

Kemik İliği Biyopsilerinin Yeterlilik ve Kalitesinin Tanı Sürecine Etkileri

The Effects of Adequacy and Quality of Bone Marrow Biopsy on the Diagnosis Process

Füruzan Döğer¹ ORCID No: 0000-0002-6687-2966, Merve Çırak Balta¹ ORCID No: 0000-0003-0879-6587, İrfan Yavaşoğlu² ORCID No: 0000-0003-1703-2175

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Aydın, Türkiye.

²Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye.

Geliş Tarihi/Received: 13.08.2021

Kabul Tarihi/Accepted: 21.12.2021

Yazışma Adresi/Address for

Correspondence:

Merve Çırak Balta

Adnan Menderes Üniversitesi

Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı,

Aydın, Türkiye.

E-posta: merve.cirak.balta@adu.edu.tr

Anahtar Sözcükler:

Hematopatoloji

Kemik İliği

Tanı

Uzunluk

Yeterlilik

Key Words:

Bone Marrow

Diagnosis

Hematopathology

Length

Qualification

ÖZ

Amaç: Kemik iliği kor biyopsileri, kemik iliğinin hücresel özelliklerini, solid organ tümörü metastazlarını veya hematolojik malign tutulumlarını belirlemek için yapılan önemli incelemelerdir. Kor biyopsinin uzunluğu ve kalitesi doğru tanı konulmasını ve klinik süreci etkilemektedir. Bu çalışmada kemik iliği kor biyopsi uzunluğunun tanı sürecine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda bölümümüze son bir yıl içerisinde gelmiş olan kemik iliği biyopsi materyallerinin uzunlukları ve içerdikleri intertrabeküler alanlar mikroskop altında incelenmiş ve uzunlukları milimetre cinsinden ölçülmüştür. Kor biyopsiler; uzunlukları 15 milimetreye eşit ve/veya üzerinde ise yeterli grup, 15 milimetrenin altında ise yetersiz grup şeklinde iki gruba ayrılmıştır.

Bulgular: Kor biyopsi uzunluğu 185 olguda (%48,9) yeterliydi. 194 olguda (%51,1) ise kemik iliği kor biyopsi uzunluğu 15 mm altında ölçüldü. Olguların 192 (%50,5) tanesine spesifik tanı (Miyeloproliferatif Neoplazi, Lenfoma tutulumu, Lösemi tanısı ve benzeri) konuldu. 188 olgunun (%49,5) ise selülaritesi değerlendirilip görülen bulgular özetlendi. Spesifik tanı konabilen 192 olgunun 116 tanesinde (%62,4) biyopsi uzunluğu yeterli iken, spesifik tanı konulamayan 188 olgunun 118'inde (%62,8) biyopsi uzunluğu yetersizdi. Kor biyopsi uzunluğu ile spesifik tanı konulması arasında doğrudan kuvvetli bir ilişki vardı ($p \leq 0,01$).

Sonuç: Kemik iliği kor biyopsi materyalleri güvenilir tanı için optimal büyüklükte alınmalı ve aspirasyon yaymaları ile birlikte değerlendirilmelidir. Ayrıca klinikopatolojik iş birliği tanı güvenilirliğini artırmaktadır.

ABSTRACT

Objective: Bone marrow core biopsy is an important examination to reveal the cellular features of the bone marrow, solid organ tumor metastases or involvement of hematological malignant diseases. The size and quality of the biopsy affects the diagnosis and clinical process. In this study, it was aimed to investigate the effect of the adequacy of bone marrow biopsy on the diagnostic process.

Material and Method: In the study, the lengths of bone marrow biopsy materials and the intertrabecular areas they contain were examined under the microscope and their lengths were measured. Biopsies were divided into two groups as adequate group if their length is equal to and above 15 millimeters, and insufficient group if they are less than 15 millimeters.

Results: There are 185 cases (48.9%) of bone marrow length over 15 mm (sufficient group). In 194 cases (51.1%), the bone marrow length was below 15 mm. We were able to give specific diagnosis (Myeloproliferative Neoplasia, Lymphoma involvement, diagnosis of Leukemia etc.) to 192 (50.5%) of the cases. We evaluated the popularity of 188 cases (49.5%) and summarized the findings we saw or just wrote the biopsy size in the comment section. While the biopsy length was sufficient in 116 (62.4%) of 192 cases with specific

diagnosis, 118 (62.8%) of 188 cases without specific diagnosis, biopsy length was insufficient. There is a strong correlation between biopsy adequacy and specific diagnosis ($p \leq 0.01$).

