

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Kemik İliği Biyopsisi ile İlk Tam Alan Solid Tümörlerde Klinik ve
Laboratuvar Özellikler**

Dr. Dilan KAYAALP

UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK

ANKARA

2026

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Kemik İliği Biyopsisi ile İlk Tam Alan Solid Tümörlerde Klinik ve
Laboratuvar Özellikler**

Dr. Dilan KAYAALP

UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK

ANKARA

2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve bu tezin hazırlanması sürecinde bilgi, deneyim ve rehberliğini her zaman cömertçe paylaşan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tüm öğretim üyelerine ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu süreçte desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme sonsuz minnettarlığımı ifade etmek isterim.

Dr. Dilan KAYAALP

ANKARA

2026

ÖZET

Kayaalp, D. Kemik İliği Biyopsisi ile İlk Tanı Alan Solid Tümörlerde Klinik ve Laboratuvar Özellikler. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2026

Amaç: Kemik iliği metastazı, solid tümörlerde nadir görülen ancak ileri evre hastalığı ve kötü prognozu yansıtan önemli bir klinik tablodur. Bu çalışmada, kemik iliği metastazı ile ilk tanı alan solid tümörlü hastaların klinik, hematolojik ve biyokimyasal özelliklerinin değerlendirilmesi ve bu parametrelerin genel sağkalım ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kemik iliği metastazı ile ilk tanı alan 30 solid tümörlü hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri, primer tümör tipleri, hematolojik ve biyokimyasal bulguları, periferik yayma sonuçları ve sağkalım verileri retrospektif olarak incelendi. Genel sağkalım Kaplan–Meier yöntemi ile analiz edildi. Gruplar arası sağkalım karşılaştırmaları log-rank testi ile yapıldı. Seçilmiş değişkenler için Cox regresyon analizi uygulandı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 57,5 yıl olup %73,3’ü erkekti. En sık saptanan primer tümörler akciğer (%20), meme (%16,7), mide (%13,3) ve prostat (%13,3) kanseri idi; %23,3 hastada primer tümör odağı saptanamadı. Anemi ve trombositopeni sıklığı her biri için %75 olarak bulundu; bisitopeni %60,7 hastada mevcuttu. Periferik yayma verisi bulunan hastaların %50’sinde lökoeritroblastik tablo ve %25’inde mikroanjyopatik hemolitik anemi bulguları izlendi. Biyokimyasal incelemede hastaların büyük çoğunluğunda LDH (%80,8), ALP (%85,7), CRP (%72) ve ESR (%65,4) yüksekliği saptandı; albümin düşüklüğü %28,6 hastada mevcuttu. Medyan genel sağkalım süresi 64 gün (%95 GA: 43,8–84,2) olarak bulundu. İncelenen hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuçlar: Kemik iliği metastazı ile tanı alan solid tümörlü hastalarda prognoz oldukça kötüdür ve medyan sağkalım süresi kısadır. Primeri bilinmeyen tümörler sık görülmekte olup, anemi ve trombositopeni en yaygın hematolojik bulgulardır. Lökoeitroblastik tablo, kemik iliği infiltrasyonunu düşündüren önemli bir periferik yayma bulgusu olarak değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, rutin hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin tek başına sağkalımı öngörmeye sınırlı olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kemik iliği metastazı, solid tümörler, miyelofitizis, trombositopeni, anemi, lökoeritroblastozis

ABSTRACT

Kayaalp, D. Clinical and Laboratory Features of Solid Tumors Initially Diagnosed by Bone Marrow Biopsy. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis in Internal Medicine Specialty, Ankara, 2026.

Objective: Bone marrow metastasis is an uncommon but clinically significant manifestation of advanced solid malignancies and is associated with poor prognosis. This study aimed to evaluate the clinical, hematological, and biochemical characteristics of patients with solid tumors initially diagnosed by bone marrow biopsy and to investigate their association with overall survival.

Materials and Methods: A total of 30 patients with bone marrow metastasis from solid tumors were retrospectively analyzed. Demographic data, primary tumor types, hematological and biochemical findings, peripheral blood smear results, and survival data were recorded. Overall survival was analyzed using the Kaplan–Meier method. Survival comparisons between groups were performed using the log-rank test. Cox proportional hazards regression analysis was conducted for selected variables.

Results: The median age at diagnosis was 57.5 years, and 73.3% of patients were male. The most common primary tumors were lung (20%), breast (16.7%), gastric (13.3%), and prostate cancer (13.3%); in 23.3% of patients, the primary tumor could not be identified. Anemia and thrombocytopenia were each observed in 75% of patients, while bicytopenia was present in 60.7%. Among patients with available peripheral smear data, leukoerythroblastic changes were observed in 50%, and features of microangiopathic hemolytic anemia in 25%. Biochemical abnormalities were frequent, including elevated LDH (80.8%), ALP (85.7%), CRP (72%), and ESR (65.4%), while hypoalbuminemia was detected in 28.6% of patients. The median overall survival was 64 days (95% CI: 43.8–84.2 days). No statistically significant association was found between hematological or biochemical parameters and overall survival.

Conclusion: Patients with bone marrow metastasis from solid tumors have a markedly poor prognosis with a short median survival. Primary tumors are frequently unidentified, and anemia and thrombocytopenia are the most common hematological abnormalities. Leukoerythroblastosis may serve as an important peripheral blood finding suggestive of bone marrow infiltration. However, conventional hematological and biochemical parameters alone appear to have limited prognostic value in predicting survival.

Keywords: Bone marrow metastasis, solid tumors, myelophthisis, thrombocytopenia, anemia, leukoerythroblastosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLO DİZİNİ	viii
ŞEKİL DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tarihçe	4
2.2. Epidemiyoloji	5
2.3 Patofizyoloji	7
2.4 Klinik Bulgular	10
2.4.1 Klinik Başvuru Semptomları	10
2.4.2 Hematolojik Bulgular	11
2.4.2.1. Miyelofitizis	11
2.4.3 Biyokimyasal Bulgular	12
2.5. Tanısal Yaklaşım	13
2.6. Prognostik Klinik ve Laboratuvar Göstergeler	14
3. HASTALAR VE YÖNTEM	17
3.1. Araştırmanın Tipi	17
3.2. Araştırmanın Yeri, Evreni ve Tarihi	17
3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	17
3.4. Veri Toplama Yöntemi	17
3.5. Araştırmanın Etik Kurul Onayı	18
3.6. İstatistiksel Analiz	18
3.7. Araştırmanın Bütçesi	18
4. BULGULAR	19

4.1. Hastaların Demografik Verileri	19
4.2. Hastaların Primer Tümör Dağılımı	19
4.3. Hastaların Başvuru Semptomları	20
4.4. Hastaların Hematolojik Bulguları	21
4.5. Hastaların Biyokimyasal Bulguları	24
4.6. Hastaların Görüntüleme Bulguları	26
4.7. Hastaların Patolojik Bulguları	27
4.8. Sağkalım Analizi	28
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
7. KAYNAKÇA	41
8. EKLER	46
EK-1: Veri Toplama Formu	
EK-2: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul Onayı	

SİMGELER VE KISALTMALAR

% : Yüzde

ALP: Alkalen Fosfataz

aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

BK: Beyaz küre

CRP: C- Reaktif Protein

CUP: Primeri bilinmeyen kanserler, *Carcinoma of unknown primary*

CXCL12 (SDF-1): C-X-C motif kemokin ligand 12 (Stromal cell-derived factor 1)

CXCR4: C-X-C kemokin reseptör tip 4

DF: Doku faktörü

DTC: Dissemine tümör hücreleri, *Disseminated tumor cells*

EMA: Epitelyal Membran Antijeni

EMH: Ekstramedüller Hematopoez

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

GİS: Gastrointestinal sistem

HCC: Hepatoselüler karsinom

HGB: Hemoglobin

HLH: Hemofagositik Lenfohistiyositoz

İHK: İmmünohistokimya

LAP: Lenfadenopati

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LEB: Lökoeitroblastozis

LENF: Lenfosit

LPH: Lenfoproliferatif hastalık

KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri

KKDG: Kırmızı küre dağılım genişliği

MAHA: Mikroanjiyopatik hemolitik anemi

MM: Multiple Myelom

MON: Monosit

RANKL: Receptor activator of NF-κB ligand

RES: Retikuloendotelyal sistem

PLT: Platelet

PMN: Polimorfonükleer nötrofil

PTZ: Protrombin zamanı

SCC: Skuamöz hücreli kanser, *Squamous cell cancer*

TABLO DİZİNİ

Tablo	Sayfa
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri	18
4.2. Primer Tümör Dağılımı	19
4.3. Başvuru Anındaki Klinik Bulgular	20
4.4.1. Kemik iliği metastazı ile tanı alan hastaların hematolojik bulguları	22
4.4.2. Sitopeni dağılımı ve periferik yayma bulguları	22
4.4.3. Koagülasyon parametreleri	23
4.4.4. Hastalarda DİK gelişimi	24
4.5.1. Biyokimyasal parametrelerin dağılımı	25
4.5.2. Biyokimyasal parametrelerin klinik sınıflaması	26
4.6. Görüntüleme bulguları	27
4.7. Hastalarda kemik iliği biyopsisi yapılma endikasyonları	27
5.1. Kemik İliği Metastazını Düşündüren Klinik ve Laboratuvar Bulgular	35

ŞEKİL VE GRAFİKLER

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Genel sağkalım eğrisi	29
Şekil 2. Trombositopeni durumuna göre sağkalım eğrisi	29
Şekil 3. LDH'ye göre sağkalım eğrisi	30
Şekil 4. Albümine göre sağkalım eğrisi	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.2 Giriş

Solid tümörlerde metastatik yayılım, hastalığın evresini, tedavi yaklaşımını ve klinik prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Metastazlar çoğunlukla kemik, karaciğer, akciğer ve beyin gibi organlarda izlenirken, kemik iliği tutulumu görece nadir görülmesine rağmen klinik açıdan dikkat çekici sonuçlar doğurabilmektedir. Kemik iliği metastazı, genellikle yaygın hastalığın bir göstergesi olarak değerlendirilmekte ve tanı anında hastalığın ileri evresini yansıtabildiği bildirilmektedir(1).

Kemik iliği metastazının patogenezi, tümör hücrelerinin primer odaktan ayrılıp vasküler sistem aracılığıyla kemik iliği mikroçevresine (*niche*) yerleştiği kompleks bir süreci kapsamaktadır. Güncel literatürde bu süreç, kemokin aksları ve adezyon molekülleri aracılığıyla tümör hücrelerinin iliğe "*homing*" (yerleşme) yaptığı aktif bir "metastatik niş" kavramı çerçevesinde tanımlanmaktadır (1).

Kemik iliği metastazı saptanan hastalar sıklıkla halsizlik, yorgunluk ve kemik ağrısı gibi non-spesifik semptomların yanı sıra; anemi, trombositopeni ve pansitopeni gibi ciddi hematolojik bozukluklarla klinik başvuru göstermektedir. Periferik yaymada immatür myeloid ve eritroid hücrelerin görülmesiyle karakterize lökoeritroblastik (LEB) tablo, kemik iliği infiltrasyonunun (miyelofitizis) uyarıcı bir bulgusudur (2). Ancak, kemik iliği metastazı bazen altta yatan hiçbir solid malignite şüphesi olmayan hastalarda, açıklanamayan sitopenilerin araştırılması sırasında insidental olarak da saptanabilmektedir (3).

Bazı hastalarda kemik iliği metastazı, primer solid tümör tanısından önce ortaya çıkabilmekte ve malignitenin ilk saptanan bulgusu olabilmektedir. Bu durum, özellikle primer tümör odağının klinik, radyolojik veya endoskopik yöntemlerle belirlenemediği olgularda tanı sürecini zorlaştırmakta ve tanıda gecikmeye yol açabilmektedir. Literatürde, kemik iliği metastazı ile başvuran hastaların önemli bir kısmında primer tümörün başlangıçta bilinmediği bildirilmiştir (4).

Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi, bu hasta grubunda tanının kesinleştirilmesinde temel bir tanısal araçtır. Ancak kemik iliğinde saptanan metastatik tümör hücrelerinin morfolojik özellikleri her zaman primer tümör odağını açık

biçimde yansıtmayabilir. Bu nedenle yalnızca morfolojik değerlendirmeye dayalı yaklaşım, özellikle primeri bilinmeyen olgularda tanısal sınırlılıklar içerebilmektedir (5).

Bu noktada immünohistokimyasal (İHK) inceleme, kemik iliği metastazı saptanan hastalarda tanı sürecinin vazgeçilmez bir tamamlayıcısı olarak öne çıkmaktadır. Uygun İHK belirteçlerinin kullanımı ile metastatik tümör hücrelerinin diferansiyasyon özellikleri değerlendirilebilmekte ve olası primer tümör odağına yönelik önemli ipuçları elde edilebilmektedir. Özellikle primer odağı klinik olarak bilinmeyen metastatik olgularda İHK patern analizinin tanısal doğruluğu artırdığı farklı serilerde gösterilmiştir (6).

Kemik iliği metastazı saptanan solid tümörlü hastalarda prognoz genellikle son derece kötüdür ve medyan sağkalım süreleri literatürde oldukça kısa olarak bildirilmektedir (7). Bu durum kemik iliği metastazının sadece bir terminal evre bulgusu olmadığını, aynı zamanda biyolojik açıdan agresif bir tümör davranışının yansıması olduğunu göstermektedir.

Kemik iliği metastazı ile tanı alan solid tümörlü hastalarda klinik seyir heterojen olup hastalığın gidişi tümör biyolojisi, metastatik yük ve kemik iliği tutulumu derecesi gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Tanı anındaki klinik bulguların yanı sıra hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar parametrelerinin birlikte değerlendirilmesi, hastalığın yaygınlığına ve klinik seyrine ilişkin daha bütüncül bir bakış açısı sunmaktadır. Bu nedenle kemik iliği metastazı saptanan hastalarda multidisipliner ve çok boyutlu bir klinik değerlendirme yaklaşımı büyük önem taşımaktadır (4,7).

1.2. Amaç

Bu çalışmanın amacı, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ile solid tümör metastazı tanısı alan hastaların demografik özelliklerini, primer tümör dağılımını, başvuru sırasındaki klinik bulgularını ve hematolojik ile biyokimyasal laboratuvar özelliklerini retrospektif olarak değerlendirmektir.

