



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PLAZMA HÜCRE NEOPLAZİLERİNDE CD56 VE SİKLİN D1
EKSPRESYONUNUN DİAGNOSTİK ÖNEMİ, HİSTOMORFOLOJİK
VE KLİNİK PARAMETRELER İLE İLİşKİSİ**

Dr. Zelal AKGÜNDÜZ ALTUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/ 2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PLAZMA HÜCRE NEOPLAZİLERİNDE CD56 VE SİKLİN D1
EKSPRESYONUNUN DİAGNOSTİK ÖNEMİ, HİSTOMORFOLOJİK
VE KLİNİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. ZELAL AKGÜNDÜZ ALTUN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. DİNÇ SÜREN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/ 2024

TEŞEKKÜR

Eğitimimin ve tezimin her aşamasında bilgisini ve tecrübesini esirgemeyerek bana destek veren ve sabırla yol gösteren, öğrenme merakımı teşvik eden ve yönlendiren, çalışma motivasyonu ve bilgi birikimiyle bana her daim örnek olan tez danışmanım Prof. Dr. Dinç SÜREN'e;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimlerini ve tecrübelerini özveriyle aktaran, her daim destek ve örnek olan hocalarıma;

Eğitimim boyunca tecrübelerini benimle paylaşan uzman hekimlerimize, asistan arkadaşlarıma

Birlikte çalıştığım diğer tüm laboratuvar çalışanlarımıza,

Her daim yanımda olan; sevgilerini, desteklerini ve güvenlerini bir gün olsun esirgemeyen anneme, babama ve abime

Sonsuz teşekkürlerimle.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1.GİRİŞ- AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 PLAZMA HÜCRELİ NEOPLAZİLER DSÖ SINIFLAMASI (2017)	3
2.2 PLAZMA HÜCRELİ MYELOM (PHM)	4
2.2.1 Epidemiyoloji ve Etiyoloji	5
2.2.2 PHM Tanı Kriterleri	6
2.2.3 Klinik Özellikler	8
2.2.4 Morfolojik Özellikler	9
2.2.4.1. PH Oranı	9
2.2.4.2. İnfiltrasyon Paterni	10
2.2.4.3. PH morfolojisi	12
2.2.5 İmmünofenotip	13
2.2.6 Genetik Özellikler	14
2.2.7 Prognoz ve Prediktif Faktörler	15

2.2.8 Tedavi	17
2.2.9. PHM Klinik Varyantları.....	18
2.2.9.1. Smouldering Plazma Hücreli Myelom (SMM).....	18
2.2.9.2. Non-Sekretuar PHM.....	19
2.2.9.3. Plazma Hücreli Lösemi (PHL).....	19
2.2 MGUS	20
2.3.1 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	20
2.3.2 Tanı Kriterleri	21
2.4 CD56	23
2.5 Siklin D1	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1 OLGU SEÇİMİ	24
3.2 ETİK KURUL ONAYI.....	24
3.3 KLİNİK VERİLERİN TOPLANMASI	24
3.4 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	25
3.4.1 YT-PHM Olguları: Tümör Volümü, İnfiltrasyon Paterni, Histolojik Evre, Histolojik Derece (Grade) ve Kemik İliği Fibrozisi	25
3.4.2 İmmünohistokimyasal Değerlendirme	28
3.4.2.1. CD38, CD138, Lambda ve Kappa	29
3.4.2.2. CD56	29
3.4.2.3. SiklinD1	30
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30

4. BULGULAR.....	31
4.1 PHN OLGULARININ DAĞILIMI	31
4. 2 OLGULARIN HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ	32
4.2.1 PHN Olgularının Genel Tümör Karakteristiği.....	32
4.2.2 YT-PHM Olgularının Demografik, Histopatolojik ve Klinik Özellikleri.....	35
4.3 CD56 EKSPRESYONU VE SİKLİN D1 EKSPRESYONU	54
4.3.1 PHN ve Kontrol Olgularında CD56 Ekspresyonu	54
4.3.2 PHN ve Kontrol Olgularında Siklin D1 Ekspresyonu	61
4.3.3 CD56 ve Siklin D1 Ekspresyonlarının İlişkisi	67
4.4 YT-PHM OLGULARINDA CD56 EKSPRESYONUNUN HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK PARAMETRELERLE İLE İLİŞKİSİ.....	69
4.4.1 CD56 Ekspresyonunun Demografik Parametrelerle İle İlişkisi.....	69
4.4.2 CD56 Ekspresyonunun Histopatolojik Parametrelerle İle İlişkisi	70
4.4.5 CD56 Ekspresyonunun Klinik Parametrelerle İle İlişkisi.....	74
4.5 YT-PHM OLGULARINDA SİKLİN D1 EKSPRESYONUNUN HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK PARAMETRELERLE İLE İLİŞKİSİ	77
4.5.1 Siklin D1 Ekspresyonunun Demografik Parametrelerle İle İlişkisi.....	77
4.5.2 Siklin D1 Ekspresyon Histopatolojik Parametrelerle İle İlişkisi	78
4.5.3 Siklin D1 Ekspresyonunun Klinik Parametrelerle İle İlişkisi	81
5. TARTIŞMA	84
6. SONUÇLAR	94
KAYNAKLAR	91
ÖZGEÇMİŞ	107

KISALTMALAR

CRAB: Hiperkalsemi, Böbrek Yetmezliği, Anemi, Kemik Hastalığı

FISH: Floresan İn Situ Hibridizasyon

HE: Hematoksilen Eozin

Ig: İmmünglobulin

IMWG: Uluslararası Myelom Çalışma Grubu

ISS: International Staging System

İHK: İmmünohistokimya

Kİ: Kemik İliği

KİF: Kemik İliği Fibrozisi

LP: Lenfoplazmasiter

MDE: Myelom Tanımlayıcı Olaylar

MGUS: Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

OKHN: Otolog Kök Hücre Nakli

PH: Plazma Hücresi

PHL: Plazma Hücreli Lösemi

PHM: Plazma Hücreli Myelom

PHN: Plazma Hücreli Neoplazi

RR-PHM: Refrakter/Relaps PHM

S β 2M: Serum Beta-2 Mikroglobulin

S(FLC): Serum Serbest Hafif Zincir

SMM: Smouldering Plazma Hücreli Myelom

WM: Waldenström Makroglobulinemisi

YT-PHM: Yeni Tanı PHM



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Plazma Hücreli Neoplaziler Sınıflaması, DSÖ (2017)

Tablo 2: Plazma Hücreli Myelom Tanı Kriterleri (IMWG 2014)

Tablo 3: IMWG PHM Moleküler Sitogenetik Sınıflaması

Tablo 4: Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)

Tablo 5: Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)

Tablo 6: SMM Tanı Kriterleri (IMWG 2014)

Tablo 7: MGUS Sınıflaması ve Tanı Kriterleri (DSÖ 2017)

Tablo 8: Bartl Histolojik Derecelendirme Sistemi

Tablo 9: Kemik İliği Fibrozis (KİF) Derecelendirme Sistemi

Tablo 10: Çalışmada Değerlendirilen İHK Antikorları ve Özellikleri

Tablo 11: Çalışmaya Dahil Edilen PHN Olgularının Tanı Gruplarına Göre Dağılımı

Tablo 12: Kİ Klonal Plazma Hücre Oranlarına Göre Olguların Dağılımı

Tablo 13: PHN Tanı Gruplarına Göre Kİ Klonal PH Oranlarının Dağılımı

Tablo 14: PH oranı $<20\%$ Olan Olguların PHN Tanı Gruplarına Göre Dağılımı (n=90)

Tablo 15: YT-PHM Olgularının Demografik Özellikleri

Tablo 16: YT-PHM Olgularının Histopatolojik Özellikleri

Tablo 17: YT-PHM Olgularının Klinik Özellikleri

Tablo 18: PHN Tanı Gruplarında CD56 Ekspresyonu

Tablo 19: Tüm Olgularda CD56 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Tablo 20: PHN Tanı Grupları ve Kontrol Grubunda CD56 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Tablo 21: YT-PHM, SMM ve MGUS Olgularında CD56 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Tablo 22: PH Oranlarına Göre CD56 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Tablo 23: PH oranı <%20 Olan Olgularda CD56 Ekspresyonu

Tablo 24: PHN Tanı Gruplarında Siklin D1 Ekspresyonu

Tablo 25: Tüm Olgularda Siklin D1 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Tablo 26: PHN Tanı Grupları ve Kontrol Grubunda Siklin D1 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Tablo 27: YT-PHM, SMM ve MGUS Olgularında Siklin D1 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Tablo 28: PH Oranlarına Göre Siklin D1 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Tablo 29: PH oranı <%20 Olan Olgularda Siklin D1 Ekspresyonu

Tablo 30: PHN Tanı Gruplarında CD56 ve Siklin D1 Ekspresyon Durumlarına Göre Olguların Dağılımı

Tablo 31: PHN Tanı Gruplarında CD56 ve Siklin D1 Ekspresyonlarının ilişkisi

Tablo 32: YT-PHM Olgularında CD56 Ekspresyon Durumuna Göre Demografik Verilerin Karşılaştırılması

Tablo 33: YT-PHM Olgularında CD56 Ekspresyon Durumuna Göre Tümör Volümü ve Histolojik Evre Dağılımlarının Karşılaştırılması

Tablo 34: YT-PHM Olgularında CD56 Ekspresyon Durumuna Göre Patern Dağılımlarının Karşılaştırılması

Tablo 35: YT-PHM Olgularında CD56 Ekspresyon Durumuna Göre Histolojik Derece ve KİF Dağılımlarının Karşılaştırılması

Tablo 36: YT-PHM Olgularında CD56 Ekspresyon Durumuna Göre Siklin D1 Ekspresyonu, Ig Hafif Zincir ve M-Protein Alt Tiplerinin Dağılımı ve Karşılaştırılması

Tablo 37: YT-PHM Olgularında CD56 Ekspresyon Durumuna Göre ISS Evre Dağılımının ve Serum LDH, Albumin ve S β 2M Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 38: YT-PHM Olgularında CD56 Ekspresyon Durumuna Göre CRAB Bulgularının Karşılaştırılması

Tablo 39: YT-PHM Olgularında Siklin D1 Ekspresyon Durumuna Göre Demografik Verilerin Karşılaştırılması

Tablo 40: YT-PHM Olgularında Siklin D1 Ekspresyon Durumuna Göre Tümör Volümü ve Histolojik Evre Dağılımlarının Karşılaştırılması

Tablo 41: YT-PHM Olgularında Siklin D1 Ekspresyon Durumuna Göre Patern Dağılımlarının Karşılaştırılması

Tablo 42: YT-PHM Olgularında Siklin D1 Ekspresyon Durumuna Göre Histolojik Derece ve Kİ Fibrozis Derecelerinin Karşılaştırılması

Tablo 43: YT-PHM Olgularında Siklin D1 Ekspresyon Durumuna Göre CD56 Ekspresyonu, Ig Hafif Zincir ve M-Protein Alt Tiplerinin Dağılımı ve Karşılaştırılması

Tablo 44: YT-PHM Olgularında Siklin D1 Ekspresyon Durumuna Göre ISS Evre Dağılımının ve Serum LDH, Albumin ve S β 2M Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 45: YT-PHM Olgularında Siklin D1 Ekspresyon Durumuna Göre CRAB Bulgularının Karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: İki olguya ait lateral kafa grafisi.

Şekil 2: Kemik İliği İnfiltrasyon Paternleri (CD 138 İHK)

Şekil 3: Russel ve Dutcher Cisimcikleri (HE x1000 İmmersiyon yağı ile

Şekil 4: Bartl Nükleer Derecelendirme Sistemi, PH Morfolojileri (İllüstrasyon)

Şekil 5: Çalışmaya Dahil Edilen PHN Olgularının Tanı Gruplarına Dağılımı

Şekil 6: PHN Olgularının Kİ Klonal Plazma Hücre Oranlarına Göre Dağılımı

Şekil 7: PH oranlarının PHN gruplara göre dağılımı

Şekil 8: İnterstisyel Paternde İnfiltrasyon (HE x40)

Şekil 9: Nodüler ve İnterstisyel Patern (CD138 x40)

Şekil 10: Diffüz Patern. Kİ'nin solid tabaka şeklinde infiltrasyonu (CD38 x40 ve CD38 x400)

Şekil 11: Histolojik Grade I, Matür PH (Marshalko) HE x400)

Şekil 12: Histolojik Grade I , Marshalko (İmmersiyon Yağı ile HE x1000)

Şekil 13: Histolojik Grade I, Küçük Hücreli (HEx100 ve HEx400)

Şekil 14: Histolojik Grade II (İmmersiyon Yağı ile HE x1000)

Şekil 15: Histolojik Grade II, Asenkron varyant (HE x400)

Şekil 16: Histolojik Grade III, Plazmablastik (HE x400)

Şekil 17: Histolojik Grade III, Plazmablastik (HE x400)

Şekil 18: Histolojik Grade III, Plazmablastik (HE x400 ve HE x1000 immersiyon yağı ile)

Şekil 19: KİF 0 (Retikülin x100)

Şekil 20: KİF 1 (Retikülin x100)

Şekil 21: KİF 2 (Retikülin x100)

Şekil 22: KİF 3 (Retikülin x100)

Şekil 23: Neoplastik PH'lerde ve pozitif internal kontrol olan osteoblastlarda güçlü membranöz sitoplazmik boyanma (CD56 x200)

Şekil 24: CD56 ile neoplastik PH'lerde güçlü membranöz sitoplazmik boyanma (CD56x400)

Şekil 25: Neoplastik PH'lerde CD56 ile orta şiddette boyanma (CD56x400)

Şekil 26: Neoplastik PH'lerde osteoblastlardan zayıf boyanma (CD56x200)

Şekil 27: Neoplastik PH'lerinde nükleer boyanma (Siklin D1 x400)

Şekil 28 Neoplastik PH'lerin %50'den fazlasında güçlü nükleer boyanma (Siklin D1x200)

Şekil 29: Neoplastik PH'lerin %50'den daha azında zayıf nükleer boyanma (Siklin D1x200)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Plazma Hücreli Neoplazilerde (PHN) CD56 ve Siklin D1 ekspresyonunu, tanısal değerlerini ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkilerini araştırdık.

Gereç ve yöntem: Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2017- Mart 2020 arasında kliniğimizde tanı alan: 16 Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati (MGUS), 9 Smouldering Plazma Hücreli Myelom (SMM), 143 Yeni Tanı Plazma Hücreli Myelom (YT-PHM) ve 84 Relaps/Refrakter Plazma Hücreli Myelom (RR-PHM) olmak üzere toplam 252 PHN ve hematolojik malignite saptanmayan 53 kontrol olgusuna ait kemik iliği biyopsisi dahil edilmiştir. Olguların arşivde bulunan H&E boyalı preparatları; CD138, CD38 CD56 ve Siklin D1 immünohistokimya (İHK) boyalı preparatları; Retikulin histokimyası ile boyalı preparatları yeniden değerlendirildi. YT-PHM 143 olguda, CD56 ve Siklin D1 İHK ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelendi.

