

A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hastalıkları Kürsüsü

MALİYN TÜMÖRLÜ ÇOCUKLARDA KEMİK İLİĞİNDE GÖRÜLEN KANSER HÜCRELERİ

Dr. Sevgi Gözdaşoğlu,*

Dr. Ayhan O. Çavdar,**

Dr. Sadık Apak,***

Dr. Ayten Arcasoy ****

1935'de Reich ve 1936'da Rohr ve Hegglin'in çalışmalarından beri kemik iliğinde metastatik tümör hücrelerinin tanımı bilinmektedir (4, 10). Arinkin sternal ponksiyonu diagnostik metod olarak tarif etmiş, daha sonra Hosley, Scharfman ve Propp makalelerinde maliyn hastalıklarda kemik iliğinin diagnostik ve prognostik değerini ve hastalığın izlenimindeki kıymetini belirtmişlerdir (4).

Bugün bütün çocuk kliniklerinde tümörlü vak'larda kemik iliği tetkikleri rutin olarak yapılmaktadır.

Bu yazıda 1964 - 1970 yılları arasında, kliniğimizde yatan maliyn tümörlü çocuklarda yaptığımız kemik iliklerinin sonuçlarını bildirmek istiyoruz.

MATERYAL VE METOD

1964 - 1970 yılları arasında, 6 yıllık periyod içinde kliniğimizde takip edilen 89 tümörlü çocukta kemik iliği tetkiki yapıldı.

Vak'aların 26 hodgkin, 17 lenfosarkom; 10 Wilms tümörü; 15 nöroblastoma; 5 retinoblastoma idi, Malinyn teratomlu; Ewing's tümörlü ve retikülüm sel sarkomlu 3 er hasta; maliyn hemanjio - endotelyomalı, osteolitik osteogenetik sarkomlu; non - fonksiyonel surrenal karsinomalı fibrosarkomlu, epandimomalı ve testis karsinomalı birer hasta vardı. Bütün hastalara histolojik teşhis biopsi ile kondu.

Kemik iliği, bütün vak'alarda hastalar kliniğe yattıktan hemen sonra yapıldı ve çocukların bir kısmında klinikte yattıkları süre içinde tekrarlandı. Kemik iliği aspirasyonu için 2 yaşından küçük çocuklarda tüberositas tibia,

* A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hastalıkları Kürsüsü Başasistanı.

** A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hastalıkları Kürsüsü Profesörü.

*** A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hastalıkları Kürsüsü Mütchassısı

**** A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hastalıkları Kürsüsü Doçenti

2 yaşından büyük hastalarda vertebraların prosesus spinosusu tercih edildi. Alınan kemik iliği materyelinden yapılan yaymalar Wright boyası ile boyandı. nce kğk büyütme ile taranarak tümör hücreleri tespit edildi, arkadan büyük büyütme ile morfolojileri incelendi.

SONUÇ VE TARTIşMA

Kemik iliği yaymalarının incelenmesinde tümör hücreleri tek veya grublar halinde ve genellikle megakaryositler hariğ diğer kemik iliği elemanlarının çoğundan büyük görüldü.

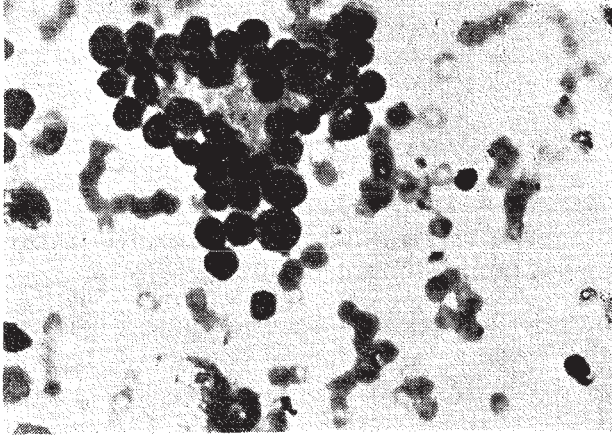
Tümör hücrelerinin çoğunda çekirdek hiperkromatik, kaba grnşliyd. Stoplazma açık mavi, non - granüler, bazen vakoller idi. Sitoplazmanın hacmi vak'adan vak'aya değişiklik göstermekteydi.

