada mutācijas gēnos, kuras saistītas ar DNS metilēšanas procesu traucējumiem, izmaiņām B-šūnas augšanas un proliferācijas procesu un mutāciju gēnos (kas ir atbildīgi par iedzimto imunitāti, oksidēšanas procesu organismā un ksenobiotiķu metabolismu (organismam svešas vielas)). Tas viss kopumā var izraisīt NHL attīstību.

Tādi vīrusi kā EBV, cilvēku T-šūnu limfotropais vīruss-1 (*angl.* human T-cell lymphotropic virus<sub>1</sub>), C hepatīta vīruss asociēti ar NHL patoģenēzēm. Meta analīzes pētījumā bija atrasta statistiska asociācija starp pacientiem ar C hepatīta vīrusu un NHL, rezultāti bija apmēram 13-15%. Cilvēku T-šūnu limfotropais vīruss ir retrovirāla infekcija, kas izraisa latentu infekciju, caur apgriezto transkripciju T-šūnās. Savukārt EBV inkorporējas B-šūnu genomā uz visu mūžu, rezultātā veidojas genoma nestabilitāte, paaugstinās translokāciju un delēcijas risks, kā arī var būt traucēta protoonkogēnu vai tumorsupresorgēnu darbība.

Ar gļotādas limfoīdo audu asociēto limfomu (*angl.* Mucosa-associated lymphoid tissue-MALT lymphoma) visbiežāk novēro pacientiem ar *Helicobacter pylori* infekciju, kas veicina hronisku, ilgstošu antigēnu stimulāciju. Šūnas sāk nekontrolēti proliferēt, kas savukārt pastiprina risku attīstīties mutācijai. Bet tā nav vienīgā bakteriālā infekcija, kas var izraisīt limfomu. Ir dati, ka 35% gadījumu pacientiem ar primāro ādas B-šūnu limfomu konstatēja *Borrelia burgdorferi* klātbūtni. Savukārt Eiropas pētījumos ir konstatēta saistība starp *Chlamydia psittaci* un acu limfomu, bet tajā pašā pētījumā bija minēts, ka infekcija ir ļoti specifiska un vajag turpināt pētījumus, acīmredzot datu daudzums bija mazs, lai precīzi pateiktu rezultātus. (Kellerman R. et al 2019)

### 1.3 Klīniskās izpausmes

Vēsturiski agrīnajās stadijās var būt asimptomātiska gaita. Slimībai progresējot, var attīstīties nesāpīga, asimetriska limfadenopātija, visbiežāk tiek skarti supraklavikulāri un kakla limfmezgli. Limfmezgli ir elastīgi un nesāpīgi, bet ir pacienti, kuriem sāpes limfmezglos parādās pēc neliela alkohola daudzuma (šis fenomens raksturīgs vairāk HL).

Ja pacientam ļaundabīgajā procesā iesaistīti vidēnes un paratraheālie limfmezgli un tas spiež uz apkārtējiem audiem un struktūrām, pacients var sūdzēties par elpas trūkumu, klepus un diskomfortu krūškurvī, raksturojot sajūtu kā spiedienu vai sāpes. Piemēram, ja limfmezgli saspiež *vena cava superior* lūmenu, var attīstīties *vena cava superior* sindroms (SVC sindroms). Tas ir organisma patoloģisks stāvoklis, kad spiediens *v.cava superior* paaugstinās no 2-8 mm Hg līdz 20-40 mm Hg, izraisot vairākus simptomus, jo vēna ir ļoti jūtīga pret jebkādas ģenēzes spiedienu. Statistiski 90% gadījumu *v.cava superior* sindromu izraisa limfomas un plaušu vēzis. Visbiežāk sastopamie simptomi: cilvēka ķermeņa augšdaļas eritēma (zilgansarkani plankumi), parādās kāju tūska un vēnu uzbrišana, aizdusa, disfāģija, sāpes krūtīs, sejas, rokas cianoze, balss saites paralīze, neskaidra redze. (Walls R. et al 2018)

Pacienti sūdzas par vispārējo nogurumu, ģeneralizētu niezi, kas izraisīta citokīnu darbības dēļ. Smagas infekcijas, viegli izsitumi vai stipra asiņošana var parādīties, progresējot slimībai. Vienai trešdaļai NHL pacientu bieži tika iesaistīts arī kuņģis, un limfoma var simulēt čūlas slimību. Arī hepatomegālija un/vai splenomegālija sastopama 50% gadījumu.

Tā saucamie B simptomi jeb konstitucionālie simptomi ietver sevī ciklisko un pastāvīgo drudzi ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), kas parādās bez zināma iemesla, svara zudumu vairāk par 10% apmērā sešu mēnešu laikā un pastiprinātu svīšanu. Pirmais simptoms un pastiprināta svīšana saistīti ar limfomas mediētu iekaisumu. Tas tieši ietekmē šūnas (makrofagi, monocīti un endotēlija šūnas), tie sāk aktīvi producēt piroģenētiskus citokīnus (interleikīns<sub>1,6</sub>, TNF un interferons), nokļūstot asins cirkulācijā, tas iedarbojas uz hipotalāmisko endotēliju, izraisot prostaglandīna<sub>2</sub> sintezēšanu. Prostaglandīns iedarbojas uz termoregulācijas centru, izraisot temperatūras paaugstināšanos, organisms kompensatoriski mēģina samazināt ķermeņa temperatūru caur ādu – pacients sāk difūzi svīst. Otra simptoma pamatā arī ir limfomas producētu citokīnu un akūtas fāzes proteīnu darbība. Tie inducē organismu uzņemt mazāk barības vielu (apetītes zuduma), pastiprina enerģijas izmantošanu, arī miera stāvoklī pastiprina metabolismu, bet proteolīzes indukcijas faktors vēl papildus iedarbojas uz ķermeņa muskuļu masas samazināšanos. Var parādīties simptomi citu orgānu iesaistes dēļ vai paraneoplastiska sindroma rezultātā. (Clinical overview 2017)

Agresīvas limfomas rezultējas ar akūtu simptomu attīstību un B simptomiem, salīdzinot ar mazāk agresīvām limfomām, kad slimības attīstība ir lēna, ar asimptomātisko limfadenopātiju un/vai lēni progresējošu citopēniju. (Ferri F. et al 2019)

## 1.4 Diagnostika

Pacienta izmeklēšana ar aizdomām par limfomu jāietver:

### 1. Pilna asins aina.

Sākumā asins ainas rādītāji var būt normas robežās, bet slimībai progresējot var parādīties:

- Sekundārā anēmija, kas var būt saistīta ar kaulu smadzeņu infiltrāciju.  
2000. gadā Lim Eĵ un citi autori veica retrospektīvo pētījumu, pētījuma mērķis bija izanalizēt kaulu smadzeņu un perifērajās asins izmaiņas pacientiem ar Ne-Hodžkinu limfomu, kopumā pacientu skaits bija 47. Rezultātos pētnieki ieguva šādus datus: anēmijas bija sastopama 66% gadījumos, bet kaulu smadzeņu infiltrācija bija sastopama 46.8% gadījumu. (Lim E. et al 2000)
- Trombocitopēnija, leikopēnija vai pancitopēnija arī attīstās sekundāri kaulu smadzeņu infiltrācijas dēļ.
- Limfocitoze ar cirkulējošām ļaundabīgām šūnām (bieži sastopama pacientiem ar indolento NHL formu).
- Trombocitoze attīstās paraneoplastiskā sindroma dēļ.

### 2. Bioķīmiskā asins analīze, ieskaitot LDH un beta2-mikroglobulīnu.

- LDH līmenis korelē ar paaugstinātu audzēja slodzi.
- Limfoma var divējādi ietekmēt aknas. Pirmkārt, hipermetaboliska audzēja augšanas dēļ un otrkārt hronisks iekaisums var izmainīt aknu rādītājus.
- Var novērot paaugstinātu beta2-mikroglobulīna līmeni. Paaugstināts līmenis korelē ar sliktu prognozi.
- Hiperkalciēmija var attīstīties pacientiem ar akūtu T-šūnu limfomas leukēmiju.
- Reizēm NHL ir saistīta ar monoklonālu gammopātiju šādos gadījumos - Kumbsa tests būs pozitīvs. Var būt hipogammaglobulinēmija.

### 3. Skrīnings uz CIV infekciju ir svarīgs, jo pretretrovīrāla terapija var uzlabot ārstēšanas rezultātus.

4. Pacients jāpārbauda uz B, C hepatītiem, jo, ja pacientam paredzēta terapija ar rituksimābu, ir ziņojumi, ka tas var provocēt B hepatīta recidīvu.
5. Krūškurvja rentgenogrāfija - šis izmeklējums palīdz identificēt hilāru vai mediastinālo limfadenopātiju un pleiras vai perikarda izsvīdumu.
6. Kakla, krūšu, vēdera un iegurņa datortomogrāfiju izmanto, lai atklātu palielinātus limfmezglus vai hepatosplenomegāliju.
7. Pozitrona emisijas tomogrāfiju var izmantot, lai sākotnēji novērtētu pacientus, tomēr šī skenēšana ir nodrīgāka, lai novērtētu ārstēšanas rezultātus. To izmanto, lai diferencētu agrīnu recidīvu vai atlikušās slimības no fibrozes vai nekrozes.
8. Limfmezglu biopsija.
9. Kaulu smadzeņu aspirācija un biopsija. Šī procedūra ir svarīga, lai diagnosticētu slimības stadiju. 2003. gadā bija publicēti dati par pētījumu, kas bija veikts Hematoloģijas katedrā Nigērijas Universitātē, kopumā pētījumā piedalījās 30 pacienti, no tiem 19 bija vīrieši un 11 sievietes. Hodžkina limfoma bija sastopama sešos jeb 20% gadījumos, savukārt Ne-Hodžkina limfoma bija sastopama 24 jeb 80% gadījumos. Ne-Hodžkinas limfomas pacientiem vecums bija no 18 līdz 75 gadiem, ar vidējo vecumu 50 gadi, bet Hodžkina limfomas pacientiem minimālais vecums bija 18 gadi un maksimālais bija 85 gadi, ar vidējo vecumu 45 gadi. Divpadsmit pacientiem bija diagnosticēta kaulu smadzeņu infiltrācija un indolenta limfoma, un visos gadījumos pacientiem bija diagnosticēts dažāda veida kaulu smadzeņu nomākums, kas izpaužas ar dažāda veida asins izmaiņām, piemēram, anēmijām un trombocitopēnijām. Pētnieki uzsvēra, ka kaulu smadzeņu izmeklēšana ir ļoti svarīgs ārstēšanas procesa diagnostikas posms, lai uzstādītu stadiju pacientiem ar limfomu. (Durosini M. et al 2003)
10. Kaulu izmeklēšanu nozīmē tikai tiem pacientiem, kuriem ir sūdzības par kaulu sāpēm un/ vai paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis. Kaulu bojājumi biežāk saistīti ar difūzo lielo B šūnu limfomu.
11. Lumbālā punkcija un magnētiskā rezonanse jāveic pacientiem ar aizdomām par primāro CNS limfomu, limfomātisko meningītu, paraspinaļo limfomu vai limfomas infiltrāciju mugurkaulā. MR jāveic tiem pacientiem, kuriem ir aizdomas par kaulu smadzeņu iesaisti, bet kaulu smadzeņu biopsijas atbilde bija negatīva. Vajag daudz izmeklējumu, lai precīzi pateikt, kas notiek ar pacientu, un pats galvenais slimības stadiju. Tas ir svarīgi, izvēloties ārstēšanu un nosakot prognozes. Gan Hodžkina, gan Ne-Hodžkina limfomām slimības stadija tiek norādīta, pēc Ann Arbor klasifikācijas. (1.1. Tabula)

**Ann Arbor klasifikācija**

<b>Stadija</b>	<b>Raksturojums</b>
<b>I</b>	Palielināti tikai vienas grupas limfmezgli vai viens ekstranodāls orgāns.
<b>II</b>	Palielināti divu vai vairāku grupu limfmezgli vai viens ekstranodāls orgāns un vienas grupas limfmezgli, bet tie atrodas vienā diafragmas pusē.
<b>III</b>	Tika skarti limfmezgli abās diafragmas pusēs vai vienā pusē, bet kopā ar limfoīdajiem audiem (ieskaitot liesu).
<b>IV</b>	Slimība izplatījies diseminēti, tika skarti ekstralimfātiskie orgāni ar vai bez limfmezglu iesaisti.

Nosakot stadiju, jāpievieno burts A vai B, ar to apzīmē A-nav specifisku simptomu, B – ir vismaz viens no specifiskiem simptomiem (neskaidras izcelsmes drudzis, svīšana vai svara zudums). Papildus atbilstoši skartajiem orgāniem pievieno vienu vai vairākas burtus, piemēram, ja tika skartas plaušas (*angl.* Lung) pievieno burtu- L, aknas (*angl.*Hepar)-H, kaulu smadzenes (*angl.* Marrow)-M, liesa (*angl.* Spleen)-S, ja limfoma izplatījās kaulos (*angl.* Bone)- jāpievieno papildus burts B, ja tika skarta āda (*angl.* Derma)-D vai pleira (*angl.* Pleura)-P. (Journal of Oncology 2015)

**1.5 Kaulu smadzeņu biopsija**

Cilvēka organismā eksistē sarkanās un dzeltenās kaulu smadzenes. Sarkanās kaulu smadzenes attīstās un pilnveidojas pirmajā dzimšanas gadā, tām ir galvenā loma hemopoēzes procesā. Piecu gadu vecumā bērniem garajos kaulos sarkanās kaulu smadzenes pakāpeniski tiek aizvietotas ar dzeltenajām kaulu smadzenēm. Dzeltenās kaulu smadzenes ir neaktīvas, ūdens sastāvs tajās ir zems, bet tauku šūnu daudzums ir liels. (Miller M. et al 2015) Sarkanās kaulu smadzenes 25 gadu vecumā saglabājas tikai mugurkaulā, krūšu kaulā, ribās, lāpstiņās, iegurnī, galvaskausa kaulos, kā arī augšdelmā un augšstilba kaulu proksimālajās daļās.

