

Akciğer Kanserlerinde Kemik İliği İnvazyonu

Selçuk GÜNDOĞAR (*), Figen NOYAN (*), Fatih AKDOĞAN (*), Nalan USALAN (**),
Atalaya SURARDAMAR (**), Tolga YAKAR (**), Aydoğan ALBAYRAK (***)

ÖZET

Akciğer kanserinin kemik iliğine yayılım yaptığının tespit edilmesi; hastalığın evrelendirilmesinde, muhtemel prognoz tayini ve seçilecek tedavinin belirlenmesinde çok yararlı olmaktadır. Kemik iliği biyopsisi kemik iliği yayılımının tespitinde kullanılan güvenilir metotlardan biridir. Bu nedenle küçük hücreli akciğer kanserinin tedavi öncesi evrelendirilmesinde, kemik iliği biyopsisinin rutin olarak yapılması tavsiye edilmektedir. Bu çalışmamızın amacı, akciğer kanserinin tanısında ve tedavi öncesi evrelendirilmesinde kemik iliği aspirasyon ve iğne biyopsisinin önemi, kemik iliğine yayılım sıklığı ve yayılım olan olgulardaki laboratuvar ve klinik değişikliklerin araştırılmasıdır. Yapılan kemik iliği biyopsisi sonucu 7 olguda (% 17.5) kemik iliği yayılımı tespit ettik. Histopatolojik tipe göre ise 25 küçük hücreli akciğer karsinomu olgusunda % 24 (6 olgu), 15 küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu olgusunda ise % 6.6 (1 olgu) oranında kemik iliği metastazı saptadık. Çalışmamızda küçük hücreli akciğer kanserinde % 24 oranında kemik iliği infiltrasyonu bulunduğundan, kemik iliği biyopsisinin hastalığın evrelendirme ve kesin tanısının konmasında faydalı olduğunu saptadık. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde ise % 6.6 oranında kemik iliği tutulumu saptadık ve diğer metotlarla tanı konulamayan olgulara kemik iliği biyopsisi yapılmasının tanıda faydalı olabileceğini düşündük. İstatistiksel olarak kemik iliği tutulumu ile uzak metastazlardan sadece kemik metastazı arasında anlamlı ilişki saptandı.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, kemik iliği tutulumu

SUMMARY

Bone Marrow Spreading at Pulmonary Carcinoma

Detecting the pulmonary carcinoma spreading to the bone marrow is very useful for staging the disease, predicting possible prognosis and determining the treatment of choice. The biopsy of bone marrow is one of the convenient methods to detect any metastasis to bone marrow. Thus, during staging process prior to the treatment of small cell pulmonary carcinoma, it is recommended to perform a biopsy of bone marrow in the routine practice. The object of our study is to investigate the importance of bone-marrow aspiration and needle biopsy for diagnosing the pulmonary carcinoma and staging process prior to the treatment, frequency of bone-marrow metastasis, and assess laboratory and clinical changes in the cases with metastasis. A biopsy of bone-marrow showed that 7 cases (17.5 %) had a metastasis to bone marrow. According to histo-pathological grading, of 25 cases with small cell pulmonary carcinoma and 15 cases with none-small cell pulmonary carcinoma, 24 % (6) and 6.6 % (1) had a metastasis to bone marrow, respectively. In this study, since small cell pulmonary carcinoma had an infiltration of bone marrow by 24 %, it was suggested that the biopsy of bone marrow was useful for staging process and diagnosing the disease accurately. As non-small cell pulmonary carcinoma had an involvement of bone marrow by 6.6 %, we suggested that the biopsy of bone marrow may be useful for the diagnose of those patients undiagnosed with other methods. There was statistically significant relationship between the involvement of bone marrow and bone metastasis, that is only among the far metastasis.