Bulgular: PHN olgularında CD56 ekspresyon oranı %57,1 (144/252); Siklin D1 ekspresyon oranı %31,3 (79/252) bulundu. Kontrol grubu için seçilmiş hematolojik malignite içermeyen Kİ biyopsilerindeki plazma hücrelerinde boyanma saptanmadı ($p<0,001$). CD56 negatifliği ile kötü prognostik belirteçler olan ileri klinik evre (ISS evre-III) ($p=0,008$), yüksek S β 2M düzeyi ($p=0,008$), lambda hafif zincir myelomu ($p=0,048$), yüksek histolojik derece (GradeIII) ($p<0,001$) ile ilişkili bulundu. CD56 ekspresyonu osteolitik lezyon varlığı ($p<0,001$) ve interstisyel patern ile uyumlu bulunmuştur ($p=0,023$). CD56 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör volümü, histolojik evre, kemik iliği fibrozis derecesi, Ig hafif zincir tipi, serum LDH düzeyi, serum albümin düzeyi; hiperkalsemi, renal yetmezlik ve anemi arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Siklin D1 ekspresyonu ile interstisyel patern ($p=0,018$) ile Siklin D1

negatifliği serum LDH düzeyi ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,015$). Siklin D1 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör volümü, histolojik evre, histolojik derece, kemik iliği fibrozis derecesi, Ig hafif zincir tipi, klinik evre (ISS evre serum albümin düzeyi; S 2M düzeyi, hiperkalsemi, renal yetmezlik ve anemi osteolitik lezyon arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuc: Çalışmamızdaki sonuçlarda CD56 ve Siklin D1 ile bazı PHN olgularında boyanma izlenmiş olup düşük PH oranı bulunan PHN olgularının tanısında yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. CD56 ekspresyonu, İHK ve flow sitometri gibi düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilir tetkikle değerlendirilebildiği için potansiyel biyobelirteç olmaya adaydır. CD56 ekspresyonunun retrospektif olarak kullanılabileceğini ve prospektif randomize  alışılmalarla değerlendirilmesinin hedefe yönelik tedavi se eneklerinin de gelişimine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Multiple myeloma, Plazma h cresi, Siklin D1, CD56, İmm nohistokimya, Kemik iliği

ABSTRACT

Aim: The scope of this study was to examine the expressions of CD56 and Cyclin D1 in plasma cell neoplasms, investigate diagnostic value of them and their associations with clinicopathologic parameters.

Materials and methods: This retrospective study included bone marrow biopsies (BMB) of 16 Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS), 9 Smouldering Plasma Cell Myeloma (SMM), 143 New Diagnosis Plasma Cell Myeloma (ND-PHM) and 84 Relapsed/Refractory Plasma Cell Myeloma (RR-PHM); totaling 252 PHN cases and 53 cases negatif for hematolojik malignancy diagnosed in our clinic between January 2017 and March 2020. H&E stained slides; CD138, CD38, CD56 and Cyclin D1 immunohistochemistry (IHC) stained slides; Reticulin histochemistry stained slides of cases were re-evaluated. The relationship between CD56 and Cyclin D1 IHC expression and clinicopathologic parameters was analyzed in 143 cases of YT-PHM.

Results: CD56 expression rate was 57.1% (144/252) and Cyclin D1 expression rate was 31.3% (79/252) in PHN cases. No staining was detected in plasma cells in BM biopsies selected for the control group, which were negative for hematologic malignancy ($p < 0.001$). CD56 negativity was associated with poor prognostic markers of advanced clinical stage (ISS stage-III) ($p = 0.008$), high S β 2M level ($p = 0.008$), lambda light chain myeloma ($p = 0.048$), and high histologic grade (Grade III) ($p < 0.001$). CD56 expression was consistent with the presence of osteolytic lesions ($p < 0.001$) and interstitial pattern ($p = 0.023$). There was no correlation between CD56 expression and age, gender, tumor volume, histological stage, bone marrow fibrosis grade, Ig light chain type, serum LDH level, serum albumin level; hypercalcemia, renal failure and anemia ($p > 0.05$). Cyclin D1 expression was associated with interstitial pattern ($p = 0.018$) and Cyclin D1 negativity was associated with serum LDH level ($p = 0.015$). No correlation was found between Cyclin D1 expression and age, gender, tumor volume, histological stage, histological grade, bone marrow fibrosis grade, Ig light chain type, clinical stage (ISS stage serum albumin level; S β 2M level, hypercalcemia, renal failure and anemia osteolytic lesion ($p > 0.05$).

Conclusion: In our study, CD56 and Cyclin D1 staining was observed in some PHN cases and we think that it may be helpful in the diagnosis of PHN cases with low percent PCs. CD56 expression is a candidate to be a potential biomarker since it can be evaluated by low-cost and easily accessible tests such as IHC and flow cytometry. CD56 expression can be used retrospectively and its evaluation in prospective randomized studies will contribute to the development of targeted treatment options.

Keywords: Multiple myeloma, Plasma cell, Cyclin D1, CD56, Immunohistochemistry, Bone marrow

Keywords: Multiple myeloma, plasma cell, cyclin d1, CD56 immunohistochemistry, bone marrow

1.GİRİŞ-AMAÇ

Plazma hücreli neoplaziler (PHN), terminal farklılaşmasını tamamlayan B hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize, klinik ve biyolojik olarak heterojen bir hastalık grubudur. PHN biyolojik olarak premalign bir faz olduğu kabul edilen önemi belirsiz monoklonal gamopatiden (MGUS), plazma hücreli myelomun (PHM) agresif varyantı olan plazma hücreli lösemiye (PHL) kadar oldukça geniş spektrumludur. PHN olgularının hemen hepsinde kemik iliği (Kİ) primer orijindir ve olguların çoğunda Kİ tutulumu mevcuttur (1).

PHM tüm malignitelerin %1'ini, hematolojik malignitelerin yaklaşık %10-15'ini oluşturmaktadır (1). 2016 yılında yapılan bir çalışmada PHM insidansının dünya genelinde artış gösterdiği ancak en yüksek insidansın Avustralya, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa gibi sosyoekonomik indeksi yüksek ülkelerde saptandığı belirtilmiştir (2). PHM olgularının hemen tamamının MGUS'un progresyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir (1,3,4). MGUS prevalansı yaşla artmakta 50 yaş üstünde prevalans %3,5 iken 70 yaş üstünde %5'in üzerindedir. MGUS tanılı olguların her yıl PHM'ye progresyon riski %1'dir (1).

PHN tanısı ve sınıflandırılması klinik, serolojik, radyolojik, patolojik ve moleküler genetik incelemelerdeki verilerin entegrasyonuna dayandırılır, Kİ biyopsi ve/veya aspirasyon materyalinde plazma hücre (PH) oranının değerlendirilmesi tanıda en önemli kriterdir. PHM gibi intratümöral heterojenitesi yüksek tümörlerde Kİ değerlendirmesi, histomorfolojik ve immünofenotipik verilerle potansiyel biyolojik ve moleküler genetik mekanizmaların aydınlatılmasına ek katkı sağlar (5-9).

Kİ'nin heterojen tutulumuna bağlı olarak tümör yükünü yansıtmayan biyopsi örnekleri, erken evrede PH oranının göreceli az olması, ileri evre hastalıkta yüksek dereceli morfoloji yanı sıra tedavi sonrası yapılan biyopsilerde PH oranında ve/veya bazı gen ürünlerinin ifadesinde azalma ya da eşlik eden poliklonal plazmasitoz varlığı gibi durumlar ek yöntemlere ihtiyaç duymadan kesin tanı vermeyi zorlaştırmaktadır (10).

Yıllar içerisinde yeni tedavi yaklaşımları ile PHM olgularında yaşam kalitesi ve sağkalım süresinde anlamlı bir artış sağlanabilmişse de hala olguların çoğunda tam

kür sağlanamayan progresif bir hastalık olarak seyreder (4). Bu nedenle günümüzde PHM patogenezi, progresyonu ve tedaviye direnç gelişiminde rol alan mekanizmalar ve moleküllerle ilgili araştırmalar artarak devam etmekte, gün geçtikçe artan veriler hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş tedavi seçeneklerini geliştirmeye katkı sunmaktadır.

Siklin D1, hücre döngüsünün ve neoplazi regülasyonunda rol oynayan 11q13 kromozomu üzerinde yer alan PRAD1, CCND1 veya Bcl-1 geni tarafından kodlanan bir proteindir. Siklin D1, siklin bağımlı kinazı aktive ederek hücrenin G1 (dinlenme) fazından S (DNA sentezi) fazına geçişinden sorumludur (11). Artmış Siklin D1 ekspresyonu proliferasyonda artış ve matürasyonunun bozulması ile ilişkilendirilmiştir (11). PHM ve MGUS olgularında değişken oranlarda Siklin D1 ekspresyonu bildirilmiş olsa da PH klonalitesini yansıtmayı yansıtmadığına dair net veri yoktur, literatürdeki çalışmalara ait veriler Siklin D1 ekspresyonun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi ve prognostik değeri açısından çelişkilidir (6,8,12–18).

CD56 / N-CAM, hücre adezyon molekül gruplarından Ig süper ailesinin üyesi membran glikoproteinidir. Homofilik etkileşim ile hücre-hücre tanınması, hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonda rol alırlar. Sinir doku, nöron-kas kavşakları, nöroendokrin dokularda osteoblastlarda, overin stromal hücrelerinde, NK hücrelerinde ve bazı T hücre subtiplerinde CD56 ekspresyonu saptanmıştır (19). Nöroblastom gibi nöronal orjinli maligniteler dışında melanom, T/NK hücreli lenfomalarda, myeloid sarkom ve MM gibi çeşitli tümörlerde aşırı ekspresyon bildirilmiştir (20–24).

Bu çalışmada PHN olgularında İHK yöntemiyle Siklin D1 ve CD56 ekspresyonun tanısal değerini ve iyi tanımlanmış histomorfolojik ve klinik parametrelerle karşılaştırarak prognostik değerini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. PLAZMA HÜCRELİ NEOPLAZİLER DSÖ SINIFLAMASI (2017)

PHN genellikle M proteini olarak adlandırılan monoklonal immünoglobulin (Ig) veya hafif zincir sentezleyen klonal PH proliferasyonu ile ilişkili hastalıklardır. PHN'yi, diğer gamapatilerden ayıran en karakteristik özellik klonal popülasyonun sadece PH'lerden oluşmasıdır (1,25).

2017 DSÖ sınıflamasında PHN Non-IgM MGUS (%67), PHM (%14), plazmasitom (%3-5), monoklonal Ig depo hastalıkları ve paraneoplastik sendromlarla ilişkili PHN olmak üzere beş ana başlıkta toplanmıştır (1,26) (Tablo1). Sınıflamada klonal lenfoplazmasiter (LP) proliferasyonlar (LPL, IgM MGUS ve ağır zincir hastalıkları) neoplastik popülasyonun lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşması; PHN ile genetik, klinik ve biyolojik davranış farklılıkları nedeniyle PHN kategorisine dahil edilmeyerek matür B neoplazileri sınıflamasında yer almışlardır (1,27).

Tablo 1: PHN Sınıflaması, DSÖ (2017)

Non-IgM MGUS	(Prekürsör Lezyon)
Plazma Hücreli Myelom	PHM klinik varyantları: – Smouldering (Asemptomatik) Myelom (SMM) – Non- Sekretuar Myelom – Plazma Hücreli Lösemi (PHL)
Plazmasitom	Kemiğin Soliter Plazmasitomu (SPB) Ekstraosseöz (Ekstramedüller) Plazmasitom (EMP)
Monoklonal Ig Depo Hastalıkları	Primer Amiloidozis Sistemik Hafif ve Ağır Zincir Depo Hastalıkları
Paraneoplastik Sendromlarla İlişkili PHN	POEMS Sendromu TEMPI Sendromu (Provizyonel Antite)

PHN'ler, ortak veya oldukça yakın sitomorfolojik, immünofenotipik ve genetik özellikler sergilemeler de grubunun klinik ve biyolojik davranış spektrumu asemptomatik premalign MGUS'tan, indolent SMM, organ tutulumuna bağlı semptomlar sergileyen oldukça agresif bir hastalık olan plazma hücreli lösemiye kadar oldukça geniş bir yelpazededir (26,28). Klinik ve biyolojik davranış spektrumunun bu kadar geniş olmasının en önemli nedenlerinden birisi PHN'lerde yüksek oranda izlenen genetik heterojenitedir. Belirgin intratümöral ve intertümöral heterojenite, sadece gruptaki antiteler arasında değil aynı antitedeki olgular arasında klinik, patolojik, radyolojik ve biyolojik davranış farklılıkları neden olabilmektedir (28).

PHN'lerin tanı ve sınıflandırılması tümör yükü, anatomik lokalizasyon, predominant klinik semptom, organ hasarı veya disfonksiyonu gibi klinik, patolojik, radyolojik ve serolojik kanıtlara dayalı olarak yapılmaktadır (29,33). Ancak bu grupta yer alan antitelerin örtüşen klinik ve genetik özellikler sergilemeleri nedeniyle her zaman spesifik bir sınıfa dahil etmek mümkün değildir (31). Özellikle PHM ve agresif antitelerde daha belirgin olan klinik ve tümörün biyolojik davranışını şekillendiren intertümöral ve intratümöral heterojeniteye de bağlı olarak tanı ve sınıflamada zorluklar yaşanmaktadır (28).

Diğerlerinden farklı olarak premalign bir lezyon olan MGUS birbirini izleyen genetik olayların birikimi ve Kİ mikroçevre değişimi sonucunda prototip hastalık olan PHM'ye ve daha nadir olarak plazmasitom veya sistemik amiloidoza progresyon potansiyeli bulunmasından dolayı prekürsör lezyon olarak sınıflamada yer almaktadır (1,28,30–34).

2.2. PLAZMA HÜCRELİ MYELOM (PHM)

PHM, “Kahler hastalığı” veya “Multiple Myelom” olarak da adlandırılan PHM; genellikle serum ve/veya idrarda M proteini ve PHN ilişkili organ hasarı karakterize, Kİ kaynaklı PH'lerin multifokal neoplastik proliferasyonudur (1,25,27). PHM, “monoklonal gammopati” olarak ilk tanımlanan antite olmasının yanı sıra PHN'lerin prototipi olarak kabul edilmektedir (28-34). Kİ neredeyse her zaman primer orjindir, Kİ'de yaygın veya multifokal tutulum izlenebilir (1,25,27).

2.2.1 Epidemiyoloji ve Etiyoloji:

PHM, tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini, hematopoetik neoplazilerin %10-15'ini oluşturmaktadır (1,26,29,30). Hematojik malignitelere bağlı ölümlerin %20'sini PHM'ye bağlı ölümler oluşturmaktadır (1). Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı (IARC) GLOBACAN 2020 verilerine göre, 2020 yılında dünya genelinde 176,404 yeni PHM olgusu ve 117,077 PHM nedeniyle ölüm tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada 2020 yılında tanı alan kanserlerin %0,9'unu oluşturduğu ve kansere bağlı ölümlerin %1,2'sinden sorumlu olduğu belirtilmiştir (31).

PHM insidansı yaşla artar; olguların %90'ı tanı anında 50 yaş üzerinde ve ortalama tanı yaşı 70'tir (1). Erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık gözlenmektedir, GLOBACAN 2020 verilerine göre erkeklerin kadınlarına oranı 1,3:1'dir (31). PHM olgularının ilk derece yakınlarında görülme sıklığı 2-3 kat artmaktadır. Siyah ırkta sarı ırka kıyasla 2 kat daha siktir (32-35). PHM insidansı dünya genelinde artmaktadır, dağılımına bakıldığında en çok Avusturalya, Kuzey Amerika gibi sosyoekonomik indeksi yüksek ülkelerde insidansın daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (36).

PHM etiyojisinde genetik, çevresel ve hastaya ait faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Hastaya ait faktörlerden ileri yaş (>65 yaş), erkek cinsiyet, Afro-Amerikan ırk, birinci derece yakınarda PHM öyküsü varlığı, obezite ve otoimmün hastalık varlığı PHM gelişim riskini arttırdığı kanıtlanmıştır. Kronik hastalık (Hepatit C, Hepatit B); pestisit, tarım ilaçları, saç boyası gibi kültürel veya mesleki spesifik toksik ajanlar ve iyonize radyasyon maruziyetinin neden olduğu kronik antijenik stimülasyonun artmış MGUS ve PHM insidansı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1,32-34,37,38).