Sarkanās kaulu smadzenes sastāv no saistaudiem un stromas, kas satur hemopoētiskas šūnas - klasterus un asinsvadus. Hemopoētisko šūnu klasteri sastāv no nenobriedušām dažādas diferenciacijas pakāpes šūnām un makrofāgiem. Makrofāgi šajā gadījumā izpilda fagocītu funkcijas, tas ir svarīgi, lai nodrošinātu dzelzs pārnesi eritroblastos, lai pietiekamā daudzumā sintezētos hemoglobīns. Hemopoētiskās cilmes šūnu (HCŠ) daudzums pieauguša

cilvēka organismā ir tikai 0,05%, bet tā ir pietiekoši, lai sintezētu jaunas šūnu līnijas. Morfoloģiski HCŠ nevar atdiferencēt, bet aspirātā to var izdarīt, jo tās ekspresē specifiskus šūnu virsmas marķierus, piemēram, CD<sub>34</sub> – marķieris mediē cilmes šūnas saistīšanos ar kaulu smadzeņu ekstracelulāro matrici, pievieno šūnām glikānus, lai tie varētu savienoties ar lektīniem, kas ražo stromas šūnas, vienkāršoti - marķieri stabilizē šūnas. Cilmes šūnas arī var būt atrastas perifērajās asinīs pēc specifiskas ārstēšanas. (Standring S. et al 2016) Piemēram, subkutāni injicējot *Filgrastim*, kas ir kolonijas stimulācijas faktors. (Kahl L. et al 2018)

2011. gadā Naghmana Mazher un citi autori pētīja pacientus ar NHL, ar mērķi apstiprināt izvirzīto hipotēzi, ka veicot trepānbiopsiju abpusēji, paaugstinās šī metode efektivitāte. Viņi izmeklēja 143 pacientu, sadalot tas pa grupām ar un bez kaula smadzenes infiltrāciju. 113 pacientiem nebija diagnosticētas kaulu smadzenes infiltrācija un 30 pacientiem bija diagnosticēta. Izmantojot vairākos izmeklēšanas metodes, rezultāti atšķiras, bet visprecīzākā metode bija trepānbiopsija 13 jeb 43% pacientiem infiltrācija bija tikai vienā pusē un 17 jeb 57% pacientiem infiltrācija bija abās pusēs. (Naghmana Mazher et al 2011)

### 1.5.1 Izmeklēšanas metodes būtība

Mūsdienās kaulu smadzeņu aspirācija un biopsija palīdz diagnosticēt daudzas hematoloģiskās slimības, kā arī noteikt malignitātes izplatību kaulu smadzenēs. Pirmo reizi kaulu smadzeņu biopsiju kā izmeklēšanas metodi aprakstīja 1908. gadā Džovanni Gedini, (*angl.* Giovanni Ghedini 1887-1959. gads). Vēlāk 1927. gadā M.Arinkins (*angl.* Mikhael Arinkin 1876.-1948. gads) aprakstīja kaula smadzeņu paraugu izmeklēšanu *in vivo*, kas bija veikta ar lumbālpunkcijas adatu dzīviem pacientiem; kopumā bez smagām komplikācijām šī procedūra bija veikta 103 pacientiem, tajā laikā tas bija ļoti liels sasniegums. Tikai 1971. gadā ārsts hematologs K.Džamšidi (*angl.* Khosrow Jamshidi) patentēja speciālo adatu kaulu smadzeņu biopsijas veikšanai. (Steensma D. 2012)

Gan biopsiju, gan kaula smadzeņu aspirāciju veic vienlaicīgi, jo abu paraugu ņemšanu veic pacienta komforta dēļ un tā ir izdevīgāka, lai iegūtu pilnīgāku informāciju par kaula smadzeņu stāvokli. Viena pētījuma mērķis bija salīdzināt kaulu smadzeņu aspirāta un biopsijas vērtības Hodžkina limfomas un solīdo audzēju kaulu smadzeņu infiltrācijas diagnostikā. Pētījumā bija iekļauti 66 pacienti. Secinājumos bija norādīts, ka gadījumos, kad pacientam ir diagnosticēts, vai ir aizdomas, par solīdo audzēju, ir lietderīgi veikt gan kaulu smadzeņu aspirātu, gan biopsiju. Piemēram, pacientiem ar krūšu dziedera karcinomu vai

prostatas karcinomas gadījumos aspirāta izmeklēšana var apstiprināt biopsijas rezultātus vai retos gadījumos var apstiprināt ļaundabīgu audzēju, bet diemžēl Hodžkina limfomas gadījumā aspirāts nedod nekādu informatīvu apstiprinājumu. Diemžēl Hodžkina limfomas gadījumos jāveic kaulu smadzeņu biopsija. (Moid F. et al 2005)

Kaulu smadzeņu biopsija - tā ir kaulu un kaulu smadzeņu parauga mikroskopiska izmeklēšana. Visbiežāk paraugus ņem no iegurņa kaula (*spina iliaca posterior superior*), bet ir gadījumi, kad ņem arī no krūšu kaula. Kaulu smadzeņu aspirācija - tā ir kaulu smadzeņu šķidrums neliela daudzuma atsūkšana caur adatu. (Netter F. 2019)

Kaulu smadzeņu aspirācijas procedūras būtība ietver sevī, galvenokārt, pareizu pacienta sagatavošanu pirms procedūras, piemēram, pretsāpju menedžments ir ļoti svarīgs. Pacientu jānovieto ērtā sānu guļus pozīcijā, ceļgali jāsaliec, pēc tam ārsts atzīmē vietu un apstrādā to ar 10% povidonjodu. Ar 1% lidokaīnu atsāpina sākumā ādu, pēc tam zemādu un zemāk esošās struktūras, ļoti svarīgi ir atsāpināt arī kaulplēvi, jo tur atrodas daudz nervgaļu. Ņemot ārā adatu ar lidokaīna šļirci, nepieciešams atsāpināt arī izejošo traktu. Jāizveido 2 - 3 milimetrus liels ādas griezumus, lai atvieglotu aspirācijas adatas ievadīšanu. Aspirācijas adatu jānovieto perpendikulāri kaulplēvei un ar rotējošām kustībām jāievieto dziļāk; jāatsūc nedaudz kaulu smadzeņu šķidrums un jānovieto uz četriem priekšmetstikliņiem, un paraugs jānokrāso pēc Giemsa. Atlikušo aspirātu jānovieto mēģenē ar EDTA (*angl.* Ethylenediaminetetraacetic acid). Bioķīmiskās reakcijās EDTA izmanto, lai noņemtu metāla jonus, un ar to stabilizē DNS, olbaltumvielas, polisaharīdu struktūras, kā arī deaktivē metāla atkarīgus fermentus, kuru darbība var ietekmēt analīzes rezultātu. Audu kultūrā EDTA izmanto kā helātu veidojošu aģentu, kas saistās ar kalciju un novērš kadherīna saites veidošanos starp šūnām, traucējot šķidrā suspensijā audzētu šūnu salipšanu vai otrādi, atdalot jau aglutinētas (salipušas) šūnas. (Dominguez K. et al 2010) Citiem izmeklējumiem aspirātu jāņem ar citu sterilu šļirci. Adatu jāizņem arī ar rotējošu kustību; ja pacientam nevajag veikt biopsiju, vietu vajag pārklāt ar tīru marli.

Kaulu smadzeņu biopsija tiek veikta uzreiz pēc aspirācijas. Aspirācijas adatas noņemšana tiek veikta ar šādiem paņēmieniem: sākumā vajag pārliedzināties, ka biopsijas adatas stienis ir aizvērts un nofiksēts. Jānovieto aizvērtais stienis gals plaukstā tā, lai tas atrodas starp rādītājpirkstu un trešo pirkstu; jāievieto adatu ādas griezumā un jāvirza, līdz būs sasniegta *spina iliaca posterior superior*. Biopsijas adatu jānovieto vismaz piecu milimetru attālumā no aspirācijas ievadīšanas vietas, lai izvairītos no aspirācijas artefakta. Rotējot adatu, jāvirza tā uz leju, kamēr netiks sasniegtas smadzenes. Garozas biezums parasti ir apmēram 10 mm, un ieeja kaulu smadzeņu struktūrās tiek konstatēta, kad samazinās pretestība; ārsts to sajūt, jo adatu virzās vieglāk. Pēc tam jānoņem vāciņš un jāizņem stienītis. Lēni un uzmanīgi

jāņem ārā adata, pēc tam vajag izņemt paraugu un sagatavot to izmeklējumiem. Atlikušais biopsijas paraugs jāievieto konteinerā ar formalīnu un jānosūta krāsošanai pēc Giemsa. (Pfenninger J. et al 2011)

## 1.5.2 Indikācijas

Parasti kaulu smadzenes izmeklē, ja pacientam ir kaut kādas hematoloģiskas novirzes, ko nevar izskaidrot ar pieejamiem klīniskajiem un laboratoriskajiem datiem. Pirms izlemt, vai nepieciešams veikt kaulu smadzeņu izmeklēšanu, vienmēr rūpīgi jāizvērtē pacienta asins uztriepes. Vienā pētījumā, kurā tika pētīti 450 pacienti, 2005. gadā limfomas pacientiem perifērās asins iesaiste bija novērota 29% gadījumos. Folikulāra šūnu limfoma bija visizplatītākā limfoma (30,4%), kas infiltrē kaulu smadzenes, tam sekoja difūza liela B-šūnu limfoma (16,0%). Kaulu smadzeņu infiltrācija pacientiem, kam bija diagnosticēta Mantijas šūnu limfoma, bija sastopama 9,3% gadījumos. Visbiežāk bija novērots jaukta tipa infiltrācijas modelis, kam sekoja paratrabekulārais un citi. (Arber D. et al 2005)

✓ Diagnostikas mērķi:

- Pacientam ir progresējoša citopēnija vai citoze.
- Hematopoētisko un limfoīdo audzēju diagnostikai.
- Ja pacientam atrod blastus perifērajās asinīs.
- Amiloidozes un citu vielmaiņas slimību diagnostikai.
- Pacientam ar monoklonālo gammopātiju.
- Nezināmas izcelsmes drudzis.
- Nezināma iemesla splenomegālija vai citu orgānu palielināšanās.
- Pacientiem ar CIV infekciju / iegūto imūndeficīta sindromu oportūnistiskās infekcijas diagnostikai. (Netter F. 2019)

✓ Stadijas precizēšanai:

- Dažādas formas limfomas gadījumos.
- Audzēja metastāzes novērtēšana, it īpaši bērniem.

✓ Slimības monitorēšanai:

- Pēc ķīmijterapijas, akūtas leukēmijas gadījumā un retāk pirms konsolidācijas vai uzturošas ķīmijterapijas gadījumos.
- Lai precizētu limfomas stadiju pēc ārstēšanas.
- Novērošana pēc hemopoētiskas cilmes šūnu transplantācijas.

- Pacientu novērošana ar aplastisku anēmiju, Fanconi anēmiju, paroksismālo nakts hemoglobīnūriju un citām kaulu smadzeņu slimībām, lai kontrolētu iespējamo mielodisplastisko sindromu attīstību. (Jaffe E. et al 2017)

### 1.5.3 Kontrindikācijas

Kā visām izmeklēšanas metodēm, arī kaulu smadzeņu biopsijai izšķir absolūtas kontrindikācijas, kad nekādā gadījumā nedrīkst veikt šo procedūru, jo tā var apdraudēt pacienta veselību, piemēram:

- Hemofilija un ar to saistītie asiņošanas traucējumi.
- Nav pacienta līdzestības, piemēram, procedūras laikā pacients var neadekvāti uzvesties, kas var rezultēties gan ar pacienta, gan ar ārsta nopietnu veselības apdraudējumu.
- Ādas infekcija vai osteomielīts biopsijas vietā.

Relatīvas kontrindikācijas nozīmē risku, ka procedūra var apdraudēt pacienta veselību, bet ieguvumi ir lielāki, un, apsverot visus riskus, var veikt kaulu smadzeņu izmeklēšanu, lai novērstu citas potenciālās slimības. Runājot par relatīvām kontrindikācijām, var pieminēt:

- Aptaukošanos, jo pirmkārt, ir apgrūtināta pareizas biopsijas tehnikas veikšana, otrkārt, izmeklēšanas metodes precizitāte būs samazināta, kā arī pareizas diagnozes noteikšana.
- Smagu osteoporozi, jo tā var beigties ar kaulu perforāciju, un apkārtējo audu bojājumu.
- Staru terapiju, ja pacientam tā bija, veikta biopsijas vietā.