Key words: Pulmonary carcinoma, involvement of bone marrow

Akciğer kanserinin kemik iliğine yayılım yaptığının tespit edilmesi; hastalığın evrelendirilmesinde, muhtemel prognoz tayini ve seçilecek tedavinin belirlenmesinde çok yararlı olmaktadır. Kemik iliği biyopsisi kemik iliği yayılımının tespitinde kullanılan güvenilir metotlardan biridir. Bu nedenle, küçük hücreli akciğer kanserinin tedavi öncesi evrelendirilmesinde, kemik iliği biyopsisinin rutin olarak yapılması tavsiye edil-

mektedir (1-3). İlk kez 1971 yılında Hansen küçük hücreli akciğer kanserinin başlangıç döneminde kemik iliğine sıklıkla yayılım yapabildiğini göstermiştir (4). Bu çalışmamızın amacı, akciğer kanserinin tanısında ve tedavi öncesi evrelendirilmesinde kemik iliği aspirasyon ve iğne biyopsisinin önemi, kemik iliğine yayılım sıklığı ve yayılım olan olgulardaki laboratuvar ve klinik değişikliklerin araştırılmasıdır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamız 16.05.1998-09.10.2000 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği, Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Onkoloji Klinikleri, S.S.K Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Hastanesi Onkoloji Kliniğinde çeşitli metotlarla akciğer kanseri kesin tanısı konulan daha önce radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi tedavi uygulanmamış 40 olgu üzerinde yapıldı. 40 olgunun histopatolojik tiplendirmesinde; 25'i küçük hücreli karsinom, 15'i küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu idi. Küçük hücreli olmayan grubun 10'u epidermoid karsinom, 5'i adenokarsinom idi. Olgularımızın 3'ü kadın, 37'si erkekti. En genç hasta 40, en yaşlı hasta 74 yaşında olup, yaş ortalaması 58.4'dü. Hastalara akciğer kanseri tanısı bronkoskopik biyopsi, akciğer-karaciğer-sürenal ince iğne aspirasyon biyopsisi, lenf ganglion biyopsisi ve plevral sıvı sitoloji tanı yöntemleri ile konuldu. Tüm hastaların yaş, cins, meslek durumu, öz ve soygeçmişi, alışkanlıkları, performans durumu, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik bulguları kaydedildi. Olguların evrelendirilmesi; dikkatli fizik muayene, akciğer grafisi, tüm batın ultrasonografisi, toraks ve beyin bilgisayarlı tomografisi, kemik sintigrafisi, kemik iliği aspirasyonu ve iğne biyopsisi sonuçlarına göre yapıldı. Hastaların evrelendirilmesinde AJCC ve UICC tarafından düzenlenen, 1997 yılında Mountain tarafından yayınlanan TNM sistemi kullanıldı. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi işlemleri Jamshidi biyopsi seti kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel incelemeler : Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 7 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında t Student testi, Mann Whitney U testi ve McNemar testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. İstatistik değerlendirmede; akciğer kanserlerinde kemik iliği tutulumu ile diğer uzak metastazlar arasındaki ilişki, kemik iliği yayılımı olan grup ile yayılımın olmadığı grubun hemogram, lökosit formül ve biokimyasal sonuçları arasında anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı.

BULGULAR

Hastaların en genci 40, en yaşlısı 74 yaşında olup yaş ortalaması 58.4 olarak saptandı. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı: 31-40 yaş arası 1 (% 2.5), 41-50 yaş arası 8 (% 20), 51-60 yaş arası 13 (% 32.5), 61-70 yaş arası 17 (% 42.5), 71-80 yaş arası 1 (% 2.5) şeklinde idi. Buna göre 51-70 yaş arası (% 75) olgu sayısında belirgin artış vardı. Hastalarda sigara hariç başka karsinogen madde temas öyküsü saptanmadı. Sigara içme alışkanlığı açısından incelendiğinde; bir kadın hasta dışında 39 hastanın sigara kullanımı mevcuttu. Otuz dokuz hastanın hayatlarının en azından bir bölümünde günde en az 10 adet sigara içtikleri gözlemlendi.

Tablo 1. Hastaların sigara ile ilgili bulguları.

