

LENFOMALI HASTALARDA KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİ

Dr. Aydoğan ALBAYRAK (x)

Dr. Nurettin IŞIK (xx)

Dr. Mehmet GÜNDOĞDU (xx)

Dr. Nihat OKÇU (xxx)

ÖZET

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ile SSK Erzurum Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine Nisan 1983 ile Nisan 1984 tarihleri arasında müracaat eden, kesin tanısı konulan, tedavi görmüş yada görmemiş 26 lenfomalı (12 Hodgkin, 14 non-Hodgkin) hastaya kemik iliği değişikliklerini incelemek amacıyla kemik iliği biyopsisi (Vim-Silverman) yapıldı.

Hastaların 8'inde kemik iliğinde spesifik patoloji tesbit edildi, bu hastaların tamamı non-Hodgkin lenfoma vakası idi. Yine 8 hastada fibrozis, eritroid hiperplazi, demir pigmentinde artma gibi nonspesifik değişiklikler bulundu. Kalan 10 hastanın kemik iliği normal olarak rapor edildi.

Non-Hodgkin lenfomalarda kemik iliği %57.14 oranında hastalığa iştirak ederken, Hodgkin hastalığında bu bulgu tesbit edilemedi.

Hastalık sürelerinin, sistemik belirtilerin ve klinik evrelerin kemik iliğinin hastalığa iştirak edip etmediğini açıklığa kavuşturmaktan uzak oldukları görüldü.

Tedavi alan ve almayan gruplardaki kemik iliği değişiklikleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı.

GİRİŞ

Lenfomalar, neoplazmalar içinde önemli bir yer tutmaktadır. Gelişmiş olan tıbbi imkanlara ve sarfedilen çabalara rağmen bugün hala insan sağlığını tehdit etmedeki öneminden fazla bir şey kaybetmemiştir.

(x) Ata. Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üy. Prof. Dr.

(xx) Ata. Üniv. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Uz. Dr.

(xxx) Aynı bilim dalı As. Dr.

İlk tarif edildiği yıllarda granulomatöz bir hastalık olduğu kabul edilen, daha sonra neoplastik olabileceği kuşkusunu veren ve nihayet malign hastalıklar grubuna dahil edilen lenfomalar; günümüzde iyi bir anemnez, fizik muayene ve biyopsi metodları ile sıklıkla teşhis edilebilmektedir; ancak bazan teşhiste daha sıklıkla evrelendirmede zaman zaman aceze düşülmektedir. Lenfomalar, halen Ann-Arbor kriterlerine göre evrelendirilmekte ve buna göre tedavi planı çizilip, prognoz tayin edilmektedir. Dördüncü evreye işaret eden ektranodal tutulma ve dalak gastrointestinal sistemden sonra 3. sıklıkta kemik iliğinde olmaktadır (1,2).

Kemik iliğinin lenfoma hücrelerince infiltrate edilip edilmediğini gösterebilmek için en kolay yol kemik iliği biyopsisidir. Biyopsi şekilleri içinde en pratik olanı da 1958 yılında MC Farland ve Damashek'in tarif ettiği, iğne ile biyopsi şeklidir. Diğer biyopsi metodlarına göre hem daha az zahmetli, hem daha pratiktir. Gerçi açık cerrahi biyopsi birden fazla ve daha büyük biyopsi materyali alma imkanı veriyorsa da hasta ve hekim açısından daha risklidir. Biyopsi ile kemik iliği dokusunun küçük bir örneği histolojik yapısı bozulmadan alınabilmekte ve hekime histolojik tanı yönünden geniş imkanlar vermektedir.

Çalışmamıza, tedavi gören ve görmeyen lenfoma vakalarını dahil ettik. Lenfomalı hastalarda kemik iliğinin ne şekilde ve hangi sıklıkta zarar gördüğü, bozulan iliğin hematolojik değerleri ne şekilde etkilendiğini ve tedavinin kemik iliğinde değişiklik yapıp yapmadığını incelemeye çalıştık. Ayrıca kemik iliği iğne biyopsisinin teşhis ve evrelendirmede ne derecede önemli olabileceğini araştırmak istedik.