Olguların tamamına yakınının PHM tanısı konulmadan önce asemptomatik premalign evre olan MGUS olduğu kabul edilmektedir. Hastalar asemptomatik bu evreden semptomatik evreye geçerken arada genellikle tedavi gerektirmeyen Kİ klonal PH oranının %10-60 aralığında olduğu, asemptomatik bir evre olan SMM tanısıyla da takip edilebilmektedir (1,3,27,39,40). PHM'ye progresyon riski, MGUS için her yıl %1, SMM için ilk 5 yıllık periyotta her yıl boyunca her yıl %10'dur (41).

2.2.2 PHM Tanı Kriterleri

PHM tanısı klinik, serolojik, radyolojik, patolojik incelemelerdeki verilerin entegrasyonuna dayandırılır. PHM tanı kriterleri 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group, IMWG) revize edilmiştir (27)(Tablo 2). Yapılan revizyonda PHM'ye progresyon riski yüksek olan SMM olgularının hedef organ hasarı gelişmeden belirlenmesini sağlayacak üç yeni malignite biyomarkeri (SLiM kriterleri) tanımlanmıştır (27,42). Tedavi gerektiren aktif hastalığı tanımlayan CRAB bulgularına (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik hastalığı) ek olarak yeni tanımlanan SLiM kriterlerinin (Kİ klonal PH oranının %60 ve üzerinde olması, s(FLC) oranının 100 ve üzerinde olması ve tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı) bütününe myelom tanımlayıcı olaylar adı verilmiştir (1,27,43). PHM tanısı için Kİ'de %10 ve üzerinde klonal PH veya biyopsiyle kanıtlanmış ekstramedüller plazmasitom varlığına ek olarak en az bir myelom tanımlayıcı olay varlığı gerekmektedir (1,27).

Tablo 2: Plazma Hücreli Myelom Tanı Kriterleri (IMWG 2014)

I) Kİ Klonal PH Oranı $\geq 10\%$ * veya biyopsi ile kanıtlanmış plazmasitom**

II) Bir veya daha fazla myelom tanımlayıcı olay varlığı

 Plazma hücre ilişkili hastalığa atfedilebilecek uç organ hasarı kanıtı
(CRAB bulgu ve belirtileri)

- **C** Artmış Serum Kalsiyum Düzeyi: Serum kalsiyum > 11 mg/dL (2.75mmol/L) veya laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL (0.25 mmol/L) üzerinde olması
- **R** Böbrek Yetmezliği: Kreatinin Klirensi < 40 mL/dk veya Serum Kreatinin > 2 mg/dL
- **A** Anemi: Hemoglobin düzeyi < 10 g/dL veya laboratuvar alt limitinin en az 2 g/dL altında olması veya
- **B** Kemik lezyonları: Tüm vücut iskelet grafisi, BT veya PET BT'de ≥ 1 osteolitik lezyon

 **S** Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı $\geq 60\%$

 **Li** Etkilenen/Etkilenmeyen s(FLC) oranı ≥ 100 ***

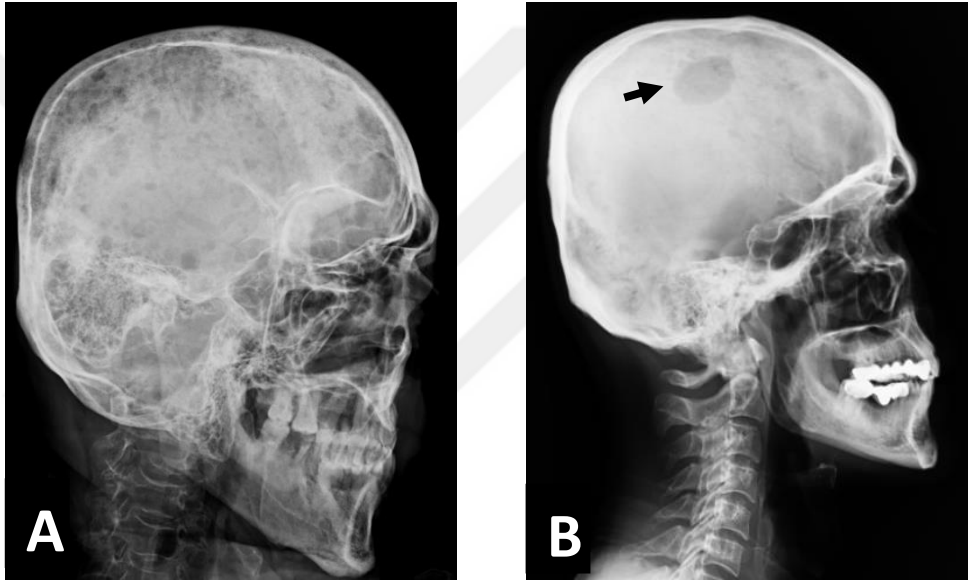
 **M** Tüm vücut MR'de bir veya da fazla ≥ 5 mm odaksal lezyon varlığı.

*Kemik iliği PH oranı tercihen Kİ biyopsisinde değerlendirilmeli; aspirasyon ve biyopsi ölçümleri arasında bir uyumsuzluk olması durumunda en yüksek değer kullanılmalıdır. **Klonalite değerlendirmeleri akım sitometrisi, İHK veya İFE üzerinde kappa/lambda hafif zincir kısıtlaması gösterilerek yapılmalıdır.

***Etkilenen s(FLC) ≥ 100 mg/L olmalıdır

2.2.3 Klinik Özellikler

PHM olgularında klinik oldukça geniş spektrumludur, asemptomatikten şiddetli semptomlara herhangi bir klinik tablo izlenebilir. Semptomatik hastalıkta klinik başvuru genellikle “CRAB” olarak tanı kriterlerinde yer alan hedef organ hasarına gelişen bağlı kemik ağrısı ve litik lezyonlar, anemi, hiperkalsemi ve böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyledir (27,44,45).



Şekil 1: İki olguya ait lateral kafa grafisi. **Şekil 1A.** Kalvaryumda yaygın “zımba deliği” görünümünde litik lezyonlar **Şekil 1B.** Kalvaryumda milimetrik lezyonlara ek olarak ok ile gösterilen düzgün sınırlı büyük çaplı litik lezyon.

En sık klinik semptomlar yorgunluk ve kemik ağrısıdır (46). Hastalığın multifokal tutulum yapması nedeniyle litik lezyonlara bağlı ağrılar da genellikle birden fazla bölgede izlenir. Litik veya kitle oluşturan kemik lezyonları genellikle aktif hematopoez alanlarında izlenir (1), MM’de en sık tutulan kemikler vertebra (%66), kosta, kalvarium, pelvis, omuz ve uzun kemiklerdir (Şekil 1).

Olguların dörtte birinde hiperkalsemi saptanabilir, litik kemik lezyonları ve osteoporoz, kemik ağrılarının yanı sıra hiperkalseminin de nedenidir. Olguların

%70'inde tanı anında anemi saptanır (46), hemen çoğu normokromik normositik anemidir. Anemi, neoplastik PH'lerin Kİ'yi infiltre ederek hematopoezin baskılanmasına ve böbrek fonksiyon bozukluklarına bağlı gelişir.

Olguların yaklaşık yarısında serum kreatinin yüksekliği ve renal hasar saptanır (46). Renal yetmezlik genellikle artmış kappa veya lambda hafif zincirlerinin üretimi sonucunda gelişen kast nefropatisi şeklindedir. Hiperkalsemi, hiperürisemi nedeniyle gelişen renal epitel hasarı, parankimin doğrudan PH ile infiltrasyonu ve amiloid birikimi de renal yetmezliğin nedeni olabilir.

Serum protein elektroforezi (SPEP) ile olguların %82'sinde, serum immünfiksasyon elektroforezi (IFE) ile olguların %93'ünde M protein saptanır. Olguların %15-20'sini oluşturan hafif zincir PHM'de M proteininde ağır zincir ekspresyonu izlenmez ve bu olgularda idrarda M proteini saptanırken serum elektroforezde saptanmayabilir. İdrar protein elektroforezi (UPEP) ve idrar İFE eklenen olgularda M protein saptamadaki duyarlılık %97'ye çıkmaktadır (46). Elektroforez çalışmalarında monoklonal IgG (%50) sekresyonu saptanırken, IgA (%20), %15-20'sinde sadece hafif zincir sekresyonu saptanır. Olgularının %3'ünde M protein saptanamaz, bu olgular PHM'nin klinik varyantı olan "non-sekretuar myelom" olarak tanımlanmaktadır. PHM olgularının %90-95'inde s(FLC) oranı bozulmuştur. Anormal s(FLC) sadece tanı için bir kriter değildir, progresyon veya relapsı öngörmede prediktif değer taşır (1,47-49).

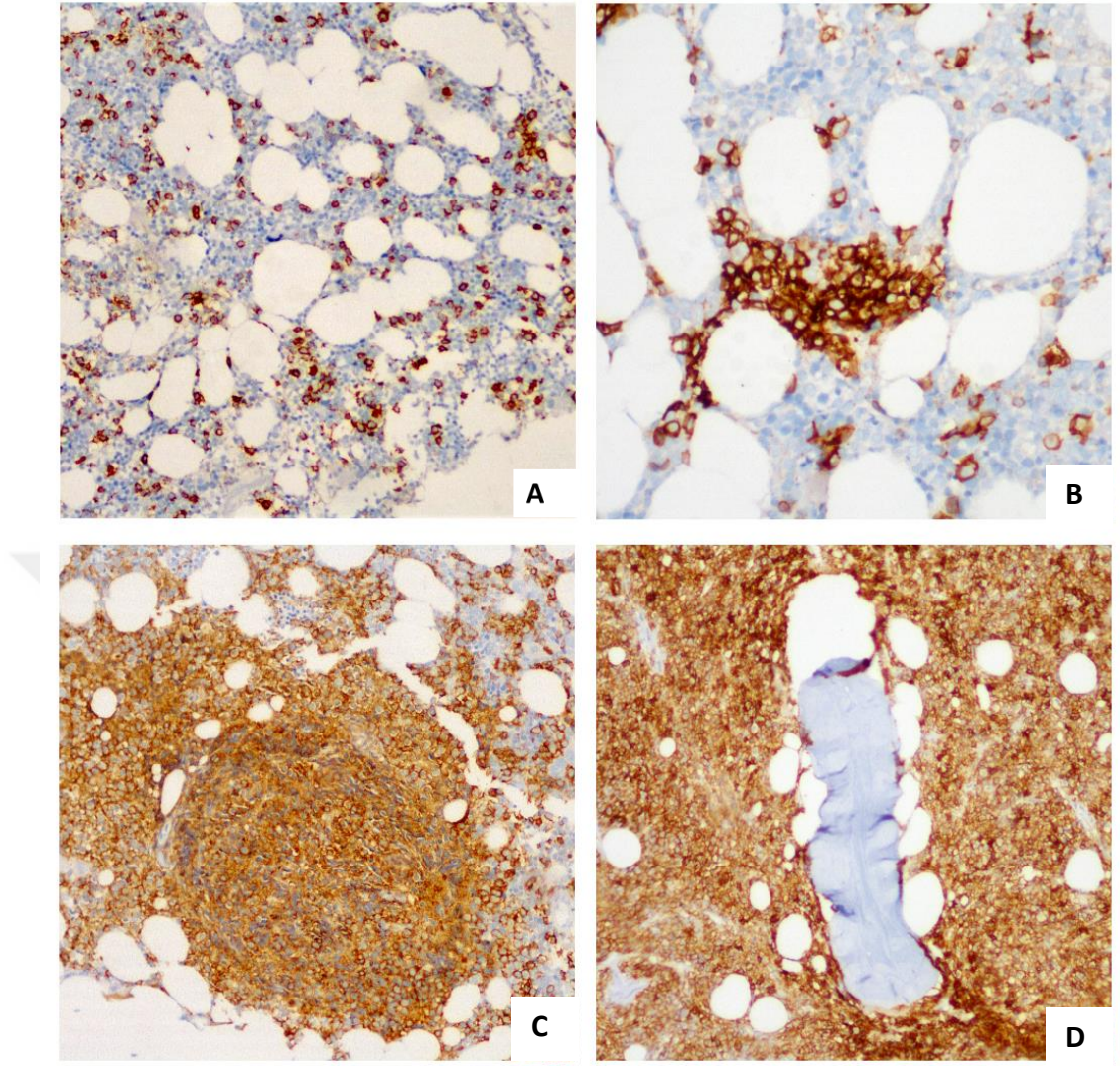
2.2.4 Morfolojik Özellikler

Kemik iliği biyopsileri klonal plazma hücreleri infiltrasyonunu göstermek açısından önemlidir. Kemik iliği biyopsisi, plazma hücre sayısının yanı sıra plazma hücrelerinin yerleşimini (histotopografisini), diğer kemik iliği elemanları (kemik lamelleri hematopoetik ve stromal) ile ilişkisini değerlendirmeye de olanak sağlar. Kİ biyopsileri PHN açısından değerlendirilirken PH oranı, topografik dağılım/infiltrasyon paterni, PH morfolojisi, İHK protein ekspresyon durumu (immünfenotip) ve kemik iliğindeki sekonder değişiklikler göz önünde bulundurulur.

2.2.4.1. PH Oranı: PH, Kİ'deki çekirdekli hücre popülasyonunun %0.5-4'ünü oluşturmaktadır. Enfeksiyöz hastalıklar (HIV, EBV...), inflamatuvar/otoimmün

hastalıklar ve maligniteler (Hodgkin lenfoma, AITCL...) gibi bazı durumlarda PH'lerde reaktif olarak artış izlenebilir (50). Reaktif plazmasitozda PH oranı nadiren %30'un üzerindedir, bu nedenle PH oranı %30'un üzerinde ise reaktif plazmasitozdan önce PHN'yi düşündürür (50,51). PHM olguların %5'inde Kİ'nin heterojen tutulumu nedeniyle biyopsi gerçek tümör yükünü yansıtmaz, PH oranı %10'un altındadır (52).

2.2.4.2. İnfiltrasyon Paterni: Kİ'de normal PH'ler genellikle periarterioller tek sıra şeklinde dizilmiş küçük gruplar veya interstisyumda tek tek dağılmış hücreler şeklinde yerleşirler (50,51,53,54). Reaktif plazmasitozda plazma hücre sayısı artışına rağmen perivasküler/interstisyel topografi ve Kİ yapısı korunur. PHM'da neoplastik PH ile mikroçevre arasında organizasyon bozulmuştur, neoplastik PH'leri adipositler ve hematopoetik hücreler arasında gelişigüzel dağılım gösterirler. PHM Kİ'yi interstisyel, nodüler veya diffüz paternde infiltre edebilir (9,51,54-56)(Şekil 2). Genellikle birden fazla patern bir arada izlenir. İnterstisyel paternde, neoplastik hücreler hematopoetik elemanlar arasında tek tek ve küçük gruplar şeklinde izlenir, sadece HE kesitlerde tanınması zordur (Şekil 2A). İlik mesafesinde bir adiposit büyüklüğünde alanı infiltre eden mikroagregatlar izlenebilir. Reaktif plazmasitozlardaki küçük gruplardan farklı olarak mikroagregatlar 10'dan fazla hücreden oluşurlar, arada normal hematopoetik elemanlar izlenmez (55,56) (Şekil 2B). Mikroagregatlar nodüllere göre daha dağınık yapıda ve küçük boyutludur. Bazı çalışmalarda nodüller homojen, düzgün sınırlı olduğu ve 1 büyük büyütme alanının (BBA) yarısı veya daha fazla alan kaplaması gerektiği yer almaktadır (55,57). Klinik evre ilerledikçe neoplastik PH'leri daha dens ve geniş agregatlar, tümör nodülleri oluşturan ve temel yapıyı ortadan kaldıran diffüz infiltrasyon gösterme eğilimindedirler (51,58,59). Agregat oluşumunun neoplastik hücrelerdeki rezidüel adhezyon moleküllerine bağlı geliştiği düşünülmektedir (51).



