

LENFOMALARIN TANISINDA VE KLİNİK EVRELERİNİN BELİRLENMESİNDE KEMİKİLİĞİ İĞNE BİYOPSİSİNİN YERİ

Dr. Mahmut Celâl APAYDIN x
Dr. Nurettin IŞIK xx

Ö Z E T :

Bu çalışma, lenfomalı hastaların tanısının saptanması ve klinik evrelerinin belirlenmesinde kemikiliği iğne biyopsisinin önemini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Hodgkin hastalığı olgularının kemik iliği normal bulunduğu halde, non-Hodgkin lenfoma'lılarda iliğin % 57.14 oranında hastalığa katıldığı görülmüştür.

Hastalığın sistemik belirtileri, klinik evreleri ya da hastalık sürelerinin, kemik iliğinin hastalığa katılması bakımından yeterli bir kriter olmadığı dikkati çekmiş; tedavi alan ve almayan olguların kemik iliği değişiklikleri açısından anlamlı bir farklılık göstermedikleri saptanmıştır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, bizde; lenfoma'larda kemik iliği incelenmesinin hastalığın tanısı, klinik evrelerinin belirlenmesi ve seyrinin izlenmesinde yararlı muayene yöntemlerinden biri olduğu kanaatini uyandırmıştır.

G İ R İ Ş :

Neoplastik hastalıklar grubu içinde önemli bir bölümü kapsamakta olan lenfomalar, genellikle Ann- Arbor kriterlerine göre evrelendirilmekte, buna göre tedavi planı çizilerek gerekli uygulamaya geçilmektedir (1,2). Ancak kabul etmek gerekirken, böylece yapılan evrelendirilmelerde bazan yetersiz sonuçlara varılabilmekte, bu durum elbetteki seçilecek tedavi şeklini de olumsuz yönde etkilemektedir. Öyleyse hastalığın evrelendirilmesinde hata yapılmaması seçilecek tedavi şeklinin saptanması yönünden çok önemli olmaktadır. Dördüncü evreye işaret eden ekstrasnodal tutulma dalak ve gastrointestinal sistemden sonra genellikle

x Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Prof. Dr.
xx Erzurum Numune Hastanesi İç Hastalıkları Uzmanı

kemik iliğinde olmakta, bu durum iliğin infiltrate olup olmadığının araştırılmasını zorunlu kılmaktadır (2,3).

Kemik iliğinin histopatolojik olarak değerlendirilebilmesi için en kolay yol, iğne biyopsisi ile alınan ilik materyalinin incelenmesinden ibarettir. Kemik iliği iğne biyopsisi ilk kez 1958 yılında McFarland ve Dameshek tarafından, karaciğer biyopsisinde kullanılan Vim-Silverman iğnesi ile yapılmıştır. (4). Daha önceki yıllarda cerrahi yöntemlerle ve gencl anestezi altında uygulanan bu işlem, Vim-Silverman biyopsi iğnesi kullanılması ile gerek hasta ve gerekse hekim için kolayca uygulanabilecek bir muayene yöntemi haline gelmiştir. Sonraki yıllarda daha değişik biyopsi iğneleri ve yöntemleri geliştirilmiş ise de, Vim-Silverman iğnesinin kolayca temin edilebilir olması, biyopsi yönteminin basit ve oldukça pratik oluşu; buna karşın iyi sonuç vermesi gibi özellikleri çalışmamızda bu yöntemin tercih edilmesine neden olmuştur. Vim-Silverman iğne biyopsisi yöntemiyle kemik iliği dokusunun küçük bir örneği histolojik yapısı bozulmadan alınabilmekte ve hekime histopatolojik tanı yönünden geniş imkânlar vermektedir. Evrelendirme için kullanılan yöntemlerde laparotomi gibi cerrahi girişimlerin gerekmesi, bu işlemi hastalar için oldukça zor bir hale getirmektedir. Oysaki, bu hastaların iğne biyopsisi ile alınan ilik dokularında infiltrasyon görülürse cerrahi işlemlere gerek kalmamaktadır. Çünkü, kemik iliğinde infiltrasyon bulunması hastalığın ileri evrede (Evre IV) olduğunu göstermekte, bu hastalarda seçilecek ilk tedavi şekli artık kemoterapi olmaktadır. Ayrıca lenfomalarda kemik iliği tutulmasının ortaya konulması, tedavi sırasında da çok önemli bir durum olarak değerlendirilmektedir. Örneğin, siklik tedaviler sırasında ortaya çıkan sitopeniler (Lökopeni ve/veya trombositopeni) kemoterapinin oluşturduğu ilik yetersizliğine (süpresyonuna) bağlı olduğunda, tedavinin geciktirilmesi ya da düşük dozlarda sürdürülmesi gerekecektir. Oysaki, sitopeni iliğin lenfoma infiltrasyonuna bağlı ise, tedaviye ara verilmesi ya da dozun azaltılması hasta bakımından oldukça sakıncalı olacaktır. Böylece kemik iliği biyopsisi ile iliğin incelenmesi bu konuda da çok değerli bir muayene yöntemi olmaktadır.