Ja pacientam ir nozīmēta antikoagulantu terapija, nav nepieciešams to mainīt vai vispār atcelt pirms procedūras. Pacientiem, kas lieto antikoagulantus, pirms procedūras jāpārbauda INR un APTL vērtības, tām jābūt terapeitiskā diapazonā. (Dominguez K. et al 2010)

#### 1.5.4 Komplikācijas

Komplikācijas pēc kaulu smadzeņu trepānbiopsijas procedūras sastopamas ārkārtīgi reti, apmēram 0,2% gadījumos. Balstoties uz šiem datiem, var secināt, ka kaulu smadzeņu biopsija ir droša un ļoti specifiska izmeklēšanas metode. Runājot par sarežģījumiem, var pieminēt retroperitoneālo asiņošanu vai zarnu trakta bojājumus pacientiem ar osteoporozi, hematomu vai infekciju biopsijas vietās. Ja pacientam biopsija bija veikta krūšu kaulā, tas var beigties ar perforāciju, sirds tamponādi un pēkšņu nāvi. Vienpusējs apakšējo ekstremitāšu vājums tādēļ, ka procedūras laikā bija bojāts sakrālais nervu pinums, bet tāda komplikācija sastopama ļoti, ļoti reti. Sāpes, kas parasti izzūd vienas dienas laikā, bet, ja procedūras laikā bija pareiza atsāpināšanas terapija, šīm komplikācijām nav jābūt. (Dominguez K. et al 2010) Runājot par sāpēm, žurnālā *Blood Review* 2015. gadā, publicēja informāciju par trepānbiopsiju, 235 pacientiem, kuriem bija veikta šī procedūra, aptuveni 70% atzīmēja sāpes un viena trešdaļa no šiem pacientiem liecināja par stiprām sāpēm procedūrās laikā, bet nopietnāka komplikācija bija asiņošana. (Adams Hugo J.A. et al 2015)

#### 1.6 Kaulu smadzeņu infiltrācijas ietekme uz hemopoēzi

Kaulu smadzeņu biopsija ir būtiska sastāvdaļa limfomas stadijas noteikšanai. Pacientiem, kuriem ir kaulu smadzeņu infiltrācija un / vai citu audu iesaiste, liecina par sliktāku prognozi un reakciju uz terapiju. Kaulu smadzeņu biopsija ne tikai ļauj novērtēt infiltrāciju, bet arī var noteikt infiltrāta raksturu un apjomu, kam ir gan diagnostiskā, gan prognostiskā nozīme.

Izmeklējot pacientus ar Ne-Hodžkina limfomu - 139 vīriešus un 45 sievietes, Sadian Sultan un citi autori, konstatēja, ka kaulu smadzeņu infiltrācija bija sastopama 58 jeb 31,5% pacientiem. Infiltrāta modelis bija pēc difūzā tipa 27 (14,6%) pacientiem, pēc intersticiālā tipa 12 pacientiem (6,5%) un paratrabekulārā tipa 10 (5,4%) pacientiem. Vidējais hemoglobīna līmenis bija  $10,8 \pm 2,7$  g/dl. Vidējais kopējais leikocītu skaits bija  $9,0 \pm 6,5 \times 10^9/l$ , vidējais trombocītu skaits bija  $201,9 \pm 129,3 \times 10^9/l$ . Anēmija ( $Hb < 10$  g/dl) tika konstatēta 21 (11,4%) pacientam. (Sadia S. et al 2018)

Savukārt 2016. gadā Kriti Chauhan ar līdzautoriem kopumā izmeklēja 49 pacientus ar Hodžkina limfomu, lai analizētu klīniskos, hematoloģiskos un bioķīmiskos radītājus, kā arī

kaulu smadzeņu trepānbiopsijas nepieciešamību, infiltrācijas modeļus kaulu smadzenēs. Deviņiem jeb 18% pacientu tika diagnosticēta kaulu smadzeņu infiltrācija. B simptomi un splenomegālija tika konstatēta astoņiem jeb 88,8% no deviņiem pacientiem (88,8%). Visiem deviņiem pacientiem LDH līmenis bija paaugstināts. Anēmiju, leukopēniju un trombocitopēniju konstatēja attiecīgi sešiem jeb 66,6%, trīm jeb 33,3% un vienam jeb 11,1% pacientiem. (Chauhan K. et al 2016)

### 1.6.1 Hemopoēzes būtība

Lai nodrošinātu visas ķermenī esošās struktūras ar nepieciešamo - audus ar skābekli, novērstu asiņošanu, aizsargātu, iznīcinot mikroorganismus un nodrošinot imunitāti, mūsu organismā nepārtraukti, visa mūža garumā strādā augsti specializētas šūnas, kas tiek sintezētas un diferencētas kaulu smadzenēs. Šo šūnu veidošanās un attīstīšanās procesu sauc par hemopoēzi. Tas ir ļoti sarežģīts process, kurā piedalās ļoti daudz dažādu vielu, signālu, šūnu. Vissvarīgākās šūnas, bez kurām hemopoēze nevar eksistēt, tās ir hemopoētiskas cilmes šūnas (HCS), no tām viss sākas.

HCS atrodas sarkanajās kaulu smadzenēs un var diferencēties par eritrocītiem, granulocītiem, monocītiem, limfocītiem un megakariocītiem. Būtiskākā cilmes šūnu īpašība ir pašatjaunošanās spējas. Šajā procesā cilmes šūnas dalās, lai radītu vairāk meitšūnu. Ir pierādīts, ka *Sonic hedgehog*, *Wnt /  $\beta$ -catenin* un Janus kināzes<sub>2</sub> signalizācijas ceļi regulē HCS pašatjaunošanos. Bet hemopoētisko šūnu diferenciaciju un nobriešanu vēl ietekmē daudzi citi faktori, tostarp augšanas faktori un citokīni. (McPherson R. et al 2017)

Šūnas, kas veidojas hemopoēzes procesā, ir eritrocīti; to galvenā funkcija ir pietiekamā daudzumā pārnest skābekli no plaušām uz audiem un izvadīt oglekļa dioksīdu no organisma. Savukārt neitrofilie leukocīti un monocīti tiek sintezēti no kopīgās cilmes šūnas, to galvenā funkcija ir fagocitoze. Citas granulocītu šūnu grupas (eozinofili, bazofili un tuklās šūnas) likvidē mikroorganismus un modulē imunitāti. Runājot par limfocītiem, jāatzīmē, ka tie rodas kaulu smadzenēs, bet attīstās un vairojas tīmusā, limfoido audu perifērijā. Izšķir B-šūnu, T-šūnu un naturālos killerus, un šo šūnu apakštīpus. Tās mijiedarbojas ar citām šūnām, izdala šķīstošos faktorus, galvenokārt citokīnus un imūnglobulīnus, un ietekmē gan humorālo, gan šūnu imunitāti. Megakariocīti, kas ir trombocītu priekšteči, ietekmē primāro hemostāzi. Hemopoēzes posmus regulē šķīstošie vai ar membrānu saistītie faktori. Tie kontrolē šūnas prekursoru proliferāciju un diferenciaciju, un sekmē nobriedušu asins šūnu darbību.

Hematopoētiskie augšanas faktori/citokīni var darboties divējādi - lokāli vietā, kurā tie tiek ražoti, vai globāli, cirkulējot asinīs. Tos ražo hematopoētiskās vai ne-hematopoētiskās šūnas, un to darbība izplatās uz vairākām šūnu līnijām. Bieži tie darbojas sinerģiski kopā ar citiem augšanas faktoriem, un var iedarboties gan uz normālām, gan uz neoplastiskām šūnām. Katram citokīnam ir specifiski receptori. Citokīnam piesaistoties pie atbilstošā receptora, mijiedarbības rezultātā tie mediēts signāls, kas tiek pārvadīts no šūnas virsmas uz šūnas kodolu. Piemēram, eritropoetīns (EPO) un trombopoetīns (TPO), kuri tiek sintezēti attiecīgi nierēs un aknās, ir iesaistīti eritropoēzes un trombopoēzes procesā. (Alpern R. et al 2013) Eritropoetīns ir glikoproteīna hormons, kas tiek sintezēts nieru peritubulārajos fibroblastos, EPO produkcija pastiprinās, ja asinīs samazinās skābekļa daudzums. Rezultātā palielinās eritroīdu šūnu skaits, paātrinās to produkcija un eritrocītu izdalīšanās no kaulu smadzenēm. Eritropoetīns mediē fizioloģisko kaulu smadzeņu reakciju uz hipoksiju vai anēmiju. Savukārt trombopoetīns spēj stimulēt trombocītu veidošanos caur receptoriem, piemēram, *c-mpl*. Trombopoetīna analogus lieto, lai palielinātu trombocītu skaitu pacientiem ar idiopātisku trombocitopēnisku purpuru.

Bija atrasti arī citokīni un citas vielas, kas piedalās hemopoēzes regulēšanas procesā, piemēram, interleikīni (IL) 1, 3, 6 un kolonijas stimulējošie faktori (CSF), kas regulē leukocītu veidošanos kaulu smadzenēs. Tos galvenokārt sintezē T-limfocīti, monocīti/makrofāgi, endotēlija šūnas un kaulu smadzeņu stromas fibroblasti. Savukārt granulocītu/makrofāgu koloniju stimulējošais faktors (GM-CSF) mediē granulocītu un monocītu ražošanu, attiecīgi G-CSF stimulē granulocītu veidošanu, bet M-CSF - monocītu producēšanu. Mūsdienās šīs citokīnu rekombinantās formas pielieto, piemēram, lai mazinātu audzēja ķīmijterapijas laikā izraisīto neitropēniju, ievadot G-CSF. (Kliegman R. et al 2019)

Vēl viena faktoru klase, ko sauc par hemokīniem, ir svarīga, lai regulētu asinsrades šūnu hemotaksi. Tas ir šūnu virzīšanas process, kuru mediē ķīmiskās vielas. Piemēram, hemokīns CXCL12 jeb SDF-1 tiek sintezēts kaulu smadzeņu stromas šūnās un mikrovaskulārā endotēlija šūnās. Tas stimulē limfocītu un makrofāgu hemotaksi, kā arī augļa hemopoētisko šūnu migrāciju no aknām uz kaulu smadzenēm un lielo asinsvadu veidošanu. Pēdējā laikā bija atrasta saistība CXCL12 ar neurotransmiteriem galvas smadzenēs, kopumā šai hemokīnu-neurotransmiteru sistēmai var būt galvenā lomu smadzeņu attīstības procesā apkārtējās vides izmaiņu laikā. (Adkinson F. et al 2014)

## 1.6.2 Kaulu smadzeņu iesaiste limfomas gadījumos

Kaulu smadzeņu iesaistīšanās biežums Ne-Hodžkina limfomas gadījumā atšķiras atkarībā no dažādiem NHL histopatoloģiskajiem apakštīpiem. Vidēji visiem tiem kaulu smadzeņu infiltrācija svārstās no 40% līdz 55%. Biežāk kaula smadzeņu infiltrācija sastopama zemas malignitātes limfomām, piemēram, folikulārā tipa limfoma skar kaulu smadzenes 60–70% gadījumu, salīdzinot ar difūzo lielo B-šūnas limfomu, kuras gadījumā kaulu smadzenes skartas tikai 25-33%. Ir zināms, ka liesas marginālo zonu limfoma skar kaulu smadzenes līdz pat 80–90% gadījumu, līdzīgi liela kaulu smadzeņu iesaiste sastopama arī mantijas šūnu limfomai. Un perifērās asins iesaiste sastopama visu veidu limfomas gadījumos.

Kaulu smadzenes var būt skarti difūzi, fokāli paratrabekulāri, neparatrabekulāri, intersticiāli, intrasinusoidāli un ļoti retos gadījumos arī intravaskulāri. Vienā pētījumā 2014. gadā autori gribēja novērtēt, kā izpaužas kaulu smadzeņu infiltrācija pacientiem ar limfomām. Kopumā bija izpētīti 511 trepānbiopsijas un asins analīzes. Rezultātos korelācija bija diagnosticēta tikai 345 gadījumos. Visbiežāk bija sastopama Folikulāro šūnu limfoma (26,2%) un tā infiltrē kaulu smadzenes pēc paratrabekulāra infiltrācijas modeļa. (Sovani V. et al 2014)

B-šūnu un T-šūnu limfomas gadījumos pārsvarā kaulu smadzenes tiek skartas difūzi un fokāli neparatrabekulāri. Vēl vienā pētījumā, kas bija veikts Ziemeļķīnā, bija izanalizēti 950 kaulu smadzeņu paraugi, lai izvērtētu kaulu smadzeņu stāvokli un bojājumu raksturu NHL gadījumos, izmantojot kaulu smadzeņu biopsijas (KSB), aspirācijas (KSA) un plūsmas citometrijas (PC) metodes. Sakritība starp KSB un KSA bija 84%, KSB un PC sakritība bija 80%. Difūzā lielā B-šūnu limfoma izvēlas fokālo izplatīšanās modeli, paratrabekulāra lokalizācija bija raksturīga folikulārai limfomai, intersticiāla lokalizācija kaulu smadzeņu infiltrācijai bija mantijas šūnu limfomai un T-šūnas limfoblastiskai limfomai. (Yun-Fei Shi et al 2015)

Salīdzinot Ne-Hodžkina limfomu ar Hodžkina limfomu, otra metastāzē retāk, vidēji mazāk par 10%. Kaulu smadzeņu iesaistīšanās mainās atkarībā no histopatoloģiskā tipa, piemēram, jaukto šūnu limfomas gadījumā kaulu smadzenes tiek skartas tikai 10 % gadījumu un tikai 1% gadījumu, ja pacientam ir ar limfocītiem bagāta limfoma. Bet kopējais kaulu smadzeņu iesaistīšanās biežums pacientiem ar IV stadiju HL gadījumā ir 32%. (Kini J. et al 2012)

Ja pacientam ar limfomu rutīnas asins analīzēs parādījās viena vai vairākas līnijas citopēniju, tas var liecināt par to, ka tika skartas kaulu smadzenes. Vienlaicīga anēmija ar

neitropēniju vai trombocitopēniju liecina par primārajiem kaulu smadzeņu traucējumiem vai kaulu smadzeņu darbības traucējumiem infiltratīvās slimības rezultātā. Līdz ar slimības progresēšanu, kas tieši ievaino cilmes šūnas, vai apdraud to vietas kaulu smadzenēs, izraisa cirkulējošo asins šūnu skaita samazināšanos, un dažkārt arī ietekmē to funkciju.

## 2. MATERIĀLI UN METODEDES

Lai noskaidrotu, vai pastāv statistiski ticama korelācija starp kaulu smadzeņu infiltrāciju un izmaiņām perifērajās asinīs, bija izpētīti pacienti ar limfomu un viņu asins analīzes. Pētījums bija retrospektīvs, tāpēc diplomdarba pētījuma daļā tika izmantoti dati, kas iegūti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas (PSKUS) Medicīnas arhīvā, Onkoloģijas klīnikā un Patoloģijas institūtā no 2012. gada 20. aprīļa līdz 2018. gadam 28. augustam.