Şekil 2: Kemik İliği İnfiltrasyon Paternleri (CD 138 İHK)

Şekil 2A: *İnterstisyel Patern.* CD138+ PH'lerinin hematopoetik hücreler arasında tek tek ve küçük gruplar şeklinde infiltrasyonu (CD138 x100)

Şekil 2B: *İnterstisyel Patern (Mikroagregat).* 10 hücreden fazla CD138+ PH'den oluşan mikroagregat. (CD138 x200)

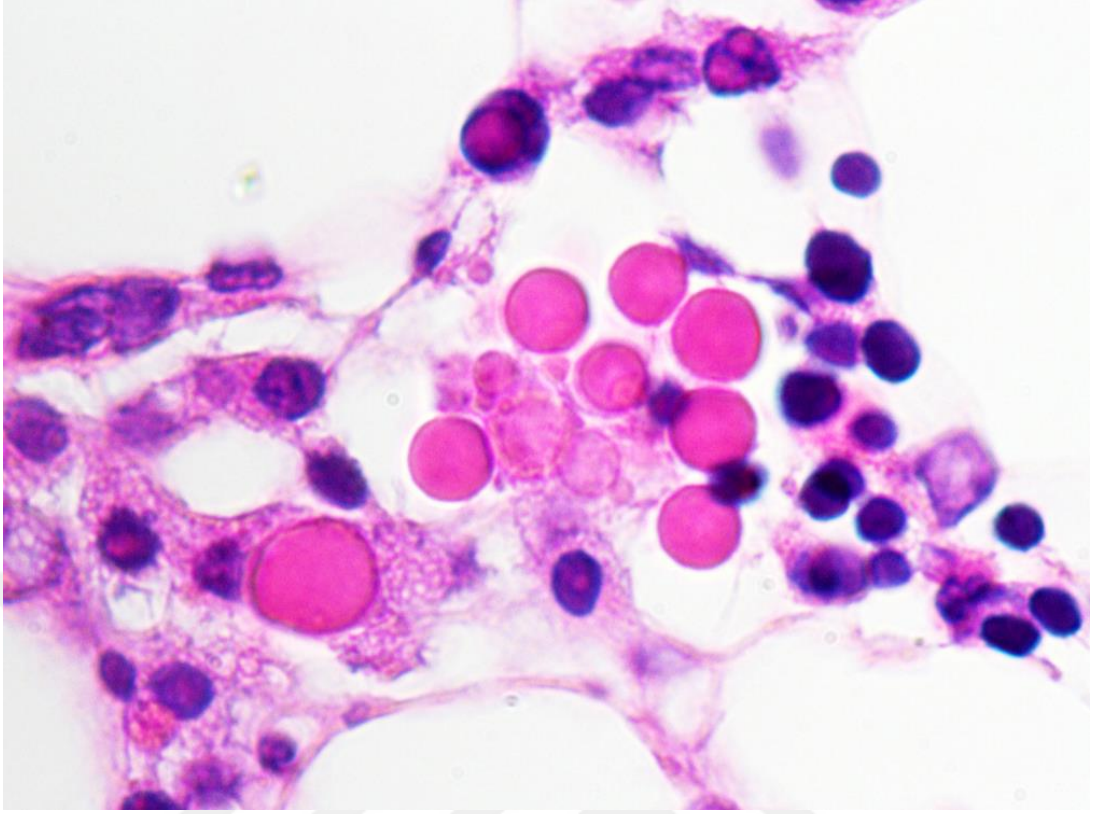
Şekil 2C: *Nodüler Patern.* CD138+ PH hematopoetik hücrelerin ve adipositleri ortadan kaldıran nispeten düzgün sınırlı infiltrasyon. (CD138 x100)

Şekil 2D: *Diffüz Patern.* Kİ hematopoetik ve stromal elemanlarını tamamen ortadan kaldıran, solid paketler şeklinde infiltrasyon. (CD138 x100)

2.2.4.3. PH Morfolojisi: PH'ler 8-20µm boyutlarında, yuvarlak-elipsoid şekilli; geniş, bazofilik sitoplazmalı, eksantrik yerleşimli yuvarlak nükleuslu hücrelerdir. Kromatin kaba ve kümelenmiş yapıdadır; yoğun heterokromatinin nükleer membran etrafında kesintili dağılımı, plazma hücreleri nükleusları için tipik “*spoke wheel*” araba tekerleği veya “*clock face*” saat kadranı görünümüne neden olur. Matür PH'lerde genellikle nükleol izlenmez veya belli belirsizdir. Perinükleer alanda golgi aparatına karşılık gelen soluk bir alan izlenir, bu alan *perinükleer hof* olarak adlandırılır (28,50,60–62).

PH morfolojisini değerlendirmede en değerli bulgular nükleer-sitoplazmik asenkroni ve “matür” PH özelliklerinin kaybıdır (63). Nükleer-sitoplazmik asenkroni, dağınık kromatin paterni, nükleol belirginliği, irregüler nükleer membran veya nükleer irileşme dahil olmak üzere nükleusla ilgili özellikleri tanımlar ve bu özellikler neoplastik klonun immatürasyonu ve agresifliği ile ilişkilidir (53,63,64). Neoplastik hücrelerde nükleer irileşme, multinükleasyon, multilobülasyon, nükleer kontürlerde düzensizlik ve nükleer pleomorfizm izlenebilir (53,63,64). Plazmablastik morfolojideki neoplastik PH, iri santral nükleuslu, ince kromatinli, santral nükleol belirginliği sergileyen ve nükleer alanın yarısından daha az sitoplazmaya sahip hücreler olarak tanımlanırlar; nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite yüksektir (60). Kİ'de plazmablastik alanlar diffüz paketlenmiş görünümündedir ve sıklıkla artmış fibrozis eşlik eder. Polimorf neoplastik PH, belirgin nükleollü, iri multinükleer hücrelerin varlığı dahil olmak üzere belirgin hücresel pleomorfizmi vurgular.

PHM'de intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyonlar görülebilir, ancak neoplazi için patognomonik değildir ve prognostik değeri yoktur (51,53,64,65). Russel cisimcikleri, en sık görülen intrasitoplazmik inklüzyondur; sitoplazmik eozinofilik globüller şeklinde izlenen Ig birikimleridir. Birden çok Russel cisimciği içeren hücreler Mott hücreleri olarak adlandırılır (60,65). Dutcher cisimciği, intranükleer inklüzyon olarak adlandırılrsa da sitoplazmanın nükleer membrana invajinasyonu sonucunda oluştuğu için gerçek bir inklüzyon değildir. Dutcher cisimciklerinin, t(4;14) ve IgA paraprotein varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (66). Sık Dutcher cisimciklerinin varlığında, olgu PHM veya LPL açısından dikkatli incelenmelidir (50).



Şekil 3: Russel ve Dutcher Cisimcikleri (HE x1000 İmmersiyon yağı ile) .

2.2.5 İmmünofenotip

Normal PH CD138, CD38, MUM-1, CD79a ile pozitif boyanma gösterirler; sitoplazmik Ig ve hafif zincir (lambda, kappa) ekspresyonları ise poliklonaldır.

Neoplastik PH'leri CD138, CD38, MUM-1, BLIMP-1, CD79a (%75) eksprese eder, hafif zincir kısıtlaması saptanır. Monotipik sitoplazmik Ig'ye sahiptir ve genellikle yüzeyinde Ig bulundurmaz. PAX5 genellikle negatif veya nadiren zayıf pozitifdir. Neoplastik PH'lerinde değişken oranlarda aberant antijen ekspresyonları saptanabilir, sitokeratin ile "dot-like" paternde pozitiflik izlenebilir (26). CD138, Kİ biyopsilerinde neoplastik PH oranını ve infiltrasyon paternini değerlendirmek için oldukça yararlı olsa da kötü diferansiye veya tümör oranı düşük PHM olgularında başka belirteçler ile birlikte kullanılması önerilmektedir (1,67). CD56 ve KIT (CD117) gibi yaygın görülen aberant ekspresyonlar neoplastik klonların saptanmasında kullanılabilir. CD56 normal PH'lerinde genellikle negatiftir (68). İHK boyama ile PHM olgularının %24-30'unda SiklinD1 ekspresyonu saptanır (8,12-14,17)

2.2.6. Genetik Özellikler

PHM onkogenezi hafıza B lenfositleri/ plazmablastlardan başlayan genetik ve epigenetik değişikliklerin kümülatif birikimiyle karakterize çok aşamalı bir süreçtir (Şekil:4). PHM gelişimini başlatan ve erken dönem hastalıkla ilişkili genetik olaylar “primer genetik olaylar” olarak adlandırılır, bunu takiben hastalığın progresyonu sırasında sekonder genetik değişiklikler izlenir (1,69). Karyotip analizi ile olgularının üçte birinde, FISH ile %90’ında sayısal ve yapısal genetik değişiklikler saptanır (1).

IMWG PHM moleküler sitogenetik sınıflamasında başlangıç aşamasında saptanan genetik değişikliklere göre PHM olguları, hiperdiploid ve non-hiperdiploid olmak üzere iki ana sınıfa ayrılmıştır (Tablo 3) (1,70). Bazı olgular iki gruba ait genetik değişiklikleri de bulundurabilir. Olguların %45’inde saptanan hiperdiploid PHM genellikle trizomilerle karakterizedir ve klinik olarak indolent seyredir. Hiperdiploid olgularında PHM ilişkili kemik hastalığı insidansı daha yüksektir (69,70). Non-hiperdiploid PHM, genellikle Ig ağır zincir (IgH) translokasyonları ile karakterizedir, daha agresif klinik seyir ve daha kısa survi ile ilişkilidir (1,70).

Kİ FISH çalışmalarında olguların yaklaşık %40’ında trizomi izlenen plazma hücreli mutasyonlar varken kalanının çoğunu da IgH gen translokasyonları oluşturmaktadır. Her iki genetik değişiklik de primer sitogenetik anomalidir ve MGUS gelişiminde görülürler. Hastalığın progresyonu sırasında çıkan sekonder sitogenetik anomaliler +(1q), del(1p), del(17p), del(13), RAS mutasyonları ve sekonder MYC translokasyonlarıdır. Hem birincil hem de ikincil sitogenetik anormalliler hastalığın seyrini, tedaviye yanıtı ve prognozu etkileyebilir. MYC rearanjmanı, MGUS’tan PHM’a geçişte görülebileceği gibi, hastalığın ileri evrelerinde de görülebilir. KRAS, NRAS ve BRAF mutasyonlarının da MGUS’tan PHM’a geçişte rol aldığı düşünülmektedir (1). Genetik anomaliler hastalık seyri, prognoz ve tedavi ile ilişkili olması nedeniyle önem taşır.

Tablo 3: IMWG PHM Moleküler Sitogenetik Sınıflaması

Hiperdiploid PHM	
Non-Hiperdiploid PHM	%40
- Siklin D Translokasyonu	%18
t(11;14) (q13;q32)	
t(6;14q)(p21;32)	
t (12;14)(p16;q32)	
- NSD2 veya MMSET	%15
t(4;14)(p16;q32)	
- MAF translokasyonu	%8
t(14;16)(q32;q23)	
t(14;20)(q32;q11)	
t(8;14)(q24;q32)	
Sınıflandırılmayanlar	%15

2.2.7 Prognoz ve Prediktif Faktörler

PHM patogenezi aydınlatan çalışmalar sonucunda geliştirilen yeni tedavi seçenekleri hastaların sağkalımında ve yaşam kalitesinde belirgin artış sağlamıştır (1). Ortalama sağkalım hastaya, tümöre ve tedaviye ait faktörlere bağlı değişmektedir.

Yüksek Kİ klonal PH oranı, diffüz infiltrasyon paterni, immatür ve plazmablastik morfoloji, yüksek mitoz sayısı, artmış Kİ fibrozisi varlığı, amiloidozis ve sekonder PHL gelişiminin ileri klinik evre ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2,54,55,71–74). İleri yaş, komorbidite varlığı, düşük performans skoru ve böbrek hastalığı hastaya özgü yüksek riski belirleyen faktörlerdir. Hastalığa özgü yüksek riski belirleyen hastalığa ait faktörler ISS evresi/R-ISS evresi, plazmablastik hücre morfolojisi, artmış plazma hücre proliferasyon hızı, tanı anında böbrek fonksiyon bozukluğu, dolaşımda yüksek sayıda plazma hücresi saptanması, ekstrapredüller hastalık, optimal tedaviyi takiben gelişen erken nüksler, tedavi sonrası minimal rezidüel hastalık ve kötü sitogenetik özelliklerdir.

Klinik evrelemede IMWG tarafından önerilen Uluslararası Evreleme Sistemi (International Staging System/ISS), hastalıksız ve genel sağkalımı öngörür, tedavi öncesi serum β -2 mikroglobulin (S β 2M) ve albümin düzeyine dayanır (43) (Tablo 4). Kolay uygulanabilirliği nedeniyle günümüzde en yaygın kullanılan sistemdir.

Tablo 4: Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)

ISS EVRE I	Ortalama Sağkalım
Serum Albumin $\geq$ 3.5 g/dL S β 2M <3,5 mg/L	62 ay
ISS EVRE II	
Evre I- Evre III dışında kalanlar	44 ay
ISS EVRE III	
S β 2M $\geq$ 5.5 mg/L	29 ay

Tablo 5: Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)

R-ISS EVRE I	Ortalama Sağkalım
ISS Evre I ve iFISH ile Standart* Risk Sitogenetik ve Normal LDH	Ortanca sağkalıma erişilememiş
R-ISS EVRE II	
Evre I- Evre III dışında kalanlar	83 ay
R-ISS EVRE III	
ISS Evre III ve iFISH ile Yüksek** Risk Sitogenetik veya Yüksek LDH	43 ay

*Yüksek Risk Sitogenetik Anomalilerin yokluğu
** Yüksek Risk: **del 17p** varlığı ve/veya **t(4;14)** varlığı ve/veya **t(14;16)** varlığı
Yüksek LDH: Laboratuar üst limitinin üstünde serum LDH düzeyi

2015 yılında revize edilerek (Revize-ISS, R-ISS) serum LDH düzeyi ve sitogenetik özellikler de evreleme kriterine dahil edilmiştir (43) (Tablo 5)

2.2.8. Tedavi

Yeni tanı PHM olgularında, otolog kök hücre nakli (OKHN) için uygunluk ve risk durumu değerlendirilerek tedavi yaklaşımı belirlenir. OKHN için uygunluğun değerlendirilmesinde yaş, performans durumu ve eşlik eden komorbidite (kardiyak, renal ve pulmoner fonksiyonlar) kriterleri birlikte ele alınır. OKHN'nin tam remisyon oranlarını arttırdığı, progresyonsuz ve genel sağkalımı uzattığı bilinmektedir (46). Yakın zamanda geliştirilen tedavi seçenekleri progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sürelerini arttırmış olsa da nüks ve tedaviye direnç gelişimini engelleyememektedir (46,75).

