

646 Kemik iliği iğne biyopsi olgusunun histopatolojik değerlendirilmesi

Dr. İlhan Tuncer* Dr. Gülfiliz Gönülüşen* Dr. Semra Paydaş** Dr. Ayşe Yılmazoğlu*

ÖZET

Kemik iliği iğne biopsisi hastaların hematolojik durumlarının değerlendirilmesi, tanı konması ve tedavilerinin planlamasının yaygın olarak kullanılan bir yöntemidir. Bu çalışmada Hastanemiz Patoloji Ana Bilim Dalında tanı almış 646 kemik iliği biopsi olgusu değerlendirilmiştir.

Olguların histopatolojik tanılarına göre dağılımı; 213 (%32.9) normosellüler, 157 (%24.3) hiposellüler, 52 (%8.1) hipersellüler, 11 (%1.7) nekroz, dört (%0.6) hemosiderozis, üç (%0.5) amiloidozis, bir (%0.2) kala-azar, 33(%5.1) myelodisplastik sendrom, 27(%4.2) myelofibrozis, 83(%12.8) lösemi, yedi (%1.1) hodgkin dışı lenfoma, beş (%0.8) hodgkin lenfoma infiltrasyonu, dokuz (%1.4) myelom, sekiz (%1.2) metastatik karsinom saptanmıştır. 33 olgu örneği yetersiz bulunmuştur.

Dört metastatik karsinom olgusunda immünohistokimyasal yöntemle Epitelyal Membran Antijen (EMA), pankeratin, karsinoembriyonik Antijen (CEA), Prostat Spesifik Antijen (PSA) değerlendirilmiş; bir olgu prostat adenokarsinomu, bir olgu epidermoid karsinom, iki olgu adenokarsinom olarak tanımlanmıştır. Ayrıca 378 olguda kliniko-patolojik değerlendirme yapılmış, 160 olguda (%42.8) klinik tanı ile histopatolojik tanı arasında paralellik saptanmıştır.

GİRİŞ

İlik dokusunun değerlendirilmesi ilk kez 1929 yılında Arinkin tarafından sternal kemiğin aspirasyon yaymalarının Romanovski boyası ile boyanması ve incelenmesiyle başlamıştır.¹ Reich 1935 yılında metastatik hücreleri aspirasyon yaymalarında saptamıştır.² Günümüzde kemik iliği iğne biopsi yöntemi kemik iliğini primer veya sekonder olarak ilgilendiren çok geniş hastalık spektrumlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Malign lenfoma, lösemi, metastatik tümör, granüloamatöz hastalıklar, myelofibrozis, aplastik anemi, plazma hücre diskrazileri, antineoplastik ilaç kullanımını takiben kemik iliğinin değerlendirilmesinde, enfeksiyöz ve metabolik hastalıkların araştırılmasında bu yöntemin önemli bir yeri vardır.³

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı

** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı

SUMMARY

Trephine biopsy of bone marrow is a method used for diagnosis, evaluating the haematological conditions and managing the therapy schedule of the patients. In this study we examined and evaluated 646 bone marrow biopsies histopathologically. Histopathological distribution of 646 bone marrow biopsies were 213(32.9%) normocellular, 157 (24.3%) hypocellular, 52(8.1%) hypercellular bone marrows, 11(1.7%) necrosis, 4(0.6%) hemosiderosis, 3(0.5%) amyloidosis, 1(0.2%) kala-azar, 33(5.1%) myelodysplastic syndrome, 27(4.2%) myelofibrosis, 83(12.8%) leukemia, 7(1.1%) non-hodgkin's lymphoma, 5(0.8%) Hodgkin's disease, 9(1.4%) myeloma, 8(1.2%) metastatic carcinoma. The thirty-three samples were found insufficient for diagnosis.