6 yıllık periyod içinde, izlediğimiz tümörlü hastalar toplu olarak tablo I'de görülmektedir. Kemik iliği yapılan 89 hastanın 26'sında kemik iliğinde tümör hücreleri görülmüş; vak'aların 12'de radyolojik olarak kemik metastası tespit edilmiştir. Tümör hücrelerinin kemik iliğinde görülme oranı % 29 olarak bulunmuştur. Osteolitik osteogenetik sarkom hariğ, kemik metastaslarının radyolojik olarak tespit edildiği hastaların hepsinde kemik iliğinde tümör hücreleri grlmştir.

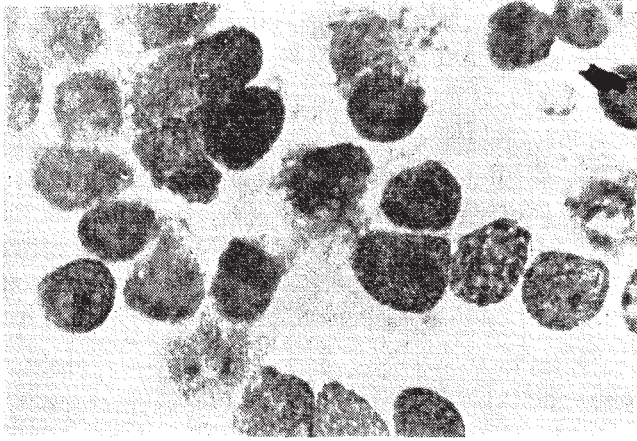
Nroblastomalı hastalarda, tümörün kemik iliği enflitrasyonunun oldukça sık grldği bildirilmektedir (1, 9). Tek tümör hücreleri büyüktür, çekirdeklerinde koyu mavi boyanan immatür kromatin peterni vardır, Sitoplazma çok azdır, hafif bazofilik ve granszdr (1, 3). Hücrelerin karakteristik özellikleri rozet teşkil etmeleridir (1, 6). Rozet teşkil eden hücreler stem sellere benzerler (1).

Nroblastomalı vak'alarımız tablo II'de özetlenmiştir. 6 yıllık süre içinde 15 vak'anın 9'unda kemik iliğinde rozet hücreleri tespit edildi (Resim 1, 2). Hastaların yaşları 20 ay - 9 yaş arasında değişiyordu. 7 vak'ada kemik ve organ metastası vardı.

Tümör hücrelerinin kemik iliğinde görülme oranı % 60 bulunmuştur. Delta ve arkadaşları tarafından 30 nöroblastomalı hastanın 20'inde (% 70) Finklestein ve arkadaşlarının serisinde ise 90 vak'anın 49'unda (% 54.4) kemik iliğinde tümör hücreleri grlmştir (2, 3). Bulduğumuz oran literatür değerlerine uymaktadır.



Resim I: Neuroblastomalı bir hastanın kemik iliğinde küçük büyültme ile rozet teşkil eden tümör hücrelerinin görünüşü.



Resim II: (Neuroblastomalı hastanın kemik iliğinde) Rozet teşkil eden tümör hücrelerinin büyük büyültme ile görünüşü.

Dr. Evans 100 nöblastomalı hasta üzerinde yaptığı çalışmada, tümörü devrelerine göre 5 gruba ayırmıştır.

I. grub : Tümör bir organ veya yapıya aittir. Bu gruptaki hastalar % 80 remisyona girebilmektedir.

TABLO : I

Tümör	Hasta sayısı	Ki'de tümör hücrelerinin görüldüğü hastalar	Kemik metastası olan hastalar
Hodgkin	26	3	—
Lenfosarkom (*)	17	6	1
Willm's tümörü	16	1	1
Nöroblastoma	15	9	5
Maliyn teratom	3	—	—
Ewing's tümörü	3	1	3
Retikülüm sel sarkom	3	2	1
Retinoblastoma	5	3	—
Maliyn Hemajio-Endotelyoma	1	+	—
Osteolitik osteogenetik sarkom	1	—	+
Primer karaciğer kanseri	1	—	—
Non - fonksiyonel sürrenal karsinoma	1	—	—
Fibrosarkom	1	—	—
Ependimoma	1	—	—
Testis karsinoması	1	—	—
Total	89	26	12

(*) 5 vak'a burkitt lenfoması.