OKHN için uygun (<65 yaş, performans durumu ve organ fonksiyonları yeterli) olgularda OKHN destekli yüksek doz kemoterapi standart tedavi yaklaşımıdır. OKHN için uygun hastalara nakil öncesi 4-6 siklus indüksiyon, nakil sonrasında konsolidasyon ve idame tedavisi protokolü uygulanır. İndüksiyon tedavisinde geçmişte alkilleyici ajanların (Melfalan, Siklofosamid) kullanımı yaygın olsa da kök hücre mobilizasyonu engelleyebilmesi nedeniyle günümüzde proteozom inhibitörü (Bortezomib, Karfilzomib), immünomodulator ilaç (Thalidomid, Lenalidomid) ve steroidlerden oluşan kombinasyon tedavileri tercih edilmektedir (46). OKHN sonrası standart risk grubundaki hastalarda progresyon gelişimine kadar Lenalidomid; yüksek risk grubundaki hastalarda proteozom inhibitörleri temelli idame tedavisi önerilmektedir.

OKHN için uygun olmayan hastalarda tedavi protokolünün seçilmesinde hastanın fiziksel durumu, komorbid hastalıkları ve tedavinin özgül komplikasyonlar

belirleyicidir. Nakil adayı olmayan hastalarda genellikle 12-18 siklus Bortezomib, Lenalidomid, ve Deksametazon gibi üçlü tedavi rejimleri uygulanmaktadır.

2.2.9. PHM Klinik Varyantları

2.2.9.1. Smouldering Plazma Hücreli Myelom (SMM): IMWG kriterlerine göre SMM, myelom tanımlayıcı olay veya amiloidozis kanıtı olmaksızın Kİ'de %10-60 oranında klonal PH varlığı ve/veya serum veya idrarda PHM düzeyinde M proteini saptanması ile tanı alır (1) (Tablo 6).

Tablo 6: SMM Tanı Kriterleri (IMWG 2014)

Serum Monoklonal Protein (Ig G veya Ig A) Proteini ≥ 3 g/dL veya
İdrar Monoklonal Protein ≥ 500 mg/ 24 saat ve/ veya
Kİ Klonal Plazma Hücre Oranı % 10-60*

Myelom Tanımlayıcı Olay ve Amiloidoz bulunmaması

Klinik olarak daha az sıklıkla tanı alır, PHM olgularının yaklaşık %8-14'ünde ilk tanı SMM'dur (1,52). SMM biyolojik davranışı heterojendir; olguların bir kısmı henüz myelom tanımlayıcı olay sergilemeyen PHM gibi davranırken, bir kısmı da premalign MGUS gibi seyreder. Bu nedenle SMM'nin klinik olarak MGUS ve semptomatik PHM arasında bir aşama olduğu düşünülmektedir (1,3).

SMM, asemptomatik olması ve uzun süreli klinik olarak stabil seyretmesi nedeniyle MGUS ile benzerlik gösterse de semptomatik PHM'a veya amiloidozise progresyon riskinin MGUS'tan yüksek olması nedeniyle iki antitenin ayrımı klinik önem taşır. SMM olgularının semptomatik PHM'a progresyon riski hastalık süresince kümülatif olarak artış göstermektedir; progresyon riski ilk 5 yıl içinde yıllık %10, sonraki 5 yıl içinde yıllık %3 ve sonraki her yıl için %1'dir (1,3,41).

IgA izotip, yüksek proliferasyonu hızı, düşük poliklonal immünoglobulin, dolaşımda artmış plazma hücreleri, MRI ile diffüz veya fokal lezyon varlığı, PET-BT ile litik kemik destrüksiyonu olmaksızın artmış tutulum izlenen fokal lezyon varlığı da

PHM'a progresyon için yüksek risk ile ilişkili olarak bildirilmiştir (29,46,76).

2.2.9.2. Non-Sekretuar PHM: Tüm PHM'ların yaklaşık %1'i non-sekretuardır (1). Patogenezinin Ig hafif zincir değişken genlerinde mutasyon ve sabit bölgede değişikliklerin rol aldığı düşünülmektedir (1,77). IMWG, non sekretuar PHM'yi serum veya idrar İFE'de M protein yokluğu olarak tanımlamaktadır (1,25). İFE'de M proteini saptanmayan olguların %85'inde immünohistokimya ile sitoplazmik M protein varlığının gösterilmesi Ig üretiminin devamlılığını ancak sekresyonda azalmayı gösterir (Oligo sekretuar veya minimal sekretuar PHM) ancak %15'inde ise sitoplazmik Ig sentezi gösterilemez.

2.2.9.3. Plazma Hücreli Lösemi (PHL): PHL, periferik kanda lökositlerin %20'den fazla klonal plazma hücre varlığı ve/veya mutlak plazma hücre sayısının $2 \times 10^9/L$ üzerinde olması ile karakterize agresif seyirli bir PHM varyantıdır (1,25,46,67,78).

Tüm PHM'ların yaklaşık %2-4'ü kadarını oluştururlar (1,78). Önceden var olan PHN kanıtı olmaksızın de novo gelişen primer PHL, olguların %60-70'ini oluşturur. PHM olgularının yaklaşık %1'inde relaps ya da refraktör hastalık sırasında lösemik transformasyon ile sekonder PHL gelişir (1,78). Primer olgularda ortalama hasta yaşı genel PHM popülasyonundan ve sekonder olgulardan daha gençtir (78). Klinik ve laboratuvar bulguları genel olarak diğer PHM'lar ile benzerlik gösterse de lenfadenopati, hepatosplenomegali ve renal yetmezlik belirgin olarak daha sıktır. M protein tiplerinin hepsi sentezlenebilse de en sık sadece hafif zincir (%26-44; genel PHM %15) ve IgD sentezi saptanır, IgA ve IgG normalden daha az izlenir (1,67,78).

Periferik kan yaymasında primer PHL morfolojik olarak plazmasitoid lenfoisitlere benzeyen küçük boyutlu, dar sitoplazmalı hücreler şeklinde, sekonder PHL genellikle immatür atipik plazma hücreleri şeklindedir (26,67). Kemik iliğinde tutulumu genellikle yaygındır ve en sık diffüz patern izlenir. Ekstramedüller yayılım sıktır; karaciğer, dalak, abdominal veya torakal kavite ve spinal kanal infiltrasyonu izlenebilir (1).

Neoplastik hücrelerin immünofenotipik özellikleri birkaç istisna dışında benzerdir. Diğer PHM'lardan farklı olarak PHL'lerde CD20 (%50) ekspresyonu daha sık; CD56, CD117 ve HLA-DR ekspresyonu daha nadir saptanır. Olguların %80'inde CD56

ekspresyonu yoktur (1,26,67).

t(11;14) aberant CD20 ekspresyonu ve iyi prognoz ile ilişkili olup primer PHL olgularında daha sık rastlanır. Sekonder olgularda survi, primerlerden daha kısadır (67). Sekonder olgularda ilaç direnci sıklıkla görülürken, primer olgularda erken relasp tipiktir. Tedavide proteazom inhibitörü içeren bir tedavi rejimin ardından yüksek doz kemoterapi ve uygun hastalarda OKHN uygulanabilir.

2.3 MGUS

MGUS genellikle insidental olarak saptanan, Kİ biyopsilerinde özgün morfolojik bulgulara sahip olmamakla birlikte “myelom tanımlayıcı olay” olmaksızın %10’dan az monoklonalite gösteren plazma hücrelerinin varlığı olarak tanımlanmaktadır (1).

2.3.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

PHM olgularının hemen hepsinin prekürsörünün MGUS olduğu kabul edildiğinden en sık görülen PHN olarak kabul edilmektedir (51). Ortalama tanı yaşı 70 olup, prevalansı yaşla artmaktadır: 40 yaş altında nadiren görülürken (79), 50 yaş üzeri popülasyonun %3-4’ünü etkilemektedir (1,3,27,51,93). Erkeklerde kadınlara kıyasla 2 kat ve siyah ırkta beyaz ırka kıyasla 3 kat daha sık görülür (1,80,81). Siyah ırkta yaş dağılımı daha genç, M protein düzeyi ve IgM gammopati prevalansı daha düşüktür (80,81).

MGUS etiyojisi tam aydınlatılamamışsa da MGUS gelişimi ile ilişkili risk faktörleri hakkında çok sayıda çalışma mevcuttur. Erkek cinsiyet, siyah ırk ve ileri yaş dışında: birinci derece yakınında PHM, MGUS veya lenfoproliferatif hastalığı varlığı; immün yetmezlik durumu; inflamasyon, enfeksiyöz veya otoimmün hastalıklar; asbest, gübre, böcek ilaçları, aromatik hidrokarbonlar, mineral yağlar, petrol ve boya maruziyeti; sigara kullanımı MGUS gelişimi için risk faktörü olarak bildirilmiştir (82).

2.3.2 Tanı Kriterleri

2017 DSÖ sınıflamasında, klonal proliferasyonu oluşturan hücreler, progrese oldukları ve ortak genetik değişiklikler paylaştıkları maligniteler göz önünde bulundurularak IgM MGUS (%15) ve non-IgM MGUS (%85) olmak üzere 2 majör tip tanımlanmıştır (1) (Tablo 7).

Non-IgM MGUS: MGUS olgularının %85'ini oluşturur. Klonal proliferasyon PH'lerden oluşmaktadır. Histomorfolojik, immünofenotipik ve genetik özellikleri PHM'a benzerdir. PHM'a veya amiloidoza progresyon riski %1'dir. Serum protein elektroforezinde olguların %60'sında IgG, %15 IgM, %1 IgD, %1 IgE ve %3 biklonalite saptanır.

Olguların %20'sinde serum serbest hafif zincir analizinde sadece hafif zincir saptanır (Hafif zincir MGUS). Hafif zincir MGUS, MGUS tanı kriterlerinin yanı sıra anormal serum serbest Kappa/Lambda oranı (<0.26 ve >1.65) ve İFE'de ağır zincir ekspresyonu olmaması ile karakterizedir. Hafif zincir PHM progresyon riski yıllık %0,3'tür (1). Non-IgM (IgG, IgA, IgD) MGUS: PHM için prekürsör olarak kabul edilen klonal plazma hücre proliferasyonu ile karakterizedir. PHM kanıtı olmaksızın serum M proteini düzeyi <3 g/dL ve Kİ biyopsisinde $<10\%$ klonal plazma varlığı ile karakterizedir. Histomorfolojik, immünofenotipik ve genetik özellikleri PHM'a benzerdir. PHM'a veya amiloidoza progresyon riski %1'dir.

Tablo 7: MGUS Sınıflaması ve Tanı Kriterleri (DSÖ 2017)

Non-IgM	1. Serum M (Monoklonal) proteini <3 g/dL
MGUS:	2. Kİ klonal PH oranı <%10
	3. PH proliferasyonu ile ilişkili hastalığa atfedilebilecek uç organ hasarı kanıtının (CRAB bulguları) olmaması
IgM MGUS	1. Serum M (Monoklonal) proteini <3 g/dL
	2. Kİ klonal PH oranı <%10
	3. Lenfoplazmatik süreçle bağlı B semptomları, anemi, hiperviskosite, organomegali, lenfadenopati olmaması
Hafif zincir	1. Anormal serum FLC oranı (<0,26 veya >1,65)
MGUS	2. Etkilenen serum hafif zincir düzeyinde artış (artmış olan kappa ise FLC Oranı >1,65, artmış olan lambda ise FLC Oranı <0,26)
	3. İFE’de Ig ağır zincir karşılığının bulunmaması
	4. Kİ klonal PH oranı <%10
	5. İdrar M proteini <500 mg/24 saat
	6. PH proliferasyonu ile ilişkili hastalığa atfedilebilecek uç organ hasarı kanıtının (CRAB bulguları) olmaması

2.4 CD56

CD56/N-CAM, hücre adezyon molekül gruplarından Ig süper ailesinin üyesi membran glikoproteinidir. Homofilik etkileşim ile hücre-hücre tanınması, hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonda rol alırlar. Sinir doku, nöron-kas kavşakları, nöroendokrin dokularda osteoblastlarda, over stromal hücrelerinde, NK hücrelerinde ve bazı T hücre subtiplerinde eksprese edilirler (19). Nöroblastom gibi nöronal orjinli maligniteler dışında melanom, T/NK hücreli lenfomalarda, myeloid sarkom ve PHM gibi çeşitli tümörlerde aşırı ekspresyonu bildirilmiştir (20–24). NPH’de CD56 stromal hücrelerle etkileşimde önemli olduğu düşünülmektedir, CD56 kaybı ekstrapredüller yayılım ve PHL’de sıktır. PHM olgularında CD56 ekspresyonun osteolitik lezyon ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (2,83).

2. 5 Siklin D1

Siklin D1, hücre döngüsünün ve neoplazi regülasyonunda rol oynayan 11q13 kromozomu üzerinde yer alan PRAD1, CCND1 veya bcl-1 geni tarafından kodlanan bir proteindir.

Siklin D1, siklin bağımlı kinazı aktive ederek hücrenin G1(dinlenme) fazından S (DNA sentezi) fazına geçişinden sorumludur (11). Siklin D1 over ekspresyonu proliferasyonda artış ve hücre matürasyonunun bozulması ile ilişkilendirilmiştir (11). Literatürde MM ve MGUS olgularının bir kısmında plazma hücrelerinde pozitif olduğu saptanmış olsa da plazma hücrelerinin klonalitesini yansıtıp yansıtmadığına dair net veri yoktur. Ayrıca yapılan çalışmalar Siklin D1 ekspresyonun histomorfolojik bulgularla ve prognostik değeri açısından çelişkilidir (6,8,12–18).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. OLGULARIN SEÇİLMESİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında Ocak-Mart 2020 arasında Kİ biyopsisinde plazma hücreli neoplazi ile uyumlu “atipik monoklonal plazma hücre infiltrasyonu” saptanan olguların taranmasında SARUS bilgi sistemi kullanıldı. Kİ biyopsi yeterlilik kriterlerini sağlamayan, CD56 ile internal pozitif kontrolde boyanma saptanmayan kemik iliği biyopsileri ile laboratuvar ve görüntü sonuçlarının tamamına erişilemeyen yeni tanı MM (YT-MM) olguları çalışmaya dahil edilmedi. Arşivde CD56, Siklin D1, CD138 ve CD38 İHK boyalı preparatları bulunan 16 MGUS, 9 SMM, 143 yeni tanı MM (MM), 84 relaps/refrakter MM (RRMM) olmak üzere PHN saptanan toplam 252 Kİ biyopsisi ve kontrol grubu olarak hematolojik malignite saptanmayan 53 Kİ biyopsisi değerlendirilmeye alındı.

3.2. ETİK KURUL

‘Plazma Hücre Neoplazilerinde CD56 ve Siklin D1 Ekspresyonunun Diagnostik Önemi, Histomorfolojik ve Klinik Parametreler ile İlişkisi’ adlı tez çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından 12/03/2020 tarihinde ve 2020-081 sayılı kurul toplantısında 5/16 karar numaralı kurul kararı ile etik kurul onayı almıştır. (Bknz. Ekler: Etik Kurul Onayı)

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

3.3. KLİNİK VERİLERİN TOPLANMASI

YT-PHM olgularının klinik bilgilerine, görüntüleme ve laboratuvar sonuçlarına hastanemiz SARUS bilgi sisteminden hasta kayıtlarından ulaşıldı.

YT-PHM olgularının tanı yaşları 65 yaş altı ve 65 yaş ve üzeri olarak gruplandırıldı. Olguların tanı esnasındaki görüntüleme ve laboratuvar sonuçları

(hemoglobulin, serum kalsiyum, serum albumin, S β 2M, s(FLC), serum LDH, serum kreatinin, PEP ve İFE verileri kaydedildi. Olguların, serum albumin ve S β 2M ile ISS evreleri hesaplandı. Olgular laboratuvarımızın LDH referans aralığı baz alınarak LDH düzeyi normal (<248 IU) ve yüksek ($\geq$ 248 IU); serum albümin düzeyine göre <3,5g/dL ve $\geq$ 3,5 g/dL; S β 2M düzeyine göre <5,5mg/L ve $\geq$ 5,5 mg/L olmak üzere gruplandırıldı. Olgularda CRAB bulguları olan hiperkalsemi (serum kalsiyum >11 mg/dL), renal yetmezlik (serum kreatinin >2mg/dL), anemi (hemoglobin<10 g/dL) varlığı araştırıldı. İFE verileri ile M protein tipi değerlendirildi. Hastaların direk grafileri, BT ve PET-BT raporları osteolitik lezyon ve ek bulgular açısından incelendi. Hasta bilgileri, patolojik bulgular ve klinik bilgiler Microsoft Excel 360 programına kaydedildi.