Ayrıca çalışmada, kemik iliği metastazı ile tanı alan bu hasta grubunda İHK inceleme bulgularının tanı sürecindeki yerinin ortaya konulması ve elde edilen klinik,

laboratuvar ve patolojik verilerin birlikte değerlendirilerek klinik farkındalığın artırılmasına katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Kemik iliği metastazı kavramı, solid tümörlerin sistemik yayılım özelliklerinin anlaşılmasıyla birlikte patoloji pratiği içerisinde tarihsel olarak şekillenmiştir. Kemik iliğinde hematopoetik köken dışı malign hücrelerin varlığına ilişkin ilk tanımlamalar, 19. yüzyılda gerçekleştirilen otopsi ve histopatolojik incelemelere dayanmaktadır. Bu erken dönem patolojik gözlemler, kemik iliğinin yalnızca primer hematolojik hastalıkların değil, solid malignitelerin de tutulum gösterebileceği bir organ olduğunu ortaya koymuştur (8).

Bu erken dönem literatürde kemik iliğinde saptanan metastatik solid tümör hücreleri, klinik bir tablo olarak değil, çoğunlukla post-mortem patolojik bulgular şeklinde değerlendirilmiştir. Kemik iliği tutulumu, uzun süre sistemik hastalığın ileri veya terminal evresinin bir yansıması olarak kabul edilmiş ve klinik karar süreçlerinde sınırlı bir rol oynamıştır (8).

20. yüzyılın ortalarından itibaren kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinin klinik uygulamaya girmesiyle birlikte, kemik iliği metastazı olan hastaların ante-mortem dönemde tanımlanması mümkün hâle gelmiştir. Özellikle açıklanamayan anemi, trombositopeni veya pansitopeni ile başvuran solid tümörlü hastalarda kemik iliği incelemesinin tanısal değerinin fark edilmesi, kemik iliği metastazının klinik pratikte daha görünür hâle gelmesine katkı sağlamıştır (3).

1970’li yıllardan itibaren yayımlanan klinik ve patolojik seriler, kemik iliği metastazının sanılandan daha sık gözden kaçabilen bir durum olduğunu ve yalnızca terminal döneme özgü olmadığını ortaya koymuştur. Bu çalışmalar, kemik iliği tutulumunun bazı hastalarda hastalığın klinik seyri ve prognozu üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir (5).

Tanısal yaklaşımlardaki ilerlemelere paralel olarak, patolojik değerlendirme yöntemleri de zaman içerisinde gelişmiştir. Morfolojik incelemenin yanı sıra İHK tekniklerinin patoloji pratiğine girmesiyle, kemik iliği metastazı saptanan olgularda metastatik tümör hücrelerinin kökenine ilişkin daha ayrıntılı bilgi elde edilmesi mümkün hâle gelmiştir. Bu gelişmeler, özellikle primer tümör odağı klinik olarak bilinmeyen hastalarda tanısal doğruluğun artmasına katkı sağlamıştır (6).

Son yıllarda kemik iliği metastazına bakış açısında da kısmi bir değişim gözlenmektedir. Kemik iliği, yalnızca hastalığın geç döneminde tutulan pasif bir hedef organ olarak değil, metastatik tümör hücrelerinin yerleşebildiği ve etkileşimde bulunabildiği aktif bir mikroçevre olarak da değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu yaklaşım, kemik iliği metastazının biyolojik ve klinik öneminin yeniden ele alınmasına katkı sağlamıştır (9).

Günümüzde kemik iliği metastazı, solid tümörlerin biyolojik davranışını ve hastalığın yaygınlığını yansıtan; tanı, klinik yönetim ve prognoz değerlendirmesi açısından dikkate alınması gereken önemli bir bulgu olarak kabul edilmektedir.

2.2 Epidemiyoloji

Kemik iliği metastazının epidemiyolojisi, solid organ metastazlarına kıyasla daha az net tanımlanmıştır. Bunun temel nedenleri arasında kemik iliği metastazının çoğu zaman klinik olarak sessiz seyretmesi, tanının genellikle yalnızca kemik iliği incelemesi yapılan seçilmiş hasta gruplarında konulması ve popülasyon bazlı çalışmaların sınırlı olması yer almaktadır (7).

Otopsi serilerine dayanan çalışmalarda, solid tümörlü hastalarda kemik iliği tutulumunun klinik serilere kıyasla daha yüksek oranlarda saptandığı bildirilmiştir. Bu bulgu, kemik iliği metastazının yaşam sırasında sıklıkla tanınamayan veya gözden kaçabilen bir tutulum paterni olabileceğini düşündürmektedir (5). Klinik pratikte ise kemik iliği metastazı çoğunlukla açıklanamayan hematolojik bozuklukların gelişmesi sonrasında araştırıldığından, bildirilen insidans oranları daha düşük kalmaktadır (3).

Klinik serilerde kemik iliği metastazı saptanan hastaların önemli bir bölümünde tanı anında primer tümör odağının bilinmediği bildirilmiştir. Bu durum, kemik iliği metastazının bazı hastalarda solid malignitenin ilk klinik bulgusu olarak ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Özellikle primeri bilinmeyen kanser (*Carcinoma of unknown primary*, CUP) olgularında kemik iliği tutulumu, tanısal yaklaşımda ayrı bir klinik alt grup olarak değerlendirilmektedir (8,10).

Literatürde kemik iliği metastazı ile en sık ilişkilendirilen primer solid tümörler arasında meme, akciğer, prostat ve gastrointestinal sistem (GİS) maligniteleri yer almaktadır. Bununla birlikte bildirilen primer tümör dağılımı, çalışmanın yapıldığı coğrafi bölgeye, hasta popülasyonuna ve merkezlerin tanısal yaklaşımlarına bağlı

olarak belirgin farklılıklar göstermektedir (3,6). Sargolzaeiaval ve ark. (2025) tarafından yayınlanan 10 yıllık retrospektif analizde, kemik iliği metastazı saptanan 54 hastanın en büyük kısmını prostat (%29,6) ve meme (%25,9) kanserli olgular oluşturmuştur (11). Bu veriler, Anner ve ark. (1977) tarafından bildirilen prostat (%20,3) ve meme (%19,6) kanseri oranlarıyla tarihsel bir tutarlılık göstermektedir (5). Akciğer karsinomlarında histolojik alt tip, metastaz riskini belirleyen ana faktördür. Küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) kemik iliği tutulumu %20,7 gibi yüksek oranlara ulaşırken, skuamöz hücreli karsinomlarda (SCC, *Squamous cell cancer*) bu oran daha düşüktür. Sargolzaeiaval ve ark. (2025) serisinde ise akciğer kanseri kaynaklı metastaz oranı %5,5 olarak raporlanmıştır (11). Mide ve kolorektal kanserler de kemik iliği metastazı yapabilen önemli gruplardandır. Özellikle mide kanseri, bazı serilerde meme ve prostat kanserinden sonra en sık görülen kemik iliği metastazı nedeni olarak bildirilmektedir.

Ülkemizden bildirilen veriler, Batı literatürü ile benzerlikler taşımakla birlikte bazı farklılıklar da göstermektedir. Özkalemkaş ve ark. (2005) tarafından yapılan çalışmada, hematolojik malignite şüphesiyle kemik iliği incelemesi yapılan ve solid tümör metastazı saptanan hastalarda en sık primer odağın mide (%26) ve meme (%21) kanseri olduğu bildirilmiştir (3). Yavaşoğlu ve Özdemir (2022)'in 7 hastalık vaka serisinde 4 hasta meme kanseri, 2 hastada mide kanseri ve 1 hastada prostat kanseri saptanmış (12). Garbioğlu ve ark.nın 28 hastalık vaka serisinde ise en sık primer odaklar meme (%28,6), mide (21,4) ve akciğer (%14,3) olarak saptanmış (13). Bu veriler, ülkemizdeki hasta popülasyonunda GİS maligniteler ve akciğer kanserinin de kemik iliği metastazı etiyolojisinde önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir.

Kemik iliği metastazı ile ilk tanı alan hastalar genellikle ileri evre hastalık bulguları ile başvurmakta olup, bu durum prognozun belirgin şekilde kötü olmasına neden olmaktadır. Literatürde bildirilen klinik serilerde, kemik iliği metastazı saptanan solid tümörlü hastalarda medyan sağkalım sürelerinin genellikle kısa olduğu ve çoğunlukla 1–3 ay arasında değiştiği belirtilmiştir (13,14). Bu bulgular, kemik iliği metastazının yalnızca terminal evre hastalığın bir göstergesi olmadığını, aynı zamanda biyolojik olarak agresif tümör davranışını yansıtan bir durum olduğunu düşündürmektedir (7).

Kemik iliği metastazının görülme sıklığı, solid tümörlerin genel metastatik yükü ile ilişkili olmakla birlikte, kemik iliği tutulumunun her zaman eşlik eden kemik metastazı ile birlikte bulunmadığı da vurgulanmaktadır. Bu durum, kemik iliği metastazının kemik metastazından bağımsız bir yayılım paterni olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir (4).

Daha güncel klinik serilerde, kemik iliği metastazının ileri yaş hastalarda ve tanı anında sistemik bulguları belirgin olan olgularda daha sık saptandığı bildirilmiştir. Bununla birlikte mevcut veriler, kemik iliği metastazının gerçek popülasyon bazlı insidansını ortaya koymak için yetersiz olup, bilgiler büyük ölçüde retrospektif klinik seriler ve otopsi çalışmalarına dayanmaktadır (7,10).

Bu nedenlerle kemik iliği metastazının epidemiyolojisi günümüzde hâlen tam olarak tanımlanamamış olup, mevcut veriler heterojen hasta gruplarından elde edilmiştir. Bu durum, kemik iliği metastazına yönelik klinik farkındalığın ve tanısal yaklaşımların önemini daha da artırmaktadır (3,7).

2.3 Patofizyoloji

Kemik iliği metastazı, solid tümör hücrelerinin primer tümör odağından ayrılarak dolaşım yoluyla kemik iliği mikroçevresine ulaşması ve burada uygun biyolojik koşullar altında yerleşip yaşamını sürdürebilmesi sonucunda gelişen çok basamaklı bir süreçtir. Bu süreç; tümör hücrelerinin intravazasyonu, dolaşımda hayatta kalması, hedef dokuya homingi ve lokal mikroçevreye adaptasyonu gibi ardışık mekanizmaları içermektedir (7).

Kemik iliği, zengin vasküler yapısı, sinüzoidal dolaşımı ve hematopoetik kök hücrelerden oluşan özgün mikroçevresi nedeniyle metastatik tümör hücreleri için uygun bir hedef organ oluşturmaktadır. Özellikle kemik iliği stromal hücreleri, endotelyal hücreler ve ekstrasellüler matriks bileşenleri, metastatik hücrelerin kemik iliğinde tutunmasını ve varlığını sürdürmesini destekleyen biyolojik sinyaller sağlamaktadır (9).

Bu bağlamda kemik iliği, metastatik tümör hücreleri açısından pasif bir yerleşim alanı olmaktan ziyade, aktif bir “metastatik niş” olarak değerlendirilmektedir. Shiozawa ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu kavrama göre, kemik iliği mikroçevresi; sitokinler, büyüme faktörleri ve hücre–hücre etkileşimleri aracılığıyla

dolaşımdaki tümör hücrelerinin kemik iliğine homingini, burada hayatta kalmasını ve uzun süre latent kalabilmesini desteklemektedir (9).

Stephen Paget'in 1889 yılında ortaya attığı "Tohum ve Toprak" (Seed and Soil) hipotezi, günümüzde moleküler düzeyde kanıtlanmış olup kemik iliği metastazının temelini oluşturmaktadır. Bu teoriye göre, dolaşımdaki tümör hücreleri (tohum), ancak kendilerinin büyümesini destekleyecek uygun bir mikroçevreye (toprak) ulaştıklarında metastaz yapabilirler. Kemik iliğinin zengin vasküler yapısı, büyüme faktörleri ve stromal hücre desteği ile metastatik hücreler için "imtiyazlı bir sığınak" (sanctuary) oluşturmaktadır (7).

Tümör hücrelerinin spesifik olarak kemik iliğine yönelmesi ve endotelden geçerek iliğe yerleşmesi, kemotaktik sinyallerle yönetilen aktif bir süreçtir. Bu süreçte en kritik rolü CXCL12 (SDF-1) / CXCR4 (C-X-C motif kemokin ligand 12 (Stromal cell-derived factor 1)/ C-X-C kemokin reseptör tip 4) aksı oynamaktadır. Müller ve ark. (2001) tarafından yapılan çalışmada bu mekanizmanın moleküler temelleri ilk kez aydınlatılmıştır. Bu çalışmada meme kanseri hücrelerinin yüzeyinde yüksek oranda CXCR4 reseptörü eksprese ettiğini, kemik iliği stromal hücrelerinin ise bu reseptörün ligandı olan CXCL12'yi (SDF-1) yoğun şekilde salgıladığını göstermiştir. Bu etkileşim, tümör hücrelerinin kemik iliğine bir mıknatıs gibi çekilmesini sağlamaktadır (15). Benzer şekilde Taichman ve ark. (2002), prostat kanseri hücrelerinin kemik iliğine metastazında da aynı aksın (CXCR4/CXCL12) belirleyici olduğunu ve tümör hücrelerinin osteoblastlara yapışmasını kolaylaştırdığını kanıtlamıştır (16).

Kemik iliğine ulaşan her tümör hücresi anında klinik metastaz oluşturmaz. Dissemine tümör hücrelerinin (*Disseminated tumor cells*, DTC) kemik iliği nişlerinde yıllarca "dormant" (uyku) modunda kalabilmektedir (17). Bu hücreler, kemik iliği kök hücre nişlerinde kemoterapötik ajanlardan korunmakta ve immün sistemden saklanmaktadır. Ancak uygun bir tetikleyici (örneğin immünoşüpresyon veya travma) ile yeniden hücre döngüsüne girerek, yıllar sonra nüks veya aşıkır kemik iliği metastazı (dissemine karsinomatosis) şeklinde karşımıza çıkabilmektedir (18).

