

**T.C**  
**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP**  
**FAKÜLTESİ**

**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MYELOM VAKALARINDA HİSTOPATOLOJİK,  
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL, KLİNİK VE AKIM SİTOMETRİK  
BULGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Hazırlayan**

**Arş. Gör. Dr. Cansu NARİN**

**Danışman**

**Doç. Dr. Çiğdem ÖZDEMİR**

**2024 –AFYONKARAHİSAR**



**T.C**  
**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı**

**MYELOM VAKALARINDA HİSTOPATOLOJİK,  
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL, KLİNİK VE AKIM SİTOMETRİK  
BULGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Arş. Gör. Dr. Cansu NARİN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Danışman**  
**Doç. Dr. Çiğdem ÖZDEMİR**

**2024-AFYONKARAHİSAR**

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Tez Başlığı** : Myelom Vakalarında Histopatolojik, İmmünohistokimyasal,  
Klinik ve Akım Sitometrik Bulguların Retrospektif Değerlendirilmesi

**Tez Hazırlayan** : Arş. Gör. Dr. Cansu NARİN  
**Tez Kabul Tarihi** : 29.04.2024  
**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. Çiğdem ÖZDEMİR

İş bu çalışma jürimiz tarafından TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI'NDA TIPTA  
UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ:

Başkan  
Prof. Dr. Çiğdem TOKYOL

Üye  
Doç. Dr. Çiğdem ÖZDEMİR

Üye  
Dr. Öğr. Üyesi Derya AKSU

ONAY  
DEKAN  
Prof. Dr. Necip Becit

## TEŞEKKÜR

Öncelikle fikir ve ilkelerini kendime yol edindiğim, hekimlik mesleğini çağdaş bir Türk kadını olarak yapabilmemi sağlayan Ulu Önder Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'ü saygı ve şükranla anarak,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesinden en çok yararlandığım, hayata bakış açımı değiştiren ve bana yol gösteren saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Çiğdem ÖZDEMİR'e,

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Çiğdem TOKYOL başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

İstatistik ve analiz aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen halk sağlığı uzmanı Dr. Yiğit ŞENOL'a,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, şu an uzman olarak görev yapan kıdemlilerim Suna SARI, Gözde KURTULUŞ, Merve ŞAHİN ve Burcu Belen AYDOĞMUŞ'a,

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım Mehmet Olgun AK, Sümeyye DÖKME ZENCİR, Sena Naz ADSIZ DAYANÇ ve Dudu ATAK ŞAHİN'e ve diğer tüm laboratuvar çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde en büyük emek sahibi olan, desteklerini bir an olsun benden esirgemeyen, sevgilerini her daim yanımda hissettiğim babam Celal İNANÇ, annem Nevin İNANÇ ve kardeşim Caner İNANÇ'a,

Bu serüvende benimle birlikte yürüyen, tez yazım aşamasında da en büyük destekçim olan, sevgisini kalbimde hissettiğim biricik eşim Ömer Gökberk NARİN'e ve çalışmalarım sırasında en büyük hız kısıtlayıcım olan hayatımın ışığı canım oğlum İnanç Mustafa NARİN'e,

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Arş. Gör. Dr. Cansu NARİN

Afyonkarahisar, 2024

**MYELOM VAKALARINDA HİSTOPATOLOJİK,  
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL, KLİNİK VE AKIM SİTOMETRİK  
BULGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Arş. Gör. Dr. Cansu NARİN**

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Nisan 2024**

**Danışman: Doç. Dr. Çiğdem ÖZDEMİR**

**ÖZET**

**Amaç:** Çalışmamızda kliniğimizde tanı alan myelom vakalarında histopatolojik, immünohistokimyasal, klinik ve akım sitometrik bulguların retrospektif değerlendirilmesini ve bu bulgular eşliğinde literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada AFSÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda, 2017-2023 yılları arasında tanı alan 115 myelom olgusuna ait kemik iliği biyopsisi, immünohistokimyasal boyanma sonuçları, hastaların klinik bulguları ve akım sitometri analizleri yeniden değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede elde edilen veriler SPSS v.25 programı kullanılarak hesaplandı ve  $p<0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Yapılan analizler sonucunda erkek cinsiyette hastalık sıklığı daha fazla bulundu (%63). Hastalarımızın yaş aralığı 41-89 olup genel yaş ortalaması  $68,2\pm10,8$  idi. En sık IgG myelom alt tipi tespit edildi. İmmünohistokimyasal değerlendirme sonucunda; Siklin D1 %18, CD117 %42 ve CD56 %66, CD20 %14 ve CD19 %8 oranında pozitif bulundu. Hastalarda en sık retikülin derece 2 fibrozis tespit edildi; kadınlarda ve CD56(-), CD117(-) ve Lambda (-) olan hastalarda fibrozis derecesi daha ileri bulundu. Akım sitometri çalışması yapılan 52 hastanın 17'sine tanı verilemedi. Tanı verme oranı %67 idi. Atipik plazma hücre oranı ortalaması biyopside %66, sitolojide %47, akım sitometride ise %20 bulundu. Biyopsideki atipik plazma hücre oranı ile sitolojideki atipik plazma oranı arasında pozitif yönde güçlü korelasyon bulundu ( $r=0,624$ ,  $p=0.00$ ). Çalışma grubumuzda en sık evre 3 hasta (%64) tespit edildi ve ortalanca sağkalım süresi 22 ay olarak raporlandı. CD56 (-) olan hastalarda sağkalım daha kısa, evre daha ileri bulundu ( $p=0.002$ ). CD56+CD117+Siklin D1 üçlü negatif olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde hastalığın ileri evre olduğu tespit edildi ( $p=0.043$ ). Evresi ileri olan hastalarda sağkalım daha kısa bulundu ( $p=0.001$ ).

**Sonuç:** Cinsiyet ile sağkalım süresi ve ölüm oranı arasında istatistiksel anlam yoktur. Myelom alt tipinin sağkalımla ilişkisi yoktur. CD56 negatif olan hastalarda, CD56 ve CD117 ikili negatif olan hastalarda, CD56, CD117 ve Siklin D1 üçlü negatif olan hastalarda, Siklin D1 (-) olan hastalarda, yüksek fibrozisi olan hastalarda, ileri evre hastalarda, CRAB bulguları (hiperkalsemi, kreatinin yüksekliği, anemi, kemik lezyonu) olanlarda, albümin miktarı düşük hastalarda, beta 2 mikroglobulin değeri yüksek hastalarda, CRP değeri yüksek hastalarda sağkalım daha kısa bulundu. CD20 (-) olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde kemik tutulumu daha fazladır. Biyopsi ile sitolojideki plazma hücre oranı arasında pozitif yönde güçlü korelasyon, biyopsi ile akım sitometrideki plazma hücre oranı arasında ise pozitif yönde zayıf korelasyon vardır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki verileri genişletecek ve bu konudaki araştırmalara ışık tutacak niteliktedir.

**Anahtar Kelimeler:** Akım sitometrisi, CD117, CD56, CRAB, Myelom, Plazma hücresi, sağkalım, Siklin D1.

**RETROSPECTIVE EVALUATION OF HISTOPATHOLOGICAL,  
IMMUNOHISTOCHEMICAL, CLINICAL AND FLOW-  
CYTOMETRIC FINDINGS IN MYELOMA CASES**

**Dr. Cansu NARIN**

**Afyonkarahisar University of Health Sciences  
Faculty of Medicine, Department of Pathology, Research Thesis in  
Medicine**

**April 2024**

**Advisor: Assoc. Prof. Dr. Çiğdem OZDEMİR**

**ABSTRACT**

**Objective:** In our study, we aimed to retrospectively evaluate the histopathological, immunohistochemical, clinical and flow cytometric findings in myeloma cases diagnosed in our clinic and to contribute to the literature with these findings.

**Materials and Methods:** In this study, bone marrow biopsy, immunohistochemical staining results, clinical findings of the patients and flow cytometry analyzes of 115 myeloma cases diagnosed between 2017 and 2023 at AFSU Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology were re-evaluated. The data obtained in the statistical evaluation were calculated using the SPSS v.25 program and a p value of <0.05 was considered significant.

**Results:** As a result of the analysis, the frequency of the disease was found to be higher in the male gender (63%). The age range of our patients was 41-89 and the overall average age was  $68.2 \pm 10.8$ . The most common IgG myeloma subtype was detected. As a result of immunohistochemical evaluation; Cyclin D1 was found to be positive in 18%, CD117 in 42% and CD56 in 66%, CD20 in 14% and CD19 in 8%. Reticulin grade 2 fibrosis was most frequently detected in patients; The degree of fibrosis was found to be higher in women and in patients with CD56(-), CD117(-) and Lambda (-). Diagnosis could not be made in 17 of 52 patients who underwent flow cytometry study. The diagnosis rate was 67%. The average atypical plasma cell rate was 66% in biopsy, 47% in cytology, and 20% in flow cytometry. A strong positive correlation was found between the atypical plasma cell ratio in the biopsy and the atypical plasma cell ratio in cytology ( $r = 0.624$ ,  $p = 0.00$ ). In our study group, stage 3 patients were most frequently detected (64%) and the median survival time was reported as 22 months. Survival was found to be shorter and the stage was more advanced in patients with CD56 (-) ( $p=0.002$ ). It was determined that the disease was at a statistically significant advanced stage in patients with CD56+CD117+Cyclin D1 triple negative ( $p=0.043$ ). Survival was found to be shorter in patients with advanced stage ( $p=0.001$ ).

**Conclusion:** There is no statistical significance between gender and survival time and mortality rate. Myeloma subtype has no association with survival. In patients with CD56 negative, in patients with CD56 and CD117 double negative, in patients with CD56, CD117 and Cyclin D1 triple negative, in patients with Cyclin D1 (-), in patients with high fibrosis, in advanced stage patients, CRAB findings (hypercalcemia, high creatinine, anemia) Survival was found to be shorter in patients with low albumin levels, high beta 2 microglobulin levels, and high CRP levels. Bone involvement is statistically significantly higher in patients with CD20 (-). There is a strong positive correlation between the biopsy and the plasma cell ratio in cytology, and a weak positive correlation between the biopsy and the plasma cell ratio in flow cytometry. The results we obtained from our study will expand the data in the literature and shed light on research on this subject.

**Keywords:** Flow cytometry, CD117, CD56, CRAB, Myeloma, Plasma cell, survival, Cyclin D1.



# İÇİNDEKİLER

|                                                    |      |
|----------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                      | iii  |
| ÖZET.....                                          | iv   |
| ABSTRACT.....                                      | vi   |
| İÇİNDEKİLER .....                                  | viii |
| KISALTMALAR DİZİNİ.....                            | x    |
| TABLolar DİZİNİ .....                              | xi   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                               | xii  |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ.....                              | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                             | 3    |
| 2.1. Plazma Hücreleri ve Gelişim Basamakları ..... | 3    |
| 2.2. Sınıflandırma.....                            | 6    |
| 2.3. Tanım .....                                   | 9    |
| 2.4. Epidemiyoloji.....                            | 10   |
| 2.5. Etiyoloji.....                                | 10   |
| 2.6. Patogenez .....                               | 11   |
| 2.7. Genetik Faktörler .....                       | 11   |
| 2.8. Klinik Bulgular .....                         | 11   |
| 2.9. Görüntüleme .....                             | 13   |
| 2.10. Histomorfoloji.....                          | 13   |
| 2.11. İmmünohistokimya .....                       | 19   |
| 2.12. Histokimya.....                              | 21   |
| 2.13. Akım Sitometrik Fenotipleme.....             | 21   |
| 2.14. Tanı Kriterleri .....                        | 25   |

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| 2.15. Evreleme .....                                   | 26 |
| 2.16. Tedavi .....                                     | 28 |
| 2.17. Prognoz .....                                    | 28 |
| 2.18. Akım sitometrisi ve Myelom .....                 | 29 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                               | 32 |
| 3.1. Olgı seçimi .....                                 | 32 |
| 3.2. İmmünohistokimyasal Yöntem ve Değerlendirme ..... | 32 |
| 3.3. Histokimyasal Yöntem ve Değerlendirme .....       | 36 |
| 3.4. Akım Sitometrik Yöntem ve Değerlendirme .....     | 38 |
| 3.5. İstatistiksel Değerlendirme .....                 | 39 |
| 4. BULGULAR .....                                      | 40 |
| 4.1. İmmünohistokimyasal Bulgular .....                | 40 |
| 4.2. Histokimyasal Bulgular .....                      | 42 |
| 4.3. Akım Sitometrik Bulgular .....                    | 45 |
| 4.4. Evrelendirme .....                                | 48 |
| 4.5. Sağkalım ve Ölüm Oranları .....                   | 52 |
| 4.6. Laboratuvar Bulguları .....                       | 54 |
| 5. TARTIŞMA .....                                      | 60 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....                             | 70 |
| 7. KAYNAKLAR .....                                     | 73 |

## KISALTMALAR DİZİNİ

|                |                                                                          |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>PHM</b>     | :Plazma Hücreli Myelom                                                   |
| <b>BLIMP-1</b> | :B Lenfosit Kaynaklı Olgunlaşma Proteini                                 |
| <b>SAH</b>     | :Soğuk Aglütinin Hastalığı                                               |
| <b>MGUS</b>    | :Önemi Belirlenemeyen Monoklonal Gamopati                                |
| <b>LPL</b>     | :Lenfoplazmasitik Lenfoma                                                |
| <b>MGRS</b>    | :Renal Öneme Sahip Monoklonal Gamopati                                   |
| <b>SMM</b>     | :Smoldering Multipl Myelom                                               |
| <b>MM</b>      | :Multipl Myelom                                                          |
| <b>PH</b>      | :Plazma Hücresi                                                          |
| <b>ISS</b>     | :International Staging System (Uluslararası Evreleme Sistemi)            |
| <b>R-ISS</b>   | :Revize edilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi                            |
| <b>IMWG</b>    | :International Myeloma Working Group (Uluslararası Myelom Çalışma Grubu) |
| <b>OKHT</b>    | :Otolog Kök Hücre Transplantasyonu                                       |
| <b>AS</b>      | :Akım sitometri                                                          |
| <b>APHO</b>    | :Atipik plazma hücre oranı                                               |
| <b>HE</b>      | :Hematoksilen Eozin boyaması                                             |
| <b>HGB</b>     | :Hemoglobin                                                              |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2022 sınıflamasına göre .....                                           | 7  |
| Tablo 2. Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) ve güncellenmiş<br>Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)..... | 27 |
| Tablo 3. Durie-Salmon evreleme sistemi .....                                                               | 27 |
| Tablo 4. Prognostik faktörler (3) .....                                                                    | 29 |
| Tablo 5. Prognozla ilişkili sitogenetik anomaliler (3) .....                                               | 29 |
| Tablo 6. İmmünohistokimya belirteçleri uygulama prosedürü .....                                            | 35 |
| Tablo 7. Fibrozis derecelendirmesi .....                                                                   | 37 |
| Tablo 8. Akım sitometride çalışılan antikor uygulama prosedürü .....                                       | 39 |
| Tablo 9. Çalışılan immünohistokimyasal antikorlar .....                                                    | 41 |
| Tablo 10. Retikülün ve cinsiyet, lambda, CD56, CD117<br>karşılaştırılması .....                            | 43 |
| Tablo 11. İmmünglobulin kombinasyonları ile retikülün ilişkisi.....                                        | 44 |
| Tablo 12. Akım sitometride çalışılan antikorlar.....                                                       | 45 |
| Tablo 13. AS-İHK antikor boyanma analizi .....                                                             | 45 |
| Tablo 14. Biyopsideki ve AS'deki CD56 ve CD117 karşılaştırması.....                                        | 48 |
| Tablo 15. İHK çalışmalar ile ISS evre analizi.....                                                         | 49 |
| Tablo 16. CD117, CD56 ve Siklin D1 birlikte pozitifliği ile ISS evresi<br>karşılaştırması .....            | 51 |
| Tablo 17. Cinsiyet ve sağkalım .....                                                                       | 52 |
| Tablo 18. CD56 ile sağkalım ilişkisi .....                                                                 | 53 |
| Tablo 19. Sağkalım ve evre karşılaştırması .....                                                           | 53 |
| Tablo 20. Vakaların laboratuvar bulguları .....                                                            | 54 |
| Tablo 21. Sedim ve CRP ile hafif zincir myelom ilişkisi.....                                               | 55 |
| Tablo 22. Laboratuvar bulguları-ISS evresi karşılaştırması.....                                            | 55 |
| Tablo 23. Kemik tutulumu ile sağkalım ilişkisi .....                                                       | 56 |
| Tablo 24. İHK çalışmaların kemik tutulumu ile karşılaştırılması .....                                      | 56 |
| Tablo 25. Korelasyon dağılımı .....                                                                        | 59 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil-1. Plazma hücrelerinin matürasyon şeması (9) .....                                     | 4  |
| Şekil-2. Plazma hücresi gelişimi, yüzey belirteçleri ve transkripsiyon faktörleri (13) ..... | 5  |
| Şekil-3. Myelomda klinik bulgular (29).....                                                  | 12 |
| Şekil-4. Myelomda litik kemik lezyonları.....                                                | 13 |
| Şekil-5. Olgun plazma hücreleri (x1000, Giemsa).....                                         | 14 |
| Şekil-6. A: Dutcher, B: Russel ve C: Mott hücreleri (33-35) .....                            | 15 |
| Şekil-7. Nodüler patern (A: x100 ve B: x200 HE).....                                         | 16 |
| Şekil-8. İnterstisyel patern (A: x100 ve B: x400 HE) .....                                   | 17 |
| Şekil-9. Diffüz patern (A: x200 ve B: x400 HE) .....                                         | 18 |
| Şekil-10. CD138 İHK (+) ekspresyonu (nodüler x100 HE).....                                   | 22 |
| Şekil-11. CD138 İHK (+) ekspresyonları (interstisyel x200 HE).....                           | 22 |
| Şekil- 12 CD138 İHK (+) ekspresyonu (diffüz x400).....                                       | 23 |
| Şekil- 13. CD117 (+) ekspresyonu (x200) .....                                                | 23 |
| Şekil-14. CD56 (+) ekspresyonu (x200) .....                                                  | 24 |
| Şekil- 15. Siklin D1 (+) ekspresyonu (x200) .....                                            | 24 |
| Şekil-16. A: Kappa (+) x400 ve B: Lambda (+) x200 iki ayrı myelom vakası.....                | 25 |
| Şekil- 17 CD38, CD138, CD56 ve CD19 (+) saptanan bir hastanın akım sitometri analizi.....    | 31 |
| Şekil- 18 Retikülin boyamasında derece 0 ve derece 1 fibrozis .....                          | 37 |
| Şekil- 19 Retikülin boyamasında derece 2 ve derece 3 fibrozis .....                          | 38 |
| Şekil- 20 . CD20, CD19, CD56, CD117 ve Siklin D1 ekspresyon durumu .....                     | 42 |
| Şekil- 21 Evrelerine göre hasta sayısı .....                                                 | 49 |

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Plazma Hücreli Myelom (PHM) tipik olarak monoklonal immünglobulin üreten plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonudur. Hastalık genellikle tesadüfen saptansa da genellikle enfeksiyonların, kemik yakınmalarının veya böbrek yetersizliği nedenlerinin araştırılması sırasında tespit edilir. Neredeyse tamamı kemik iliği orijinli olup olguların çoğunda yaygın kemik iliği tutulumu vardır. Tanısında klinik, histomorfolojik, immünolojik, radyolojik bulgular yardımcı olur (1, 2). En önemli bulgu ise serumda ve idrarda monoklonal M proteininin gösterilmesidir. Tanı kemik iliği biyopsisi ile doğrulanmalıdır (3).

PHM'ler tüm malignitelerin %1'ini, hematolojik malignitelerin ise yaklaşık %10'unu oluşturur. Kadınlara göre erkeklerde daha sık görülür. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı genellikle 65-70 yaş civarında olup insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Hastaların %2'sinden azı 40 yaş ve altında saptanmıştır (4).

Akım sitometrisi, çözeltideki hücrelerin hızlı ve çok parametreliliğini analizini sağlayan bir tekniktir. İmmünoloji, moleküler biyoloji, bakteriyoloji, viroloji, kanser biyolojisi ve bulaşıcı hastalık izlemede kullanılan etkili bir araçtır. Ayrıca hematolojik hastalıklarda tanı, sınıflandırma ve hastalığın izlenmesinde anahtar rol oynar. Son zamanlarda, çeşitli hematolojik hastalıklarda akım sitometrisi ile yapılan fenotipik analizin yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü sayesinde, tedavi sonrası izleme çalışmalarında birincil önem kazanmıştır ve sağkalım analizini destekleyen önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (5).

Kemik iliği aspirasyonlarında plazma hücreleri sayılmasının yanında kemik iliği biyopsisinde immünhistokimyasal olarak plazma hücrelerinin gösterilmesi de kantitatif değerlendirmede faydalıdır. Akım sitometrisi ile de tespit edilse de en güvenilir yöntem biyopside immünhistokimyasal olarak değerlendirmedir. Akım sitometrisi ile değerlendirmede CD38, CD138 antikorlarının pozitifliği, CD19 negatifliği ve CD56 aberan pozitifliği görülür. CD56 negatifliği lösemik transformasyon ihtimalinin daha yüksek görülmesi nedeniyle olumsuz prognostik faktördür (6). İmmün boyamada en değerli antikorlar CD38 ve CD138 olmakla

birlikte bunların yanı sıra kısa zincir (kappa, lambda) veya ağır zincir (IgG, IgA, IgM, IgD) analizi de yapılabilir.

Bu çalışmayla Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2017-2023 yılları arasında Myelom tanısı alan vakaların histopatolojik, immünohistokimyasal, klinik ve akım sitometrik bulgularıyla birlikte yeniden değerlendirilmesi ve bu bilgiler ışığında literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### Plazma Hücreli Neoplaziler

#### 2.1. Plazma Hücreleri ve Gelişim Basamakları

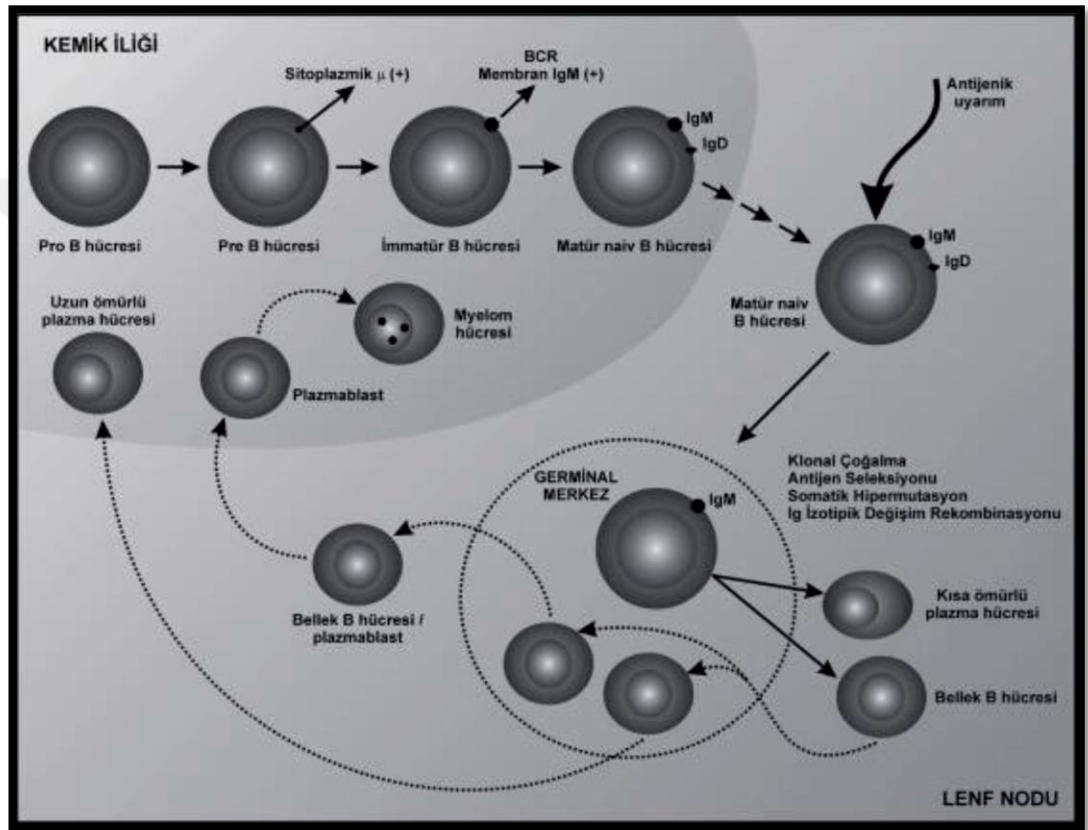
Plazma hücresi ismi, 1875 yılında anatomist Heinrich H. von Hartz-Waldeyer tarafından tanıtıldı. Plazma hücreleri, lenf düğümlerinin medüller kordonlarında, marjinal zonda ve dalak kordonlarında bulunur ve vücudun bağ dokusu boyunca dağılmış halde bulunur. Bağırsak mukozasının lamina propriasında çok sayıda bulunurlar (7). Lenfoid organlardaki hücrelerin yaklaşık %1'lik kısmını oluşturmalarına rağmen tüm antikor üretiminden sorumludurlar (8).

Plazma hücreleri aktive olmuş B lenfositlerinden köken alır, post-mitotik olduğu ve bölünmediği kabul edilir. Olgun bir plazma hücresinin yüzeyinde immünglobulin ekspresyonu yoktur. Yuvarlak veya oval şekilli olup çapı yaklaşık 9-20 µm'dir. Sitoplazması bazofiliktir ve kaba heterokromatin içeren eksantrik bir çekirdeğe sahiptir. Plazma hücreleri, CD138 ve CD38'i birlikte eksprese ederler ve bu özelliğiyle akım sitometrisinde tanımlanırlar (7).

Kemik iliğindeki progenitör lenfoid hücre pro-B hücresidir. Pro-B hücresi immünglobulin (Ig) ağır zincir gen düzenlenmesinin ardından pre-B hücresi olur. Pre-B hücrelerinde ağır zincir yapılı ve sitoplazmik µ (sitoplazmik IgM ağır zinciri) bulunur. Daha sonra hafif zincir yapımı başlar. Pre-B hücreleri hafif zincir olarak öncelikle kappa'yı (κ) yapmaya çalışırlar, eğer kappa yapılamıyorsa lambda (λ) yapımına giderler. Tüm bu düzenlemelerden sonra B hücre membranında ilk kez IgM saptanır v hücre immatür B hücresine dönüşür (9). İmmatür B hücre seleksiyon sonrası olgunlaşmasını tamamladıktan sonra matür naiv B hücresi adını alır. Bu hücre antijenle karşılaştıktan sonra plazma hücre farklılaşması yoluna girer (10).

Plazma hücre farklılaşmasındaki en önemli faktör B-lenfosit kaynaklı olgunlaşma proteini-1'dir (BLIMP-1). Bu protein ayrıca CD4+, CD8+ ve düzenleyici CD4+ T hücrelerinin homeostazisini ve fonksiyonunu da etkiler. Plazma hücre farklılaşmasının “ana düzenleyicisi” olarak tanımlanan BLIMP-1 proteininin B hücre dizilerindeki ekspresyonu, immünoglobülin salgılama yeteneği de dahil olmak üzere,

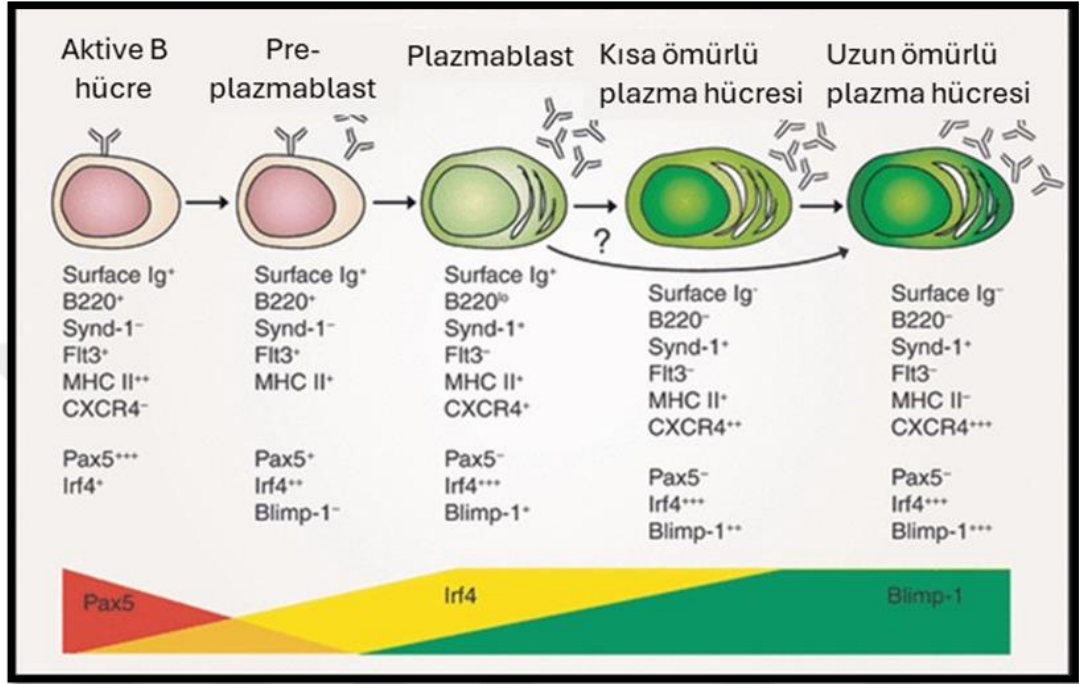
plazma hücreleriyle ilişkili çeşitli özellikleri indüklemek için yeterlidir (10). IRF4, BLIMP1 ve XBP1 ekspresyonu, plazma hücrelerinin hayatta kalması için gereklidir. XBP1, plazma hücresi gelişiminin son aşamalarına aracılık etmede anahtar olan transkripsiyon faktörüdür. Hayatta kalma sinyalleri sağlar ve immünglobulin ile katlanmamış protein yanıtı için gerekli genlerin üretimini uyarır. Bu genler, myelomun patogenezinde yer alır (11).