3.4. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup çalışma sırasında değerlendirilen örneklerin tamamı patoloji kliniğimizde Kİ biyopsileri için standart işlem basamaklarına tabi tutulmuştur. Kİ %10'luk formaldehit ile fikse edilen Kİ biyopsileri, yavaş dekalsifikasyon solüsyonunda (Katolog no:0200, Facepath Patoloji Medikal Tıp. Cih. San. Ve Tic. LTD. ŞTİ, İzmir, Türkiye) yaklaşık olarak 6 saat dekalsifiye edilmiştir. Parafin bloklarından 3 μ m kalınlığında seri kesitler alındı. Farklı seviyelerdeki dört kesit iki lama alınarak HE boyama işlemleri yapılmıştır; ara kesitler histokimyasal ve İHK boyamalar için kullanılmıştır. İHK boyama için kesitler pozitif şarjlı lamlara (İSOTERM, ca.75x25mm/ 3x1 inch, pozitif şarjlı, LOT:20110601) alınmıştır.

3.4.1. YT-PHM Olgularının Değerlendirilmesi: Tümör Volümü, Histolojik Evre, İnfiltrasyon Paterni, Histolojik Derece (Grade) ve Kİ Fibrozisi

- Tümör Volümü (Kİ PH Oranı) ve Histolojik Evre: Kİ biyopsisinde küçük büyütmede CD138 ve CD38 pozitif hücrelerin diğer çekirdekli hücrelere oranıyla Kİ PH oranı hesaplandı. Bartl ve ark. (5) tarafından önerilen YT-PHM olgularında Kİ'yi infiltre eden PH oranını temel alan histolojik evreleme sistemine uygun olarak olgular PH oranı <%20 evre I, %20-50 evre II ve >%50 evre III olarak gruplandırıldı.

- Histolojik Derecelendirme (Grade): PH morfolojisinin prognostik önemine ilişkin çeşitli derecelendirme sistemleri bulunmaktadır. Bu çalışmada Bartl ve ark.'nın PH morfolojisinin prognoza etkisini belirlemek için kullandıkları; Kİ'de neoplastik PH'lerinin boyutu, nükleer matürasyon (nükleus boyutu, kromatin yapısı, nükleol varlığı), sitoplazmik matürasyon (miktar ve perinükleer şeffaflanma) ve nükleus/sitoplazma oranını değerlendiren 3-lü derecelendirme sistemi kullanılmıştır. (5,52,84) (Tablo 8). Olgular düşük dereceli (Grade I), orta dereceli (Grade II) ve yüksek dereceli (Grade III) olarak derecelendirildi.

Tablo 8: Bartl Histolojik Derecelendirme Sistemi

1. Düşük Dereceli (Grade I)

-**Marshalko:** Matür PH benzeri geniş sitoplazmalı, kaba kromatin paternine sahip ekzantrik yerleşimli nükleuslu hücreler. Perinükleer şeffaflanma izlenir. Nükleol genellikle seçilemez, mitotik figür nadir ya da yoktur. En sık interstisyel patern sergilerler.

-**Küçük Hücreli:** Marshalko'dan küçük çapta, yuvarlak lenfosit benzeri hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı hücrelerdir (PHL benzeri).

2. Orta Dereceli (Grade II)

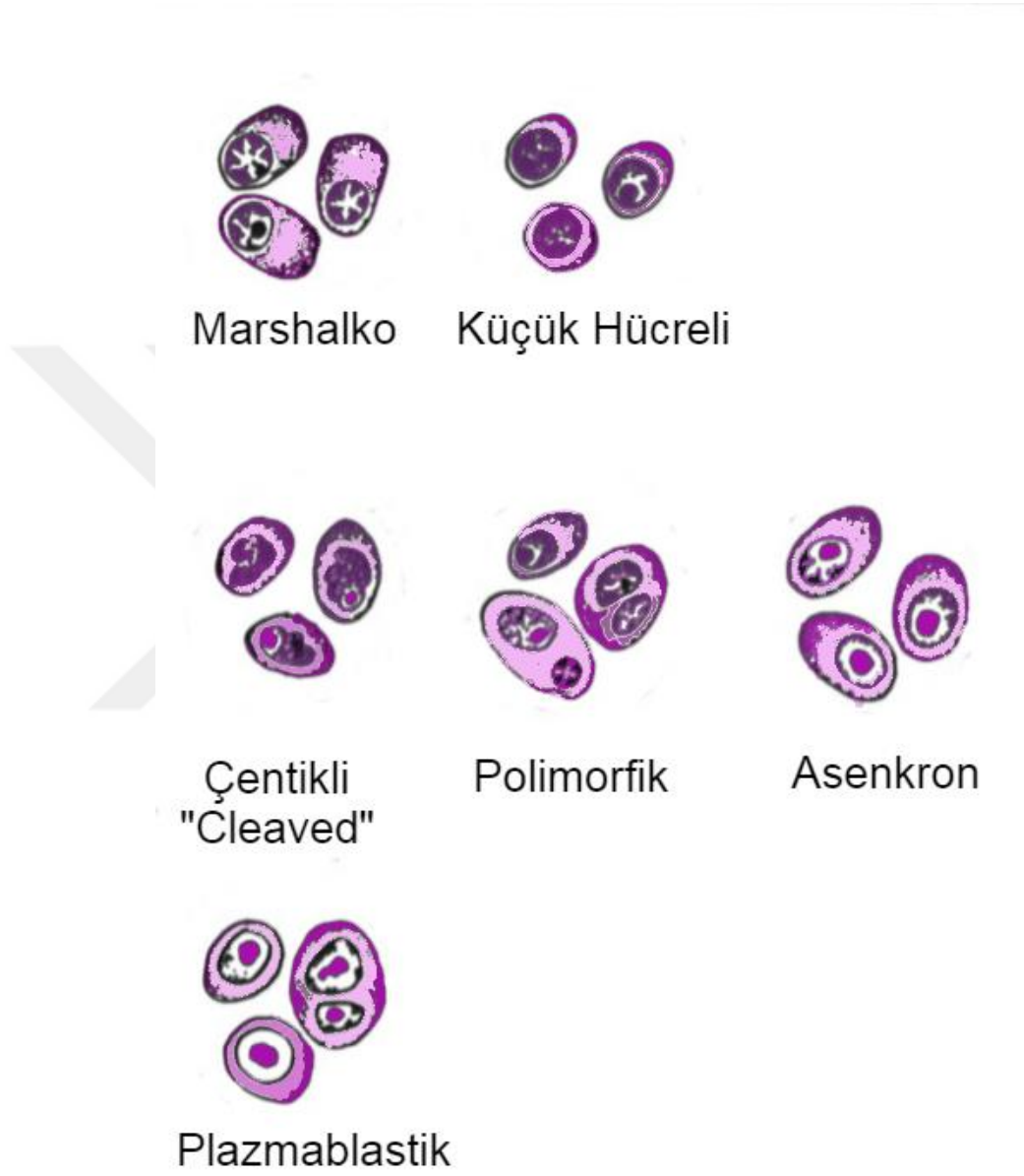
-**Çentikli:** Değişik büyüklükte çentikli nükleuslu, yüksek nükleus/sitoplazma (N/S) oranına sahip hücrelerdir.

-**Polimorfoz:** Selüler ve nükleer polimorfizm gösteren hücrelerdir. %25 oranda santral belirgin nükleol içerebilir.

-**Asenkron:** Nükleer sitoplazmik asenkroniye bağlı olarak immatür nükleus (nükleer irileşme, nükleol belirginliğini ve ince kromatin) ve geniş matür sitoplazmalı hücrelerdir. >%50 hücrede santral yerleşimli belirgin nükleol içerse de perinükleer halo da belirgindir.

3. Yüksek Dereceli (Grade III)

-**Plasmablastik:** İmmünoblast benzeri; santral yerleşimli belirgin nükleol bulunduran iri nükleuslu, dar sitoplazmalı nükleus/sitoplazma oranı yüksek hücrelerdir. Perinükleer halo belli belirsizdir. Genellikle hücre tabakaları şeklinde diffüz infiltrasyon gösterirler ve sıklıkla fibrozis mevcuttur.



Şekil 4: Bartl Nükleer Derecelendirme Sistemi, PH Morfolojileri (İllüstrasyon)

- İnfiltrasyon Paterni: HE, CD38 ve CD138 boyalı preparatlar küçük büyütmede (x4, x10 objektif) değerlendirilerek olgular: interstisyel, nodüler ve diffüz patern olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

-Kİ Fibrozisi (KİF): Retikülin histokimyasal boyalı (Ventana Reticulum II Staining Kit; Roche) preparatlarda KİF değerlendirilerek, DSÖ 2017’de önerilen Avrupa konsensus skorlama sistemine uygun olarak derecelendirildi (1,85) (Tablo 9).

Tablo 9: Kemik İliği Fibrozis (KİF) Derecelendirme Sistemi

KİF 0	Normal kemik iliği ile uyumlu, keşişim göstermeyen dağınık lineer retikülin
KİF 1	Özellikle perivasküler alanlarda, çok sayıda keşişim gösteren gevşek retikülin ağı
KİF 2	İleri derece keşişim gösteren, diffüz ve yoğun retikülin artışı; daha nadir olarak sadece fokal kollajen demetleri ve/veya fokal osteoskleroz
KİF 3	İleri derece keşişim gösteren, diffüz ve yoğun retikülin artışı ve eşlik eden kaba kollajen demetleri, genellikle osteoskleroz ile ilişkili

3.4.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Çalışmayan dahil edilen olguların arşivimizde bulunan CD38 (klon SP149, kullanıma hazır, Cell Marque), CD138 (klon SP4-R, kullanıma hazır, Cell Marque), CD56 (klon MRQ-42, kullanıma hazır, Cell Marque), SiklinD1 (klon SP4-R, kullanıma hazır, Ventana), Lambda (Poliklonal, kullanıma hazır, Ventana) ve Kappa (Poliklonal, kullanıma hazır, Ventana) İHK boyalı preparatları yeniden değerlendirildi.

İHK çalışmaları BenchMark ULTRA (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ, USA) tam otomatize immünohistokimya boyama cihazında, ultraVIEW Universal DAB Detection Kit (Ventana Medical Systems) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İşlem sırasında uygulanan protokol Tablo 10’da belirtilmiştir.

Tablo 10: Çalışmada Değerlendirilen İHK Antikorları ve Özellikleri

Antikor	Üretici Firma	Klon	Konak	İnkübasyon	Dilüsyon
CD56	Cell Marque	MRQ-42	Tavşan	37°C, 40dk	Kullanıma Hazır
SiklinD1	Ventana	SP4-R	Tavşan	36°C, 40dk	Kullanıma Hazır
CD38	Cell Marque	SP149	Tavşan	37°C, 40dk	Kullanıma Hazır
CD138	Cell Marque	B-A38	Fare	36°C, 40dk	Kullanıma Hazır
Kappa	Ventana	Poliklonal	Tavşan	37°C, 8dk	Kullanıma Hazır
Lambda	Ventana	Poliklonal	Tavşan	37°C, 8dk	Kullanıma Hazır

3.4.2.1. CD38, CD138, Lambda ve Kappa İHK Preparatlarının Değerlendirilmesi

CD38 ile sitoplazmik, CD138 ile membranöz boyanma pozitif kabul edildi. Tüm olgularında PH oranını, dağılımını saptamak için CD138, CD38 İHK boyalı preparatlardan yararlanıldı. CD38/CD138 ile PHN olguları Kİ PH oranlarına göre <%20, %20-39, %40-59, %60-79 ve ≥%80 olmak üzere beş gruba ayrılmışlardır. Düşük PH oranlarında CD56 ve Siklin D1 ekspresyonlarını araştırmak için PH oranı <%20 olan olgular: ≤%5, %6-10 ve %11-19 olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır.

Lambda ve kappa boyalı preparatlarda hafif zincir kısıtlaması araştırıldı; veriler İFE sonuçları ile birlikte değerlendirildi.

3.4.2.2. CD56

CD56 boyalı preparatların değerlendirilmesinde kemik trabekülleri etrafındaki osteoblast riminin boyanması pozitif iç kontrol ve boyanma yoğunluğunu değerlendirmede “kuvvetli boyanma” referansı olarak kullanılmıştır (86).

PH oranı %10’un altındaki olgularda CD38/CD138 boyalı preparatlardan yararlanılarak PH alanları mümkün olduğunca işaretlenmiştir. Kİ PH oranı %10’un altındaki olgularda atipik morfoloji sergileyen hücrelerde ya da en az iki hücre yan yana olmak üzere PH’lerin %50’sinde orta ve güçlü sitoplazmik/membranöz boyanma

varlığı pozitif kabul edilmiştir. Diğer olgularda CD56 plazma hücrelerinin %10'undan fazlasında herhangi bir şiddette sitoplazmik/membranöz boyanma pozitif kabul edilmiştir.

3.4.2.3. Siklin D1

Siklin D1 ile PH'lerinde nükleer boyanma pozitif kabul edildi. PH oranı %10'un altındaki olgularda CD38/CD138 boyalı preparatlardan yararlanılarak PH alanları işaretlendi ve atipik morfoloji sergileyen hücrelerde ya da en az iki hücre yan yana olmak üzere PH'lerin %50'sinde nükleer boyanma pozitif kabul edilmiştir. Diğer olgularda Siklin D1 ile plazma hücrelerinin %10'undan fazlasında herhangi bir şiddette nükleer boyanma pozitif kabul edilmiştir.

3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzdelik dağılımları; sürekli değişkenler için ise ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ve medyan (min-maks) değerleri verilmiştir. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Kategorik ifadelerin çözümlenmesinde Ki-kare ve Fisher exact testine başvuruldu. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde ikili değişkenlerde Mann Whitney u testi, ikiden fazla değişkenlerde Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir

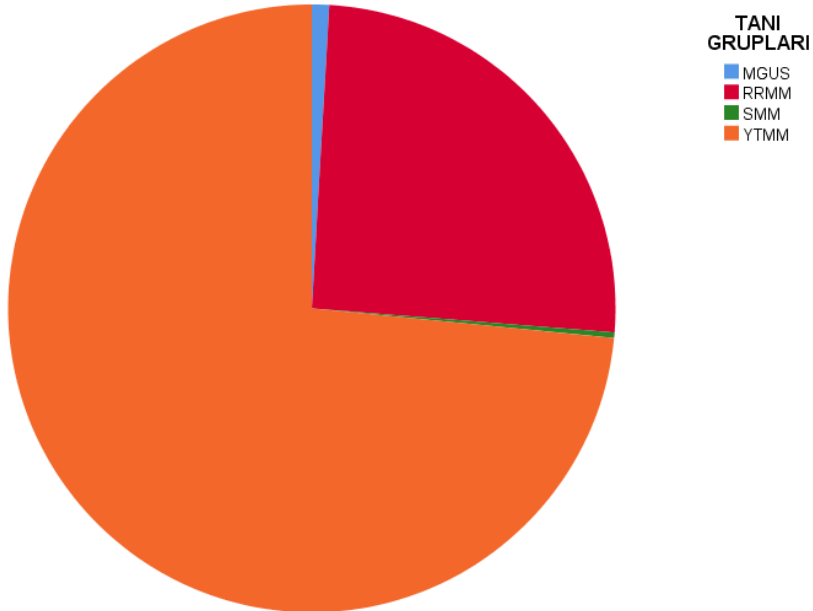
4.BULGULAR

4.1. PHN OLGULARININ DAĞILIMI

PHN olgularının dağılımı Tablo 11 ve Şekil 5'te sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen 252 olgunun 16'sı (%6,3) MGUS, 9'u (%3,6) SMM, 143'ü (%56,7) yeni tanı MM (YT-MM) ve 84'ü (%33,3) relaps/refrakter MM (RRMM) tanısı almıştır.