Kemik iliği metastazı patofizyolojisinde yakın dönemde dikkat çekilen bir diğer mekanizma, kanser tedavilerinin paradoksal etkisidir. Kemoterapi ve radyoterapinin kemik iliği mikroçevresinde hasar oluşturarak pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açabilmektedir. Bu "alarm durumu", dolaşımdaki tümör

hücrelerinin hasarlı kemik iliğine yerleşmesini kolaylaştıran bir ortam (*metastasis-receptive microenvironment*) yaratabilmektedir. Bu bulgu, tedavi sonrası gelişen metastazların patogenezi anlamak açısından yeni bir perspektif sunmaktadır (19).

Özellikle mide kanseri gibi adenokarsinomların kemik iliği tutulumunda, tümör hücreleri ile osteoklastlar arasındaki etkileşim ön plandadır. Kusumoto ve ark. (2006), mide kanseri hücrelerinin *receptor activator of NF- κ B ligand* (RANKL) ekspresyonunu artırarak osteoklast aktivasyonunu tetiklediğini ve bunun sonucunda yaygın kemik yıkımı ve iliğin tümörle invazyonu (miyelofitizis) sürecinin hızlandığını bildirmiştir (20).

Kemik iliği mikroçevresi ile metastatik tümör hücreleri arasındaki bu çift yönlü etkileşim, bazı olgularda tümör hücrelerinin kemik iliğinde uzun süre klinik olarak sessiz kalması, bazı olgularda ise sınırlı proliferasyon göstermesi kemik iliği metastazının klinik seyir açısından heterojen bir tablo sergilemesine katkıda bulunmaktadır (21).

Metastatik tümör hücrelerinin kemik iliğinde yerleşmesi, normal hematopoetik dengeyi de bozabilmektedir. Kemik iliği stromasının tümör hücreleri tarafından infiltrasyonu ve normal hematopoetik hücrelerin yer değiştirmesi sonucunda anemi, trombositopeni ve lökopeni gibi sitopeniler ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca tümör hücrelerinin salgıladığı çeşitli mediyatörler, kemik iliği mikroçevresinde inflamatuvar yanıtı artırarak hematopoetik baskılanmayı derinleştirebilmektedir (6).

Kemik iliği metastazı ile kemik metastazı patofizyolojik açıdan her zaman örtüşmeyen süreçlerdir. Kemik metastazı daha çok mineralize kemik dokusunu etkileyen bir süreçken, kemik iliği metastazı doğrudan hematopoetik mikroçevreyi hedef almaktadır. Bu nedenle kemik iliği tutulumu, her zaman radyolojik olarak saptanabilen kemik metastazı ile birlikte görülmeyebilir ve kemik metastazından bağımsız bir metastatik yayılım paterni olarak değerlendirilmektedir (4).

Sonuç olarak, kemik iliği metastazı yalnızca solid tümörlerin geç dönem bir yayılım bulgusu olarak değil, kemik iliği mikroçevresi ile tümör hücreleri arasındaki dinamik etkileşimler sonucu gelişen aktif bir biyolojik süreç olarak ele alınmalıdır. Bu yaklaşım, kemik iliği metastazının tanısal ve klinik öneminin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamaktadır (4,9).

Bu patofizyolojik mekanizmaların klinik yansımaları, kemik iliği metastazı olan hastalarda sıklıkla gözlenen sitopeniler, periferik yaymada LEB ve biyokimyasal olarak LDH (Laktat Dehidrogenaz) yüksekliği gibi bulgularla ortaya çıkmaktadır. Kemik iliği mikroçevresinin tümör hücreleri tarafından infiltrasyonu ve normal hematopoetik alanların yer değiştirmesi, çalışmamızda da sık gözlenen anemi ve trombositopeninin temel biyolojik zeminini oluşturmaktadır. Bu nedenle patofizyolojik süreçlerin anlaşılması, klinik ve laboratuvar bulguların doğru yorumlanması açısından kritik önem taşımaktadır.

2.4. Klinik Bulgular

Kemik iliği metastazı bulunan solid tümörlü hastalarda klinik tablo, çoğunlukla kemik iliği infiltrasyonuna bağlı gelişen hematolojik bozukluklar ve bunların yol açtığı semptomlar etrafında şekillenmektedir. Klinik prezentasyon geniş bir spektrum gösterebilmekte ve bazı olgularda primer tümör tanısından önce ortaya çıkabilmektedir (7,10)

2.4.1 Klinik Başvuru Semptomları

Kemik iliği metastazı olan hastalar klinik pratikte sıklıkla non-spesifik sistemik yakınmalar ile başvurmaktadır. En sık bildirilen başvuru semptomları arasında halsizlik, yorgunluk, efor dispnesi ve genel durum bozukluğu yer almaktadır. Bu semptomlar çoğunlukla altta yatan anemiye ve azalmış hematopoetik kapasiteye bağlı olarak gelişmektedir (6,10).

Bazı hastalarda kilo kaybı, iştahsızlık ve ateş gibi konstitüsyonel semptomlar tabloya eşlik edebilmekte ve genellikle artmış tümör yükünü ve sistemik hastalık aktivitesini yansıtmaktadır (4,7)

Kemik iliği tutulumu olan olgularda kanama eğilimine bağlı semptomlar (epistaksis, diş eti kanaması, peteşi, ekimoz) trombositopeni varlığında başvuru yakınması olabilir (22)

Ayrıca bazı hastalarda kemik ağrısı veya yaygın iskelet sistemi ağrıları bildirilmiştir. Bu semptomlar, kemik iliği infiltrasyonuna eşlik eden kemik tutulumu veya artmış intramedüller basınç ile ilişkili olabilir (4,23)

Önemli bir klinik nokta olarak, kemik iliği metastazı bazı olgularda solid malignitenin ilk klinik bulgusu olarak ortaya çıkabilmekte ve hastalar açıklanamayan sitopeniler nedeniyle değerlendirilmeye alındıklarında tanı alabilmektedir (8,10)

2.4.2 Hematolojik Bulgular

Kemik iliği metastazının en karakteristik bulguları hematolojik anormalliklerdir. Kemik iliğinin metastatik tümör hücreleri tarafından infiltrasyonu ile normal hematopoetik dokunun yer değiştirmesine yol açarak değişen derecelerde sitopeniler görülebilir. Bu durum hematopoezin bozulmasının doğrudan bir yansımasıdır (12).

Literatürde en sık bildirilen hematolojik bulgu anemi olup, bunu trombositopeni ve lökopeni izlemektedir. Tek seri tutulumu olabileceği gibi, bisitopeni veya pansitopeni şeklinde çoklu hücre serilerinin etkilendiği tablolar da sık görülmektedir (3,10). Kemik iliği metastazı saptanan solid tümörlü hastalarda kırmızı küre dağılım genişliği (KKDG) artışı da sık gözlenen hematolojik değişiklikler arasında yer almaktadır (3,24).

Periferik kan yaymasında lököeritroblastik tablo (nükleuslu eritrositler ve immatür granülositler) kemik iliği infiltrasyonunu düşündüren önemli bir hematolojik ipucu olarak kabul edilmektedir. Lököeritroblastozis özellikle trombositopeni ile birlikte izlendiğinde, metastatik kemik iliği tutulumu açısından uyarıcıdır (6,22)

Bazı çalışmalarda kemik iliği metastazı olan hastalarda mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA) veya dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) benzeri tabloların da eşlik edebileceği bildirilmiştir. Bu durum genellikle ileri evre ve yüksek tümör yükü ile ilişkilidir (7,23)

2.4.2.1. Miyelofitizis

Miyelofitizis, kemik iliğinin fibrozis ya da metastatik kanser tarafından yer değiştirmesi (infiltrasyonu) ile karakterize patofizyolojik bir süreci tanımlar ve bunun sonucunda ekstramedüller hematopoez (EMH) gelişir (25). Bu infiltrasyon; metastatik solid tümörler, hematolojik maligniteler, granüloamatöz hastalıklar veya fibrotik süreçler gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Kemik iliğinde normal hematopoetik hücrelerin yerini tümör hücreleri veya fibrotik doku aldığı anda,

efektif hematopoez bozulmakta ve periferik kanda sitopeniler gelişmektedir (26). Kemik iliğinin malign hücreler tarafından infiltrasyonu ve baskılayıcı ile yıkıcı sitokinler ile fibroblastik büyüme faktörlerinin salınımı sonucunda, kullanılabilir kemik iliği alanı azalır. Bunun sonucunda pluripotent kök hücreler karaciğer ve dalağa göç eder, EMH gelişebilir. EMH vücuttaki herhangi bir organda görülebilse de, dalak genellikle primer yerleşim yeridir (25).

Miyelofizik anemi; özellikle splenomegali veya altta yatan olası bir kanser varlığında, normositik anemisi olan hastalarda düşünülmelidir. Şüphelenildiğinde periferik yayma yapılmalıdır, lökoeritroblastik tablo varlığı miyelofizik anemiye düşündürür. EMH veya kemik iliği sinüzoidlerinin bozulması, immatür miyeloid hücrelerin ve çekirdekli eritrositlerin periferik dolaşıma salınmasına neden olur. Ayrıca tipik olarak gözyaşı şeklinde (dakriosit) anormal eritrositler de görülür. Anemi genellikle orta-ağır derecededir ve karakteristik olarak normositiktir; ancak hafif makrositik olabilir. Anizositoz ve poikilositoz izlenebilir. Lökosit sayısı değişken olabilir. Trombosit sayısı sıklıkla düşüktür ve trombositler genellikle büyük ve şekil olarak atipiktir (26). Periferik yayma bulguları yol gösterici olmakla birlikte kesin tanı için kemik iliği biyopsisi yapmak gereklidir.

2.4.3 Biyokimyasal Bulgular

Kemik iliği metastazı bulunan hastalarda biyokimyasal parametrelerde de çeşitli değişiklikler gözlenebilmektedir. LDH yüksekliği, artmış hücresel yıkım ve yüksek tümör yükünün dolaylı bir göstergesi olarak klinik serilerde sık rapor edilmiştir (4,6). Bazı olgularda alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinde yükselme izlenebilmekte olup bu durum özellikle kemik tutulumu veya eşlik eden hepatobiliyer tutulum varlığında daha belirgin olabilmektedir (7,23). Hipoalbuminemi kemik iliği metastazı olan hastalarda sık görülen bir diğer biyokimyasal bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (27). Serum albumin düzeyi, malign hastalıklarda beslenme durumu, sistemik inflamasyon ve hastalık yükünü yansıtan önemli bir biyokimyasal parametredir. Düşük albumin düzeyleri, ileri evre solid tümörlerde ve yaygın metastatik hastalıkta sık görülmekte olup, kötü genel durum ve sınırlı tedavi toleransı ile ilişkilendirilmiştir (28). Kemik iliği metastazı bulunan olgularda kalsiyum düzeyleri normal

seyredebileceği gibi hiperkalsemi de gelişebilmektedir (29,30). Ayrıca inflamatuvar belirteçler olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde artış, kemik iliği metastazı olan hastalarda sık gözlenen bulgulardandır (12,28,31). Bu artış, tümör ilişkili inflamasyon, doku hasarı ve sitokin salınımı ile ilişkilendirilmekte olup, hastalığın sistemik etkilerini yansıtmaktadır (32).

2.5 Tanısal Yaklaşım

Kemik iliği metastazının tanısında en önemli basamak, uygun klinik şüphenin oluşmasıdır. Daha önce solid tümör tanısı bulunmayan bazı hastalarda, açıklanamayan sitopeniler, yüksek akut faz reaktanları, sistemik semptomlar veya periferik yaymada LEB saptanması nedeniyle kemik iliği biyopsisi; multipl miyelom (MM), hemofagositik lenfositik lenfositik lenfositik (HLH), lenfoproliferatif hastalık (LPH) ön tanılarıyla yapılabilmektedir (33–35). Bu hasta grubunda yapılan kemik iliği incelemesi sırasında, beklenmedik şekilde solid tümöre ait metastatik hücrelerin saptanması, kemik iliği metastazının malignitenin ilk bulgusu olarak ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Açıklanamayan sitopeniler, periferik yaymada lökositoblastik tablo, eşlik eden sistemik semptomlar ve bilinen hematolojik malignite öyküsünün bulunmaması durumunda, kemik iliği metastazı ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (22).

Tanısal süreçte ilk aşama, ayrıntılı klinik değerlendirme ve temel laboratuvar incelemeleridir. Tam kan sayımı, periferik yayma incelemesi ve biyokimyasal parametreler, kemik iliği tutulumuna işaret edebilecek bulgular sağlayabilir; ancak bu yöntemler tanı koydurucu değildir ve ileri tanısal incelemelerin gerekliliğini ortaya koyar (6).

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, kemik iliği metastazının tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Aspirasyon materyalinde metastatik tümör hücrelerinin saptanması tanı açısından değerli olmakla birlikte, bazı olgularda aspirasyonun yetersiz kalabileceği ve biyopsinin tanısal duyarlılığı artırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle aspirasyon ve biyopsinin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (10,22). Kemik iliği örneklerinde yapılan morfolojik değerlendirme, metastatik tümör hücrelerinin varlığını ortaya koymakla birlikte, primer tümör odağının belirlenmesi açısından çoğu zaman sınırlı kalabilmektedir. Özellikle kötü

diferansiye veya az diferansiye tümörlerde, yalnızca morfolojiye dayalı tanısal yaklaşım yetersiz olabilmektedir (6). Bu noktada İHK inceleme, tanısal sürecin vazgeçilmez bir bileşeni olarak öne çıkmaktadır. Uygun İHK panelleri aracılığıyla metastatik tümör hücrelerinin epitelial, glandüler veya diğer diferansiyasyon özellikleri değerlendirilebilmekte ve olası primer tümör odağına yönelik güçlü ipuçları elde edilebilmektedir. İHK yöntemlerinin kullanıma girmesiyle birlikte, kemik iliği metastazı saptanan olgularda tanısal doğruluğun anlamlı ölçüde arttığı bildirilmiştir (36)

Primer tümör odağının klinik ve radyolojik yöntemlerle saptanamadığı durumlarda, kemik iliği metastazı CUP spektrumu içerisinde değerlendirilmelidir. Bu hasta grubunda tanısal yaklaşım; klinik bilgiler, görüntüleme yöntemleri, patolojik bulgular ve İHK sonuçlarının birlikte yorumlandığı multidisipliner bir süreci gerektirmektedir (36,37)

Görüntüleme yöntemleri, kemik iliği metastazı şüphesi olan hastalarda primer tümör odağının ve eşlik eden metastatik yayılımın değerlendirilmesinde yardımcı rol oynamaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), solid organ metastazlarının ve kemik lezyonlarının saptanmasında sıklıkla kullanılmakla birlikte, kemik iliği tutulumunu her zaman güvenilir şekilde gösterememektedir. Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), metabolik aktivitesi yüksek lezyonların saptanmasında avantaj sağlayabilse de, kemik iliği metastazı tanısı için duyarlılığı değişken olup negatif sonuçlar kemik iliği tutulumunu dışlamamaktadır (38,39). Bu nedenle, açıklanamayan sitopeniler veya periferik yaymada LEB varlığında, görüntüleme bulgularından bağımsız olarak kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinin tanıda belirleyici olduğu kabul edilmektedir (22).