Bu çalışmada, lenfomaların tanısında ve klinik evrelerinin değerlendirilmesinde kemik iliği iğne biyopsisinin önemi araştırılmaya çalışılmakla birlikte; bu hastalıklarda kemik iliginin ne şekilde ve hangi sıklıkta zarar gördüğü, bozulan iliğin hematolojik değerleri ne şekilde etkilediği ve yine uygulanan tedavinin kemik iliğinde bir değişikliğe neden olup olmadığı gibi konuların incelenmesi de ayrıca ilgimizi çekmiştir.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışma materyalimizi Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğine başvuran ve tanuları kesinleştirilen 12'si Hodgkin hastalığı, 14'ü ise non-Hodgkin lenfoma'lı hasta olmak üzere toplam 26 olgu oluşturmıştır.

Hodgkin hastalığı olan 12 olgunun 10'u erkek, 2'si kadın olup, yaşları 19-65 arasında değişmektedir. Yaş ortalaması 41'dir.

Non-Hodgkin lenfoma'lı 14 olgunun 10'u erkek, 4'ü kadındır. Yaşları 28-70 arasında bulunmuş olup, yaş ortalaması 54.5'dir.

Olguların anatomik evrelendirilmesi için Ann-Arbor sınıflamasında belirtilen klinik evreleme yöntemlerinden yararlanıldı (1). Bu sınıflama yöntemlerine göre anatomik evreleri belirlenen olgulara kemik iliği iğne biyopsisi uygulandı. Kemik iliği iğne biyopsisi için Vim-Silverman iğnesi kullanıldı (4).

Olguların hemoglobin tayini, lökosit sayımı ve lökosit formülleri standart yöntemlerle, trombosit sayımları ise kontrast faz mikroskobunda Brecher-Cronkite yöntemiyle yapıldı (5).

Normal sınırlar; hemoglobin için 12-16 gr/100 ml, lökosit için 4000-10000/mm³, trombosit için 150.000-400.000/mm³ olarak belirlendi.

Lökosit formülünde; nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofillerin mutlak değerleri kullanıldı. Normal sınırlar nötrofil için 2000-7500/mm³, lenfosit için 1500-4000/mm³, monosit için 500-800/mm³, eozinofil için 40-400/mm³ ve bazofil için 4-40/mm³'tür.

Olguların Kemikiliği İğne Biyopsisine Hazırlanması ve Biyopsi Tekniği:

Kemik iliği iğne biyopsisi poliklinik şartlarında, lokal anestezi ile uygulanabilen ve herhangi bir komplikasyonu olmayan bir yöntemdir. Olgularımıza kemik iliği biyopsisi, McFarland ve Dameshek tarafından tarif edildiği şekilde yapıldı (4). Tüm olgularda aynı krista iliaka'dan birden fazla sayıda ve olguların % 75'inde her iki krista iliaka'dan biyopsi yapılarak ilik dokusu alındı.

Lateral pozisyonda yatırılan hastanın yukarıda kalan bacağına fleksiyon yaptırılarak krista iliaka posterior superiorun daha iyi görülmesi sağlandı. Bu pozisyonda krista iliaka posterior superior, arka orta çizgisinin 4 cm lateralinden, buna paralel çizilen çizgi ile krista iliakanın en üst noktasından 6-8 cm uzaklıktan geçen yatay çizginin kesiştiği yerdedir.

Cild antisepsisi iyod ve alkol ile yapıldıktan sonra lokal anestezi (Xylocain 6 ml) cild altı, özellikle periost altına injekte edilerek lokal anestezi sağlandı. Cild, cild altına 3 mm uzunluğunda insizyon yapıldıktan sonra biyopsi iğnesi ile buradan krista iliaka posterior superiora doğru girildi. Kemik korteksinden geçilip medullaya girildiği anlaşıldığında, iğne kanülünün mandreni çıkarıldı. İğne kanülü burğu hareketi ile önce giriş yönünde, daha sonra 2-3 mm geriye çekilip değişik yönlerde medullada ilerletilerek ilik dokusunun yerinden koparılması sağlandı. İğne kanülü yavaş bir şekilde geriye çekilerek çıkarıldı. Kanülün içindeki ilik materyali stile yardımıyla tamponlu formalin solüsyonuna alındı. Kemik iliği iğne biyopsisi ile aldığımız ilik dokularının uzunluğu 10 mm ile 30 mm arasında değişiyordu.

Biyopsi ile alınan ve tamponlu formalin solüsyonunda 4 saat bekletilerek fikse edilen ilik dokusu, daha sonra dekalsifikasyon işlemi için %5 nitrik asid solüsyonuna kondu. Bu işlemden sonra, standart tekniklerle parafinize edilen bloklar mikrotomda 3-5 µ kalınlığında kesildi, kesitler hematoksilin-eozin boyası ile boyandı. Böylece hazırlanan bu kesitler Fakültemiz Patolojik Anatomi Anabilim Dalınca değerlendirildi.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar istatistiksel kurallara uygun bir şekilde değerlendirmeye alındı (6).