MATERYAL VE METOD

İç Hastalıkları Kliniğine Nisan 1983-Nisan 1984 tarihleri arasında müracaat eden, kesin tanı konmuş, önceden lenfoma için spesifik tedavi görmüş veya görmemiş 26 lenfomalı (12 Hodgkin lenfoma, 14 NHL) hasta çalışma kapsamına alındı.

Hastalarımızın detaylı bir şekilde anemnezleri alındı, sistemik muayeneleri ve rutin labaratuvar tetkikleri yapıldı. Herhangi bir kontrendikasyon olmadığı kanaatine varıldıktan sonra Vim-Silverman iğnesi ile Mc Farland ve Damashek'in tarif ettikleri metoda benzer bir yöntem uygulanarak crista iliaca posteriordan kemik iliği biyopsisi yapıldı (3). Biyopsi spesmenleri diğer dokular gibi rutin işlemlere tabi tutularak Hematoksilen-eozin boyasıyla boyandı (4,5).

BULGULAR

Biyopsi incelemeleri ile 6 hastada lenfositik infiltrasyon, 2 hastada Hairy cell lösemi infiltrasyonu, 8 hastada nonspesifik değişiklikler, 10 hastada normal kemik iliği tesbit edildi.

Hodgkin lenfomalı hastaların hiç birinde Hodgkin için spesifik kemik iliği bulgusuna raslanmadı, 4 hastada (% 33,33) nonspesifik kemik iliği değişiklikleri tesbit edildi. 8 hastasında (%66,66) kemik iliği normal bulundu.

Non-Hodgkin lenfoma vakalarının 8'inin (%57.14) Kemik iliğinde hastalık için spesifik bulgu olan lenfositik infiltrasyon (6 vaka) ve Hairy cell lösemi infiltrasyonu (2 vaka) tesbit edildi, 4 vakada (% 28.57) nonspesifik değişiklikler vardı. İki vakada kemik iliği normaldi (% 14.28).

Kemik iliği non-Hodgkin lenfomalarda % 57.14 oranında hastalığa iştirak ederken, Hodgkin tipi lenfomalarda bu bulgu tesbit edilemedi. Bu farklılık istatistik olarak çok anlamlıydı ($P < 0.001$),

Evrelerle spesifik kemik iliği patolojisi arasında ne Hodgkin ne de non-Hodgkin lenfoma vakalarında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($P > 0.05$). Evre II- deki non-Hodgkin lenfoma vakalarının birinin kemik iliğinde lenfositler infiltrasyon tesbit edilerek evre IV'e dahil edildi.

Hastalık süreleri ile kemik iliği bulguları arasında da anlamlı bir ilişki bulunamadı ($P > 0.05$) Ancak erken dönemde Hodgkin tipi lenfomalarda da nonspesifik kemik iliği patolojisinin, non-Hodgkin lenfomalarda da hem spesifik hemde nonspesifik kemik iliği patolojilerinin geliştiği gözlemlendi.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların ortalama Hb değeri normal düzeyin altında idi (%10.7 gr). Hastalarımızın ortalama lokosit değeri ise normalin üstünde idi. (15334/mm³). Bu değerlerin % 32'lik kısmı granülositlere ait olup, normal değerler içinde idi (4908/mm³) kalan %68 lik kısmı ise lenfositler teşkil ediyordu bu beklenen bir sonuç olmakla birlikte, normalin üstünde bir değeri. Ortalama trombosit düzeyi de normal sayılabilecek değerlerin altında bulundu (86346/mm³)

Sistemik belirtilerle Hb değerleri arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($P < 0.05$). Diğer hematolojik değerlerle sistemik belirtiler arasındaki ilişkiler anlamlı değildir. ($P > 0.05$)

Sistemik belirtilerle kemik iliği bulguları arasındaki ilişkide anlamlı bulunmadı ($P > 0.05$), fakat sistemik belirtileri olan grupta spesifik kemik iliği patolojisi daha yüksek oranda görüldü.