Sonuç olarak kemik iliği metastazının tanısal yaklaşımı; klinik şüphe, laboratuvar bulguları, görüntüleme bulguları ve kemik iliği aspirasyon/biyopsisinin birlikte değerlendirildiği, patolojik ve İHK incelemelerin merkezi rol oynadığı bütüncül bir süreçtir. Bu yaklaşım, özellikle primeri bilinmeyen solid tümör olgularında erken ve doğru tanı konulmasına olanak sağlamaktadır.

2.6. Prognostik Klinik ve Laboratuvar Göstergeler

Kemik iliği metastazı saptanan solid tümörlü hastalarda klinik seyir, çoğu çalışmada son derece agresif olarak tanımlanmış olup, bu durum genellikle "terminal evre" hastalığın bir yansıması kabul edilmektedir (5,7). Ancak sağkalım süreleri, primer tümörün biyolojisine, metastatik yükün derecesine ve hastanın klinik rezervine göre değişkenlik gösterebilmektedir (7).

Prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri primer tümörün histolojik tipidir (7). Literatür verileri, meme ve prostat kanseri gibi hormona duyarlı tümörlere bağlı kemik iliği metastazı olgularının, sistemik tedaviye daha iyi yanıt verdiğini ve medyan sağkalımın bu grupta daha uzun (aylar-yıllar) seyrettiğini göstermektedir (7,10). Buna karşın, akciğer (özellikle küçük hücreli dışı) ve mide kanseri kaynaklı metastazlarda sağkalım genellikle haftalarla (medyan 1-3 ay) ifade edilmektedir (13). Ayrıca CUP olgularında, hedefe yönelik tedavi şansı azaldığı için prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir (8,10).

Hastanın genel performans durumu, sağkalımı öngörmeye bağımsız ve güçlü bir faktör olarak kabul edilmektedir (40). Hematolojik bulgular, prognozun değerlendirilmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle çoklu hücre serilerinin etkilendiği bisitopeni veya pansitopeni tabloları, artmış enfeksiyon ve kanama riski ile ilişkili olup daha kötü klinik seyirle birlikte rapor edilmiştir. Hematopoetik rezervin yaygın şekilde baskılanması, tedavi toleransını da olumsuz yönde etkileyerek mortalite riskini artırabilmektedir (3,6). Özellikle trombositopeni ve periferik yaymada LEB varlığı, masif kemik iliği invazyonunu işaret ederek erken ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (41,42).

Biyokimyasal parametreler de prognoz açısından yol gösterici olabilmektedir. LDH düzeylerinde yükselme, artmış hücresel yıkım ve tümör yükünün dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve kemik iliği metastazı olan hastalarda daha kısa sağkalım ile ilişkilendirilmektedir (4,6). Malnütrisyon/inflamasyon kompleksini gösteren albümin düşüklüğü, klasik prognostik faktörler olarak kabul edilir (28,40). Benzer şekilde yüksek CRP ve ALP düzeyleri de iskelet sistemi olayları ve kısalmış yaşam süresi ile koreledir (32,40).

Sonuç olarak, kemik iliği metastazı ile tanı alan solid tümörlü hastalarda prognoz; tanı anındaki klinik durum, hematolojik bozuklukların derecesi ve eşlik eden biyokimyasal anormalliklerin birlikte değerlendirilmesi ile daha doğru şekilde

öngörülebilmektedir. Bu nedenle prognoz değerlendirmesinde tek bir parametreye dayalı yaklaşımlar yerine, çok boyutlu klinik ve laboratuvar değerlendirme önem taşımaktadır (7).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Mevcut araştırma, kemik iliği biyopsisi sonucunda metastaz saptanarak solid tümör tanısı alan hastaların klinik ve hematolojik özelliklerinin değerlendirilmesini amaçlayan tek merkezli, müdahalesiz, retrospektif kohort çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yeri, Evreni ve Tarihi

Bu çalışma retrospektif, tanımlayıcı kohort çalışmasıdır. 1 Ocak 2000 ile 31 Aralık 2025 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde metastaz saptanan solid tümör hastaları Patoloji ve İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı veritabanlarından araştırıldı. Aşağıda belirtilen dışlama kriterlerine uyan vakalar hariç tutularak nihai hasta grubu belirlendi.

Hastaların demografik özellikleri, tanı anındaki semptomları, patolojik tanıları, hemogram analizleri, biyokimya tetkikleri, görüntüleme bulguları, son görüldükleri tarih ve sağkalım durumları belirlendi.

3.3. Araştırmanın Dışlanma Kriterleri

18 yaş altı hastalar

Kemik iliği biyopsisi öncesinde bilinen solid tümör tanısı bulunan hastalar (kemik iliği biyopsisi ile eş zamanlı olarak diğer doku biyopsileri ile tanı konan hastalar hariç)

Kemik iliği biyopsisinde lenfoma veya diğer hematolojik malignite infiltrasyonu saptanan olgular

3.4. Veri Toplama Yöntemi

Hastalara ait veriler, elektronik hasta kayıt sistemi ve arşiv dosyaları taranarak retrospektif olarak elde edilmiştir. Kemik iliği biyopsisi yapılarak metastaz saptanıp solid tümör tanısı alan hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, tanı tarihleri, başvuru semptomları, primer tümör tipi, hastaların hemogram analizleri (hemoglobin, lökosit, trombosit, eritrosit dağılım hacmi), anemi, lökopeni, trombositopeni ve pansitopeni varlığı, periferik yayma bulguları, serum LDH, ALP, bilirubin düzeyleri,

ESR, CRP ve ferritin düzeyleri, görüntüleme bulguları, son durum tarihleri, histopatolojik değerlendirme sonuçları kayıtlara eklenmiştir. İlgili verileri toplamak için oluşturulan form ektedir. (Ek-1)

3.5. Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Retrospektif çalışma tasarımı nedeniyle hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics 22.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum–maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Çalışmanın temel olarak tanımlayıcı nitelikte olması nedeniyle sınırlı sayıda karşılaştırmalı analiz yapılmış; sağkalım değerlendirmesinde Kaplan–Meier yöntemi ve Cox regresyon analizi kullanılmıştır.

3.7. Araştırmanın Bütçesi

Araştırma bütçesi için herhangi bir kişi veya kurumdan ek destek alınmamıştır. Çalışma için gereken teknik olanaklar bizzat araştırmacılarca karşılanmıştır.

4. BULGULAR

Araştırmamıza Patoloji ve İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı veritabanlarından taranmak üzere 01.01.2000-31.12.2025 tarihleri arasında kemik iliği biyopsisi yapılmış ve sonucunda solid tümör metastazı saptanan hastalar taranarak dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 30 hasta dahil edilmiştir.

4.1. Hastaların Demografik Verileri

Çalışmamıza dahil edilen kemik iliği metastazı ile solid tümör tanısı alan 30 hastanın demografik verileri incelendiğinde hastaların %73.3'ü (n=22) erkek ve %26.7'si (n=8) kadın idi. Hastaların tanı anında ortalama yaşı 57.5(23-79) idi. Kadınların ortalama yaşı 50 (29-64) idi. Erkeklerin ortalama yaşı 61,5 (23-79) idi. Hastaların %46.6'sı (n=14) 60 yaş üzeri ve %53.4'ü (n=16) 60 yaş altı hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Hastalar(n=30)	
Yaş, medyan (minimum-maksimum)	57,5 (23-79)
Kadın yaş, medyan	50 (29-64)
Erkek yaş, medyan	61,5 (23-79)
Cinsiyet	
Erkek	22 (%73,3)
Kadın	8 (%26,7)

4.2. Hastaların Primer Tümör Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın primer tümör dağılımı değerlendirildiğinde, en sık görülen grup primer odağı saptanamayan hastalar olup 7 hasta (%23,3) CUP olarak değerlendirildi. Primer odağı saptanan tümörler arasında en sık görülen akciğer kanseri idi (n=6, %20). Bunu meme kanseri (n=5, %16,7), mide kanseri (n=4, %13,3) ve prostat kanseri (n=4, %13,3) izlemekteydi. Mesane kanseri, hepatoselüler karsinom (HCC), germ hücreli tümör ve splenik anjiyosarkom birer hastada (%3,3) tespit edildi.

Tablo 4.2. Hastaların Primer Tümör Dağılımı

Hastalar (n=30)	n
Primeri bilinen kemik iliği metastatik hastalar	23 (%76,7)
Akciğer kanseri	6 (%20)
Meme kanseri	5 (%16,7)
Prostat kanseri	4 (%13,3)
Mide kanseri	4 (%13,3)
Mesane kanseri	1(%3,3)
Hepatoselüler karsinom	1 (%3,3)
Germ hücreli tümör	1 (%3,3)
Splenik Anjiyosarkom	1(%3,3)
Primeri bilinmeyen kemik iliği metastatik hastalar	7 (%23,3)

* Yüzdelere toplam hasta sayısına (n=30) göre hesaplanmıştır.

4.3. Hastaların Başvuru Semptomları

Çalışmaya dahil edilen kemik iliği metastazı ile tanı alan solid tümörlü hastaların başvuru sırasındaki klinik bulguları incelendiğinde, hastaların önemli bir kısmının hematolojik bozukluklara bağlı semptomlar ile başvurduğu görüldü. Anemiye bağlı semptomlar, hastaların %60'ında (n=18) saptanmış olup bu yakınmalar en sık halsizlik, çabuk yorulma ve eforla dispne şeklinde izlenmekteydi.

Hastaların %43,3'ünde (n=13) konstitüsyonel semptomlar mevcuttu. Hastaların konstitüsyonel semptomlardan en sık kilo kaybı (n=10, %33,3) ile başvurduğu görüldü. Kilo kaybını takiben iştahsızlık, ateş ve gece terlemesi gibi malignitenin sistemik etkisini yansıtan yakınmalar ön plandaydı.

Başvuru sırasında kanama semptomları, hastaların %23,3'ünde (n=7) saptanmış olup bu yakınmalar çoğunlukla trombositopeni ile ilişkili mukozal kanama veya ciltte ekimozlar şeklindeydi. 2 hastanın ise daha ciddi GİS kanama ile başvurduğu izlendi. Ayrıca hastaların %70'inde (n=21) kemik ağrısı mevcuttu, bu yakınmanın en sık bel ağrısı şeklinde olduğu saptandı. Kemik ağrısı, kemik ve/veya kemik iliği tutulumunu düşündüren sık görülen bir klinik yakınma olarak saptandı. Hastaların başvuru semptomları Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Başvuru anındaki klinik bulgular

Hastalar (n=30)	
Anemi Semptomları	18 (%60)
Halsizlik	13
Çabuk yorulma	2
Efor dispnesi	5
Çarpıntı	2
Senkop	1
Konstitüsyonel Semptomlar	13 (%43,3)
Kilo kaybı	10
İştahsızlık	6
Gece terlemesi	1
Ateş	2
Kanama Bulguları	7 (%23,3)
GİS kanama	2
Ciltte ekimoz	3
Burun-diş eti kanaması	3
Kemik ağrısı	21 (%70)
Bel ağrısı	10
Sırt ağrısı	4
Bacak ağrısı	4
Yaygın kemik ağrısı	5

4.4. Hastaların Hematolojik Bulguları

Kemik iliği metastazı ile tanı alan hastaların başvuru anındaki hematolojik parametreleri değerlendirildi. Hemogram verileri 30 hastanın 28'inde erişilebilir olup analizler bu hasta grubu üzerinden yapılmıştır.

Hastaların hemoglobin (HGB) düzeyi medyan 11,4 g/dL (min–maks: 6,4–16,2) idi. Lökosit (BK) medyan değeri $7,33 \times 10^9/L$ (min–maks: 4,28–15,7) olarak saptandı. Trombosit (PLT) medyan değeri $61,5 \times 10^9/L$ (min–maks: 9–389) olup trombosit değerlerinde belirgin geniş bir dağılım izlendi. Mutlak nötrofil sayısı (PMN) medyan $4,5 \times 10^9/L$ (min–maks: 2,4–11,08), lenfosit (LENF) medyan $1,845 \times 10^9/L$ (min–maks:

0,62–4,8) ve monosit (MON) medyan $0,48 \times 10^9/L$ (min–maks: 0,2–1,8) idi. KKDG medyan değeri 15,7 (min–maks: 13,1–27,8) olarak saptandı. Hastaların hematolojik parametreleri Tablo 4.4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4.1. Kemik iliği metastazı ile tanı alan hastaların hematolojik bulguları

Parametre	N	Medyan (min-maks)
HGB (g/dL)	28	11,4 (6,4–16,2)
BK ($\times 10^9/L$)	28	7,33 (4,28-15,7)
PLT ($\times 10^9/L$)	28	61,5 (9–389)
PMN ($\times 10^9/L$)	28	4,5 (2,4–11,08)
LENF ($\times 10^9/L$)	28	1,845 (0,62–4,8)
MON($\times 10^9/L$)	28	0,48 (0,2–1,8)
KKDG	28	15,7 (13,1–27,8)

Sitopeni durumları incelendiğinde; anemi 28 hastanın 21’inde (%75), trombositopeni yine 28 hastanın 21’inde (%75) saptandı. Bisitopeni 28 hastanın 17’inde (%60,7) mevcuttu. Hastaların %23,3’ünde (n=7) lökositoz saptandı. Bu kohortta lökopeni ve pansitopeni saptanmadı. KKDG yüksekliği ise 28 hastanın 23’ünde (%82,1) görüldü.