### 2.1 Pacientu atlases principi

Sākot pētījumu, bija izstrādāti iekļaušanas kritēriji, lai atvieglotu pacientu atlases procedūru:

- a) Pacienti ar diagnosticētu un histoloģiski apstiprinātu limfomu;
- b) Pacienti, kuriem bija veikta kaulu smadzeņu trepānbiopsija;
- c) Pacienti, kurus trepānbiopsijas atbildes bija, atrastas Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Patoloģijas institūtā;
- d) Pacienti, kuriem bija veiktas visas nepieciešamās asins analīzes septiņas dienas pirms vai septiņas dienas pēc trepānbiopsijas procedūras.

Pētījumā iekļauti tikai tie pacienti, kas atbilst visiem kritērijiem.

### 2.2 Datu iegūšana

Autors savu pētniecisko darbu veica Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Onkoloģijas klīnikā; sākumā bija atlasīti visi pacienti, kuriem nosūtīšanas diagnozē uz trepānbiopsiju bija ierakstītas šādas slimības – Hodžkina limfoma vai Ne-Hodžkina limfoma. Kopumā sešu gadu laikā ar šādu diagnozi bija 72 pacienti, no tiem 37 bija vīrieši un 35 sievietes.

Nākamais solis bija pārlicināties, ka pacientiem ir limfoma, jo dažiem pacientiem, kuriem bija veikta kaulu smadzeņu biopsija, bija tikai aizdomas par šo slimību. Svarīgākais nosacījums bija atrast kaulu smadzeņu biopsijas atbildi, lai uzzinātu, vai pacientiem ir kaulu

smadzeņu infiltrācija vai nav. Vēlāk pēc pirmā etapa pacientu atlase turpinājās Patoloģijas institūtā, meklējot pacientu trepānbiopsijas atbildes pēc histoloģijas numura. Ja biopsijas numura nebija; autors meklēja atbildes pēc trepānbiopsijas veikšanas datuma. Pabeidzot otrā etapa atlasī, pētījumā iekļauti tikai tie pacienti, kuriem bija limfoma, un tā bija histoloģiski apstiprināta. Rezultātā kopējais pacientu skaits samazinājās līdz 54 pacientiem; no tiem 31 bija vīrieši un 23 sievietes.

Nākamajā etapā autors sagatavoja pieprasījumus PSKUS Medicīnas arhīvam, lai iegūtu arhivētas pacientu slimības vēstures un izpētītu asins analīzes; pieprasījumiem bija nepieciešams pacientu personas kods, nodaļa, kurā pacients bija stacionēts, iestāšanās, un izrakstīšanās datumi.

Nemot vērā kaulu smadzeņu biopsijas atbildes, kopumā pētījumā iekļautie pacienti bija sadalīti divās grupās – kontrolgrupa un pētījuma grupa, kuriem ir kaulu smadzeņu infiltrācija un kuriem tās nav. Abās grupās bija rūpīgi izvērtēti asins analīžu rezultāti: eritrocītu, trombocītu, limfocītu, leukocītu un hemoglobīna vērtības. Izpētīts pacientu vecums, dzimums, limfomas veidi un apakštipi.

Atlasot pētījuma kritērijiem atbilstošus pacientus, tiek iegūta pētījuma bāze, balstoties uz kuru, autors turpina savu pētniecisko darbu, statistiski apstrādājot iegūtos datus.

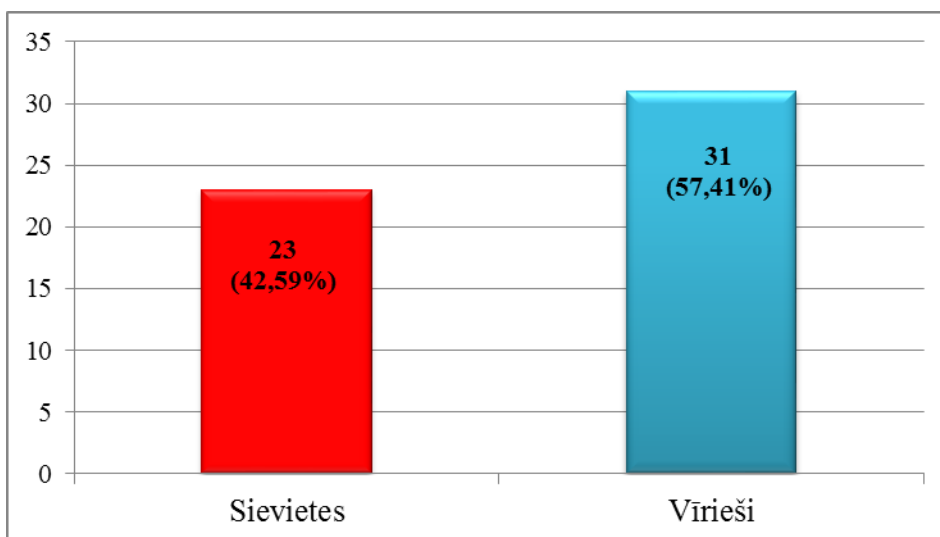
### 2.3 Pētījuma datu statistiskā apstrāde

Visi iegūtie dati sākumā bija apkopoti *Microsoft Excel* datu apstrādes programmā, pēc tam, izmantojot *IBM SPSS v22 (Statistical Package for the Social Sciences)* programmu, dati bija analizēti arī statistiski.

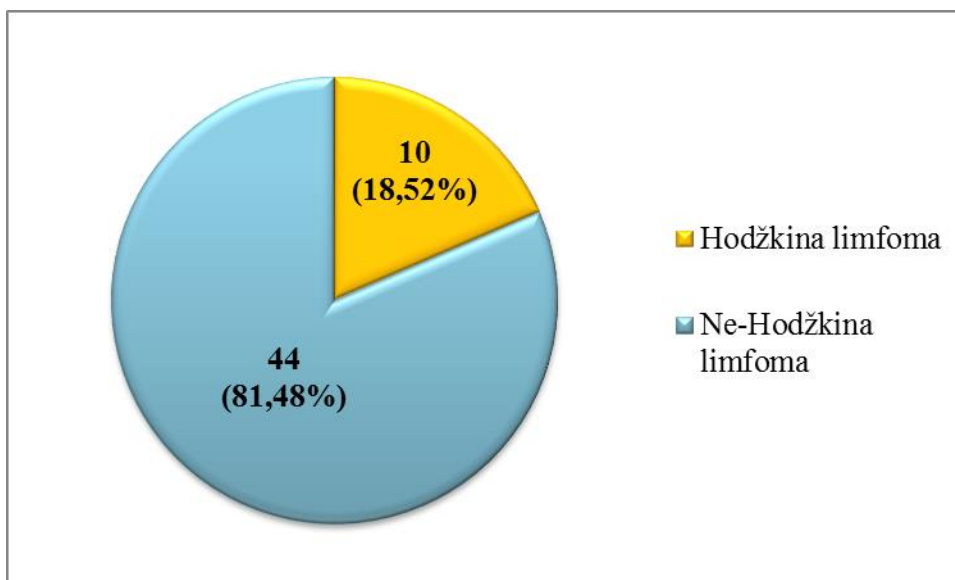
Datu analīzei tika izmantotas aprakstošās statistikas metodes: biežumu sadalījums, vidējo vērtību aprēķināšana ar standartnovirzi. Izmantojot Pīrsona Hī kvadrāta statistisko testu, bija salīdzināta pētījuma grupa un kontrolgrupa. Katrai no tām atsevišķi tika izpētītas asins analīzes, lai noskaidrotu, pastāv vai nepastāv statistiski ticama asociācija. Izmantojot Izredžu jeb krusteniskās attiecības testu (*angl.* Odds Ratio), bija analizēti asins analīžu rezultāti un kaulu smadzeņu infiltrācijas esamība, lai atrastu statistiski ticamo korelāciju. Visos gadījumos hipotēžu izvērtēšanai bija izmantots būtiskuma līmenis jeb *p*-vērtība ( $p \leq 0,05$  – ir statistiski ticama korelācija un  $p > 0,05$  – statistiski ticama korelācija nav diagnosticēta). Visi rezultāti tika apkopoti tabulās.

### 3. REZULTĀTI

Pētījumam atbilstošiem kritērijiem rezultātā atbilst 54 pacienti no 2012. gada līdz 2018. gadam, kuriem tajā laika periodā bija diagnosticēta limfoma un bija veikta trepānbiopsija. No 54 jeb 100% pacientiem 23 jeb 42,59% veidoja sievietes, un 31 jeb 57,41% veidoja vīrieši. (3.1 attēls).



3.1. att. Pacientu skaits un sadalījums pēc dzimuma



3.2. att. Hodžkina un Ne-Hodžkina limfomu sadalījums

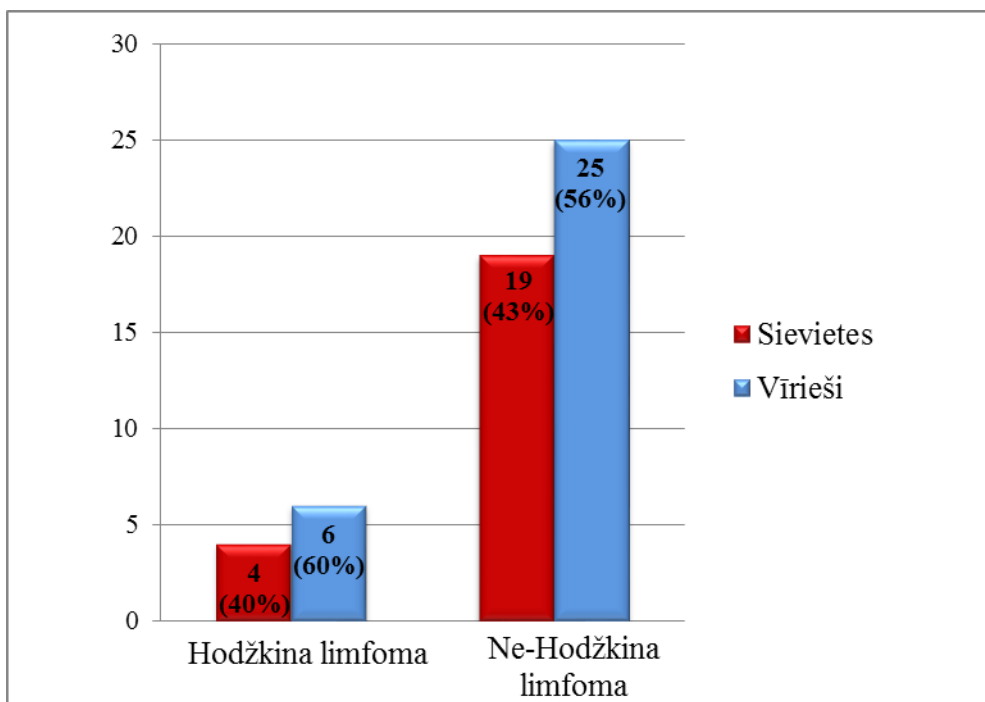
Visiem pacientiem bija diagnosticēta Hodžkina limfoma vai Ne-Hodžkina limfoma. Hodžkina limfoma bija sastopama desmit jeb 18,52% pacientiem un Ne-Hodžkina limfomas pacientu skaits bija 44 jeb 81,48%. (3.2. attēls).

Pacientu vecums

Pacientu sadalījums	Kopā	Hodžkina limfoma	Ne-Hodžkina limfoma
Pacientu skaits	54	10	44
Vidējais pacientu vecums (gados)	56,28	45	58,84
Minimālais vecums (gados)	21	21	30
Maksimālais vecums (gados)	82	69	82
Standarta deviācija	16,14	17,25	14,85

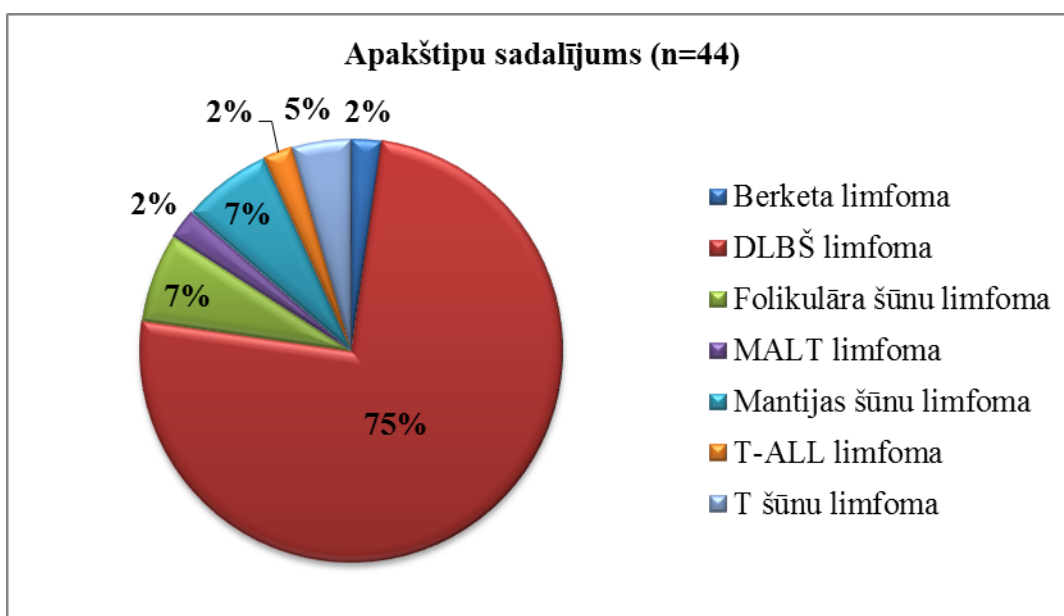
Pētījumā piedalījās 54 pacienti, kuru vidējais vecums, trepānbiopsijas veikšanas laikā bija 56,28 gadi ar standartdeviāciju  $\pm 16,14$  gadi, jaunākais pacients bija 21 gadu vecs, bet vecākais bija 82 gadu vecs.

