

## AKCİĞER KANSERLERİNDE KEMİK İLİĞİ TUTULUMUNUN ARAŞTIRILMASI

Osman İlhan\*

Orhan Seyfi Şardaş\*\*

Selim Ereku\*\*\*

Haluk Koç\*\*\*\*

Akciğer kanseri Dünya'da ve Türkiye'de kanserin neden olduğu ölüm sebepleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Akciğer kanseri tanısı konulduğu anda, hastalık % 70 olguda yayılmış veya bölgesel lenf bezlerine metastaz yapmış durumda bulunur. Bu da daha başlangıçtan itibaren radikal cerrahi tedavilerini uygulama şansını azaltan bir özelliktir.

Tanı ve tedavideki çok hızlı gelişmelere rağmen 1960'lı yıllarda % 8 civarında olan 5 yıllık yaşam süresi, günümüzde ancak % 12'ye çıkartılabilmektedir (22). Bu nedenle akciğer kanserinin erken tanısı için epidemiyolojik çalışmalarda tesbit edilen risk gruplarını kapsayan tarama testleri, tanıdan sonra tedavinin planlanmasına yönelik prognostik faktörlerin belirlenmesi ve değişik tedavi yöntemleri üzerindeki çalışmalar devam etmektedir.

Akciğer kanserinde kemik iliği yayılımı kanserin tipine göre değişik yüzdelerle gerçekleşen bir olaydır. Bilhassa histopatolojik olarak tanı konulduğu andan itibaren yaygın hastalık sınıfında kabul edilen küçük hücreli akciğer kanserinde bu oran % 20-25 arasında değişmektedir (1,7,8,10,26).

Akciğer kanserli olan hastalarda hematolojik paraneoplastik sendromlar sık görülmektedir. Hafif anemisi olan akciğer kanserlerinde eritropoetin düzeylerinin düşük olduğu, yassı hücreli ve büyük hücreli akciğer kanserlerinde pure red celi aplazi geliştiğine dair yayınlar mevcuttur (3,6). Ayrıca akciğer kanserlerinin tüm subtiplerinde otoimmün hemolitik anemi tanımlanmıştır. Tümörün çıkarılması, radyoterapi veya kemoterapi sonunda hemolitik anemi düzelebilmektedir (2,3).

\* A.Ü. Tıp Fakültesi Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı Yardımcı Doçenti

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı Başkanı

\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Doçenti

\*\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı Doçenti

Akciğer kanserlerinde granulositoz görülebilmektedir. Bunun sebebi olarakta tümörden koloni stimule edici faktör (CSF), Granülosit/Makrofaj CSF, makrofaj CSF, interlökin 3 ve interlökin I salgılanmasıdır (17). Ayrıca kemik iliği tutulumu olmayan akciğer kanserinde nötropeni tesbit edilebilmektedir (3). Burada tümör kökenli bazı ürünlerin progenitör hücreler üzerinde CSF'lerin etkisini değiştirerek granülopoezi suprese ettikleri ileri sürülmüştür (3,18). Büyük hücreli akciğer kanseri olgularında eozinofilopetik faktör serumda ve tümörde gösterilmiştir (23).

Nadirde olsa akciğer kanserinde trombositopenik purpura benzeri tablolara rastlanılmaktadır (3).

Bu çalışma akciğer kanseri histopatolojik tanısı alan hastalarda tanı anında kemik iliği biopsisi ile kemik iliği metastazını araştırmak, metastazın değişik kanser tiplerine göre oranı ve bu myelofizik tablonun hastanın hematolojik parametrelerinde yaptığı değişikliği saptamak amacı ile yapılmıştır.

#### MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Kasım 1988 - Aralık 1990 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji - Onkoloji, Göğüs Cerrahisi ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı kliniklerinde akciğer kanseri tanısı almış ve spesifik tedavi almamış 53 vakada yapılmıştır.

Akciğer kanseri tanısı torakotomi, bronkoskopi, endoskopik biopsi, bronş lavajı sitolojisi, balgam sitolojisi, lenf bezi biopsisi ile konulurken, az sayıdaki olguda primer tanı kemik iliği biopsisi, karaciğer biopsisi ve kraniotomi ile konulmuştur.

Hastalar TNM sistemine göre değerlendirilip evrelendirildi. Sınırlı hastalık tanısı lezyonun toraks içerisinde sınırlı kaldığı ve aynı taraf supraklaviküler lenf bezi metastazının bulunduğu olgular için kullanıldı. Hastalığın toraks dışına sıçradığı ve uzak metastazlar yaptığı olgular ise yaygın hastalık kavramı ile ifade edildi. Bunun için hastalara rutin akciğer grafisi yanı sıra, bilgisayarlı akciğer tomografisi, üst abdomen ultrasonografisi ile gerekli olgularda kemik ve beyin sintigrafisi yapıldı.

Hematolojik yönden, eritrosit, lökosit, hemoglobün, hematokrit, trombosit ve periferik yaymanın yanı sıra unilateral posterior veya anterior iliak krestten Jamshidi kemik iliği biopsi iğnesi ile kemik iliği aspirasyon ve biopsisi uygulandı. Biopsi materyali Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında primer hastalığın metastazı açısından değerlendirildi.

İstatistiki değerlendirme her bir çalışma grubunun ortalaması ve standart sapmaları varyans analizi ile, gruplar arasındaki önem kontrolü da «Student t» testine göre yapıldı.

### BULGULAR

Çalışmayı oluşturan 53 akciğer kanseri hastasının yaş ortalaması 52 (34 - 70) yıl olup, bu hastaları yaş gruplarına göre dağılımı şu şekildedeydi : 31 - 40 yaş arası 4 (% 7.5) hasta, 41 - 50 yaş arası 10 (% 19) hasta, 51 - 60 yaş arası 34 (% 65) hasta ve 61 - 70 yaş arası 5 (% 8.5) hasta. Bu hastalardan 51'i (% 96.2) erkek olup 2'si (% 3.8) ise kadındı.

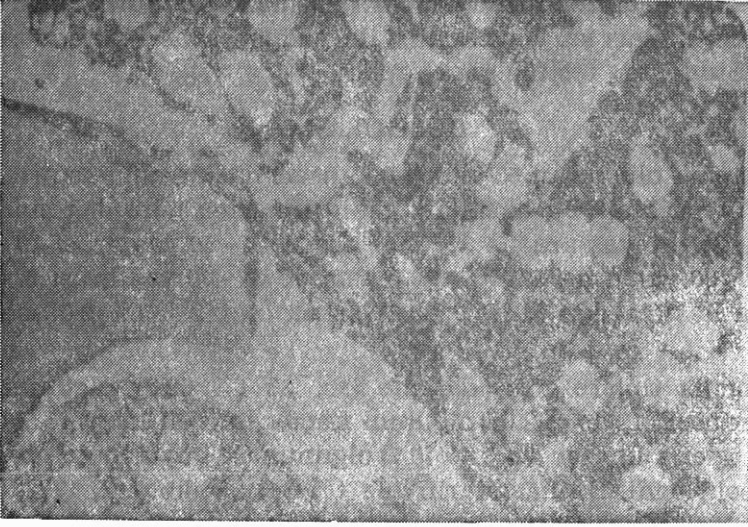
Histolojik tiplere göre dağılım ise; 33 (% 62.3) olgunun yassı hücreli kanser, 12 (% 22.6) olgunun küçük hücreli kanser, 5 (% 9.4) olgunun adeno kanser ve 3 (% 5.7) olgunun ise büyük hücreli kanser olduğu belirlendi. Bu hastaların 18'i (% 34) torakotomi, 17'si (% 32) bronkoskopik biopsi, 7'si (% 13), balgam sitolojisi 4'ü (% 7.7) lenf bezi biopsisi, 2'si (% 3.8) bronş lavajı, 2'si (% 3.8) kemik iliği biopsisi, 2'si (% 3.8) karaciğer biopsisi ve 1'ine (% 1.9) kraniotomi yöntemi ile akciğer kanseri tanısı konuldu.

Hastalar TNM yöntemine göre evrelendirildiğinde 4'ü (% 7.7) evre I, 8'i (% 15.4) evre II, 14'ü (% 26) evre IIIa, 7'i (% 13) evre IIIb ve 20'i (% 37.9) evre IV olarak tesbit edildi.

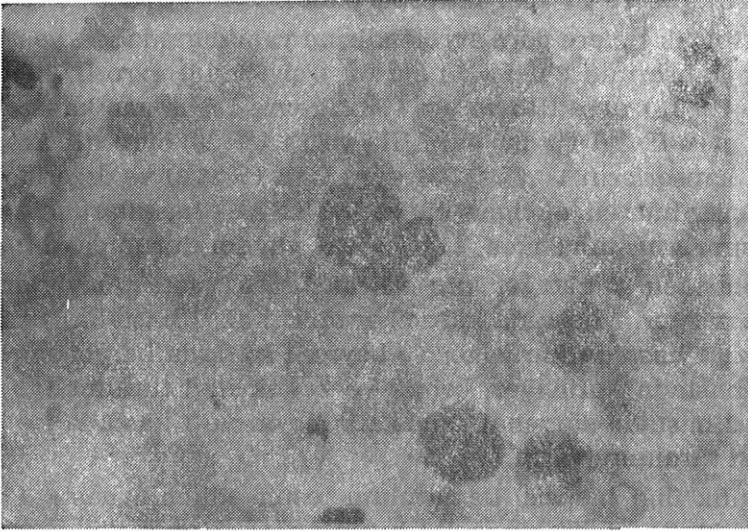
Histolojik tiplere göre evrelendirme yapıldığında ise; yassı hücreli akciğer kanserinin 3'ü (% 9) evre I, 6'sı (% 18) evre II, 10'u (% 31) IIIa, 5'i (% 15) evre IIIb ve 9'u (% 27) evre IV; adeno kanserlerinin 1'i (% 20) evre II, 3'ü (% 60) evre IIIa ve 1'i (% 20) evre IIIb iken büyük hücreli kanserlerin 1'i (% 33.3) evre I, 1'i (% 33.3) ve diğeride evre IV idi. Küçük hücreli akciğer kanserli (KHAK) hastalardan sadece 1'i (% 8) sınırlı hastalık iken, 11'i (% 92) yaygın durumdaydı.

Metastazlı 20 akciğer kanserli hastadaki metastaz yerleri, 4 hastada karaciğer, 1 hastada karaciğer ve kemik, 1 hastada karaciğer ve lenf bezi, 1 hastada karaciğer ve beyin, 1 hastada karaciğer ve kemik iliği, 1 hastada karaciğer, kemik ve kemik iliği tutulumu, 6 hastada kemik, 2 hastada sürrenal, 2 hastada beyin ve 1 hastada ise izole kemik iliği tutulumu vardı.

Kemik iliği biopsisi ile tutulum tesbit edilen 3 hasta (% 25) da, KHAK tipindeydi (Tablo I). Bu hastalardaki kemik iliği biopsilerinde tesbit edilen küçük hücreli kanser infiltrasyonu aynı zamanda kemik iliği aspirasyon biopsisi ile de saptandı (Resim 1 - 2).



Resim 1 : Kemik iliğinde, kemik lamelinin bir tarafında normal ilik dokusu görülmekte, sahanın büyük kısmını ise küçük, yuvarlak lenfosit benzeri, dar sitoplazmalı hücrelerden oluşan metastatik tümör hücreleri işgal etmektedir (HE 200X)



Resim 2 : Kemik iliği aspirasyonunda hematopoetik hücreler arasında koyu nukleuslu, dar sitoplazmalı ve nukleusları birbirine uygun şekil almış yüzeye sahip tümör hücreleri (Giemza, 1000X)

Tablo 1 : Akciğer Kanserli Hastalarda Kemik İliği Tutulumu

Histolojik tip	Kemik iliği tutulumu	
	Hasta sayısı	sayısı (%)
Yassı hücreli ca	33	0 (0)
Küçük hücreli ca	12	3 (25)
Adeno ca	5	0 (0)
Büyük hücreli ca	3	0 (0)

İzole kemik iliği (KI) tutulumu 1 hastada saptanmış iken, diğer iki hastada karaciğer ve beyin, kemik metastazı da mevcuttu.

53 hastanın ortalama lökosit sayısı  $8.100 \pm 2.400$  ( $3.100 - 15.200$ )/ $\text{mm}^3$ , bunlardan sadece 3'ünde (% 5.7) lökosit sayısı  $4.000/\text{m}^3$  ve daha azdı. Bu hastalarda 2'si KHAK'lı, 1'i de yassı hücreli kanser olup, KHAK'lı hastanın birinde kemik iliği tutulumu vardı. Lökosit sayısı  $11.000/\text{mm}^3$  ve daha yüksek olarak 3 (% 5.7) hastada tesbit edildi. Bu hastalarda biri evre II, 1'i evre IV KHAK, diğeri ise evre IV yassı hücreli kanserdi. Lökosit sayısı açısından hasta grupları karşılaştırıldığında istatistiki yönden anlamsız bulundu. Lököpeni görülen kemik iliği tutulumlu hastanın dışındaki diğer KI tutulumlu 2 KHAK'lı hastada lökosit sayıları normal değerlerdeydi.

Hastaların hemoglobin değeri ortalama  $\% 12.55 \pm 0.45$  gr olup, 8'i (% 15), % 10 gr veya daha düşük değerlerdeydi. Bilhassa KHAK'lı hastalardan kemik iliği tutulumu olanlar ile diğer gruplardaki hastalar hemoglobin değeri yönünden karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.01$ ). Hematokrit değeri ortalama  $\% 38.47 \pm 5.35$  olup, 5 (% 9) hastada, % 30 ve daha düşükdü. Bu hastaların hepsi KHAK'lı olup ve bunların da 2'sinde kemik iliği tutulumu vardı. Kemik iliği tutulumu olan diğer KHAK'lı hastada ise hematokrit normaldi.

Çalışmaya alınan hastaların trombosit değerleri ortalama  $225.000 \pm 36.968/\text{mm}^3$  olup, trombosit sayısı  $100.000/\text{mm}^3$  ve daha düşük olan 2 hastada kemik iliği tutulumu olan KHAK'lı olgulardı. Trombosit sayısı yönünden kemik iliği tutulumu olan akciğer kanseri olgu-

lar ile diğer KHAK ve KHAK olmayan kanserli olgular arasında istatistiki yönden anlamlı bir ilişki bulundu ( $p < 0.01$ ).

Hastalardan birinde lökoeritroblastik aktivite saptanırken, kemik iliği tutulumu gösteren bu KHAK'li hastanın kemik iliğinde de fibrozis tespit edildi (Tablo II). Olguların ortalama polimorf nüveli lökosit (PNL) oranı %  $70 \pm 5$  olup histolojik gruplar ve evreler arasında PNL oranı yönünden istatistiki ilişki anlamsız bulundu. Kemik iliği tutulumu olan 3 olgunun ortalama PNL oranı ise % 67 idi. Hastaların lenfosit oranı ortalama %  $24 \pm 6$  olup, sadece 2 hastada (% 3.8) lenfopeni saptanmıştır. Bunlardan biri kemik iliği tutulumu gösteren KHAK olgusu olup, kemik iliği tutulumu gösteren diğer 2 olguda ise lenfosit oranı normaldi. Monosit oranı %  $3.9 \pm 3.5$  olup, sadece KHAK'li ve kemik iliği tutulumu olan bir hastada monositoz saptandı. Hasta grupları arasında eozinofil sayımı yönünden anlamlı bir istatistiki fark bulunmadı.

Tablo II : Akciğer Kanserli Hastalarda Hematolojik Değerler

	Küçük hücreli ca		Yassı hücreli ca	Adeno ca	Büyük hücreli ca
	Ki(+)	Ki(-)			
Lökosit (mm <sup>3</sup> )	5370 (3400-7700)	8130 (3500-15200)	8560 (3100-12000)	7640 (4400-10800)	6600 (4600-8200)
Hemoglobin (gr/dl)	9.4 (8.1-11.3)	11.6 (7.3-13.4)	12.5 (10.0-14.4)	13.0 (10.0-15.0)	12.5 (12.1-13.0)
Hematokrit (%)	31.3 (29.0-38.0)	36.0 (20.0-46.0)	39.4 (32.0-46.0)	40.8 (37.0-45.0)	38.6 (36.0-43.0)
Trombosit (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	113 (80-180)	217 (160-400)	221 (150-400)	276 (200-410)	313 (200-440)
Lökoeritroblastik aktivite	1/3	0/9	0/33	0/5	0/3

Biokimyasal değerler yönünden hastalar değerlendirildiğinde;

Ortalama LDH değeri  $267 \pm 116$  U/L olup, histolojik gruplar arasında istatistiki yönden anlamlı bir ilişki bulunamazken, kemik iliği tutulumu olan olgularda anlamlı bir yükselme tespit edildi ( $p < 0.01$ ).

Alkalen fosfataz, SGOT, SGPT, sodyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit ve albumin değerleri normal sınırlar içerisinde olup gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo III).

Tablo III : Akciğer Kanserli Hastalarda Biokimyasal Değerler

	Küçük hücreli ca		Yassı hücreli ca	Adeno ca	Büyük hücreli ca
	Kİ(+)	Kİ(-)			
LDH (U/L)	393 (243-556)	264 (141-475)	255 (98-807)	249 (149-327)	267 (98-807)
Al.Fos (U/L)	75 (41-98)	103 (24-300)	63 (36-204)	78 (26-110)	117 (67-207)
SGOT(U/L)	40 (18-59)	68 (22-267)	31 (5-137)	27 (16-42)	47 (31-56)
SGPT(U/L)	47 (38-69)	49 (12-140)	29 (7-31)	25 (15-50)	44 (26-67)
Na+ (mEq/lt)	139 (135-144)	144 (138-154)	142 (116-151)	142 (139-147)	144 (136-152)
Ca++ (mg/dl)	8.7 (7.5-10.0)	8.9 (8.0-10.0)	8.9 (7.2-10.3)	9.3 (8.2-10.6)	8.4 (7.1-9.6)
P(mg/dl)	3.9 (3.2-4.5)	3.7 (3.0-4.0)	3.7 (2.8-5.1)	3.8 (3.2-4.5)	3.4 (2.7-4.8)
Ürik asit (mg/dl)	6.8 (4.8-8.0)	5.2 (4.0-7.5)	4.9 (2.3-7.0)	5.2 (4.7-6.0)	3.8 (2.1-5.5)
Albumin (mg/dl)	3.4 (3.2-3.7)	3.4 (3.2-3.7)	3.6 (2.8-5.1)	3.6 (2.4-4.3)	3.1 (2.7-3.7)

## TARTIŞMA

Akciğer kanserlerinin seyri sırasında, kemik ve kemik iliği metastazları oldukça sık rastlanılan klinik bulgular arasındadır (1,4,7,8, 10,12,14,16,26). Tüm akciğer kanseri tipleri göz önüne alındığında KHAK, diğer histopatolojik tiplere göre kemik iliği tutulumu bakımından en yüksek oranda seyretmektedir. Hansen ve arkadaşlarının 100 olguluk bir seride kemik iliği tutulumu açısından yaptıkları bir araştırmada. KHAK'de bu oran % 45 iken, büyük hücreli indifferan-siyer kanserde % 10, adenokanserde % 6, yassı hücreli kanserde ise % 3 rakamını elde etmişlerdi (8). Bizim çalışma grubumuzun oluşturan 53 olguluk hasta popülasyonunda ise diğer alt tiplerde ışık mikroskopisi ile pozitif tutulum gösterilmezken KHAK'nde % 25 oranında Kİ'nde metastaz belirlenmiştir.

KHAK'nin biyolojik davranışı göz önüne alındığında, çok erken, evrede uzak yayılım yapabilen bir tümör cinsi olduğu bilinmektedir (4,14,26).



1970'lere kadar uzanan tüm çalışmalarda, KHAK'nde tanı konulduğu anda kemik iliği tutulumunun % 20 ila % 40 arasında değiştiği vurgulanmaktadır (8,9,12,14). Ancak bu tutulumun kesin rakam olarak belirlenebilmesi, kullanılan tekniğe bağlı olarak değişmektedir. KHAK'nde de kemik iliği biopsisinin, metastazı belirlemede diğer solid tümörlerde olduğu gibi aspirasyon materyaline üstünlüğü değişik çalışmalarda vurgulanırken (12,13,15) Hirsch ve arkadaşlarının 89 olguluk serilerinde ise aspirasyon materyalinin incelenmesinin daha yüksek oranda tutulumu göstereceği ileri sürülmüştür (9). Bu yöntemlerin yanı sıra erken kemik iliği tutulumunun belirlenmesi amacıyla eksperimental bazı yöntemler de değişik gruplarca ileri sürülmektedir. Bunların arasında, histolojik olarak metastazın belirlenmesinden önce, kemik iliği invazyonunu haber verebilecek anöploidik hücrelerinin deteksiyonuna yönelik hücre kültür yöntemleri sayılabilir (5). Yine Stahel ve arkadaşlarının in vitro çalışmalarında KHAK hücresine karşı SM1 adı verilen bir monoklonal antikor geliştirilmiş ve kemik iliği örneklerinde bu yöntemle metastaz belirlenmesinin normal histolojik yöntemlere göre 10 kat daha değerli olduğu ileri sürülmüştür (24).

Kemik iliği tutulumu bazen KHAK tipinde ilk bulgu olarak da karşımıza çıkabilmekte ve bu şekilde daha başlangıçta tanının yaygın hastalık şeklinde netleşmesine sebep olmaktadır. Bu şekilde Campling ve arkadaşları 403 hastanın sadece 7 tanesinde (% 1.7) izole kemik iliği tutulumu saptarlarken (4) Novarro ve arkadaşları ise (19) 212 hastada bu oranı % 3.3 olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışma grubumuzda ise Kİ tutulumu belirlenen 3 hastanın bir tanesinde (% 8.3) bu bulgu ilk klinik bulgu olarak karşımıza çıkmıştır.

Kemik iliği ve kemik tutulumunun incelenmesinde kemik grafisi ve sintigrafisinin değerinin yol göstericiliği de birçok çalışmada tartışılmıştır. Levitan ve arkadaşları bu konuya yönelik bir çalışmasında 112 olguluk bir seride, hastaların % 61'inin negatif sintigrafi ile birlikte negatif kemik iliği biopsisi örneği gösterdiklerini, % 22 olgunun ise biopside hastalık belirlenmemesine rağmen pozitif kemik sintigrafisi örneği gösterdiğini, % 8'inin ise sintigrafik olarak lezyon vermemesine rağmen kemik iliği biopsilerinin pozitif çıktığını ve ancak % 9 olguda sintigrafik tutulumla birlikte pozitif biopsi sonucu elde ettikleri vurgulanmıştır (16). Bizim kemik iliği metastazı tespit et-



tiğimiz 3 hastanın ancak 1 tanesinde kemik sintigrafisinde pozitif lezyon belirlendi. Bunun yanı sıra kemik iliği tutulumu tespit edilmeyen 3 hastada ise sintigrafik olarak lezyon ortaya konulmuştur. Yanlış pozitif değerlendirme durumu dikkate alınırca, kemik iliği tutulumu ile pozitif kemik sintigrafisi arasında bir klinik korelasyon kurulmaması yorumunun daha uygun olduğu belirtilmektedir (16).

Kemik iliği metastazının diğer uzak organ metastazlarıyla ilişkisi ve birlikte bulunabilmesi durumları da ilginç bir durumdur. 11 değişik serinin toplam 1064 hastanın değerlendirilmesinde; ortalama olarak kemiklerin % 26, karaciğerin % 16, beyinin % 9, yumuşak dokunun ise % 8 oranında metastaz odağı olduğu belirlenmiştir (1). Bu değişik odakların kemik iliği ile birlikte tutulmasını araştıran bir çalışmada özellikle kemik ve karaciğer metastazlarının bu birlikteliği en yüksek gösterdiği ortaya koymuştur (4). Bizim kemik iliği metastazı gösteren 3 olgumuzdan birisi izole ilik tutulumu gösterirken, bir tanesi birlikte karaciğer ve beyinde, diğeri ise kemik karaciğer ve lenf bezinde metastaz göstermektedir.

Campling ve arkadaşları (4), kemik iliği tutulumu olan 67 KHAK'li hastada lökosit sayısının normal değerlerde bulurken, hemoglobin ve trombosit değerlerinin, kemik iliği tutulumu göstermeyen hastalara göre belirgin olarak düşük olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda kemik iliği tutulumu gösteren hastalarda 6'ında (% 8) lökoeritroblastosiz tesbit etmişlerdir. Ihde ve arkadaşları (12) ise kemik iliği tutulumu olan KHAK'li hastalarda lökosit, hemoglobin ve trombosit değerlerinin normal olduğunu fakat bu hastaların % 35'inde lökoeritroblastik aktivitenin mevcut olduğunu, belirlemişlerdir. Yine Tritz ve arkadaşları (26) kemik iliği tutulumu gösteren KHAK'li olgularda hematolojik tablonun normal olduğunu fakat % 76 olguda lökoeritroblastosiz tesbit ettiklerini; bununda kemik iliği tutulumunu gösteren iyi bir endikatör olduğunu söylemektedirler.

Qsterling ve arkadaşları (20,21), Hirsh ve arkadaşları (9), trombositopeni ile beraber olan kemik iliği metastazlı KHAK'li hastaların prognozunun kötü olduğunu belirlemektedirler.

Bizim kemik iliği metastazı olan hastalarımızın 1'inde lökopeni, 2'sinde anemi ve trombositopeni mevcuttu. Özellikle kemik iliği tutulumlu olmayan KHAK'li hastalarla, hemoglobin ve trombosit değerleri yönünden anlamlı bir fark saptandı ( $p < 0.01$ ). Lökoeritroblasto-

zis kemik iliği tutulumlu olan 3 hastadan birinde (% 33) tesbit edildi. Bu hastanın periferik yaymasında normoblast ve metamyelosit görülürken, kemik iliğinde fibrozis saptandı.

Tritz ve arkadaşları (26), kemik iliği tutulumlu olan 39 KHAK'li hastada serum LDH, SGOT, SGPT, alkalen fosfataz yüksekliği ile beraber düşük albumin ve yüksek ürik asit seviyelerinin yaşam süresini etkilediğini belirtmektedirler. Kristjansen ve arkadaşları (14), KHAK'li hastalarda yüksek LDH ve alkalen fosfataz seviyelerinin kemik iliği relapsını gösteren iyi bir parametre olduğunu söylemektedirler. Qsterlind ve arkadaşları ise (21) LDH, plazma sodyum ve ürik asit'in KHAK'li hastalar için önemli prognostik faktörler olduğunu ve özellikle LDH yüksekliği ile yaşam süresi arasında ters bir ilişki bulunduğunu vurgulamaktadır. Campling ve arkadaşları (4) yaptıkları bir çalışmada KHAK'li hastalarda LDH yüksekliği ile kemik iliği tutulumu arasında sıkı bir ilişki olduğunu, sadece % 5 hastada, kemik iliği tutulumu olmasına rağmen LDH yüksekliğinin olmadığını ifade etmektedir.

3 olgumuzda LDH değerleri belirgin şekilde yüksekti. Fakat alkalen fosfataz değerleri normal sınırlardaydı. Hiponatremi kemik iliği tutulum olan veya olmayan KHAK'li olgularda görülmedi. Alkalen fosfataz, ürik asit, SGPT, SGOT, sodyum, kalsiyum, fosfor ve albumin yönünden hasta grupları arasında istatistiki yönden anlamlı bir fark saptanmadı.

Bilhassa KHAK'nde uzak metastazlar bulunsa bile kombine kemoterapi ile diğer kanser türlerine göre daha iyi cevaplar alınmaktadır. Ancak bunların süreleri kısa olmaktadır. Bu şekilde inisyal kemoterapi ile tam veya kısmi remisyon elde edilen hastalarda, yüksek doz kemoterapi ile yapılan protokollerde tümör eradikasyonu sağlanabilmektedir. Histopatolojik olarak kemik iliği tutulumu olmayan ve vital uzak organ metastazı bulunmayan hastalarda inisyal kemoterapi sonrası, otolog kemik iliği transplantasyonu ve yüksek doz kemoterapi ile yapılan protokollerde tümör eradikasyonu sağlanabilmektedir. Histopatolojik olarak kemik iliği tutulumu olmayan ve vital uzak organ metastazı bulunmayan hastalarda inisyal kemoterapi

sonrası, otolog kemik iliği transplantasyonu ve yüksek doz kemoterapi tedavi protokolü çeşitli merkezlerde uygulama sahası bulunan bir tedavi şeklidir (11,25). Bu işlem için belirtildiği gibi kemik iliğinin metastaza uğramamış olması gerekmektedir.

Günümüzde akciğer kanserlerinin tanı konulduktan sonraki evrelendirilmeleri ve tedavi programlarının çizilip uygulanmaya konulması, birçok merkezde ortak ilkelere ve kavramlara dayandırılmaktadır. İlerlemiş kanserlerde, bilhassa KHAK tipinde, kemik iliği metastazının bulunuşu, uygulanması planlanan intensif kemoterapi protokollerinde doz redüksiyonuna yol açmaması gerektiği vurgulanmaktadır. Kemik iliği tutulumu bulunup bulunmamasının yaşam süreleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı anlaşılmaktadır. Bu görüşe göre, özellikle KHAK tanısı konulduktan sonra hastalık evrelendirilmesinde kemik iliği tutulumunun rutin araştırılmaması gerektiğini savunanlar (4,26) bulunduğu gibi; ortalama % 19'luk metastaz yüzdesiyle kemik iliğinin KHAK tanısında mutlaka incelenmesi gerektiğini savunanlarda (8,9,10,16) bulunmaktadır.

Sonuç olarak, akciğer kanserlerinde, özellikle KHAK tanısı alan hastalarda, evrelendirilme ve tedavi takibinde kemik iliğinin durumunun incelenmesinin yararlı olacağı kanaatindeyiz.

## ÖZET

Tedavi edilmemiş 53 akciğer kanserinde kemik iliği tutulumu araştırılmıştır. Bu hastaların 33'ü (% 62.3) yassı hücreli, 12'i (% 22.6) küçük hücreli, 5'i (% 9.4) adeno ve 3'ü (% 5.7) ise büyük hücreli akciğer kanseri idi. Küçük hücreli akciğer kanseri olanların 3'ünde (% 25) kemik iliği metastazı saptanırken, küçük hücreli olmayan diğer akciğer kanseri olgularında kemik iliği tutulumu tesbit edilmemiştir. Kemik iliği metastazlı küçük hücreli akciğer kanserli hastaların 1'inde lökopeni, 2'sinde anemi ve trombositopeni saptanırken 1'inde lökoeritroblastik aktivite görülmüştür. Ayrıca serum laktik dehidrogenaz düzeyindeki belirgin yükseklik ile kemik iliği tutulumu arasında pozitif ilişki tesbit edilmiştir. Sonuç olarak küçük hücreli akciğer kan-

seri tanısı alan akciğer kanseri hastalarında evrelendirme ve tedavinin takibinde kemik iliği değerlendirilmesinin yararlı olabileceği kanısı ortaya çıkmıştır.

## SUMMARY

### Investigation of bone marrow involvement in lung cancer

In 53 untreated lung cancer patients bone marrow involvement is investigated. 33 Patients (62.3 %) have squamous cell, 12 (22.6 %) have small cell, 5 (9.4 %) have adeno and 3 (5.7 %) have large cell lung cancer. 3 patients with small cell lung cancer had bone marrow involvement. The other patients with non-small cell lung cancer demonstrated no bone marrow metastasis. In 3 small cell lung cancer patients with bone marrow involvement one had leukopenia, 2 had anemia and thrombocytopenia and 1 had a leukoerythroblastic picture. A positive correlation was found between high serum lactic dehydrogenase levels and bone marrow involvement. As a result it can be stated that in staging and following the therapy of small lung cell cancer patient bone marrow examination is an a helpful tool.

## KAYNAKLAR

1. Abrams J Doyle LA and Aisner J : Staging, prognostic factor, and special considerations in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 15 (3). 261-277, 1988.
2. Antman KH Skarin AT Mayer RJ et al : Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: A review. *Medicine* 58 : 377-378, 1979.
3. Bunn PA Jr Ridgway EC : Paraneoplastic syndromes. In De Vita Jr (ed) *Cancer Principles Practice of Oncology*. (3rd edit.) Philadelphia : JB Lipponcott comp. 1989, pp : 1896-1940.
4. Campling B Quirt I Deboer G et al : Is bone marrow examination in small cell lung cancer really necessary? *Ann Intern Med* 105 : 508-12, 1986.
5. Carney DN Gazdar AF Minna ID : Positive correlation between histological tumor involvement and generation of tumor cell colonies in agarose in specimens taken directly from patients with small cell carcinoma of the lung *Cancer Res* 40 : 1820-1823, 1980.
6. Cox R Musial T Gyde OH : Reduced erythropoietin levels as a cause of anemia in patients with lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25 : 511-514, 1986.

7. Hansen HH Dombernowsky P Hirsch FR : Staging procedures and prognostic factors in small cell anaplastic bronchogenic carcinoma *Semin Oncol* 5 : 280-287, 1978.
8. Hansen HH Muggio FM Selawry OS : Bone marrow examination in 100 consecutive patients with bronchogenic carcinoma. *Lancet* 28 : 443-5, 1971.
9. Hirsch FR and Hansen HH : Bone marrow involvement in small cell anaplastic of the lung Prognostic and therapeutic aspects. *Cancer* 46 : 205-211, 1980.
10. Hirsch FR Hansen HH and Hainau B : Bilateral bone marrow examinations in small cell anaplastic carcinoma of the lung. *Acta Path Microbiol Scand* 87. 59-62, 1979.
11. Humblet Y : Late intensification chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in selected small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 5 (12) : 1864-1873, 1987.
12. Ihde DC Simms Eb Matthews MJ et al : Bone marrow metastases in small cell carcinoma of the lung. Frequency, description, and influence on chemotherapeutic toxicity and prognosis *Blood* 53 (4) : 677-686, 1979.
13. Kelly BW Morris JF Harwood BP et al : Methods and prognostic value of bone marrow examination in small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 53 : 99-102, 1984.
14. Kristjansen PEG Qsterling K and Hansen M : Detection of bone marrow relaps in patients with small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 58 : 2538-2541, 1986.
15. Lawrence JB Eleff M Behm FG Johnston CL : Bone marrow examination in small cell carcinoma of the lung comparison of trephine biopsy with aspiration. *Cancer* 53 : 2188-2190, 1984.
16. Levitan N Byrne RE Bromer RH et al : The value of the bone scan and bone marrow biopsy in staging small cell lung cancer. *Cancer* 56 : 652-654, 1985.
17. Mc Charty JH Sullivan RJ Ungar B et al : Two cases of carcinoma of the lung characterized by a bone marrow agar culture pattern resembling acute myeloid leukemia. *Blood* 54 : 530-533, 1979.
18. Minna JD Pass H Glatsteine E et al : Lung Cancer. In De Vita Jr VT (ed) *Cancer Principles Practice of Oncology*. 3rd edit. Philadelphia : JB Lipponcott comp, 1989, pp : 591-705.
19. Novarro M Jolis L Felip et al : Bone marrow involvement in small cell lung cancer. 5 th European Conference on Clinical Oncology 3-7 September 1989. London Book of abstracts p-0107.
20. Qsterling K Hansen HH Hansen M et al : Long-term disease free survival in small cell carcinoma of the lung. A study of clinical determinants. *J Clin Oncol*. 4 : 1307-1313, 1986.
21. Qsterling K and Andersen PK : Prognostic factors in small cell lung cancer. Multivariate model based on 778 patients with chemotherapy without irradiation. *Cancer Research* 46 : 4189-4194, 1986.

22. Silverberg E : Cancer statistics, CA-A cancer Journal for clinicians 38 : 5-22, 1988.
23. Stungaord A Ascensao J Zanjoni E et al : Pulmonary carcinoma with eosinophilia : Demonstration of a tumor derived eosinophilopoietic factor. N Eng. J Med. 309 : 778-781, 1983.
24. Stahel RA Marby M Skarin A et al : Detection of bone marrow metastasis in small cell lung cancer by monoclonal antibody J Clin Oncol 3 : 455-461, 1985.
25. Şardaş OS ve ark : Küçük hücreli akciğer kanserinde yüksek doz kemoterapi ve otolog kemik iliği transplantasyonu uygulaması. Ege Tıp Fak. Dergisi 23 (4) : 1763-1772, 1989.
26. Tritz DB Doll DC Ringenberg QS et al : Bone marrow involvement in small cell lung cancer. Clinical significance and correlation with routine laboratory variables. Cancer 63 : 763-766, 1989.