Periferik yayma bulguları 30 hastanın 20’sinde ulaşılabilir olup bu hastaların yaymaları incelendiğinde LEB 20 hastanın 10’unda (%50) izlendi. Bu hastaların 2’sinde hemoglobin düzeyi normal sınırlarda olup, anemi olmaksızın lökoeritroblastoz mevcuttu. Periferik yaymalar hemoliz bulguları açısından değerlendirildiğinde 6 hastada (%30) MAHA bulguları saptandı. MAHA ve LEB birlikte görülen 5 hasta (%25) mevcuttu. On hastada veri kaydı bulunmadığından, bu bulgular kayıtlı olgular üzerinden raporlandı. Hastaların sitopeni dağılımı ve periferik yayma bulguları Tablo 4.4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4.2 Sitopeni dağılımı ve periferik yayma bulguları

Hematolojik bulgu	n / N	%
Anemi	21 / 28	75
Trombositopeni	21 / 28	75
Lökopeni	0 / 28	0
Lökositoz	7 / 28	23,3
Bisitopeni	17 / 28	60,7
Pansitopeni	0 / 28	0
KKDG yüksekliği	23/28	82,1
MAHA*	6 / 20	30
LEB*	10/20	50
MAHA + LEB	5/20	25

* **Not:** LEB ve MAHA değerlendirmesi, periferik yayma verisi mevcut olan hastalar üzerinden yapılmıştır.

Hastaların koagülasyon parametreleri incelendiğinde, D-dimer verisi mevcut olan 18 hastanın %100'ünde yüksek saptandı. Fibrinojen düzeyleri ise %27,3'ünde düşük, %31,8'inde normal referans aralığında, %40,9'unda ise yüksek saptandı. Protrombin zamanı (PTZ) hastaların %73,7'sinde uzamış olarak saptanırken INR düzeyleri 26 hastanın 10'unda (%38,5) yüksek saptandı. Hastaların Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) %7,7'sinde yüksek saptanırken %92,3'ünde normal referans aralığında saptandı. Koagülasyon parametrelerine ait verileri Tablo 4.4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.4.3. Koagülasyon parametreleri

Parametre	Medyan (min -maks)	Düşük n (%)	Normal n (%)	Yüksek n (%)	Toplam n
D-dimer (mg/L)	9,89 (0,75 – 80)	-	0	18 (%100)	18
Fibrinojen (mg/dL)	309,5 (102,81 – 738)	6 (%27,3)	7 (%31,8)	9 (40,9)	22
PTZ (sn)	12,90 (11,3 – 17,7)	-	5 (%26,3)	14 (%73,7)	19
INR	1,16 (0,96 – 1,67)	-	16 (%61,5)	10 (%38,5)	26
aPTZ (sn)	27,55 (17 – 34)	-	24 (%92,3)	2 (%7,7)	26

***Not:** Normal referans aralıkları laboratuvar standartlarına göre belirlenmiştir.

***Not:** Koagülasyon parametrelerinin değerlendirilmesi verisi mevcut olan hastalar üzerinden yapılmıştır.

Hastaların izlem verileri değerlendirildiğinde, 4 hastada (%13,3) DİK geliştiği saptandı. On yedi hastada (%56,7) izlem süresince DİK gelişimi gözlenmezken, 9 hastaya (%30,0) ait DİK gelişimine ilişkin veri bulunmamaktaydı. DİK gelişimine ilişkin veriler Tablo 4.4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.4.4. Hastalarda DİK gelişimi

Durum	n (%)
DİK gelişen	4 (%13,3)
DİK gelişmeyen	17 (%56,7)
Veri yok	9 (%30,0)

4.5. Hastaların Biyokimyasal Bulguları

Kemik iliği metastazı ile tanı alan solid tümörlü hastaların başvuru anındaki biyokimyasal parametreleri değerlendirildi. Biyokimyasal değişkenlerin dağılımlarının heterojen olması ve uç değerler içermesi nedeniyle veriler Tablo 4.5.1'de medyan (minimum–maksimum) olarak sunuldu.

Hastaların serum albümin düzeylerinin medyan değeri 3,79 g/dL (2,80–4,49) olarak saptandı. Albümin düzeylerindeki bu dağılım, hasta grubunun bir kısmında bozulmuş nutrisyonel durum ve sistemik inflamasyon ile uyumlu bulguların varlığı ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir. Hastaların kalsiyum düzeyleri incelendiğinde medyan değeri 9,46 (8,62-11,68) olarak saptandı. ALP düzeylerinin medyan değeri 586,5 U/L (75–2732) olarak bulundu. ALP düzeylerinin geniş bir aralıkta dağılması ve yüksek maksimum değerlere ulaşması, kemik iliği metastazına eşlik eden kemik ve/veya hepatobiliyer etkilenmenin belirgin olabileceğini düşündürmektedir.

LDH düzeyleri değerlendirildiğinde, medyan değer 622 U/L (99–3907) olduğu saptandı. LDH düzeylerindeki belirgin artış ve geniş dağılım, bu hasta grubunda artmış hücresel yıkım ve yüksek tümör yükünün biyokimyasal bir yansıması olarak değerlendirildi.

Total bilirubin düzeylerinin medyan değeri 1,04 mg/dL (0,37–12,15) olarak saptandı. Bilirubin yüksekliği çoğunlukla indirekt bilirubin hakimiyetinde yükseklik

olarak izlendi. Bazı olgularda bilirubin düzeylerinin belirgin şekilde yükselmiş olması, eşlik eden hepatik tutulum veya kolestatik süreçler ile ilişkili olarak değerlendirildi.

Tablo 4.5.1 Biyokimyasal parametrelerin dağılımı

Parametre	N	Medyan (min–maks)
Albümin (g/dL)	28	3,79 (2,80–4,49)
ALP (U/L)	28	586,5 (75–2732)
Düzeltilmiş Kalsiyum	28	9,46 (8,62-11,68)
LDH (U/L)	26	622 (99–3907)
Total bilirubin (mg/dL)	25	1,04 (0,37–12,15)
İndirekt bilirubin (mg/dL)	25	0,88 (0,24–7,52)
ESR (mm/saat)	26	38 (2–79)
CRP (mg/L)	25	10,7 (1,41–65)
Ferritin (µg/L)	26	410,6 (67,5 – 20490)

Biyokimyasal parametreler referans aralıklarına göre klinik olarak sınıflandırıldığında, albümin düzeylerinin 28 hastanın 8’inde (%28,6) düşük, 20’sinde (%71,4) normal aralıkta olduğu saptandı. Düzeltilmiş kalsiyum düzeylerine göre 28 hastanın 4’ünde (%14,3) hiperkalsemi mevcuttu; hastaların büyük çoğunluğu normokalsemik olarak izlendi.

ALP düzeyleri 28 hastanın 24’ünde (%85,7) normalin üzerinde saptandı. LDH düzeyleri değerlendirilebilen 26 hastanın 21’inde (%80,8) yüksek bulundu. İnflamatuvar belirteçler incelendiğinde, ESR düzeyleri 26 hastanın 17’sinde (%65,4), CRP düzeyleri ise 25 hastanın 18’inde (%72) yüksek olarak saptandı. Ferritin yüksekliği ise verisi bulunan 26 hastanın 15’inde (%57,6) yüksek saptanmıştır.

Total bilirubin düzeyleri değerlendirildiğinde, verisi bulunan 25 hastanın 12’sinde (%48) total bilirubin yüksekliği mevcuttu. Biyokimyasal parametrelerin klinik sınıflaması Tablo 4.5.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.5.2. Biyokimyasal parametrelerin klinik sınıflaması

Parametre	Normal (%)	Yüksek/Düşük n (%)	Toplam (n)
ALP	4	24 ↑	28
Düzeltilmiş Kalsiyum	24	4 ↑	28
LDH	5	21 ↑	26
CRP	7	18 ↑	25
ESR	9	17 ↑	26
Ferritin	11	15 ↑	26
Total bilirubin	13	12 ↑	25
Albümin	20	8 ↓	28

Biyokimyasal parametreler birlikte değerlendirildiğinde, kemik iliği metastazı ile tanı alan bu hasta grubunda yüksek tümör yükü, belirgin sistemik inflamasyon, hepatik/kolestatik etkilenme ve bozulmuş nütrisyonel durumun biyokimyasal göstergelerinin sık görüldüğü izlenmiştir.

4.6. Hastaların Görüntüleme Bulguları

Çalışmaya dahil edilen hastaların görüntüleme bulguları değerlendirildiğinde, başvuru anına ait görüntüleme verileri 30 hastanın 28'inde mevcuttu. İki hastada herhangi bir görüntüleme kaydına ulaşılamazken, altı hastada toraks BT, abdomen BT veya diğer görüntüleme modalitelerinden bazıları eksikti. Bu nedenle görüntüleme bulguları, ilgili incelemesi bulunan hastalar üzerinden değerlendirildi.

Hastaların görüntüleme bulguları değerlendirildiğinde, hepatomegali 25 hastanın 11'inde (%44,0), splenomegali ise 25 hastanın 7'sinde (%28,0) saptandı. LAP 24 hastanın 20'sinde (%83,3) izlenirken, yaygın (generalize) lenfadenopati 6 hastada (%25) tespit edildi.

Hepatomegali veya splenomegali birlikteliği 25 hastanın 13'ünde (%52,0) görülürken, hepatomegali, splenomegali veya lenfadenopatiden en az birinin varlığı 26 hastanın 22'sinde (%84,6) saptandı.

Kemik metastazı değerlendirilebilen 27 hastanın tamamında (%100) mevcut olup, bu bulgu hasta grubunda kemik iliği metastazının yaygınlığını desteklemektedir. Hastalara ait görüntüleme bulguları Tablo 4.6'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Görüntüleme bulguları

Görüntüleme Bulgusu	n/N	%
Hepatomegali	11/25	44,0
Splenomegali	7/25	28,0
LAP	20/24	83,3
Yaygın (generalize) LAP	6/24	25
Hepatomegali veya Splenomegali	13/25	52,0
Hepatomegali veya Splenomegali veya LAP	22/26	84,6
Kemik metastazı	27/27	100

*Bulgular görüntüleme verileri olan hastalar üzerinden yapılmıştır.

*Yaygın LAP birbirine komşu olmayan iki veya daha fazla bölgede lenf bezi büyümesi olarak değerlendirildi.

4.7. Hastaların Patolojik Bulguları

Hastalarda kemik iliği biyopsisi açıklanamayan sitopeniler, hemolitik anemi, yaygın LAP veya multipl kemik lezyonlarının etiyolojisini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Özellikle görüntülemelerde yaygın kemik lezyonları nedeniyle MM ön tanısı sık olarak düşünülmüş, bazı hastalarda ise LPH veya HLH ön tanılarıyla kemik iliği incelemesine gidilmiştir. Hastaların biyopsi endikasyonları Tablo 4.7'de özetlenmiştir.

Tablo 4.7. Hastalarda kemik iliği biyopsisi yapılma endikasyonları

Biyopsi endikasyonu	n (%)
Sitopeni etiyolojisinin araştırılması	17 (%56,7)
Yaygın kemik lezyonları (MM ön tanısı)	14 (%46,7)
Hemolitik anemi etiyolojisinin araştırılması	5 (%16,7)
Yaygın LAP/LPH/lenfoma ön tanısı	4 (%13,3)
HLH ön tanısı	3 (%10,0)
Hepatomegali/splenomegali eşlik eden olgular	3 (%10,0)

*Not: Bazı hastalarda birden fazla biyopsi endikasyonu birlikte bulunduğundan toplam sayı 30'u aşmaktadır.

Kemik iliği metastazı ile ilk tanı alan hastaların patolojik değerlendirmesi, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi örneklerinin birlikte incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma grubundaki hastaların tamamında (%100) kesin tanı, kemik iliği biyopsisinde hematopoetik dokuya infiltrasyon gösteren metastatik solid tümör hücrelerinin saptanması ile konulmuştur. Buna karşın, eş zamanlı yapılan kemik iliği aspirasyon yaymalarının incelenmesinde sadece 12 hastada (%40) neoplastik hücre grupları saptanabilmiştir.

Kemik iliği biyopsilerinde metastatik tümör infiltrasyonu, olguların büyük kısmında hematopoetik elemanları yer yer veya yaygın şekilde baskılayan infiltratif patern şeklinde izlenmiştir. İnfiltrasyonun bazı olgularda fokal (yama tarzında), bazılarında ise diffüz karakterde olduğu gözlenmiştir. Diffüz infiltrasyon gösteren olgularda hematopoetik serilerin belirgin şekilde azaldığı dikkati çekmiştir. Biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirmesinde, 4 olguda tümör infiltrasyon alanlarına eşlik eden 'yeni kemik oluşumu' ve osteoskleroz odakları tespit edilmiştir.

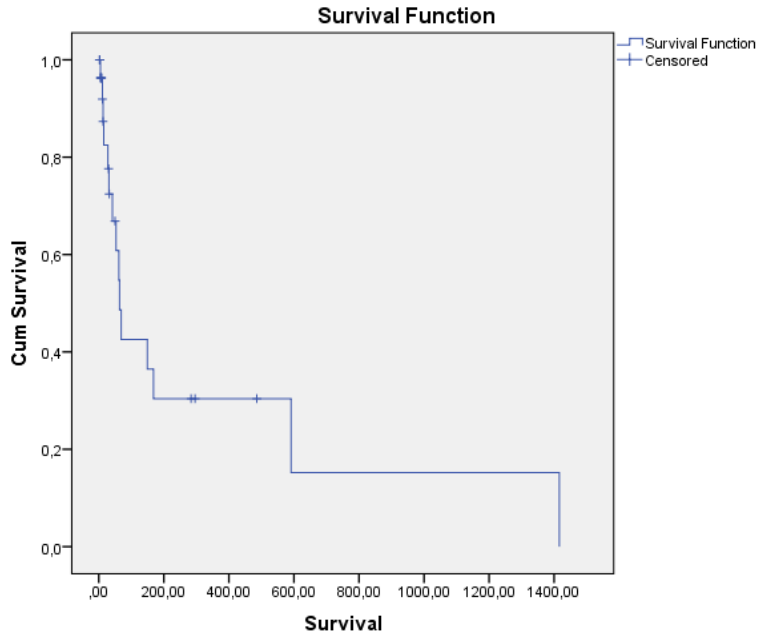
Metastatik tümör hücrelerinin morfolojik değerlendirmesinde çoğunlukla epitelyal kökenli malign hücreler saptanmış olup, diferansiyasyon dereceleri heterojenlik göstermiştir. Kötü diferansiye veya az diferansiye morfoloji gösteren olgularda tanısal kesinlik için İHK incelemeler uygulanmıştır.