Vidējais pacientu vecums Hodžkina limfomas gadījumā bija 45 gadi ar standartdeviāciju  $\pm 17,25$  gadi, jaunākais pacients bija 21 gadu vecs, savukārt vecākajam pacientam bija 69 gadi. Ne-Hodžkina limfomas gadījumā pacientiem vidējais vecums bija 58,84 ar standartdeviāciju  $\pm 14,85$  gadi, jaunākajam pacientam bija 30 gadi, vecākajam 82 gadi. (3.1. Tabula)



3.3. att. Hodžkina un Ne-Hodžkina limfomas pacientu sadalījums pēc dzimuma

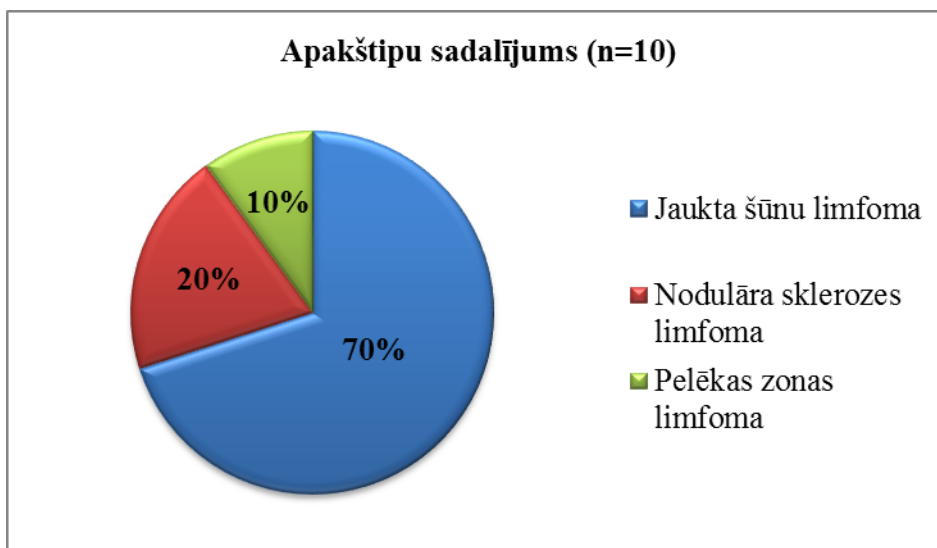
Hodžkina limfomas gadījumā 4 jeb 40% pacientu bija sievietes un 6 jeb 60% pacientu bija vīrieši, savukārt Ne-Hodžkina limfomas gadījumā 19 jeb 43% pacientu bija sievietes un 25 jeb 56% pacientu bija vīrieši. (3.3.attēls) Statistiski ticama asociācija starp dzimumu un limfomas tipu netika diagnosticēta ( $p=0,854$ ).



3.4.att. Ne-Hodžkina limfomas apakštīpu sadalījums

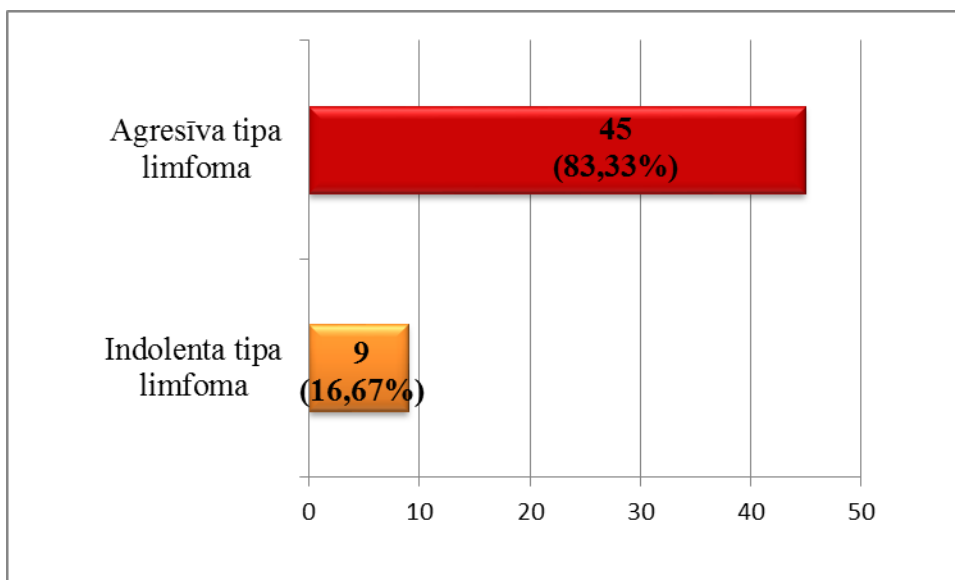
Pētījumā bija analizēts arī limfomas sadalījums pēc apakštīpiem. (3.4.attēls) Sākumā bija analizēti visi pacienti ar Ne-Hodžkina limfomu. Visvairāk sastopams Ne-Hodžkina limfomas apakštīps bija difūzā lielo B-šūnu limfoma 33 pacientiem jeb 75% gadījumi, otrā

vietā atrodas Mantijas un Folikulārās šūnas limfomas, katrai no tam skaits bija 3 jeb 7%. Turpinot analīzi, izrādījās, ka diviem jeb 5% pacientu bija diagnosticēta T-šūnu limfoma un trīs pacientiem bija diagnosticēta Bērķita limfoma, T-ALL limfoma un MALT limfoma; vienas limfomas gadījums attiecīgi veidoja 2%.



### 3.5.att. Hodžkina limfomas apakštipu sadalījums

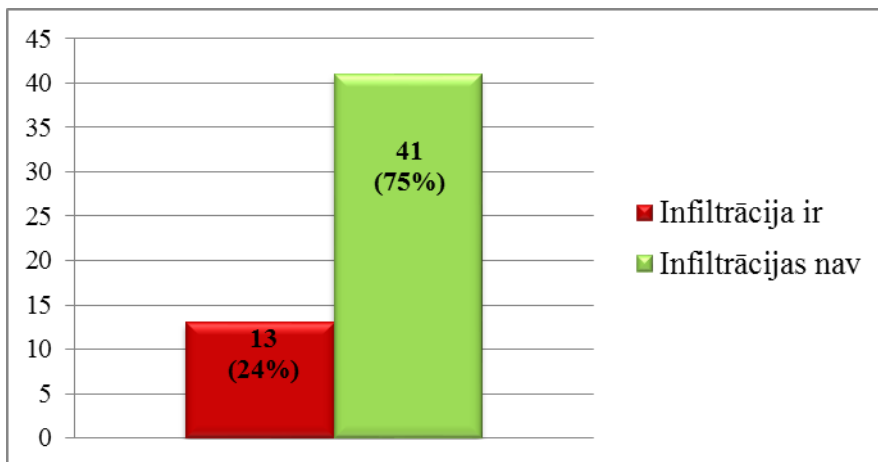
Hodžkina limfomas apakštipi pētījumā sadalījās šādos skaitļos: pirmajā vietā atrodas jaukta tipa limfoma septiņos jeb 70% gadījumos, divos gadījumos jeb 20% pacientiem bija diagnosticēta nodulārā sklerozes limfoma, un vienā gadījumā jeb 10% pacientu bija diagnosticēta pelēkās zonas limfoma. (3.5.attēls)



### 3.6.att.Limfomas sadalījums pēc indolentām un agresīvām

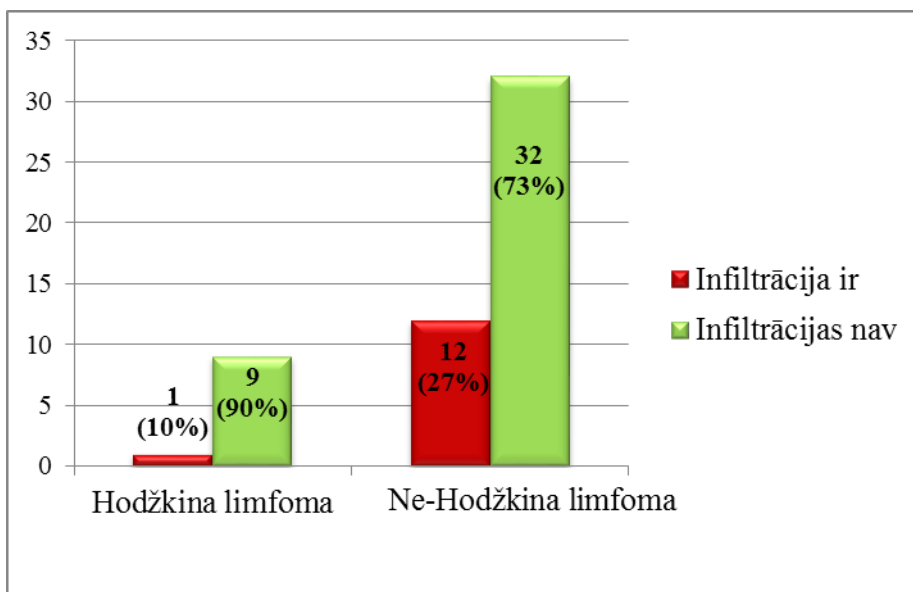
Kopumā pētījumā bija analizēti 54 pacienti ar limfomām, no tiem 45 jeb 83,33% pacientu bija diagnosticētas agresīvā tipa limfoma un 9 jeb 16,67% bija indolentās limfomas. (3.6.attēls). Pacientu skaits ar agresīvo limfomu un infiltrāciju kaulu smadzenēs bija septiņi gadījumi un bez kaulu smadzeņu infiltrācijas bija 38 gadījumi. Savukārt, analizējot pacientus

ar indolento limfomu, kaulu smadzeņu infiltrāciju skaits bija seši gadījumi, bet pacientu skaits bez infiltrācijas - trīs gadījumi. Tika novērota statistiski ticama asociācija starp limfomas agresivitāti un kaulu smadzeņu infiltrāciju ( $p=0,001$ ). Aprēķinot izredžu attiecību (*angl.*Odds ratio), iegūts, ka indolentā tipa limfoma infiltrē kaulu smadzenēs 11 reizes vairāk nekā agresīvā tipa limfoma. (OR=10,89)



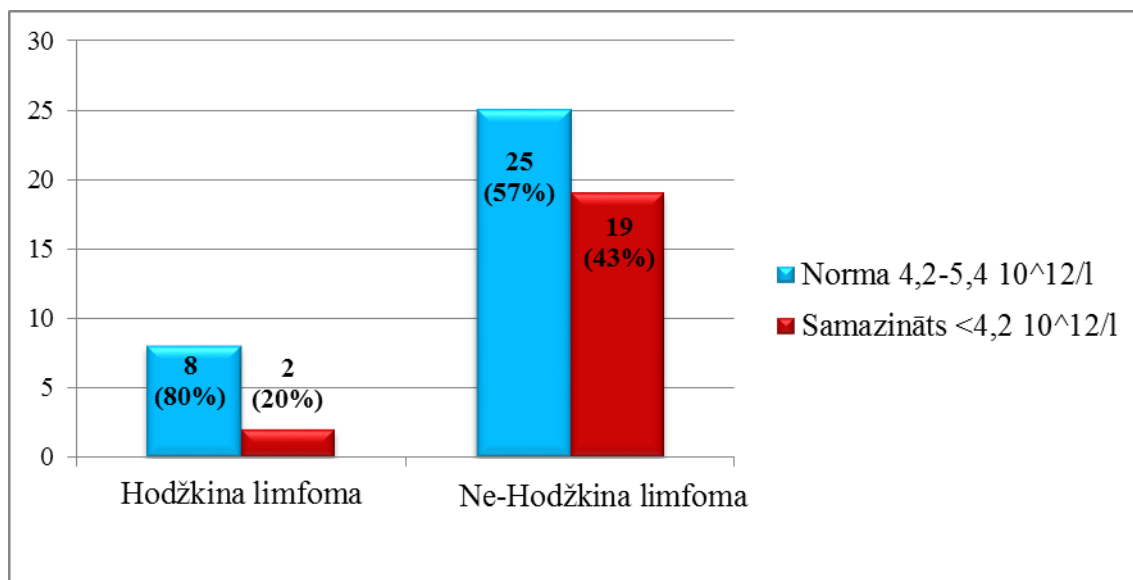
### 3.7.att. Kaulu smadzeņu infiltrācija pacientiem ar limfomām

Kopumā kaulu smadzeņu infiltrācija tika diagnosticēta 13 jeb 24% gadījumos, pacientu skaits bez kaulu smadzeņu infiltrācijas veidoja 41 jeb 75%. (3.7.attēls)



### 3.8.att. Kaulu smadzeņu infiltrācija visiem limfomas pacientiem

Kaulu smadzeņu infiltrācija Hodžkina limfomas gadījumā bija novērota tikai vienu reizi jeb 10%, bet Ne-Hodžkina limfomas gadījumā 12 reizes jeb 27%. (3.8.attēls) Asociācija starp kaulu smadzeņu infiltrāciju un limfomas tipiem nebija konstatēta ( $p=0,249$ ).