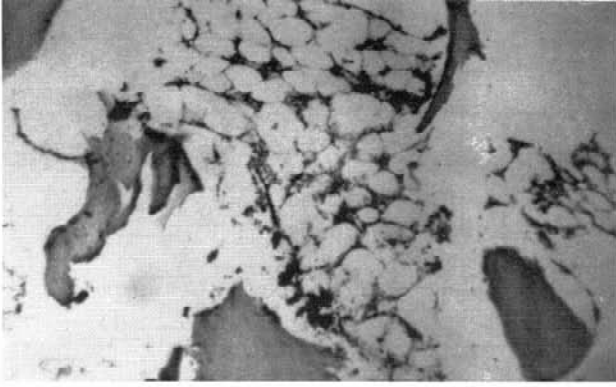
Using immunohistochemistry Epithelial Membrane Antigen (EMA), Carcinoembryonic Antigen (CEA), Prostate Specific Antigen (PSA), pankeratin were applied on four metastatic carcinoma of the bone marrow. According to the results of the immunohistochemistry, the final diagnosis were adenocarcinoma of prostate in one case, epidermoid carcinoma in one case and adenocarcinoma in two cases.

Besides, the clinico-pathological evaluation of 378 cases were performed and in 160 cases (42.8%) agreement between clinical diagnosis and histopathological diagnosis was found.

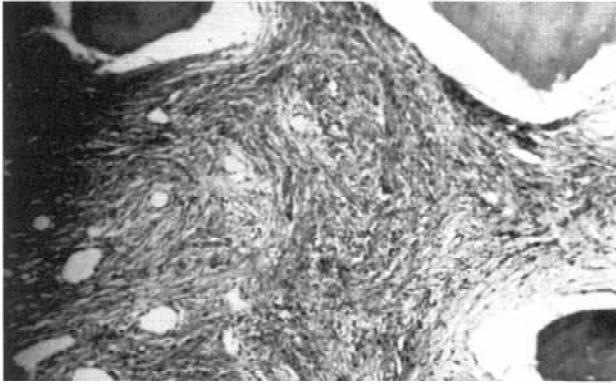
Key words: Bone marrow trephine biopsy

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ç.Ü.Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalında 1984-1991 yılları arasında tanı almış 646 kemik iliği biopsi olgusu değerlendirilmiştir. Kemik iliği biyopsi örneklerinin tamamı Dahiliye Onkoloji ve Hematoloji Bilim Dallarında incelenen olgulara aittir. Ayrıca klinikte sadece kemik iliği aspirasyonu ile tanı konulan olgularda kemik iliği biyopsisi yapılmadığı için sekiz yıllık bu olgu serisi kemik iliğini primer ve sekonder olarak ilgilendiren hastalık grubunun sadece bölümümüze gelen biyopsi örneklerini temsil etmektedir.



Resim 1: Aplastik anemi olgusunda, ilik dokusunda myeloid eritroid ve megakaryositer seride belirgin azalma ve yağ dokusu artımı görülmektedir (H+E X175)



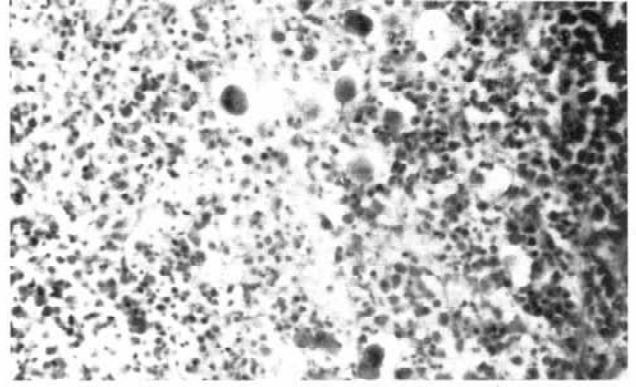
Resim 3: İlik dokusunda diffüz fibrozis, eritroid ve myeloid seri elemanlarında belirgin azalma ve megakaryositlerde artım ile karakterize myelofibrozis (H+E X175)