Serimizde başvuru anında primer odağı bilinmeyen toplam 7 hasta bulunmaktadır. Bu hastalara uygulanan İHK panelleri sonucunda; 4 hastanın kemik iliği biyopsisinde primer odak hakkında (GİS, akciğer vb.) yönlendirici immünofenotipik bulgular saptanırken, 3 hastada tümörün diferansiyasyon kaybı nedeniyle primer odak hakkında histopatolojik olarak kesin bir yorum yapılamamıştır. İHK bulguları ile primer odak hakkında fikir sahibi olunan 4 olgunun sistemik taramalarında ise primer kitle radyolojik olarak görüntülenememiştir.

4.8. Sağkalım Analizi

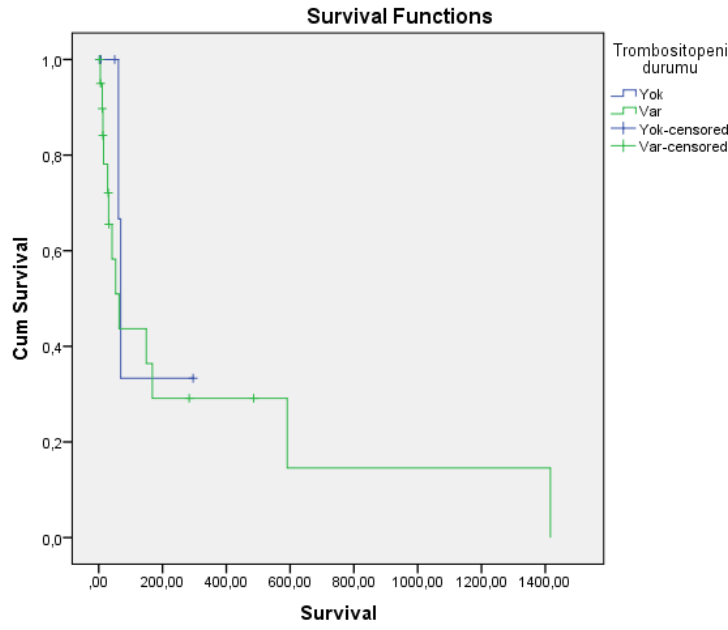
Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 15'inde (%50) takip süresince ölüm gözlenirken, 15 hasta (%50) sansürlü olarak değerlendirildi. Kaplan–Meier yöntemi ile yapılan sağkalım analizinde, medyan genel sağkalım süresi 64 gün olarak

hesaplandı (%95 GA: 43.8–84.2 gün). Kaplan–Meier sağkalım eğrisi Şekil 1’de gösterilmiştir.



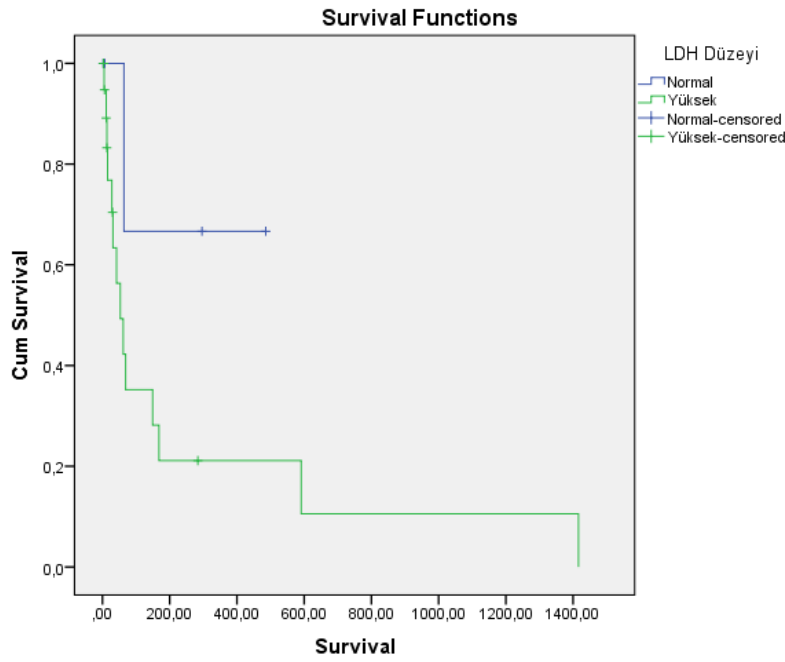
Şekil 1. Genel sağkalım eğrisi.

Hastalar trombositopeni varlığına göre gruplandırılarak sağkalım analizi yapıldı. Trombositopenisi olan hastalar ile trombositopenisi olmayan hastalar arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (log-rank $p=0,520$). Her iki grupta da sağkalımın özellikle erken dönemde belirgin şekilde azaldığı izlendi.



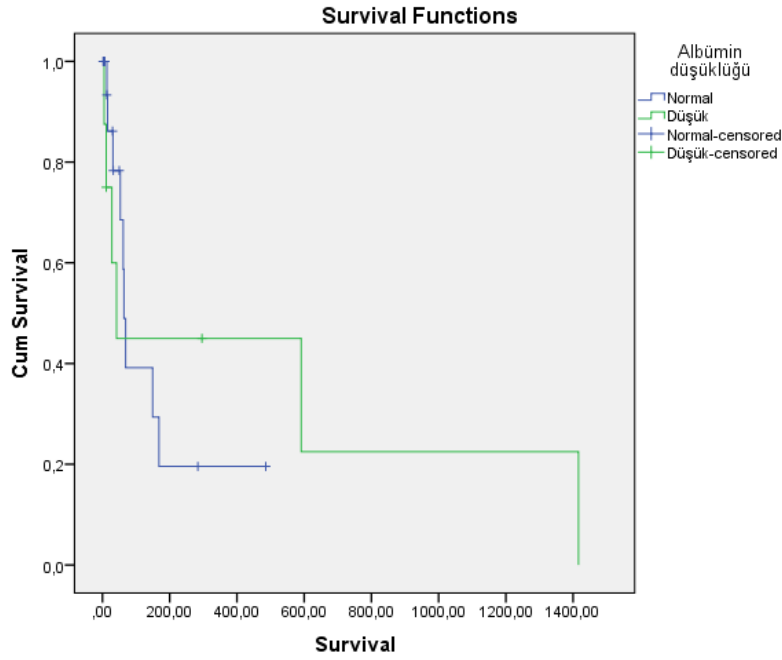
Şekil 2. Trombositopeni durumuna göre sağkalım eğrisi

Hastalar serum LDH düzeylerine göre normal ve yüksek olmak üzere iki gruba ayrılarak sağkalım analizi yapıldı. LDH düzeyi yüksek olan hastalar ile normal olan hastalar arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (log-rank $p=0,162$). Kaplan–Meier sağkalım eğrileri değerlendirildiğinde, LDH düzeyi yüksek olan hastalarda sağkalımın daha kısa olduğu ve erken dönemde daha hızlı azaldığı izlendi (Şekil 3).



Şekil 3. LDH'ye göre sağkalım eğrisi

Hastalar serum albümin düzeylerine göre normal ve düşük olmak üzere iki gruba ayrılarak sağkalım analizi yapıldı. Albümin düzeyi normal olan hastalar ile düşük olan hastalar arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (log-rank $p=0,884$) (Şekil 3).



Şekil 4. Albümin düzeyine göre sağkalım eğrisi

Albümin düşüklüğü ve LDH yüksekliği değişkenlerinin dahil edildiği çok değişkenli Cox regresyon analizinde, model genel olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Omnibus test $p=0,285$). Albümin düşüklüğünün genel sağkalım üzerine bağımsız etkisi saptanmadı (HR: 0,87; %95 GA: 0,26–2,84; $p=0,813$). LDH yüksekliği artmış mortalite riski ile ilişkili olma eğilimi göstermekle birlikte, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (HR: 3,86; %95 GA: 0,50–29,94; $p=0,196$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, kemik iliği biyopsisi ile ilk kez solid tümör tanısını alan ve öncesinde bilinen bir solid malignite öyküsü bulunmayan hastaların klinik, hematolojik ve biyokimyasal özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışma ile birlikte bu hasta grubunda kemik iliği metastazının belirgin hematolojik anormallikler ile prezente olduğunu ve prognozun oldukça kötü seyrettiğini gösterdik. Çalışmamızın en önemli özelliklerinden biri, tüm hastaların daha önce bilinen bir solid tümör tanısı olmaksızın doğrudan kemik iliği tutulumu ile tanı almış olmasıdır. Bu durum, tedaviye bağlı karıştırıcı etkileri ortadan kaldırarak kemik iliği metastazının doğal klinik ve laboratuvar özelliklerinin daha net ortaya konmasına olanak sağlamaktadır. Bildiğimiz kadarıyla, önceden solid tümör tanısı olmaksızın kemik iliği biyopsisi ile ilk kez tanı alan hastaları inceleyen çalışmalar arasında serimiz (n=30), Türkiyede bu konuda yapılmış en geniş seri özelliğini taşımaktadır. Bu konuda yayımlanmış seriler arasında Özkalemkaş ve ark.nın 19 hastalık (2005), Bayır-Garbioğlu ve ark.nın 28 hastalık (2023) çalışmaları öne çıkmaktadır (3,13).

Çalışmamızda anemi ve trombositopeni en sık saptanan hematolojik anormallikler olup bu bulgu literatür ile uyumludur (3,11,42). Bununla birlikte çalışmamızın en dikkat çekici bulgularından biri, periferik yayması değerlendirilebilen hastaların %50'sinde LEB saptanmış olmasıdır. Literatür verileri incelendiğinde; Chauhan ve ark. 16 hastalık serilerinde %43.75 oranında LEB bildirirken (29), Özkalemkaş ve ark. 19 hastalık serilerinde bu oranı %79 gibi çok daha yüksek düzeylerde saptamışlardır (3). Bizim çalışmamızda saptanan %50'lik oran, bu verilerle tutarlılık göstermekte olup, hasta grubumuzdaki infiltrasyon yükünün ciddiyetini yansıtmaktadır. LEB, kemik iliği infiltrasyonunun iyi bilinen bir göstergesi olup kemik iliği mikroçevresinin bozulmasına bağlı olarak immatür miyeloid ve eritroid hücrelerin periferik dolaşıma geçmesini yansıtır (43,44). Dikkat çekici olarak 2 hastada anemi olmaksızın LEB varlığının gösterilmiş olması, bu bulgunun yalnızca ileri hematopoetik baskılanma durumlarında değil, daha erken evre kemik iliği tutulumunda da ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Bu gözlem, periferik yaymanın dikkatli değerlendirilmesinin, özellikle belirgin sitopeni bulunmayan hastalarda dahi tanısal açıdan kritik önem taşıdığını göstermektedir.

Çalışmamızda periferik yayması değerlendirilebilen hastaların %30'unda MAHA saptanması, kemik iliği mikroçevresindeki yaygın tümöral tahribatı yansıtan kritik bir bulgudur. Literatürdeki veriler, kanser ilişkili MAHA olgularının büyük çoğunluğunda kemik iliği infiltrasyonu veya metastaz saptandığını ve bu tablonun hastalığın ilk klinik belirtisi olduğunu ortaya koymaktadır (45,46). Bu veriler, MAHA tablosu ile kemik iliği infiltrasyonu arasında son derece güçlü bir klinik ilişki bulunduğunu göstermektedir. Literatürde kemik iliği metastazı olan hastalarda MAHA görülme sıklığı %0-50 arasında değişen çok geniş bir aralıkta bildirilmektedir (3,29,47). Bu geniş aralığın temel nedeni, serilere dahil edilen hastaların primer tümör dağılımlarındaki ve histolojik alt tiplerindeki belirgin farklılıklardır. Kanser ilişkili MAHA'nın fizyopatolojisinde, özellikle müsin üreten ve taşlı yüzük hücreli mide adenokarsinomlarının yarattığı doğrudan eritrositopatik etki ve koagülasyon kaskadı aktivasyonu başrolü oynamaktadır (20). Nitekim, primer tümör dağılımı Ewing sarkomu, rabdomiyosarkom ve SCC ağırlıklı olan ve mide kanseri içermeyen Chauhan ve ark.'nın serisinde MAHA oranının %0 olarak bildirilmesi bu patofizyolojiyi doğrular niteliktedir (29). Buna karşın, mide ve gastrointestinal sistem adenokarsinomlarının dominant olduğu Özkalemkaş ve ark. serisinde bu oran %42,1'e kadar çıkmakta; dahası serideki mide kanserli hastaların tamamında MAHA tablosunun geliştiği görülmektedir (3). Çalışmamızda saptanan %30'luk MAHA oranı; kohortumuzun mide, akciğer, meme kanserleri ve CUP bir arada barındıran heterojen yapısıyla ve de novo yüksek tümör yüküyle son derece makul ve literatür dinamikleriyle tam uyumlu bir sonuçtur.

Primer tümör dağılımı incelendiğinde serimizde hastaların %23,3'ünde kapsamlı klinik, radyolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmeye karşın primer odak saptanamamış; bu olgular CUP olarak sınıflandırılmıştır. Primeri bilinen tümörler arasında ise en sık saptanan primer tümörlerin akciğer (%20), meme (%16,7), mide (%13,3) ve prostat kanseri (%13,3) olduğu görülmüştür. Bu dağılım, kemik iliği metastazının en sık meme, prostat, akciğer ve mide kanserlerinden kaynaklandığını bildiren literatürle genel uyum içindedir (3,10,13).