Conclusion: Bone marrow core biopsy samples should be taken in an optimal size for reliable diagnosis and evaluated with aspirations. In addition, clinicopathological cooperation increases diagnostic reliability.

Giriş

Kemik iliği (Kİ) kor biyopsileri hüresel özellikleri, solid organ tümör metastazlarını veya hematolojik malign hastalıklara ait tutulumları ortaya koymak için yapılan önemli incelemelerdir (1,2). Biyopsi alınma işlemi invaziv bir yöntemdir (3). Biyopsi materyalleri tanı yanı sıra, hastalığın evresi, tedaviye yanıtının takibi açısından da önemli bilgiler sağlamaktadır (4). Kİ'den kor biyopsi ve aspirasyon yaymaları olmak üzere iki tip materyal alınır (5). Biyopsinin ve aspiratın birlikte değerlendirilmesi histopatolojik tanı için önemlidir (6). Biyopsinin büyüklüğü ve kalitesi doğru tanı ve klinik süreci etkilemektedir (7). Biyopsi materyallerinde sadece morfolojik olarak değerlendirilmemektedir. Bu örnekler immunhistokimyasal (İHK) boyamalar, moleküler tanı yöntemleri, flowsitometri, sitogenetik çalışmalarda uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin de sağlıklı olarak değerlendirilmesinde yeterli ve kaliteli biyopsi materyalleri gereklidir. Biyopsilerin yeterliliği ve kalitesi alan kişinin eğitimi ve becerisi yanı sıra hastanın bazı özelliklerine bağlı olarak da değişkenlik gösterebilir (8,9). Biyopsiler genellikle posterioriliak kanat ya da sternumdan özel tru-cut iğnelerle alınmakta ve aspirasyon yapılmaktadır (3).

Biyopsilerde kemik trabekülleri ve trabeküller arasındaki konnektif doku, yağ hücreleri ve hematopoetik hücreler izlenmektedir (10). Kİ hücre tipleri işlevsel olarak hematopoetik, parankimal, stromal veya mezenkimal hücreler olarak sınıflandırılabilir (10). Aspirasyon yaymalarında ise trabeküller arasındaki ilik parçacıklarının çekilip lamellere yayılmasıyla hematopoetik hücrelerini tek tek görebiliriz (11). Kİ biyopsilerinin optimal koşullarda 15-25 milimetre (mm) arasında ve/veya 5-10 intertrabeküler alan içermesi gerektiği ve küçük biyopsi materyallerinin tanı için yeterli olmadığı belirtilmektedir (7). Bu çalışmada kemik iliği kor biyopsi uzunluğunun tanı sürecine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, Adnan Menderes Üniversitesi (ADÜ) Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'na bir yıl içerisinde gelmiş olan Kİ biyopsi materyalleri uzunluk, içerik, aspirasyon yaymaları ve almış oldukları tanılarla birlikte değerlendiril-

miştir. Biyopsiler hematoloji kliniğinde iliak kanattan 11g (100mm) iğnelerle uzman doktor ya da asistan hekimler tarafından alınmıştır. Bu çalışma için ADÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı 2019/194 sayılı kararı ile alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygundur.