Hematolojik verilerle kemik iliği bulguları arasındaki ilişkilerde, yalnız trombosit değerindeki anlamlı idi ($P < 0.05$).

Tedavi ile hematolojik değerler arasındaki ilişkide de bir anlamlılık yoktu; aynı şekilde tedavi ile kemikiliği bulguları arasındaki ilişkide anlamsızdı ($P > 0.05$) Buna rağmen tedavi gören grupta nonspesifik kemik iliği patolojileri daha yüksek orandaydı.

Biopsi ile ilgili olarak vakalarımızın hiç birinde, gelip geçici lokal ağrı dışında, komplikasyon gelişmedi.

TARTIŞMA

Lenfomalar, Rye konferansında kabul edilen Ann-Arbor kriterlerine göre evrelendirilmekte ve buna göre uygulanacak tedavi planı çizilmektedir. (1,6) IV. evreye işaret eden ektranodal tutulma sıklık sırasına göre ençok; dalak, karaciğer, gastrointestinal sistem, farinks, kemik iliği ve kemik gibi organ ve dokularda meydana gelmektedir (1). 1972-1980 yılları arasında değişik araştırmacı gruplar tarafından yapılan 17 ayrı çalışmada 4125 NHL vakasına kemik iliği biyopsisi yapılmış ve ortalama % 54 (en düşük % 16, en yüksek % 75) pozitif sonuç elde edilmiş (7); buna benzer bir çalışmada Hodgkin hastaları üzerinde yapılmış 2001 Hodgkin vakasında ortalama % 13 (en düşük % 2, en yüksek % 32) pozitif sonuç saptanmıştır (8).

Yapılan bu çalışmalardan da anlaşılacağı gibi lenfomalarda kemik iliği incelemesinin önemi kendiliğinden ortaya çıkmaktadır. Kemik iliği incelenmesi hekime yalnız evrelendirme konusunda yardımcı olmakla kalmayıp, bazı hastalarda kesin tanı koydurmakta (7,8,9) ve tesbit edilebilen nonspesifik değişikliklerde klinik problemlere izah getirmektedir; bu bilgiler ayrıca ortaya çıkmış ve çıkacak olan problemler yönünden hekimi hazırlıklı ve tedbirli kılmaktadır.

Yaptığımız çalışmada yaş ve cins farkı gözetmeden tedavi görmüş yada görmemiş 12 Hodgkin ve 14 NHL hastasına daha önce tarif edilen metod (3) ve yerden kemik iliği biyopsisi yaptık.

Hodgkin hastalarının teşkil ettiği kemik iliği incelemeleri sonucunda pozitif kemik iliğine hiç raslanamadı. Tesbit edilebilen kemik iliği değişikliklerinin tamamı nonspesifik reaksiyonlardı (% 33,33). Kendi çalışmamıza dayanarak Hodgkin vakalarında kemik iliğinin tutulma insidansı ve subgruplarındaki farklılık hakkında herhangi bir yorum yapmadık.

Bartl ve arkadaşları (8), Jamshidi iğnesi (iki yada tek taraflı) ve Burkhardt matkabı kullanılarak 661 Hodgkin hastasının kemik iliklerini incelemişler; % 14'ünde pozitif olduğunu tesbit etmişler, subgruplarındaki pozitiflik oranlarında; lenfositten zengin tipte % 8, nodüler skleroz tipte % 4, mukst sellüler tipte %9 ve lenfositten yoksun tipte % 22 şeklinde bulmuşlardır.

Bearden ve arkadaşları (10), Jamshidi-Sweim iğnesini kullanarak 62 Hodgkin vakasına kemik iliği biyopsisi uygulamışlar, vakaların 4'ünde pozitif sonuç elde etmişlerdir.

Yapılan bir çok çalışma sonucunda Hodgkin tipi lenfomalarda kemik iliği tutulmasını ortalama % 13 civarında olduğu tesbit edilmişti. değişik çalışmalar oldukça farklı sonuçlar vermekle birlikte, supgruplarda en sık kemik iliği musabiyeti lenfositten yoksun tipte olmaktadır.