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan olguların 12'si (% 46.15) Hodgkin hastalığı, 14'ü (% 53.85) ise non-Hodgkin lenfoma'lı hasta idi. Rappaport sınıflandırması uyarınca belirlenen subgrupların olgulara göre dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir.

TABLO-1 : Rappaport Sınıflandırması Uyarınca Belirlenen Subgrupların Olgulara Göre Dağılımı

OLGULAR	SUBGRUBUN TİPİ	OLGU	%
HODGKİN HASTALIĞI	Lenfositten zengin	3	11.53
	Mikst sellüler	7	26.92
	Lenfositten yoksun	2	7.69
NON-HODGKİN LENFOMA	Lenfositik iyi diferansiye	6	23.07
	Lenfositik az diferansiye	5	19.23
	Histiyositik	2	7.69
	Mikst sellüler	5	3.84

Olguların yaşlarına göre dağılım Tablo 2'de gösterilmiştir.

TABLO-2 : Olguların Yaşlarına Göre Dağılımı

OLGULAR	OLGU SAYISI	OLGULARIN YAŞI		
		En Küçük	En Büyük	Ortalama
Hodgkin Hastalığı	12	19	65	41.00
Non-Hodgkin Lenfoma	14	28	70	54.50
TOPLAM	26	19	70	48.26

Olguların cinse göre dağılımı Tablo 3’de verilmiştir.

TABLO-3: Olguların Cinse Göre Dağılımı

Olgular	Hodgkin Hastalığı		Non-Hodgkin Lenfoma		Toplam	
	Olgu Sayısı	%	Olgu Sayısı	%	Olgu Sayısı	%
Erkek	10	83.34	10	71.43	20	76.80
Kadın	2	16.66	4	28.57	6	23.20
TOPLAM	12	100.00	14	100.00	26	100.00

Kemik iliğinin histopatolojik yapısına göre olguların dağılımı Tablo 4’te verilmiştir.

TABLO-4 : Kemik İliğinin Histopatolojik Yapısına Göre Olguların Dağılımı

Kemik İliğinin Histopatolojik Yapısı	Olgu Sayısı	%
Diffüz Lenfositik İnfiltrasyon	4	15.38
Noduler Lenfositik İnfiltrasyon	2	7.69
Hairy Cell Lösemi İnfiltrasyonu	2	7.69
Fibrozis	1	3.84
Eritroid Hiperplazi (EH)	5	19.22
Demir Pigmentinde Artma + EH	2	7.69
Normal	10	38.45
Toplam	26	100.00

Kemik iliğinin histopatolojik yapısına göre olguların subgruplarının dağılımı Tablo 5’te gösterilmiştir.

TABLO-5: Kemik iliğinin Histopatolojik Yapısına Göre Olguların Subgruplarının Dağılımı

Kemikiliğinin Histopatolojik Yapısı	Hodgkin Hastalığı				Non-Hodgkin Lenfoma					Toplam	
	LZ	MS	LY	Toplam	%	LİD	LAD	H	HS	Toplam	%
Lenfosit infiltrasyonu	—	—	—	—	—	3	2	1	—	6	42.85
Hairy cell lösemi	—	—	—	—	—	1	1	—	—	2	14.28
Fibrozis	—	1	—	1	8.33	—	—	—	—	—	—
Eritroid hiperplazi	1	1	—	2	16.66	2	—	—	1	3	21.42
Demir pigmentinde artma +EH	—	1	—	1	8.33	—	1	—	—	1	7.14
Normal	2	4	2	8	66.66	—	1	1	—	2	14.28
Toplam	3	7	2	12	100.00	6	5	2	1	14	100.00

LZ : Lenfositten zengin

MS : Mikst sellüler

LY : Lenfositten yoksun

LİD : Lenfositik iyi diferansiye

LAD : Lenfositik az diferansiye

H : Histiyoititik

Hastalığın klinik evrelerine göre olguların dağılımı Tablo 6'da verilmiştir.

TABLO-6 : Hastalığın Klinik Evrelerine Göre Olguların Dağılımı

Hastalığın Klinik Evresi	Hodgkin Hastalığı		Non-Hodgkin Lenfoma		Toplam	
	Olgu sayısı	%	Olgu sayısı	%	Olgu sayısı	%
I	1	8 33	1	7 14	2	7 69
II	3	25 00	2	14 28	5	19 23
III	4	33 33	—	—	4	15 38
IV	4	33 33	11	78 57	15	57 92
TOPLAM	12	100 00	14	100 00	26	100 00

Olguların kemikiliği biyopsisi bulguları ile klinik evreleri arasındaki dağılım Tablo 7'de gösterilmiştir.

TABLO-7: Olguların Kemik İliği Biyopsisi Bulguları İle Klinik Evreleri Arasındaki Dağılım

Kemik iliğinin Histopatolojik Yapısı	Hodgkin Hastalığı				Non-Hodgkin Lenfoma				Toplam						
	Klinik Evreler				Klinik Evreler				Klinik Evreler						
	I	II	IV	Toplam	I	II	III	IV	Toplam	I	II	III	IV	Toplam	
Lenfosit infiltrasyonu	—	—	—	—	—	—	1	—	5	6	—	1	—	5	6
Hair cell lösemi infiltrasyonu	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2	—	—	—	2	2
Fibrozis	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1
Eritroid hiperplazi	—	1	—	1	2	1	—	—	2	3	1	1	3	3	5
Demir pigmentinde artma	—	1	—	—	1	—	—	—	11	1	—	1	—	1	2
Normal	1	1	4	2	8	—	1	—	1	2	1	2	4	3	10
Toplam	1	3	4	4	12	1	2	—	11	14	2	5	4	15	26
%	8.39	25.00	3.33	33.33	100.00	7.14	14.28	—	78.57	100.00	7.69	19.23	15.38	57.92	100.00

Olguların kemik iliği biyopsisi bulguları ile hastalık süreleri arasındaki dağılım Tablo 8'de verilmiştir.

TABLO-8: Olguların Kemik İliği Biyopsisi Bulguları İle Hastalık Süreleri Arasındaki Dağılım

Kemik İliğinin Histopatolojik Yapısı	Hodgkin Hastalığı			Non-Hodgkin Lenfoma			Toplam		
	Hastalık süresi (Ay)			Hastalık süresi (Ay)			Hastalık süresi (Ay)		
	0-12	12-24	24- ↑	Toplam	0-12	12-24	24- ↑	Topl.	Topl.
Lenfosit İnfiltrasyonu	—	—	—	—	3	1	2	6	6
Hair cell lösemi infiltrasyonu	—	—	—	—	2	—	—	2	2
Fibrozis	—	—	1	1	—	—	—	—	1
Eritroid hiperplazi	2	—	—	2	1	—	2	3	5
Demir pigmentinde artma	4	3	1	8	2	—	—	2	10
Normal	4	3	1	8	2	—	—	2	10
Toplam	7	3	2	12	9	1	4	14	26
%	58.33	25.00	16.66	100.00	64.28	7.14	28.57	100.00	100.00
								65.53	23.07

Sistemik belirtileri olan ve olmayan olguların hematolojik değerlerinin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları Tablo 9'da verilmiştir.

TABLO-9: Sistemik Belirtileri Olan ve Olmayan Olguların Hematolojik Değerlerinin Ortalamaları ve İstatistiksel Sonuçları

Olguların Hematolojik Değerleri		$\bar{X}$	S	t	P
Hemoglobin Miktarı(Gr)	Sistemik belirti (+)	10 105	2 181	2.523	<0.05
	Sistemik belirti (—)	12 312	1 723		
Lökosit Sayısı/mm ³	Sistemik belirti (+)	16711 111	26 544 964	0.438	>0.05
	Sistemik belirti (—)	12237 500	16251 324		
Granülosit Sayısı/mm ³	Sistemik belirti (+)	4844 222	3899 163	0.130	>0.05
	Sistemik belirti (—)	5052 250	3346 46		
Lenfosit Sayısı/mm ³	Sistemik belirti (+)	11866 888	2549 784	0.487	>0.05
	Sistemik belirti (—)	7185 250	13122 443		
Trombosit Sayısı/mm ³	Sistemik belirti (+)	87500	44033 743	0.659	>0.05
	Sistemik belirti (—)	83750	27998 724		

Kemik iliği biyopsisinde patolojik bulgu tesbit edilen ve edilmeyen olguların hematolojik değerlerinin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları Tablo 10'da gösterilmiştir.

TABLO-10 : Kemik İliği Biyopsisinde Patolojik Bulgu Tesbit Edilen ve Edilmeyen Olguların Hematolojik Değerlerinin Ortalamaları ve İstatistiksel Sonuçları

Hematolojik Değerler	Kemik İliği Patolojisi		$\bar{X}$	S	t	P
Hemoglobln miktarı (Gr)	Olan		10 437	2 24	0.986	>0.05
	Olmayan		11 340	2 316		
Lökosit Sayısı mm ³	Olan		19781 25	29227 959	0.688	>0.05
	Olmayan		8220 00	5790 183		
Granülosit Sayısı mm ³	Olan		4270 875	2111 369	1.125	>0.05
	Olmayan		5928 00	4409 361		
Lenfosit Sayısı mm ³	Olan		15510 375	27408 102	1.511	>0.05
	Olmayan		229 200	1651 512		
Trombosit Sayısı mm ³	Olan		71562 50	33996 016	2.722	<0.05
	Olmayan		110000	36666 666		

Tedavi almış ve almamış olguların hematolojik değerlerinin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları Tablo 11'de gösterilmiştir.

TABLO-11: Tedavi Almış ve Almamış Olguların Hematolojik Değerlerinin Ortalamaları ve İstatistiksel Sonuçları

Hematolojik Değerler	Tedavi	$\bar{X}$	S	t	P
Hemoglobin Miktarı (Gr)	Almış	10.933	2.112	0.303	>0.05
	Almamış	10.657	2.464		
Lökosit Sayısı mm ³	Almış	14983.333	30063.972	0.303	>0.05
	Almamış	15635.714	175.65.727		
Granülosit Sayısı mm ³	Almış	4417.583	1473.561	0.618	>0.05
	Almamış	5328.788	4866.273		
Lenfosit Sayısı mm ³	Almış	10565.750	29444.994	0.289	>0.05
	Almamış	10306.928	14755.244		
Trombosit Sayısı mm ³	Almış	93750	40905.934	0.886	>0.05
	Almamış	80000	38129.334		

Sistemik belirtileri olan ve olmayan olguların kemikiliği patolojisi yönünden değerlendirilmesi Tablo 12'de sunulmuştur.

TABLO-12: Sistemik Belirtileri Olan ve Olmayan Olguların Kemikiliği Patolojisi Yönünden Değerlendirilmesi

OLGULAR	Spesifik K.İ. Patolojisi		Nonspesifik K.İ. Patolojisi		Normal		Toplam	
	Olgu Sayısı	%	Olgu Sayısı	%	Olgu Sayısı	%	Olgu Sayısı	%
Sistemik belirtileri olanlar	7	38.88	5	27.77	6	33.33	18	100
Sistemik belirtileri olmayanlar	1	12.50	3	37.50	4	50.00	8	100

Tedavi almış ve almamış olguların kemikiliği patolojisi yönünden değerlendirilmesi ise Tablo 13'de sunulmuştur.

TABLO-13: Tedavi Almış ve Almamış Olguların Kemikiliği Patolojisi Yönünden Değerlendirilmesi

OLGULAR	Spesifik K.İ. Patolojisi		Nonspesifik K.İ. Patolojisi		Normal		Toplam	
	Olgu		Olgu		Olgu		Olgu	
	Sayısı	%	Sayısı	%	Sayısı	%	Sayısı	%
Tedavi Almış	3	25.00	5	41.66	4	33.33	12	100.00
Tedavi Almamış	5	35.71	3	21.42	6	42.85	14	100.00

TARTIŞMA

Kemikiliğinin muayenesi ya kemikliliği aspirasyonu ya da kemikliliği biyopsisi teknikleriyle elde edilen materyalin incelenmesi ile yapılmakta, çoğu zaman aspirasyonla alınan materyalin kemikiliğinin değerlendirilmesinde yetersiz kaldığı gözlenmektedir (7-11). Vinciguerra ve Silver (12) çalışmalarında 75 non-Hodgkin lenfoma'lı (NHL) hastaya kemikliliği iğne biyopsisi ve aspirasyonu yapmışlar, olguların 47'sinde iğne biyopsisi ile pozitif sonuç elde ettikleri halde, bu 47 olgunun 29'unda kemikliliği aspirasyonu ile negatif sonuç aldıklarını bildirmişlerdir.

Bearden ve arkadaşları (13) çalışmalarında benzer sonuç elde ettiklerini bildirmişlerdir. Şöyleki, 205 lenfoma olgusuna kemikliliği iğne biyopsisi ve aspirasyonu yapmışlar; biyopsi ile 67 olguda pozitif sonuç elde ettikleri halde, aspirasyonla ancak 42 olguda pozitif sonuç aldıklarını bildirmişlerdir.

Biz çalışmamızda 12'si Hodgkin hastalığı ve 14'ü non-Hodgkin lenfoma'lı olmak üzere 26 hastaya kemikliliği biyopsisi uyguladık. Hodgkin hastalığı olgularının kemikliliğinde pozitif sonuç elde edemedik (Tablo 5). Tesbit edilen kemikliliği değişikliklerinin tümü nonspesifik değişikliklerden ibaretti.

Bartl ve arkadaşları (14) 661 Hodgkin hastalığı olgusuna kemikliliği iğne biyopsisi uygulamışlar, % 14 olguda pozitif sonuç elde ettiklerini bildirmişlerdir, Subgruplar yönünden; lenfositten zengin tipte % 8, nodüler skleroz tipinde % 4, mikst sellüler tipte % 9 ve lenfositten yoksun tipte ise % 22 oranında pozitiflik saptadıklarını rapor etmişlerdir.

Bearden ve arkadaşları (13) Jamshidi-Sweim iğnesi kullanarak 62 Hodgkin hastalığı olgusuna kemikliliği biyopsisi uygulamışlar, olguların 4'ünde pozitif sonuç elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Sweet ve arkadaşları (15) Hodgkin hastalığı subgruplarındaki kemikliliği tutulması oranlarını; lenfositten yoksun tipte % 67, mikst sellüler tipte % 22, nodüler skleroz tipinde % 8, lenfositten zengin tipte ise daha düşük oranda saptadıklarını rapor etmişlerdir.

Yapılan çalışma sonuçları farklı olmakla birlikte; Hodgkin hastalığında kemikliği tutulmasının % 13 dolaylarında olduğu ve en sık tutulmanın lenfositten yoksun subgrup tipinde görüldüğü bildirilmektedir.

NHL'lı olguların kemikiliğinde; 8 olguda (% 57.14) tutulma olduğunu (6'sında lenfositler infiltrasyon, 2'sinde ise hairy cell lösemi infiltrasyonu), 4 olguda (%28.57) nonspesifik değişiklikler meydana geldiğini saptadık.

Bartl ve arkadaşları (16) 678 NHL'lı olguya kemikiliği iğne biyopsisi uygulamışlar; olguların 468'inde (% 69) kemikiliğinin hastalığa katıldığını tesbit etmişlerdir. Pozitif ilige sahip olguların % 36 'sında başlangıç tanısını biyopsi ile koyduklarını bildirmişlerdir.

Brunning ve arkadaşları (17) NHL'lı 131 hastaya kemikiliği iğne biyopsisi yaptıklarını; 81'inde (% 61.83) pozitif sonuç elde ettiklerini rapor etmişlerdir.

Bu konuda son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, NHL'lı olgularda yaklaşık % 54 dolaylarında kemikiliği tutulmasının olduğu ortaya çıkmaktadır (16).

Bizim sonuçlarımız da literatür verilerine uygunluk göstermektedir.

NHL'lı olgularımızın subgruplarına göre tutulma oranları; lenfositik iyi diferansiye tipte % 50, lenfositik az diferansiye tipte % 60 ve histiyositik tipte % 50 şeklinde idi.

Çalışmamızdaki Hodgkin hastalığı olgularıyla NHL'lı olguların karşılaştırılmaları yapıldığında; NHL'lı olgularda kemikiliği'nin, hem ilğin tüm patolojileri (%85.71) ve hem de kemikiliğindeki spesifik değişiklikler (% 57.14) yönünden Hodgkin hastalığı olan olgulara göre daha yüksek oranda (% 33.33 ve % 0) tutulduğunu gözledik (Tablo 5). Heriki farklılık da istatistiksel olarak çok anlamlı idi (Z: 2.737—P<0.01, Z: 3.147—P<0.01). Bu sonuçları NHL'ların Hodgkin hastalığına göre kemikiliğini daha sık tutmasına ve zararlandırmasına bağladık. Literatür bilgileri de bu durumu doğrulamaktadır (14,16).

Ellman (18) çalışmasında Hodgkin hastalığı olan olgularda evre I ve II'de pozitif kemikiliği saptanmadığı halde, evre III'teki olguların % 13-25'inde ve evre IV'teki olguların ise tümünde kemikiliği biyopsisinin önemli bir yeri olduğunu ve evrelendirmenin temel dayanağı olarak kabul edilmesi gerektiğini vurgulamıştır.

Sweet ve arkadaşları (15) evre III'teki Hodgkin hastalığı olgularının % 13-25'inde pozitif kemikiliği elde ettiklerini, evre IV'deki olguların ise % 50-66'sında kemikiliği tutulması saptadıklarını rapor etmişlerdir.

Webb ve arkadaşları (9) 49 Hodgkin hastalığı olgusuna kemikiliği biopsisi uygulamışlar; I ve II nci evredeki 10 olguda pozitif sonuç elde edemediklerini,

diğer 39 hastanın (evre III ve IV) 11'inde tipik Reed-Sternberg hücresi saptayarak, evre III'te olan 6 olgunun da evre IV olarak klasifiye edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Bartı ve arkadaşlarının (14) çalışmalarında Hodgkin hastalığı olgularının evrelere göre kemikiliği pozitiflik insidansının; evre I'de % 1, evre II'de %2, evre III'te %25, evre IV'te ise %45 olarak bildirilmektedir.

NHL'lı olgularımızda klinik evrelerle kemikiliği bulguları arasındaki ilişkiler Tablo 7'de gösterilmiştir. Evre I'deki bir olgumuzda negatif sonuç elde ettik. Evre II'deki iki olgudan birinde (% 50) ; evre IV'teki 7 olguda (%63.63) ise pozitif kemikiliği saptadık. Evre III'te olgumuz yoktu. Böylece klinik olarak evre II'de kabul edilen bir olgumuzun kemikiliği bulgularına göre esasen evre IV olarak klasifiye edilmesi gerektiğine inandık.

Vinciguerra ve Silver (12) kemikiliği iğne biyopsisi yaptıkları 75 NHL'lı olgudan evre I'deki 9 hastanın 4'ünde (%44.44), evre II'deki 12 hastanın 9'unda (%75) , evre III'teki 41 hastanın 27'sinde (% 65.85) ve evre IV'teki 13 hastanın ise 5'inde (% 38.46) pozitif kemikiliği elde ettiklerini ve klinik evrelendirmede yer almadığı halde daha 40 olgunun evre IV'e dahil edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Elman (18) non-Hodgkin lenfoma'lı hastaların klinik evrelendirme işleminden önce kemikiliği biyopsisinin gerekliliğini vurgulamış, evre IV'teki olgularda ilik biyopsisinin % 50-60 oranında fikir verebileceğini belirtmiştir.

Bizim non-Hodgkin lenfoma'lı olgularımızda evrelere göre elde ettiğimiz sonuçlar literatür verilerine uygunluk göstermektedir.

Çalışmamıza alınan tüm olgular birlikte değerlendirildiklerinde; evrelere göre kemikiliği patolojisi (Spesifik ve nonspesifik) evre I'de % 50, evre II'de %60 ve evre IV'de ise %80 şeklinde idi. Evre III hariç tutulursa (ki bu evrede non-Hodgkin lenfoma'lı olgu yoktu), evre ilerledikçe kemikiliği patolojisi insidansının arttığını gözledik.

Gerek bizim sonuçlarımız ve gerekse diğer araştırmacıların sonuçları kemikiliği biyopsisinin hastalığın evrelendirilmesinde önemli bir yöntem olduğu kanaatini uyandırmaktadır (19,20).

Olgularımızda hastalık süreleriyle kemikiliği bulguları arasındaki ilişkiler Tablo 8'de gösterilmiştir. Hodgkin hastalığı olgularında erken dönemde (0-12 ay) nonspesifik kemikiliği değişikliklerinin geliştiğini gözledik. NHL'lı olguların 0-12 ay grubunda ise hem spesifik ve hem de nonspesifik kemikiliği patolojisi saptadık. Ayrıca NHL'lı olguların 12-24 ay ve daha uzun süreli grubunda ki olgularda normal ilike rastlamadık.

Hodgkin ve NHL'lı hastaların 0-12 ay süreli grupları karşılaştırıldığında; 7 Hodgkin hastalığı olgusundan 3'ünün (% 42.86), 9 NHL'lı olgudan 7'sinin (%77.77) patolojik kemikiliğine sahip olduğunu tesbit ettik.

Çalışma kapsamına alınan tüm hastaların hemogloblin değerlerinin ortalaması % 10.78 gr olarak bulundu. Yine tüm olgulardaki ortalama lökosit değeri 15334/mm³ idi. Lökosit değerleri normalden yüksekti, bu yükseklik lenfosit sayısındaki mutlak artışa bağlıydı. Ortalama trombosit değerleri de normalden düşüktü (86346/mm³). Bu düşüklük olguların kemikiliğinin tutulması ve yapılan kemo-terapinin oluşturduğu inhibisyona bağlıydı.

Kemikiliğinde patoloji tesbit edilen ve edilmeyen olguların hematolojik değerlerinin ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 10'da gösterilmiştir. Patoloji tesbit edilen grupta diğer olgulara göre ortalama Hb değerleri, granülosit ve trombosit sayıları düşük; lökosit ve lenfosit değerleri yüksekti, ortalama trombosit sayısı dışında diğer parametrelerin karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($P>0.05$). Ortalama trombosit sayısı kemikiliği patolojisi olmayan olgularda, ilik patolojisi gösterenlere göre anlamlı şekilde yüksekti ($t: 2.77-P<0.05$).

Tedavi gören ve görmeyen olguların hematolojik değerleri Tablo 11'de verilmiştir. Heriki grubun hematolojik değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($P<0.05$). Bu iki grubun kemikiliği bulguları karşılaştırıldığında, tedavi görmeyen grupta kemikiliği tutulmasının daha yüksek oranda olduğu gözlemlendi. Ancak bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$).

Nonspesifik kemikiliği değişiklikleri ise istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte tedavi gören grupta daha yüksekti (%41.66-%21.42).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, bizde; lenfomalarda kemikiliği incelenmesinin hastalığın tanısında, klinik evrelerinin belirlenmesi ve seyrinin izlenmesinde yararlı muayene yöntemlerinden biri olduğu kanaatini uyandırmıştır.

SONUÇ :

Çalışmamızın sonuçları şu şekilde sıralanabilir:

—Kemikiliği biyopsisi uygulanan lenfoma'lı 26 olgudan 6'sının kemikiliğinde lenfositik infiltrasyon, 2'sinde hairy cell lösemi infiltrasyonu, 8'inde nonspesifik kemikiliği değişiklikleri, 10 hastada ise normal kemikiliği bulguları saptandı.

—Hodgkin hastalığı olan olguların hiçbirinde Hodgkin hastalığı için spesifik olan kemikiliği bulgularına rastlanmadı. 4 olguda (%33.33) nonspesifik kemikiliği değişiklikleri vardı, 8 hastada (%66.66) ise kemikiliği tamamen normaldi.

—Non-Hodgkin lenfoma'lı olguların 8'inin (% 57.14) kemikiliğinde hastalık için spesifik bulgu olan lenfositler infiltrasyon (6 olgu) ve hairy cell lösemi infiltrasyonu (2 olgu) tesbit edildi. 4 olgunun (% 28.57) kemikiliğinde nonspesifik değişiklikler vardı, 2 olgunun (% 14.28) kemikiliği ise tamamen normaldi.

—Evrelerle spesifik kemikiliği patolojisi arasında olguların tümünde anlamlı bir ilişki bulunamadı ($P > 0.05$). Evre II'deki non-Hodgkin lenfoma'lı olguların birinde lenfositler infiltrasyon tesbit edilerek bu olgu evre IV'e dahil edildi.

—Hastalık süreleri ile kemikiliği bulguları arasındaki ilişki de anlamlı bulunmadı ($P > 0.05$).

—Çalışma kapsamına alınan olguların ortalama Hb değeri normal düzeyin altında idi (% 10.7 gr). Olguların ortalama lökosit sayısı ise normal değerlerin üstünde idi (15334/mm³). Ortalama trombosit sayısı normal değerlerin altında bulundu (86346/mm³).

—Sistemik belirtilerle Hb değerleri arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($P > 0.05$). Diğer hematolojik değerlerle sistemik belirtiler arasındaki ilişkiler ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0.05$).

—Sistemik belirtilerle kemikiliği bulguları arasındaki ilişki de anlamlı değildi ($P > 0.05$). Ancak sistemik belirtileri olan grupta spesifik kemikiliği patolojisinin daha yüksek oranda olduğu gözlemlendi.

—Tedavi ile hematolojik değerler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gibi, tedavi ile kemikiliği bulguları arasında da anlamlı bir ilişki yoktu ($P > 0.05$).

SUMMARY

THE SIGNIFICANCE OF BONE-MARROW NEEDLE BIOPSY FOR THE DIAGNOSIS OF LYMPHOMAS AND THEIR CLINICAL STAGES.

This study has been carried out so as to investigate the bone-marrow needle biopsy for the diagnosis of lymphomas and their clinical stages.

In patients with Hodgkin's disease, bone-marrow was found to be normal, whereas in those with lymphomas bone-marrow appeared to be involved with a rate of 57.14 per cent.

Systemic symptoms of the disease, the clinical stages, and the duration of the disease are not found to be significant for the involvement of the bone-marrow. No significant difference was observed between the cases under treatment and those untreated with respect to any changes in the bone-marrow.

The results of this study have proved that the evaluation of bone-marrow is one of the best methods for the determination of the clinical stages and of the course of the disease.

KAYNAKLAR

- 1- Carbone, P.P., Kaplan, H.S., Musshofif, K., Smithers, D.W., Tubiana, M.: Report of the committee of Hodgkins's disease staging clasification. Cancer Aes. 31: 1860-1861, 1971.
- 2- Albayrak, A.: Hematopeetik Sistemin Neoplastik Hastalıkları, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Atatürk Üniversitesi Basımevi, Erzurum, 1983, s: 110-163.
- 3- Küçüksu, M.N., Ruacan, A.Ş.: Klinik Onkoloji, Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, Nüve Matbaası, Ankara, 1978, s: 529-561.
- 4- McFarland, W., Dameshek, W.: Biopsy of bone marrow with the Vim-Silverman needle. JAMA 166: 1464, 1958.
- 5- Brecher, G., Cronkite, E.P.: Morphology and enumeration of human blood platelets. J. Appl. Physiol. 3: 365, 1970.
- 6- Ferguson, G.A.: Statistical analysis in payhology and education. McGraw-Hil Book Company 1966.
- 7- Jones, S.E., Rosenberg, S.A., Kaplan, H.S.: Non-Hodgkin's Lymphomas I. Bone marrow involvement. Cancer, 29: 954-960, 1972.
- 8- McFarland, W., Demashek, W. : Biopsy of bone marrow with Vim-Silverman needle. JAMA' 166: 1464-1466, 1958.
- 9- Weeb, D.I., Ubogy, G., Silver, R.T.: İmportance of bone marrow biopsy in the clinical staging of Hodgkin's disease. Cancer, 26: 313-317, 1973.
- 10- Block, M.: Bone marrow examination. Arch. Pathol. Lab. Med, 100: 454-456 1976.
- 11- Westerman, M.P.: Bone marrow needle biopsy: An evaluation and critique. Seminars in Hematology, 18: 293-300, 1981.
- 12- Vinciguerra, V., Silver, R.T.: The importance of bone marrow biopsy in the staging of patients with lymphosarcoma. Blood, 41 913-920, 1973.
- 13- 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: 738-740, 1974.
- 14- Barthl, L., Frisch, B., Burkhardt, R., Huhn, D., Pappenberger, R.: Assesment of bone marrow histology in Hodgkin's disease correlation with clinical factors. British Journal of Haematology, 51: 345-360, 1982.
- 15- Sweet, D.L., Kinnealey, A.: Hodgkin's disease Problems of Staging. Cancer, 42: 957-970, 1978.

- 16- Barthl, L., Frisch, B., Burkhazdt, R.: Assessment of bone marrow histology in the malignant lymphomas (non-Hodgkin's): Correlation with clinical factors for diagnosis, prognosis, classification and staging. *British Journal of Haematology*, 51: 511-530, 1982.
- 17- Brunning, R.D., Bloomfield, C.D.: Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic diseases. *Annals of Internal Medicine*, 82: 365-366, 1975.
- 18- Ellman, L.: Bone marrow biopsy in the evaluation of lymphoma, carcinoma and granulomatous disorders. *The American Journal of Medicine*, 60 (1): 1-7, 1976.
- 19- O'Carroll, D.I. , McKenna, R.W., Brunning, R.D.: Bone marrow manifestation of Hodgkin's disease. *Cancer*. 38: 1717-1728, 1976.
- 20- Han, T., Stutzman, L., Roqne, A.L.: Bone marrow biopsy in Hodgkin's disease and other neoplastic disease. *JAMA*, 217: 1239-1241, 1971.