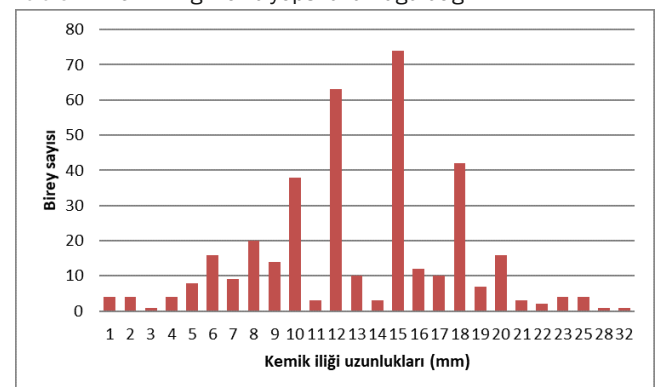
Biyopsiler %20'lik formik asit içerisinde 4-12 saat dekalsifiye edildikten sonra rutin doku takibine girmiştir. Hazırlanan hematoksilen eozin (HE) doku kesitleri giemsa boyanmış aspirasyon yaymalarıyla birlikte değerlendirilmiştir. HE kesitlerde Kİ biyopsisinin uzunluğu Olympus BX51 mikroskobunda 1 büyük büyütme alanı 6 mm kabul edilerek patoloji uzmanı tarafından ölçülmüştür. Bu ölçüme kas, bağ dokuları dahil edilmemiştir. Histomorfolojik görünüm ve ön tanımlar göz önüne alınarak gerekli olan İHK boyalar istenilmiştir.

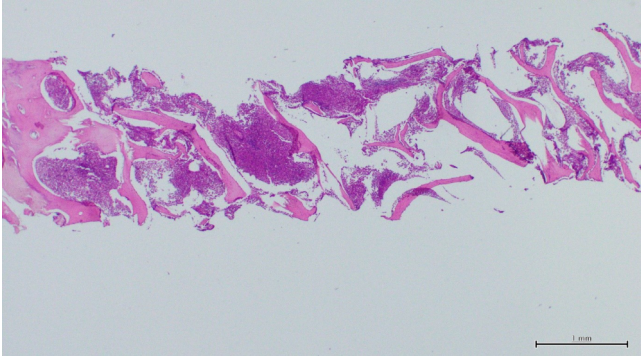
Elde edilen veriler hastaların yaş, cinsiyet ve demografik özellikleriyle karşılaştırılmıştır.

Bulgular

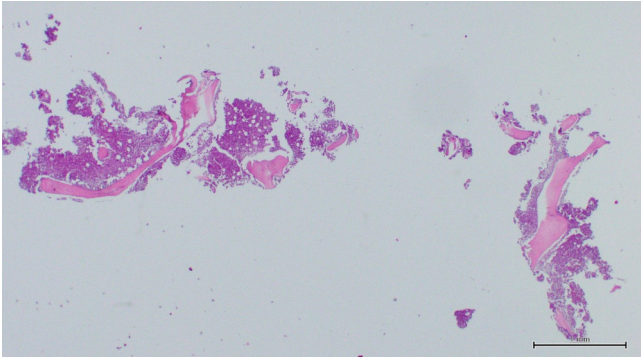
380 olgunun 204'ü (%53,7) erkek, 175'i (%48,3) kadındı. Yaş ortalamaları $60,42 \pm 16,027$ 'ydi. Olguların 288 tanesi 50 yaşın üzerindedir. Biyopsilerinin uzunluğu 1 mm ile 32 mm arasında değişmekte olup ortalama $13,33 \text{ mm} \pm 5,038$ 'i (Tablo 1). Kİ uzunluğu 15 mm üzerinde (yeterli grup) 185 olgu (%48,9) mevcuttu (Şekil 1). 194 olguda (%51,1) ise Kİ uzunluğu 15 mm altındaydı (Şekil 2).

Tablo 1. Kemik iliği kor biyopsi uzunluğu dağılımı.





Şekil 1. Kİ kor biyopsi uzunluğu yeterli, HE.



Şekil 2. Kİ kor biyopsi uzunluğu yetersiz, HE.

Biyopsi yeterliliği ile cinsiyet arasında korelasyon analizi yapıldı ancak ilişki bulunmadı ($p=0,319$). 50 yaş ve altında olan 92 olgu ile 50 yaş üstü 288 olgu biyopsi uzunluğu yeterliliği açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,096$).