Günlük Sigara Sayısı	Hasta Sayısı	Sigara İçme Süresi	Hasta Sayısı
10	4 (% 10.25)	11-20 yıl	4 (% 10.25)
11-20	20 (% 51.28)	21-30 yıl	9 (% 23.07)
21-30	5 (% 12.82)	>30	26 (% 66.66)
>30	10 (% 25.64)		

Tablo 2. Hastaların başlangıç şikayetleri sıklıkları.

Öksürük	34 (% 85)
Balgam	23 (% 57.5)
Kilo kaybı	18 (% 45)
Nefes darlığı	17 (% 42.5)
Hemoptizi	13 (% 32.5)
Halsizlik	12 (% 30)
Sırt ağrısı	9 (% 22.5)
İştahsızlık	8 (% 20)
Kemik ağrısı	8 (% 20)
Ses kısıklığı	5 (% 12.5)
Ateş	4 (% 10)

Tablo 3. Olguların hastaneye yattığı sırada yapılan fizik muayenesinde saptanan pozitif bulguların sıklıkları.

Raller	23 (% 57.5)
Renk solukluğu	18 (% 45)
Çomak parmak	10 (% 25)
Hepatomegali	7 (% 17.5)
Solunum seslerinde azalma	6 (% 15)
İkter	5 (% 12.5)
Supraklaviküler lenfadenomegali	4 (% 10)
Servikal lenfadenomegali	4 (% 10)
Takipne	4 (% 10)
Kord vokal paralizisi	4 (% 10)

Tablo 4. Hastaların akciğer grafilerinde saptanan bulgular ve sıklıkları.

Santral kitle	18 (% 45)
Periferik kitle	7 (% 17.5)
Santral kitle, ateletazi	5 (% 12.5)
Santral kitle, obstrüktif pnömoni	4 (% 10)
Santral kitle, plevral sıvı	3 (% 7.5)
Apikal kitle	2 (% 5)
Periferik kitle, plevral sıvı	1 (% 2.5)

Tablo 5. Hastalara akciğer kanseri kesin tanısı koyma metotları.

Bronkoskopik biyopsi	25 (% 62.5)
Akciğer TTİİAB	6 (% 15)
Lenf ganglion biyopsisi	4 (% 10)
Bronkoskopik biyopsi ve plevral sıvı sitolojisi	2 (% 5)
Sürenal İİAB ve Akciğer TTİİAB	1 (% 2.5)
Karaciğer İİAB	1 (% 2.5)
Akciğer TTİİAB ve plevral sıvı sitolojisi	1 (% 2.5)

TTİİAB: Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi

(Tablo 1). Akciğer kanseri tanısı konulan 40 hastanın % 85'inde şikayetler tanı konulmadan önceki 6 aylık süresinde ortaya çıkmıştır. Hastaların başlangıç

Tablo 6. Hastaların evrelerine göre dağılımı.

Evre Ia	1 (% 2.5)
Evre Ib	3 (% 7.5)
Evre IIa	1 (% 2.5)
Evre IIb	4 (% 10)
Evre IIIa	5 (% 12.5)
Evre IIIb	15 (% 37.5)
Evre IV	11 (% 32.5)

Tablo 7. Hastalarda saptanan en sık uzak metastaz bölgeleri.

Kemikler	8 (% 20)
Kemik iliği	7 (% 17.5)
Karaciğer	7 (% 17.5)
Beyin	3 (% 7.5)
Surrenal	2 (% 5)

Tablo 8. Kemik iliği tutulumu ile diğer uzak metastazlar arasındaki istatistiksel ilişkiler.