Biz vakalarımızda pozitif sonuç elde edemeyişimizi, vaka sayımızın azlığına ve tek yerden biyopsi yapmamıza bağladık.

NHL grubunun kemik iliği incelendiğinde; 8 vakada (%57.14). Kemik iliğinin musap olduğunu (6'sında lenfositler infiltrasyon 2'sinde Hairy cell lösemi infiltrasyonu) 4 vakada (% 28.57) nospesifik değişikliklerin meydana geldiğini tesbit ettik.

Bartl ve arkadaşları (7), 678 NHL'lı hastadan Burkhardt matkabı ve Jamshidi biyopsi iğnesi (tek yada 2 taraflı) kullanılarak elde edilmiş olan kemik iliği biyopsilerini incelemişler, bunların 468'inde (%69). Kemik iliğinin hastalığa iştirak ettiğini tesbit etmişlerdir. Pozitif Kliniğe sahip vakaların % 36'sının başlangıç tanısının biyopsi ile konduğunu bildirmişlerdir.

Brunning ve arkadaşları (11), NHL'lı 131 hastaya trephinle kemik iliği biyopsisi yapmışlar, 81 hastada, (% 61.83) pozitif sonuç elde etmişlerdir.

Son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, NHL vakalarında ortalama %54 kemik iliği musabiyeti olduğu tesbit edilmiştir (7).

Bizim elde ettiğimiz bulgular literatür verilerine yakınlık göstermektedir.

Bartl ve arkadaşları (7), NHL'ların subgruplarında kemik iliği tutulmasını farklı olduğunu belirterek, enyüksek tutulma oranını lösemik dönüşüm ihtimali yüksek olan lenfo-plasmositik, lenfositik ve Hairy cell lenfoma grublarında olduğunu bildirmişlerdir.

Vaka sayımızın çok az olması, güvenilirliğini azaltmakla, birlikte, literatürlerde zikredilen subgruplardaki oranları bizinde yüksek bulmamız, diğer çalışmaların sonuçlarını destekler şekildedir.

Evrelerle kemik iliği müsabiyetinin ilişkisi araştırılırken, Hodgkin vakalarının hiç birinde pozitif sonuç elde edemediğimiz için bir değerlendirmeye gidilmedi. Bazı araştırmacılar Hodgkin tipi lenfomalarda evre ile kemik iliği müsabiyetinin ilişkisini şu şekilde tesbit etmişlerdir. Lonard Elman (12), Hodgkin'li hastalarda evre I ve II de hiç pozitif kemik iliği tesbit edilemediğini, bununla birlikte evre III deki vakaların % 13-25'inde ve evre IV'deki vakaların tümünde kemik iliği biyopsisinin önemli bir yeri ve evrelendirmenin temeli olduğunu belirtmiştir.

Bartl ve arkadaşlarının (8) Hodgkin vakalarında, evrelere göre elde ettikleri pozitiflik insidansında; bir evredeki 168 hastada % 1; II. evredeki 212 hastada %2; III. evredeki 72 hastada % 25; IV. evredeki 28 hastada % 45 şeklinde idi ve evre ilerledikçe pozitiflik oranında arttığı belirtilmekteydi.

Bearden ve arkadaşlar da (10), 62 Hodgkin vakasından I. ve II. evredekilerin hiçbirinden pozitif kemik iliği elde edilemezken, III. ve IV. evredeki vakaların % 8.7 'sinde pozitif kemik iliği olduğunu müşahade etmişlerdir.

NHL'lı vakalarımızda da, evrelerde kemik iliği bulguları arasında şu ilişkileri tesbit ettik; II. evredeki bir vakamız (%50) , ve IV. evredeki 7. Vakamız (% 63.63) pozitifliğe sahipti I. evredeki tek vakamız negatif sonuç verdi; III. evrede vakamız yoktu. Böyle e klinik olarak II. evrede kabul ettiğimiz bir vaka evre III olarak yeniden klasifiye edildi. evre I ve II'de vaka sayısı az olduğundan, evre II'de de vakamız olmadığı için istatistik değerlendirmeye gidilmedi.