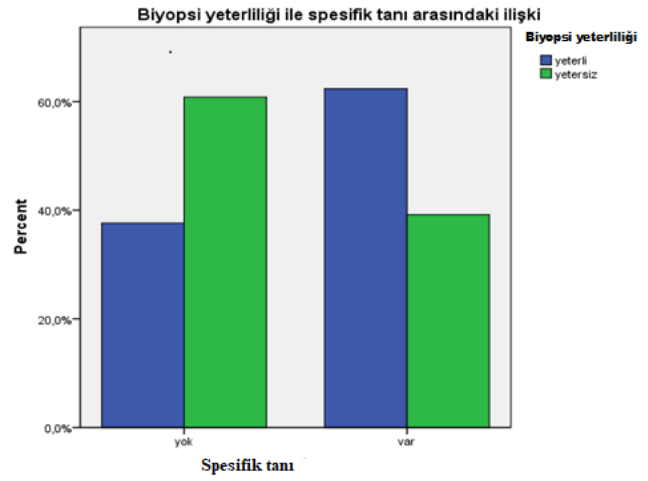
Olguların 192 (%50,5) tanesine spesifik tanı (Miyeloproliferatif Neoplazi, Lenfoma tutulumu, Lösemi tanısı ve benzeri) verildi. 188 olguda (%49,5) ise selülaritesi değerlendirildi ve izlenen bulgular rapora yazıldı. Spesifik tanı konabilen 192 olgunun 116 tanesinde (%62,4) biyopsi uzunluğu yeterli iken, spesifik tanı konulamayan 188 olgunun 118'inde (%62,8) biyopsi uzunluğu yetersizdi. Biyopsi yeterliliği ile spesifik tanı konulması arasında doğrudan kuvvetli bir ilişki vardı ($p \leq 0,01$) (Tablo 2).

Tartışma

Kİ kor biyopsi materyalleri yeterlilik kriterini sağlayabilmek için optimal koşullarda 15-25 mm boyutlarında olmalı ve/veya 5-10 intertrabeküler alan içermelidir.

Biyopsilerinin en kolay alındığı anatomik yer, geniş ve ulaşılabilir yüzeyi, vital yapılara yakın olmaması sebebiyle posterior iliak kresttir. Sternum, pediatrik grupta aspirasyon için kullanılabilir. Kİ kor biyopsilerinde kullanılan Jamshidi iğnelerinin, tek kullanımlık ve çoklu kullanımlık formları mevcuttur. Yetişkinler için 100 mm 11 gauge,

Tablo 2. Biyopsi yeterliliği ile spesifik tanı karşılaştırılması.



osteopenik hastalar için 8 gauge, pediatrik yaş için 50-100 mm 13 gauge iğneler önerilir. 8 gaugeluk iğneler osteopenik hastalarda, biyopsinin parçalanmadan alınmasında yardımcı olur (3). ADÜ Tıp Fakültesi Hematoloji AD'da Kİ biyopsi materyalleri ve aspirasyon yaymaları 100 mm 11 gauge iğnelerle asistan ve uzman hekimler tarafından alınmaktadır. Biyopsi uzunluğu yetersiz olan biyopsilerin genellikle asistan hekimler tarafından yapıldığı görülmüştür. Eğitim ve tecrübenin biyopsi alma becerisi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Bu nedenle asistanların özel eğitimden sonra Kİ kor biyopsisi almasının daha uygun olduğu görüşündeyiz. Yaşlı kişilerde daha zor alınabildiğini düşünürsek daha özenli olmak ve gerekirse değişik büyüklükte iğneler kullanılması gibi alternatifleri de göz önünde bulundurmak yeterli bir doku elde edebilmek açısından önemlidir. Ancak bizim çalışmamızda 50 yaş üstü ve altı olgularda Kİ uzunluğunun yeterliliği açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Kİ kor biyopsilerine tanı koyarken aspirasyon yaymalarının ve biyopsi materyallerinin birlikte değerlendirilmesi esastır (5). Patoloji kliniğinde biyopsilerle aspirasyon yaymaları birlikte değerlendirilmektedir. Kİ uzunluğu yeterli olmayan 194 olgudan 76'sına spesifik tanı verilmiştir. Bu sonuç, biyopsileri aspirasyonlarla birlikte değerlendirmenin yanı sıra bazen çok küçük örneklerde tutulum olan trabekülün biyopsiye denk gelmesi ile ilişkili olabilir. Biyopsi küçük olsa bile metastatik karsinom, miyelom, lenfoma gibi lezyonlar tanısız boyutta temsil ediliyorsa bu yeterli bir örnek olabilir. Birlikte değerlendirme ve klinikopatolojik iş birliği kuşkusuz tanı güvenilirliğini artırmaktadır.