Şekil-1. Plazma hücrelerinin matürasyon şeması (9)

B hücre farklılaşmasının son elemanları olan plazmablastlar ve plazma hücreleri vücudumuzdaki başlıca antikor salgılayan hücrelerdir. Plazmablastlar immün cevabın başlangıcında çok sayıda üretilen kısa ömürlü hücrelerdir, hücre döngüsü oldukça hızlıdır ve ekstrasfoliküler farklılaşma yoluyla üç olgun B hücre tipinin (foliküler B2 B hücreleri, marjinal zon B hücreleri ve B1 hücreleri) tümünden

türetilebilir. Bundan dolayı, ilk immün cevap oluşturulmasında plazmablastlar genellikle somatik hipermutasyondan yoksundur ve düşük afiniteli antikorlar üretirler. Plazma hücrelerine göre belirgin şekilde daha az BLIMP-1 eksprese ederler (12).



Şekil-2. Plazma hücresi gelişimi, yüzey belirteçleri ve transkripsiyon faktörleri (13)

Dolaşımda olmayan marjinal zon B hücreleri, bulundukları konum gereği bakterilerle ve antijenlerle ilk karşılaşan hücrelerdir. Antijene hızlı yanıt verirler ve aktive olmak için foliküler B hücrelerine göre daha düşük afiniteye sahiptirler. Hem antijenle karşılaşan hem de T hücrelerinden yardım alan dolaşımdaki olgun foliküler B hücreleri plazmablastların ve plazma hücrelerinin ektrafoliküler odaklarını oluşturmak için proliferasyona ve plazmasitik farklılaşmaya uğrar. Bu erken ektrafoliküler yanıtta marjinal bölge veya foliküler B hücreleri tarafından oluşturulan ve patojenlere karşı hızlı bir immün yanıt oluşturan plazma hücreleri, somatik hipermutasyonlu immünoglobulin genlerine sahip değildir ve kısa ömürlüdür, çok çabuk apoptoza uğrarlar (14).

Enfeksiyondan sonraki 15 gün içerisinde dalaktan kaybolan plazma hücrelerinin kemik iliğinde 1 yıla kadar kaldıkları tespit edilmiştir; bu da kemik iliğinin uzun vadeli antikor üretiminin yeri olduğunu göstermektedir. Uzun ömürlü plazma hücrelerinin dalakta da mevcut olduğuna dair kanıtlar olmasına rağmen, bu hücrelerin primer yerleşiminin kemik iliği olduğu genel olarak kabul edilir (15).

Plazma hücreli neoplazmların çoğunda CD43 ile birlikte CD117 ekspresyonu mevcuttur. Myelom hücreleri genellikle CD45'i eksprese etmezler ancak bazen soluk paternde de olabilir. CD45'in ayrıca myelom hücrelerinin çoğalma hızıyla da ilişkili olduğu gösterilmiştir (16).

## **2.2. Sınıflandırma**

Plazma hücreli neoplazmlar, terminal olarak farklılaşmış, tipik olarak M proteini adı verilen bir monoklonal immünoglobulin salgılayan B hücrelerinin klonal genişlemesinden kaynaklanır (17). Plazma hücreli neoplazmlar; plazmasitoma, plazma hücreli myelom ve paraneoplastik sendromla (POEMS sendromu, TEMPI sendromu, AESOP sendromu) ilişkili olan klonal plazma hücresi proliferasyonları olarak sınıflandırılır (Tablo 1).

**Tablo 1.** Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2022 sınıflamasına göre

Plazma Hücreli Neoplaziler

|                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Plazmasitoma<br>Soliter Plazmasitom<br>Ekstramedüller Plazmasitom                                                                                            |
| 2- Plazma Hücreli Myelom<br>Plazma Hücreli Myelom<br>Klinik alt tipleri:<br>Sessiz (asemptomatik) myeloma (SM)<br>Non-sekretuar myelom<br>Plazma hücreli lösemi |
| 3- Paraneoplastik Sendromlarla İlişkili Plazma Hücreli Proliferasyonları<br>POEMS Sendromu<br>TEMPI Sendromu<br>AESOP Sendromu                                  |

Plazma hücreli myelom (PHM) ise plazma hücrelerinin kemik iliği kökenli multi-odaksal çoğalmasdır. Serum ve/veya idrarda M proteini ve organ hasarı ile ortaya çıkar. Neredeyse tüm PHM’ler kemik iliğinden köken alır ve olgularda yaygın kemik iliği tutulumu görülür. Daha sonra ikincil organ tutulumu olur. Klinik olarak asemptomatik hastalık-agresif hastalık arası ortaya çıkabilir. Tanı klinik, histomorfolojik, immünolojik ve radyolojik özelliklerine bakılarak konulabilir (18).

Plazma hücre hastalıkları şu şekilde sınıflandırılabilir: soğuk aglütinin hastalığı, önemi belirlenemeyen IgM monoklonal gamopatisi (IgM-MGUS), önemi belirlenemeyen IgM olmayan monoklonal gamopati (non IgM MGUS), renal öneme sahip monoklonal gamopati (MGRS), immünglobulin ilişkili (AL) amiloidozis, monoklonal immünglobulin depo hastalığı, ağır zincir hastalıkları (Mü, Gama, Alfa), plazmasitoma, plazma hücreli myelom ve paraneoplastik sendromlarla ilişkili (POEMS, TEMPI, AESOP sendromları) plazma hücre neoplazmları.

Soğuk aglütinin hastalığı (SAH), altta yatan herhangi bir enfeksiyon veya lenfoma olmaksızın, monoklonal soğuk aglütininlerin (eritrositleri optimum 0-4°C sıcaklıkta aglütine eden otoantikörler) eşlik ettiği bir otoimmün hemolitik anemi türüdür. Altta yatan bir klonal B hücresi çoğalması vardır; ancak B hücreli lenfoma kriterlerini karşılamamaktadır. Eritrosit aglütinasyonuna bağlı soğukun neden olduğu semptomlar (akrosiyanoz, Raynaud fenomeni, livedo retikularis gibi) başlıca belirtileridir. Vakaların neredeyse hepsinde az miktarda da olsa serum monoklonal IgM paraproteini (çoğunlukla kappa) tespit edilir (19).

Soğuk ülkelerde görülme sıklığı 4 kat daha fazla olmakla birlikte genel olarak 1-1.8/milyon civarındadır. Kadınlarda daha sık görülür ve ortalama yaş 60'tır (20).

Önemi belirlenemeyen IgM monoklonal gamopatisi (MGUS), serum monoklonal (M) proteini miktarı <3g/dl, kemik iliğinde lenfoplazmasitik infiltrasyonu (klonal B hücreleri ve plazma hücreleri birlikte) <%10 ve anemi, hiperviskozite, lenfadenopati veya hepatosplenomegali yokluğu ile tanımlanır. Genellikle çok çeşitli klinik semptom ve nedenlerin araştırılmasında yapılan laboratuvar testlerinde tesadüfen saptanır. IgM MGUS, Waldenström makroglobulinemisine (lenfoplazmasitik lenfoma, LPL) ilerleme riski taşır, ancak nadiren de olsa hastalarda IgM plazma hücreli (multipl) myelom, kronik lenfositik lösemi veya diğer lenfomalar gelişebilir. IgM MGUS, tüm MGUS'ların %20'sini oluşturan bir subtiptir. Görülme sıklığı yaşla birlikte artar (18).

Önemi belirlenemeyen IgM olmayan monoklonal gamopati (non IgM MGUS), IgM dışı serum monoklonal (M) proteininin (esas olarak IgG veya IgA, nadiren yalnızca IgE, IgD ve hafif zincir) <3g/dl olması, klonal kemik iliği plazma hücrelerinin <%10 olması ve hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi ve kemik lezyonları (CRAB) gibi plazma hücresi proliferatif bozukluğuna atfedilebilecek uç organ hasarının olmaması ile tanımlanır. Genellikle çeşitli tıbbi durumların araştırılması sırasında yapılan laboratuvar testlerinde tesadüfen teşhis edilir. Plazma hücreli (multipl) myeloma, plazmasitoma veya immünoglobulin hafif zincir (AL) amiloidoza ilerleme riski taşır. Tüm MGUS'ların %80'ini oluşturur (21).

Renal öneme sahip monoklonal gamopati (MGRS), malignite veya tedaviye başlama kriterlerini karşılamayan ancak böbrek hasarına yol açan bir monoklonal immünoglobulin salgılayan bir plazma hücresi neoplazmıdır. Plazma hücreli neoplazide hafif zincir nefropatisine böbrek yetmezliğinin eşlik etmesi plazma hücreli myelomu tanımlayan bir olay olduğunun dikkate alınması önemlidir. MGRS çeşitli klinik şekillerde ortaya çıkabilir. Tüm vakalarda böbrek tutulumu vardır ve proteinüri, hematüri, hipertansiyon ve hipokomplementemi görülebilir. Mikroskopik hematüri ve hipertansiyon sıklıkla vardır (21).

Plazmasitoma, klonal plazma hücrelerinin soliter bir neoplazisidir. Kemikğin soliter plazmasitomu ve ekstramedüller plazmasitom olarak 2 alt tipe sahiptir. Kemikğin soliter plazmasitomu esas olarak aktif hematopoezi olan kemiklerde ortaya çıkar. En sık omurga tutulur, bunu pelvis, kaburgalar, kafatası ve uzun kemikler takip eder (22). Ekstramedüller plazmasitom yaygın olarak üst solunum yollarını ve nadiren de olsa lenf düğümlerini tutar.

Neoplastik plazma hücreleri tabakalar halinde büyür. Bu hücreler iliğin ve trabeküllerin yerini alarak kemikte kırılmaya sebep olur. Plazmasitom kitleleri bazıları normal görünen plazma hücrelerinden, diğerleri farklı nükleollere sahip genişlemiş, atipik plazma hücrelerinden ve birkaçı da büyük çekirdekli, veziküler kromatinli ve belirgin nükleoluslu plazmablastlardan oluşur. Dutcher cisimleri görülebilir (21).

### **2.3. Tanım**

#### **Plazma Hücreli Myelom (PHM) / Multiple Myelom (MM)**

PHM, plazma hücrelerinin kemik iliği kaynaklı multifokal neoplastik proliferasyonudur. MM ise plazma hücreli myelomun varlığında buna eşlik eden bir serum ve/veya idrar monoklonal immünoglobülin yüksekliği veya hastalıkla ilgili organ hasarı kanıtı ya da organ hasarı yokluğunda, 2 yıl içinde end-organ hasarı gelişme riskinin yüksek olduğunu gösteren laboratuvar veya görüntüleme bulguları ile tanımlanır (21).

Alt tipleri sessiz/aseptomatik (smoldering) myelom, non-sekretuar myelom ve plazma hücreli lösemidir.

Tanıda tipik olarak jeneralize veya multifokal kemik iliği tutulumu mevcuttur. Litik kemik lezyonları ve plazma hücrelerinden (PH) oluşan fokal tümör kitleleri en sık aktif hematopoez bölgelerinde görülür.

Kliniği oldukça değişkendir. Tüm hastalar, öncesinde sessiz/aseptomatik myelom evresi bulunan MGUS olarak adlandırılan aseptomatik premalign bir aşamadan gelişir (23).

## **2.4. Epidemiyoloji**

PHM, 2021 yılında Amerika'daki en yaygın 14. kanserdir ve tüm yeni kanser vakalarının yaklaşık %1,8'ini oluşturur, 2019'da yaşa göre standartlaştırılmış insidans oranı 1.92 / 100.000 kişidir. 2021 yılında ABD'de 34.900 vaka myelom tanısı almıştır ve myeloma bağlı 12.400 ölüm saptanmıştır. Myelom gelişme riski, myelomlu birinci derece akrabası olan bireylerde yaklaşık 2-4 kat daha yüksektir. 30 yaşın altındaki yetişkinlerde nadir görülmekle birlikte, insidansı yaşla birlikte giderek artmaktadır. Ortanca tanı yaşı 69'tur ve erkeklerde daha sık görülür (21)

## **2.5. Etiyoloji**

Myeloma genetik durumların veya çevresel faktörlerin sebep olduğu düşünülse de asıl nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır (24). Çevresel etkenler; iyonize radyasyon maruziyeti, tarım işinde çalışma, metal işleyen fabrikalarda çalışma, pestisit-benzen-aflotoksin-saç boyları gibi kimyasallara yoğun maruz kalma, bazı ilaçlar (fenitoin, propoksifen, fenobarbital, diazepam, propranolol, ibuprofen, diyet ilaçları, stimulan ve laksatifler) olarak sayılabilir. Ayrıca düşük sosyo-ekonomik seviye de insidansı artırmaktadır. Alkol ve sigara ile ilişkisi bulunamamıştır (25). MGUS ve myelomlu hastaların birinci derece akrabalarında, plazma hücreli neoplazi görülme riski daha yüksektir. Afrika kökenli insanlarda MGUS ve myelom insidansında artış tespit

edilmiştir. Orta yaşlarda obezitenin de MGUS'un myeloma ilerleme riskini artırdığı bildirilmiştir, ancak daha yüksek MGUS riski ile ilişkili değildir (26). Myelom görülme olasılığı; kronik osteomyelit, tüberkülozis, romatoid artrit, Gaucher hastalığı gibi immün sistemi kronik olarak irrite eden hastalıklarda daha yüksektir (27). HHV-8 ile HIV enfeksiyonu olanlarda ise insidansı artmaktadır (24).

## **2.6. Patogenez**

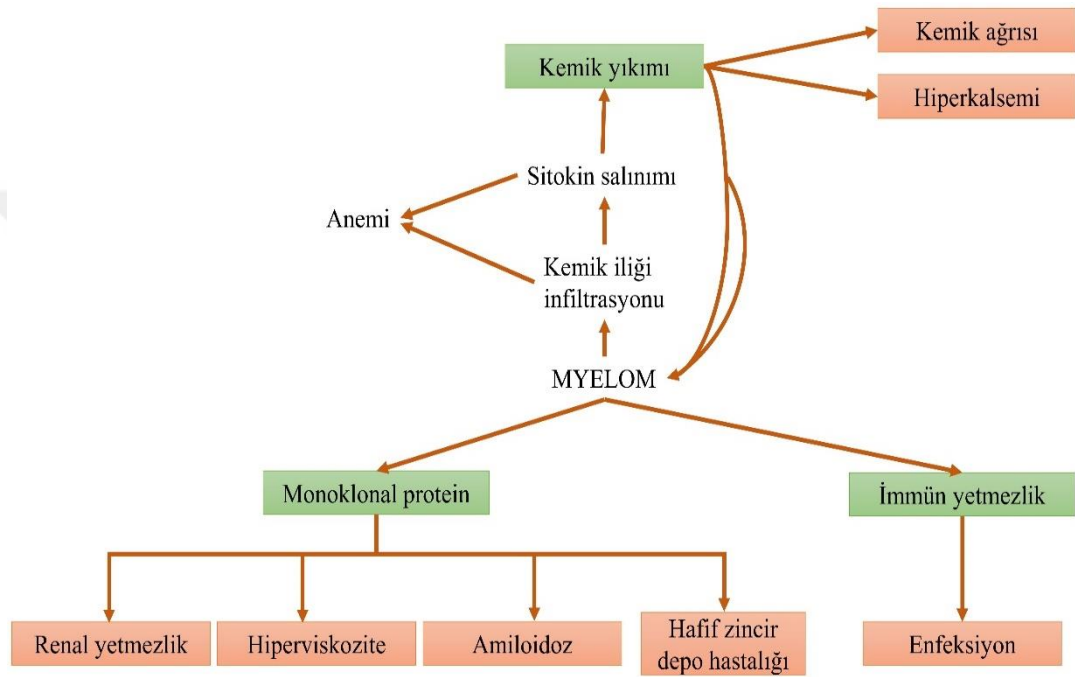
Myelomun patogenezini, kemik iliğinde giderek normal hücrelerin yerini alan plazma hücrelerinin sayısının artmasıyla karakterize edilir. Kemik iliğinin stromal hücreleri ve non-hematopoietik multipotent hücreler, hücre göçünü, homing'i ve anjiyogenezi düzenleyerek myelomun gelişimini ve ilerlemesini sağlar. Sonuç olarak klonal plazma hücrelerinin bağışıklıktan kaçması ve tümör mikroçevresi myelomun patogenezinde rol oynar (21)

## **2.7. Genetik Faktörler**

Hastalığın seyrinde erken dönemde ortaya çıkan iki temel başlatıcı genetik olay vardır: birincisi hiperdiploidi gibi anormal sayılı kromozomların çoklu trizomileri ve ikincisi ise 14q32.33'teki IGH lokusunu içeren, CCND1, CCND2, CCND3, NSD2 (MMSET/WHSC1), MAF, MAFA ve MAFB gibi anahtar onkogenlerin aşırı ekspresyonuna yol açan tekrarlayan kromozomal translokasyonlardır. Bunlar birincil genetik olaylar olarak kabul edilir, neredeyse tüm tümör hücrelerinde bulunur ve MGUS aşamasında tespit edilir (28). IGH translokasyonları ve hiperdiploidi, myelomun patogenezinde siklin D genlerinden birinin (CCND1, CCND2 veya CCND3) ilişkili up-regülasyonu ile birleştirilmiş erken olaylar gibi görünmektedir (20). Klonal heterojenite erken dönemde ortaya çıkar ve MGUS ve SMM'de mevcuttur. RAS/MAPK ve NF-κB yolu gibi hücrelerel sinyal yollarını etkileyen "sürücü genlerdeki" tekrarlayan mutasyonlar myelomun karakteristiğidir (29).

## **2.8. Klinik Bulgular**

Myelom hastalarında plazma hücrelerinin kemik iliği ve organ infiltrasyonu, kan veya idrarda monoklonal protein üretimi, malign plazma hücrelerinden salgılanan sitokinlerin sebep olduğu immün yetmezliğe bağlı semptomlar görülür (Şekil 3). Bu bulgu ve semptomlar; anemi, kemik tutulumu ve buna bağlı kemik ağrısı, hiperkalsemi, böbrek yetersizliği, nörolojik semptomlar, hiperviskozite, enfeksiyonlara yatkınlık, amiloidoz ve koagülasyon bozuklukları olarak sıralanabilir (30).



**Şekil-3.** Myelomda klinik bulgular (29)

(Williams Hematology 8.ed Türkçeleştirilerek düzenlenmiştir.)

## 2.9. Görüntüleme

Vakaların %77'sinde çeşitli görüntüleme yöntemleriyle saptanan, çoğunlukla litik lezyonlar olmak üzere osteoporoz, patolojik kırık, vertebral kompresyon kırıkları şeklinde de olabilen kemik lezyonları olur. Bu lezyonlar en sık omurga, kaburga, kafatası, omuz, uzun kemikler ve pelviste görülür (Şekil-4) (31).



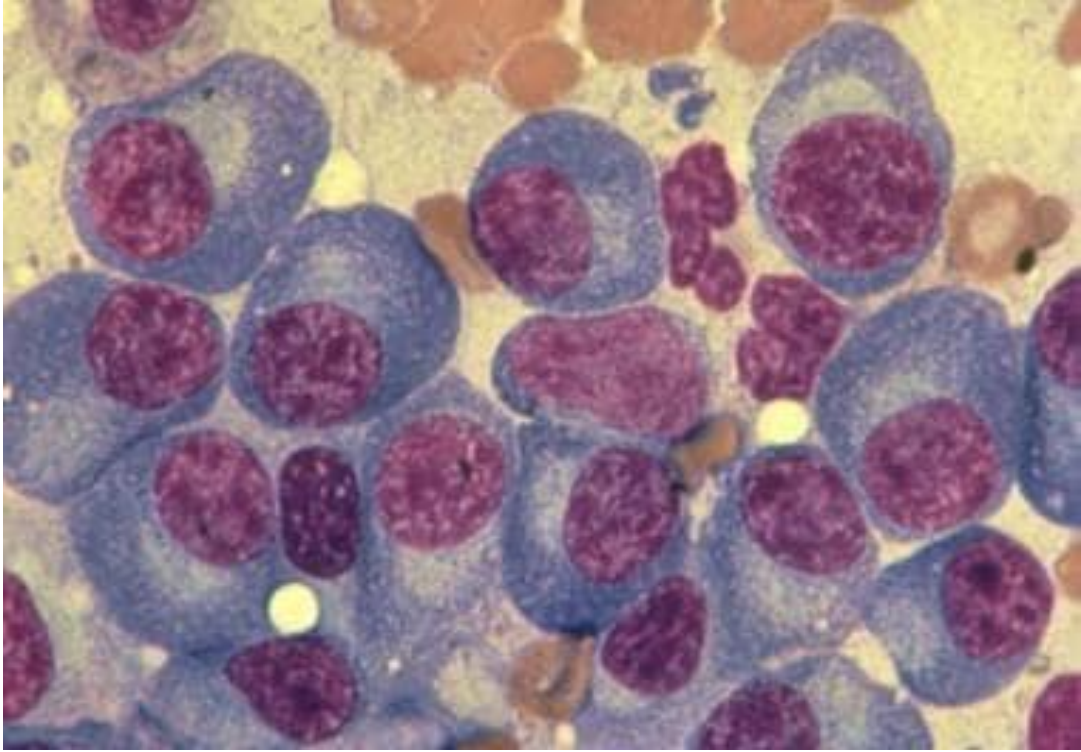
Şekil-4. Myelomda litik kemik lezyonları

## 2.10. Histomorfoloji

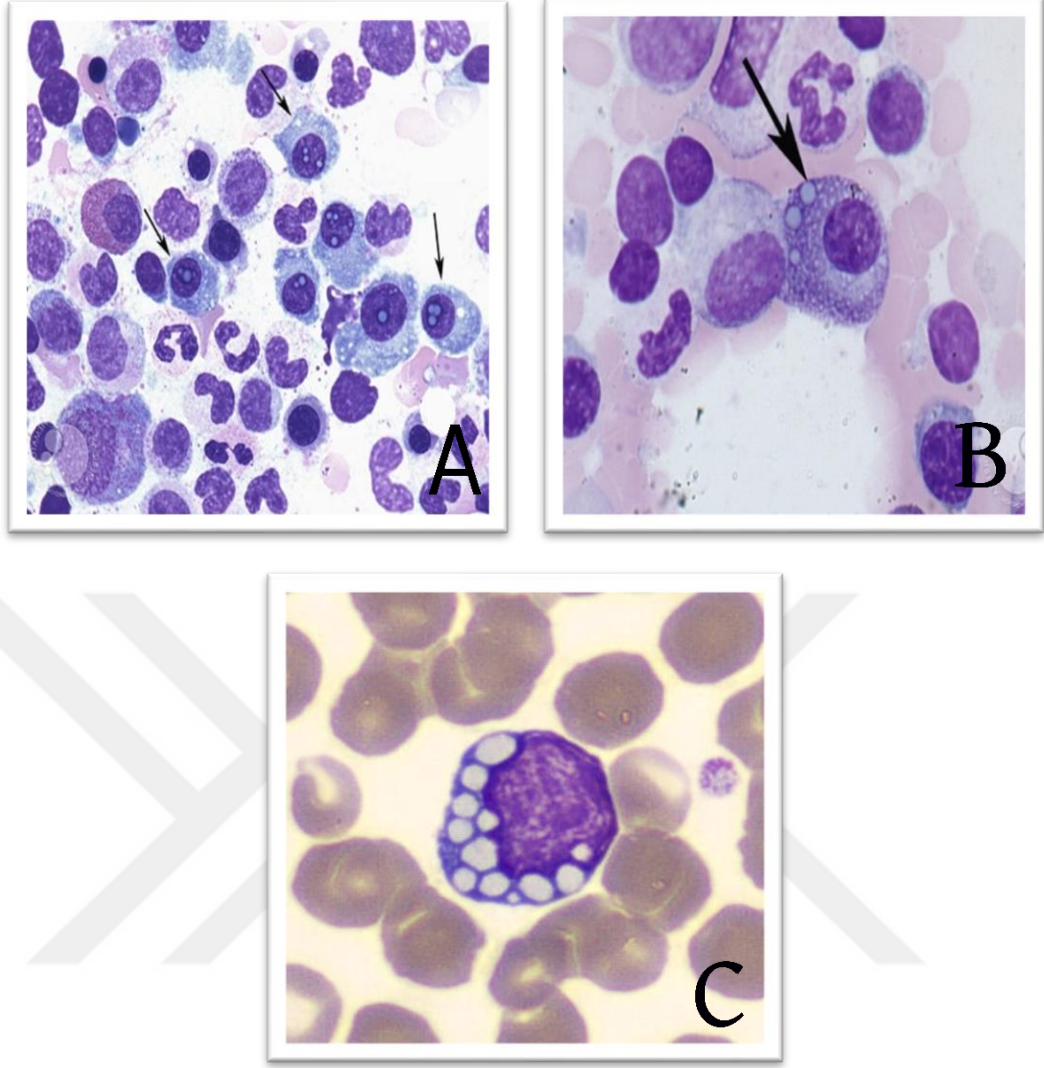
Myelom hücreleri çeşitli morfolojilerde olabilir; bunlar matür, immatür, pleomorfik ve plazmablastik tiplerdir. Matür myelom hücreleri genellikle normal plazma hücrelerinden ayırt edilemez; her ikisinde de nükleol içermeyen yuvarlak eksantrik araba tekeri görünümlü nükleus, bol miktarda bazofilik sitoplazma ve perinükleer hof bulunur (Şekil-5). İmmatür myelom hücreleri, daha fazla dağınık kromatin içeren düzensiz bir nükleusa, daha yüksek bir nükleus/sitoplazma oranına ve genellikle belirgin nükleollere sahiptir. Pleomorfik myelom hücreleri artmış pleomorfizme ve nükleolü belirgin multilobüle bir çekirdeğe sahiptir. Plazmablastik myelom hücreleri ise iri-pleomorfik bir nükleusa sahiptir ve mitotik figürler artmıştır, bu haliyle yaygın büyük B hücreli lenfomaya benzemektedir. Bu hücreler artmış

hücresel atipi sergiler ve bunların varlığı kötü prognoza işaret eder. Pleomorfik ve plazmablastik tipler için, plazma hücre kökenini belirlemek için immünohistokimyasal boyama ile doğrulama gereklidir (32).

Dutcher cisimleri ve Russel cisimleri gibi karakteristik yapılar myelom hücrelerinde sıklıkla bulunabilir. Dutcher cisimcikleri, çekirdekte yerleşmiştir ve çoğunlukla neoplastik hücrelere spesifiktir. Russel cisimcikleri ise sitoplazmada bulunur ve Dutcher cisimlerinin aksine, bazen reaktif plazma hücrelerinde de bulunabilir; bu yüzden varlıkları neoplastisite için kesin değildir. İmmünglobulin birikintilerinden oluşan üzüm benzeri sitoplazmik inklüzyonlara sahip olan hücreye de Mott hücresi denir (Şekil-6). Çeşitli çalışmalarda atipik plazma hücrelerinin morfolojik yapıları ile prognoz arasında ilişki olduğu saptanmıştır (32).