Tablo 11: Çalışmaya Dahil Edilen PHN Olgularının Tanı Gruplarına Göre Dağılımı

PHN (n=268)	Frekans (n)	Yüzde (%)
MM		
YTMM	143	56,7
RRMM	84	33,3
SMM	9	3,6
MGUS	16	6,3



Şekil 5: Çalışmaya Dahil Edilen PHN Olgularının Tanı Gruplarına Göre Dağılımı

4.2. OLGULARIN HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

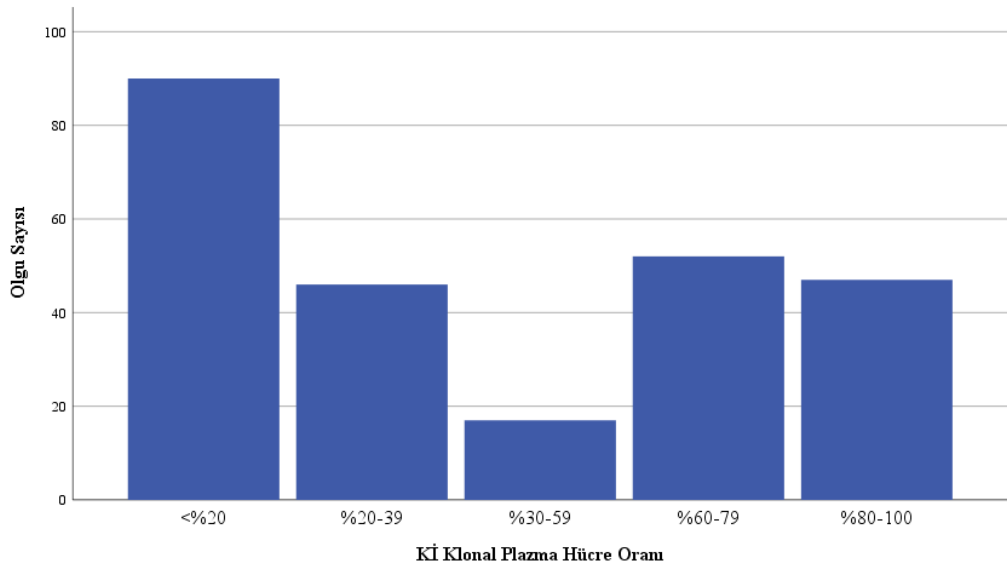
4.2.1. PHN Olgularının Genel Tümör Karakteristiği

Çalışmaya dahil edilen 252 PHN olgusunun klonal PH oranı %3-100 aralığında değişmekte olup ortalama PH oranı %39,7'dir. PHN olguları Kİ klonal PH oranları %20'lik dilimlere ayrılarak <%20, %20-39, %40-59, %60-79 ve ≥%80 aralıklarında gruplandırılmıştır. Kİ klonal PH oranı %20'nin altında olan 90 olgu saptanmış olup olgu sayısı en yüksek grup olduğu gözlenmiştir. PHN olgularının PH oranlarına göre gruplara dağılımı Tablo 12 ve Şekil 6 sunulmuştur.

Tablo 12: Kİ Klonal Plazma Hücre Oranlarına Göre Olguların Dağılımı

Klonal Plazma Hücre %	Frekans (n=252)	Yüzde (%)
<%20	90	35,7
%20-39	46	18,3
%40-59	17	6,7
%60-79	52	20,6
≥%80	47	18,7

Veriler Frekans (Yüzde) olarak verilmiştir.



Şekil 6: PHN Olgularının Kİ Klonal Plazma Hücre Oranlarına Göre Dağılımı

PHN tanı gruplarında Kİ klonal PH oranlarının dağılımı incelendiğinde, yeni tanı PHM olgularının %18,2'sinde (26/143) ve RRPHM olgularının %46,4'ünde (39/84) PH oranı %20'nin altında iken yeni tanı PHM olgularının %22,4'ünde (32/143) ve RRPHM olgularının %17,9'unda (15/84) PH oranı %80 ve üzerinde idi (Tablo 13).

Tablo 13: PHN Tanı Gruplarına Göre Kİ Klonal PH Oranlarının Dağılımı

Klonal PH Oranı	Yeni Tanı PHM (n=143)	RRPHM (n=84)	SMM (n=9)	MGUS (n=16)
<%20	26 (18,2)	39 (46,4)	9 (100)	16 (100)
%20-39	31 (21,7)	15 (15,9)	0 (0)	0 (0)
%40-59	13 (9,1)	4 (4,8)	0 (0)	0 (0)
%60-79	41 (28,7)	11 (13,10)	0 (0)	0 (0)
≥%80	32 (22,4)	15 (17,90)	0 (0)	0 (0)

Veriler frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. “n” ile her gruptaki toplam olgu sayısı belirtilmiştir

Kİ klonal PH oranı %20'nin altında olan 90 olgunun PH oranlarına ve PHN tanı gruplarına göre dağılımı Tablo 14 ve Şekil 7'de sunulmuştur. Olguların PH oranlarına göre dağılımı incelendiğinde PH oranları %5 ve altında olan 30 olgu (%11,9), %6-10 aralığında olan 50 olgu ve %11-19 aralığında 10 olgu saptanmıştır.

PH oranı %5 ve altında olan 22 RRPHM ve 8 MGUS olgusu olmak üzere 30 olgu saptanmıştır. PH oranı %6-10 aralığında olan 50 olgunun PHN tanı gruplarına dağılımı 20 YT- PHM, 16 RRPHM, 6 SMM ve 8 MGUS olgusu şeklinde idi.

PH oranı %6-10 aralığında olan 20 yeni tanı PHM olgusu detaylı değerlendirildiğinde 17 olguda %10, 2 olguda %6 ve bir olguda %8 oranında klonal PH izlenmiştir. Kİ klonal PH oranı %10'un altında olan bu üç olguda biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller tutulum ve CRAB bulgularının bulunduğu tespit edilmiştir.

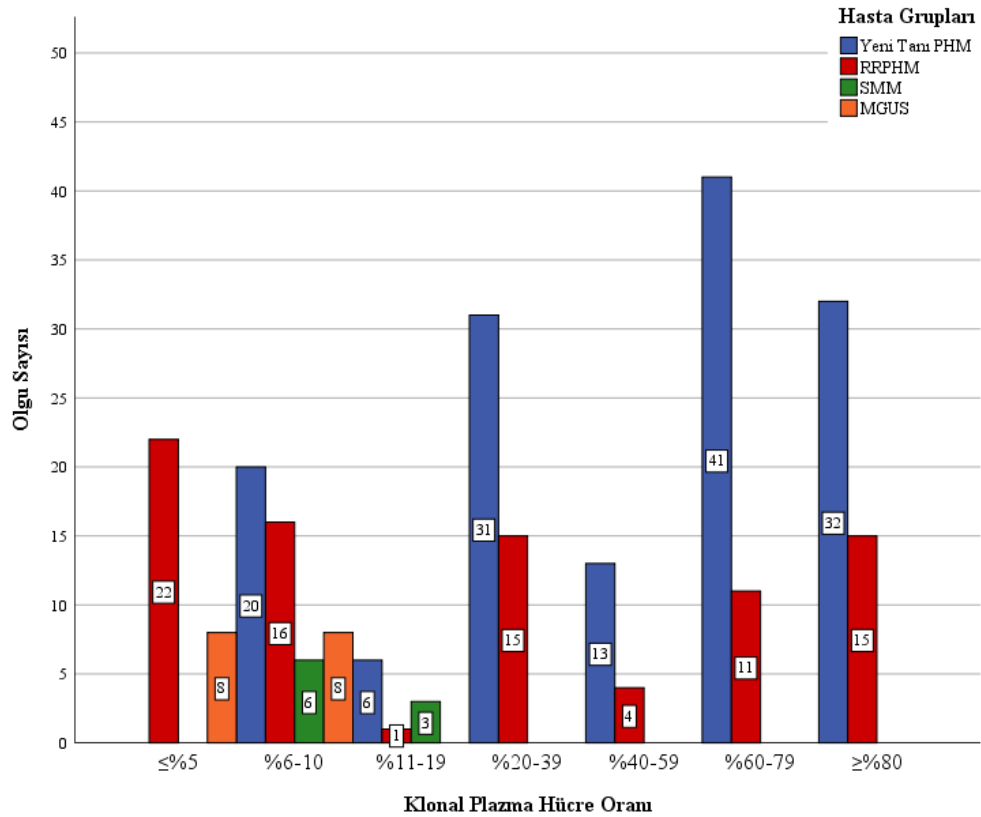
PH oranı %11-19 aralığında olan 10 olgunun PHN tanı gruplarına dağılımı 6 YT-PHM, 6 SMM ve bir RRPHM olgusu şeklinde idi.

Tablo 14: PH oranı <%20 Olan Olguların PHN Tanı Gruplarına Göre Dağılımı

PH Oranı <%20 (n=90)	YT-PHM (n=143)	RRPHM (n=84)	SMM (n=9)	MGUS (n=16)	Total* (n=252)
≤ %5	0 (0)	22 (26,2)	0 (0)	8 (50)	30 (11,9)
%6-10	20 (14)	16 (19)	6 (66,7)	8 (50)	50 (19,8)
%11-19	6 (4,2)	1 (1,2)	3 (33,3)	0 (0)	10 (4)

Total* sütununda PHN (n=252) olguları içindeki (yüzde) değerini; diğer sütunlardaki (yüzde) değeri olguların ait oldukları tanı grubu içindeki oranlarıdır. Her gruptaki toplam olgu sayısı “n” ile belirtilmiştir.

Veriler frekans (yüzde) olarak sunulmuştur.

**Şekil 7:** PH oranlarının PHN gruplara göre dağılımı

4.2.2 YT-PHM Olgularının Demografik, Histopatolojik ve Klinik Özellikleri

Çalışmamıza dahil edilen 143 YT-PHM olgusunun demografik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 15’te sunulmuştur. PHM olgularının cinsiyetlere göre dağılımı incelendiğinde olguların %53,8’i erkeklerden oluşmakta ve erkeklerin kadınlara oranı 1,2:1’dir. Tanı anında olguların %54,5’i 65 yaş ve üzerinde olup ortalama tanı yaşı 66 (yaş aralığı 37-87) idi.

Tablo 15: YT-PHM Olgularının Demografik Özellikleri

PHM (n=143)	Frekans (n)	Yüzde (%)
Yaş		
Med(Min-Maks)*	66(37-87) *	
<65 yaş	65	45,5
≥65 yaş	78	54,5
Cinsiyet		
Erkek	77	53,8
Kadın	66	46,2
Erkek: Kadın	1,2:1 **	

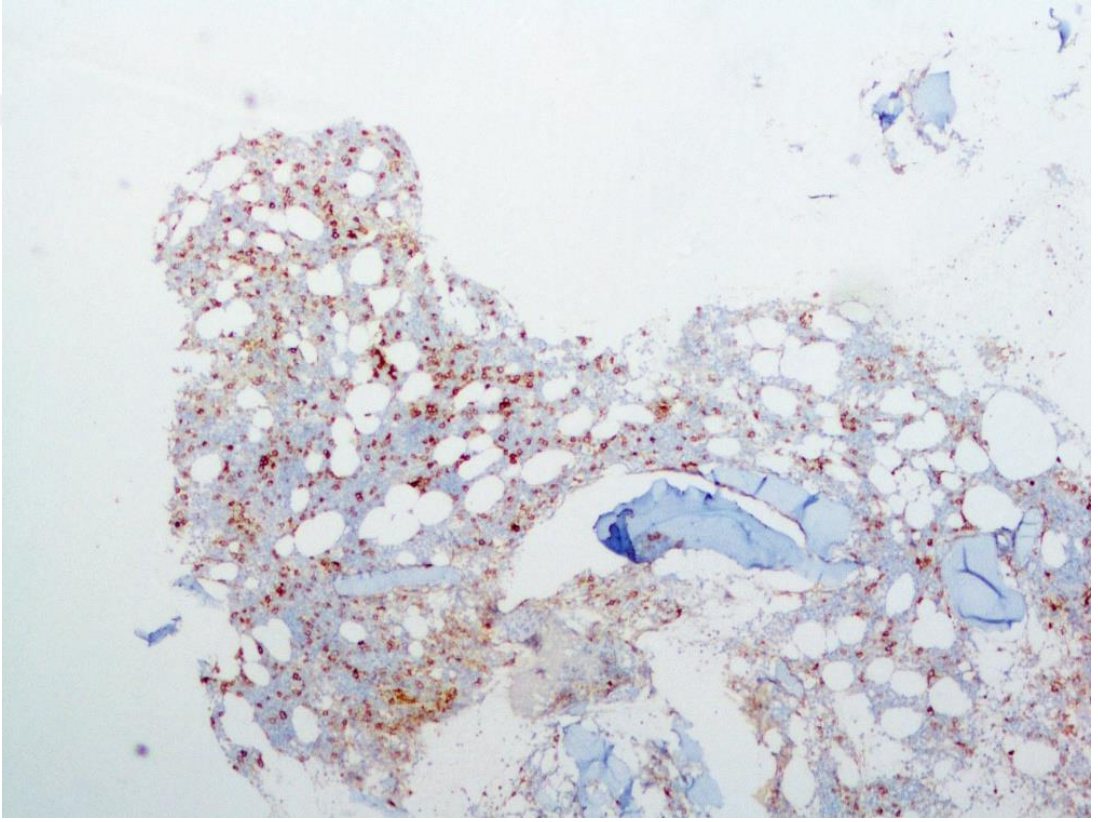
Yaş Med (Min-Maks)* ve Erkek: Kadın oranı dışındaki diğer bulgular Frekans (n) ve Yüzde (%) değerleri ile sunulmuştur.

YT-PHM olgularının histopatolojik özellikleri Tablo 16’da sunulmuştur. Olguların ortalama tümör volümü %49,07 ($\pm 27,30$) idi. Tümör volümüne göre histolojik evreleme yapıldığında olguların 26’sı (%18,2) Evre I; 44’ü (30,8) Evre II; 73’ü (%51) Evre III olarak değerlendirildi. Olguların 47’sinde (%32,9) interstisyel, 28’inde (%19,6) nodüler, 68’inde (%47,6) diffüz paternde infiltrasyon izlenmiştir (Şekil 8-14). Bartl histolojik derecelendirme sistemine göre olguların 68’i (%47,6) grade I; 44’ü (%30,8) grade II; 31’i (%21,7) grade III idi. (Şekil 15-20).