Metastatik Bölge	Kemik İliği Tutulumu (+) (n=7)	Kemik İliği Tutulumu (-) (n=33)	P değeri
Kemik	4	4	0.007
Karaciğer	3	4	0.052
Beyin	1	2	0.453
Surrenal	1	1	0.215

şikayetleri Tablo 2, bulguları Tablo 3, 4, tanı koyma yöntemleri Tablo 5, evrelerine göre dağılım Tablo 6 ve metastazları Tablo 7 ve 8'de özetlenmiştir. Tablo 5'te görüldüğü gibi, hastaların çoğunda santral yerleşimli kitle olduğundan, yarısından fazlasında (% 67.5) tanı bronkoskopi ile konmuştur. 7 olguda kemik iliği metastazı saptadık. Bunların ikisinde diğer sistemlerde metastaz yok iken sadece kemik iliğinde metastaz vardı. Diğer 5 olguda ise kemik iliği ile birlikte başka organlarda da metastaz mevcuttu. İstatistiksel olarak kemik iliği tutulumu ile kemik metastazı arasında anlamlı ilişki saptandı ($p < 0.01$).

TARTIŞMA

Küçük hücreli akciğer kanseri, kemik iliğine sıklıkla yayılım yaptığı için tüm hastalara kemik iliği biyopsisinin rutin evreleme amacıyla yapılması gerektiğini bildiren yayınlar vardır (1,2,5-7). Fakat, bazı çalışmalarda ise kemik iliği incelemesinin evrelemede diğer yöntemlere yardımcı olmadığı sonucuna varılmıştır (8-10). Shepherd, kan sayımları normal olan hastalarda bu işlemin gereksiz olduğunu vurgulamıştır (10). Bazı araştırmacılar ise, küçük hücreli akciğer kanserinde diğer metodlarla metastatik odak saptanamaz ise kemik iliği biyopsisinin rutin olarak yapılması gerektiğini bildir-

mişlerdir (12,13). Çalışmamızda, kemik iliğinde tutulum saptanan iki olgunun evresi başlangıca göre değişmişti ve gerçekten de bu 2 olguda diğer metodlar ile metastaz saptanamamıştı. Hastalığın evresi prognoz için önemli bir faktör olduğuna göre (3), biz de çalışmamızda kemik iliği biyopsisinin evrelemede rutin olarak kullanılması gerektiği sonucuna vardık. Kemik iliği değerlendirmesinde kemik iliği aspirasyon ve iğne biyopsileri eskiden beri kullanılmaktadır (14). Bir çok solid tümör için kemik iliği aspirasyonuna göre iğne biyopsisinin ilik tutulumunu saptamada daha yüksek oranda pozitif sonuç verdiğini bildiren çalışmalar vardır (6,15). Bu çalışmalar küçük hücreli akciğer karsinomu için de yapılmış ve aynı sonuç bulunmuştur (6,10,16). Fakat, aspirasyon biyopsisi ile de yüksek pozitiflik saptanan çalışmalar vardır. Hirsch ve ark., küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda aspirasyonun, iğne biyopsisine göre daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir (17,18). Son yıllarda yapılan çalışmalarda çoğunlukla aspirasyon ve iğne biyopsi işlemleri beraber uygulanmıştır. Bazı çalışmalarda bunların birbirlerini tamamlayıcı oldukları görülmüştür (14,19). Genellikle sadece bir taraftan aspirasyon ve iğne biyopsi işlemleri uygulanmıştır (14). Lenfoma ve diğer malignitelerde kemik iliği tutulumu fokal olabileceği için, unilateral uygulamalara göre bilateral yapılan biyopsilerin kemik iliği tutulumunu saptama oranını artıracaklarını iddia eden bir çok yayın varken (14,17,18), bilateral uygulamaların yapılmasına gerek olmadığını bildiren yayınlar da vardır (9-16).

SONUÇ

Kemik iliği biyopsi işlemi poliklinik şartlarında bile yapılabilecek, kolay, komplikasyon oranı çok düşük, hastalar tarafından iyi tolere edilen güvenilir bir işlemdir. Usulüne uygun bir biyopsi sonucu histopatolojik inceleme için yeterli materyal elde edilir. Kemik iliği iğne biopsisi sadece evrelendirme işlemlerinde değil hastalığın kesin tanısının konmasında da yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ: Neoplasms of the lung in Harrison's. Principles of Internal Medicine 1:562-571, 2001.
2. İliçin G, Biberoglu K, Ünal S: Akciğer Kanserleri in Temel İç Hastalıkları 1:518-530, 1996.
3. Johnson DH, Greco FA: Small cell carcinoma of the lung. CRC Crit Rev Oncol Hematol 4:303-336, 1986.
4. Hansen HH, Dombrowsky P, Hirsch FR: Staging procedures and prognostic features in small cell anaplastic bronchogenic carcinoma. Semin Oncol

5:280-287, 1978.