### 3.9.att. Eritrocītu skaita izmaiņas Hodžkina un Ne-Hodžkina limfomas pacientiem

Anēmija tika definēta, kad eritrocītu skaits ir zemāks par  $4,2 \cdot 10^{12}/l$ . Hodžkina limfomas pacientu skaits ar anēmiju bija divi jeb 20%, Ne-Hodžkina limfomas pacientu skaits veidoja 19 jeb 43%, kopumā anēmija bija diagnosticēta 21 jeb 38% pacientu. (3.9.attēls)

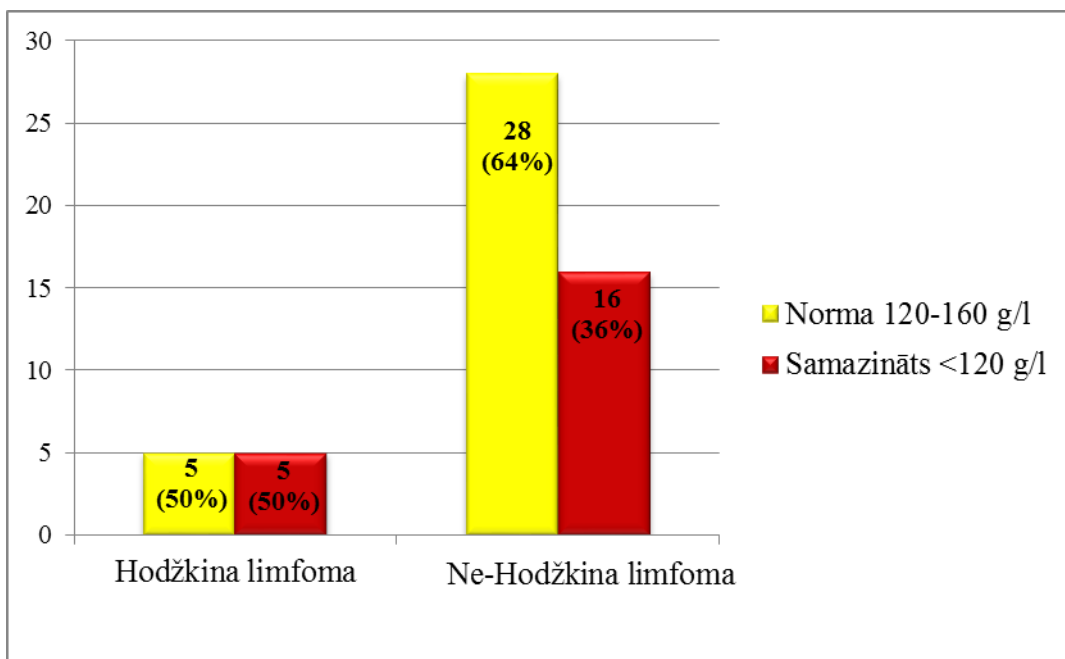
3.2.tabula

Eritrocītu skaita izmaiņu salīdzinājums starp grupām

	Limfomas pacientiem (n=54)	Hodžkina limfoma (n=10)	Ne-Hodžkina limfoma (n=44)
Minimālā vērtība	$2,1 \cdot 10^{12}/l$	$3,29 \cdot 10^{12}/l$	$2,1 \cdot 10^{12}/l$
Maksimālā vērtība	$4,5 \cdot 10^{12}/l$	$4,68 \cdot 10^{12}/l$	$4,5 \cdot 10^{12}/l$
Vidējā vērtība	$3,3 \cdot 10^{12}/l$	$4,27 \cdot 10^{12}/l$	$3,3 \cdot 10^{12}/l$

Minimālā eritrocītu vērtība limfomas pacientiem bija  $2,1 \cdot 10^{12}/l$ , maksimālā vērtība  $4,5 \cdot 10^{12}/l$  un vidējā eritrocītu vērtība visiem pacientiem bija  $3,3 \cdot 10^{12}/l$ . Hodžkina limfomas pacientiem minimālā eritrocītu vērtība bija  $3,29 \cdot 10^{12}/l$ , maksimālā vērtība bija  $4,68 \cdot 10^{12}/l$ , vidējā vērtība bija  $4,27 \cdot 10^{12}/l$ , bet Ne-Hodžkina limfomas pacientiem attiecīgi minimālā eritrocītu vērtība bija  $2,1 \cdot 10^{12}/l$ , maksimālā vērtība bija  $4,5 \cdot 10^{12}/l$ , vidējā vērtība bija  $3,3 \cdot 10^{12}/l$ . (3.2.Tabula)

Analizējot eritrocītu skaita izmaiņas un to korelāciju ar kaulu smadzeņu infiltrāciju visiem limfomas pacientiem, statistiski ticama asociācija starp tiem netika diagnosticēta ( $p=0,537$ ). Sadalot pacientus pēc limfomas veidiem (Hodžkina un Ne-Hodžkina limfoma), arī šajā gadījumā statistiski ticama korelācija netika novērota; Hodžkina limfomas pacientiem  $p=0,598$  un Ne-Hodžkina limfomas pacientiem  $p=0,576$ .



### 3.10.att. Hemoglobīna vērtības izmaiņas Hodžkina un Ne-Hodžkina limfomas pacientiem.

Hemoglobīna samazināšanās tika definēta, kad hemoglobīns ir zemāks par 120 g/l. Hemoglobīna vērtības samazināšanās bija diagnosticēta pieciem jeb 50% Hodžkina limfomas pacientiem, Ne-Hodžkina limfomas pacientu skaits ar samazinātu hemoglobīnu veidoja 16 jeb 36%. Kopējais pacientu skaits ar samazinātu hemoglobīnu bija 21 jeb 38%. (3.10.attēls)

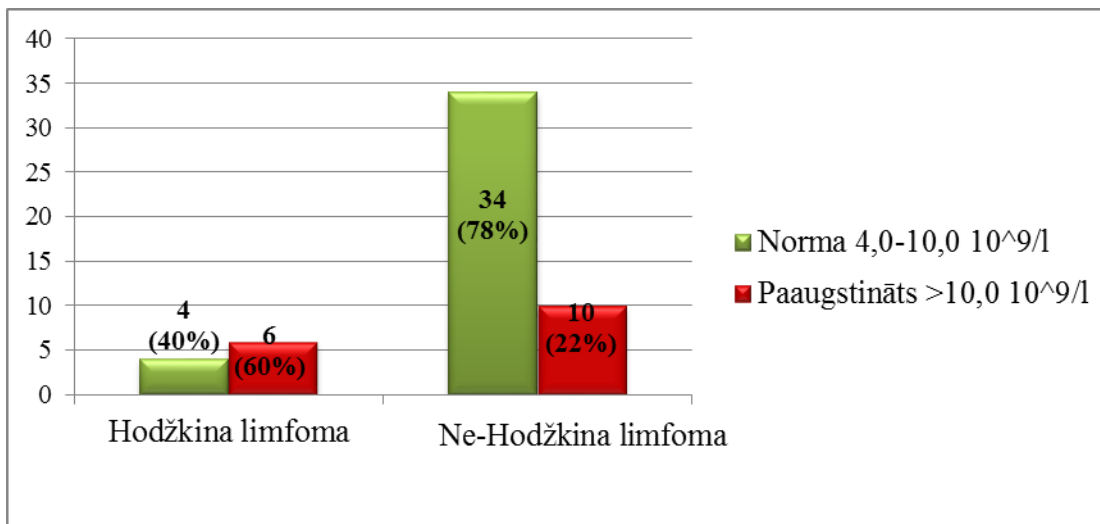
3.3.tabula

Hemoglobīna vērtības izmaiņu salīdzinājums starp grupām

	Limfomas pacientiem (n=54)	Hodžkina limfoma (n=10)	Ne-Hodžkina limfoma (n=44)
Minimālā vērtība	63 g/l	83 g/l	63 g/l
Maksimālā vērtība	156 g/l	156 g/l	153 g/l
Vidējā vērtība	119,6 g/l	119,9 g/l	120,6 g/l

Visiem limfomas pacientiem minimālā hemoglobīna vērtība bija 63 g/l, maksimālā vērtība 156 g/l un vidējā hemoglobīna vērtība bija 119,6 g/l. Hodžkina limfomas pacientiem minimālā hemoglobīna vērtība bija 83 g/l, maksimālā vērtība 156 g/l un vidējā hemoglobīna vērtība bija 119,9 g/l. Pētot Ne-Hodžkina limfomas pacientiem hemoglobīna vērtības, noskaidrojās šādi skaitļi: minimālā hemoglobīna vērtība bija 63 g/l, maksimālā vērtība 153 g/l un vidējā hemoglobīna vērtība bija 120,6 g/l. (3.3.Tabula)

Korelācija starp hemoglobīna vērtības izmaiņām un kaulu smadzeņu infiltrāciju visiem limfomas pacientiem netika diagnosticēta ( $p=0,971$ ). Turpinot analīzi, pacientiem ar Hodžkina un Ne-Hodžkina limfomu atsevišķi, statistiski ticama korelācija netika atrasta. Hodžkina limfomas pacientiem  $p=0,292$ , Ne-Hodžkina limfomas pacientiem  $p=0,654$ .



### 3.11.att. Leikocītu skaita izmaiņas Hodžkina un Ne-Hodžkina limfomas pacientiem

Leikocitoze tika definēta, kad leikocītu skaits ir augstāks par 10,0 10<sup>9</sup>/l. Pētījuma gaitā tika diagnosticēts, ka abās pacientu grupās - gan Hodžkina limfomas pacientiem, gan Ne-Hodžkina limfomas pacientiem - ir leikocitoze, kopējais skaits bija 16 jeb 29% pacienti, no tiem Hodžkina limfomas pacientu skaits ar leikocitozi bija seši jeb 60%, bet Ne-Hodžkina limfomas pacientu skaits bija 10 jeb 22%. (3.11.attēls)

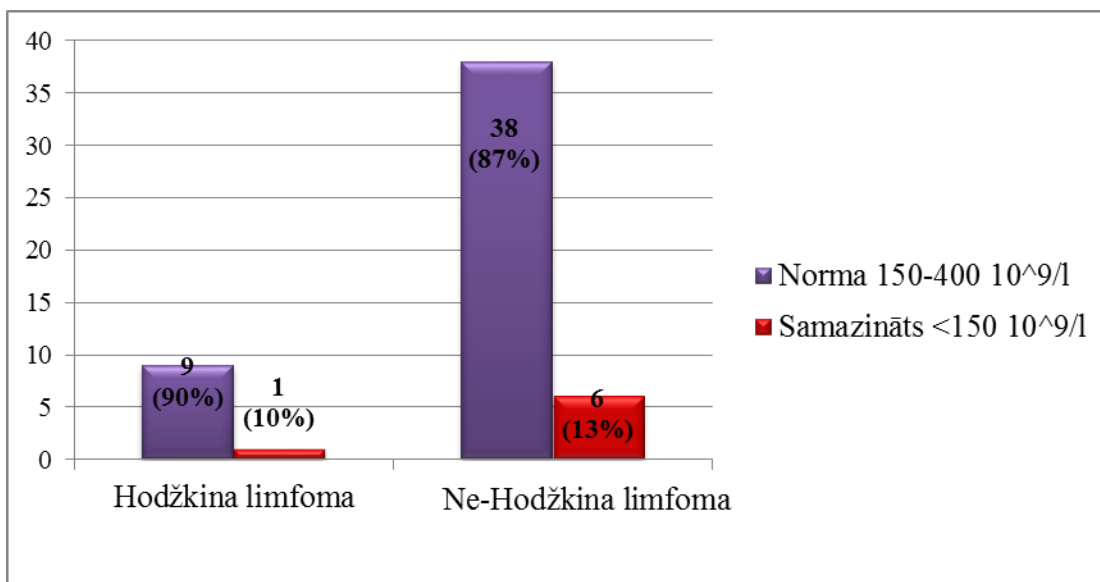
3.4.tabula

Leikocītu skaita izmaiņu salīdzinājums starp grupām

	Limfomas pacientiem (n=54)	Hodžkina limfoma (n=10)	Ne-Hodžkina limfoma (n=44)
Minimālā vērtība	5,5 10 <sup>9</sup> /l	4,0 10 <sup>9</sup> /l	5,5 10 <sup>9</sup> /l
Maksimālā vērtība	11,07 10 <sup>9</sup> /l	21,5 10 <sup>9</sup> /l	11,07 10 <sup>9</sup> /l
Vidējā vērtība	8,7 10 <sup>9</sup> /l	13,4 10 <sup>9</sup> /l	7,5 10 <sup>9</sup> /l

Visiem limfomas pacientiem minimālā leikocītu vērtība bija 5,5 10<sup>9</sup>/l, maksimālā vērtība 11,07 10<sup>9</sup>/l un vidējā leikocītu vērtība bija 8,7 10<sup>9</sup>/l. Hodžkina limfomas pacientiem minimālā leikocītu vērtība bija 4,0 10<sup>9</sup>/l, maksimālā vērtība bija 21,5 10<sup>9</sup>/l, vidējā vērtība bija 13,4 10<sup>9</sup>/l, bet Ne-Hodžkina limfomas pacientiem attiecīgi minimālā leikocītu vērtība bija 5,5 10<sup>9</sup>/l, maksimālā vērtība bija 11,07 10<sup>9</sup>/l, vidējā vērtība bija 7,5 10<sup>9</sup>/l. (3.4.Tabula)

Analizējot korelāciju starp leikocītu izmaiņām un kaulu smadzeņu infiltrāciju visiem limfomas pacientiem, statistiski ticama asociācija starp tiem netika konstatēta ( $p=0,197$ ). Sadalot pacientus pēc limfomas veidiem, statistiski ticama korelācija netika novērota, Hodžkina limfomas pacientiem  $p=0,389$  un Ne-Hodžkina limfomas pacientiem  $p=0,163$ .