Vinciguerra ve Silver (13), biyopsi yaptıkları 75 non-hodgkin lenfoma vakasından I. evredeki 9 hastanın 4'ünde (%44.44), II. evredeki 12 hastanın 9'unda (%75) III. evredeki 41 hastanın 27'sinde (%65.85) ve IV. evredeki 13 hastanın 5'i de (% 38.46) pozitif kemik iliği elde etmişler ve 40 hastayı daha evre IV'e dahil etmişlerdir.

Bizim non-Hodgkin lenfoma vakalarında evrelere göre elde ettiğimiz pozitif sonuçlar literatürden verilen sonuçlarla uygunluk gösteriyordu.

Vakalarımızda hastalık süreleriyle kemik iliği bulguları arasındaki ilişkiler de şu şekilde idi; Hodgkin vakalarında erken dönemde (0-12 ay grubunda) nonspesifik kemik iliği değişikliklerinin geliştiğini gözledik. NHL vakalarının 0-12 grubunda ise, hem nonspesifik hemde spesifik (Pozitif) kemik iliği patolojileri tesbit ettik, bu gruptaki 9 NHL vakasından 5'inin (%55.55) kemik iliği pozitif-tir. bu da NHL larda kemik iliği erken dönemde musap olduğunu gösteriyordu. Ayrıca NHL'larda 12-24 ve 24 ay ve daha fazla süreli grupta normal iliğe hiç raslamadık, Hodgkinde ise aynı süre gruplarına dahil hastaların çoğu normal iliğe sahipti.

Çalışma kapsamına almış olduğumuz tüm hastaların hemoglobin değerlerinin ortalaması % 10.78 gr. olarak bulundu, bu değer normal düzeyin altında idi. lenfomalarda sıklıkla karşımıza çıkan bu durum iki şekilde izah edilmektedir(14);

I- Eritrositlerin aşırı yıkımı: daha ziyade immün hemolitik anemi ve dalağın tutulduğu hallerde splenik sekestrasyona bağlıdır.

II- Eritrositlerin yapım eksikliğine bağlı anemi: eritrositlerin yapımında kullanılan esansiyel maddelerin emilim bozukluğu ve yetersiz alınımı ayrıca kemik iliğinin tutulması ve antineoplastik ilaçlarla baskılanması sonucu ortaya çıkar.

Sistemik bulgusu olan grubun ortalama Hb değeri % 10. I gr., olmayan grubun ise % 12.21 gr. idi, aralarındaki farklılık istatistik olarak anlamlı idi.

Hemoglobin değerleri hariç tutulacak olursa diğer hematolojik değerler arasında (lokosit ve trombosit) sistemik belirtisi olanla olmayan hastalar arasında önemli bir fark yoktu.

Vakalarımızı tedavi görenler ve görmeyenler şeklinde iki gruba ayırdık. Bu iki grupta ortalama hematolojik değerler, aralarında küçük farklılıklar olmakla birlikte, birbirine çok yakın ve karşılaştırılmalarında istatistiki anlamlılık yoktu.

Bu 2 grubun kemik iliği karşılaştırılığında, tedavi gören grupta kemik iliği müsabiyeti daha düşük (%25), görmeyen grupta daha yüksek oranda idi (%37.71) Bu farklılık ta istitistik olarak anlamlı değildi ($P > 0.05$). Bu sonuç, Bartl ve arkadaşlarının (8) yaptıkları yoruma ters düşmektedir, onlar otopsi çalışmaları sonunda artmış olarak buldukları kemik iliği müsabiyetini, kombinasyon kemoterapisi ve otopsi tekniklerinde ki gelişmeye bağlamaktadırlar.

Nonspesifik kemik iliği değişiklikleri ise anlamlı olmakla^a birlikte, tedavi gören grupta daha yüksekti (% 41.66-%21.42). Bu nonspesifik kemik iliği değışiklerini, dolaylı yada dolaysız, hastalığın bizzat kendisi yapabileceğı gibi kemoterapininde bu arada rolü olduğı kanaatindeyiz.