Literatürde daha önce solid tümör tanısı olmaksızın yalnızca kemik iliği biyopsisiyle ilk kez tanı alan hasta serilerinde bildirilen CUP oranları incelendiğinde %20-25 civarında görülmüştür (3,13). Serimizde saptanan %23,3'lük oran literatürle

uyum içindedir. Bu bulgu, kemik iliği tutulumunun bazı hastalarda altta yatan malignitenin ilk ve tek klinik göstergesi olabileceğini desteklemekte; kemik iliği biyopsisinin yalnızca tanıyı doğrulamakla kalmayıp primer odağın belirlenmesinde de merkezi bir rol üstlendiğini ortaya koymaktadır. Serimizde CUP grubunda immünohistokimyasal panel uygulamasıyla hastaların %76'sında primer odak belirlenebilmiş; 3 hastada ise diferansiyasyon kaybı nedeniyle kesin yorum yapılamamıştır. Bu oran, biyopsi materyali üzerinde sistematik İHK değerlendirmenin tanısal etkinliğini açıkça göstermektedir. Gelişmiş görüntüleme yöntemlerine rağmen, açıklanamayan sitopenilerle başvuran ve kemik iliği tutulumu saptanan olgularda sistematik immünohistokimyasal değerlendirmenin tanısal sürecin önemli bir bileşeni olmaya devam etmektedir.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular doğrultusunda kemik ağrısı, hepatosplenomegali, açıklanamayan trombositopeni, D-dimer yüksekliği, LDH ve ALP artışı ile periferik yaymada LEB veya MAHA varlığı, kemik iliği tutulumu açısından uyarıcı klinik ve laboratuvar bulgular olarak değerlendirilmelidir (Tablo 5.1). Bu bulguların önemi literatür tarafından da desteklenmektedir. Özkalemkaş ve ark., kemik iliği biyopsisiyle ilk kez solid tümör tanısı alan 19 hastalık serilerinde MAHA ve LEB'i biyopsi kararını tetikleyen en güçlü uyarıcı bulgular olarak tanımlamış; aynı seride anemi, trombositopeni, KKDG yüksekliği ve hipoproteineminin tüm hastalarda bir dördü bulgu oluşturduğunu bildirmiştir (3). Serideki hastaların büyük çoğunluğunun bel ve lomber ağırlıklı kemik ağrısıyla başvurduğu dikkat çekmekte ancak kemik ağrısının tek başına değil, sitopeni ve laboratuvar bozukluklarıyla birlikte değerlendirilmesinin biyopsi kararı açısından belirleyici olduğu vurgulanmaktadır (3). Zhang ve ark. ise vertebral ve pelvik kemik ağrısı, progresif sitopeniler, periferik yaymada immatür hücre varlığı ile yüksek LDH ve ALP düzeylerini kemik iliği incelemesi açısından uyarıcı bulgular olarak önermiştir (27). Çetintepe ve ark. ise trombositopeni, düşük albümin ve yüksek LDH düzeylerinin kemik iliği metastazı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (14).

Hepatomegali ve splenomegali genellikle hematolojik maligniteleri düşündüren bulgular olmakla birlikte, çalışmamızda bu bulguların dikkat çekici oranlarda saptanmış olması, hasta grubumuzun ileri evre ve yüksek tümör yüküne sahip olguları temsil ettiğini düşündürmektedir. Benzer şekilde hastaların önemli bir

kısımında LAP saptanmış olması, kemik iliği metastazının sıklıkla sistemik yayılım ile birlikte seyrettiğini desteklemektedir. Özellikle yaygın LAP varlığı, bazı olgularda hematolojik malignite ön tanısının ön planda düşünülmesine neden olmuş olabilir.

Geniş serilerde hiçbir hematolojik veya klinik parametrenin tek başına öngörücü olmadığı; ancak açıklanamayan trombositopeni, LEB kan tablosu, MAHA, D-dimer yüksekliği gibi koagülasyon bozuklukları ve hepatosplenomegali varlığının birlikte bulunmasının kemik iliği tutulumundan şüphelenilmesi için güçlü bir gerekçe oluşturduğu vurgulanmaktadır (3,10,23). Serimiz, daha önce solid tümör tanısı almamış ve tedavi interferansından arındırılmış hastalardan oluştuğundan, bu bulguların doğal klinik yansımaları net biçimde ortaya koyma açısından özgün bir kohort niteliği taşımaktadır. Bu nedenle söz konusu bulguların öngörücü gücü, kemik iliği tutulumu olmayan bir kontrol grubu da dahil edilerek daha geniş ve prospektif serilerde test edilmelidir.

Tablo 5.1. Kemik İliği Metastazını Düşündüren Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Kategori	Bulgular
Klinik	Kemik ağrısı, Hepatosplenomegali
Hematolojik	Trombositopeni, LEB, MAHA
Biyokimyasal	Yüksek LDH, Yüksek ALP, Yüksek D-dimer
Radyoloji	Yaygın kemik lezyonları

Çalışmamızda medyan genel sağkalım süresinin 64 gün olarak bulunması literatür verileri ile uyumlu olup kemik iliği metastazının kötü bir prognoz göstergesi olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır. Literatür incelendiğinde, solid tümörlere bağlı kemik iliği metastazı gelişen hastalarda medyan sağkalım sürelerinin genellikle birkaç hafta ile 3 ay gibi oldukça kısa sürelerle sınırlı kaldığı görülmektedir (13,27,48). Bu tablo, kemik iliği metastazının yalnızca anatomik bir geç evre bulgusu olmadığını; aynı zamanda hematopoezi hızla baskılayan, sistemik inflamasyonu tetikleyen ve hastanın fonksiyonel kapasitesini düşüren biyolojik olarak son derece agresif bir hastalık davranışının yansıması olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle, klinikte açıklanamayan sitopeniler ve LEB gibi uyarıcı bulgular saptandığında, erken tanı amacıyla kemik iliği incelemesinin geciktirilmeden yapılması kritik bir öneme sahiptir.

Çalışmamızda LDH, ALP ve inflamatuvar belirteç yüksekliği sık saptanmış olup, bu bulgular artmış tümör yükü, hücrel yıkım ve sistemik inflamasyon ile uyumludur. Bununla birlikte serimizde değerlendirilen hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin hiçbirinin genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi gösterilememiştir. Bu durum dikkatle yorumlanmalıdır; zira görece küçük örneklem büyüklüğü, eksik veri oranları ve primer tümör tiplerinin heterojen olması çalışmamızın istatistiksel gücünü sınırlamış ve anlamlı bir ilişki saptanamamasına yol açmış olabilir. Nitekim literatürdeki daha geniş kohortlu kemik iliği metastazı saptanmış hastaların incelendiği çalışmalarda, bu klinik ve laboratuvar parametrelerin aslında kemik iliği metastazı seyrinde güçlü sağkalım belirteçleri olduğu belirtilmektedir.

Filanovsky ve Bayır-Garbioğlu'nun çalışmalarında trombositopeninin bağımsız kötü prognostik faktör olduğu vurgulanırken (13,40); Zhang ve ark. normalin iki katını aşan LDH ve beş katını aşan ALP düzeylerinin daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (27). Wu ve ark. da akciğer kanserli hastalarda yüksek LDH ve ALP düzeylerinin mortaliteyi artıran bağımsız prognostik faktörler olduğunu bildirmiştir (30). Bu nedenle çalışmamızda istatistiksel anlamlılık gösterilememiş olsa da, derinleşen trombositopeni ve belirgin LDH/ALP yüksekliğinin klinik pratikte agresif tümör biyolojisini düşündüren önemli parametreler olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları; retrospektif tasarım, görece küçük örneklem büyüklüğü (n=30), tek merkezli yapı ve heterojen primer tümör tiplerinin birlikte değerlendirilmiş olmasıdır. Uzun çalışma süresi (2000–2025), tanısal yaklaşımlardaki dönemsel farklılıklara bağlı heterojenliğe yol açmış olabilir. Bazı parametrelerde eksik veri bulunması çok değişkenli analizlerin güvenilirliğini azaltmıştır. Ayrıca çalışmamızın yalnızca hematolojik bulgular nedeniyle kemik iliği biyopsisi yapılan hastaları içermesi, kaçınılmaz bir seçim yanlılığı oluşturmaktadır. Bu nedenle serimiz genel kanser popülasyonunu değil, hematolojik komplikasyonlarla prezente olan daha agresif bir hasta alt grubunu temsil etmektedir.

Bununla birlikte çalışmamız, daha önce solid tümör tanısı almamış ve tedavi interferansından arındırılmış özgün bir de novo kohortu incelemesi açısından literatüre katkı sağlamaktadır. İleride yapılacak geniş, prospektif ve çok merkezli çalışmaların prognostik faktörlerin daha güvenilir biçimde ortaya konmasına katkı sağlayacağı

düşünülmektedir. Ayrıca kontrol grubu içeren çalışmalar ile klinik ve laboratuvar bulguların öngörücü değerinin daha net değerlendirilmesi mümkün olabilir. İmmünohistokimyasal panel protokollerinin standardize edilmesi ve CUP olgularına yönelik tanısal algoritmaların geliştirilmesi de tanısal başarıyı artırabilir.

Sonuç olarak, kemik iliği metastazı açıklanamayan sitopeniler ve sistemik bulgular ile başvuran hastalarda mutlaka akılda tutulmalıdır. Özellikle periferik yaymada LEB ve MAHA varlığı, hematolojik bozulma belirginleşmeden önce ortaya çıkabilen önemli tanısal ipuçlarıdır. Bu bulguların artmış LDH, ALP ve D-dimer düzeyleri ile birlikte değerlendirilmesi ve eşlik eden hepatosplenomegali veya yaygın lenfadenopati varlığında kemik iliği incelemesinin geciktirilmeden yapılması, tanı sürecinin hızlanmasına ve klinik yönetimin yönlendirilmesine katkı sağlayabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ile ilk kez solid tümör tanısı alan hastaların klinik, hematolojik, biyokimyasal ve patolojik özellikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızın en özgün yanlarından biri, hasta grubunun önceden bilinen bir solid tümör öyküsü olmaksızın (de novo), açıklanamayan hematolojik veya klinik bozukluklar nedeniyle kemik iliği biyopsisi yapılan hastalardan oluşmasıdır. Bu durum, kemik iliği metastazının nadir de olsa bazı olgularda malignitenin ilk ve tek klinik bulgusu olarak ortaya çıkabileceğini net bir biçimde göstermektedir.

Çalışmamızda en sık saptanan primer tümörler akciğer, meme, mide ve prostat kanserleri olurken, hastaların önemli bir kısmında (%23,3) tüm detaylı incelemelere rağmen primer tümör odağı belirlenememiş ve bu hastalar CUP olarak sınıflandırılmıştır. Hematolojik olarak anemi, trombositopeni ve artmış KKDG en sık izlenen bulgular olmuştur. Ayrıca periferik yayması değerlendirilebilen hastalarda LEB (%50) ve MAHA (%30) bulguları literatürdeki benzer de novo serilerle uyumlu olarak dikkat çekici oranlarda saptanmıştır. Yüksek tümör yükü, sistemik inflamasyon ve prokoagülan durumun bir yansıması olarak değerlendirilen yüksek LDH, ALP, CRP ve D-dimer seviyeleri hastaların büyük çoğunluğuna eşlik etmiş, nitekim izlem sırasında bazı hastalarda DİK gelişimi gözlenmiştir.

Çalışmamızda medyan genel sağkalım süresi 64 gün olarak bulunmuş olup bu sonuç kemik iliği metastazının oldukça kötü bir prognoz göstergesi olduğunu doğrulamaktadır. Görece küçük örneklem büyüklüğü ve tümör heterojenitesi gibi istatistiksel kısıtlılıklar nedeniyle incelenen hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi gösterilememiş olsa da klinik pratikte derinleşen trombositopeni, yüksek LDH ve ALP düzeyleri ile periferik yaymada LEB/MAHA varlığının, agresif hastalık biyolojisini ve beklenen kısa sağkalımı düşündüren kritik uyarıcılar olduğu kanaatine varılmıştır.

Kemik iliği biyopsisi, yalnızca metastatik infiltrasyonun gösterilmesinde değil, özellikle primeri bilinmeyen kanser olgularında immünohistokimyasal incelemeler aracılığıyla olası primer tümör odağının öngörülmesinde vazgeçilmez bir tanısal katkı sağlamaktadır. Bu nedenle; klinikte dirençli kemik ağrısı, hepatosplenomegali,

açıklanamayan sitopeniler (özellikle trombositopeni), periferik yaymada LEB veya MAHA varlığı, KKDG artışı ve nedensiz yüksek akut faz reaktanları saptanan hastalarda, bilinen bir malignite öyküsü olmasa dahi kemik iliği metastazı ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Altta yatan olası bir malignitenin tespiti için kemik iliği biyopsisinin geciktirilmeden yapılması erken tanı açısından hayati önem taşımaktadır.

Çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli yapısı, örneklem sayısının sınırlı olması ve bazı laboratuvar verilerinde eksiklik bulunması temel kısıtlılıklarımızdır. Bununla birlikte çalışmamız, yalnızca kemik iliği biyopsisi ile ilk kez solid tümör tanısı alan hastaları içermesi ve tedavi interferansından arındırılmış, Türkiye literatüründeki en geniş de novo kohortu sunması açısından büyük bir özgün değere sahiptir. Gelecekte kemik iliği tutulumu olmayan kontrol gruplarının da dahil edileceği daha geniş, çok merkezli ve prospektif çalışmalar ile bu uyarıcı bulguların prognostik gücünün ve tanısal algoritmaların daha net ortaya konulması mümkün olacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Zhang B, Jin L, Wu D, Xu J, Guo S, Li J, vd. Bone marrow involvement in solid tumors - a retrospective observational study. *Front Oncol.* 08 Eylül 2025;14:1434709. doi:10.3389/fonc.2024.1434709
2. Miskioglu M. Myelofitizik Anemi. *HematoLog.* 2017;7:109-15.
3. Ozkalemkas F, Ali R, Ozkocaman V, Ozcelik T, Ozan U, Ozturk H, vd. The bone marrow aspirate and biopsy in the diagnosis of unsuspected nonhematologic malignancy: A clinical study of 19 cases. *BMC Cancer.* Aralık 2005;5(1):144. doi:10.1186/1471-2407-5-144
4. Yang H, He F, Yuan T, Xu W, Cao Z. Clinical features and treatment of bone marrow metastasis. *Oncol Lett.* 16 Haziran 2023;26(2):332. doi:10.3892/ol.2023.13918
5. Anner RM, Drewinko B. Frequency and significance of bone marrow involvement by metastatic solid tumors. *Cancer.* Mart 1977;39(3):1337-44. doi:10.1002/1097-0142(197703)39:3<1337::aid-cnrc2820390349>3.0.co;2-x PubMed PMID: 912663.
6. Rana NA, Mahmood A, Robert HM, Zahir S, Asghar MB, Riaz S. Laboratory Evaluation and Pathological Features of Bone Marrow Metastasis in Non-haematological Malignancies. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP.* Ekim 2022;32(10):1367-9. doi:10.29271/jcpsp.2022.10.1367 PubMed PMID: 36205291.
7. Zhang L, Chen F, Xu L, Li N, Zhuo Q, Guo Y, vd. Comprehensive review of solid tumor bone marrow metastasis. *Crit Rev Oncol Hematol.* Şubat 2024;194:104248. doi:10.1016/j.critrevonc.2023.104248 PubMed PMID: 38145832.
8. Mishra P, Das S, Kar R, Jacob S, Basu D. Non-haematopoietic malignancies metastasizing to the bone marrow: A 5 year record-based descriptive study from a tertiary care centre in South India. *Indian J Cancer.* 2014;51(1):30. doi:10.4103/0019-509X.134614
9. Shiozawa Y, Eber MR, Berry JE, Taichman RS. Bone marrow as a metastatic niche for disseminated tumor cells from solid tumors. *BoneKEy Rep.* 2015;4:689. doi:10.1038/bonekey.2015.57 PubMed PMID: 26029360; PubMed Central PMCID: PMC4440229.
10. Rani HS, Hui M, Manasa PL, Uppin SG, Uppin MS, Paul TR, vd. Bone Marrow Metastasis of Solid Tumors: A Study of 174 Cases Over 2 Decades from a Single Institution in India. *Indian J Hematol Blood Transfus Off J Indian Soc Hematol Blood Transfus.* Ocak 2022;38(1):8-14. doi:10.1007/s12288-021-01418-9 PubMed PMID: 35125707; PubMed Central PMCID: PMC8804032.