### 3.12.att. Trombocītu skaita izmaiņas Hodžkina un Ne-Hodžkina limfomas pacientiem

Trombocitopēnija tika definēta, kad trombocītu skaits ir zemāks par 150 10<sup>9</sup>/l. Trombocitopēnija bija novērota Hodžkina limfomas pacientiem tikai vienā jeb 10% gadījumā, savukārt Ne-Hodžkina limfomas pacientiem trombocitopēnija bija novērota sešu jeb 13% gadījumā. Kopumā pētījumā pacientu skaits ar trombocitopēniju veidoja septiņi jeb 12%. (3.12.attēls)

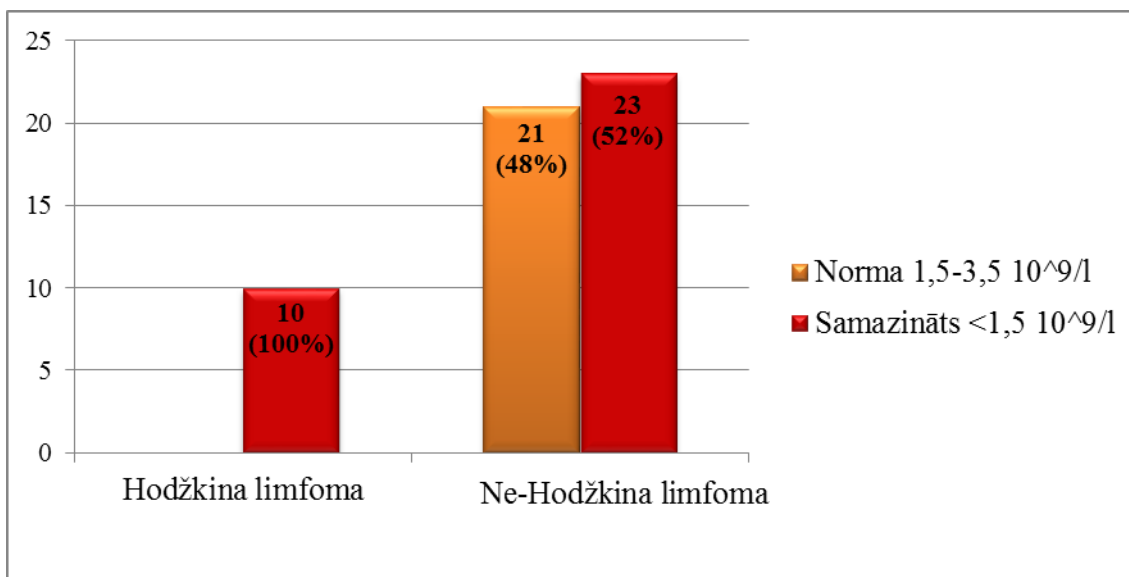
3.5.tabula

### Trombocītu skaita izmaiņu salīdzinājums starp grupām

	Limfomas pacientiem (n=54)	Hodžkina limfoma (n=10)	Ne-Hodžkina limfoma (n=44)
Minimālā vērtība	113 10 <sup>9</sup> /l	141 10 <sup>9</sup> /l	113 10 <sup>9</sup> /l
Maksimālā vērtība	814 10 <sup>9</sup> /l	622 10 <sup>9</sup> /l	814 10 <sup>9</sup> /l
Vidējā vērtība	310,5 10 <sup>9</sup> /l	367,9 10 <sup>9</sup> /l	287,1 10 <sup>9</sup> /l

Visiem limfomas pacientiem minimālā trombocītu vērtība bija 113 10<sup>9</sup>/l, maksimālā vērtība 814 10<sup>9</sup>/l un vidējā trombocītu vērtība visiem pacientiem bija 310,5 10<sup>9</sup>/l. Hodžkina limfomas pacientiem minimālā trombocītu vērtība bija 141 10<sup>9</sup>/l, maksimālā vērtība bija 622 10<sup>9</sup>/l, vidējā vērtība bija 367,9 10<sup>9</sup>/l, bet Ne-Hodžkina limfomas pacientiem attiecīgi minimālā trombocītu vērtība bija 113 10<sup>9</sup>/l, maksimālā vērtība bija 814 10<sup>9</sup>/l, vidējā vērtība bija 287,1 10<sup>9</sup>/l. (3.5.Tabula)

Statistiski ticama asociācija netika novērota starp trombocītu skaita izmaiņām un kaulu smadzeņu infiltrāciju limfomas pacientiem ( $p=0,516$ ) un Hodžkina limfomas pacientiem  $p=0,725$  un Ne-Hodžkina limfomas pacientiem  $p=0,530$ .



3.13.att. Limfocītu skaita izmaiņas Hodžkina un Ne-Hodžkina limfomas pacientiem

Limfocitopēnija tika definēta, kad limfocītu skaits ir zemāks par  $1,5 \times 10^9/l$ . Limfocitopēnija bija diagnosticēta visiem jeb 100% Hodžkina limfomas pacientiem, bet Ne-Hodžkina limfomas pacientiem tikai 23 jeb 52% gadījumos. Kopumā limfocitopēnija bija konstatēta 33 jeb 61% gadījumu. (3.13.attēls)

3.6.tabula

Limfocītu skaita izmaiņu salīdzinājums starp grupām

	Limfomas pacientiem (n=54)	Hodžkina limfoma (n=10)	Ne-Hodžkina limfoma (n=44)
Minimālā vērtība	$1,06 \times 10^9/l$	$0,2 \times 10^9/l$	$1,06 \times 10^9/l$
Maksimālā vērtība	$2,8 \times 10^9/l$	$1,5 \times 10^9/l$	$2,8 \times 10^9/l$
Vidējā vērtība	$1,58 \times 10^9/l$	$1,14 \times 10^9/l$	$1,79 \times 10^9/l$

Visiem limfomas pacientiem minimālā limfocītu vērtība bija  $1,06 \times 10^9/l$ , maksimālā vērtība  $2,8 \times 10^9/l$  un vidējā limfocītu vērtība visiem pacientiem bija  $1,58 \times 10^9/l$ . Hodžkina limfomas pacientiem minimālā limfocītu vērtība bija  $0,2 \times 10^9/l$ , maksimālā vērtība bija  $1,5 \times 10^9/l$ , vidējā vērtība bija  $1,14 \times 10^9/l$ , savukārt Ne-Hodžkina limfomas pacientiem minimālā limfocītu vērtība bija  $1,06 \times 10^9/l$ , maksimālā vērtība bija  $2,8 \times 10^9/l$ , vidējā vērtība bija  $1,79 \times 10^9/l$ . (3.6.Tabula)

Pētot limfocītu skaita izmaiņas un kaulu smadzeņu infiltrāciju limfomas pacientiem, statistiski ticama asociācija starp tiem netika diagnosticēta ( $p=0,537$ ). Sadalot pacientus pēc limfomas veidiem, statistiski ticama asociācija arī nebija konstatēta. Hodžkina limfomas limfocitopēnija bija visiem pacientiem, un Ne-Hodžkina limfomas pacientiem statistiski ticama korelācija netika novērota, jo  $p=0,853$ .

## 4. DISKUSIJA

Pēc visiem esošiem datiem ir noskaidrots, tai skaitā arī pētījumiem, ka gan Hodžkina limfomas, gan Ne-Hodžkina limfomas gadījumos saslimstība vairāk prevalē vīriešiem; veicot savu pētījumu, autors ar iegūtiem rezultātiem vēlreiz apstiprināja šos datus. Gan nedalot pacientus pēc limfomas tipiem, vīriešu daudzums veidoja 31, bet sieviešu 23, gan dalot: NHL vīriešu skaits veidoja 25, sieviešu 19, HL gadījumā vīriešu skaits bija 6 un sieviešu 4; no tā ir redzams, ka vīriešu skaits prevalē visos gadījumos. Nurits Horešs un citi autori 2014. gadā publicēja rakstu, kurā apkopoja daudz pētījumu, kas bijī saistīti ar asociāciju starp dzimumu un limfomas biežumu. Viņi raksta, ka vīriešiem Ne-Hodžkina limfoma sastopama ievērojami biežāk nekā sieviešu dzimuma pacientiem. (Horesh N. et al 2014)

Pētot NHL pacientu vecumu, autors ieguva datus, ka vidējais vecums pacientiem ir 58,84 gadi; ar ko apstiprināja agrāk publicētos datus žurnālā *Journal of the American Geriatrics Society*; minētājā rakstā vidējais vecums pacientiem ar NHL bija 60 gadi. Savukārt Proctors un citi autori 2009. gadā savā rakstā uzsvēra, ka Hodžkina limfomas gadījumā visbiežāk sastopamais vecums ir mazāk par 60 gadiem, un kā prevalence pacientiem pēc 60 gadu vecuma sastopama apmēram tikai no 10% līdz 20%. (Proctor S. et al 2009). Savā pētījumā autors ieguva datus, ka HL pacientu vidējais vecums ir 45 gadi; tas apstiprināja iepriekšējo informāciju. 2015. gadā publicētie dati žurnālā *British Journal of Cancer* uzsver, ka NHL sastopamība bija biežāka no 2004.-2014. gadiem, salīdzinot ar NL. (A.Smith et al 2014). Savā pētījumā autors apstiprināja šo datus; NHL bija sastopama 44 gadījumā, bet HL bija sastopama tikai 10 gadījumā.

Izpētot agrāk publicētos rakstus, pētījumus un literatūras apskatus par Ne-Hodžkina limfomas apakštīpiem, autors secina, ka visbiežāk sastopams NHL apakštīps ir difūzā lielo B-šūnu limfoma vai Bērkitas limfoma, savukārt T-šūnu limfoma sastopama diezgan reti populācijā. Ievāktā informācija pārsvarā sakrīt ar iegūtajiem rezultātiem, difūzā lielo B-šūnu limfoma bija diagnosticēta visvairāk 33 gadījumos no 44; vienīgais, ka Bērkitas limfoma bija diagnosticēta tikai trīs gadījumos no 44; iespējams tas ir saistīts ar mazu pacientu skaitu pētījumā, un tikai divos gadījumos no 44 bija diagnosticēta T-šūnu limfoma. Autors sava diplomdarba praktiskajā daļā sadalīja Hodžkina limfomas pacientus pēc apakštīpiem. Rezultātā septiņiem pacientiem bija diagnosticēta jauktā šūnu limfoma un iegūtie rezultāti apstiprināja datus 2011.gadā veikta pētījumā. (Lone A. et al 2011) Savukārt, Satish Shanbhag un citi autori 2018.gadā publicēja rakstu un apliecināja, ka visbiežāk sastopamais apakštīps Hodžkina limfomas pacientiem ir nodulārā skleroze, kas veido 70% no visiem HL

gadījumiem. (Shanbhag S. et al 2018) Autors uzskata, ka savā darbā nevar izdarīt nozīmīgus secinājumus, kurš no Hodžkinas limfomas apakštipiem prevalē īstenībā, jo kopējais HL pacientu skaits autorā darbā bija tikai 10 pacienti, kas ir ļoti minimāls.

Kanwalpreet Kaur un citi autori 2017. gadā veica līdzīgu pētījumu, diplomdarba autora izvirzītās hipotēzes, rezultātos viņi ieguva, ka indolento NHL skaits bija 68,2%, bet agresīvā tipa limfoma veidoja 3,5%. Kaulu smadzeņu iesaiste bija novērota 38,8% jeb 33 gadījumos, un no tiem 87,8% kaulu smadzeņu infiltrācija bija novērota pacientiem ar indolento NHL. Perifērās asins izmaiņas bija novērotas 14 gadījumos no 52, bet kaulu smadzeņu iesaiste nebija diagnosticēta, savukārt 16 pacientiem no 33 bija novērota gan kaulu smadzeņu iesaiste, gan izmaiņas perifērajās asinīs, un to izmaiņas ietver sevī 31% anēmiju, 50% leukocitozi, 18% leukopēniju un trombocitopēniju 56%. Bet NHL gadījumos bez kaulu smadzeņu iesaistes - 71% anēmija, 57% leukocitoze, 14% leukopēnija un 100% trombocitopēnija. (Kanwalpreet Kaur et al 2017)

Izstrādājot šo darbu, autora iegūtie rezultāti neapstiprināja faktu, ka indolentās limfomas skaits prevalē, salīdzinot ar agresīvo, jo diplomdarbā indolentās limfomas skaits bija tikai 9 jeb 16%, pārējos 45 jeb 84% gadījumu bija agresīvā limfoma. Kaulu smadzenes infiltrācija bija sastopama vienu reizi HL gadījumā un 12 reizes NHL gadījumā. Kaulu smadzeņu infiltrācija pacientiem ar agresīvā tipa limfomu bija 7 pacientiem, ar indolento limfomas tipu bija 6 pacienti, bet ar iegūtiem rezultātiem autors apstiprināja, ka indolentā tipa limfoma infiltrē 11 reizes biežāk kaulu smadzenes, salīdzinot ar agresīvā tipa limfomu. Kā arī pēc literatūrās datiem indolentā tipa limfoma daudz biežāk infiltrē kaulu smadzenes nekā agresīvā.

Apstiprināt autora izvirzīto hipotēzi neizdevās. Bija atrastas dažādas asins izmaiņas, bet atrast korelāciju ar kaulu smadzeņu infiltrāciju neizdevās. Eritrocītu samazināšanās mazāk par  $4,2 \cdot 10^{12}/l$  bija diagnosticēta 21 jeb 38% pacientu, savukārt hemoglobīna samazināšanās  $<120 \text{ g/l}$  bija diagnosticēta 21 pacientam jeb 38%. Leikocītu izmaiņas, šajā gadījumā paaugstināšanās vairāk par  $>10,0 \cdot 10^9/l$  bija diagnosticēta 16 jeb 29% pacientu, bet atrast sakarību ar kaulu smadzeņu infiltrāciju neizdevās. Trombocītu izmaiņas, kas bijī konstatētas tikai 7 jeb 12% pacientu, un tas bija saistīts ar trombocītu samazināšanos  $<150 \cdot 10^9/l$  arī nekorelē ar kaulu smadzeņu iesaisti. Limfopēnija bija novērota 33 jeb 61% pacientu, bet statistiski ticamu korelāciju autoram neizdevās konstatēt.