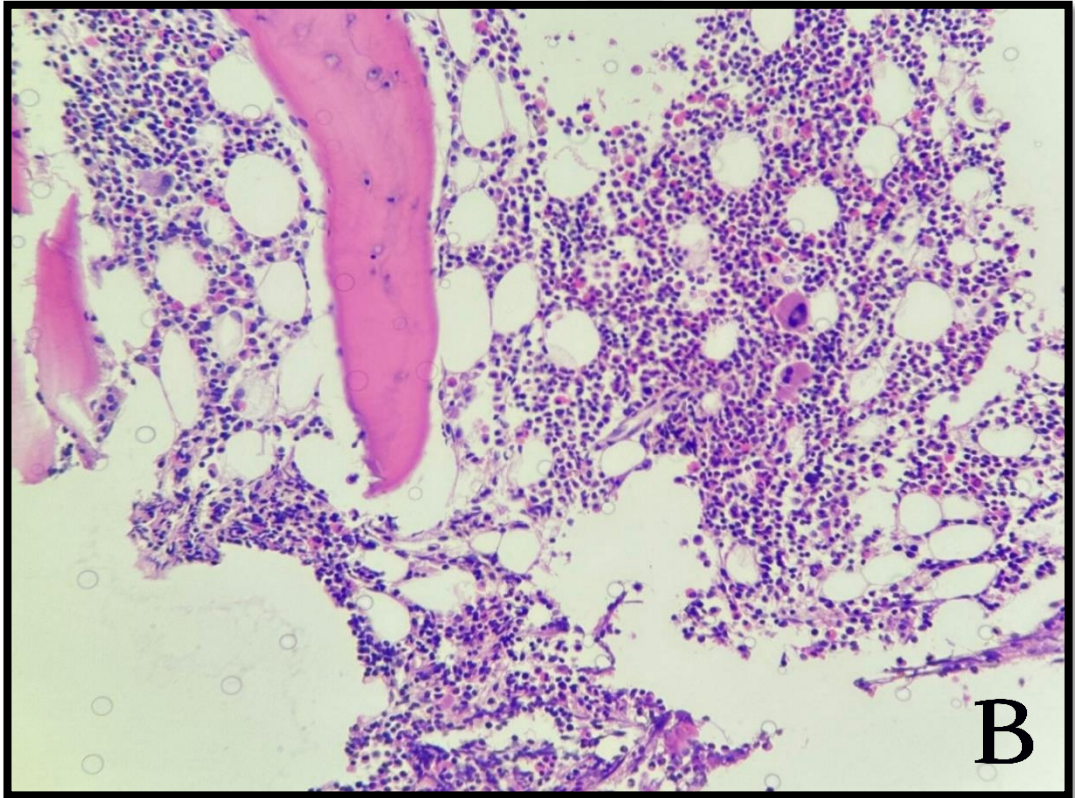
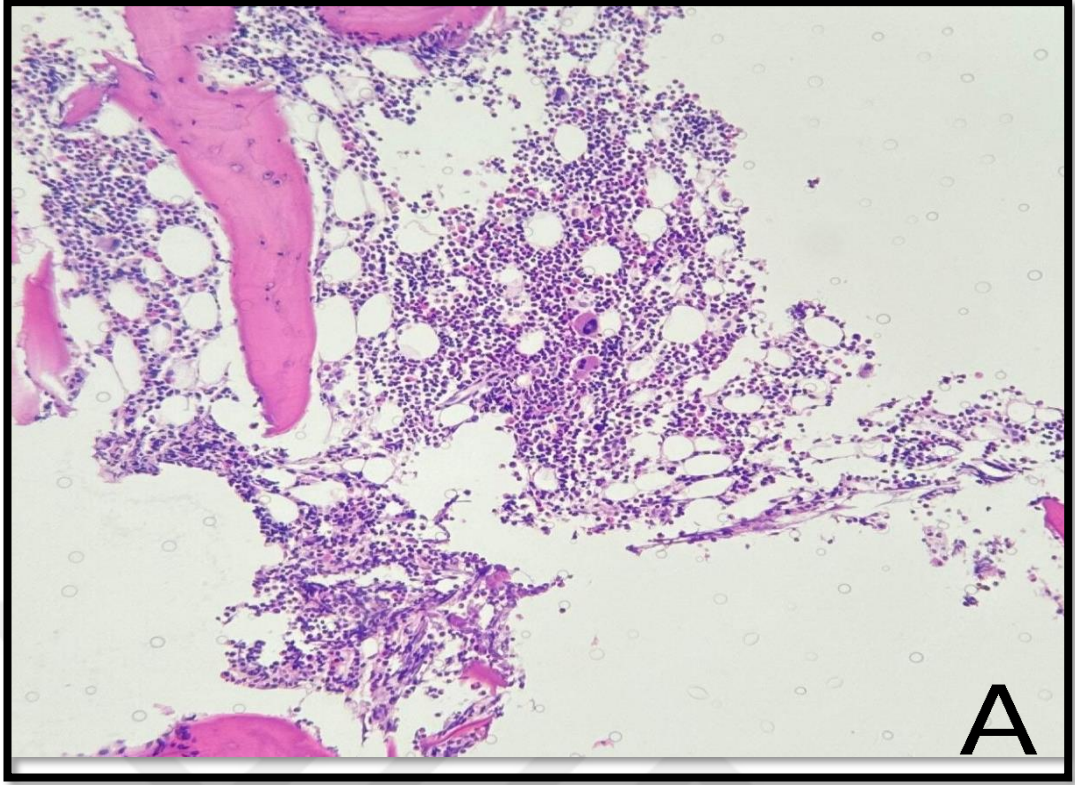


Şekil-5. Olgun plazma hücreleri (x1000, Giemsa)

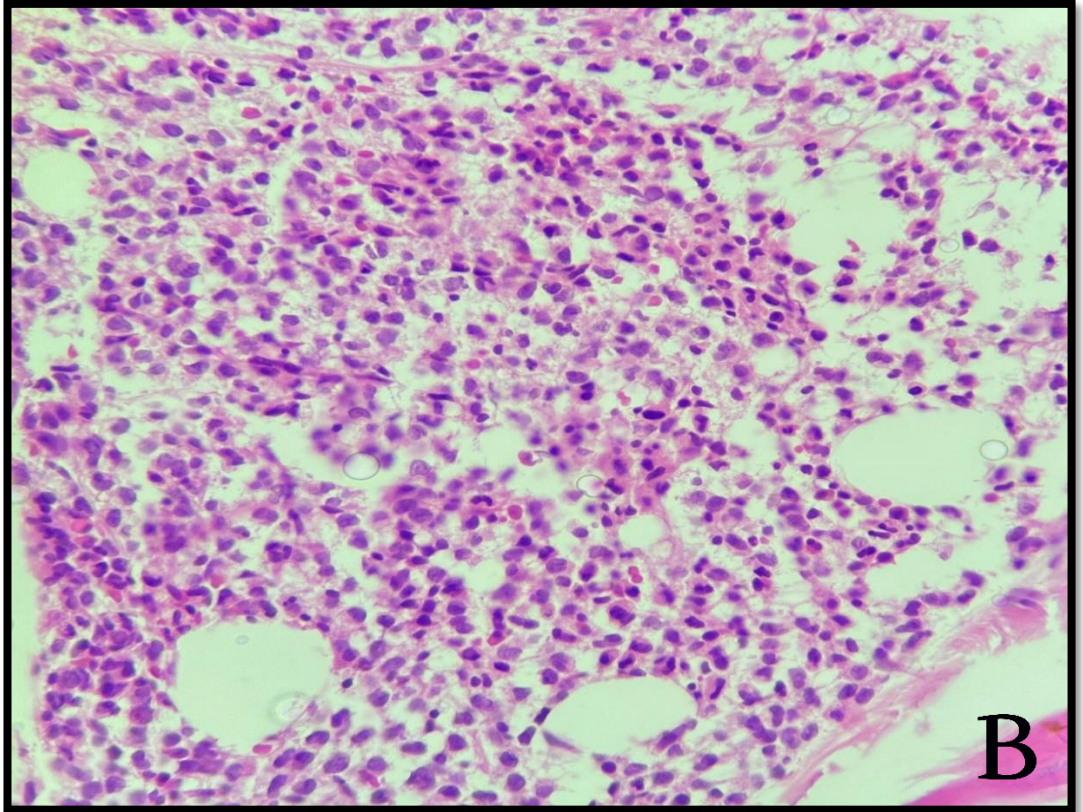
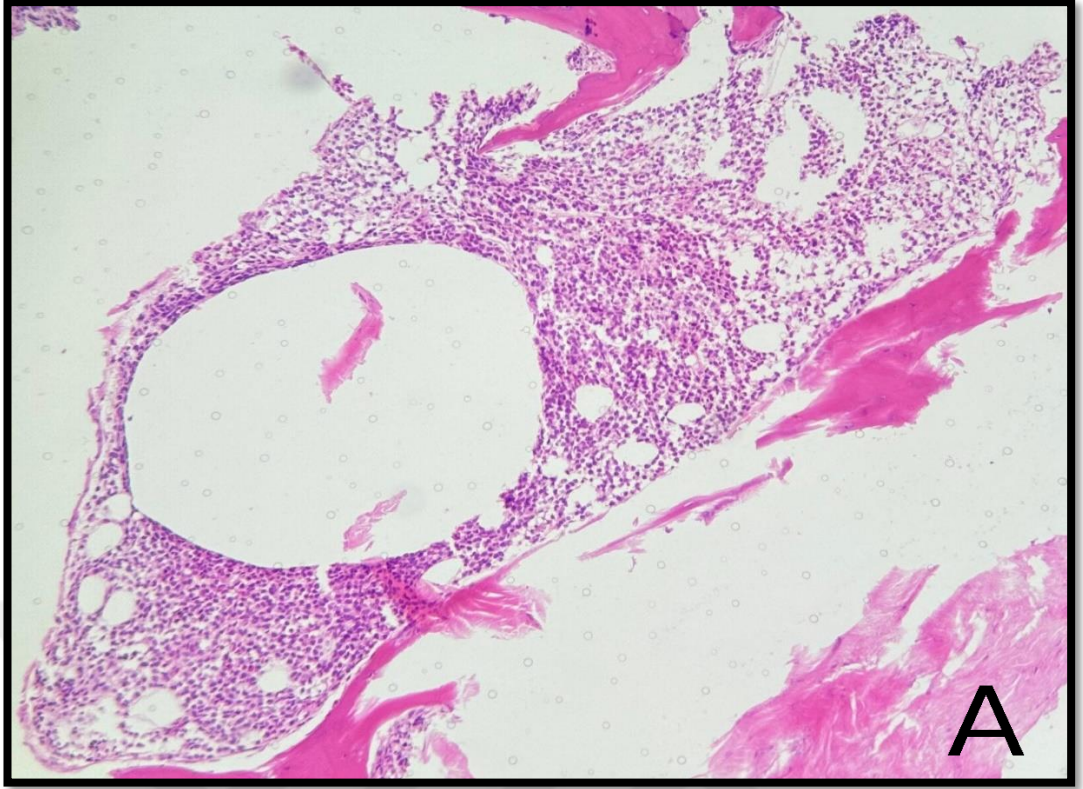


**Şekil-6.** A: Dutcher, B: Russel ve C: Mott hücreleri (33-35)

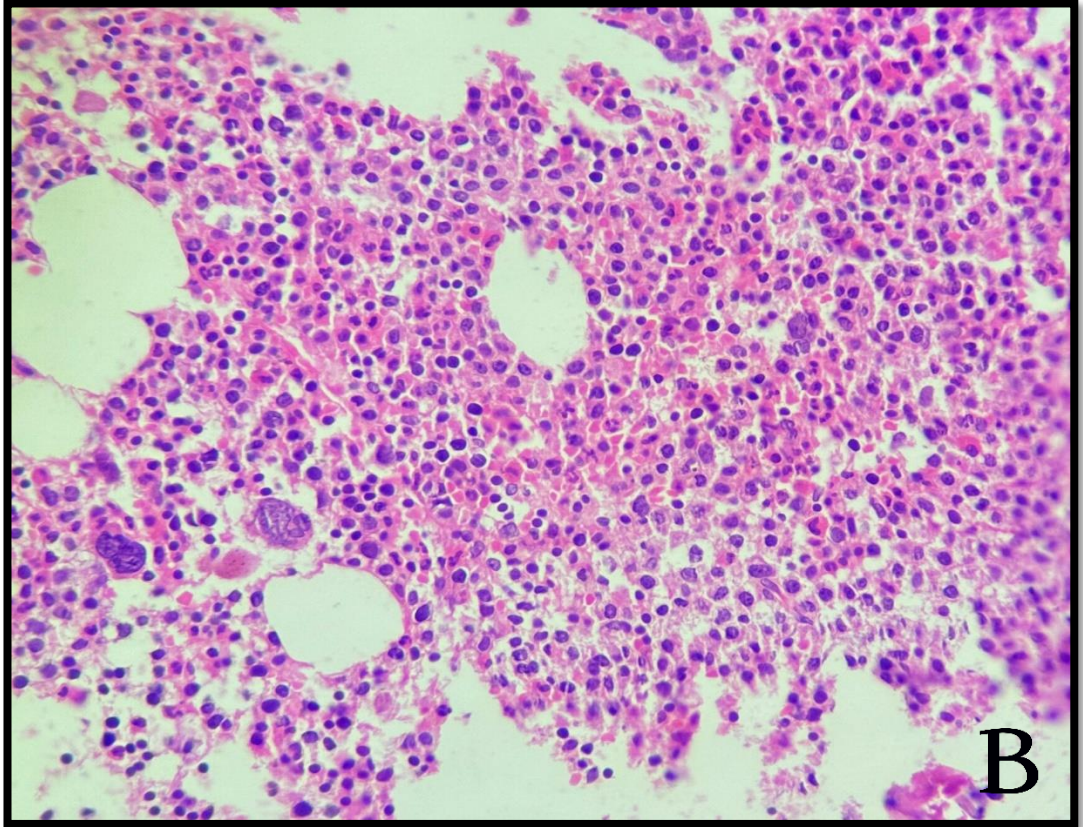
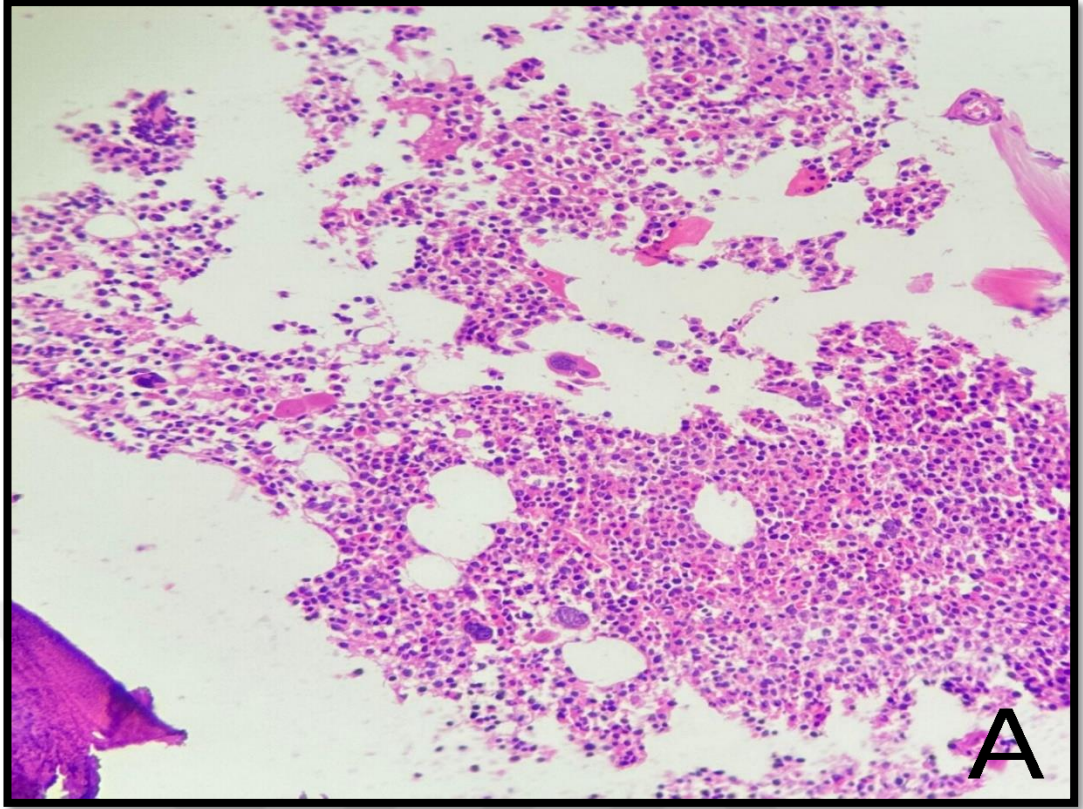
Myelom hücreleri biyopsilerde 3 farklı paternde saptanabilir: nodüler, interstisyel ve diffüz patern (Şekil-7, Şekil-8, Şekil-9) (31). Nodüler paternde myelom hücreleri normal hematopoetik hücrelerin ve yağ hücrelerinin yerini alır ve nodüler bir lezyon oluşturur. Bu lezyonların dağılımı homojen değildir ve neoplastik paternde bir artışa işaret eder. İnterstisyel paternde myelom hücreleri küçük bir küme oluşturur ve normal hematopoetik hücreler arasındaki boşluklara tek tek sızar. Diffüz paternde ise myelom hücreleri kemik iliğini yaygın olarak infiltre eder ve geniş alanların yerini alır. Nodüler ve interstisyel paternde hematopoez genellikle korunurken diffüz paternde hematopoez bozulmuş olarak görülür (36).



Şekil-7. Nodüler patern (A: x100 ve B: x200 HE)



Şekil-8. İnterstisyel patern (A: x100 ve B: x400 HE)



Şekil-9. Diffüz patern (A: x200 ve B: x400 HE)

Kemik iliği aspirasyonlarında plazma hücrelerinin sayısı biyopsiye göre önemli ölçüde farklılık gösterebilir. Genellikle kemik iliğindeki myelom hücrelerinin fokal dağılımına veya yetersiz kemik iliği aspirasyonuna bağlı olarak hastaların yaklaşık %5’inde aspirasyon yaymalarında plazma hücrelerinin oranı %10’un altında çıkmaktadır (37).

## 2.11. İmmünohistokimya

Normal plazma hücrelerinin immünofenotipi şu şekildedir: CD38 (+), CD138 (+), CD19 (+), CD45 (+), CD27 (+), CD81 (+), CD20 (-), CD56 (-), CD117 (-), CD28 (-), CD200 (-) (38). Myelom tanısını koyabilmek ve tiplendirebilmek için atipik plazma hücrelerinin klonalitesinin immünohistokimyasal olarak tespit edilmesi gereklidir. Plazma hücrelerinin belirlenmesi ve miktarının tespitinde CD138 ve CD38, monoklonal proliferasyonun doğrulanmasında kappa ve lambda hafif zincirleri kullanılabilir (21).

**CD138:** Heparan sülfat proteoglikan ailesinin bir üyesi olan CD138 (Syndecan-1), hücre dışı bir matriks reseptörü olarak görev yapar ve hücre-hücre yapışması, hücre-matriks yapışması dahil olmak üzere birçok hücresel fonksiyonda rol oynar (39). Normal ve neoplastik plazma hücrelerinin tanımlanmasında ve miktarının belirlenmesinde güvenilir olduğu ve dolayısıyla hematolojik malign neoplazmların değerlendirilmesi ve sınıflandırılmasında faydalı olduğu çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır (40-42). Plazma hücreleri için en spesifik belirteç olarak kabul edilir (Şekil-10, Şekil-11, Şekil-12) (40).

**CD117:** C-kit gen ekspresyonunun ürünü olan tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran büyüme faktörü reseptörüdür. Meme epiteli, germ epitel hücreleri, melanositler, olgunlaşmamış myeloid hücreler ve mast hücreleri dahil olmak üzere çeşitli normal insan hücrelerinde bulunur. CD117 için boyama çeşitli tümör tiplerinde meydana gelir, ancak güçlü boyama esas olarak mast hücre hastalığında ve gastrointestinal stromal tümörlerde mevcuttur (43). CD117 normal plazma

hücrelerinde eksprese edilmezken neoplastik plazma hücrelerinde eksprese olabilmektedir (Şekil-13) (44).

**CD56:** Normal bağışıklık sisteminin nöral dokuları ve doğal öldürücü (NK) hücreleri tarafından eksprese edilen nöral hücre adezyon molekülünün (NCAM) bir izoformudur (45). Özellikle malign plazma hücrelerinde CD56 ekspresyon oranının yaklaşık %70-80 olduğu bildirilmektedir. Ekspresyonu malign plazma hücrelerini benign olanlardan ayırır; neredeyse her zaman neoplastik plazma hücrelerinde bulunur. CD56 ekspresyonu olmayan myelom daha agresif hastalık ve ekstramedüller yayılımı ilişkili olabilir (Şekil-14) (46).

**CD20:** Hücre zarında kalsiyum iyon kanalı görevi gören ve B lenfosit aktivasyonunda ve plazma hücrelerine farklılaşmasında rol oynayan bir transmembran fosfoproteindir. Bu B hücresi antijeninin plazma hücreleri için önemi hala bilinmemektedir. Tipik olarak B hücrelerinin olgunlaşma sürecinde görülür ve plazma hücrelerinde yoktur. Klonal plazma hücrelerinin bir alt kümesinde CD20 ekspresyonu görülür.(47).

**CD19:** CD19, B hücresi kimliğinin ana düzenleyicisi olan PAX5 tarafından kodlanan transkripsiyon faktörü BSAP'nin kontrolü altında eksprese edilen, geni tarafından kodlanan immünoglobulin süper ailesinin 95 kDa'lık bir transmembran glikoproteindir. Tüm B hücrelerinde ve çoğu normal plazma hücresinde bulunur. Klonal plazma hücreleri ya soluk boyanır ya da boyanmaz (48).

**Siklin D1:** CCND1 geni tarafından ifade edilen Siklin D1, transkripsiyon faktörü E2F-1'i düzenleyerek G1 fazından S fazına ilerlemeyi destekleyen ve tümör oluşumuna ve gelişimine katılan G1 siklin ailesine aittir (49). Yapılan çalışmalar sonucunda CCND1 aşırı ekspresyonunun böbrek kanseri, mesane kanseri, oral skuamöz hücreli karsinom, meme kanseri ve melanomda prognostik değere sahip olduğuna dair kanıtlar elde edildi (50-52). Ancak CCND1 aşırı ekspresyonu ile myelom hastalarının prognozu arasındaki ilişki tartışmalı olmaya devam etmektedir. Çalışmaların bazılarında CCND1 ekspresyonunun kötü prognoza sahip olduğu öne sürülürken (53, 54), bazılarında ise siklin D1'in aşırı ekspresyonunun daha iyi prognozla bağlantılı olduğu bulunmuştur (55, 56) (Şekil-15).

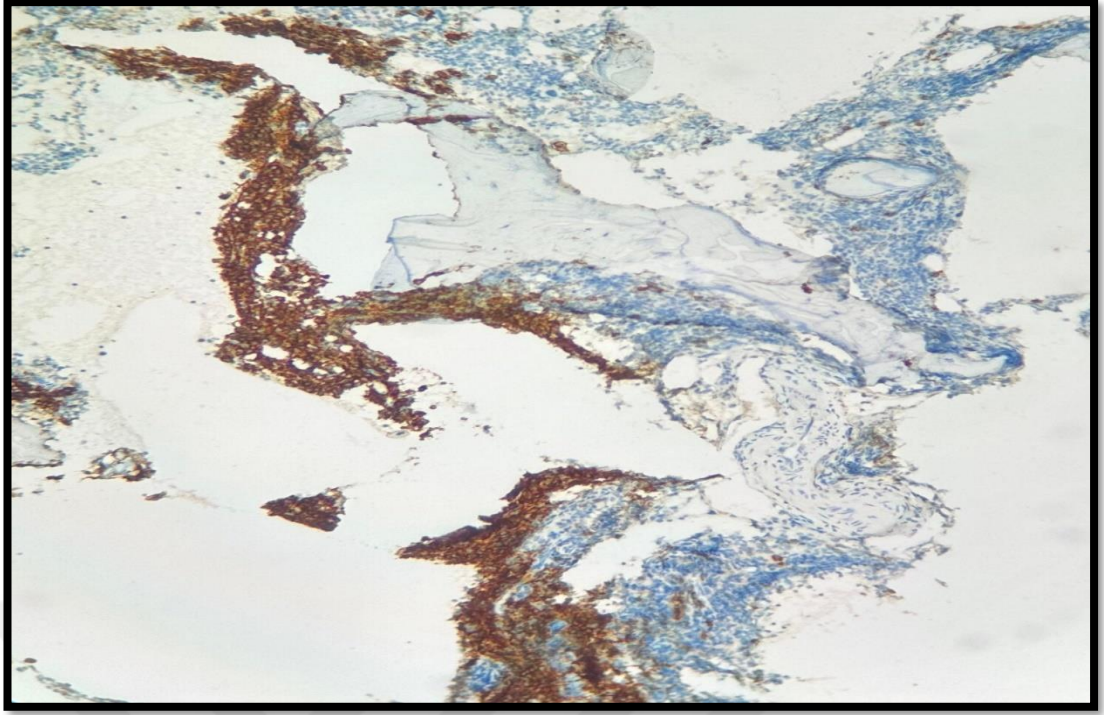
PH immünofenotipleme için uluslararası konsensüs grubu tarafından önerilen antikor paneli, sıklık sırasına göre sitoplazmik immüoglobulin hafif zinciri, CD38, CD45, CD56, CD19, CD20, immüoglobulin ağır zinciri ve CD138'den oluşur (57). Neoplastik plazma hücreleri tipik olarak CD38 ve CD138 eksprese eder. Normal plazma hücrelerinin tersine CD45 negatiftir ya da düşük seviyelerde izlenir, CD19 ise %95 olguda negatiftir (58). Normal plazma hücrelerinde eksprese edilmeyen antijenlerin aberan ekspresyonu %95 vakada izlenir; bunlar CD56, CD200, CD28, CD117, CD20, CD52, CD10, myeloid, monositik ve kök hücre ilişkili antijenlerdir (32) (Şekil-16).

## **2.12. Histokimya**

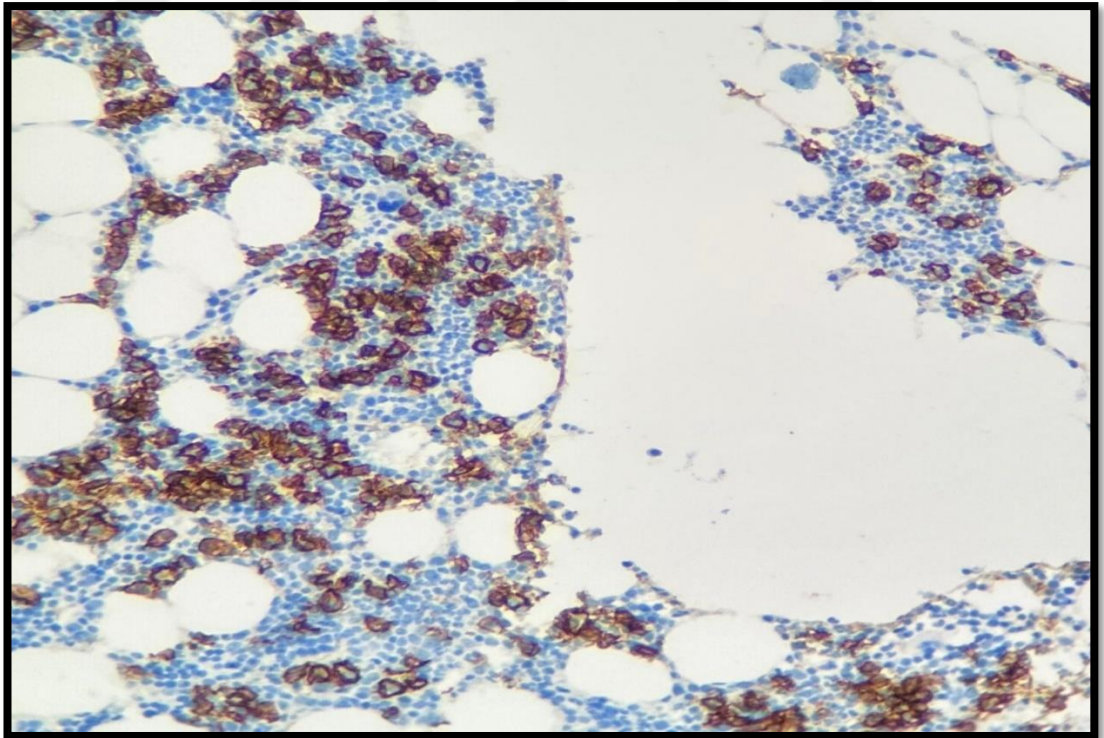
Kemik iliği fibrozisi, kemik iliği stromal ortamında retikülin veya kollajenin birikmesidir. Retikülin, kemik iliği mikroçevresinin normal bir bileşenidir ve çok çeşitli malign ve malign olmayan hastalıklarda artabilir. Kemik iliği fibrozisi ile myelom da dahil olmak üzere plazma hücre diskrazileri arasındaki ilişkiyi belgeleyen çeşitli vaka raporları ve küçük seri çalışmalar mevcuttur ve BMF sıklığı %8-%57'dir (59).

## **2.13. Akım Sitometrik Fenotipleme**

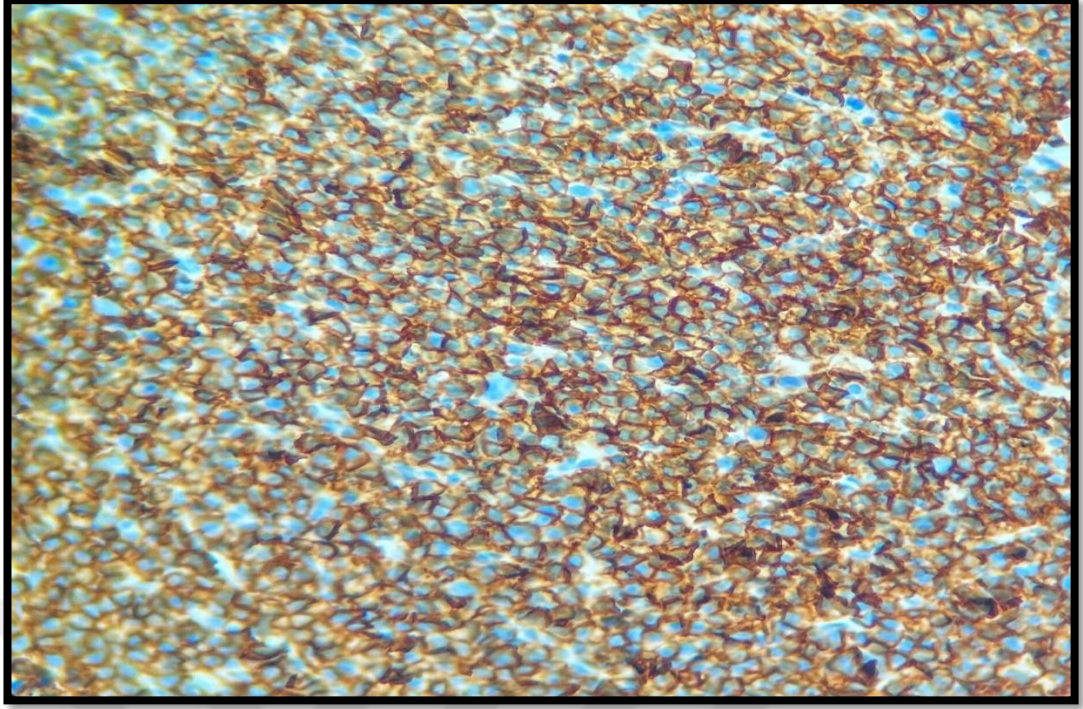
Myelom hücreleri, CD19'un negatif ekspresyonu (vakaların >%95'i), CD45'in zayıf veya negatif ekspresyonu (vakaların %70-75'i) ve sitoplazmik kappa veya lambda hafif zincir kısıtlaması ile orta ila güçlü CD56 ekspresyonu (%60-80) ile karakterize edilir. Bazı durumlarda CD27 ve / veya CD81 ifadesi kaybı da görülür. CD20, CD28, CD33 ve CD117'nin anormal ifadesi, vakaların yaklaşık üçte birinde de kaydedilebilir; nadiren CD10 ifadesi görülebilir (18).



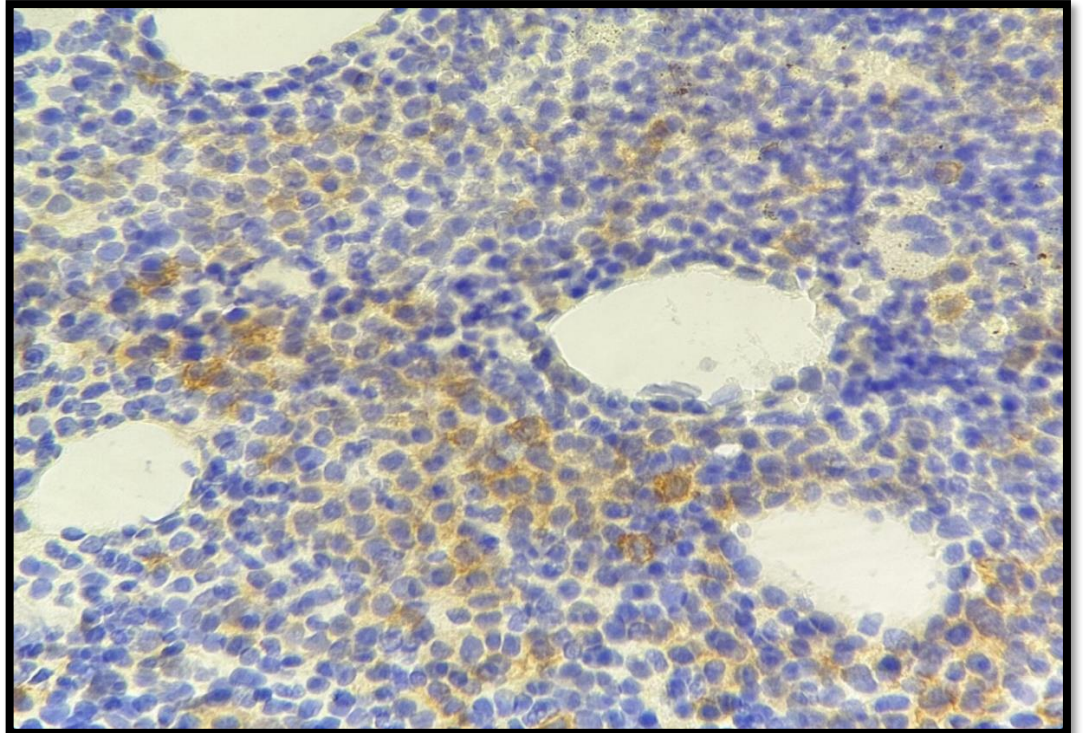
**Şekil-10.** CD138 İHK (+) ekspresyonu (nodüler x100 HE)



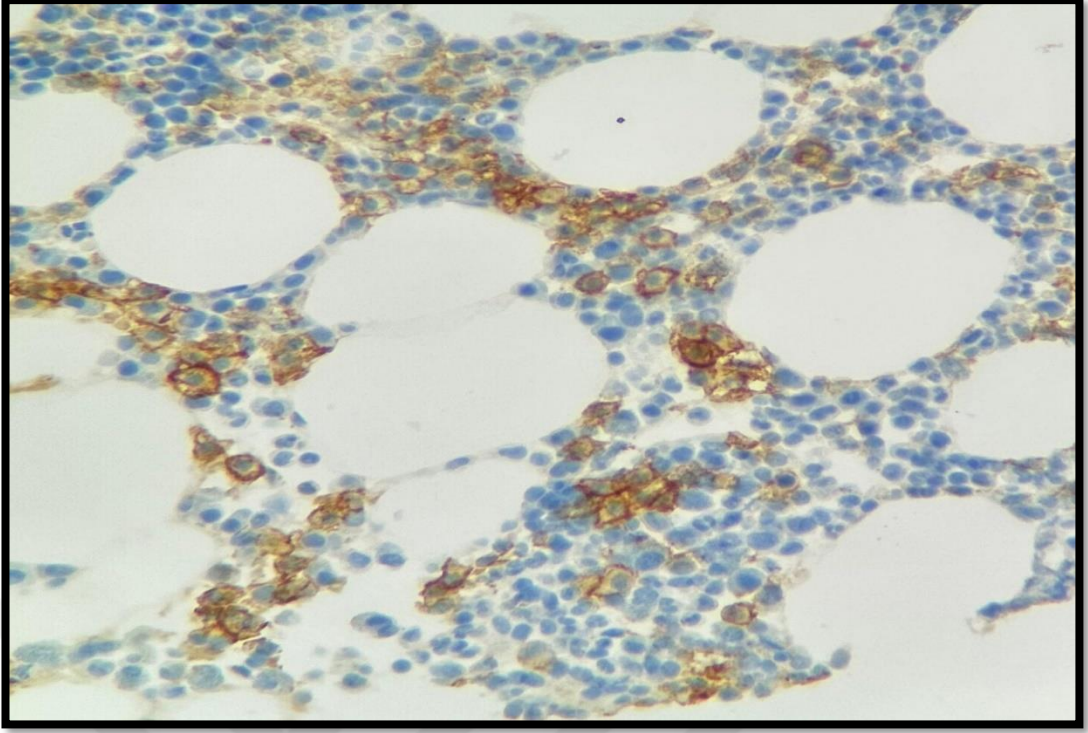
**Şekil-11.** CD138 İHK (+) ekspresyonları (interstisyel x200 HE)



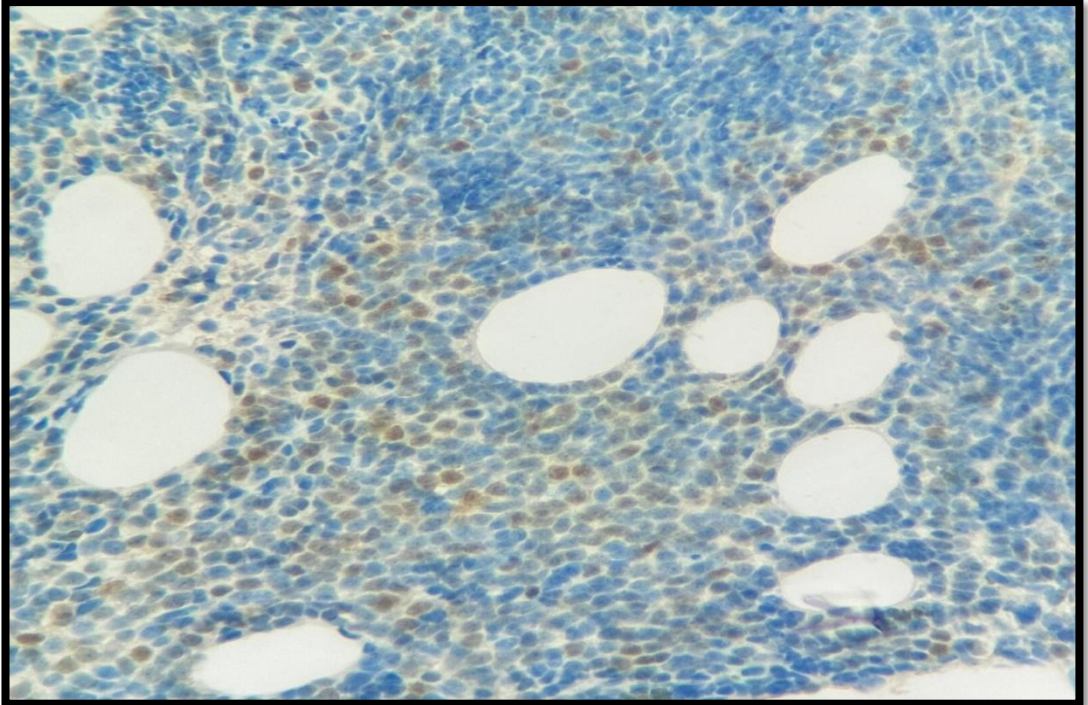
Şekil- 12 CD138 İHK (+) ekspresyonu (diffüz x400)



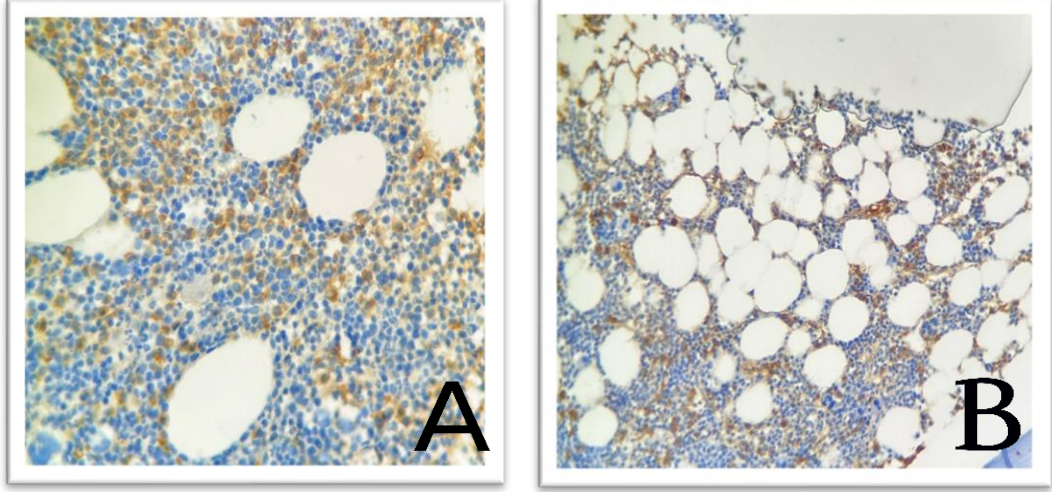
Şekil- 13. CD117 (+) ekspresyonu (x200)



Şekil-14. CD56 (+) ekspresyonu (x200)



Şekil- 15. Siklin D1 (+) ekspresyonu (x200)



**Şekil-16.** A: Kappa (+) x400 ve B: Lambda (+) x200 iki ayrı myelom vakası

#### 2.14. Tanı Kriterleri

Neredeyse hastaların hepsinde, myelom tanısı konulmadan önce asemptomatik aşama olan MGUS olduğu kabul edilir. Klinik olarak geniş yelpazeye sahip bir hastalık olan myelom, genellikle tedavi gerektirmeyen sessiz-sinsi myelom (SMM) ve tedavi gerektiren multiple myelom (aktif) olarak sınıflandırılır. Myelom tanı kriterleri 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu [International Myeloma Working Group (IMWG)] tarafından yeniden gözden geçirilmiştir. Bu revizyona göre CRAB bulgularına ek olarak ‘SLiM’ kriterleri olarak kısaltılan üç yeni belirteç daha tanı kriteri olarak kabul edilmiştir (20).

- Kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin %10’dan fazla olması veya biyopsi ile kanıtlanmış kemik veya ekstramedüller plazmasitom ve aşağıdaki Myelom Tanımlayıcı Olaylardan (CRAB, SLiM) biri veya birkaçı:
  - Altta yatan plazma hücresi proliferatif bozukluğuna atfedilebilecek son organ hasarının kanıtı,
    - (C) Hiperkalsemi: Serum kalsiyum değerinin normalin üst sınırından  $>0,25$  mmol/L ( $>1$  mg/ dL) daha yüksek olması veya  $>2,75$  mmol/L ( $>11$  mg/dL) olması

- (R) Böbrek yetmezliği: Kreatinin klirensi dakikada  $>40$  ml veya serum kreatinin  $>177 \mu\text{mol/L}$  ( $>2 \text{ mg/dL}$ )
- (A) Anemi: Hemoglobin değerinin normalin alt sınırından  $>2 \text{ gr/dL}$  olması veya Hgb  $<10 \text{ g/dL}$  olması
- (B) Kemik lezyonları: İskelet radyografisi, BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyon varlığı

➤ Aşağıdaki Myelom Tanımlayıcı Olaylardan biri veya birkaçı:

- (S) Kemik iliğinde klonal plazma hücresi yüzdesi  $\geq 60\%$  olması
- (Li) Etkilenen/etkilenmeyen serum serbest hafif zincir oranı  $\geq 100$  olması
- (M) MRG çalışmalarında 1'den fazla (her bir lezyon  $\geq 5 \text{ mm}$ ) fokal lezyon olması

## 2.15. Evreleme

MM için iki farklı evrelendirme sistemi kullanılmaktadır, Durie-Salmon Sistemi (DSS) ve Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS). DSS tümör yükünü göstermede etkindir ancak kemik lezyonlarının sınıflandırılması gibi bazı sınırlamaları olduğundan Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group/IMWG) tarafından tedavi öncesi beta 2 mikroglobulin, albümin ve LDH'nin kullanıldığı, Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System/ISS) öne çıkarılmıştır (Tablo 2, Tablo 3). Genetik, prognoz için önemlidir ve bu nedenle ISS ile birleştirilerek revize edilmiş ISS(R-ISS) evrelemede kullanılır. FISH bulgularına göre yapılan genetik risk sınıflaması, vakaları standart riskli, orta riskli ve yüksek riskli olmak üzere 3 gruba ayırır (60). Yüksek riskli myelomlarda en önemli genetik gösterge 17p/TP53 sekansının delesyonu ve MAF translokasyonlarıdır. Kötü prognostik olan diğer özellikler ise poliklonal serum immunglobulinlerinde azalma, yüksek LDH seviyesi, artmış CRP, kemik iliğinde yüksek oranda infiltrasyon olması, plazmablastik morfoloji ve serum IL6 reseptör düzeylerinin artmış olmasıdır (61).

**Tablo 2.** Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) ve güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)

| Evre               | ISS                                                                                                                                                                                  | R-ISS                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I<br>Düşük risk    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Serum <math>\beta</math>-2 mikroglobulin düzeyi <math>&lt;3,5</math> mg/l</li> <li>Serum albümin düzeyi <math>\geq 3.5</math> g/dl</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ISS Evre I'e ek olarak standart riske sahip kromozomal anomaliler</li> <li>Normal serum LDH düzeyi</li> </ul>                                                                     |
| II<br>Orta risk    | <ul style="list-style-type: none"> <li>ISS Evre I ve Evre III kriterlerinin karşılanmaması</li> </ul>                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>R-ISS Evre I ve Evre III kriterlerinin karşılanmaması</li> </ul>                                                                                                                  |
| III<br>Yüksek risk | <ul style="list-style-type: none"> <li>Serum <math>\beta</math>-2 mikroglobulin düzeyi <math>\geq 5,5</math> mg/l</li> </ul>                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>ISS Evre III'e ek olarak yüksek riske sahip kromozomal anomaliler (del 17 p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı)</li> <li>Yüksek serum LDH düzeyi</li> </ul> |

**Tablo 3.** Durie-Salmon evreleme sistemi

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evre I</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Düşük tümör kütlesi (plazma hücre sayısı <math>&lt;0.6 \times 10^{12}</math> hücre/m<sup>2</sup>) ve</li> <li>Aşağıdaki kriterlerin hepsi olmalı</li> <li>Hemoglobin <math>&gt;10</math> g/dl</li> <li>Serum kalsiyumu <math>&lt;12</math> mg/dl</li> <li>İskelet grafilerinde normal kemik yapısı veya sadece soliter plazmasitom</li> <li>Düşük M komponent üretim oranları (IgG değeri <math>&lt;5</math> g/dl, IgA değeri <math>&lt;3</math> g/dl)</li> <li>Elektroforezde idrar hafif zincir M komponenti <math>&lt;4</math> g/24 saat</li> </ul> |
| <b>Evre II</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Orta tümör kütlesi (plazma hücre sayısı <math>0.6-1.2 \times 10^{12}</math> hücre/m<sup>2</sup>)</li> <li>Evre I veya III'e dahil olmayanlar</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evre III</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Yüksek tümör kütlesi (plazma hücre sayısı &gt;1.2 x 10<sup>12</sup> hücre/m<sup>2</sup>)</li> <li>➤ Aşağıdaki kriterlerin herhangi biri olmalı</li> <li>• Hemoglobin &lt;8,5 g/dl</li> <li>• Serum kalsiyumu &gt;12 mg/dl</li> <li>• Yaygın litik kemik lezyonları</li> <li>• Yüksek M komponent üretim oranları (IgG değeri &gt;7 g/dl, IgA değeri &gt;5 g/dl)</li> <li>• Elektroforezde idrar hafif zincir M komponenti &gt;12 g/24 saat</li> <li>• Serum kreatinine göre alt sınıflama</li> </ul> <p>A: Serum kreatinin &lt;2 mg/dl,<br/>B: Serum kreatinin ≥ 2 mg/dl</p> |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 2.16. Tedavi

70 yaşından küçüklerde veya performans skoru yüksek olan 70 yaş üstü hastalarda yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu (OKHT) standart tedavidir. OKHT yapılan hastalarda tam remisyon oranları artmakta ve genel sağkalım süresi uzamaktadır. OKHT'ye uygun olmayan olgularda performans, ek hastalıklar ve tedavi komplikasyonları göz önüne alınarak uygun tedavi seçilmelidir. Bu hastalarda tedavi seçeneği önceden alkilleyici ajanlarla kemoterapi iken artık immunomodulator ilaçlar (IMiD; talidomid, lenalidomid gibi) ve proteozom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib gibi) kullanılmaktadır.

## 2.17. Prognoz

Myelomda prognostik faktörler tümör ve hasta faktörleri olarak iki gruba ayrılır. Tümör faktörleri kromozom anomalileri, gen ekspresyon profili ve tümör yükü ile ilgilidir. LDH, plazma hücresi proliferasyon hızı, ekstramedüller hastalık ve başlangıcın plazma hücreli lösemi olması tümör yükünün ek ölçüleridir. Hasta faktörleri ise yaş, performans durumu, ek hastalıkları ve tedaviye yanıtı içermektedir (Tablo 4) (62). Sağkalım süresi 6 ay ile 10 yıl arasında değişmektedir (ortalama 5.5 yıl). 70 yaşından büyükler, komorbiditesi olanlar ve performans statüsü zayıf olanların prognozu daha kötüdür (20). Prognozla ilişkili sitogenetik anomaliler Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Prognostik faktörler (3)

| Hastaya Özgü Faktörler                                                                                                                                                                  | Hastalığa Özgü Faktörler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Yaş</li> <li>Komorbiditeler (Kardiyak Hastalıklar, Diabetes Mellitus gibi)</li> <li>Düşük performans durumu</li> <li>Böbrek hastalığı</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ISS evresi-R-ISS evresi</li> <li>Kötü prognostik etkileri bilinen sitogenetik anomalilerin varlığı</li> <li>Yüksek LDH, Plazmablastik hücre morfolojisi</li> <li>Artmış plazma hücre proliferasyon hızı</li> <li>Tanıda böbrek fonksiyon bozukluğu</li> <li>Yüksek sayıda (&gt;400 hücre/ mikrolitre) dolaşan plazma hücre sayısı*</li> <li>İlik dışı hastalık (Ekstramedüller plazmasitom veya plazma hücreli lösemi)</li> <li>Yanıtsızlık durumu (Optimal tedaviyi takiben gelişen erken nüksler)</li> <li>Tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık ve kötü sitogenetik (veya eklenen kötü sitogenetik özellikler)</li> <li>İndüksiyon tedavisine yetersiz yanıt</li> </ul> |

**Tablo 5.** Prognozla ilişkili sitogenetik anomaliler (3)

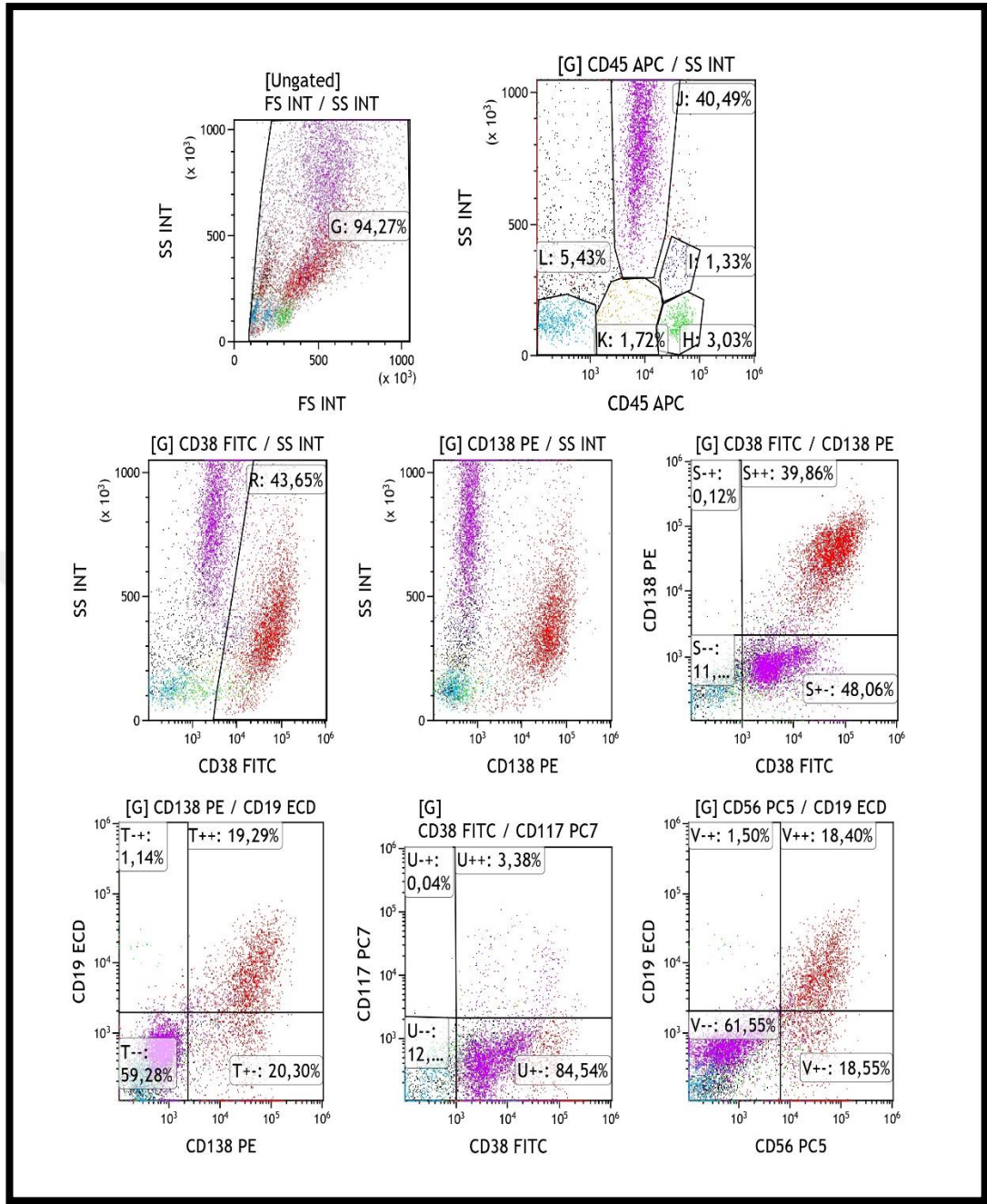
| Kötü Prognostik Sitogenetik Anomaliler                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Kötü Prognostik Etkisi Olmayan Sitogenetik Anomaliler (Standart risk veya nötral etki)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Kompleks karyotipik anomali</li> <li>t(4:14)*, t(14:16)*, t(14:20)*</li> <li>del 17p (heterozigot TP53 mutasyonuna neden olur)</li> <li>1q amplifikasyonu (+ kopya sayısı)*</li> <li>Yüksek Riskli Gen Ekspresyon Profili</li> <li>1p delesyonları</li> <li>Hipodiploidi</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Trizomiler (Tek sayılı kromozomların trizomileri) (1,13,21 hariç)</li> <li>t(6:14)</li> <li>t(11;14)**</li> <li>Hiperdiploidi (tek sayılı kromozomların trizomileri kötü sitogenetik özellikleri dengeleyebilir)</li> </ul> <p>Not: Daha önce del13q da kötü risk grubundaydı ancak çoğu myelom hastasında saptandığından dolayı risk gruplandırmasından çıkarılmıştır.</p> |

\*Bu genetik anomalilerin herhangi ikisinin birlikte varlığı Double Hit, üçünün birlikte varlığı Triple Hit Myelom olarak adlandırılmaktadır.

\*\*Plazma hücreli lösemi veya AL-amiloidoz ile ilişkili olabilir.

## 2.18. Akım sitometrisi ve Myelom

Kemik iliği aspirasyonunun akım sitometrisi ile immünojenotipik analizi hematopoetik malignitelerin değerdendirilmesi ve takibinde birçok merkez tarafından standart haline gelmiştir. Akım sitometri hızlı ve duyarlı bir yöntem olup myelom, KLL/SLL ve akut lösemide minimal rezidüel hastalık tanısında kullanılmaktadır (63). Akım sitometrisi, çözeltideki hücrelerin hızlı ve çok parametrelili analizini sağlayan bir teknolojidir. Hücre popülasyonları, floresan veya ışık saçılma özelliklerine göre analiz edilebilir ve/veya saflaştırılabilir. Oluşan sinyallerin kaynağı, hücrenin fiziksel durumu (büyüklük, granülarite gibi) olabileceği gibi; hücreye bağlanan farklı florokromlar da olabilir. Böylelikle hücrelerin immünojenotipi, DNA içeriği, enzim aktivitesi, hücre membran potansiyeli, vital durumu gibi çeşitli özellikleri hakkında veri toplanabilmektedir (64). Akım sitometrisi en yaygın olarak immünojenotipleme için kullanılır (5). Avrupa Myelom Ağı raporu, CD38 ve CD138'in ilk tercih olduğu ve CD19, CD45, CD56, CD20, CD117, CD28 ve CD27'yi içeren panelin tanı, ayırıcı tanı ve takip için kullanılması gerektiğini öne sürmektedir (65). CD38, CD138, CD56 ve CD19 (+) saptanan bir hastanın akım sitometri analizi Şekil 17'de gösterilmiştir.



Şekil- 17 CD38, CD138, CD56 ve CD19 (+) saptanan bir hastanın akım sitometri analizi

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Olgu seçimi

Bu çalışmada 01.01.2017-31.12.2023 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda histopatolojik incelemesi yapılmış ve ilk defa myelom tanısı almış olan vakalara ait patoloji raporları retrospektif olarak yeniden gözden geçirildi. Bu vakalardan nüks olan, myelom tedavi yanıt değerlendirilmesi için alınan, arşivimizde kayıtlı blokları olmayan (dış merkezlerde incelenmek üzere hasta/hasta yakınlarına teslim edilen fakat geri getirilmeyen) vakalar dışlanarak 115 adet kemik iliği biyopsi materyali çalışmaya dahil edildi. Hastaların hematoloji kliniğinde kayıtlı dosyalarından ve hastane bilgi sistemi üzerinden klinik, laboratuvar (kalsiyum, kreatinin, hemoglobin, albümin, beta-2 mikroglobulin, sedimantasyon, CRP) ve görüntüleme (PET veya BT incelemede litik lezyon varlığı) bulguları elde edildi. Beta-2 mikroglobulin ve albümin değerleri olan hastalarda ISS evrelemesi yapıldı. Hastane sisteminden elde edilen akım sitometri analizi bulguları kullanıldı.

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan ve ek histokimyasal veya immünohistokimyasal boya kullanılmadığından finansal kaynağa ihtiyaç duyulmadı.

#### 3.2. İmmünohistokimyasal Yöntem ve Değerlendirme

Işık mikroskobunda değerlendirilmiş olan kemik iliği biyopsi materyalleri, kemik iliği dekalinde 6-8 saat bekledikten sonra formalin fiksasyonunun ardından rutin işlemlerden geçilerek parafine gömülmüş, mikrotomda 2-3 mikron kalınlığında kesitler alınarak hematoxilen ve eozin ile boyanmıştır.

İmmünohistokimyasal çalışmalar olarak CD138, CD19, Siklin-D1, CD117, CD56, CD20, Kappa, Lambda, IgG, IgA, IgM, IgD paneli kullanılmıştır. Bu panelde kullanılan antikorların özellikleri Tablo.6'da gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda antijen retrieval tekniği kullanıldı ve avidin biyotin peroksidaz kompleks yöntemi uygulandı. Antikorlar Leica Bond Max marka otomatik immünohistokimya

cihazında çalışıldı. Her antikör için Bond Polymer Refine Detection (Leica marka, DS9800) kit kullanıldı ve “data sheet” inde yazılı boyama prosedürü aşağıdaki sıralamaya göre uygulandı.

1. Deparafinizasyon İşlemi - 30 dakika (60°C)
2. Dewax solüsyonu – 0 dakika (72°C)
3. Dewax solüsyonu – 0 dakika (72°C)
4. Dewax solüsyonu – 0 dakika
5. Alkol – 0 dakika
6. Alkol – 0 dakika
7. Alkol – 0 dakika
8. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika
9. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika
10. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 5 dakika
11. ER 2 Solüsyonu – 0 dakika
12. ER 2 Solüsyonu – 0 dakika
13. ER 2 Solüsyonu (Süre antikora göre değişkenlik gösterir)-100°C
14. ER 2 Solüsyonu – 12 dakika
15. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika (35°C)
16. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika (35°C)
17. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika (35°C)
18. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 3 dakika
19. Perokside Blok – 10 dakika
20. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika

21. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika
22. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika
23. Primer Antikor – 15 dakika
24. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika
25. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika
26. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika
27. Post Primary – 7 dakika
28. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 2 dakika
29. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 2 dakika
30. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 2 dakika
31. Polymer – 7 dakika
32. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika
33. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika
34. Distile Su – 0 dakika
35. Mixed DAP – 0 dakika
36. Mixed DAP – 7 dakika
37. Distile Su – 0 dakika
38. Distile Su – 0 dakika
39. Distile Su – 0 dakika
40. Hematoksilen – 5 dakika
41. Distile Su – 0 dakika
42. Yıkama Solüsyonu (Bond Wash) – 0 dakika
43. Distile Su – 0 dakika

**NOT:** 13. basamak antikora göre değişkenlik gösterir.

**Tablo 6.** İmmünohistokimya belirteçleri uygulama prosedürü

|                  | <b>KLON</b> | <b>DİLÜSYON ORANI</b> | <b>İNKÜBASYON ZAMANI</b> | <b>ANTİJEN</b> | <b>FİRMA</b> |
|------------------|-------------|-----------------------|--------------------------|----------------|--------------|
| <b>CD20</b>      | L26         | 1:200                 | 40 dakika                | ER2            | Leica        |
| <b>CD19</b>      | BT51E       | 1:100                 | 15 dakika                | ER2            | Leica        |
| <b>SİKLİN-D1</b> | P2D11F11    | 1:30                  | 40 dakika                | ER2            | Leica        |
| <b>KAPPA</b>     | L1C1        | 1:900                 | 30 dakika                | ER1            | Thermo       |
| <b>LAMBDA</b>    | SHL53       | 1:200                 | 10 dakika                | ER1            | Leica        |
| <b>CD138</b>     | M15         | 1:20                  | 40 dakika                | ER2            | Thermo       |
| <b>IgA</b>       | Poliklonal  | 1:1000                | 30 dakika                | ER1            | Thermo       |
| <b>IgG</b>       | Poliklonal  | 1:500                 | 20 dakika                | -              | Thermo       |
| <b>IgM</b>       | Poliklonal  | 1:1000                | 20 dakika                | ER1            | Thermo       |
| <b>IgD</b>       | Poliklonal  | 1:1000                | 30 dakika                | ER1            | Thermo       |
| <b>CD117</b>     | EP10        | 1:200                 | 20 dakika                | ER2            | Leica        |
| <b>CD56</b>      | C564        | 1:100                 | 30 dakika                | ER1            | Leica        |

Kemik iliğini infiltre eden plazma hücre yüzdesi HE kesitleri ve CD138 immünohistokimyasal boyaması ile değerlendirildi. CD138 antikoru plazma hücrelerinin oranını saptamada, kappa ve lambda hafif zincir antikoları ise monoklonaliteyi göstermek için kullanıldı ve boyama sonuçları pozitif-negatif olarak değerlendirildi (3).

CD56 ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada neoplastik plazma hücrelerinin %50'sinden daha fazlasında ekspresyon görüldüğünde pozitif kabul edildi (66).

CD117 ve Siklin D1 ile yapılan immünohistokimyasal çalışmanın değerlendirilmesinde neoplastik plazma hücrelerinde pozitiflik için %10 oranı kabul edilerek ekspresyonuna göre negatif- pozitif olarak değerlendirildi (67).

CD20 ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada B lenfositlerde ve varsa plazma hücrelerinde sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi (3).

IgG, IgM, IgA ve IgD ile yapılan immünohistokimyasal çalışmalar atipik plazma hücrelerinin sitoplazmik boyanmasına göre pozitif-negatif olarak değerlendirildi (3).

Kappa ve Lambda ile yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda ise klonaliteye dikkat edilerek pozitif hücreler oranlandı ve pozitiflik-negatiflik buna göre değerlendirildi (3).

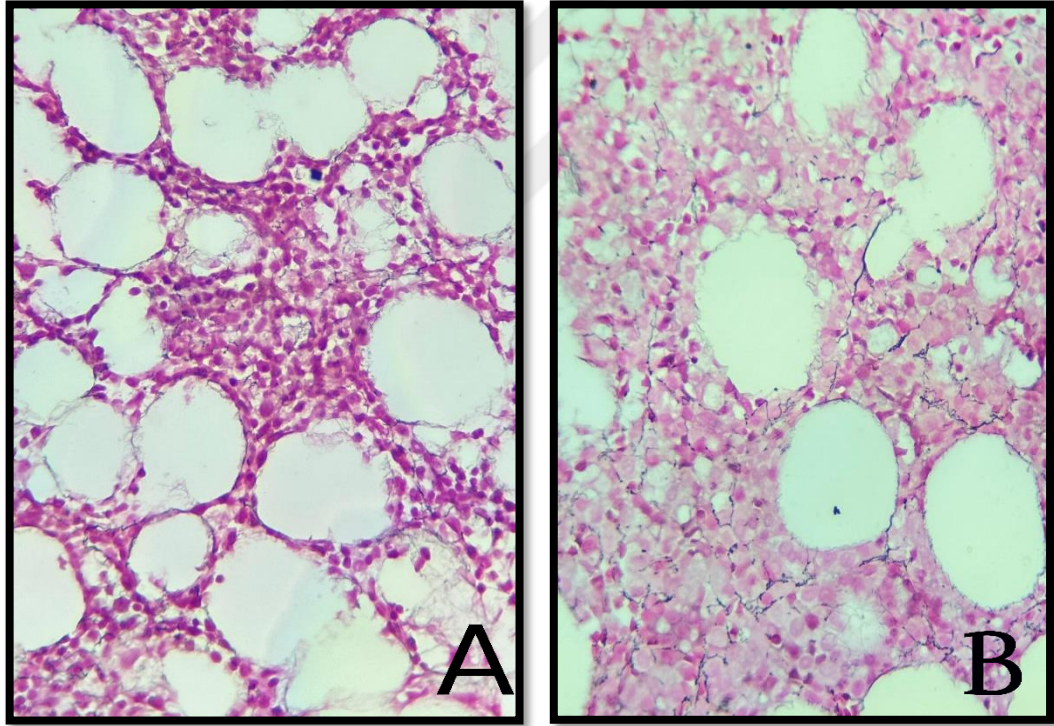
İmmünohistokimyasal boyalar eşliğinde olgular ışık mikroskobu altında tekrar değerlendirilerek verilerin toplanması işlemleri tamamlandı. İstatiksel değerlendirmede bu veriler ve bu verilerden elde edilen sonuçlar kullanıldı.

### **3.3. Histokimyasal Yöntem ve Değerlendirme**

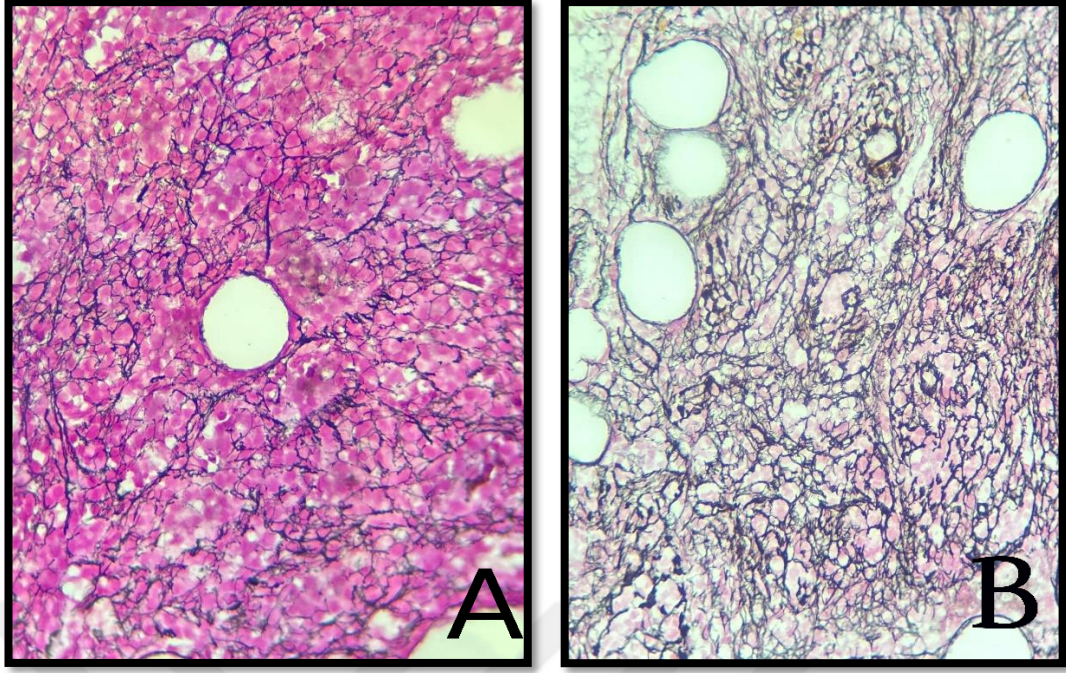
Retikülin histokimyasal boyası için Biognost marka kontrastlı retikülin kiti kullanılmıştır. Hematoksilen eozin boyalı preparatlar ve retikülin histokimyasal boyalı preparatlar Nikon Eclipse E600 model mikroskopla incelenmiştir. Kemik iliğindeki retiküler lif derecelendirilmesinde “European Consensus Report of Bone Marrow Fibrosis Grading” uygulandı buna göre kemik iliği fibrozisi 0-3 derece arasında değerlendirildi (Tablo 7) (Şekil-18, Şekil-19).

**Tablo 7.** Fibrozis derecelendirmesi

|                 |                                                                                                                          |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Derece 0</b> | Birbirleri ile birleşmesi-kesişmesi olmayan dağınık, lineer retikülin ağı                                                |
| <b>Derece 1</b> | Perivasküler alanlarda olmak üzere birçok kesişme noktası olan gevşek retikülin ağı                                      |
| <b>Derece 2</b> | Yaygın kesişmeler gösteren yaygın ve yoğun retikülin ağı, bazen fokal kollajen demetleri ve/veya osteoskleroz            |
| <b>Derece 3</b> | Kaba kollajen demetler oluşturan, geniş ve yaygın kesişmeler gösteren yoğun retikülin ağı, belirgin osteoskleroz varlığı |



**Şekil- 18** Retikülin boyamasında derece 0 ve derece 1 fibrozis



**Şekil- 19** Retikülin boyamasında derece 2 ve derece 3 fibrozis

#### **3.4. Akım Sitometrik Yöntem ve Değerlendirme**

Akım sitometri çalışması için etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) içeren tüplere alınan kemik iliği aspirasyon örnekleri 24 saat içerisinde işleme alındı. Tüm kemik iliği örneklerine CD19, CD38, CD117, CD56, CD138 antikorların uygulanması ve lysing prosedüründen sonra elde edilen örneklerin okuma sonuçları değerlendirildi. Okumalar Beckman Coulter (Miami, USA) firmasına ait Navios Ex model cihazında, yine aynı firmaya ait antikorlar kullanılarak gerçekleştirildi. Okuma gerçekleştirmeden önce cihazın kalibrasyon ve kompanzasyon işlemleri yapıldı. İlk olarak CD45-Side Scatter (SSC) grafiği üzerinde plazma hücreleri işaretlendi. Hücreler üzerinde %10 ve üzerindeki antikor ekspresyonu pozitif kabul edildi. Akım sitometride kullanılan antikorların özellikleri Tablo 8’de verilmiştir.

**Tablo 8.** Akım sitometride çalışılan antikor uygulama prosedürü

| <b>Antikor</b> | <b>Renk</b> | <b>Klon</b> | <b>İzotip</b> |
|----------------|-------------|-------------|---------------|
| <b>CD19</b>    | ECD         | J3-119      | Ig G1 mouse   |
| <b>CD38</b>    | FITC        | T16         | Ig G1 mouse   |
| <b>CD56</b>    | PC5         | N901        | Ig G1 mouse   |
| <b>CD138</b>   | PE          | B-A38       | Ig G1 mouse   |
| <b>CD117</b>   | PC-7        | 104D2D1     | Ig G1 mouse   |

### 3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler (aritmetik ortalama, ortanca, standart sapma, yüzde dağılımlar) ile değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri verilerek tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. İki bağımsız grubun ortalamasının karşılaştırılması Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı. İki veya daha fazla grubun ortalamasının karşılaştırılmasında parametrik veriler için tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA), parametrik olmayan veriler için Kruskal Wallis testi uygulandı. Sonucun anlamlı olması durumunda farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek amacıyla One Way ANOVA testi kullanılan durumlarda Tukey testi, Kruskal Wallis testi kullanılan durumlarda Donald testi uygulandı. Kategorik verilerin gruplar arası yüzde dağılımları Ki-Kare testi, Ki-Kare koşulları sağlanamadığı durumlarda ise Fisher's Exact testi ile değerlendirildi. Verilerin analizinde SPSS v.25 programı kullanıldı ve  $p < 0,05$  düzeyi anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Araştırmaya myelom tanısı almış 115 hastanın verileri dahil edilmiştir.

Hastaların cinsiyet dağılımları incelendiğinde 72'sinin (%63) erkek, 43'ünün (%37) kadın olduğu belirlendi.

Hastaların yaş aralığı 41-89 olup ortanca yaş 69, ortalama yaş ise  $68,2 \pm 10,8$  idi.

### 4.1. İmmünohistokimyasal Bulgular

Yapılan immünohistokimyasal çalışmalar Tablo.9'da gösterilmiştir. Çalışmalar sonucunda hastaların 65'i (%57) IgG (+), 30'u (%26) IgA (+), 11'i (%9) kappa hafif zincir, 7'si (%6) lambda hafif zincir, 2'si (%2) IgD olarak tespit edildi. Hastaların hiçbirinde IgM ağır zinciri tespit edilemedi. Hastaların 71'inde (%62) Kappa, 44'ünde (%38) Lambda (+) olarak saptandı. Ağır zincir ve hafif zincir birlikte değerlendirildiğinde ise 37 hasta (%32) IgG Kappa, 28 hasta (%25) IgG Lambda, 23 hasta (%20) IgA Kappa, 7 hasta (%6) IgA Lambda, 2 hasta (%2) ise IgD Lambda tespit edildi.

Yaş ile IgG, IgA, IgD ve hafif zincir arasında ilişki olup olmadığına dair yapılan istatistiksel analizde herhangi bir ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

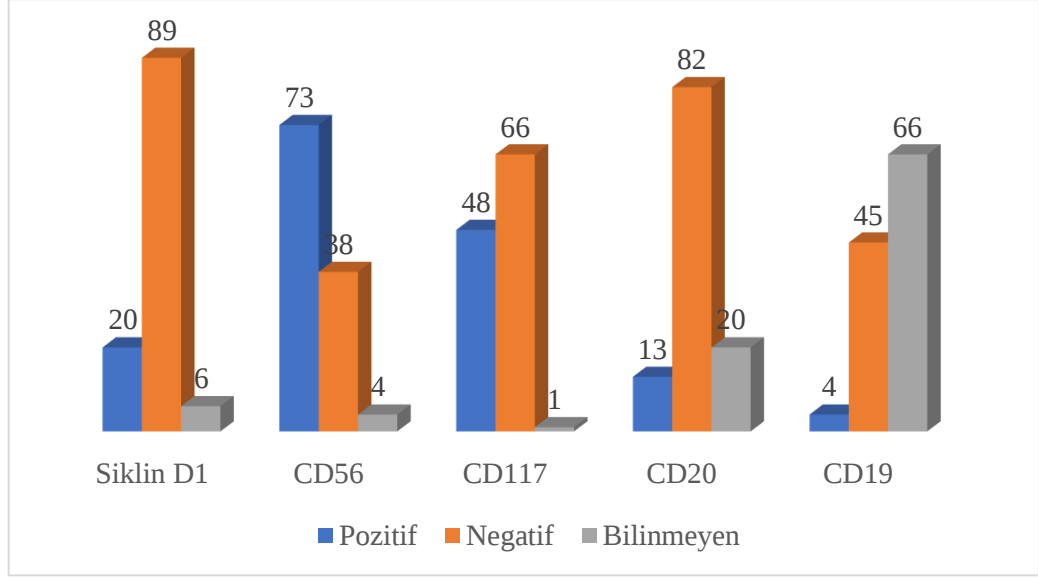
Hastaların tamamında CD138 (+) saptandı.

Hastaların 109'unda Siklin D1 çalışması yapılmış olup 20'sinde (%18) Siklin D1 (+), 89'unda (%82) Siklin D1 (-) belirlendi. 111 hastada çalışılan CD56 antikoruna hastaların 73'ünde (%66) pozitif, 38'inde (%34) negatif tespit edildi. 114 hastada çalışılan CD117 antikoruna ise hastaların 48'inde (%42) pozitif, 66'sında (%58) negatif tespit edildi.

Hastaların 13'ünde (%14) CD20 (+), 82'sinde (%86) CD20 (-) tespit edildi. Hastaların 49'unda CD19 boyanması kontrol edildi ve 4'ünde (%8) CD19 (+), 45'inde (%92) CD19 (-) saptandı (Şekil-20).

**Tablo 9.** Çalışılan immünohistokimyasal antikorlar

| <b>İHK</b>          | <b>Ekspresyon</b> | <b>Hasta Sayısı</b> | <b>Yüzde</b> |
|---------------------|-------------------|---------------------|--------------|
| <b>IgG</b>          | (-)               | 50                  | 43           |
|                     | (+)               | 65                  | 57           |
| <b>IgM</b>          | (-)               | 115                 | 100          |
|                     | (+)               | 0                   | 0            |
| <b>IgA</b>          | (-)               | 85                  | 74           |
|                     | (+)               | 30                  | 26           |
| <b>IgD</b>          | (-)               | 113                 | 98           |
|                     | (+)               | 2                   | 2            |
| <b>Hafif zincir</b> | (-)               | 97                  | 85           |
|                     | (+)               | 17                  | 15           |
| <b>Kappa</b>        | (-)               | 44                  | 38           |
|                     | (+)               | 71                  | 62           |
| <b>Lambda</b>       | (-)               | 70                  | 61           |
|                     | (+)               | 45                  | 39           |
| <b>Siklin D1</b>    | (-)               | 89                  | 82           |
|                     | (+)               | 20                  | 18           |
| <b>CD20</b>         | (-)               | 82                  | 86           |
|                     | (+)               | 13                  | 14           |
| <b>CD19</b>         | (-)               | 45                  | 92           |
|                     | (+)               | 4                   | 8            |
| <b>CD56</b>         | (-)               | 38                  | 34           |
|                     | (+)               | 73                  | 66           |
| <b>CD117</b>        | (-)               | 66                  | 58           |
|                     | (+)               | 48                  | 42           |
| <b>Retikülin</b>    | 0                 | 10                  | 9            |
|                     | 1                 | 59                  | 51           |
|                     | 2                 | 28                  | 24           |
|                     | 3                 | 18                  | 16           |



Şekil- 20 . CD20, CD19, CD56, CD117 ve Siklin D1 ekspresyon durumu

#### 4.2. Histokimyasal Bulgular

Hastaların retikülin analizinde 10’unda (%9) derece 0, 59’unda (%51) derece 1, 28’inde (%24) derece 2 ve 18’inde (%16) derece 3 kemik iliği fibrozisi görüldü. Retikülin ve diğer parametrelerin karşılaştırılmasında retikülin ile cinsiyet, Lambda, CD56 ve CD117 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla  $p=0,04$ ,  $p=0,006$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,03$ ) (Tablo 10). Retikülin derece 3 boyanan hastaların 6’sı (%33,3) erkek iken 12’si (%66,7) si kadındır. Kadın cinsiyette retikülin derece 3 boyanması daha fazla tespit edildi. Retikülin derece 3 boyanan hastaların %61,1’inde Lambda (-), %38,9’unda Lambda (+) tespit edilmiştir. Retikülin derece 0,1 ve 2 olan hastalarda CD56 (+) ekspresyonu daha fazla iken retikülin derece 3 olan hastalarda CD56 (-) ekspresyonu daha fazladır (%70,6). Retikülin derece 3 olan hastaların %38,9’u CD117 (+) iken %61,1’i CD117 (-)’tir. Retikülin derecesi arttıkça CD117, CD56 ve Lambda (-)’liği artmaktadır.

**Tablo 10.** Retikülin ve cinsiyet, lambda, CD56, CD117 karşılaştırılması

| Retikülin derecesi | Birim        | Cinsiyet |       |        | <i>p değeri</i> |
|--------------------|--------------|----------|-------|--------|-----------------|
|                    |              | E        | K     | Toplam |                 |
| 0                  | Hasta sayısı | 6        | 4     | 10     | 0,049           |
|                    | Yüzde        | 60.0%    | 40.0% | 100.0% |                 |
| 1                  | Hasta sayısı | 41       | 18    | 59     |                 |
|                    | Yüzde        | 69.5%    | 30.5% | 100.0% |                 |
| 2                  | Hasta sayısı | 19       | 9     | 28     |                 |
|                    | Yüzde        | 67.9%    | 32.1% | 100.0% |                 |
| 3                  | Hasta sayısı | 6        | 12    | 18     |                 |
|                    | Yüzde        | 33.3%    | 66.7% | 100.0% |                 |
| Retikülin derecesi | Birim        | Lambda   |       |        | <i>p değeri</i> |
|                    |              | (-)      | (+)   | Toplam |                 |
| 0                  | Hasta sayısı | 2        | 8     | 10     | 0,006           |
|                    | Yüzde        | 20.0%    | 80.0% | 100.0% |                 |
| 1                  | Hasta sayısı | 34       | 25    | 59     |                 |
|                    | Yüzde        | 57.6%    | 42.4% | 100.0% |                 |
| 2                  | Hasta sayısı | 23       | 5     | 28     |                 |
|                    | Yüzde        | 82.1%    | 17.9% | 100.0% |                 |
| 3                  | Hasta sayısı | 11       | 7     | 18     |                 |
|                    | Yüzde        | 61.1%    | 38.9% | 100.0% |                 |
| Retikülin derecesi | Birim        | CD 56    |       |        | <i>p değeri</i> |
|                    |              | (-)      | (+)   | Toplam |                 |
| 0                  | Hasta sayısı | 2        | 8     | 10     | 0,007           |
|                    | Yüzde        | 20.0%    | 80.0% | 100.0% |                 |
| 1                  | Hasta sayısı | 16       | 41    | 57     |                 |
|                    | Yüzde        | 28.1%    | 71.9% | 100.0% |                 |
| 2                  | Hasta sayısı | 8        | 19    | 27     |                 |
|                    | Yüzde        | 29.6%    | 70.4% | 100.0% |                 |
| 3                  | Hasta sayısı | 12       | 5     | 17     |                 |
|                    | Yüzde        | 70.6%    | 29.4% | 100.0% |                 |
| Retikülin derecesi | Birim        | CD 117   |       |        | <i>p değeri</i> |
|                    |              | (-)      | (+)   | Toplam |                 |
| 0                  | Hasta sayısı | 1        | 8     | 9      | 0,033           |
|                    | Yüzde        | 11.1%    | 88.9% | 100.0% |                 |
| 1                  | Hasta sayısı | 37       | 22    | 59     |                 |
|                    | Yüzde        | 62.7%    | 37.3% | 100.0% |                 |
| 2                  | Hasta sayısı | 17       | 11    | 28     |                 |
|                    | Yüzde        | 60.7%    | 39.3% | 100.0% |                 |
| 3                  | Hasta sayısı | 11       | 7     | 18     |                 |
|                    | Yüzde        | 61.1%    | 38.9% | 100.0% |                 |

İmmünglobulin hafif zincir ve ağır zincir kombinasyonları ile (IgG Kappa, IgG Lambda, IgA Kappa, IgA Lambda, IgM Kappa, IgM Lambda, IgD Kappa, IgD Lambda) ISS evresi, retikülin derecesi, kemik tutulumu varlığı ve diğer parametrelerle karşılaştırma yapıldığında IgG Lambda, IgA Kappa ve IgD Lambda ayrı ayrı birlikte pozitiflikleri ile retikülin derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla  $p=0,004$ ,  $p=0,003$ ,  $p=0,018$ ) (Tablo 11). IgG Lambda olan hastaların çoğu (%57,1) retikülin derece 1 fibrozis göstermekte olup az bir kısmı (%14,3) derece 3 olarak sınıflandırılmıştır. IgA Kappa hastaların da çoğu (%56) retikülin derece 1 fibrozis göstermekte olup az bir kısmı (%4) derece 3 olarak sınıflandırılmıştır. IgD Lambda olan 2 hastanın da biri derece 0, diğeri de derece 1 olarak belirlenmiş olup IgG Lambda, IgA Kappa ve IgD Lambda olan hastalarda retikülin derecesi çoğunlukla 1 olarak tespit edilmiştir.

**Tablo 11.** İmmünglobulin kombinasyonları ile retikülin ilişkisi

|               |       | Birim        | Retikülin derecesi |       |       |       | Total | p     |
|---------------|-------|--------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|               |       |              | 0                  | 1     | 2     | 3     |       |       |
| IgG<br>Kappa  | (-)   | Hasta sayısı | 9                  | 41    | 17    | 11    | 78    | 0.625 |
|               |       | Yüzde        | %11.5              | %52.5 | %21.7 | %14.1 | %100  |       |
|               | (+) ) | Hasta sayısı | 1                  | 18    | 11    | 7     | 37    |       |
|               |       | Yüzde        | %2.7               | %48.6 | %29.7 | %18.9 | %100  |       |
| IgG<br>Lambda | (-)   | Hasta sayısı | 3                  | 43    | 27    | 14    | 87    | 0.004 |
|               |       | Yüzde        | %3.4               | %49.4 | %31.0 | %16.1 | %100  |       |
|               | (+) ) | Hasta sayısı | 7                  | 16    | 1     | 4     | 28    |       |
|               |       | Yüzde        | %25.0              | %57.1 | %3.6  | %14.3 | %100  |       |
| IgA<br>Kappa  | (-)   | Hasta sayısı | 9                  | 46    | 20    | 17    | 92    | 0.003 |
|               |       | Yüzde        | %9.7               | %50.0 | %21.7 | %18.4 | %100  |       |
|               | (+) ) | Hasta sayısı | 1                  | 13    | 8     | 1     | 23    |       |
|               |       | Yüzde        | %4.0               | %56.0 | %36.0 | %4.0  | %100  |       |
| IgA<br>Lambda | (-)   | Hasta sayısı | 10                 | 55    | 26    | 17    | 108   | 0.144 |
|               |       | Yüzde        | %9.2               | %50.9 | %24.0 | %15.7 | %100  |       |
|               | (+) ) | Hasta sayısı | 0                  | 4     | 2     | 1     | 7     |       |
|               |       | Yüzde        | %0.0               | %57.1 | %28.6 | %14.3 | %100  |       |
| IgD<br>Lambda | (-)   | Hasta sayısı | 9                  | 58    | 28    | 18    | 113   | 0.018 |
|               |       | Yüzde        | %8.0               | %51.3 | %24.8 | %15.9 | %100  |       |
|               | (+) ) | Hasta sayısı | 1                  | 1     | 0     | 0     | 2     |       |
|               |       | Yüzde        | %50.0              | %50.0 | %0.0  | %0.0  | %100  |       |

#### 4.3. Akım Sitometrik Bulgular

Hastaların 52'sine (%45) akım sitometrik çalışma yapılmış olup 63'üne (%55) yapılmamıştı. Akım sitometrik çalışma yapılmış olan 52 hastanın 35'ine (%67) myelom tanısı verilmiş olup, 17'sine (%33) myelom tanısı verilememiştir. Hastaların tamamında CD138 ve CD38 (+) tespit edildi. 52 hastadan 2'sinde (%3,8) CD19 (+), 42'sinde (%78,8) CD56 (+), 15'inde (%28,8) CD117 (+) saptandı (Tablo 12). Hastaların akım sitometri ve immünohistokimya paneli ayrıntılı analizi Tablo.13'te verilmiştir.

**Tablo 12.** Akım sitometride çalışılan antikorlar

|              | <b>Ekspresyon</b> | <b>Hasta Sayısı</b> | <b>Yüzde</b> |
|--------------|-------------------|---------------------|--------------|
| <b>CD19</b>  | (-)               | 50                  | 96,2         |
|              | (+)               | 2                   | 3,8          |
| <b>CD56</b>  | (-)               | 10                  | 21,2         |
|              | (+)               | 41                  | 78,8         |
| <b>CD117</b> | (-)               | 36                  | 71,2         |
|              | (+)               | 15                  | 28,8         |

**Tablo 13.** AS-İHK antikor boyanma analizi

| <b>Hasta sayısı</b> | <b>Tanı alma durumu</b> | <b>Plazma hücre oranı %</b> | <b>AS-CD19</b> | <b>AS-CD56</b> | <b>AS-CD117</b> | <b>İHK-CD19</b> | <b>İHK-CD56</b> | <b>İHK-CD117</b> |
|---------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| 1                   | (+)                     | 40                          | (+)            | (+)            | (-)             | (-)             | (+)             | (-)              |
| 2                   | (+)                     | 12                          | (+)            | (+)            | (+)             | (-)             | (+)             | (+)              |
| 3                   | (+)                     | 50                          | (-)            | (+)            | (+)             | -               | (+)             | (+)              |
| 4                   | (-)                     | 9                           | (-)            | (+)            | (+)             | (-)             | (+)             | (+)              |
| 5                   | (-)                     | 2                           | (-)            | (+)            | (+)             | (-)             | (+)             | (+)              |
| 6                   | (+)                     | 20                          | (-)            | (+)            | (+)             | (-)             | (-)             | (-)              |
| 7                   | (+)                     | 28                          | (-)            | (+)            | (+)             | -               | (+)             | (+)              |
| 8                   | (+)                     | 18                          | (-)            | (+)            | (+)             | (-)             | (+)             | (+)              |
| 9                   | (-)                     | 8                           | (-)            | (+)            | (+)             | (-)             | (-)             | (+)              |
| 10                  | (+)                     | 23                          | (-)            | (+)            | (+)             | (-)             | (+)             | (+)              |

|    |     |    |     |     |     |     |     |     |
|----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 11 | (+) | 24 | (-) | (+) | (+) | -   | (+) | (+) |
| 12 | (-) | 1  | (-) | (+) | (+) | (-) | (-) | (-) |
| 13 | (+) | 22 | (-) | (+) | (+) | (-) | (+) | (+) |
| 14 | (+) | 10 | (-) | (+) | (+) | (-) | (+) | (+) |
| 15 | (+) | 21 | (-) | (+) | (+) | (-) | (+) | (+) |
| 16 | (+) | 30 | (-) | (-) | (+) | -   | (-) | (-) |
| 17 | (-) | 7  | (-) | (+) | (-) | -   | (+) | (-) |
| 18 | (-) | 7  | (-) | (+) | (-) | -   | (+) | (-) |
| 19 | (+) | 47 | (-) | (-) | (-) | -   | (-) | (-) |
| 20 | (-) | 6  | (-) | (+) | (-) | -   | (-) | (-) |
| 21 | (+) | 10 | (-) | (+) | (-) | -   | (+) | (-) |
| 22 | (+) | 51 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| 23 | (+) | 11 | (-) | (-) | (-) | -   | (-) | (-) |
| 24 | (+) | 14 | (-) | (-) | (-) | -   | (+) | (+) |
| 25 | (+) | 18 | (-) | (+) | (-) | -   | (-) | (-) |
| 26 | (+) | 15 | (-) | (+) | (-) | -   | (+) | (-) |
| 27 | (-) | 1  | (-) | (+) | (-) | (-) | (+) | (-) |
| 28 | (+) | 56 | (-) | (+) | (-) | (-) | (+) | (-) |
| 29 | (+) | 38 | (-) | (+) | (-) | (-) | (+) | (-) |
| 30 | (+) | 19 | (-) | (+) | (-) | (-) | (+) | (-) |
| 31 | (-) | 8  | (-) | (+) | (-) | -   | (+) | (-) |
| 32 | (+) | 44 | (-) | (+) | (-) | -   | (+) | (-) |
| 33 | (+) | 16 | (-) | (+) | (-) | (-) | (+) | (-) |
| 34 | (+) | 93 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| 35 | (+) | 22 | (-) | (+) | (-) | -   | (+) | (-) |
| 36 | (-) | 18 | (-) | (+) | (-) | -   | (-) | (-) |
| 37 | (-) | 3  | (-) | (+) | (-) | -   | (+) | (-) |
| 38 | (-) | 1  | (-) | (-) | (-) | -   | (+) | (-) |
| 39 | (+) | 13 | (-) | (+) | (-) | (-) | (+) | (+) |
| 40 | (-) | 3  | (-) | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| 41 | (+) | 38 | (-) | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| 42 | (+) | 15 | (-) | (-) | (-) | -   | (-) | (-) |
| 43 | (-) | 1  | (-) | (+) | (-) | -   | (-) | (-) |
| 44 | (-) | 3  | (-) | (+) | (-) | (-) | (+) | (+) |
| 45 | (+) | 12 | (-) | (-) | (-) | -   | (+) | (+) |
| 46 | (-) | 3  | (-) | (+) | (-) | (-) | (+) | (+) |
| 47 | (+) | 35 | (-) | (+) | (-) | (+) | (+) | (-) |
| 48 | (+) | 13 | (-) | (+) | (-) | -   | (-) | (-) |

|    |     |    |     |     |     |     |     |     |
|----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 49 | (-) | 0  | (-) | -   | (-) | -   | -   | (-) |
| 50 | (+) | 32 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| 51 | (+) | 20 | (-) | (+) | (-) | (-) | (+) | (-) |
| 52 | (+) | 14 | (-) | (+) | -   | -   | (+) | (-) |

İmmünohistokimyasal olarak çalışılan antikorlar ile akım sitometrik çalışılan antikorlar arasındaki ilişki karşılaştırıldığında CD117 ve CD56 antikorlarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,01$  ve  $p=0,01$ ) (Tablo 14). CD117 antikorunda biyopside ve AS’de ortak olarak (+) ya da (-) ekspresyon veren 43 hasta tespit edilirken farklı sonuçlar veren 8 hasta tespit edilmiştir. 3 hasta biyopside (+), AS’de (-) ekspresyon gösterirken; 5 hasta da biyopside (-), AS’de (+) ekspresyon göstermiştir. Yapılan analiz sonucunda Kappa değeri 0.636 olarak bulunmuş olup bu iki ölçüm arasında iyi düzeyde uyum olduğunu göstermektedir. CD56 antikoruna bakacak olursak biyopside ve AS’de ortak olarak (+) ya da (-) ekspresyon veren 38 hasta tespit edilirken farklı sonuçlar veren 13 hasta tespit edilmiştir. 3 hasta biyopside (+), AS’de (-) ekspresyon gösterirken; 10 hasta da biyopside (-), AS’de (+) ekspresyon göstermiştir. Yapılan analiz sonucunda Kappa değeri 0.361 olarak bulunmuş olup bu iki ölçüm arasında zayıf düzeyde uyum olduğunu göstermektedir. Kappa değerlendirmesi Landis ve Koch’un tablosuna göre yorumlanmıştır (68).

#### Kappa değeri

|             |                                                      |
|-------------|------------------------------------------------------|
| <0          | Şansa bağlı olabilecek uyumdan daha kötü uyum olması |
| 0.01 - 0.20 | Önemsiz düzeyde uyum olması                          |
| 0.21 – 0.40 | Zayıf düzeyde uyum olması                            |
| 0.41 - 0.60 | Orta düzeyde uyum olması                             |
| 0.61 - 0.80 | İyi düzeyde uyum olması                              |
| 0.81 - 1.00 | Çok iyi düzeyde uyum olması                          |

**Tablo 14.** Biyopsideki ve AS'deki CD56 ve CD117 karşılaştırması

| İHK    | Ekspresyon | Birim        | AS-CD117 |     | Toplam | p değeri | Kappa değeri |
|--------|------------|--------------|----------|-----|--------|----------|--------------|
|        |            |              | (-)      | (+) |        |          |              |
| CD 117 | (-)        | Hasta Sayısı | 31       | 3   | 34     | 0,000    | 0.636        |
|        |            | Yüzde        | 91%      | 9%  | 100%   |          |              |
|        | (+) )      | Hasta Sayısı | 5        | 12  | 17     |          |              |
|        |            | Yüzde        | 29%      | 71% | 100%   |          |              |
| İHK    | Ekspresyon | Birim        | AS-CD56  |     | Toplam | p değeri | Kappa değeri |
|        |            |              | (-)      | (+) |        |          |              |
| CD 56  | (-)        | Hasta Sayısı | 7        | 10  | 17     | 0,01     | 0.361        |
|        |            | Yüzde        | 41%      | 59% | 100%   |          |              |
|        | (+) )      | Hasta Sayısı | 3        | 31  | 34     |          |              |
|        |            | Yüzde        | 9%       | 91% | 100%   |          |              |

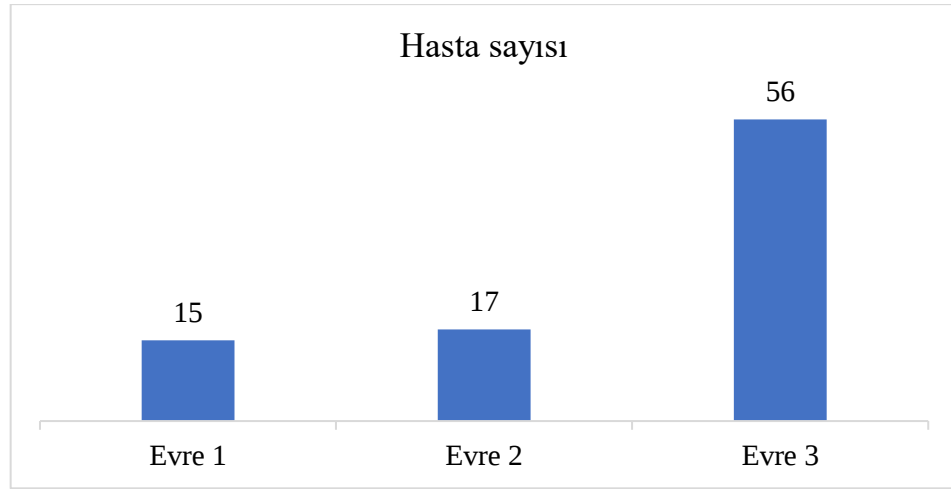
Hastaların tanı alan kemik iliği biyopsilerinde atipik plazma hücre oranı %10-%100 aralığında olup ortanca değeri %70, ortalaması  $65,8 \pm 24,3$ 'tür.

Hastaların kemik iliğinden yapılan sitolojik çalışmada atipik plazma hücre oranı ortalama  $47,4 \pm 27,9$  olarak tespit edilmiş olup %2-%99 aralığındadır. Ortanca değeri %50'dir.

Hastaların tanı anında kemik iliğinden çalışılan akım sitometrisinde 52 hastada atipik plazma hücre oranı ortalama  $19,7 \pm 17,9$  olarak tespit edilmiş olup %0-%93 aralığındadır. Ortanca değeri %15'tir.

#### 4.4. Evrelendirme

Hastalar ISS evreleme sistemine göre evrelendirildi. 27 (%24) hastanın klinik olarak beta-2 mikroglobulin düzeyine bakılmadığından ISS evresi hesaplanamadı. Evrelemesi yapılan 88 hastanın 15'i (%17) evre 1, 17'si (%19) evre 2, 56'sı (%64) ise evre 3 olarak saptandı (Şekil-21).



**Şekil- 21** Evrelerine göre hasta sayısı

Yapılan tüm immünohistokimyasal çalışmaların sonucu ISS evresi ile karşılaştırıldığında sadece CD56 antikoru ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,021$ ) (Tablo 15). Evre 1’de 1 hasta (%3,7), evre 2’de 4 hasta (%14,8), evre 3’te 22 hasta (%81,5) CD56 (-) ekspresyon göstermiştir. Oranlara da bakıldığında CD56 (-)’liği en çok evre 3’te tespit edilmiş olup evre arttıkça CD56 (-) ekspresyon yüzdesi de artmaktadır. Akım sitometride çalışılan antikolar ile ISS evresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 15.** İHK çalışmalar ile ISS evre analizi

| İHK          | Ekspresyon | ISS evresi |       |       | Toplam | <i>p değeri</i> |
|--------------|------------|------------|-------|-------|--------|-----------------|
|              |            | 1          | 2     | 3     |        |                 |
| Ig G         | (-)        | 5          | 7     | 28    | 40     | <b>0,477</b>    |
|              |            | 12.5%      | 17.5% | 70.0% | 100.0% |                 |
|              | (+) )      | 10         | 10    | 28    | 47     |                 |
|              |            | 20.8%      | 20.8% | 58.3% | 100.0% |                 |
| Hafif zincir | (-)        | 12         | 17    | 44    | 73     | <b>0,114</b>    |
|              |            | 16.4%      | 23.3% | 60.3% | 100.0% |                 |
|              | (+) )      | 3          | 0     | 12    | 15     |                 |
|              |            | 20.0%      | 0.0%  | 80.0% | 100.0% |                 |

|                  |     |       |        |        |        |              |
|------------------|-----|-------|--------|--------|--------|--------------|
| <b>Ig A</b>      | (-) | 13    | 10     | 41     | 64     | <b>0,209</b> |
|                  |     | 20.3% | 15.6%  | 64.1%  | 100.0% |              |
|                  | (+) | 2     | 7      | 15     | 24     |              |
|                  |     | 8.3%  | 29.2%  | 62.5%  | 100.0% |              |
| <b>Ig D</b>      | (-) | 15    | 17     | 55     | 87     | <b>0,749</b> |
|                  |     | 17.2% | 19.5%  | 63.2%  | 100.0% |              |
|                  | (+) | 0     | 0      | 1      | 1      |              |
|                  |     | 0.0%  | 0.0%   | 100.0% | 100.0% |              |
| <b>Kappa</b>     | (-) | 7     | 6      | 21     | 34     | <b>0,772</b> |
|                  |     | 20.6% | 17.6%  | 61.8%  | 100.0% |              |
|                  | (+) | 8     | 11     | 35     | 54     |              |
|                  |     | 14.8% | 20.4%  | 64.8%  | 100.0% |              |
| <b>Lambda</b>    | (-) | 8     | 11     | 35     | 54     | <b>0,772</b> |
|                  |     | 14.8% | 20.4%  | 64.8%  | 100.0% |              |
|                  | (+) | 7     | 6      | 21     | 34     |              |
|                  |     | 20.6% | 17.6%  | 61.8%  | 100.0% |              |
| <b>Siklin D1</b> | (-) | 10    | 15     | 44     | 69     | <b>0,460</b> |
|                  |     | 14.5% | 21.7%  | 63.8%  | 100.0% |              |
|                  | (+) | 4     | 2      | 9      | 15     |              |
|                  |     | 26.7% | 13.3%  | 60.0%  | 100.0% |              |
| <b>CD 20</b>     | (-) | 9     | 15     | 43     | 67     | <b>0,622</b> |
|                  |     | 13.4% | 22.4%  | 64.2%  | 100.0% |              |
|                  | (+) | 2     | 1      | 7      | 10     |              |
|                  |     | 20.0% | 10.0%  | 70.0%  | 100.0% |              |
| <b>CD 19</b>     | (-) | 7     | 8      | 23     | 38     | <b>0,393</b> |
|                  |     | 18.4% | 21.1%  | 60.5%  | 100.0% |              |
|                  | (+) | 0     | 0      | 3      | 3      |              |
|                  |     | 0.0%  | 0.0%   | 100.0% | 100.0% |              |
| <b>CD 138</b>    | (-) | 0     | 1      | 0      | 1      | <b>0,121</b> |
|                  |     | 0.0%  | 100.0% | 0.0%   | 100.0% |              |
|                  | (+) | 15    | 16     | 56     | 87     |              |
|                  |     | 17.2% | 18.4%  | 64.4%  | 100.0% |              |
| <b>CD 56</b>     | (-) | 1     | 4      | 22     | 27     | <b>0,021</b> |
|                  |     | 3.7%  | 14.8%  | 81.5%  | 100.0% |              |
|                  | (+) | 14    | 13     | 30     | 57     |              |
|                  |     | 24.6% | 22.8%  | 52.6%  | 100.0% |              |

|                  |       |       |       |       |        |              |
|------------------|-------|-------|-------|-------|--------|--------------|
| <b>CD 117</b>    | (-)   | 7     | 11    | 35    | 53     | <b>0,493</b> |
|                  |       | 13.2% | 20.8% | 66.0% | 100.0% |              |
|                  | (+) ) | 8     | 6     | 21    | 35     |              |
|                  |       | 22.9% | 17.1% | 60.0% | 100.0% |              |
| <b>Retikülin</b> | 0     | 2     | 0     | 5     | 7      | <b>0,545</b> |
|                  |       | 28.6% | 0.0%  | 71.4% | 100.0% |              |
|                  | 1     | 9     | 10    | 25    | 44     |              |
|                  |       | 20.5% | 22.7% | 56.8% | 100.0% |              |
|                  | 2     | 3     | 5     | 14    | 22     |              |
|                  |       | 13.6% | 22.7% | 63.6% | 100.0% |              |
|                  | 3     | 1     | 2     | 12    | 15     |              |
|                  |       | 6.7%  | 13.3% | 80.0% | 100.0% |              |

CD56+Siklin D1, CD117+CD56, CD117+Siklin D1 ikili pozitifliği/negatifliği ile evre ve sağkalım karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulgu tespit edilemedi ( $p>0.05$ ).

ISS evresi ile CD117, CD56 ve Siklin D1 üçünün birlikte pozitifliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $p=0,02$ ) (Tablo 16). Üçlü pozitifliğin görüldüğü 5 hastadan 3'ü (%60) evre 1, 2'si (%40) evre 3 olarak saptandı. Üçlü negatifliğin görüldüğü 22 hastanın 17'sine evre hesaplaması yapıldı ve 17 hastanın 1'i (%5,8) evre 1, 2'si (11,6) evre 2 ve 14'ü (%82,6) evre 3 olarak tespit edildi. Üçlü pozitif olan hastalar daha çok evre 1, üçlü negatif hastalar daha çok evre 3 bulundu.

**Tablo 16.** CD117, CD56 ve Siklin D1 birlikte pozitifliği ile ISS evresi karşılaştırması

|                                  |     | ISS evresi |   |    | Toplam | <i>p değeri</i> |
|----------------------------------|-----|------------|---|----|--------|-----------------|
|                                  |     | 1          | 2 | 3  |        |                 |
| <b>CD56+CD117+<br/>Siklin D1</b> | (-) | 1          | 2 | 14 | 17     | <b>0.02</b>     |
|                                  | (+) | 3          | 0 | 2  | 5      |                 |
| <b>Toplam</b>                    |     | 4          | 2 | 16 | 22     |                 |

#### 4.5. Sağkalım ve Ölüm Oranları

Hastaların tamamının sağkalım süresine ve sağ ya da ölü olduğu bilgisine ulaşıldı. 115 hastanın 49'unun (%43) sağ olduğu, 66'sının (%57) ise öldüğü saptandı. Ölenlerin %34,8'i kadın, %65,2'si erkek idi. Cinsiyete göre ölüm oranlarına bakıldığında erkek hastaların 43'ünde (%59,7), kadın hastaların 23'ünde (%53,4) ölüm gerçekleştiği, erkeklerdeki ölüm oranının daha fazla olduğu tespit edildi. Hastaların cinsiyetlerine göre ölüm oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,646$ ).

Hastaların toplam sağkalım süreleri 0-85 ay arasında değişmekte olup Kaplan-Meier sağkalım analizine göre ortalama sağkalım  $37.8 \pm 3.6$  ay, ortanca sağkalım süresi 22 ay olarak bulundu. Cinsiyete göre sağkalım süreleri karşılaştırıldığında erkeklerde ortanca sağkalım süresi kadınlara göre daha fazla bulundu. Erkeklerde 23 ay, kadınlarda 19 ay olarak saptandı ve bu değerler istatistik olarak anlamlı değildi ( $p=0.788$ ) (Tablo.17).

**Tablo 17.** Cinsiyet ve sağkalım

| Cinsiyet | Alt-Üst değer* | Ortanca Değer | <i>p değeri</i> |
|----------|----------------|---------------|-----------------|
| Erkek    | 11.1-34.8      | 23            | 0.788           |
| Kadın    | 0.2-37.7       | 19            |                 |
| Toplam   | 10.2-33.7      | 22            |                 |

\*%95 güven aralığında

Sağkalım ile yapılan immünohistokimyasal çalışmalar arasında ilişki olup olmadığına dair yapılan analizde CD56 ile istatistiksel anlamı olan ilişki tespit edildi ( $p=0,002$ ). CD56 (-) olan bir hastanın 12 aylık yaşam beklentisi %71 iken 24 aylık yaşam beklentisi %49'dur. CD56 (+) olan bir hastanın 12 aylık yaşam beklentisi %83 iken 24 aylık yaşam beklentisi %70'dir. CD56 (-) olan hastaların yaşam beklentisi daha az bulunmuş olup sağkalım süresi daha azdır (Tablo.18). Diğer

immünohistokimyasal antikorlar ile sağkalım süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Tablo 18.** CD56 ile sağkalım ilişkisi

| CD56 | Ortalama sağkalım (ay) | %95 Güven Aralığında |           | <i>p değeri</i> |
|------|------------------------|----------------------|-----------|-----------------|
|      |                        | Alt değer            | Üst değer |                 |
| (-)  | 17                     | 0.0                  | 38.0      | 0.002           |
| (+)  | 23                     | 9.5                  | 36.4      |                 |

Biyopsideki, sitolojideki ve akım sitometrideki atipik plazma hücre oranı ile sağkalım arasında cox regresyon analizine göre istatistiksel anlamı olan bir ilişki tespit edilemedi (biyopsi için  $p=0.78$ , sitoloji için  $p=0.59$ , AS için  $p=0.09$ ).

Hastalığın evresi ile sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde evre 1 olan hastalarda ortalama sağkalım 52,5 ay, evre 2 olan hastalarda ortalama sağkalım 45,6 ay, evre 3 olan hastalarda ortalama sağkalım 21,1 ay olarak tespit edilmiş olup evre ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0,01$ ). Evre ilerledikçe sağkalım belirgin olarak azalmaktadır (Tablo 19).

**Tablo 19.** Sağkalım ve evre karşılaştırması

| ISS Evresi | Sağkalım (ay) |            | %95 Güven Aralığında |           |
|------------|---------------|------------|----------------------|-----------|
|            | Ortalama      | Std. Sapma | Alt sınır            | Üst sınır |
| 1          | 52.5          | 7.9        | 37                   | 68        |
| 2          | 45.6          | 8.9        | 28.1                 | 63.1      |
| 3          | 21.1          | 3.7        | 13.8                 | 28.4      |

#### 4.6. Laboratuvar Bulguları

Hastaların klinik laboratuvar değerlerine ait bulgular Tablo 20’de gösterilmiştir. Çalışmamızda hastaların kalsiyum değeri ortalama 9,5 mg/dL olup, 13 hastada (%11,6) 11 g/dL’den büyük tespit edilmiştir. Kreatinin değeri ortalaması 1,7 mg/dL olup, 27 hastada (%24) 2 mg/dL’den büyük tespit edilmiştir. Hemoglobinin değeri ortalaması 9.7 g/dL olup, 63 (%56,2) hastada 10 g/dL’den küçük tespit edilmiştir.

**Tablo 20.** Vakaların laboratuvar bulguları

|                     | <b>Sedim</b> | <b>CRP</b> | <b>Kalsiyum</b> | <b>Hgb</b> | <b>Kreatin</b> | <b>Beta 2 mikroglobulin</b> | <b>Albümin</b> |
|---------------------|--------------|------------|-----------------|------------|----------------|-----------------------------|----------------|
| <b>Hasta Sayısı</b> | 110          | 111        | 112             | 112        | 112            | 88                          | 111            |
| <b>Ortalama</b>     | 86.9         | 9.9        | 9.5             | 9.7        | 1.7            | 11.1                        | 3.4            |
| <b>Std. Sapma</b>   | 34.0         | 27.7       | 1.7             | 2.2        | 1.6            | 14.1                        | 0.7            |
| <b>Alt değer</b>    | 3.4          | 0.0        | 6.5             | 1.3        | 0.3            | 1.6                         | 1.5            |
| <b>Üst değer</b>    | 141.0        | 196.0      | 16.0            | 16.0       | 9.8            | 107.8                       | 4.8            |

Yapılan immünohistokimyasal çalışmalar ile laboratuvar bulgularından Sedimentasyon ve CRP karşılaştırılmasında hafif zincir myelom ile sedimentasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p=0,002$ ) (Tablo 21). Hafif zincir myelom olanlarda Sedim değeri ortalaması 60.8 olarak bulunmuş olup hafif zincir myelom olmayan hastalarda 92.1 bulunmuştur. Bulgulara göre hafif zincir myelom olanlarda sedim değeri düşük olma eğilimindedir. Hafif zincir myelom olanlarda CRP değeri ortalaması 22.6 olarak bulunmuş olup hafif zincir myelom olmayan hastalarda 7.5 bulunmuştur. Bulgulara göre hafif zincir myelom olanlarda CRP değeri daha yüksek olma eğilimindedir.

**Tablo 21.** Sedim ve CRP ile hafif zincir myelom ilişkisi

|              | Hafif Zincir Myelom | Ortalama değer | <i>p değeri</i> |
|--------------|---------------------|----------------|-----------------|
| <b>Sedim</b> | (-)                 | 92.1           | 0.002           |
|              | (+)                 | 60.8           |                 |
| <b>CRP</b>   | (-)                 | 7.5            | 0.032           |
|              | (+)                 | 22.6           |                 |

Elde edilen tüm laboratuvar bulguları ile evre karşılaştırıldığında hemoglobinin, kreatinin, albümin, beta 2 mikroglobulin ve sedimantasyon değerleri ile ISS evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $p<0,05$ ) (Tablo 22). Hastalığın evresi ilerledikçe; sedimantasyon, kreatinin ve beta 2 mikroglobulin değerlerinin arttığı, hemoglobin ve albümin değerlerinin düştüğü bulundu.

**Tablo 22.** Laboratuvar bulguları-ISS evresi karşılaştırması

| ISS evresi             | Sedim | CRP   | Kalsiyum | Hgb  | Kreatin | Beta 2 mikroglobulin | Albümin |
|------------------------|-------|-------|----------|------|---------|----------------------|---------|
| <b>1</b>               | 69.6  | 3.4   | 9.0      | 12.0 | 0.8     | 2.7                  | 3.8     |
| <b>2</b>               | 89.6  | 9.0   | 9.0      | 10.5 | 0.9     | 4.3                  | 3.4     |
| <b>3</b>               | 95.0  | 14.0  | 9.9      | 8.9  | 2.3     | 15.5                 | 3.2     |
| <i><b>p değeri</b></i> | 0.007 | 0.138 | 0.055    | 0.00 | 0.00    | 0.00                 | 0.005   |

Hastaların 107'sinde (%93) klinik olarak kemik tutulumu bilgilerine ulaşılabilirdi. 91'inde (%85) kemik tutulumu olduğu, 16'sında ise (%15) kemik tutulumu olmadığı tespit edildi. Kemik tutulumu olan hastaların ortalama sağkalım süresi 32,5 ay, kemik tutulumu olmayanlarda 44,5 ay olarak hesaplandı. Kemik tutulumu olan hastalarda sağkalım daha az bulunmakla birlikte bu bulgular istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemektedir ( $p=0.160$ ) (Tablo 23).

**Tablo 23.** Kemik tutulumu ile sağkalım ilişkisi

| Kemik tutulumu | Ortalama Değer       |            |                   |           | <i>p değeri</i> |
|----------------|----------------------|------------|-------------------|-----------|-----------------|
|                |                      |            | %95 Güven Aralığı |           | 0.160           |
|                | Sağkalım süresi (ay) | Std. Sapma | Alt değer         | Üst değer |                 |
| <b>Yok</b>     | 44.5                 | 9.4        | 26                | 63.1      |                 |
| <b>Var</b>     | 32.5                 | 3.9        | 25                | 40.1      |                 |

Kemik tutulumu varlığı ile yapılan tüm immünohistokimyasal çalışmalar karşılaştırıldığında CD20 ile kemik tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ( $p=0,049$ ) (Tablo 24). CD20 (-) olan 79 hastanın 71'inde (%89.9) kemik tutulumu mevcut iken CD20 (+) olan 12 hastanın 8'inde (%66.7) kemik tutulumu mevcuttur. Oranlara bakıldığında CD20 (-) olan hastalarda kemik tutulumu görülme sıklığı daha fazladır.

**Tablo 24.** İHK çalışmaların kemik tutulumu ile karşılaştırılması

| İHK                 | Ekspresyon | Birim        | Kemik tutulumu |        | Toplam | <i>p değeri</i> |
|---------------------|------------|--------------|----------------|--------|--------|-----------------|
|                     |            |              | Yok            | Var    |        |                 |
| <b>IgG</b>          | (-)        | Hasta Sayısı | 6              | 41     | 47     | <b>0,574</b>    |
|                     |            | Yüzde        | 12.8%          | 87.2%  | 100.0% |                 |
|                     | (+)        | Hasta Sayısı | 10             | 50     | 60     |                 |
|                     |            | Yüzde        | 16.7%          | 83.3%  | 100.0% |                 |
| <b>Hafif Zincir</b> | (-)        | Hasta Sayısı | 15             | 75     | 90     | <b>0,459</b>    |
|                     |            | Yüzde        | 16.7%          | 83.3%  | 100.0% |                 |
|                     | (+)        | Hasta Sayısı | 1              | 16     | 17     |                 |
|                     |            | Yüzde        | 5.9%           | 94.1%  | 100.0% |                 |
| <b>IgA</b>          | (-)        | Hasta Sayısı | 11             | 67     | 78     | <b>0,762</b>    |
|                     |            | Yüzde        | 14.1%          | 85.9%  | 100.0% |                 |
|                     | (+)        | Hasta Sayısı | 5              | 24     | 29     |                 |
|                     |            | Yüzde        | 17.2%          | 82.8%  | 100.0% |                 |
| <b>IgD</b>          | (-)        | Hasta Sayısı | 16             | 90     | 106    | <b>1,000</b>    |
|                     |            | Yüzde        | 15.1%          | 84.9%  | 100.0% |                 |
|                     | (+)        | Hasta Sayısı | 0              | 1      | 1      |                 |
|                     |            | Yüzde        | 0.0%           | 100.0% | 100.0% |                 |
| <b>Kappa</b>        | (-)        | Hasta Sayısı | 6              | 35     | 41     | <b>0,942</b>    |
|                     |            | Yüzde        | 14.6%          | 85.4%  | 100.0% |                 |

|                  |       |              |       |        |        |              |
|------------------|-------|--------------|-------|--------|--------|--------------|
|                  | (+)   | Hasta Sayısı | 10    | 56     | 66     |              |
|                  |       | Yüzde        | 15.2% | 84.8%  | 100.0% |              |
| <b>Lambda</b>    | (-)   | Hasta Sayısı | 9     | 56     | 65     | <b>0,690</b> |
|                  |       | Yüzde        | 13.8% | 86.2%  | 100.0% |              |
|                  | (+) ) | Hasta Sayısı | 7     | 35     | 42     |              |
|                  |       | Yüzde        | 16.7% | 83.3%  | 100.0% |              |
| <b>Siklin D1</b> | (-)   | Hasta Sayısı | 10    | 72     | 82     | <b>0,294</b> |
|                  |       | Yüzde        | 12.2% | 87.8%  | 100.0% |              |
|                  | (+) ) | Hasta Sayısı | 4     | 15     | 19     |              |
|                  |       | Yüzde        | 21.1% | 78.9%  | 100.0% |              |
| <b>CD 20</b>     | (-)   | Hasta Sayısı | 8     | 71     | 79     | <b>0,049</b> |
|                  |       | Yüzde        | 10.1% | 89.9%  | 100.0% |              |
|                  | (+) ) | Hasta Sayısı | 4     | 8      | 12     |              |
|                  |       | Yüzde        | 33.3% | 66.7%  | 100.0% |              |
| <b>CD 19</b>     | (-)   | Hasta Sayısı | 3     | 40     | 43     | <b>1,000</b> |
|                  |       | Yüzde        | 7.0%  | 93.0%  | 100.0% |              |
|                  | (+) ) | Hasta Sayısı | 0     | 4      | 4      |              |
|                  |       | Yüzde        | 0.0%  | 100.0% | 100.0% |              |
| <b>CD 138</b>    | (-)   | Hasta Sayısı | 0     | 1      | 1      | <b>1,000</b> |
|                  |       | Yüzde        | 0.0%  | 100.0% | 100.0% |              |
|                  | (+) ) | Hasta Sayısı | 16    | 90     | 106    |              |
|                  |       | Yüzde        | 15.1% | 84.9%  | 100.0% |              |
| <b>CD 56</b>     | (-)   | Hasta Sayısı | 6     | 28     | 34     | <b>0,678</b> |
|                  |       | Yüzde        | 17.6% | 82.4%  | 100.0% |              |
|                  | (+) ) | Hasta Sayısı | 10    | 59     | 69     |              |
|                  |       | Yüzde        | 14.5% | 85.5%  | 100.0% |              |
| <b>CD 117</b>    | (-)   | Hasta Sayısı | 9     | 52     | 61     | <b>0,909</b> |
|                  |       | Yüzde        | 14.8% | 85.2%  | 100.0% |              |
|                  | (+) ) | Hasta Sayısı | 7     | 38     | 45     |              |
|                  |       | Yüzde        | 15.6% | 84.4%  | 100.0% |              |
| <b>Retikülin</b> | 0     | Hasta Sayısı | 1     | 7      | 8      | <b>0,224</b> |
|                  |       | Yüzde        | 12.5% | 87.5%  | 100.0% |              |
|                  | 1     | Hasta Sayısı | 12    | 43     | 55     |              |
|                  |       | Yüzde        | 21.8% | 78.2%  | 100.0% |              |
|                  | 2     | Hasta Sayısı | 2     | 26     | 28     |              |
|                  |       | Yüzde        | 7.1%  | 92.9%  | 100.0% |              |
|                  | 3     | Hasta Sayısı | 1     | 15     | 16     |              |
|                  |       | Yüzde        | 6.3%  | 93.8%  | 100.0% |              |

Biyopsideki atipik plazma hücre oranı, sitolojideki atipik plazma hücre oranı, akım sitometrik çalışmada atipik plazma hücre oranı (APHO), yaş, ISS evresi ve retikülin arasında Spearman korelasyon analizi yaptığımızda en kuvvetli uyumun biyopsideki atipik plazma hücre yüzdesiyle sitolojideki atipik plazma hücresi yüzdesi arasında olduğu ve bu uyumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ( $r=0,624$   $p=0,00$ , güçlü ilişkili pozitif yönde). Biyopsideki atipik plazma hücre oranı arttıkça sitolojideki atipik plazma hücre oranı da güçlü ilişkili olarak artmaktadır. Retikülin ile biyopsideki APHO arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif yönde orta korelasyon tespit edildi ( $r=0,471$   $p=0,00$ ). Biyopsideki APHO arttıkça retikülin derecesi de orta derecede güçlü olacak şekilde artmaktadır. ISS evresi ile sitolojideki APHO arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif yönde orta korelasyon tespit edildi ( $r=0,428$   $p=0,00$ ). Sitolojideki APHO arttıkça hastalığın evresi de orta derecede güçlü olacak şekilde artmaktadır. Hasta yaşı ile diğer değişkenler arasında anlamlı bir korelasyon saptanamadı. Diğer değişkenler arasındaki korelasyon değerleri Tablo 25'te gösterilmiştir.

**Tablo 25.** Korelasyon dağılımı

|                 | r ve p değeri | Biyopside APHO | Sitolojide APHO | AS'de APHO | ISS Evresi | Retikülin | Yaş   |
|-----------------|---------------|----------------|-----------------|------------|------------|-----------|-------|
| Biyopside APHO  | r             | 1              | ,624**          | ,276*      | ,396**     | ,471**    | 0.002 |
|                 | p             |                | 0               | 0.048      | 0          | 0         | 0.986 |
| Sitolojide APHO | r             | ,624**         | 1               | ,409**     | ,428**     | ,223*     | 0.149 |
|                 | p             | 0              |                 | 0.003      | 0          | 0.017     | 0.113 |
| AS'de APHO      | r             | ,276*          | ,409**          | 1          | ,323*      | 0.066     | 0.145 |
|                 | p             | 0.048          | 0.003           |            | 0.023      | 0.644     | 0.305 |
| ISS Evresi      | r             | ,396**         | ,428**          | ,323*      | 1          | 0.136     | 0.184 |
|                 | p             | 0              | 0               | 0.023      |            | 0.205     | 0.087 |
| Retikülin       | r             | ,471**         | ,223*           | 0.066      | 0.136      | 1         | 0     |
|                 | p             | 0              | 0.017           | 0.644      | 0.205      |           | 0.998 |
| Yaş             | r             | 0.002          | 0.149           | 0.145      | 0.184      | 0         | 1     |
|                 | p             | 0.986          | 0.113           | 0.305      | 0.087      | 0.998     |       |

## 5. TARTIŞMA

Plazma Hücreli Myelom (PHM) tipik olarak monoklonal immünglobulin üreten plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonudur. Tüm malignitelerin %1'ini, hematolojik malignitelerin ise yaklaşık %10'unu oluşturur. Kadınlara göre erkeklerde daha sık görülür, kadın-erkek oranı 1:1.1'dir. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı genellikle 65-70 yaş civarında olup insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Hastaların %2'sinden azı 40 yaş ve altında saptanmıştır (4). Kyle ve ark. (69) yeni tanı alan 1027 myelom hastasında yaptıkları çalışmada ortalama yaşı 66 tespit etmişlerdir. Hastaların %59'u erkek, %41'i kadın cinsiyette olup kadın/erkek oranını 1:1,44 olarak saptamışlardır. Qian ve ark. (70) yaptığı 787 myelom hastasını içeren retrospektif çalışmada ortalama yaşı 61 tespit etmişlerdir; bu hastaların %62,4'ü erkek iken %37,6'sı kadın/erkek oranı 1:1,66 olarak izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların demografik bulguları literatürle uyumlu olup olguların 72'si (%63) erkek, 43'ü (%37) kadındı (kadın-erkek oranı 1:1.6). Hastalarımızın yaşlarına baktığımızda da önceki çalışmalarla benzer şekilde en küçük 41, en büyük yaş 89'du. Ortalama yaş 68 olup 50 yaş altında toplam 6 hasta mevcuttu. Kliniğimizde myelom tanısı almış 40 yaş altı hasta saptanmadı.

Qian ve ark. çalışmalarında myelom hastalarında en sık görülen paraprotein tipinin IgG (%46,9) olduğunu saptamışlardır (IgG kappa %26,6, IgG lambda %20,3). Daha sonra sırasıyla %13,3 IgA kappa, %13,1 IgA lambda, %1,7 IgD lambda, %0,5 IgM kappa, %0,1 IgM lambda olarak tespit etmişlerdir (70). Tao Zhong-fei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada olguların %45'ini IgG myelomu, %18,9'unu IgA myelomu, %8,7'sini IgD myelomu, %10,2'sini kappa hafif zincir myelomu, %12,1'ini lambda hafif zincir myelomu, %4,4'ünü non-sekretuar myelom şeklinde tespit etmişlerdir (45). Bizim çalışmamızda da en çok görülen paraprotein tipi yapılan çalışmaları destekler nitelikte %57 oranla IgG'dir (IgG Kappa %32, IgG Lambda %25). Diğer subtipler %26 IgA (+), %11 kappa hafif zincir, %7 lambda hafif zincir, %2 IgD olarak tespit edildi. Ağır zincir ve hafif zincir birlikte değerlendirildiğinde ise yine yapılan çalışmalarla benzer şekilde %32 IgG Kappa, %25 IgG Lambda, %20 IgA Kappa, %6 IgA Lambda, 2 hasta (%2) ise IgD Lambda, %18 hafif zincir bulundu.

Önceki çalışmalara bakıldığında Kore’de 2013 yılında yapılan bir çalışmada kappa hafif zincir % 59.7, lambda hafif zincir % 40.3 olarak bulunmuştur (71). Bizim bulgularımız da geçmiş çalışmaları destekler niteliktedir.

Myelom için iki evreleme sistemi kullanılmaktadır, Durie-Salmon Sistemi (DSS) ve Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS). Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group/IMWG) tarafından tedavi öncesi  $\beta 2$  mikroglobulin, albümin ve LDH’nin kullanıldığı, Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System/ISS) önerilmiştir. Daha sonra genetik analizin eklendiği revize edilmiş ISS (R-ISS) evrelemesi önerilmiştir. Uygulama alanı dar olan FISH işlemi merkezimizde tanı alan myelom hastalarında yapılmadığından çalışmamıza dahil edilemedi ve evrelemede ISS evreleme sistemi kullanıldı. Gonzalez-Calle ve ark. (70) çalışmalarında myelom vakalarını tanı esnasında ISS’ye göre evrelendirmişler; hastalarını %46 evre 1, %28 evre 2 ve %25 evre 3 olarak tespit etmişlerdir. Kumar ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %30’unu evre 1, %35’ini evre 2 ve %34’ünü evre 3; ve sağkalımları sırasıyla 127 ay, 91 ay ve 59 ay olarak saptamıştır (72). Başka bir çalışmada evre 1 ve 2’yi birlikte gruplamışlar ve ISS evre 1-2 hastalar % 63.2, ISS evre 3 hastalar % 36.8 olarak bulmuşlardır (71). Türkiye’de 2017 yılında yapılan yeni tanı almış 34 hastalık başka bir çalışmada olguların % 58.8’i ISS evre 1-2 iken % 41.1’i evre 3 olarak gözlenmiştir (73). Çalışmamızdaki 115 hastadan 88’inin tanı anındaki ISS evresine ulaşıldı, hastaların 15’i (%17) evre 1, 17’si (%19) evre 2, 56’sı (%64) ise evre 3’tü. Hastaların evrelerine göre sağkalımlarına bakıldığında evre 1 hastalarda 52,5 ay, evre 2 hastalarda 45,6 ay ve evre 3 hastalarda ise 21,1 ay saptandı. Evre ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p=0.013$ ). Bu bulgular önceki çalışmaları destekleyecek nitelikte evre ile sağkalımın ters orantılı olduğunu, evre arttıkça sağkalım süresinin azaldığını göstermektedir. Ayrıca hastalarımızın yarısından fazlasını evre 3 hastalar oluşturmaktadır. Evreleri gruplandırıdığımızda ise evre 1-2 hastalar %36, evre 3 hastalar %64’tür. Diğer çalışmalarda evre 2 hasta sayısı fazla iken çalışmamızda önceki çalışmalardan farklı olacak şekilde evre 3 hasta sayısı fazla bulundu.

Pan Y ve arkadaşları yaptıkları elli hastalık bir çalışmada CD56 ve CD117 ekspresyonu ile ISS evresi ilişkisini incelemişlerdir ve anlamlı istatistiksel ilişki gösterememişlerdir (sırasıyla  $p=0.640$ ,  $p=0.231$ ) (74). Yeni tanı almış 34 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise ISS evresi ile CD56 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmiş olup evre ile CD56(-)'liğini ilişkilendirilmiştir (73). Bizim çalışmamızda da CD56 ile ISS evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ( $p=0,023$ ). Başka çalışmalarda da bizim sonucumuza benzer sonuçlar elde edilmiştir (75, 76). Evre 3 olan hastalarda evre 1 olan hastalara göre CD56 (-)'liği daha fazladır. CD117 (+) veya (-) olmasının evre ile ilişkisi saptanmadı ( $p=0.493$ ).

Myelom tanısı alan 102 hastadan oluşan 2012 yılında Amerika'da yapılmış bir çalışmada CD56 ve CD117 birlikte pozitifliği % 29 olup birlikte negatif görülme oranı % 16 olarak bulunmuştur (77). Başka bir çalışmada CD56 ve CD117 ko-negatif hastaların oranı % 22, ko-pozitiflerin oranı ise % 28 olup, birlikte negatifliğinin daha kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.014$ ) (74). Çalışmamızda CD56 ve CD117 birlikte pozitifliği önceki çalışmaları destekler nitelikte daha fazla olarak %33, ikisinin birlikte negatifliği %25,8 bulunmuş olup sağkalım süreleri sırasıyla 25,4 ay ve 17,8 ay olarak bulunmuştur. Ko-negatif hasta grubunda sağkalım süresi önceki çalışmalarla benzer şekilde daha az bulundu ancak bu veriler istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.442$ ). Evre ile kıyaslama yapıldığında istatistiksel anlamı olan bir veri elde edilemedi ( $p=0.078$ ). Ayrıca çalışmamızda CD56 ve CD117 birlikte pozitifliğine Siklin D1'i de ekledik ve tekrar analiz yaptık. Üçünün birlikte pozitif olduğu 5 hasta (%4), negatif olduğu 22 hasta (%20) tespit ettik. Üçlü pozitiflik/negatiflik ile sağkalım karşılaştırıldığında istatistiksel anlam bulunamadı ( $p=0.201$ ), fakat üçlü negatif olan hastalarda sağkalım süresi 7,5 ay daha kısa bulundu. Evre ile üçlü pozitiflik/negatiflik durumu kıyaslandığında ise üçlü negatif olan hastaların daha ileri evrede olduğu tespit edildi ( $p=0.02$ ). Literatür taraması yaptığımızda üçünün birlikte pozitiflik/negatiflik durumu ile evre/sağkalım süresi analizi yapılmadığını fark ettik. Çalışmamızın bu açıdan yeni analizler yapılması için literatüre ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Siklin D1' in sağkalımı negatif yönde etkilediği ve kötü prognoz göstergesi olduğu öne sürülse de bu durum tartışmalıdır (78). Bir çalışmada siklin D1 (+) hasta yüzdesi %43 bulunmuştur (79). Bizim çalışmamızda da siklin D1 (+) hasta yüzdesi %18 bulundu. Sağkalım süresi ile siklin D1 (-)'liği arasında istatistiksel ilişki bulunmamakla beraber ( $p=0.206$ ), siklin D1 (-) olan hastalarda sağkalım süresi 21,6 ay, siklin D1 (+) olan hastalarda 30,8 aydır. Siklin D1'in (-) olan hastalarda sağkalımın daha kısa olduğunu tespit ettik. Yapılan yetmiş altı hastadan oluşan başka bir çalışmada, siklin D1 geni sıklıkla disregüle saptanmasına rağmen, sağkalım ve prognoz ile ilişkisi tespit edilememiştir (80).

Çalışmamızdaki hastaların %14'ünde CD20 (+) tespit edilmiş olup 2012 yılında yapılan bir çalışmada 126 hastanın %16'sında CD20 (+)'liği bulunmuştur (79). Robillard ve ark. yaptıkları çalışmada 66 hastanın 12'sinde (%18) CD20 ekspresyonu olduğunu bildirdi (81). Başka bir çalışmada 61 hastanın %48,9'unda CD20 (+)'liği görülmüş olup CD20 ile evre ve immünglobulin tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (82). Yaptığımız analizlerde literatürdeki bulgulara benzer şekilde CD20 ile evre, sağkalım, immünglobulin tipi arasında istatistiksel bir anlam bulunamadı (sırasıyla  $p=0.622$ ,  $p=0.500$ ,  $p>0.05$ ). Ayrıca yaptığımız incelemeler sonucunda kemik tutulumu olan hastalarda CD20 (-)'liğini istatistiksel olarak anlamlı bulduk ( $p=0.049$ ). CD20 (-) ekspresyon veren hastalarda kemik lezyonu görülme sıklığı daha fazla bulundu. Önceki çalışmalara bakıldığında CD20 ile kemik tutulumu arasındaki spesifik bağlantıyı inceleyen analiz bulunmamakla birlikte CD56 ve CD117 antikorlarının karşılaştırıldığı çalışmalar görüldü (73, 74). Bu anlamda çalışmamız literatüre katkıda bulunmuştur.

Brezilya'da yapılan bir çalışmada araştırmacılar CD19 (+)'liğinin daha kötü prognoza sebep olduğunu ve sağkalımın daha düşük olduğunu göstermişlerdir (83). Yaptığımız analizler sonucunda CD19 (+) olan 4 hastamız olduğunu tespit ettik ve bu hastalarda ortalama sağkalımın 3,2 ay olduğunu bulduk. CD19 (-) 45 hasta bulduk ve bu hastaların ortalama sağkalımlarını 16 ay bulduk. Bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.294$ ), ancak CD19 (+) hastalarda sağkalım belirgin şekilde daha azdı.

Yeni tanı alan 146 vakayı inceleyen bir çalışmada retikülin derecesi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p=0,221$ ) (84). Başka bir çalışmada ise 44 hasta ele alınmış olup bu hastaların değerlendirilmesi sonucu retikülin derecesi ile ortalama sağkalım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ( $p=0.002$ ) (85). Çalışma grubumuzdaki hastalar değerlendirildiğinde retikülin derecesi 0, 1, 2 ve 3 olarak sınıflandırılmış olup derece 0 ve derece 1 olanlar düşük fibrozis, derece 2 ve derece 3 olanlar yüksek fibrozis olarak gruplandırıldı. Düşük fibroze sahip vakalarda ortalama sağkalım 28,8 ay, yüksek fibroze sahip vakalarda ise 17,4 ay olarak bulunmuştur. Yüksek fibrozisi olan hastalarda sağkalım belirgin miktarda azalmakla birlikte bu bulgular istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemektedir ( $p=0.443$ ). Fibrozis derecesi ile evre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edilemedi ( $p=0.545$ ). Retikülin ile diğer parametreler karşılaştırıldığında kadın cinsiyet, CD117, CD56 ve Lambda negatifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla  $p=0.04$ ,  $p=0.033$ ,  $p=0.007$ ,  $p=0.006$ ). Literatür taramamızda retikülin derecesi ile genel olarak ortalama sağkalım ve evre karşılaştırması yapılmış olup bu kadar ayrıntılı parametre taraması yapılmadığını fark ettik.

Çalışmamıza dahil edilen 115 myelom hastasından 52 tanesine akım sitometri analizi yapılmıştır ve bunlardan 35'ine (%67) myelom tanısı verilmiş olup, 17'sine (%33) myelom tanısı verilememiştir. Lin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada önerilen antikor paneli kappa, lambda, CD38, CD138, CD56, CD45, CD19, CD20 ve immünglobulin ağır zincir şeklindeydi (57). Avrupa Myelom Ağı raporunda CD38 ve CD138'in ilk tercih olduğu ve CD19, CD45, CD56, CD20, CD117, CD28 ve CD27'yi içeren antikor panelini önermektedir (65). Çalışmamıza dahil ettiğimiz vakalarda akım sitometri ile CD38, CD138, CD19, CD56 ve CD117 paneli çalışıldı. Hastaların tamamında CD138 ve CD38 (+) tespit edildi. 52 hastadan 2'sinde (%3,8) CD19 (+), 42'sinde (%78,8) CD56 (+), 15'inde (%28,8) CD117 (+) saptandı. 306 vakadan oluşan bir çalışmada CD19 %0,8 civarında, CD56 %78,7, CD117 %35,2 civarında (+) bulunmuştur (57). 70 hastalık başka bir çalışmada ise CD56 pozitifliği %78 civarındadır (86). Çeşitli çalışmalardan elde edilen ortak sonuç şu şekildedir: CD19 (+)'liği %5, CD56 (+)'liği %75 ve CD117 (+)'liği %30 civarındadır (65, 87-90). Bizim

çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer sonuçlar elde edildi. Akım sitometri ile çalışılan antikorları yaş, cinsiyet, evre, sağkalım, sedimantasyon, CRP, biyopsideki APHO, AS'deki APHO, AS ile tanı alıp almama durumu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki tespit edilemedi ( $p>0.05$ ).

Kemik iliği biyopsisinde APHO ile sağkalım arasında ilişki olup olmadığına dair literatür araştırmamızda 2020'de yapılan bin dört yüz yirmi altı hastadan oluşan bir çalışmada APHO için sınır %60 olarak kabul edilmiş ve hastalar buna göre sınıflandırılmıştır. Sonuç olarak APHO %39 hastada  $>60$ , %61 hastada  $<60$  tespit edilmiş, sağkalımları ise sırasıyla 22,6 ay ve 32,1 ay olarak hesaplanmıştır (91). Biz çalışmamızda biyopside atipik plazma hücre oranını 74 hastada  $>60$ , 41 hastada  $<60$  olarak saptadık ve sağkalımları ortalama olarak sırasıyla 21,7 ay ve 29,6 ay olarak hesapladık. Bulgularımızda literatürle uyumlu olacak şekilde biyopsideki atipik plazma hücre yüzdesi arttıkça sağkalımın azaldığı tespit edildi ( $p=0.78$ ).

Biyopsideki plazma hücre oranının aspirasyondaki orana göre daha doğru sonuç verdiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bunun sebebi olarak da dilüe materyal, kemik iliğinin çabuk pıhtılaşması, kemik iliğinde fokal tutulum ya da iliğin tümör hücreleri ile yoğun infiltrasyonu olabileceği öne sürülmüştür. Bazı çalışmalara göre plazma hücre oranı aspirasyonda biyopsiden %10-30 daha az bulunur (85, 92, 93). Bizim çalışmamızda biyopsideki APHO ile sitolojideki APHO ortalamaları sırasıyla %65.8 ve %47.4'tü. Bu yüzdeler arasında literatürle benzer şekilde %18.5'luk bir fark mevcuttu. Ayrıca biyopsi ve sitolojideki APHO arasındaki korelasyonu incelediğimizde pozitif yönde güçlü korele olduğunu ve bu korelasyonun da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık ( $r=0,624$   $p=0,00$ ). Bu da merkezimizde yapılan kemik iliği aspirasyonlarının yeterli ve niceliksel olarak değerli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda biyopsideki APHO oranı ile AS'deki APHO arasında da farklılık tespit ettik. Biyopsideki oran ortalaması %65.8 iken akım sitometri ortalaması %19.7 olarak hesaplandı. Aralarında %45'lik bir fark olduğu bulundu. Literatürde de buna benzer sonuçların olduğunu gördük. Biyopsideki plazma hücre yüzdesinin akış sitometrisindekinden 3 katı kadar fazla olduğu belirtilmiştir (38). Bu farklılığın ana

sebebi, laboratuvar çalışmaları için alınan örneğın morfolojik değerlendirme için alınan birincil örnekten daha düşük kalitede olmasına bağlanmıştır. Ayrıca sayma hataları ve belirli adezyon moleküllerinin ekspresyonunun da buna neden olabileceği belirtilmiştir (65). Çeşitli çalışmalarda bu farklılığı açıklamaya yönelik yorumlar yapılmıştır. Kemik iliğinde myelom hücrelerinin düzensiz ve heterojen dağılımı, biyopsi için alınan ilk örneğın sitometri için alınan ikinci örneğe göre lipitten daha zengin olması, myelom hücrelerinin mekanik hasara karşı dayanıklı olmasını sağlayan özelliklerinden dolayı sitometrik çalışmada daha çok kayba uğraması gibi etkenler bildirilmiştir (94, 95). Aralarındaki ilişkiye baktığımızda ise düşük düzeyde pozitif korelasyon olduğunu tespit ettik ( $r=0.276$ ).

Myelom tanı kriterleri 2014 yılında Uluslararası Myelom alışma Grubu [International Myeloma Working Group (IMWG)] tarafından revize edilmiştir. Bu tanı kriterlerinde yer alan, ‘Myelom Tanımlayıcı Etkenler (MTE)’ olarak tanımlanan CRAB bulgularına çalışmamızda yer verdik. Myelom tanısı için CRAB bulgularından en az birinin pozitif olması gerekmektedir. Üç bin altı yüz altmış dört hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hiperkalsemi %16,5, kreatinin yüksekliği %21,5, anemi %60,3 ve kemik lezyonu %62,6 oranında saptanmıştır (96). 2014 yılında yapılan bir çalışmada araştırmacılar 3405 hastanın %16,7’sinde hiperkalsemi, %23,4’ünde kreatinin yüksekliği, %60,7’ünde anemi, %60,2’sinde kemik lezyonu bulmuşlardır (97). Çalışmamızda hastaların kalsiyum değeri ortalama 9,5 mg/dL olup, 13 hastada (%11,6) 11 g/dL’den büyük tespit edilmiştir. Kreatinin değeri ortalaması 1,7 mg/dL olup, 27 hastada (%24) 2 mg/dL’den büyük tespit edilmiştir. Hemogloblin değeri ortalaması 9.7 g/dL olup, 63 (%56,2) hastada 10 g/dL’den küçük tespit edilmiştir. Kemik tutulumuna baktığımızda olguların 91’inde (%85) kemik tutulumu olduğu tespit edildi. En çok görülen bulgu diğer çalışmalarla benzer olacak şekilde kemik tutulumu olup onu anemi, kreatinin yüksekliği ve hiperkalsemi izlemektedir.

Dört yüz elli bir hasta ile yapılan bir çalışmada sağkalım süresi ile erkek cinsiyet, düşük serum albümin ( $<3.5$  g/dL), yüksek serum kalsiyum ( $\geq 12$  mg/dL), yüksek LDH (250 U/L) düzeyleri ilişkilendirilmiştir (98). Çalışmamızda tanı anında hastaların kalsiyum değeri ile sağkalım arasındaki ilişkiyi inceledik. Hastaların tanı

anında 13'ünde (%11,6) kalsiyum değeri  $\geq 12$  mg/dl idi. Kalsiyum değeri  $< 12$  mg/dl olan hastaların sağkalımı 24,5 ay, kalsiyum değeri  $\geq 12$  mg/dl olan hastaların sağkalımı 23,2 ay olarak raporlandı ve literatüre benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.011$ ). Yüksek kalsiyum miktarı sağkalım süresini azaltmaktadır. Albümin miktarı hastaların 58'inde  $< 3.5$  g/dL, 53'ünde  $\geq 3.5$  g/dL olarak bulundu ve sağkalım süreleri sırasıyla 17,4 ve 29,4 aydır. Albümin düşüklüğü ile sağkalım süresi önceki çalışmaları destekler şekilde doğru orantılı bulunmakla beraber bu bulgular istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemektedir ( $p=0.064$ ).

Dört yüz on üç hastadan oluşan bir çalışmada kreatinin yüksekliğinin sağkalımı azalttığı bulunmuştur (99). Biz de çalışmamızda hastalarda tanı anındaki kreatinin değerleri ile sağkalım arasındaki ilişkiyi inceledik. Hastaların tanı anında 85'inde (%76) kreatinin değeri  $< 2$  mg/dl, 27'sinde (%24)  $\geq 2$  mg/dl idi. Tanı anında kreatinin değeri  $< 2$  mg/dl olan hastaların ortalama sağkalımı 26,6 ay, kreatinin değeri  $\geq 2$  mg/dl olanların ortalama sağkalımı 15,1 ay olarak raporlandı ve Rodzaj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,023$ ). Kreatinin değeri arttıkça sağkalım süresinin azalmış olduğu bulundu.

Hemoglobin değerinin düşük olması kötü prognoz göstergelerindendir. İki yüz altı hastalık bir çalışmada Hgb  $\geq 10$  gr/dl olan olguların ortalama sağkalımı 45 ay, Hgb  $< 10$  gr/dl olan olguların ortalama sağkalımı 27 ay olarak bulunmuştur ( $p=0.01$ ) (45). Seksen iki hastadan oluşan başka bir çalışmada ise Hgb değeri ile sağkalım arasında biri ilişki bulunmadığı tespit edilmiştir (47). Bizim çalışmamızda 112 hastanın hemoglobin değerine ulaşılmış olup, 63'ünün (%56) hemoglobin değeri  $< 10$  gr/dl, 49'unun (%44)  $\geq 10$  gr/dl olduğu tespit edildi. Hemoglobin değeri  $< 10$  gr/dl olan olguların sağkalımı 19,5 ay, hemoglobin değeri  $\geq 10$  gr/dl olan olguların sağkalımı 28,6 ay olarak raporlanmış olup önceki çalışmalarla benzer şekilde hemoglobin değeri düşük olanlarda sağkalım süresinin daha az olduğu bulundu fakat bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,109$ ).

Heintel ve arkadaşları yaptıkları 60 hastalık bir çalışmada hastaların Beta 2 mikroglobulin, C-reaktif protein, sedimentasyon değerlerinin sağkalım üzerinde etkisini incelemişlerdir. Beta 2 mikroglobulin sağkalımla ilişkili bulunurken

( $p=0,004$ ), C-reaktif protein düzeyi anlamlı bulunamamıştı ( $p>0,05$ ) (100). Biz de çalışmamızda hastaların tanı anındaki CRP ve Beta 2 mikroglobulin ile sağkalım ilişkisini inceledik. Çalışmamızda hastaların tanı anında beta 2 mikroglobulin değerleri 16 hastada (%18)  $<3.5$  mg/dL, 14 hastada (%16)  $3.5-5.5$  mg/dL ve 57 hastada (%64)  $>5.5$  mg/dL idi. Sağkalımlarına baktığımızda  $<3.5$  mg/dL olan hastaların ortalama sağkalımı 37 ay,  $3.5-5.5$  mg/dL olan hastalarda 26,5 ay,  $<5.5$  mg/dL olan hastalarda ise 15 ay olduğunu tespit ettik. Bu bulgular literatür ile uyumlu olup beta 2 mikroglobulin değeri arttıkça sağkalım süresi azalmaktadır ( $p=0,023$ ).

CRP değerlerine baktığımızda hastalardan 84 tanesinde (%75)  $<5$  mg/dL, 11 tanesinde (%10)  $5-10$  mg/dL ve 16 tanesinde (%15)  $>10$  mg/dL idi ve bu hastaların ortalama sağkalımları sırasıyla 25,9 ay, 20,2 ay ve 3,9 ay idi. Bu bulgular literatürün tersine CRP ile sağkalım arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermektedir ( $p<0,001$ ). CRP değeri arttıkça sağkalım süresinin azaldığı bulundu.