Bu çalışmada elde etmiş olduğumuz sonuçlar, lenfomalarda kemik iliğı incelemesini evrelendirmede, başlangıç araştırmasında ve kilinik proplemlerin izahında etkili muayene metodlarından biri olduğı fikrini desteklemiştir.

S U M M A R Y

BONE MARROW BIOPSY IN PATIENTS WITH LYMPHOMA

In order to investigate the changes in bone marrow of 26- well-diagnosed patients, treated or untreated, with lymphoma bone marrow biopsy was carried out between 1983 and 1984.

Of 26 patients, 8 had specific pathologic changes in bone marrow, all of whome were with non-Hodgkin lymphoma. On the other hand, in 8 patients nonspecific changes such as fibrosis, erythroid hyperplasia, increased in iron pigment were seen. The bone marrows of the remaining ten patients were found to be normal.

Although bone marrow in non-Hodgkin lymphoma was associated with the disease in percentage of 57.14, it was not detected in Hodgkin lymphomas. It was seen that the duration and clinical stages of disease and absence or presence of systemic manifestations were far to show whether bone marrow was involved the disease or not.

The changes in bone marrow between treated and untreated groups were not significant.

KAYNAKLAR

- 1- Albayrak, A. : Hematopoetik Sistemin Neoplastik Hastalıkları, Atatürk Üni. Tıp Fak. Atatürk Üni. Basım Evi. Erzurum 1983, s- 110-163
- 2- Küçüksu, M.N. Raucan, A.Ş.: Klinik Onkoloji, Türk Kanser Araştırma ve Savaşma Kurumu Yayınları, Nüve Matb. Ankara, 1978 s: 529-561.

- 3- Mc Farland, -W., Demashek, W: Biopsi of bone marrow with Vim-Silverman needle. JAMA , 166: 1464-1466, 1958.
- 4- Aykaç, İ: Histolojik ve Histoşimik Boya Teknikleri. Atatürk Üni. Tıp Fak. Atatürk Üni. Basımevi, Erzurum, 1977, s: 5-70 .
- 5- Ruacan, S.A.: Kişisel Konuşma. Hacettepe Üni. Ankara, Doç. Dr, 1984.
- 6- Sweet, D.L Jr., Kinnealey, A.M.D., et al.: Hodgkins disease problems of Staging, Cancer, 42: 957-970, 1978.
- 7- Bartl, L., Frich, B., Burkhardt, R. et al: Assesment of bone marrow histology in the malignant lymphomas (non-Hodgkin's): correlation with clinical factor for diagnosis, prognosis, classification and staging. British Journal of Hematology, 51: 511-530, 1982,
- 8- Bartl, L., Frich. B., Burkhhardt, R., Huhn, D. and Pappenberger, R.: Assesment of bone marrow histology in Hodgkin's disease correlation with clinical factors. British Journal of Haematology, 51: 345-360, 1982.
- 9- O'Carroll, D.L., Mc Kenna, R.W., Brunning, R.D.: Bone marrow manifestation of Hodgkin's disease. Cancer. 38: 1717-1728, 1976.
- 10- Bearden, J.D., Ratkin, G.A. , Coltman, C.A.: Comparison of the diagnostic value of bone marrow biopsy and bone marrow aspiration in neoplastic disease. J. Clin Pathol, 27:238-740, 1974.
- 11- Brunning, R.D. MD., Blomfield, C.D. , MD, et al.: Bileteral trephine bone marrow biopses in lymphoma and other neoplastic diseases. Annals of Internal Medicine, 82: 365-366, 1975.
- 12- Ellman, L.: Bone marrow biopsy in the evaluation of lymphoma, carcinoma and granüomatous disorders. The Am. J of Med. 60 (1): 1-7, 1976.
- 13- Vinciguerra, V. and Silver, R.T.: The importance of bone marrow biopsy in the staging of patients with Lymphosarcoma. Blood, 41:913-920, 1973,
- 14- Albayrak, A., ve Ark.: Neoplastik hastalıklarda Anemi Sorunu. Atatürk Üni. Tıp Fak. Bült. Erzurum. Baskıda,