II . grub : Tümör organ veya yapının ötesine yayılmıştır, = fakat orta hattı geçmez. Aynı taraftaki lenf nodülleri hastalığa iştirak etmiştir. Vak'alar % 60 oranında remisyona girerler.

III. grub : Tümör orta hattı geçer, bilateral regional lenf nodülleri tutulmuştur. Remisyon % 13 tür.

IV. grup : Tümör iskelet sistemini, organları, yumuşak dokuyu ve uzak lenf nodüllerini, tutmuştur. Remisyon % 7 olup, prognozu en kötü hastalar bu gruba girmektedir.

TABLO : II
1964 - 1970 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE İZLEDİĞİMİZ
NÖROBLASTOMALI HASTALAR

Vak'a No :	Yaş	Geldiği Yıl	Vak'a Adedi	Ki de Tümör Hücresi	Diğer metastaslar
1. G.T.	5	1964	1	+	Kraniumda, akciğerde
2. F.A.	3	1966			
3. H.K.	9	»	3		
4. H.Y.	4	»			
5. E.M.	2,5	1967		+	
6. Y.M.	20 ay.	»		+	Kranium, Skabula, Humerus, Pelvis' Tibia, Femurda
7. D.Ç.	21 ay.	»	4		
8. Ş.B.	3.5	»			
9. Ş.B.	5	1968		+	Femur, Pelvis, Akciğerde
10. A.Y.	5	»	3	+	Akciğer, Mesanede
11. Y.M.	6	»		+	Akciğer, Plevra, Femurda
12. M.A.	2	1969	1	+	Humerus, Femurda
13. A.B.	3	1970		+	
14. A.E.	1.5	»	3	+	
15. M.E.	10	»			Akciğer, Medulla Spinalis
15 vak'a	Yaşları 20 ay 10 yaş arasında	6 yıllık periyod		9 vak'ada ki'de tümör hücresi görüldü	7 vak'ada kemik ve organ metastası

IV. S grubu : I'inci ve II'inci gruba ilâveten şu organlarda tümör tarafından tutulmuştur : Karaciğer, deri ve kemik iliği fakat radyolojik olarak kemik metastasları yoktur. Remisyon % 75 tir (5).

Bugün nöroblastomalı vak'alarda KI'de tümör hücrelerinin görülmesi kötü bir prognoza işaret sayılmamalıdır.

Wilms tümöründe kemik iliği infiltrasyonu 2 vak'ada yayınlanmıştır (6). Kemik iliğinde maliyn hücrelerin Wilms tümöründe de görülebileceğini ilk defa O'Neill ve Pinkel bildirdiler. Tümör hü-

relerinin rhabdomyosarkoma hücrelerine benzediğini, nöroblastomada görülen rozetlerden belirgin olarak farklı olduğunu müşahade ettiler (9). Kemik iliğinde Wilms tümör hücrelerinin tanınmasında Rhabdomyosarkoma hücrelerinin PAS (+) oluşu, yardımcıdır (6). Bir grubu araştırıcı 33 Wilms tümörlü hastanın kemik iliğinde tümör hücrelerini tespit edememiştir (6).

Wilms tümörlü hastalarımız tablo III'de toplanmıştır. 6 yıllık süre içinde 10 vak'a izlenmiştir. Hastaların yaşları 10 ay - 7 yaş arasında idi. Bir hastada kemik iliğinde tümör hücresi görüldü. 5 yaşındaki bir erkek hastada (5 No'lu vak'a) böbrek anomalisi olarak sağ tarafta çift böbrek ve bu vak'a dahil iki hastada kemik ve organ metastası tespit edilmiştir.

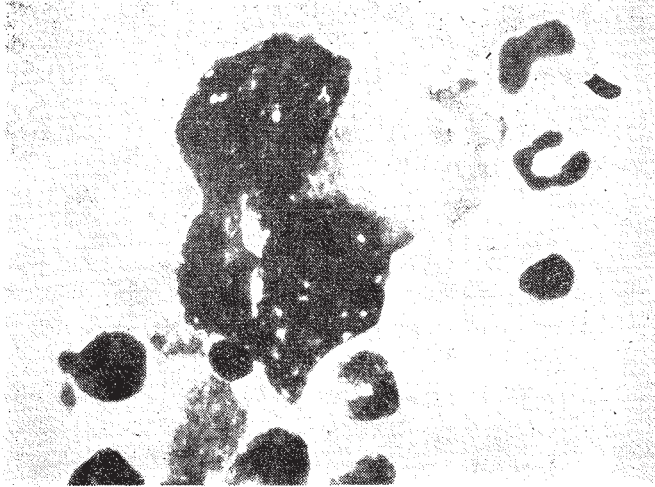
TABLO : III
1964 - 1970 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE İZLEDİĞİMİZ
WILMS TUMÖRLÜ HASTALAR

Vak'a No :	Yaş	Geldiği Yıl	Vak'a Adedi	Ki'de Tümör Hücresi	Diğer Metastazlar
1. Y.Ö.	10 ay	1964	1		
2. O.K.	5	1966			
3. N.T.	5	»			
4. A.B.	3	»	4		
5. N.K.	7	»			
6. C.K.	2.5	1967	1		Sol Humerusta.
7. Ş.Ö.	4	1968			
8. A.Ü.	5	»	3		Akciğerde (Sağda çift Böbrek)
9. H.K.	4	»		+	
10. M.O.	15 ay	1970	1		
10 Vak'a	Yaşları 10 ay - 7 yaş arasında	6 yıllık periyod		1 vak'ada Ki'de Tümör Hücresi görül- dü	İki vak'ada ke- mik ve Organ metastası

Hodgkin de kemik iliğinde yaygın fibrosisle beraber myeloskleroz dikkati çekmektedir. Bu bazen kemikliği ponksiyonlarının neden başarısız olduğunu izah edebilir. Zira bu halde sellüler eleman-

ların mobilize edilebilmesi güçleşir. Güçlük olduğu takdirde kemik iliği aspirasyonuna ilâve olarak kemik iliği biopsisi yapmak gerekli olabilir. Hematojen yayın sonucu Sterberg veya Sternberg'e benzer hücreler genel dolaşıma geçerek çeşitli organlarda metastatik odaklar meydana getirirler. Hastalığın seyri esnasında bazıları başlangıç biopsisi ve kemik iliğine ilâveten lenf ganglionu ponksiyonu ile Sternberg hücrelerini göstermeğe muvaffak olmuşlardır (11). Reed - Sternberg hücreleri 10 - 40 mikron çapında tek, iki veya daha fazla sayıda çekirdek ihtiva ederler. Tek çekirdekli olanlar çekirdeğin fazlaca hiperkromatik ve büyük oluşu ile ayrılırlar. Çekirdekteki bu kabarık, hacimli görünüş karakteristiktir. Bu hücrelerde çekirdeğin diğer bir özelliği de çentikli oluşudur. Reed - Sternberg hücrelerinin bir kısmında gelişigüzel üst üste konmuş madeni para gibi dizilmiş çok sayıda çekirdek bulunur. Bu hücreler kısmen megakaryositlere benzerler. Sternberg hücresi çekirdeğinin diğer bir özelliği de asidofil veya bazofil büyük nükleoller ihtiva etmesidir (7).

Tablo IV'de Hodgkinli vak'alarımız görülmektedir. 26 vak'anın yalnız 3'ünde kemik iliğinde Reed - Sternberg dev hücreleri tespit edilmiştir. (Resim 3) 3 hasta da Hodgkinin 4'üncü devresinde idi. Hastaların yaşlar 4 yaş - 12 yaş arasında değişiyordu.



Resim III: Hodgkin hastalığında kemik iliğinde görülen Reed-Sternberg dev hücresi.

TABLO : VI

1964 - 1970 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE İZLEDİĞİMİZ
HODGKİN'Lİ HASTALAR

Vak'a No :	Yaş	Geldiği Yıl	Vak'a Adedi	Ki'de Tümör Hücresi
1. S.A.	9	1964	2	
2. S.Ö.	9	»		
3. N.S.	9	1966		
4. K.P.	9	»		
5. İ.D.	8	»	5	
6. H.Ç.	12	»		
7. Z.G.	12	»		
8. Y.Ç.	12	1967		
9. M.B.	4	»		
10. D.S.	5	»		
11. S.T.	10	»	7	
12. S.Ç.	7	»		
13. K.Y.	12	»		
14. N.G.	10	»		
15. M.B.	10	1968		
16. C.K.	10	»		
17. M.H.	4	»	4	+
18. A.Ç.	12	»		+
19. R.G.	5	1969		
20. A.G.	5	»		
21. M.F.S.	9	»	5	
22. K.Y.	5	»		
23. C.Y.	10	»		
24. M.Ş.	4	1970		+
25. M.K.	6	»	3	
26. Z.B.	5	»		
26 vak'a	Yaşları 4 yaş 12 yaş arasında	6 Yıllık periyod		3 vak'ada Ki'de tümör hücresi görüldü