Sedimentasyon, myelom ve diğer birçok malignitede genel olarak yükselir (101). Yapılan bir çalışma sonucunda sedimentasyon değeri hasta sağkalımı için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır ve ortalama sedimentasyon düzeyleri ISS evre 1 için  $53.8\pm17.6$ , evre 2 için  $80.1\pm25.5$  ve evre 3 için  $102.7\pm31.8$  mm/h olarak tespit edilmiştir (102). Çalışmamızdaki hastaların 100'ünde sedimentasyon değeri 30 mm/h'den büyük tespit edildi. Ortalama değeri  $92,5\pm34$  mm/h olarak bulundu. Evrelere göre sıralayacak olursak evre 1'de 70 mm/h, evre 2'de 89 mm/h ve evre 3'te 95 mm/h olarak tespit edildi. Bu bulgular evre arttıkça artan sedimentasyon değerlerini göstermektedir ve Alexandrakakis ve ark. yaptığı çalışma ile benzerdir ( $p=0.007$ ).

Costa ve arkadaşları çalışmalarında erkek myelom hastalarında erken mortalite oranının daha fazla olduğunu saptamışlardır (103). Çin'de yapılan iki yüz altı hastalık bir çalışmada 138 erkek, 68 kadın hasta olup cinsiyetin sağkalım ve erken mortaliteye etkisi gösterilememiştir (104). Bizim çalışmamızda da erkek cinsiyetteki hastaların 43'ünde (%59,7), kadın cinsiyetteki hastaların 23'ünde (%53,4) ölüm gerçekleşti. Hastaların cinsiyetlerine göre ölüm oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,646$ ). Ayrıca kadın hastalarda sağkalım 19 ay, erkek hastalarda 23 ay olarak saptandı, cinsiyet ile sağkalım süresi arasında yaptığımız analiz sonucu

istatistik olarak anlamlı değildi ( $p=0.788$ ). Bulgularımız yapılan çalışmaların bazılarıyla benzerlik halindedir.

Myelom subtipi ile sağkalım sürelerine baktığımızda IgG myelomda ortalama 25 ay, IgA myelomda ortalama 26 ay, hafif zincir myelomda ortalama 17 ay olarak tespit edildi ve bu sağkalım süreleri ile myelom türü arasında istatistiksel olarak bir anlam saptanmadı ( $p=0.855$ ,  $p=0.383$ ,  $p=0.062$ ).

Çalışmamızı yaparken çeşitli kısıtlamalar ile karşılaştık. Bunlardan en önemlisi akım sitometri çalışması yapılan hasta sayısının az olmasıydı. Retrospektif bir çalışma olduğundan hastaların tanı anında yapılan laboratuvar testlerinde eksiklikler olması ve takip süresinin literatüre göre daha kısa olması da diğer kısıtlayıcı unsurlardandı.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışma grubumuzda erkek hasta sayısı daha fazladır.
2. Hastalarımızın yaş aralığı 41-89 olup genel yaş ortalaması  $68,2 \pm 10,8$ 'dir.
3. Hastalarda en sık görülen paraprotein tipi IgG Kappa olup (%38) myelom alt tipinin sağkalımla ilişkisi yoktur.
4. Çalışma grubumuzun ortanca sağkalım süresi 22 aydır.
5. Çalışma grubumuzda en sık evre 3 hasta (%64) vardı.
6. Erkek hastaların %59,7'sinde, kadın hastaların %53,4'ünde ölüm gerçekleşmiş olup erkeklerde ölüm oranı daha fazladır.
7. Cinsiyetler arasında ölüm oranı açısından fark saptanmadı ( $p=0,646$ ).
8. Erkek hastalarda sağkalım süresi kadın hastalara göre daha uzundur.
9. Cinsiyet ile sağkalım süresi arasında istatistiksel anlam yoktur.
10. Evre ile ilişkili olduğunu tespit ettiğimiz parametreler: sağkalım, CD56, Hemoglobin, kreatinin, sedim, beta 2 mikroglobulin, albümin, CD56+CD117+Siklin D1 üçlü negatifliği. CD56 (-) olan hastalarda, Hgb düşük olanlarda, kreatinin yüksek olanlarda, sedim yüksek olanlarda, beta 2 mikroglobulin yüksek olanlarda, albümin düşük olanlarda ve CD56+CD117+Siklin D1 birlikte negatif olan hastalarda evre daha ileridir.
11. Evre arttıkça sağkalım süresi azalır.
12. Biyopside çalışılan antikorlar; Siklin D1 %18, CD117 %42 ve CD56 %66, CD20 %14 ve CD19 %8 oranında pozitifdir.
13. CD56 negatif olan hastalar çoğunlukla evre 3'tür ( $p=0.023$ ) ve bu hastalarda sağkalım daha kısadır ( $p=0.002$ ).
14. CD56 ve CD117 ikili negatif olan hastalarda pozitif olan gruba göre sağkalım daha kısadır ( $p=0.442$ ). CD56, CD117 ve Siklin D1 üçlü negatif olan hastalarda sağkalım üçlü pozitif gruba göre daha kısadır ( $p=0.201$ ) ve üçlü negatiflik gösteren hastalar daha ileri evredir ( $p=0.02$ ).
15. Siklin D1 (-) olan hastalarda sağkalım daha kısadır ( $p=0.206$ ).
16. CD19 (+) olan hastalarda sağkalım belirgin şekilde daha kısadır ( $p=0.294$ ).
17. CD20 (-) olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde kemik tutulumu daha fazladır.

18. Hastalarda en sık retikülin derece 2 fibrozis tespit edildi. Yüksek fibrozisi olan hastalarda sağkalım daha kısadır ( $p=0.443$ ). Fibrozis derecesi ile evre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edilemedi ( $p=0.545$ ). Kadın cinsiyet ile CD117, CD56 ve Lambda negatif olan hastalarda kemik iliği fibrozisi istatistiksel anlamlı şekilde daha fazladır. Ayrıca IgG Lambda, IgA Kappa ve IgD Lambda myelomu olan hastalarda da retikülin derecesi çoğunlukla derece 1 olarak saptandı.
19. Akım sitometri çalışması yapılan 52 hastanın 17'sine (%33) tanı verilemedi. Tanı verme oranı %67'dir. AS'de çalışılan antikorlardan hiçbirisi evre, sağkalım, plazma hücre yüzdesi ve laboratuvar bulguları ile ilişkisi bulunamadı.
20. Akım sitometri ile immünohistokimya arasındaki uyuma bakmak için, çalışılan antikorlar karşılaştırıldı. CD117 (-) saptanmasında iki ölçüm arasında iyi düzeyde uyum, CD56 (+) saptanmasında zayıf düzeyde uyum bulundu. Diğer antikorlar arası anlamlı uyum bulunamadı.
21. Atipik plazma hücre oranı ortalaması biyopside %66, sitolojide %47, akım sitometride ise %20'dir. Biyopsi ile sitolojideki plazma hücre oranı arasında pozitif yönde güçlü korelasyon, biyopsi ile akım sitometrideki plazma hücre oranı arasında ise pozitif yönde zayıf korelasyon vardır.
22. Biyopsideki atipik plazma hücre oranı arttıkça, sağkalım süresi kısalmır.
23. Tanı anında hastaların %11.6'sında hiperkalsemi, %24'ünde kreatinin yüksekliği, %56'sında anemi ve %85'inde kemik tutulumu tespit edildi. En sık görülen klinik bulgu kemik tutulumudur.
24. Kalsiyumu yüksek olan hastalarda sağkalım süresi belirgin şekilde azalır ( $p=0.011$ ).
25. Kreatinin değeri arttıkça sağkalım süresi azalır ( $p=0.023$ ).
26. Hemoglobini düşük olan hastalarda sağkalım daha kısadır.
27. Kemik tutulumu olan hastalarda sağkalım süresi daha azdır.
28. Albümin miktarı düşük olanlarda sağkalım daha kısadır.
29. Beta 2 mikroglobulin değeri arttıkça sağkalım süresi azalır ( $p=0.02$ ).
30. CRP değeri arttıkça sağkalım süresi kısalmır ( $p<0.001$ ).

31. Sedimentasyon ve CRP değeri ile Hafif zincir myelom arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. Hafif zincir myelom olanlarda sedim değeri daha düşüktür ( $p=0.002$ ). Ayrıca evre arttıkça sedimentasyon değeri de artar ( $p=0.007$ ). Hafif zincir myelom olan hastalarda CRP değeri daha yüksektir ( $p=0.032$ ).

Sonuç olarak bu çalışmada Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji anabilim dalında 7 yıllık bir süreçte tanı alan myelom hastaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalarımızın demografik verileri ve genel itibariyle bulgular literatürde yapılmış çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Ülkemizde myelom ile ilgili yapılan çalışma sayısının çok az olması dolayısıyla bu tür çalışmaların yapılması ile birlikte Türkiye verileri de artacaktır. Yapılacak benzer çalışmalarda akım sitometri yapılan hasta sayısının daha fazla olması durumunda daha değerli sonuçlara ulaşılabilecektir. Ayrıca izlem süresinin daha uzun olması da sonuçların doğruluğunu ve literatüre olan katkısını da arttıracaktır. Retrospektif yapılan çalışmalarda arşiv kayıtlarının son derece önem arz etmesinden dolayı yapılacak olası çalışmalar için hasta kayıtları düzenli ve kronolojisine uygun bir şekilde tutulması çok önemlidir.

Tüm bunların yanında bulgularımız ışığında myelom tanısında kemik iliği biyopsisi akım sitometrik yöntemle göre daha üstündür. CD20 ise kemik tutulumunu tahmin etmede kullanılabilecek yol gösterici bir belirteç olabilir. İmmünohistokimyasal yöntemle göre daha ucuz maliyeti olan histokimyasal yöntem ile kemik iliğindeki retikülin derecesinin saptanması sağkalım ve prognozu belirlemede kullanılabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. KARS TU, TEKİNALP A, DİKİCİ HZ, DEMİRCİOĞLU S, ÇENELİ Ö. Multipl Myelom Tanılı Hastaların Sitogenetik Özellikleri ve Prognoza Etkisi. Hemoglobin (g/dL). 2020;10:2.16.
2. Pellat-Deceunynck C, Barille S, Jeco G, Puthier D, Robillard N, Pineau D, et al. The absence of CD56 (NCAM) on malignant plasma cells is a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma. Leukemia. 1998;12(12):1977-82.
3. Group IMW. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. British journal of haematology. 2003;121(5):749-57.
4. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine. 2011;364(11):1046-60.
5. McKinnon KM. Flow cytometry: an overview. Current protocols in immunology. 2018;120(1):5.1. -5.1. 11.
6. Ekinci D, Özkan A. Multipl miyelom'da CD4+ regülatör T hücrelerin rolü. Cukurova Medical Journal. 2017;42(3):546-51.
7. Ribatti D. The discovery of plasma cells: an historical note. Immunology letters. 2017;188:64-7.
8. Fairfax KA, Kallies A, Nutt SL, Tarlinton DM, editors. Plasma cell development: from B-cell subsets to long-term survival niches. Seminars in immunology; 2008: Elsevier.
9. Haznedar DR. Plazma hücreleri ve İmmünoglobulinler. HematoLog. 2013 2013:3.
10. Martins G, Calame K. Regulation and functions of Blimp-1 in T and B lymphocytes. Annu Rev Immunol. 2008;26:133-69.
11. Boyle EM, Davies FE, Leleu X, Morgan GJ. Understanding the multiple biological aspects leading to myeloma. Haematologica. 2014;99(4):605.
12. Nutt SL, Hodgkin PD, Tarlinton DM, Corcoran LM. The generation of antibody-secreting plasma cells. Nature Reviews Immunology. 2015;15(3):160-71.
13. Oracki SA, Walker JA, Hibbs ML, Corcoran LM, Tarlinton DM. Plasma cell development and survival. Immunological reviews. 2010;237(1):140-59.
14. Shapiro-Shelef M, Calame K. Regulation of plasma-cell development. Nature Reviews Immunology. 2005;5(3):230-42.
15. Slifka MK, Matloubian M, Ahmed R. Bone marrow is a major site of long-term antibody production after acute viral infection. Journal of virology. 1995;69(3):1895-902.
16. Savitsky D, Calame K. B-1 B lymphocytes require Blimp-1 for immunoglobulin secretion. The Journal of experimental medicine. 2006;203(10):2305-14.
17. Korde N, Maric I, editors. Myelomagenesis: capturing early microenvironment changes. Seminars in hematology; 2011: Elsevier.
18. WHO-Classification-of-Tumours-Editorial-Board, editor. Haematolymphoid Tumours, WHO classification of tumours series. 5th ed. Lyon: IRAC; 2022.
19. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. Haematologica. 2006;91(4):460-6.

20. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Randen U, Tvedt THA, Fattizzo B, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood*. 2020;136(4):480-8.
21. Cree IA. The WHO Classification of Haematolymphoid Tumours. *Leukemia*. 2022;36(7):1701-2.
22. Warsame R, Gertz MA, Lacy MQ, Kyle RA, Buadi F, Dingli D, et al. Trends and outcomes of modern staging of solitary plasmacytoma of bone. *American journal of hematology*. 2012;87(7):647-51.
23. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;113(22):5412-7.
24. Pertesi M, Went M, Hansson M, Hemminki K, Houlston RS, Nilsson B. Genetic predisposition for multiple myeloma. *Leukemia*. 2020;34(3):697-708.
25. Mundy GR, Bertolini DR, editors. Bone destruction and hypercalcemia in plasma cell myeloma. *Seminars in oncology*; 1986: WB Saunders Ltd.
26. Chang S-H, Luo S, Thomas TS, O'Brian KK, Colditz GA, Carlsson NP, et al. Obesity and the transformation of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma: a population-based cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(5):djw264.
27. Lacy MQ, Donovan KA, Heimbach JK, Ahmann GJ, Lust JA. Comparison of interleukin-1 $\beta$  expression by in situ hybridization in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1999;93(1):300-5.
28. López-Corral L, Gutiérrez NC, Vidriales MB, Mateos MV, Rasillo A, García-Sanz R, et al. The progression from MGUS to smoldering myeloma and eventually to multiple myeloma involves a clonal expansion of genetically abnormal plasma cells. *Clinical cancer research*. 2011;17(7):1692-700.
29. Manier S, Salem KZ, Park J, Landau DA, Getz G, Ghobrial IM. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nature reviews Clinical oncology*. 2017;14(2):100-13.
30. Williams Hematology. 782-86 p.
31. Zamagni E, Cavo M. The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2012;159(5):499-513.
32. Fujino M. The histopathology of myeloma in the bone marrow. *Journal of clinical and experimental hematopathology*. 2018;58(2):61-7.
33. <https://imagebank.hematology.org/image/63917/mott-cell>
34. <https://imagebank.hematology.org/image/1074/dutcher-bodies--2?type=upload>
35. <https://imagebank.hematology.org/collection/4192>
36. Bartl R, Frisch B, Fateh-Moghadam A, Kettner G, Jaeger K, Sommerfeld W. Histologic classification and staging of multiple myeloma: a retrospective and prospective study of 674 cases. *American journal of clinical pathology*. 1987;87(3):342-55.
37. Greipp PR, Leong T, Bennett JM, Gaillard JP, Klein B, Stewart JA, et al. Plasmablastic morphology—an independent prognostic factor with clinical and laboratory correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) myeloma trial

- E9486 report by the ECOG Myeloma Laboratory Group. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1998;91(7):2501-7.
- 38.Olteanu H. Role of flow cytometry in the diagnosis and prognosis of plasma cell myeloma. *Surgical Pathology Clinics*. 2016;9(1):101-16.
- 39.Elenius K, Salmivirta M, Inki P, Mali M, Jalkanen M. Binding of human syndecan to extracellular matrix proteins. *Journal of Biological Chemistry*. 1990;265(29):17837-43.
- 40.Costes V, Magen V, Legouffe E, Durand L, Baldet P, Rossi J-F, et al. The Mi15 monoclonal antibody (anti-syndecan-1) is a reliable marker for quantifying plasma cells in paraffin-embedded bone marrow biopsy specimens. *Human pathology*. 1999;30(12):1405-11.
- 41.Chilosi M, Adami F, Lestani M, Montagna L, Cimarosto L, Semenzato G, et al. CD138/syndecan-1: a useful immunohistochemical marker of normal and neoplastic plasma cells on routine trephine bone marrow biopsies. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1999;12(12):1101-6.
- 42.Ridley RC, Xiao H, Hata H, Woodliff J, Epstein J, Sanderson RD. Expression of syndecan regulates human myeloma plasma cell adhesion to type I collagen. 1993.
- 43.Kumar S, Kimlinger T, Morice W. Immunophenotyping in multiple myeloma and related plasma cell disorders. *Best practice & research Clinical haematology*. 2010;23(3):433-51.
- 44.Bataille R, Pellat-Deceunynck C, Robillard N, Avet-Loiseau H, Harousseau J-L, Moreau P. CD117 (c-kit) is aberrantly expressed in a subset of MGUS and multiple myeloma with unexpectedly good prognosis. *Leukemia research*. 2008;32(3):379-82.
- 45.Chang H, Samiee S, Yi QL. Prognostic relevance of CD56 expression in multiple myeloma: a study including 107 cases treated with high-dose melphalan-based chemotherapy and autologous stem cell transplant. *Leukemia & lymphoma*. 2006;47(1):43-7.
- 46.Kraj M, Sokołowska U, Kopeć-Szlęzak J, Pogłód R, Kruk B, Woźniak J, et al. Clinicopathological correlates of plasma cell CD56 (NCAM) expression in multiple myeloma. *Leukemia & lymphoma*. 2008;49(2):298-305.
- 47.Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M, Tabernero M, Bladé J, Moro M, et al. Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1999;93(3):1032-7.
- 48.Mei HE, Schmidt S, Dörner T. Rationale of anti-CD19 immunotherapy: an option to target autoreactive plasma cells in autoimmunity. *Arthritis research & therapy*. 2012;14:1-16.
- 49.He S, Yang S, Niu M, Zhong Y, Gao D, Zhang Y, et al. HMG-box transcription factor 1: a positive regulator of the G1/S transition through the Cyclin-CDK-CDKI molecular network in nasopharyngeal carcinoma. *Cell death & disease*. 2018;9(2):100.
- 50.Li Z, Liu J, Zhang X, Fang L, Zhang C, Zhang Z, et al. Prognostic significance of cyclin D1 expression in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Pathology & Oncology Research*. 2020;26:1401-9.
- 51.Ren B, Li W, Yang Y, Wu S. The impact of cyclin D1 overexpression on the prognosis of bladder cancer: a meta-analysis. *World journal of surgical oncology*. 2014;12:1-8.

- 52.Ramos-Garcia P, González-Moles MÁ, Gonzalez-Ruiz L, Ruiz-Avila I, Ayen A, Gil-Montoya JA. Prognostic and clinicopathological significance of cyclin D1 expression in oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral oncology*. 2018;83:96-106.
- 53.Sewify EM, Afifi OA, Mosad E, Zaki AH, El Gammal SA. Cyclin D1 amplification in multiple myeloma is associated with multidrug resistance expression. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2014;14(3):215-22.
- 54.Tasidou A, Roussou M, Terpos E, Kastiris E, Gkatzamanidou M, Gavriatopoulou M, et al. Increased expression of cyclin-D1 on trephine bone marrow biopsies independently predicts for shorter overall survival in patients with multiple myeloma treated with novel agents. *Am J Hematol*. 2012;87(7):734-6.
- 55.Soverini S, Cavo M, Cellini C, Terragna C, Zamagni E, Ruggeri D, et al. Cyclin D1 overexpression is a favorable prognostic variable for newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high-dose chemotherapy and single or double autologous transplantation. *Blood*. 2003;102(5):1588-94.
- 56.Cook JR, Hsi ED, Worley S, Tubbs RR, Hussein M. Immunohistochemical analysis identifies two cyclin D1+ subsets of plasma cell myeloma, each associated with favorable survival. *American journal of clinical pathology*. 2006;125(4):615-24.
- 57.Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson CS. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *American journal of clinical pathology*. 2004;121(4):482-8.
- 58.Mateo G, Montalbán MA, Vidriales M-B, Lahuerta JJ, Mateos MV, Gutiérrez N, et al. Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(16):2737-44.
- 59.Paul B, Zhao Y, Loitsch G, Feinberg D, Mathews P, Barak I, et al. The impact of bone marrow fibrosis and JAK2 expression on clinical outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with immunomodulatory agents and/or proteasome inhibitors. *Cancer Medicine*. 2020;9(16):5869-80.
- 60.Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. 1992.
- 61.Bataille R, Durie B, Grenier J, Sany J. Prognostic factors and staging in multiple myeloma: a reappraisal. *Journal of Clinical Oncology*. 1986;4(1):80-7.
- 62.Atrash S, Bhutani M, Paul B, Voorhees PM, Usmani SZ. Management of newly diagnosed transplant ineligible multiple myeloma. *Leukemia & lymphoma*. 2020;61(11):2549-60.
- 63.Böttcher S. Flow cytometric MRD detection in selected mature B-cell malignancies. *Lymphoma: Methods and Protocols*. 2019:157-97.
- 64.Dalva K, Gülbaş Z. Akım sitometri uygulamaları. *Türk Hematoloji Derneği Moleküler Hematoloji*. 2005:44-52.
- 65.Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, Bezdicova L, Brooimans R, Bumbea H, et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *haematologica*. 2008;93(3):431-8.
- 66.Van Camp B, Durie B, Spier C, De Waele M, Van Riet I, Vela E, et al. Plasma cells in multiple myeloma express a natural killer cell-associated antigen: CD56 (NKH-1; Leu-19). 1990.
- 67.Pruner G, Fabris S, Baldini L, Carboni N, Zagano S, Colombi MA, et al. Immunohistochemical analysis of cyclin D1 shows deregulated expression in

- multiple myeloma with the t (11; 14). The American journal of pathology. 2000;156(5):1505-13.
- 68.Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *biometrics*. 1977;159-74.
- 69.Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al., editors. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo clinic proceedings; 2003: Elsevier.
- 70.Qian J, Jin J, Luo H, Jin C, Wang L, Qian W, et al. Analysis of clinical characteristics and prognostic factors of multiple myeloma: a retrospective single-center study of 787 cases. *Hematology*. 2017;22(8):472-6.
- 71.Cho Y-U, Park C-J, Park S-J, Chi H-S, Jang S, Park SH, et al. Immunophenotypic characterization and quantification of neoplastic bone marrow plasma cells by multiparametric flow cytometry and its clinical significance in Korean myeloma patients. *Journal of Korean medical science*. 2013;28(4):542.
- 72.Kumar L, Ramavath D, Kataria B, Tiwari A, Raj A, Chellapuram SK, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplant for multiple myeloma: Predictors of long-term outcome. *Indian Journal of Medical Research*. 2019;149(6):730-9.
- 73.Ceran F, Falay M, Dağdaş S, Özet G. The assessment of CD56 and CD117 expressions at the time of the diagnosis in multiple myeloma patients. *Turkish Journal of Hematology*. 2017;34(3):226.
- 74.Pan Y, Wang H, Tao Q, Zhang C, Yang D, Qin H, et al. Absence of both CD56 and CD117 expression on malignant plasma cells is related with a poor prognosis in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia research*. 2016;40:77-82.
- 75.Zhang L, Huang Y, Lin Y, Zhang A, Zou R, Xu H, et al. Prognostic significance of CD56 expression in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Hematology*. 2022;27(1):122-31.
- 76.Koumpis E, Tassi I, Malea T, Papathanasiou K, Papakonstantinou I, Serpanou A, et al. CD56 expression in multiple myeloma: Correlation with poor prognostic markers but no effect on outcome. *Pathology-Research and Practice*. 2021;225:153567.
- 77.Pozdnyakova O, Morgan EA, Li B, Shahsafaei A, Dorfman DM. Patterns of expression of CD56 and CD117 on neoplastic plasma cells and association with genetically distinct subtypes of plasma cell myeloma. *Leukemia & Lymphoma*. 2012;53(10):1905-10.
- 78.Hoechtlen-Vollmar W, Menzel G, Bartl R, Lamerz R, Wick M, Seidel D. Amplification of cyclin D1 gene in multiple myeloma: clinical and prognostic relevance. *British journal of haematology*. 2000;109(1):30-8.
- 79.Szabo AG, Gang AO, Poulsen TS, Klausen TW, Nørgaard PH. T (11; 14), cyclin D1, CD20 and CD56 in multiple myeloma: a retrospective study of pathologic and clinical associations. *Blood*. 2012;120(21):4983.
- 80.Dunphy CH, Nies MK, Gabriel DA. Correlation of plasma cell percentages by CD138 immunohistochemistry, cyclin D1 status, and CD56 expression with clinical parameters and overall survival in plasma cell myeloma. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2007;15(3):248-54.

81. Robillard N, Avet-Loiseau H, Garand R, Moreau P, Pineau D, Rapp M-J, et al. CD20 is associated with a small mature plasma cell morphology and t (11; 14) in multiple myeloma. *Blood*. 2003;102(3):1070-1.
82. Yavasoglu I, Sargin G, Kadikoylu G, Doger FK, Bolaman Z. Immunohistochemical evaluation of CD20 expression in patients with multiple myeloma. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2015;37:34-7.
83. Leite LAC, Kerbaui DMB, Kimura E, Yamamoto M. Multiples aberrant phenotypes in multiple myeloma patient expressing CD56-, CD28+, CD19+. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2012;34:66-7.
84. Hu X, Dai X, Guo X, Jiang X, Li Y, Zhao H, et al. Bone marrow fibrosis in newly diagnosed multiple myeloma and its correlation with clinicopathological factors. 2024.
85. Subramanian R, Basu D, Dutta TK. Significance of bone marrow fibrosis in multiple myeloma. *Pathology*. 2007;39(5):512-5.
86. Sahara N, Takeshita A, Shigeno K, Fujisawa S, Takeshita K, Naito K, et al. Clinicopathological and prognostic characteristics of CD56-negative multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2002;117(4):882-5.
87. Pérez-Andrés M, Almeida J, Martín-Ayuso M, Moro M, Martín-Núñez G, Galende J, et al. Clonal plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma and plasma cell leukemia show different expression profiles of molecules involved in the interaction with the immunological bone marrow microenvironment. *Leukemia*. 2005;19(3):449-55.
88. Harada H, Kawano MM, Huang N, Harada Y, Iwato K, Tanabe O, et al. Phenotypic difference of normal plasma cells from mature myeloma cells. *Blood*. 1993;81(10):2658-63.
89. Mateo G, Gutierrez N, Lopez-Berges C, Hernandez J, Lahuerta J, Martin M. Current role of immunophenotyping in multiple myeloma. *Multiple Myeloma Torino*. 2004:22-4.
90. Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J, Bladé J, Gonzalez M, García-Sanz R, et al. Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. *The American journal of pathology*. 1998;152(6):1655.
91. Al Saleh AS, Parmar HV, Visram A, Muchtar E, Buadi FK, Go RS, et al. Increased bone marrow plasma-cell percentage predicts outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2020;20(9):596-601.
92. Singhal N, Singh T, Singh ZN, Shome D, Gaiha M. Histomorphology of multiple myeloma on bone marrow biopsy. *Indian journal of pathology & microbiology*. 2004;47(3):359-63.
93. Hamid G, Hanbala N. Comparison of bone marrow aspiration and bone marrow biopsy in neoplastic diseases. *Gulf J Oncolog*. 2009;6:41-4.
94. Smock KJ, Perkins SL, Bahler DW. Quantitation of plasma cells in bone marrow aspirates by flow cytometric analysis compared with morphologic assessment. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2007;131(6):951-5.
95. Cogbill C, Spears M, Vantuinen P, Harrington A, Olteanu H, Kroft S. Morphologic and cytogenetic variables affect the flow cytometric recovery of plasma cell

myeloma cells in bone marrow aspirates. *International journal of laboratory hematology*. 2015;37(6):797-808.

96. Hungria VT, Lee JH, Maiolino A, de Queiroz Crusoe E, Martinez G, Bittencourt R, et al. Survival differences in multiple myeloma in Latin America and Asia: a comparison involving 3664 patients from regional registries. *Annals of hematology*. 2019;98:941-9.

97. Kim K, Lee JH, Kim JS, Min CK, Yoon SS, Shimizu K, et al. Clinical profiles of multiple myeloma in Asia—An Asian Myeloma Network study. *American journal of hematology*. 2014;89(7):751-6.

98. Hsu P, Lin T-W, Gau J-P, Yu Y-B, Hsiao L-T, Tzeng C-H, et al. Risk of early mortality in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Medicine*. 2015;94(50):e2305.

99. Rodzaj MP, Rodzaj MA, Rodzaj MM. Early mortality, kidney failure, and venous thromboembolism in patients with multiple myeloma: a single-center analysis. *Acta Haematologica Polonica*. 2023;54(6):399-405.

100. Heintel D, Zojer N, Schreder M, Strasser-Weippl K, Kainz B, Vesely M, et al. Expression of MUM1/IRF4 mRNA as a prognostic marker in patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22(2):441-5.

101. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungolino E, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(6):1625-34.

102. Alexandrakis M, Passam F, Ganotakis E, Sfiridaki K, Xilouri I, Perisinakis K, et al. The clinical and prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum interleukin-6 (IL-6) and acute phase protein levels in multiple myeloma. *Clinical & Laboratory Haematology*. 2003;25(1):41-6.

103. Costa L, Gonsalves W, Kumar S. Early mortality in multiple myeloma. *Leukemia*. 2015;29(7):1616-8.

104. Tao Z-f, Fu W-j, Yuan Z-g, Wang D-x, Chen Y-b, Jian H. Prognostic factors and staging systems of multiple myeloma: a single centre study in China. *Chinese medical journal*. 2007;120(19):1655-8.