Kemik iliği biyopsileri posterior iliak krestten jamshidi tipi iğne ile alınmış, %10'luk formaldehid solüsyonunda 24 saatlik tespitten sonra %10'luk formik asit ile 2-2.5 saat kontrollü dekalsifikasyon işlemine tabii tutulmuştur. Dekalsifikasyon ve rutin takip işleminden sonra hazırlanan parafin bloklardan yapılan 5 µ'luk seri kesitlere Hematoksilin Eozin (H+E), giemza, Periodic Acid Schiff (PAS), retikülin, Metyl Green Pyronin (MGP), Prusya mavisi, kristal viole histokimyasal boyaları uygulanmış; hastaların touch imprint, kemik iliği aspirasyonu, periferik yayma ve klinik bulguları ile birlikte ışık mikroskobunda değerlendirilmiştir. Metastatik karsinom tanısı alan sekiz olgudan dördü ABC immünperoksidaz yöntemi ile EMA, CEA, PSA ve pankeratin ile incelenmiştir.

BULGULAR

Çalışmamız grubunu oluşturan 646 olgunun yaşları 13 ile 79 olup ortalama yaş 46 olarak bulunmuştur. Olguların 350'si erkek, 296'sı kadın olup E/K oranı 1.2/1'dir. 646 olgunun 33'ünde (%5) doku tanısı için yetersiz olarak değerlendirilmiştir.

Kemik iliği biyopsi olgularının histopatolojik dağılımı



Resim 2: Myelodisplastik sendromda, kemik iliği her üç seriye ait hücreden zengin olup, disgranülopoezis, diseritropoezis ve dismegakaryopoezis görülmektedir (H+E X300)

Tablo- 1: 646 Kemik iliği biyopsi olgusunun histopatolojik alt tiplere dağılımı

Histopatolojik Tanı	Olgu Sayısı	(%)
Normosellüler İlik Dokusu	213	32.9
Hiposellüler ilik Dokusu	157	24.3
Hipersellüler İlik Dokusu	52	8.1
Myelodisplastik Sendrom	33	5.1
Myelofibrozis	27	4.2
Lösemi	83	12.8
Hodgkin Dışı Lenfoma İnfiltrasyonu	7	1.1
Hodgkin Lenfoma İnfiltrasyonu	5	0.8
Metastatik Karsinom	8	1.2
Myelom	9	1.4
Nekroz	11	1.7
Hemosiderozis	4	0.6
Amiloidozis	3	0.5
Kala-azar	1	0.2
Yetersiz	33	5.1
TOPLAM	646	100

(Tablo- 1); 213 olgu (%32.9) normosellüler, 157 olgu (%24.3) hiposellüler (Resim 1), 52 olgu (%8.1) hipersellüler kemik iliği, 11 olguda (%1.7) nekroz, dört olguda (%0.6), hemosiderosis, üç olguda (%0.5) amiloidozis, bir (%0.2) olguda kala-azar, 33(%5.1) olguda myelodisplastik sendrom (Resim 2), 27 olguda (%4.2) myelofibrozis (Resim 3), 83 olguda (%12.8) lösemi, yedi olguda (%1.1) hodgkin dışı lenfoma, beş (%0.8) Hodgkin lenfoma infiltrasyonu, dokuz olguda (%1.4) myeloma, sekiz olguda (%1.2) metastatik karsinoma olarak bulunmuştur. Hiposellüler 157 olgu ve hipersellüler 52 olgu artan ya da azalan kemik iliği hücresel elemanlarına göre alt gruplarına ayrılmış ve Tablo 2-3'te gösterilmiştir. 33 biopsi örneği (%5.1) tanı için yetersiz bulunmuştur. Kemik iliği metastatik karsinomlu dört olguda ayırıcı tanı için ABC immünperoksidaz yöntemle EMA, PSA, CEA, pankeratin belirleyicilerinin değerlendirilmesi Tablo- 4'te verilmiştir.