TABLO : V

1964 - 1970 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE İZLEDİĞİMİZ
LENFOSARKOM'LU HASTALAR

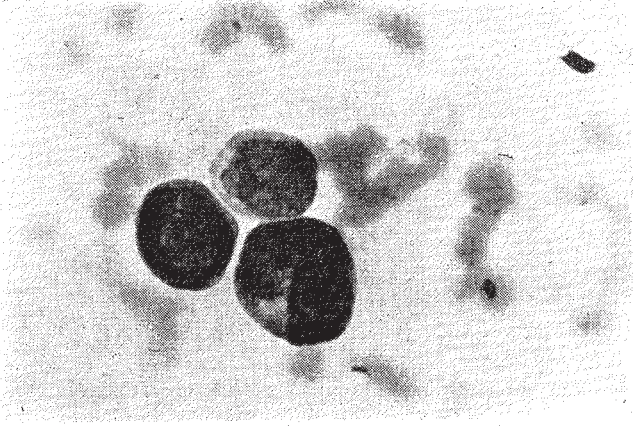
Vak'a No :	Yaş	Geldiği Yıl	Vak'a Adedi	KI'de Tümör Hücresi	Diğer Metastazlar
1. S.K.	7	1966			
2. N.Ö.	8	»	3		
3 S.A.	4	»		+	
4. İ.A.	10	1968			
5. A.B.	6	»			
6 Y.A.	12	»	5	+	
7. A.G.	6	»		+	
8. İ.K. (Burkitt)	4	»		+	
9. E.U. »	7	1969		+	
10. E.S. »	5	»			
11. K.A.	5	»			
12. Z.I.	5	»	6		
13. Z.D.	3	»			
14. N.K.	5	»		+	Sağ tibia'da
15. H.A. (Burkitt)	5	1970			
16. E.Y.	1.5	»	3		
17. M.K.Ş. (Burkitt)	4.5	»			
Yaşları 1.5-12 yaş arasında		6 yıllık periyod		6 vak'ada KI'de tümör hücresi görüldü	

Lenfosarkomalı hastalarımız Tablo V'de gösterilmiştir. 17 hastanın 5'i Burkitt lenfomasiydi. Vak'aların yaşları 1.5 yaş - 12 yaş arasında değişiyordu. 17 hastanın 6 sında KI'inde tümör hücresi görüldü. Bunların ikisi Burkitt lenfoması olan hastalardı. KI'de tümör hücrelerinin görülmesinden sonra klasik lenfosarkomlu vak'alar lösemi olarak kabul edildiler.

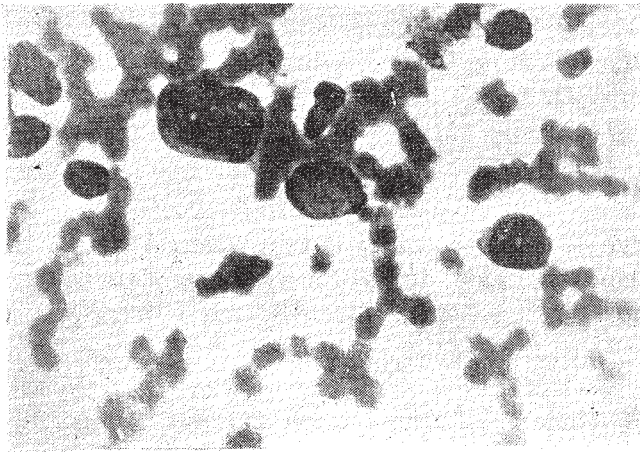
Burkitt lenfomalı çocuklarda yapılan tetkiklerde KI'de 2 tip değişiklik dikkati çekmiştir. Bu bir grup vak'ada KI'inde tümör hücreleri ile idantik olmak üzere primitif lenforetiküler hücreleri diğer bir grupta lenfoblastlar vardı. Genellikle lenforetiküler hücrelerle

Kİ'nin işkali lenfoblastlara göre daha kötü bir prognastik işaret olarak tesbit edildi (2, 12).

Burkitt lenfomalı bir hastamızda (Vak'a No : 8) Kİ'inde lenforetiküler hücreler (Resim : 4) terminal devrede görüldü ve vak'a kısa bir süre sonra kaybedildi. Diğەر hastada (Vak'a No : 9) Kİ'inde lenfoblastlar vardı. (Resim : 5)) Hasta bir yıldır kontrol altındadır.

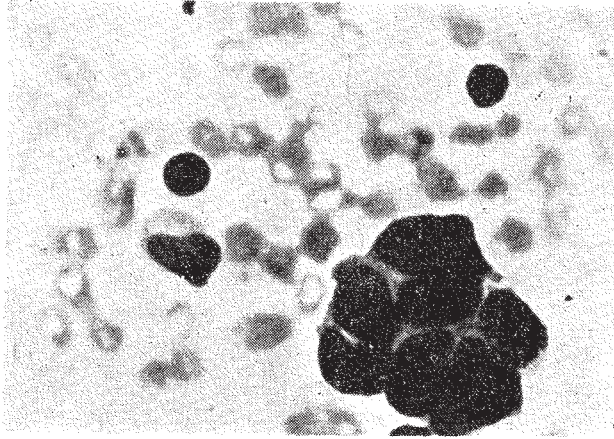


Resim IV: Burkitt lenfomasında kemik iliğinde lenforetiküler karakterde tümöral hücreler.



Resim V: Burkitt lenfomasında kemik iliğinde lenfoblast karakterinde olan tümör hücreleri.

Finklestein ve arkadaşlarının serisinde 13 retinoblastomalının 3'ünde metastatik tümör hücreleri bulunmuştur (6). 6 yıllık süre içinde izlediğimiz 89 hastanın 5'i retinoblastomaydı ve 3 vak'ada KI'inde tümör hücreleri görüldü. Retinoblastomada KI'inde görülen tümöral hücre grupları küçük olmakla beraber, nöroblastomanın rozet hücrelerine benzerlik göstermekteydi (Resim : 6).



Resim VI: Retinoblastomada kemik iliğinde neuroblastomaya benzeyen şekilde rozet teşkil eden tümöral hücreler.

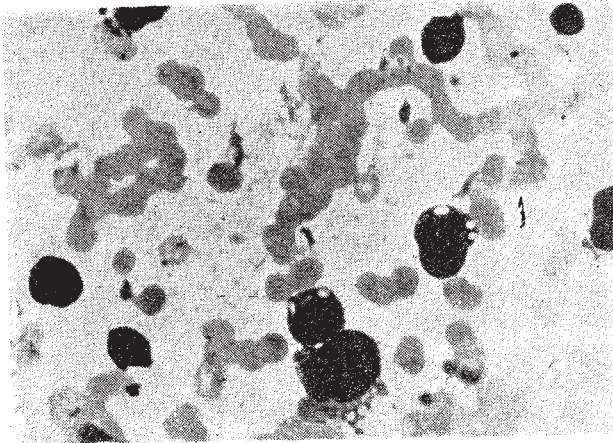
Maliyn hemanjio endotelyomalı vak'ada kemik iliği invazyonu terminal devrede meydana geldi. Maliyn hemanjio endotelyomada kemik iliğinde tümör hücrelerinin invazyonuna dair inceleyebildiğimiz kadarıyla literatürde bir bulguya rastlamadık. Hastamız bu yönden ilginçtir (8).

Ayrıca 3 Ewing tümörlü hastanın birinde, 3 retikülüm sel sarkomalinın 2'sinde kemik iliğinde tümör hücreleri görüldü (Resim 7, 8).

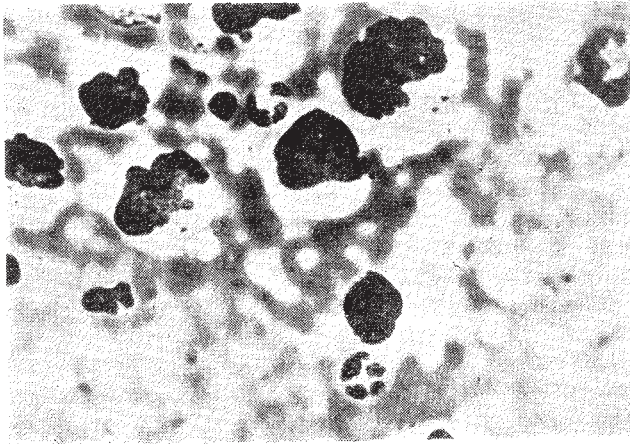
Maliyn tümörlü çocukların izlenmesinde kemik iliği tetkiklerinin yapılması, klinik devrelerin ayrılması dolayısıyla prognoz ve tedaviye yön vermesi bakımından faydalı bulundu.