11. Sargolzaeiaval F, Cao X, Wong RL, Don MD, Wang HY. Bone Marrow Metastasis of Non-hematolymphoid Malignancies: A 10-Year Retrospective Experience from a Single Academic Institution. *J Clin Transl Pathol.* 30 Aralık 2025;5(4):148-54. doi:10.14218/JCTP.2025.00009
12. Yavaşoğlu F, Özdemir Ç. Kemik İliği Biyopsisi ile Tanı Alan Karsinom Metastazlı Hastalarımız. *Osman J Med.* 26 Ekim 2021. doi:10.20515/otd.997795
13. Bayir Garbioglu D, Yildiz B, Işıksoy S, Demir N, Dinçer M. Evaluation of Solid Tumor Patients Presenting with Denovo Bone Marrow Metastasis. *Batı Karadeniz Tıp Derg.* 31 Aralık 2023;7(3):344-9. doi:10.29058/mjwbs.1354666
14. Cetintepe T, Cetintepe L, Guc Z, Ertekin I, Karaalp O, Alacacioglu A. LDH-to-Albumin Ratio (LAR) in Solid Tumor Patients with Cytopenia: A Simple Biomarker to Predict Bone Marrow Metastasis. *J Clin Med.* 18 Ekim 2025;14(20):7379. doi:10.3390/jcm14207379
15. Müller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, vd. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature.* Mart 2001;410(6824):50-6. doi:10.1038/35065016
16. Taichman RS, Cooper C, Keller ET, Pienta KJ, Taichman NS, McCauley LK. Use of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 pathway in prostate cancer metastasis to bone. *Cancer Res.* 15 Mart 2002;62(6):1832-7. PubMed PMID: 11912162.
17. Vessella RL, Pantel K, Mohla S. Tumor cell dormancy: An NCI workshop report. *Cancer Biol Ther.* Eylül 2007;6(9):1492-500. doi:10.4161/cbt.6.9.4828
18. Alix-Panabières C, Riethdorf S, Pantel K. Circulating Tumor Cells and Bone Marrow Micrometastasis. *Clin Cancer Res.* 15 Ağustos 2008;14(16):5013-21. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-5125
19. Ratajczak MZ, Jadczyk T, Schneider G, Kakar SS, Kucia M. Induction of a tumor-metastasis-receptive microenvironment as an unwanted and underestimated side effect of treatment by chemotherapy or radiotherapy. *J Ovarian Res.* 2013;6(1):95. doi:10.1186/1757-2215-6-95
20. Kusumoto H, Haraguchi M, Nozuka Y, Oda Y, Tsuneyoshi M, Iguchi H. Characteristic features of disseminated carcinomatosis of the bone marrow due to gastric cancer: The pathogenesis of bone destruction. *Oncol Rep.* 01 Ekim 2006. doi:10.3892/or.16.4.735
21. Pantel K, Brakenhoff RH. Dissecting the metastatic cascade. *Nat Rev Cancer.* Haziran 2004;4(6):448-56. doi:10.1038/nrc1370 PubMed PMID: 15170447.
22. Mehdi SR, Bhatt MLB. Metastasis of Solid Tumors in Bone Marrow: A Study from Northern India. *Indian J Hematol Blood Transfus.* Haziran 2011;27(2):93-5. doi:10.1007/s12288-011-0069-z

23. Kołda A, Helbig G, Kopińska A, Wichary R, Pająk J, Kyrzcz-Krzemień S. Metastasis of solid tumors into bone marrow – Single center experience. *Acta Haematol Pol*. Nisan 2017;48(2):130-4. doi:10.1016/j.achaem.2017.05.001
24. Sadri S, Hammad J, Bekoz HS, Çakir A, Olmez OF, BiLiCi A. The importance of clinical and laboratory parameters of bone marrow metastasis in patients with solid tumor malignancy - Single Center Experience. *Karya J Health Sci*. 30 Aralık 2023;4(3):187-91. doi:10.52831/kjhs.1271864
25. Makoni SN, Laber DA. Clinical spectrum of myelophthisis in cancer patients. *Am J Hematol*. Mayıs 2004;76(1):92-3. doi:10.1002/ajh.20046
26. Gerber Gloria. Myelophthisic Anemia [Internet]. C. 2025. Mart 2025;2025. Erişim adresi: <https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/anemias-caused-by-deficient-erythropoiesis/myelophthisic-anemia>
27. Zhang B, Jin L, Wu D, Xu J, Guo S, Li J, vd. Bone marrow involvement in solid tumors - a retrospective observational study [Internet]. In Review; 2024 [a.yer 17 Ocak 2026]. Erişim adresi: <https://www.researchsquare.com/article/rs-4252127/v1> doi:10.21203/rs.3.rs-4252127/v1
28. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J*. Aralık 2010;9(1):69. doi:10.1186/1475-2891-9-69
29. Chauhan K, Jain M, Grover S, Shukla P, Rusia U, Grover R. Bone marrow metastasis in nonhematologic malignancies: Data from a cancer hospital. *Clin Cancer Investig J*. 2016;5(2):103. doi:10.4103/2278-0513.177131
30. Wu XT, Zhou JW, Pan LC, Ge T. Clinical features and prognostic factors in patients with bone metastases from non-small cell lung cancer. *J Int Med Res*. Mayıs 2020;48(5):0300060520925644. doi:10.1177/0300060520925644
31. Biswas S, Sarkar S, Chakraborty J, Chakrabarti S. Occult Micrometastasis to Bone Marrow in Early Lung Cancer: A Clinicopathologic Study from West Bengal, India. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11.
32. Roxburgh CSD, McMillan DC. Cancer and systemic inflammation: treat the tumour and treat the host. *Br J Cancer*. Mart 2014;110(6):1409-12. doi:10.1038/bjc.2014.90
33. De Lancy S, Oduro KA. Metastatic carcinoma mimicking hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 24 Kasım 2022;140(21):2305-2305. doi:10.1182/blood.2022018091
34. Hsu Y, Chang K. Breast cancer with extensive bone metastasis mimicking myeloma. *Clin Case Rep*. Şubat 2017;5(2):203-4. doi:10.1002/ccr3.817
35. Hajra S, Kumar A, Sundriyal D, Chandra H, Balasubramanian P. A rare case report of nasopharyngeal carcinoma with multi-organ metastasis, clinico- radiologically

- mimicking lymphoma. *Hematol Transfus Cell Ther.* Aralık 2024;46:S389-92. doi:10.1016/j.htct.2023.03.024
36. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer.* 01 Mayıs 2004;100(9):1776-85. doi:10.1002/cncr.20202 PubMed PMID: 15112256.
 37. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med.* 22 Temmuz 1993;329(4):257-63. doi:10.1056/NEJM199307223290407 PubMed PMID: 8316270.
 38. Lecouvet FE, Talbot JN, Messiou C, Bourguet P, Liu Y, De Souza NM. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: A review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur J Cancer.* Ekim 2014;50(15):2519-31. doi:10.1016/j.ejca.2014.07.002
 39. Park J, Jung M, Kim SK, Lee YH. Prediction of Bone Marrow Metastases Using Computed Tomography (CT) Radiomics in Patients with Gastric Cancer: Uncovering Invisible Metastases. *Diagnostics.* 05 Ağustos 2024;14(15):1689. doi:10.3390/diagnostics14151689
 40. Filanovsky K, Feldberg E, Miller EB, Shvidel L. Predictive Value of Clinical and Laboratory Parameters for Overt Bone Marrow Metastasis in Patients with Solid Malignancy. *J Cancer Ther.* 2017;08(08):773-84. doi:10.4236/jct.2017.88067
 41. Kucukzeybek BB, Calli AO, Kucukzeybek Y, Bener S, Dere Y, Dirican A, vd. The prognostic significance of bone marrow metastases: evaluation of 58 cases. *Indian J Pathol Microbiol.* 2014;57(3):396-9. doi:10.4103/0377-4929.138728 PubMed PMID: 25118730.
 42. Singh A, Rawat S, Kushwaha R, Jain M, Verma SP, Verma N, vd. Bone marrow metastasis in nonhematological malignancies: A study from tertiary care center. *Ann Afr Med.* 2024;23(1):91-9. doi:10.4103/aam.aam_55_23 PubMed PMID: 38358178; PubMed Central PMCID: PMC10922175.
 43. Weick JK, Hagedorn AB, Linman JW. Leukoerythroblastosis. *Mayo Clin Proc.* Şubat 1974;49(2):110-3. doi:10.1016/S0025-6196(25)16660-3
 44. Kotchetkov R, El-Maraghi R, Narsinghani L. Leukoerythroblastosis with Cytopenia as an Initial Presentation of Lung Adenocarcinoma. *Case Rep Oncol.* 17 Ağustos 2018;11(2):567-72. doi:10.1159/000491920
 45. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-Related Microangiopathic Hemolytic Anemia: Clinical and Laboratory Features in 168 Reported Cases. *Medicine (Baltimore).* Temmuz 2012;91(4):195-205. doi:10.1097/MD.0b013e3182603598
 46. Lin YC, Chang HK, Sun CF, Shih LY. Microangiopathic hemolytic anemia as an initial presentation of metastatic cancer of unknown primary origin. *South Med J.*

Haziran 1995;88(6):683-7. doi:10.1097/00007611-199506000-00021 PubMed PMID: 7777893.

47. Wong KF, Chan JKC, Ma SK. Solid tumour with initial presentation in the bone marrow—a clinicopathologic study of 25 adult cases. Hematol Oncol. Ocak 1993;11(1):35-42. doi:10.1002/hon.2900110105
48. Yeşil Çinkır H, Bozdağ Z. Prostate Cancer and Bone Marrow Involvement. Istanbul Med J. 19 Mayıs 2020;21(3):196-9. doi:10.4274/imj.galenos.2020.44341

8. EKLER

Ek-1: Veri Toplama Formu

1. Hasta Kodu
2. Yaş
3. Doğum tarihi (gg/aa/yyyy)
4. Cinsiyet
 - a. Kadın
 - b. Erkek
5. Primer tümörü
6. Tanı tarihi
7. Son görülme tarihi
8. Son durumu
 - a. Exitus
 - b. Sansürlü
9. Exitus tarihi
10. Başvuru anındaki semptomlar
11. Kemik iliği biyopsi endikasyonu
12. Anemi semptomları
 - a. Var
 - b. Yok
13. Konstitüsyonel semptomlar
 - a. Var
 - b. Yok
14. Kanama öyküsü
 - a. Var
 - b. Yok
15. Kemik ağrısı
 - a. Var
 - b. Yok
16. Tanı anında tam kan sayımı düzeyleri
 - a. HGB düzeyi

- b. BK düzeyi
 - c. Lenfosit düzeyi
 - d. Monosit düzeyi
 - e. Platelet düzeyi
 - f. KKDG
17. Tanı anında biyokimya parametreleri
- a. Albumin
 - b. ALP
 - c. LDH
 - d. Total bilirubin
 - e. İndirekt bilirubin
18. Tanı anında ESR düzeyi
19. Tanı anında CRP düzeyi
20. Tanı anında Ferritin düzeyi
21. Lökoeitroblastik tablo
- a. Var
 - b. Yok
22. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi
- a. Var
 - b. Yok
23. Hastalarda DİK gelişimi
- a. Var
 - b. Yok
24. Hepatomegali
- a. Var
 - b. Yok
25. Splenomegali
- a. Var
 - b. Yok
26. LAP
- a. Var
 - b. Yok

27. Kemik metastazı

a. Var

b. Yok

Ek-2: Etik Kurul Onayı



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

KURUL KARARI

<u>OTURUM TARİHİ</u>	<u>OTURUM SAYISI</u>	<u>KARAR SAYISI</u>
04.02.2026	2026/03	2026/03-24
Araştırma Numarası : SBA 26/132		Değerlendirme Tarihi : 04.02.2026

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Araş. Gör. Dr. Dilan KAYAALP'in uzmanlık tezi olan, SBA 26/132 kayıt numaralı **“Kemik İliği Metastazı ile Solid Tümör Tanısı Alan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Retrospektif Analizi”** başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2000 – 31 Aralık 2025 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 15 Şubat 2026 – 15 Mayıs 2026 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Ayşe Nurten AKARSU Kurul Başkanı	Prof. Dr. Mehmet Özgür UYANIK Kurul Üyesi	Prof. Dr. Melih Ö. BABAOĞLU Kurul Üyesi	İZİNLI Prof. Dr. Ayşe KİN İŞLER Kurul Üyesi
İZİNLI Prof. Dr. Yavuz AYHAN Kurul Üyesi	Prof. Dr. Nazmiye Ebru ORTAÇ ERSOY Kurul Üyesi	Prof. Dr. Gözde GİRGİN Kurul Üyesi	Doç. Dr. Kübra AYKAÇ Kurul Üyesi
İZİNLI Doç. Dr. Tolga ÇAKMAK Kurul Üyesi	Doç. Dr. Burcu Ersöz ALAN Kurul Üyesi	İZİNLI Dr. Öğr. Üyesi Ekim GÜMELER Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR Kurul Üyesi