Kİ kor biyopsilerini değerlendirirken İHK çalışma çok önemlidir. İHK boyalar, spesifik hematopoetik hücrelerin sınıflanabilmesi, non-hematopoetik hücre fenotiplerinin tanınabilmesi, lenfoid infiltrasyonlarda fenotip belirlenmesi, reedsternberg hücresi veya mast hücresi gibi

spesifik hücrelerin tanımlanabilmesi, prognoz ile ilişkili antijenlerin bakılması, tedaviye yanıt değerlendirilmesi açısından önemli parametreleri elde etmemize yardımcı olur (4). Ancak biyopsi yeterli değilse İHK çalışma istemek yararlı olmayacağı gibi zaman, para ve iş gücü kaybına yol açacaktır. Bundan dolayı Kİ uzunluğunun 15 mm altında olan 76 olgunun 18 tanesine yorumda uzunluk belirtip tanınasal olmadığını vurgulayıp, İHK boyama uygulamadık.

Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre biyopsiler yeterli olmasa bile biyopsileri aspirasyon yaymalarla birlikte

Yazarlık Katkısı: Fikir/Hipotez: FB, MÇB Tasarım: FB Veri toplama/Veri işleme: FB Veri analizi: MÇB Makalenin hazırlanması: FB, MÇB, İY

Etik Kurul Onayı: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı 2019/194 sayılı kararı ile alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüştür.

Hasta Onayı: Gerekmemektedir.

References

1. Lee SH, Erber WN, Porwit A, Tomonaga M, Peterson C. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *Int Jnl Lab Hem* 2008;30:349-364.
2. Stifter S, Babarović E, Valković Tet al. Combined evaluation of bone marrow aspirate and biopsy is superior in the prognosis of multiple myeloma. *Diagn Pakhol* 2010;18:5-30.
3. Brestoff JR, Toland A, Afaneh K et al. Bone Marrow Biopsy Needle Type Affects Core Biopsy Specimen Length and Quality and Aspirate Hemodilution. *Am J Clin Pathol* 2019;7:185-193.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fourth Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2017:16-27.
5. Kaur M, Singh Rana AP, Kapoor S, Puri A. Diagnostic value of bone marrow aspiration and biopsy in routine hematology practice. *J Clin Diagn Res* 2014;8:13-16.
6. Lynch DW, Stauffer SL, Rosenthal NS. Adequacy of powered vs manual bone marrow biopsy specimens: a retrospective review of sequential marrow aspirates and biopsies in 68 patients. *Am J Clin Pathol* 2015;143:535-539.
7. Merzianu M, Groman A, Hutson A et al. Trends in Bone Marrow Sampling and Core Biopsy Specimen Adequacy in the United States and Canada: A Multicenter Study. *Am J Clin Pathol* 2018;150:393-405.
8. Marinelli LM, Fang H, Howard MT et al. Bone Marrow Biopsy Operator Experience and Impact on Aspirate, Biopsy, and Ancillary Testing Quality. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out* September 2018;2:241-247.
9. Maiti A, Short N J, Verstovsek S, Powers CA, Fullmer CA, Reyes SR, Bueso-Ramos CE. Quality and Cost Comparison of Powered Versus Manual Bone Marrow Biopsy Devices in Patients with Myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* 2017;58:2508-2510.
10. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 11th ed. Philadelphia: 2018;23:2047-2049.
11. Gilotra M, Gupta M, Singh S, Sen R. Comparison of bone marrow aspiration cytology with bone marrow trephine biopsy histopathology: An observational study. *J Lab Physicians* 2017; 9:182-189.

değerlendirip tutulum olan alan mevcut ise İHK boyama uyguluyoruz. Kesin bir tanı verilmese bile gördüğümüz alanları tanımlıyor ve biyopsinin yeterli olmadığını vurgulamak için raporun yorum kısmına biyopsinin uzunluğunu bulgularla birlikte yazıyoruz.

Sonuç olarak Kİ kor biyopsi materyalleri güvenilir tanı için optimal büyüklükte alınmalı ve aspirasyon yaymalarla birlikte değerlendirilmelidir. Bu işlemleri yapan kişilerin eğitimli uzmanlar olması ve klinikopatolojik iş birliği çok önemlidir.

Hakem Değerlendirmesi: İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.