ÖZET

6 yıl içinde total 89 hastanın 26'sında kemik iliğinde tümör hücreleri görülmüştür. Kemik iliğinde tümör hücrelerinin görülme oranı % 29 bulunmuştur.



Resim VII: Retikulum sel sarkoma kemik iliğinde görülen tümör hücreleri.



Resim VIII: Retikulum sel sarkoma kemik iliğinde görülen tümör hücreleri.

15 nöroblastomalarının 9'unda 10 Wilms tümörünün 1'inde, 26 Hodkinli hastanın 3'ünde, 17 lenfosarkomalarının 6'sında, 5 retinoblastomalarının 3'ünde 3 Ewing's tümörünün birinde, 3 retikulum sel sarkomalarının 2'sinde ve maliyn hemanjio endotelyomalı 1 vak'ada kemik iliğinde tümöral invazyon tesbit edilmiştir.

SUMMARY

Bone Marrow Aspiration In Children With Malignant Tumors

Bone Marrow examinations were carried out in 89 children with various malignant tumors during the last 6 years. The patients were

subjected to more than 100 bone marrow aspirations which were performed prior to any therapy. The type of the tumors on these patients may be classified as follows : 26 patients with neuroblastoma, 10 patients with Wilms' tumor, 17 patients with Lymphosarcoma (including 5 Burkitt Lymphoma), 5 children with Retinoblastoma, 3 patients with Ewing Sarcoma, 3 patients Reticulum cell sarcoma and one patient with malignant hemangio endothelioma. Cancer cells were found in the bone marrow in 29% of these patients. Neuroblastoma, Lymphosarcoma and Retinoblastoma cells were demonstrated in the bone marrows of 9 of 15, 6 of 17 and 3 of 5 respectively.

The importance of bone marrow examination in determining stage of the disease, in selecting chemotherapy and in evaluating response to therapy will be discussed.

LİTERATÜR

- 1 — SMITH, H. C.: Blood Diseases of Infancy and Childhood. 2. Ed. C. V. Mosby Com., 1966.
- 2 — ÇAVDAR, O. A.: Burkitt Lenfoması. Ankara, Ü. Tıp Fak. Yayınlarından sayı: 237, 1970.
- 3 — DARGEON, H. W.: Tumors of Childhood. Paul B. Hoeber, Inc. Medical Division of Harper Brothers. 1960.
- 4 — DELTA, B. C., PINKEL, D.: Bone - Marrow Aspiration in Children with Malignant Tumors. J. Pediat. 64 : 542, 1964.
- 5 — EVANS, A. V.: Houston Cancer Congress, 1970.
- 6 — FINKLESTEIN, J. Z., EKERT, H., ISAACS, JR. H., HIGGINS, G.: Bone Marrow Metastases in Children with Solid Tumors. Amer. J. Dis. Child. 119 : 49, 1970.
- 7 — KÖKSAL, M.: Genel Onkoloji. Ankara, Ayyıldız Mat., 1963.
- 8 — OKÇUOĞLU, A., GÖZDAŞOĞLU, S.: Malignant Hemangioendothelioma. A. Ü., Tıp Fak. Mec., XX: 487, 1966.
- 9 — O'NEILL, P., PINKEL, D.: Wilms' Tumor in Bone Marrow Aspirate. J. Pediat. 72 : 396, 1968.
- 10 — STONIER, P. F., EVANS, A. V.: Carcinoma Cells in Bone Marrow Aspirates. Amer. J. Clin. Path. 45 : 722, 1966.
- 11 — TEILLET, FR.: La Maladie de Hodgkin Chez L'Enfant. Arch. Franç. Pédiat. 25 : 331, 1968.
- 12 — WRIGHT, D. H., PIKE, P. A.: Bone Marrow Involment in Burkitt's Tumor. Brit. J. Haemat. 15 : 409, 1968.