Pētījumā iegūtie dati nesakrīt ar agrāk veiktiem pētījumiem šajā nozarē, galvenais iemesls pēc autora domām ir mazs pacientu skaits. Kā arī izmeklēšanas metodes būtība var ietekmēt uz rezultātiem. 2018. gadā veikta pētījumā, bija secināts, ka nedrīkst paļauties tikai uz trepānbiosiju, diagnosticējot kaulu smadzenes, iesaisti. (H. Tahsin Özpolat et al 2018)

## 5. SECINĀJUMI

1. Pētījumā piedalījās 54 pacienti, 23 jeb 42,59% veidoja sievietes un 31 jeb 57,41% veidoja vīrieši. Vidējais vecums bija 56,28 gadi ar standartdeviāciju  $\pm 16,14$  gadi, jaunākais pacients bija 21 gadu vecs, bet vecākais bija 82 gadu vecs.
2. Visvairāk sastopams Ne-Hodžkina limfomas apakštips bija difūzā lielo B-šūnu limfoma 33 jeb 75% gadījumu. Hodžkina limfomas visvairāk sastopamais apakštips bija Jauktā tipa limfoma septiņos jeb 70% gadījumu.
3. Agresīvā tipa limfoma bija diagnosticēta 45 jeb 83,33%, un 9 jeb 16,67% pacientu bija indolentās limfomas.
4. Kaulu smadzeņu infiltrācija bija sastopama 13 limfomas pacientiem, un indolentā tipa limfoma infiltrē kaulu smadzenēs 11 reizes vairāk nekā agresīvā tipa limfoma.
5. Perifērās asins izmaiņas tika konstatētas, bet atrast statistiski ticamu korelāciju ar kaulu smadzeņu infiltrāciju neizdevās.

## PATEICĪBAS

Vislielāko pateicību vēlos izteikt savai darba vadītājai dakterei Sigitai Hasnerei par līdzdalību, motivāciju un padomu sniegšanu.

Īpašs paldies Latvijas Universitātes valdībai, kura atviegloja datu ievākšanas procesu Paula Stradiņa Klīniskās Universitātes slimnīcā.

## IZMANTOTĀ LITERATŪRA UN AVOTI

### Grāmatas

1. **Adkinson N. Franklin, Bochner Bruce S., Burks A. Wesley, Busse William W., Holgate Stephen T., Lemanske Robert F., O'Hehir Robyn E.** Middleton's Allergy: Principles and Practice. Eighth Edition. 2014. p.98-112. ISBN: 978-0-323-08593-9
2. **Alpern Robert J., Moe Orson W., Caplan Michael Seldin.** Giebisch's The Kidney. 2013. p.3087-3124. ISBN: 9780123814623
3. **Callen Jeffrey P., Jorizzo Joseph L., Zone John J., Piette Warren, Rosenbach Misha A., Vleugels Ruth Ann.** Dermatological signs of systemic disease. 2017. p.345-358. ISBN: 978-0-323-35829-3
4. **Ferri, Fred F.** Ferri's Clinical Advisor. 2019 p.676-679. ISBN-13: 978-0323530422
5. **Ferri, Fred F.** Ferri's Clinical Advisor. 2019 p.965-968. ISBN-13: 978-0323530422
6. **Ferry, Judith A.** Extranodal Lymphoma. 2011. p.341-393. ISBN: 978-1-4160-4579-3
7. **Flint Paul W., Haughey Bruce H., Lund Valerie J., Niparko John K., Robbins K. Thomas, Lesperance J. Regan Thomas and Lesperance Marci M. Cummings** Otolaryngology. Head and Neck Surgery. Sixth Edition. 2015. p.176-200. ISBN: 978-1455746965
8. **Goldman Lee, Schafer Andrew I.** Goldman-Cecil Medicine. Twenty-fifth edition. 2016. p.1268-1273. ISBN-13: 978-1455750177
9. **Hoffman Ronald, Benz Edward J., Jr., Silberstein Leslie E., Heslop Helen, Weitz Jeffrey, and Anastasi John.** Hematology: Basic Principles and Practice. Seventh Edition. 2018. p.1212-1229. ISBN: 978-0-323-35762-3
10. **Jaffe Elaine, Arber Daniel A., Nancy Elias Campo, Harris Lee, Quintanilla-Fend Leticia.** Hematopathology. Second edition. 2017. p.29-40. ISBN: 9780323388726
11. **Kahl Lauren, Hughes Helen K.** Harriet Lane Handbook. 2018. p.732-1109. ISBN-13: 978-0323399555
12. **Kliegman Robert M., Geme Joseph W., Blum Nathan J., Shah Samir S., Tasker Robert C., Wilson Karen M.** Nelson Textbook of Pediatrics. 2019 p.1125-1128. ISBN: 9780323529501
13. **Kellerman Rick D. and Rakel David.** Conn's Current therapy. 2019. p.434-441. ISBN-13: 978-0323596480

14. **Kliegman Robert M., Stanton Bonita M.D., Geme Joseph St., Schor Nina F.**  
Nelson Textbook of Pediatrics. Twentieth Edition. 2016. p. 2445-2453. ISBN: 978-1-4557-7566-8
15. **Lang David M., Hobbs Robert, Tomecki Kenneth J., Skugor Mario, Carey William D., Sekeres Mikkael A., Gordon Steven, Nurko Saul, Tavee Jinny, Tesar George E., Dweik Raed A., Abelson Abby, Kothari Shakuntala, Seballos Raul J.** Current Clinical Medicine. Second edition. 2010. p.631-636.  
ISBN: 9781437735710
16. **Miller Mark, Thompson Stephen.** DeLee & Drez's Orthopaedi. Sports Medicine Fourth Edition. 2015. p.3-19. ISBN: 9781455742219
17. **McPherson Richard A., Pincus Matthew R.** Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Twenty-Third Edition. 2017. p.540-558.  
ISBN: 9780323295680
18. **Netter Frank H.** Atlas of Human Anatomy. Seventh Edition. 2019. p.49-61.  
ISBN: 9780323393225
19. **Niederhuber John E., Armitage James O., Doroshow James H, Kastan Michael B., Tepper Joel E.** Abeloff's Clinical Oncology. 2014.p.2033-2059. ISBN: 978-1-4557-2865-7
20. **Pfenninger John and Fowler Grant.** Pfenninger and Fowler's Procedures for Primary Care. Third Edition. 2011. p.1404-1408. ISBN: 9780323248365
21. **Ronald Hoffman, Edward J. Benz, Jr., Leslie E. Silberstein, Helen Heslop, Jeffrey Weitz, and John Anastasi.** Hematology: Basic Principles and Practice. Seventh Edition 747-759, 2018. ISBN: 978-0-323-35762-3
22. **Standring Susan.** Gray's Anatomy 41st Edition. The Anatomical Basis of Clinical Practice. 2016. p.68-80. ISBN: 978-0-7020-5230-9
23. **Walls Ron M., Hockberger Robert S. And Gausche-Hill Marianne.** Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. Ninth Edition. 2018. p.1497-1508. ISBN: 9780323613262

Žurnāli:

1. **Arber D.A. and George T.I.** Bone marrow biopsy involvement by non-Hodgkin's lymphoma: frequency of lymphoma types, patterns, blood involvement, and discordance with other sites in 450 specimens. *Am J Surg Pathol* 2005 V.29,p.1549-1557
2. **Adams Hugo J.A., Nievelstein Rutger A.J., Kwee Thomas C.** Opportunities and limitations of bone marrow biopsy and bone marrow FDG-PET in lymphoma. *J Blood Rev* 2015 V.29, p. 417-425
3. **Dominguez Kenneth W., Ward Steven.** Novel Nuclease Activity that is Activated by  $Ca^{2+}$  Chelated to EGTA. *J Syst Biol Reprod Med* 2009 V. 55, p.193-199
4. **Hassan Khalid, Nadeem Ikram and Jamila.** Peripheral Blood Parameters in Patients of NonHodgkin's Lymphomas Showing Bone Marrow Infiltration. *J IMDC* 2012 V.2, p.85-88.
5. **Horesh Nurit and Horowitz Netanel A.** Does Gender Matter in Non-Hodgkin Lymphoma? Differences in Epidemiology, Clinical Behavior, and Therapy. *Med J Rambam Maimonides* 2014; V.5, p.1-8
6. **Kapatai G. and Murray P.** Contribution of the Epstein–Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *J Clin Pathol* 2007 V.60 volume, p. 1342–1349.
7. **Kini Jyoti R, Suresh Pooja K, Ruchi Sinha, Sahu Kausalya Kumari, Kumar Suneet, Prasad Krishna.** Value of bone marrow examination in Hodgkin lymphoma: Report of three cases with review of literature *J Cancer Res Ther* 2012 V.8,p.457-459
8. **Kaur Kanwalpreet, Sharma Nidhi, Gupta Karuna, Gulati Sandhya, Choudhary Prerana.** Hematological and Bone Marrow Biopsy Evaluation in Non Hodgkin Lymphoma. *IJCRR* 2017 V. 9,p.24-27
9. **Lone Ayaz and Naeem Samina.** Frequency and pattern of bone marrow infiltration in hodgkin's lymphoms. *J Biomed* 2011 V.27, p. 132-135
10. **Landgren O., Engels E.A., Pfeiffer R.M.** Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. *J Natl Cancer Inst.* 2006 V. 98, p. 1321–1330.
11. **Moid Farah and DePalma Louis.** Comparison of relative value of bone marrow aspirates and bone marrow trephine biopsies in the diagnosis of solid tumor metastasis and Hodgkin lymphoma: institutional experience and literature review. *Arch Pathol Lab Med*, 2005 V. 129, p. 497-501

12. **Özpolat H. Tahsin, Yilmaz Ebru, Goksoy Hasan Sami, Özpolat Sahre, Dogan Oner, Unal Nilgun and Nalcaci Meliha.** Detection of bone marrow involvement with FDG PET/CT in patients with newly diagnosed lymphoma. *J Blood Res.* 2018 V.53, p.281-287
13. **Proctor S.J., Wilkinson J., Sieniawski M.** Hodgkin lymphoma in the elderly: A clinical review of treatment and outcome, past, present and future. *J Crit Rev Oncol Hematol* 2009 V.71, p.222-232
14. **Smith A, Crouch S., Lax S.** Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2015 V.112, p.1575–1584
15. **Steensma David P.** Historical perspectives on myelodysplastic syndromes. *J Leuk Res* 2012., V.36, p. 1441-1452
16. **Shanbhag Satish and Ambinder Richard F.** Hodgkin Lymphoma: A Review and Update on Recent Progress. *Cancer J Clin* 2018; V.68, p.116–132
17. **Sadia Sultan, Naseer Baloch, Zeeshan Ansar Ahmed.** Pattern of bone marrow involvement in non Hodgkin's lymphoma classified according to WHO classification: Report of a developing country Pakistan. *J Lab physicians* 2018 V. 10 p.17-20
18. **Sovani V, Harvey C, Haynes A.P., McMillan A.K, Clark D.M, O'Connor S.R.** Bone marrow trephine biopsy involvement by lymphoma: review of histopathological features in 511 specimens and correlation with diagnostic biopsy, aspirate and peripheral blood findings. *J Clin Pathol* 2014 V.67,p.389-395.
19. **Shi Yun-Fei, Li Xiang-Hong, Song Yu-Qin, Song Wei-Wei, Lai Yu-Mei.** Involvement of bone marrow in lymphoma: pathological investigation in a single-center from northern China International *Int J Clin Exp Pathol* 2015; V.8,p.7102–7111.

## Internet informācija

1. Autors ir anonims- <https://www.cancer.net/cancer-types/lymphoma-non-hodgkin/statistics>
2. Autors ir anonims - <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#!/cancer-site/Non-Hodgkin%20lymphoma>
3. Autors ir anonims -<https://www.cancer.net/cancer-types/lymphoma-non-hodgkin/statistics>
4. Autors ir anonims -<https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#!/cancer-site/Non-Hodgkin%20lymphoma>
5. Autors ir anonims -<https://www.cancer.org/cancer/hodgkin-lymphoma/about/key-statistics.html>
6. Autors ir anonims -<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/hodgkin-lymphoma#heading-Zero>
7. National Cancer Institute: General Information About Adult Non-Hodgkin Lymphoma.2019. <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-nhl-treatment-pdq>
8. Autors ir anonims - Clinical overview: Hodgkin lymphoma. July,2017. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hodgkins-lymphoma/symptoms-causes/syc-20352646>
9. Winter Jane N., Gordon Leo I., Chiu Brian C. H. Non-Hodgkin lymphoma.2015- <https://www.cancernetwork.com/cancer-management/non-hodgkin-lymphoma>
10. SEER Cancer Stat Facts: 1975–2009 (Vintage 2009 Populations) [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2009\\_pops09/](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2009_pops09/)
11. Slimību profilakses un kontroles centrs. Veselības aprūpes statistika. Iedzīvotāju mirstības cēloņi pa vecuma grupām 2016. – 2018.gadā absolūtos skaitļos. <https://spkc.gov.lv/lv/statistika-un-petijumi/statistika/veselibas-aprupes-statistika1>

## DOKUMENTĀRĀ LAPA

Diplomdarbs

„TREPĀNBIOPSIJAS HISTOLOĢISKĀS ATRADNES KORELĀCIJA AR IZMAIŅĀM  
PERIFĒRAJĀS ASINĪS LIMFOMAS PACIENTIEM” izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie  
informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: \_\_\_\_\_ Dana Cmaka \_\_\_\_\_ 02.04.2019 \_\_\_\_\_  
(vārds, uzvārds) (paraksts) (datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs: \_\_\_\_\_ Dr.Sigita Hasnere \_\_\_\_\_ 02.04.2019 \_\_\_\_\_  
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Recenzents: \_\_\_\_\_ Dr.Aija Geriņa-Bērziņa \_\_\_\_\_  
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē \_\_\_\_\_  
(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule \_\_\_\_\_  
(paraksts)

Diplomdarbs aizstāvēts II līmeņa profesionālās augstākās izglītības studiju  
programmas „Ārstniecība” Valsts pārbaudījumu komisijas sēdē \_\_\_\_\_ 2019., prot. Nr.

\_\_\_\_\_.

Komisijas sekretāre: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts)