

LENFOMALARIN EVRELENDİRİLMESİ VE TEDAVİ PROTOKOLÜ- NÜN HAZIRLANMASINDA İLİK BİYOPSİSİNİN YERİ

Dr. Mahmut Celâl APAYDIN x

ÖZET

Bu çalışmada 40'ı HH ve 26'sı HDL olmak üzere toplam 66 hastaya tedaviden (radyoterapi, kemoterapi) önce kemikliği iğne biyopsisi yapılarak bu olguların evrelendirilmesinde kemikliği histopatolojisinin önemi araştırılmıştır. Klinik verilere göre I. ve II. evrelerde olan HH olgularında kemikliği infiltrasyonu bulunmadığı halde, III. evrede olan olguların % 36.8'inde ilik infiltrasyonu saptanarak, bu olguların IV. evrede olduğu anlaşılmıştır. Klinik verilere göre I., II. ve III. evrelerde olan HDL olgularından % 47.6'sının kemikliği infiltire bulunarak, bu hastaların evreleri IV. evre olarak değiştirilmiştir.

Kimikiliği iğne biyopsisi ile iliginde infiltrasyon bulunan tüm olguların başka bir incelemeye gerek kalmadan ileri evrede (Evre IV) olduğu ortaya çıkarılmıştır.

Lenfomalarda ilik infiltrasyonunu göstermek için kemikiliği iğne biyopsisi ile birlikte ilik aspirasyonu da yapılmıştır. Bu iki yöntemle elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında, lenfomalarda ilik infiltrasyonunu göstermek için en iyi yöntemin iğne biyopsisi olduğu anlaşılmıştır.

GİRİŞ

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 varabilmekte, bu durum elbetteki seçilecek tedavi şeklini de olumsuz yönde etkilemektedir. Öyleyse hastalığın evrelendirilmesinde hata yapılmaması seçilecek tedavinin saptanması yönünden çok önemli olmaktadır. Dördüncü evreye işaret eden ekstra-nodal tutulma dalak ve gastrointestinal sistemden sonra genellikle kemik iliğinde olmakta, bu durum iligin infiltre olup olmadığının araştırılmasını zorunlu kılmaktadır (2,3).

x Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr.

Kemikiliğinin histopatolojik olarak değerlendirilebilmesi için en kolay yol, iğne biyopsisi ile alınan ilik materyalinin incelenmesinden ibarettir. Kemikiliği 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 genel 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 edebilir 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 kemikiliği dokusunun küçük bir örneği histolojik yapısı bozulmadan alınabilmekte ve hekime histopatolojik tanı yönünden geniş imkanlar 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, kemikiliğinde infiltrasyon bulunması hastalığın ileri evrede (Evre IV) olduğunu göstermekte, bu hastalarda seçilecek ilk tedavi şekli artık kemoterapi olmaktadır. Ayrıca lenfomalarda kemikiliği 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, iligin lenfoma infiltrasyonuna bağlı ise, tedaviye ara verilmesi ya da dozun azaltılması hasta bakımından oldukça sakıncalı olacaktır. Böylece kemikiliği biyopsisi ile iligin incelenmesi bu konuda da çok değerli bir muayene yöntemi olmaktadır.

GEREÇLER ve YÖNTEM

Çalışma materyalimizi 40'ı Hodgkin Hastalığı ve 26'sı Hodgkin Dışı Lenfoma'lı olgu olmak üzere toplam 66 hasta oluşturmuştur.

Hodgkin hastalığı olan 40 olgunun 20'si kadın ve 20'si erkek olup, yaşları 16-77 arasında değişmektedir. Yaş ortalaması 38.7'dir.

Hodgkin Dışı Lenfoma'lı 26 olgunun 7'si kadın, 19'u erkektir. Yaşları 16-72 arasında bulunmuş olup, yaş ortalaması 47'dir.

Olguların anotomik evrelendirilmesi Ann-Arbor sempozyumda önerildiği şekilde yapılmıştır. Buna göre; HH olan 40 olgunun 7'sinin I. evrede (% 17.5), 3'ünün II. evrede (% 7.5), 19'unun III. evrede (% 47.5) ve II'inin ise IV. evrede (% 27.5) olduğu saptanmıştır.

26 HDL'lı olgunun 2'sinin I. evrede (% 7.6), 9'urun II. evrede (%34), 10'unun III. evrede (%38) ve 5'inin ise IV. evrede (% 19) yer aldığı gözlenmiştir. Ateş, terleme, kilo kaybı şeklinde kendini gösteren ve daha çok HH'da prognozu önemli ölçüde etkileyen genel belirtiler, HH olgularının 28'inde (% 60), HDL olgularının ise 13'ünde (% 50) ortaya çıkmıştır.

HH olgularının histopatolojik sınıflandırılması Rye-sınıflandırılmasına; HDL olgularının histopatolojik sınıflandırılması ise Rapaport sınıflamasına göre yapılmıştır (5,6). Buna göre; 40 HH olgusunun 9'u lenfositten zengin tip (% 22.5), 12'si nodüler skleroz (% 30), 12'si karışık hücreli tip (%30) ve 5'i ise lenfositten fakir tipte (% 12.5) histopatoloji göstermekte idi. 2 olguda HH tanısı laparotomi ile çıkarılan dalağın incelenmesi ile kondu ve bu olguların histopatolojik tipleri belirlenemedi.

26 HDL'lı olgunun 1'inin IFLL (% 3.8), 18'inin AFFI (% 69.4), 6'sının HL (%23) ve 1'inin ise FHL (% 3.8) tipinde histopatoloji gösterdiği saptandı.

Olguların hemoglobin tayini, lökosit sayımı ve lökosit formülleri standart yöntemlerle, trombosit sayımları ise kontrast faz mikroskopunda 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 50-800/mm³, eozinofil için 40-400/mm³ ve bazofil için 4-40/mm³tür

Olguların Kemikiliği İğne Biyopsisine Hazırlanması ve Biyopsi Tekniği:

Kemikiliği iğne biyopsisi poliklinik şartlarında, lokal anestezi ile uygulanabilen ve herhangi bir komplikasyonu olmayan bir yöntemdir. Olgularımıza kemikiliği biyopsisi, McFarland ve Dameshek tarafından tarif edildiği şekilde yapıldı. Tüm olgularda aynı krista iliaka'dan birden fazla sayıda ve olguların % 75'inde her iki krista iliaka'dan biyopsi yapılarak ilik dokusu alındı. Böylece alınan bu ilik dokusundan hazırlanan kesitler ve yayma preparatları hematoksilen-eozin'le boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

Kemikiliği Histopatolojisinin Değerlendirilmesi:

Kemikiliği biyopsisi ile alınan ilk dokusunun histopatolojik incelenmesinde aşağıdaki özelliklere dikkat edildi:

- Hemopoetik hücre zenginliği (sellülarite)
- Lenfoma hücrelerinin varlığı ve bunların yayılma şekli (fokal-diffüz)
- İlikte retikülün lif artışı ile karakterli bağ dokusunun varlığı.

Bu değerlendirmelere göre kemikiliğinin histopatolojik yapısı, normal kemikiliği, infiltrate kemikiliği ve bağ dokusu artışı ile karakterli miyelofibroz olmak üzere 3 ana grupta toplandı.

Klinik verilere göre evrelendirilen olguların kemikiliği histopatolojisinin incelenmesinden sonra yapılan evre değişikliğinin anlamlılık kontrolü X testi kullanılarak yapıldı (6).

Tüm olguların hemoglobin değerleri, lökosit ve trombosit sayılarının ortalama değerleri standart sapmaları ile birlikte gösterildi (7,8).

BULGULAR

HH hastalığı olan 40 olgunun kemikiliği histolojisi incelenmiş ve alınan sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu incelemelere göre 28 olguda kemikiliği normal (% 70), 8 olguda infiltrate (% 20), 4 olguda ise miyelofibroz (% 10) bulunmuştur. Aynı tabloda (Tablo : 1) 40 olgunun kemikiliği inceleme sonuçları ile HH'nın histopatolojik tipleri bir arada gösterilmiştir.

TABLO : 1- HH Olgularında Kemikiliği Histopatolojisi İncelemelerinden Alınan Sonuçların Olguların Histopatolojik Tiplerine göre Dağılımı

Hastalığın	Kemikiliği Histopatolojisi			Toplam
Histopatolojik Tipi	Normal	İnfiltrate	Miyelofibroz	Olgu Sayısı
Lenfosit zengin	8	—	1	9
Nodüler Skleroz	8	4	—	12
Karışık Hücreli	9	2	1	12
Lenfosit fakir	2	2	1	5
Tipi Belirlenemeyen	1	—	1	2
TOPLAM	28 (%70)	8(%20)	4(%10)	40

HDL'lı 26 olgunun kemikiliği histopatolojisi incelenmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 2'de toplam olarak gösterilmiştir.

Bu incelemelere göre, 11 olgunun kemikiliği normal (% 42), 13 olgunun infiltrate (%50) bulundu. 2 olguda infiltrasyon olmadığı halde, diffüz bağ dokusu artışı (% 8) saptandı. Kemikiliği infiltrasyonu 6 olguda fokal, 7 olguda diffüz dağılım gösterdi. Aynı tabloda, 26 olgunun kemikiliği inceleme sonuçları ile HDL'nın histopatolojik tipleri bir arada gösterilmiştir.

Olguların Anatomik Evrelerinde Kemikiliğinin Histopatolojik İncelenmesinden Sonra Saptanan Değişiklikler :

TABLO-2 HDL Olgularında Kemikiliği Histopatolojisi İncelemelerinden Alınan Sonuçların Olguların Histopatolojik Tiplerine Göre Dağılımı

Hastalığın Histopatolojik Tipi	Kemikiliği Histopatolojisi			Toplam
	Normal	İnfiltr	Miyelofibroz	Olgu Sayısı
İyi Farklılaşmış Lenfositik Lenfoma	—	1	—	1
Az Farklılaşmış Lenfositik Lenfoma	6	10	2	18
Histiositik Lenfoma	4	2	—	6
Farklılaşmamış Hücreli Lenfoma	1	—	—	1
Toplam	11(%42)	13(%50)	2(%8)	26

Olguların klinik verilere göre yapılan anatomik evrelendirilmelerinde, kemikiliğinin histopatolojik incelenmesinden sonra saptanan değişiklikler 3 ve 4 no'u tablolarda gösterilmiştir.

A- HH Olgularında Saptanan Anatomik Evre Değişiklikleri

Ann-Arbor sınıflamasına göre evrelendirilen 40 HH olgusundan 7'si I. evrede (% 17.5), 3'ü II. evrede (% 7.5), 19'u III. evrede (% 47.5) ve 11'i ise IV. evrede (%27.5) yer almaktadır.

I. ve II. evrede olan toplam 10 olgunun kemikiliğinde infiltrasyon saptandı ve bu olguların anatomik evrelerinde, kemikiliğinin histopatolojik incelenmesinden sonra herhangi bir değişiklik olmadı.

III. evrede bulunan ve 2'si evre III A olan toplam 19 olgudan 7'sinin kemikiliğinde infiltrasyon (%36.8) bulundu.

IV. evredeki olgulardan 1'inde diğer organ tutulumlarının yanı sıra kemikiliği de infiltrat (%9) idi.

Sonuç olarak, anatomik evreleri I ve II olan HH olgularında kemikiliği infiltrasyonu saptanmamasına karşın, III. evrede olan 19 olgudan 7'sinin kemikiliği infiltrat bulunarak, bu olguların IV. evrede oldukları anlaşıldı.

TABLO: 3- HH Olgularının Evrelendirilmesinin Kemikiliği İğne Biyopsisinden Önce ve Sonraki Durumuna Göre Dağılımı

Olguların Durumu	Evreler				Toplam
	I	II	II	IV	Olgu Sayısı
Kİ Biyopsisinden Önce	7	3	19	11	40
Kİ Biyopsisinden Sonra	7	3	12	18	40

B- HDL olgularında Saptanan Anatomik Evre Değişiklikleri

Ann-Arbor sınıflamasına göre anatomik evreleri saptanan 26 HDL olgusundan 2'si I. evrede (% 7.6), 9'u II. evrede (% 34), 10'u III. evrede (% 38) ve 5'i ise IV. evrede (%19) bulunuyordu.

Kemikiliğinin histopatolojik incelenmesinden sonra I. evrede olan 1 olgunun (50) ve II. evredeki 3 olgunun (%33.3) iliği infiltrate bulunarak, bu olguların IV. evrede oldukları anlaşıldı. Klinik verilere göre III. evrede olan 10 olgudan 6'sının kemikiliğinde infiltrasyon (%60) saptandı ve anatomik evreleri IV olarak değiştirildi. IV. evrede olan 5 olgudan 3'ünde ilik infiltrasyonu (%60) bulundu.

TABLO: 4- HDL Olgularının Evrelendirilmesinin Kemikiliği İğne Biyopsisinden Önce ve Sonraki Durumuna Göre Dağılımı

Olguların Durumu	Evreler				Toplam Olgu Sayısı
	I	II	III	IV	
Kİ Biyopsisinden Önce	2	9	10	5	26
Kİ Biyopsisinden Sonra	1	6	4	15	26

Olgulardaki çevre kanı (hemoglobin, lökosit, trombosit) bulgularının ilik histopatolojisi ile karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar 5 ve 6 no'lu tablolarda gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, klinik evreleme yöntemleri ile anatomik evreleri belirlenen 40 HH ve 26 HDL olgusuna tedaviden (radyoterapi, kemoterapi) önce kemikiliği iğne biyopsisi yapılmış ve olguların evrelendirilmesinde ilik histopatolojisinin önemi araştırılmıştır.

Lenfomaların evrelendirilmeleri çeşitli klinik ve patolojik evreleme yöntemlerinin yardımıyla yapılmakta ve olgulara uygulanacak tedavi şekli bulunduğuları evreye göre seçilmektedir (1,5,9-16).

Lenfomaların evrelendirilmesi için, yalnız klinik evreleme yöntemlerinin kullanılması yetersiz kalmaktadır. Bu yöntemlerin yanısıra lenfanjiografi, organ biyopsileri, laparoskopi ve laparotomi gibi cerrahi girişimlerin de yapılması gerekmektedir. Ancak, lenfomaların, özellikle bazı HDL'ların yaşlı hastalarda ortaya çıkması, lenfanjiografiden sonra hastaların çoğunda ateş, bazı oğullarda lipid mikroembolilerinin olması, organ biyopsilerinin trombositopenik olgulara yapılamaması gibi nedenlerle patolojik evreleme yöntemlerinin her olguda uygulanması mümkün olamamaktadır. Ayrıca, evreleme için yapılan laparotomi-

Tablo : 5- 40 HH Olgusunun Çevre Kanı Bulgularının Kemik iliği Histopatolojisine Göre Dağılımı

Çevre Kanı Bulguları							
Kemik iliği Histopatolojisi	Hemogloblin		Lökosit			Trombosit	
	Anemi 13 gr/100 ml		Lökopeni 4000/mm ³	Lökosit 10000/mm ³	Trombopeni 150000/mm ³	Trombosit 400000/mm ³	
Normal (28 olgu)	11		0	5	0	0	
İnfiltr (8 Olgu)	8		6	1	6	0	
Miyelofibroz (4 Olgu)	4		2	2	0	1	
TOPLAM	23 (%57.5)	7 (%17.5)	8(%20)	6(%15)	1(%2.5)		

TABLO : 6- 26 HDL Olgusunun Çevre Kanı Bulgularının Kemik iliği Histopatolojisine Göre Dağılımı

Kemik iliği Histopatolojisi	Çevre Kanı Bulguları					
	Hemogloblin		L ö k o s i t		T r o m b o s i t	
	Anemi	Lökopeni	Lökositoz	Trombopeni	Trombositoz	
	13 gr/100 ml	4000/mm ³	10000/mm ³	150000/mm ³	400000/mm ³	
Normal (11 Olgu)	6	0	0	0	0	
İnfiltr (13 Olgu)	9	7	2	4	0	
Miyelofibroz (2 Olgu)	2	0	2	2	0	
TOPLAM	17(%65.3)	7(26.9)	4(%15.3)	6(%23)	0(0.0)	

nin, en tecrübeli ellerde bile mortalitesi % 0,5-1 olmakta, morbiditesi ise % 11-40'a kadar yükselmektedir(17-19). Oysaki, kemikiliği iğne biyopsisi hastalara kolayca uygulanabilen, herhangi bir komplikasyonu olmayan ve alınan ilik dokusunda infiltrasyon bulunması halide cerrahi girişimlere gerek kalmadan hastalığın kesin olarak ileri evrede (evre IV) olduğunu gösteren bir yöntemdir.

İlik histopatolojilerini incelediğimiz 40 HH olgusundan 8'inde (%20) kemikiliği infiltrasyonu saptadık. Ayrıca, HH olan 4 olgunun (%10) kemikiliğinde infiltrasyon olmadığı halde, yaygın bağ dokusu artışı (miyelofibroz) bulduk. Çeşitli kaynaklarda HH olgularının % 6.5-36'sının kemikiliğinde infiltrasyon bulunduğu bildirilmiştir (20-23). Bu kaynaklarda I. ve II. evrede olan HH olgularında kemikiliği infiltrasyonu saptanmadığı, buna karşın III. evrede olan olguların % 25-42.5'unda ilik infiltrasyonu bulunarak anatomik evrelerinin evre IV şeklinde değiştirildiği bildirilmiştir (9,121,23). Weiss ve arkadaşları (24) HH olgularının % 21.4'ünde, Grann ve arkadaşları (23) % 26'sında, Webb ve arkadaşları ise (21) % 22.4'ünde kemikiliği infiltrasyonu bulduklarını bildirmişler ve kemikiliğinin hastalığın oldukça sık tuttuğu bir ekstralatenfatik bölge olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bizim HH olgularımızda saptadığımız kemikiliği infiltrasyonu sıklığı, bu kaynaklardaki verilere uymaktadır.

HH olgularının histopatolojik tipleri ile kemikiliği infiltrasyonu arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, HH olgularında ilik infiltrasyonunun en sık lenfositten fakir tip (% 42-57) ve karışık hücreli histopatoloji gösteren tiplerde (% 5.5-38) bulunduğu, enaz nodüler skleroz tipinde (% 2.4-20) olduğu bildirilmiştir (20,24,25). Myers (25) ve Dee (20) lenfositten zengin tipte histopatolojisi olan HH olgularında kemikiliği infiltrasyonu bulunmadığını ileri sürmüşlerdir. Weiss ve arkadaşları (24) ise kemikiliği infiltrate olan 31 HH olgusundan lenfositten zengin tip olan sadece 1 olguda (% 3.2) kemikiliği infiltrasyonu saptamışlardır. Lenfositten zengin tipte histopatolojileri olan 9 olgunun kemikiliğini normal bulduk. Bu bulgumuz çeşitli kaynaklardaki verilere uymakta ve HH'nda klinik seyir ve prognoz bakımından en iyi tip olarak bilinen lenfositten zengin tipte kemikiliği infiltrasyonunun çok az bulunduğu görüşünü desteklemektedir.

Myers (25), Dee (20 ve Weiss (24) tarafından nodüler skleroz tipinde histopatolojisi olan olgularda kemikiliği infiltrasyonunun çok az görüldüğü (% 2.4-20) bildirilmesine karşın, histopatolojileri nodüler skleroz olan HH olgularından % 33.3'ünün kemikiliğini infiltrate bulduk. Bu bulgumuz, klinik seyir ve prognozunun iyi olması bakımından lenfositten zengin tipten sonra gelen nodüler sklerozda kemikiliği infiltrasyonunun, daha önceki çalışmalarda bildirildiği kadar az olmadığını göstermektedir.

HH'nda kemikiliği infiltrasyonu, her zaman çevre kanı (Hb, lökosit, trombosit ve lökosit formülü) bozuklukları ile birlikte olmamaktadır. Çevre kanı ta-

mamen normal değerlerde olan HH olgularının 1/3'ünde kemikiliğinin infiltr bulunduğu bildirilmiştir (20,26,27).

Özetlenecek olursa, HH olgularında anemi, ilik infiltrasyonu olan olguların hepsinde olmakla birlikte, kemikiliği normal hastaların önemli bir kısmında da (%50) anemi bulunmuştur. Bu nedenle, aneminin tek başına ilik infiltrasyonunu yansıtmayacağı kanısına varılmıştır. Buna karşın, lökopeni ya da trombositopeni sadece ilik infiltrasyonu olan HH olgularında saptadık. Bu nedenle, daha önce tedavi (radyoterapi, kemoterapi) görmemiş HH olgularında, bu laboratuvar bozuklukları bulunduğunda, hastanın klinik evresi ne olursa olsun, mutlaka ilik infiltrasyonunun düşünülmesi ve ilik biyopsisi yapılarak, bu durumun doğrulanması gerektiği sonucuna vardık.

HDL olgularında kemikiliği infiltrasyonu, HH olgularına göre daha sık görülmektedir. Bir çok çalışmada HDL olgularının % 16-63'ünde kemikiliği infiltrasyonu bulunduğ bildirilmiştir (10,17,27,28). HH'da erken evrelerde (I.ve II. evrelerde) kemikiliği infiltrasyonu saptanmadığı halde, klinik olarak I. ve II. evrelerde olan HDL olgularında ilik infiltrasyonu bulunmuştur (17,21,29).

HDL olan 26. olgudan 13'ünde (% 50) kemikiliği infiltrasyonu saptadık. Grann (23), James (27), Foucar (30), Risdall (31), McKenna (32) HDL olgularının % 52.57'sinde kemikiliği infiltrasyonu bulduklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmalardaki veriler, HDL olgularında saptadığımız ilik infiltrasyonuna benzemektedir.

HH olgularının iliginde infiltrasyonla birlikte fokal fibroz, bazı olgularda ise infiltrasyon olmadığı halde diffüz bağ dokusu artışı görülmüş, buna karşın HDL olgularında böyle bir özellik dikkati çekmemiştir. Yalnız Chabner ve arkadaşları tarafından histiositik ve karışık hücreli lenfomalarda fokal ya da diffüz bağ dokusu artışına rastlandığı bildirilmiştir(17). 26 DHL olgusundan 2'sinin (% 7.6) kemikiliğinde diffüz bağ dokusu artışı saptadık. Kemikiliğinde infiltrasyon olmayan bu 2 olgunun histopatolojileri AFLL'dir. İnfiltrasyon alanında fokal fibroz olgularımızın hiçbirinde görülmemiştir.

İlik aspirasyonu ile biyopsisinin birlikte yapıldığı çalışmalarda, HH'nda ilik aspirasyonu ile alınan örneklerin sitolojik incelenmelerinde infiltrasyona rastlanmadığı halde, HDL olgularının % 10-30'unda lenfoma hücrelerinin bulunduğu bildirilmiştir (10,21,23,25). HDL olgularının bir kısmında ilik infiltrasyonunun diffüz olduğu ve infiltrasyonla birlikte fibroz bulunmadığı için aspirasyonla alınan ilik örneklerinde lenfoma infiltrasyonu görülebilmektedir. 26 HDL olgusundan 4'ünün (% 15.3) aspirasyonla aldığımız iliginde lenfoma infiltrasyonu bulduk. Buna karşın, ilik histopatolojilerini incelediğimiz aynı olguların % 50'sinde infiltrasyon saptadık. HDL olgularının iliginde lenfoma infiltrasyonu ortaya çıkarmak için, ilik histopatolojisinin incelenmesinin, aspirasyonla alınan ilik materyalinin incelenmesine göre daha iyi sonuç verdiğini istatistiksel olarak da kanıtladık ($P<0.01$).

HDL olgularının histopatolojik tipleri ile kemikiliği infiltrasyonu arasında yakın ilişki vardır. Birçok çalışmada, kemikiliği infiltrasyonunun en sık lenfositik lenfomalarda (% 27-100) ve karışık hücreli tiplerde (% 33-46), en az histiositik lenfomalarda (% 5-15) bulunduğu bildirilmiştir(17,28,30). 26 HDL olgusundan 19'u lenfositik lenfoma olup, bunların 11'inde (% 64) kemikiliği infiltrasyonu saptadık. Bu bulgumuz Chabner (17), Rosenberg (33), Brunnung (10)'in lenfositik lenfomalı olgularında saptadıkları ilik infiltrasyonlarına uygunluk göstermektedir.

HDL olgularında çevre kanı bulguları her zaman ilik infiltrasyonunu göstermemektedir. Vinciguerra (34) ve Jones (35) tarafından yapılan 2 ayrı çalışmada kemikiliği infiltre olan HDL olgularının yarısından çoğunun çevre kanı değerleri normal bulunmuştur. Vinciguerra ve arkadaşları kemikiliği infiltre olan HDL olgularında en sık anemi bulunduğunu, fakat bunun tek başına ilik infiltrasyonunu yansıtmayacağını belirtmişlerdir(34). Kemikiliği infiltre olan ile olmayan HDL olgu gruplarımızda birbirine yakın sıklıkta aneminin bulunduğunu, trombosit değerleri bakımından 2 grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığını saptadık ($P > 0.15$). Ancak, kemikiliği normal olgularda lökopeni bulunmadığı halde, iliği infiltre 13 hastanın 7'sinde (% 53.8) lökopeni saptadık ve iliği infiltre HDL olgularında lökopeni görülme sıklığını, iliği normal olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk.

HH'nda olduğu gibi HDL olgularında da lökopeni olduğu takdirde, yapılacak kemoterapi ya da ışın tedavisi geciktirilmekte veya düşük dozlarda yapılmaktadır. Ancak bu lökopeni kemikiliği infiltrasyonuna bağlı ise tedavinin geciktirilmesi hasta için sakıncalı olacaktır. Bu nedenle, HDL olan 1 olguda sebebi açıklanamayan lökopeni bulunduğu zaman, bunun ilik infiltrasyonuna bağlı olup olmadığının anlaşılması için mutlaka kemikiliğinin histopatolojisi incelenmelidir.

HDL'lar kemikiliğini tutarak lösemik bir şekil alabilirler (36,37). Bu takdirde çevre kanında lenfoma hücrelerini görmek mümkün olur. McKenna HDL olgularının % 33'ünün çevre kanında lenfoma infiltrasyonu saptadıklarını bildirmişlerdir (32). Risdall ve arkadaşları ise HDL'lı 50 olgudan 17'sinin (% 34) çevre kanında lenfoma infiltrasyonu bulunduklarını ileri sürmüşlerdir(31). Bu 2 çalışmada, lösemik şekil gösteren HDL olgularının histopatolojik tipleri AFLL'dır. Daha sonra yapılan çalışmalarda AFLL dışındaki histopatolojik tiplerde de lösemik şeklin bulunduğu gösterilmiştir (36,37).

Kemikiliği infiltre olan olgulardan 3'ünün çevre kanında % 40-78 arasında atipik lenfoid hücrelerin bulunduğunu saptadık. Çevre kanında lenfoma infiltrasyonu saptadığımız olgulardan 1'i İFLL, 2'si AFLL'dır.

Kemikiliği iğne biyopsisi, olguların evrelendirilmesinden başka ateş, kilo kaybı, sedimentasyon artışı gibi genel semptomları olan, fakat yapılan klinik ve laboratuvar incelemeler ile tanısı konulamayan olgularda tanı koymak amacıyla da kullanılmaktadır. Bu olgular genellikle, nedeni bilinmeyen infeksiyon ya da

tüberküloz tanıları ile uzun süre incelemekte ve esas hastalığın tedavisi gecikmektedir. Bazı olgularda ise, tanı koymak için gereksiz girişimler yapılmaktadır. Neiman ve arkadaşları ateş, pansitopeni bulguları olan, fizik muayene ile yüzeyel adenomegali saptanmayan 3 olguda ilik histopatolojisinin incelenmesi ile lenfositlen yoksun tipte HH bulduklarını bildirmişlerdir(38). Ateş, kilo kaybı ve sedimentasyon yüksekliği gibi genel semptomları olan 2 olguda yapılan klinik ve laboratuvar incelemeleri ile tanı koyduracak bir bulgu elde edemedik. Bu iki olgu kiliniğimize gelmeden önce uzun süre infeksiyon ve tüberküloz tedavisi görmüş ve tedavilerden yararlanmamıştı. Bu 2 olgunun iğne biyopsisi ile aldığımız kemikiliğinin histopatolojik incelenmesinde karışık hücreli tip HH saptandı. Olgulardan 1'inde yapılan kemoterapi ile remisyon sağlandı. Ancak diğer olgu kliniğimize gelmeden önce 1 yıl kadar yanlış tanımlarla tedavi edilmişti. Kemikiliğinde HH infiltrasyonu saptayarak tanısını koyduğumuzda ileri derecede kilo kaybı, azotemi ve oligüri olan hasta, herhangi bir tedavi yapılmadan kaybedildi.

Bu bulgularınız, sebebi açıklanamayan ateş, kilo kaybı, bazı çevre kanı değişiklikleri, sedimentasyon artışı gibi belirti ve bulguları olan olgularda, eldeki klinik ve laboratuvar incelemeler ile tanı konulamadığı takdirde kemikiliğinin histopatolojik incelenmesinin yararlı olacağını göstermektedir.

SONUÇ

Çalışmamızın Sonuçları şu şekilde sıralanabilir:

—40 Hodgkin hastalığı olgusundan 8'inde (%20) ve 26 Hodgkin dışı lenfoma olgusundan 13'ünde (% 50) kemikiliği iğne biyopsisi ile alınan ilik dokusunun histopatolojik incelenmesinde ilik infiltrasyonu saptandı. Aynı olguların aspirasyonla alınan ilik örneklerinin sitolojik incelenmesinde; Hodgkin hastalığı olgularında ilik infiltrasyonu bulunmadı. Hodgkin dışı lenfomalı 26 olgudan 4'ünün (%15.3) aspirasyonla alınan iliginde infiltrasyon saptandı. Buna göre, kemikiliğinde infiltrasyonu gösterebilmek için en iyi yöntemin ilik biyopsisi olduğu sonucuna varıldı.

— Klinik verilere göre erken evrelerde(Evre I ve evre II) bulunan Hodgkin hastalığı olgularında ilik infiltrasyonu saptanmadı. III. evrede olan olguların % 36.8'inde ilik infiltrasyonu bulunarak bunların IV. evrede oldukları anlaşıldı.

—Klinik verilere göre I., II. ve III. evrelerde olan Hodgkin dışı lenfomalı 21 olgudan 10'unda (% 47.6) ilik infiltrasyonu bulunarak, başka bir incelemeye, özellikle laparotomiye gerek kalmadan bu olguların IV. evrede oldukları saptandı.

—Bu sonuçlara göre lenfomaların, özellikle Hodgkin dışı lenfomaların evlendirilmesinde kemikiliği iğne biyopsisinin önemli bir muayene yöntemi olduğu sonucuna varıldı.

—Ateş, kilo kaybı ve sedimentasyon artışı gibi genel belirtileri olan, klinik ve laboratuvar incelemeleri ile tanı konulamayan 3 olgudan 2'sinin ilik histopatolojisinin incelenmesinde Hodgkin hastalığı olduğu anlaşıldı.

SUMMARY

THE IMPORTANCE OF BONE MARROW BIOPSY IN PREPARING A MANAGEMENT SCHEME FOR AND IN STAGING OF LYMPHOMAS

This study was made on 66 patients (40 with Hodgkin's and 26 with non-Hodgkin's lymphomas). The needle biopsy was performed on all patients' bone marrows before management of radiotherapy and chemotherapy and investigated the importance of bone marrow histopathology in preparing a management scheme for and in staging of lymphomas. The patients having had the first and second stages of Hodgkin's disease according to clinical data had no infiltration of bone marrow, but 36.8 % of those in the third stages had. These cases have proven to be in fact on the fourth stage. Also, 47.6 % of the patients that had the first, second and third stages of non-Hodgkin's disease were found to have infiltration of bone marrow, with these stages of non-Hodgkin's diseases being changed as a fourth stage.

All cases showing bone marrow infiltration by needle biopsy of bone marrow have been decided to have the disease on advanced stage (Stage IV).

In addition, in order to show that the patients with lymphoma have the infiltration of bone marrow, the aspiration of bone marrow was performed on all patients as well as the biopsy of bone marrow. As a result, the latter is the best method to show the infiltration of bone marrow in the patients with lymphomas.

KAYNAKLAR

- 1- Carbone, P.P., Kaplan, H.S., Musshofif, K., Smithers, D.W., Tubiana, M.: Report of the committee of Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res. 31: 1860-1861, 1971.
- 2- Albayrak, A.: Hematopoetik 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 16601464, 1958.

- 5- Lukes, R.J., Butler, J.J.: Report of the nomenclature committee. *Cancer Res.* 26: 1311, 1966.
- 6- Ferguson, G.A.: *Statistical analysis in psychology and education.* McGraw-Hill Book Company 1966.
- 7- Diem, K.: *Documenta Geigy, Scientific Tables*, 6. Ed. J.R. Geigy, S.A., Basel, Suisse, 1962.
- 8- Swincow, T.D.V.: *Statistics at Square one*, 3. British Medical Association, London, 1978.
- 9- Han, T., Stutzman, L., Rogue, A.L., : Bone marrow biopsy in Hodgkin's disease and other neoplastic diseases. *JAMA* 217: 1239-1241, 1971.
- 10- Brunning, R.D., Bloomfield, C.D., McKenna, R.W., Peterson, L.: Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic diseases. *Ann. Intern. Med.* 82: 365-366, 1975.
- 11- Blook, M.: Bone marrow examination. Aspiration or core biopsy, smear or section, Hematoxylin-Eosin or Romanowsky stain-which combination. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 100: 454-456, 1976.
- 12- Bagley, C.M., Thomas, B.L., Johnson, E.R., Chretien, B.P.: Diagnosis of liver involvement by lymphoma: Results in 96 consecutive peritoneoscopies. *Cancer*, 31: 8040-847, 1973.
- 13- Brody, J.I., Finch, S.C.: Bone marrow needle biopsy. *Am. J. Med. Sc.* 238: 140-144, 1959.
- 14- Glanslin, E., Goffinet, D.R.: Staging of Hodgkin's disease and other lymphomas. *Clin. In Haem.* 3: 1, s. 91-123, 1974.
- 15- Madin, M.E., Glatstein, E., Dorfman, R.F.: Clinico-pathologic studies of 117 untreated patients subjected to laparotomy for the staging of Hodgkin's disease. *Cancer* 27: 1277-1294, 1971,
- 16- Ley B.A., Prendergast, R.A., Hartman, W.H.: Silverman needle biopsy of bone marrow. *Med. Clin. North. Amer.* 45: 553-561, 1961.
- 17- Chabner, A.B., Fisher, R.I., Young, R.C., De Vita, V.T.: Staging of non-Hodgkin's lymphoma. *Sem. in Onc.* Vol. 7, No: 3, 1980.
- 18- Slager, V.T., Reilly, E.B.: Value of examining bone marrow in diagnosing malignancy. *Cancer*, 20: 1215-1220, 1967.
- 19- Beckstead, H.J., Dorothy, F.B.: Enzyme histochemistry on bone marrow biopsies: Reactions useful in the differential diagnosis of leukemia and lymphoma applied to 2-micron plastic sections. *Blood*, 55: 386-395, 1980.

- 20- Myers, C.E., Chabner, R.A., De Vita, V.T., Gralnick, H.R.: Bone marrow involvement in Hodgkin's disease. Pathology and response to MOPP chemotherapy. *Blood*, 44: 197, 1974.
- 21- Webb, D.I., Ubogly, G., Silver, R.T.: Importance of bone marrow biopsy in the clinical staging of Hodgkin's disease. *Cancer*, 26: 313-317, 1970.
- 22- Bearden, J.D., Rathin, G.A., Cloltman, C.A.: Comparison of the diagnostic value of bone marrow biopsy and bone marrow aspiration in neoplastic disease. *J. Clin. Path.* 27: 738-740, 1974.
- 23- Graun, V., Pool, J.L., Mayer, K.: Comparative study of bone marrow aspiration and biopsy in patients with neoplastic disease. *Cancer*, 19: 1898-1900, 1966.
- 24- Weiss, R.B., Brunning, R.D., Kennedy, S.B.J.: Hodgkin's disease in the bone marrow,. *Cancer*, 36: 2077-2083, 1975.
- 25- Joshua, W.D., Valdivieso, M., Drewinko, B.: Comparison of the efficiecacies of closed trephine needle biopsy, aspirated paraffin-embedded clot section, and smear preperation in the diagnosis of bone marrove involvement by lymphoma. *Am. J. Clin. Hath.* 65: 183-994, 1976.
- 26- Banerjee, R.N., Narang, R.M.: Haematological changes in malingnancy, Britisin Journ. Haematol. 13: 8324-829, 1967.
- 27- James, L.P., Stass, A.S., Schumacher, H.R.: Væue of impint Preparations of bone marrow biopsies in hematologic diagnosis. *Cancer*, 46: 137-177, 1980.
- 28- Westerman, M.P.: Bone marrow needle biopsy: An evolutaiton and critique. *Seminars in Hematology*. XVIII.: 4, 1981, pp. 239-300.
- 29- Jones, S.E., Fuks, Z., Bull, M., Kadin, M.E., Dorfman, R.F., Kaplæn, H.S., Rosenberg, S.A., Kim, H.: Non-Hodgkin's lymphomas. IV. Clinicopathologic correlation in 405 ceases. *Cancer*, 31.: 806-823, 1973.
- 30- Foucar, K., McKenna, R.W., Frizzera, G., Brunning, R.D.: Bone marrow and blood involvement by lymphoma in relationship to the lukes-Collins classification. *Cancer*, 49: 888-897, 1982.
- 31- Risdall, R., Hoppe, R.R., Warnke, R.: Non-Hodgkin's lymphoma : A Study of the evolution of the diesase based upon 92 uatopsied cases. *Cancer*, 44: 529-542, 1979.
- 32- McKenna, R.W., Bloomfield, C.D., Brunning, R.D.: Nodular lymphoma: Bone marrow and blood manifestetions. *Cancer*, 36: 428-3440, 1975.
- 33- Rosenberg, S.A.: Hodgkin's disease of the bone marrow. *Cancer, Res.* 31: 1733-1736, 1971.

- 34- Vinciguerra, V., Silver, R.T.: The importance of bone marrow biopsy in staging of patients with lymphosarcoma. *Blood*, 41: 913-920, 1973.
- 35- Jones, S.F.: Clinical features and course of the non-Hodgkin's lymphomas. *Clin. in Haem.* 3: 1, 131-159, 1974.
- 36- Come, S.A.E., Jaffe, E.S., Andersen, J.C., Mann, R.B., Johnson, B.L., De Vita V.T., Young, R.C.: Non-Hodgkin's lymphomas in leukemic phase: Clinicopathologic correlations. *Am. J. Med.* 69-667-674, 1980.
- 37- Schnitzer, B., Kass, L.: Leukemic phase of reticulum cell sarcoma (histiocytic lymphoma), *Cancer*, 31: 547, 1973.
- 38- Nieman, R.S., Rosen, R.J., Lukes, R.J.: Lymphocyte depletion Hodgkin's disease, A clinicopathologic entity. *New Engl. J. Med.* 288: 751-755, 1973.