Tablo- 2: 157 Hiposellüler ilik dokusunun değerlendirilmesi

Hiposellüler	Olgu Sayısı	(%)
Her üç seride azalma	121	77.0
Eritroid + Myeloid seride azalma	4	2.6
Eritroid + Megakaryositer seride azalma	5	3.2
Myeloid + Megakaryositer seride azalma	1	0.6
Eritroid seride azalma	7	4.5
Myeloid seride azalma	2	1.3
Megakaryositer seride azalma	4	2.6
Megaloblastik değişim	13	8.2
TOPLAM	157	100

Tablo- 4: Olgunun ABC İmmünperoksidaz Yöntemi ile Değerlendirilmesi

Olgu	EMA	PSA	CEA	Pankeratin	Tanı
1	+	+	+	-	Prostat Adenokarsinomu
2	+	-	-	+	Epidermoid Karsinom
3	+	-	+	-	Adenokarsinom
4	+	-	+	-	Adenokarsinom

Ayrıca 378 olguda klinik tanı ile histopatolojik tanı arasındaki uyum incelenmiş (Tablo 5), 160 olguda (%42.8) klinik ve histopatolojik tanı arasında pozitif bağlantı saptanmıştır.

TARTIŞMA

Kemik iliği iğne biopsilerinin klinikte geniş bir kullanım alanı ve tanı değeri vardır.⁴

Non-Hodgkin Lenfoma,^{4,5} Hodgkin Lenfoma⁴ ve metastatik karsinom² olgularında evre tayini hastalığın klinik seyri ve tedavisini belirlemek amacıyla kemik iliği iğne biopsisi yapılması gereken bir yöntemdir. Ayrıca non-hodgkin lenfoma tanısı için, periferik lenfadenopatisi olmayan hastalarda, yapılan kemik iliği iğne biopsilerinin tanı değeri vardır.⁴

Tanı ve sınıflandırılması kemik iliği aspirasyon yöntemi ile yapılan lösemilerin tedavisini takiben ilik değişikliklerini saptamada ve ilik hücre yoğunluğunun değerlendirilmesinde kemik iliği iğne biopsileri yaygın olarak kullanılmaktadır.³ Ayrıca kronik lenfositik lösemide kemik iliğinin tutulum şeklinin (diffüz, nodüler, mikst) prognostik önemi vardır.^{6,7}

Kemik iliğinde fibroz doku ve retikülün artışı ile karakterize myelofibroze aspirasyonda yeterli materyal elde edilemeyeceği için kemik iliği biyopsisi tanı için gereklidir. Ayrıca primer myelofibroze kemik iliğinde kollajen fibrozis ve immatür myeloid prekürsör hücre gruplarının bulunmasının kötü prognozu göstermesi nedeni ile kemik iliği iğne biopsilerinin primer myelofibroze prognoz tayininde de önemli yeri vardır.⁸ Myelodisplastik sendrom, aplastik anemi tanısında kemik iliği biyopsileri uygulan-

Tablo- 3: 52 Hipersellüler ilik dokusunun değerlendirilmesi

Hipersellüler	Olgu Sayısı	(%)	Retikülün Artımı
Her üç seride artım	34	65.4	12
Eritroid + Myeloid seri artımı	1	1.9	1
Eritroid + Megakaryositer seri artımı	4	7.7	2
Myeloid + Megakaryositer seri artımı	1	1.9	1
Eritroid seride artım	7	13.5	1
Myeloid seride artım	4	7.7	1
Megakaryositer seride artım	1	1.9	1
TOPLAM	52	100	19

Tablo- 5: 378 Olguda Klinik-Patolojik Değerlendirme

Klinik Tanı	Olgu Sayısı	Patolojik Tanı + Olgu Sayısı	(%)
Lösemi	93	41	44.1
Hodgkin dışı lenfoma	44	7	15.9
Hodgkin lenfoma	13	3	23.1
Multipl Myeloma	19	6	31.6
Karsinom metastazi	41	7	17.0
MDS	13	10	76.0
Myelofibroze	24	15	62.5
Amiloidozis	10	3	30.0
Anemi	121	68	56.2
TOPLAM	378	160	42.8

maktadır. Ayrıca malign hastalıklarda kemoterapi ve immüno-supresif tedavi alan hastalarda fırsatçı enfeksiyon olasılığının yüksek olması nedeniyle enfeksiyöz etkenler ve granülomların saptanması için kemik iliği biyopsileri esastır. Bu olgularda incelemelerin mikrobiyolojik değerlendirmelerle desteklenmesi gerekir.