5. Vittoria F, Giancarlo B, Guido C: Bone marrow biopsy in the staging of small cell lung cancer. *Tumori* 75:576-579, 1989.

6. Campling B, Quirt I, Deboer G: Is bone marrow examination in small cell lung cancer really necessary? *Ann Intern Med* 105:508-512, 1986.

7. Denise Bennett Tritz, Donald C. Doll, Sharon Anderson: Bone marrow involvement in small cell lung cancer. *Cancer* 63:763-766, 1989.

8. Alberto C, Ronald G, Avery A: Evaluation of sternal bone marrow aspiration for detection of tumor cells in patients with bronchogenic carcinoma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 77:392-395, 1979.

9. Giaccona G, Ciuffreda G, Donadio L: Bone marrow evaluation in small cell carcinoma of the lung. *Acta Oncol* 26:185-188, 1987.

10. Ihde DC, Simms EB, Mathews MJ: Bone marrow metastases in small cell carcinoma of the lung: frequency, description and influence on chemotherapeutic toxicity and prognosis. *Blood* 53:677-686, 1979.

11. Shepherd FA: Screening diagnosis and staging of lung cancer. *Curr Opin Oncol* 5:310, 1993.

12. Harvey IP, James BM, David HJ: Classification, histology, cytology and

electron microscopy in Lung Cancer Principles and Practice. 453-457, 2000.

13. Felu J, Gonzalez A, Baron M: Bone marrow examination in small cell lung cancer: when is it indicated? *Acta Oncol* 30:587-590, 1991.

14. Jack AR, John CR, Thomas HW: *Thoracic Oncology* 6:254, 1989.

15. Landys K: Prognostic value of bone marrow biopsy in breast cancer. *Cancer* 49:513-518, 1982.

16. Kelly BW, Morris JF, Harwood BP: Methods and prognostic value of bone marrow examination in small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 53:99-102, 1984.

17. Fred Hirsch, Heine Hansen, Per Dombrowsky: Bone marrow examination in the staging of small cell anaplastic carcinoma of the lung with special reference to subtyping. *Cancer* 39:2563-2567, 1977.

18. Hirsch FR, Hansen HH, Hainau B: Bilateral bone marrow examinations in small cell anaplastic carcinoma of the lung. *Acta Pathol Microbiol Scand* 87:59-62, 1979.

19. Lawrence JB, Eleff M, Behm FG: Bone marrow examination in small cell carcinoma of the lung. Comparison of trephine biopsy with aspiration. *Cancer* 53:2188-2190, 1984.

YAZARLARA BİLGİ

Göztepe Tıp Dergisi, SSK Göztepe Eğitim Hastanesi'nin multi-disipliner bilimsel yayın organı olup, klinik ve deneysel çalışmalara, olgu sunumlarına ve derleme yazılara yer verir. Yayın dili Türkçe olan dergi, her üç ayda bir çıkar ve dört sayıda bir cilt tamamlanır.

Bilimsel yazıların dergide yer alabilmesi için tüm yazarların onayladığını belgeleyen bir ön yazı içermesi gerekir. Yayın Kurulu, yazıları çift hakem sistemi ile değerlendirerek yayımlanıp yayımlanmayacağına karar verir. Yayın kurulu, yazıları biçimce düzenlemek ve düzeltmek veya kısaltmak yetkisindedir.

Dergide yayımlanan yazıların bilimsel ve etik sorumluluğu yazarlara aittir.

YAZIM KOŞULLARI

1. Yazı standart A4 kağıdına, bilgisayar çıktısı olarak yazılmalı ve her sayfanın iki yanında 3 cm boşluk bırakılmalıdır.
2. Dergiye gönderilen klinik ve deneysel çalışmalar 10, derleme yazıları 14, olgu sunumları 5 sayfayı geçmemelidir.
3. Gönderilen yazıların başlıkları kısa ve açık ifadeli olmalıdır.
4. Yazarların ünvan kullanmaksızın adı ve soyadı başlığın altında, ortaya açık olarak yazılmalıdır. Yazarların görev yeri, ünvanları ve yazı ile ilgili bilgi (kongrede sunulmuş olması poster veya herhangisi bir kurumun desteği) dip not ile yazılmalıdır.
5. Gönderilen yazılarda sırasıyla şu bölümler yer almalıdır :
Klinik ve deneysel araştırma yazıları : Başlık (Türkçe ve İngilizce), Özet (Türkçe ve İngilizce), Giriş, Materyal ve Metod, Bulgular, Tartışma ve Kaynaklar
Olgu sunumları : Başlık (Türkçe ve İngilizce), Özet (İngilizce), Olgu (veya olguların) Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar
Derlemeler : Başlık (Türkçe ve İngilizce), Özet (İngilizce), Metin, Tartışma ve Kaynaklar (Index Medicus kurallarına göre)
6. Türkçe ve İngilizce özet, konu çerçevesini ve amaç, kısaca yöntemi, elde edilen ve varılan sonuçları içermelidir. Özetler 200-250 kelimeyi aşmamalı ve sonuna en az 2, en çok 5 Türkçe ve İngilizce anahtar kelime (key words) yazılmalıdır.
7. Kaynaklar, metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve

şağıdaki örnekler göre yazılmalıdır :

Makaleler için: Yazarın soyadı, isim baş harfleri, 2'nci yazarın soyadı isim baş harfleri, 3'üncü yazarın soyadı isim baş harfleri (sonrakiler için et. al.) : Makalenin adı. Derginin Index Medicus'a göre kısaltılmış adı veya tam başlığı Volüm sayısı:(sayı), başlangıç sayfası-bitiş sayfası, Yıl

Örnek :

2. Fenel V, Vale GR, Brock GA, et. al.: Respiration and cerebral blood flow in metabolic acidosis and alkalosis in human. *J. Appl Physiol* 27 (2) : 67-70, 1967.

Kitaplar için: Yazarın soyadı, isim baş harfleri, (diğer yazarlar da aynı şekilde) : Kitabın adı. Baskısı. Yayınevi, Şehir, Sayfa, Yıl

Örnek :

3. Nunn J: Applied Respiratory Physiology. 2nd Ed., Butterworths, London, 168, 1977.

8. Şekillerin (tablo, resim, ve grafikler) No'ları yazı içinde parantez içinde belirtilmelidir. Fotoğraflar ayrı bir zarfa konulmalı ve arka yüzleri numaralanmalıdır. Şekillerin alt yazıları (tablo, resim, grafik, fotoğraf ve slayt) ayrı bir sayfaya yazılmalı ve sıra numarası verilmelidir.

9. Dergide yayımlanan yazılara katkıda bulunmak üzere veya tenkit amacıyla "Editöre mektup" köşesine gönderilecek yazılar 2 daktilo sayfasını geçmeyecek şekilde yazılmalıdır.

10. Yazılar iki nüsha verilmeli ve yazının başında "yazarın yazışma adresi ve telefonu" bulunmalıdır.

11. Yazının, bilgisayar çıktısı ile beraber mutlaka bir diskette MICROSOFT Word programında ve TEXT formatında kaydı da gönderilmelidir. Disket ile birlikte gönderilmeyen yazılar değerlendirilmeye alınmayacaktır.

12. Yazı ve şekiller yazarlara iade edilmez.

13. Yazılar ;

GÖZTEPE TIP DERGİSİ

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Başhekimliği
81054 GÖZTEPE / İSTANBUL"

adresine gönderilmelidir.