Multipl myeloma monoklonal immünglobülin sekrete eden anormal plazma hücre proliferasyonu ile karakterize olup, ilerlemiş olgularda kemik iliğinde %10'dan daha fazla plazma hücre infiltrasyonu mevcuttur.⁹

Sistemik amiloidozis olgularında %30 oranında kemik iliği tutulumunun olduğu gözönüne alınırsa amiloidozisde kemik iliği biyopsilerinin değeri açıkça görülür.³

Kemik iliği örneklerinde ilik sellülaritesinin değerlendirilmesinde; hastanın yaşı, örneğin alındığı yerin bilinmesi yanında bir kerede yeterli büyüklükte materyal veya birden fazla örneğin alınmasının büyük önemi vardır. normalde ilik dokusundaki hemopoetik hücre sayısı yaşa göre oldukça farklılık gösterdiği, yine subkortikal veya parakortikal trabeküler alanların daha hiposellüler olduğunun bilinmesi ilik sellülaritesinin doğru olarak değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulması gereken noktalar. Kemik iliği imprintleri, kemik iliği aspirasyonu, kan yaymaları primer diğer patoloji örneklerinin incelenmesi; hastanın klinik hikayesi, hematolojik tablosu, immünoelektroforez ve radyolojik bulgularının bilinmesi kemik iliği iğne biyopsilerinin değerlendirilmesinde patolojik tanıyı ko-

laylaştırır. Ayrıca kemik iliği iğne biyopsilerine sito-histokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemlerinde uygulanabilmesi spesifik tanı açısından önemli katkı sağlar.^{5,9} Bizim olgularımızda 4 metastatik karsinom olgusuna uygulanan CEA, pankeratin, PSA ve EMA ile olguların biri prostat adenokarsinomu, biri epidermoid karsinom, 2'si adenokarsinom metastazı olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca 378 olguda klinik tanı ile histopatolojik tanı arasındaki

paralellik %42.8 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamız kapsamına giren 646 kemik iliği biyopsi örneğinde kemik iliğini primer veya sekonder olarak ilgilendiren çeşitli hastalık gruplarının dağılımı belirlenmiş, kemik iliği iğne biyopsilerinin klinik ve laboratuvar verileriyle birlikte değerlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

- 1 Block M. Bone marrow examination. Arch Pathol Lab Med, 1976; 100, 455-456.
- 2 Anner R.M., Drewinko B. Frequency and significance of bone marrow involvement by metastatic solid tumors. Cancer, 1977; 39, 3: 1337-1344.
- 3 Rosai J. MD. Ackerman's Surgical Pathology. 7th ed. (Vol 2) The C.V. Mosby Company. 1989, pp 1379-1454.
- 4 Bartl R., Fricsh B., Burkhardt R., Jager K., Pappenberger R., Hoffmann-Fezer G. Lymphoproliferations in the bone marrow: Identification and evolution, classification and staging. J Clin Pathol 1984; 233-254.
- 5 Horny H.P., Engst U., alz R.S., Kaiserling E. In situ immunophenotyping of lymphocytes in human bone marrow: An Immunohistochemical Study. Br J Haematol 1989; 71, 313-321.
- 6 Bartl R., Fricsh B., Burkhardt R., Hoffmann-Fezer G., Demmler K. Assessment of marrow trephine in relation to staging in chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 1982; 51, 1-15.
- 7 Rozman C, Hernandez NL., Montserrat E., Bragues R. Prognostic significance of bone-marrow patterns in chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 1981; 47, 529-537.
- 8 Pereira A, Cervantes F., Bragues R., Rozman C. Bone marrow histopathology in primary myelofibrosis: Clinical and haematologic correlation and prognostic evaluation. Eur J Haematol 1990; 44: 94-98.
- 9 Hitzman J.L., Li C.Y., Kyle R.A. Immunoperoxidase staining of bone marrow sections. Cancer 1981; 48: 2438-2446.