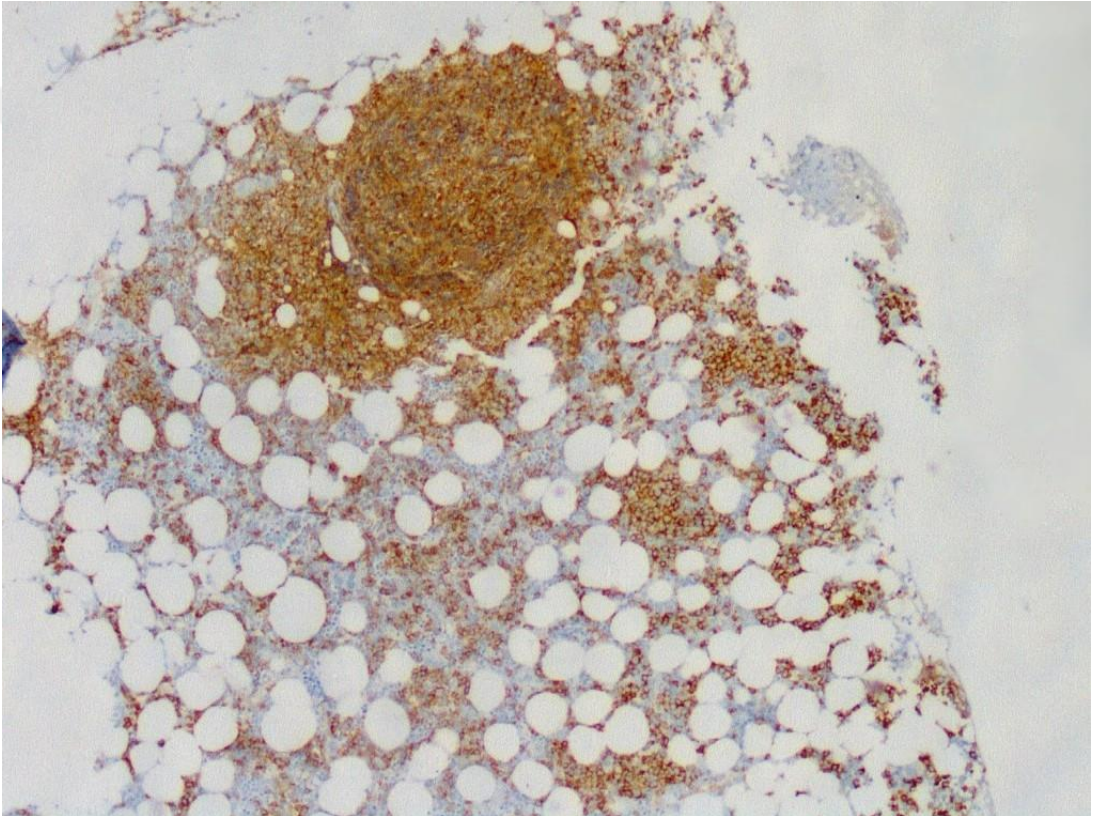
Tablo 16: YT-PHM Olgularının Histopatolojik Özellikleri

PHM (n=143)	Frekans(n)	Yüzde(%)
Tümör Volümü	60 (6-100)	49,07±27,30
Kİ Klonal Plazma Hücre ≥%60	72	50,3
Histolojik Evre		
Evre I	26	18,2
Evre II	44	30,8
Evre III	73	51
Histolojik Grade		
Grade I	68	47,6
Grade II	44	30,8
Grade III	31	21,7
İnfiltrasyon Paterni		
İnsterstiyel	47	32,9
Nodüler	28	19,6
Diffüz	68	47,6
KİF		
KİF-0	77	53,8
KİF-1	40	28,0
KİF-2	24	16,8
KİF-3	2	1,4
Ig Hafif Zincir		
Lambda	65	45,5
Kappa	78	54,5
Paraprotein		
IgG λ	35	24,5
IgG κ	43	30,1
IgA λ	16	11,2
IgA κ	22	15,4
λ	14	9,8
κ	13	9,1

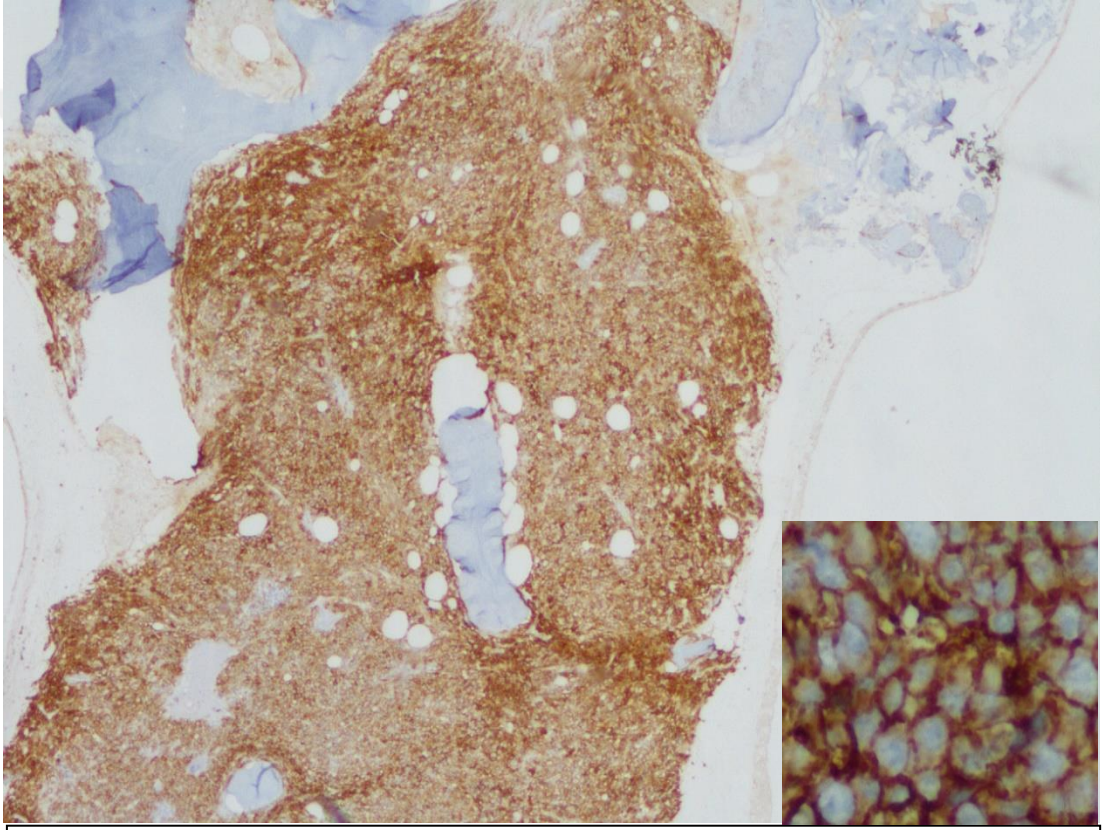
Tümör Volümü Med (Min-Maks), Ort±SS; diğer bulgular frekans ve yüzde değerleri ile sunulmuştur.



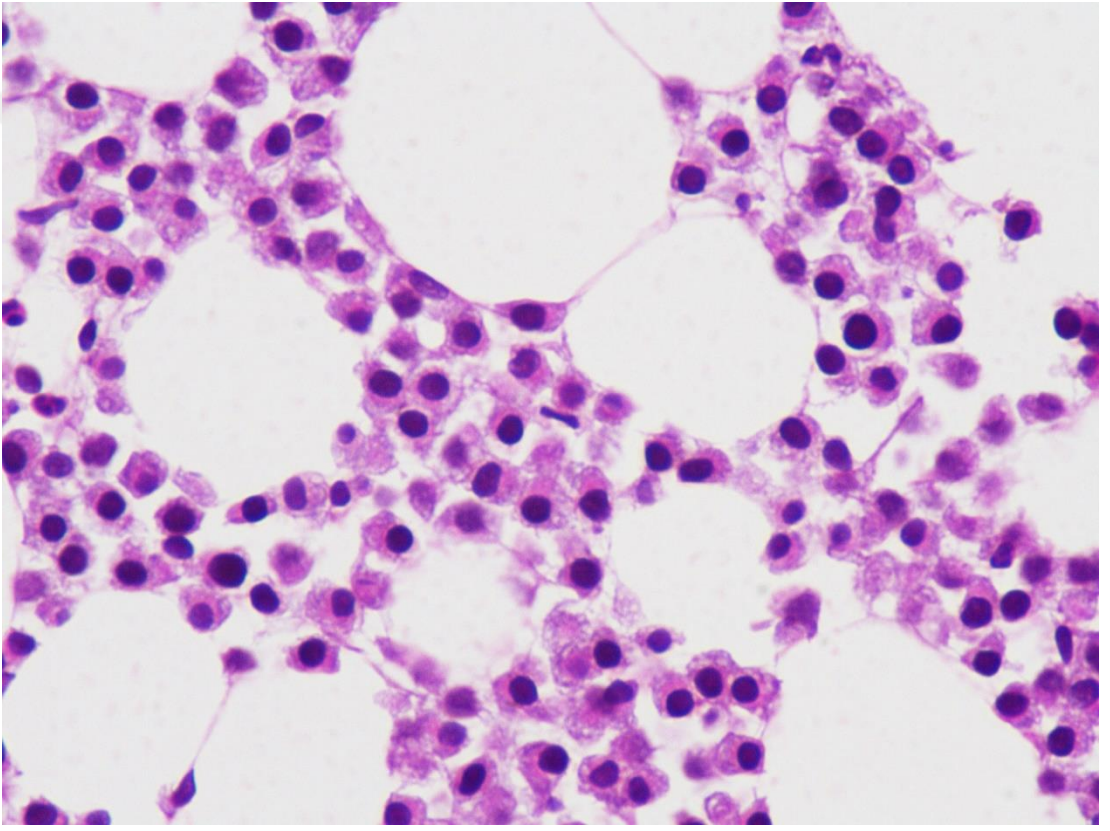
Şekil 8: İnterstisyel Patern (CD38 x40)



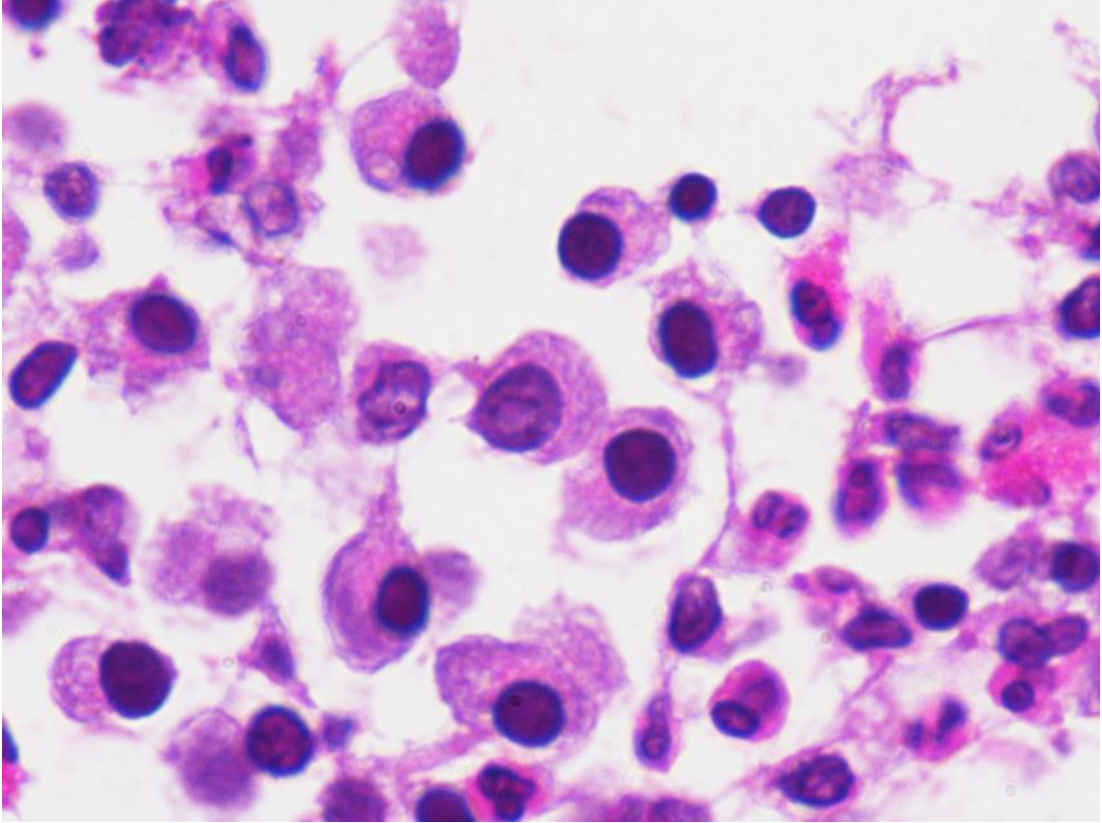
Şekil 9: Nodüler ve İnterstisyel Patern (CD138 x40)



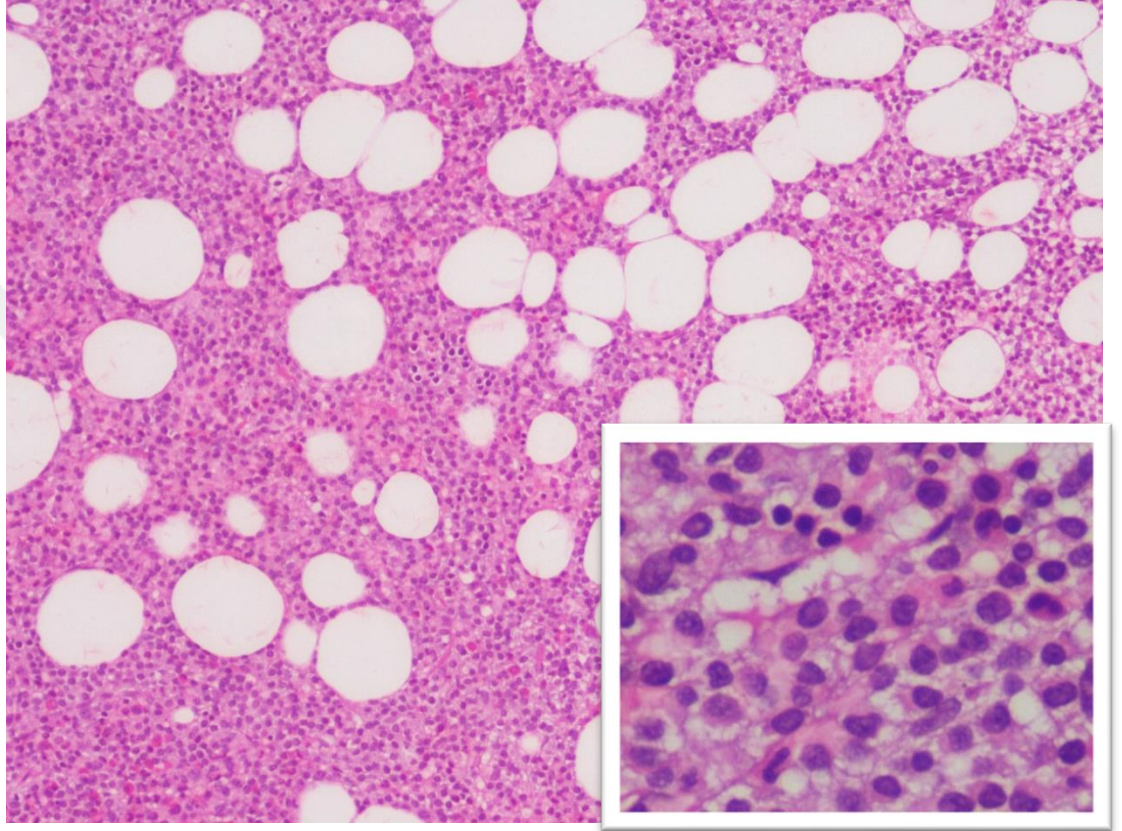
Şekil 10: Diffüz Patern. KI'nin solid tabaka şeklinde infiltrasyonu (CD38 x40 ve CD38 x400)



Şekil 11: Histolojik Grade I, Matür PH (Marshalko) HE x400)

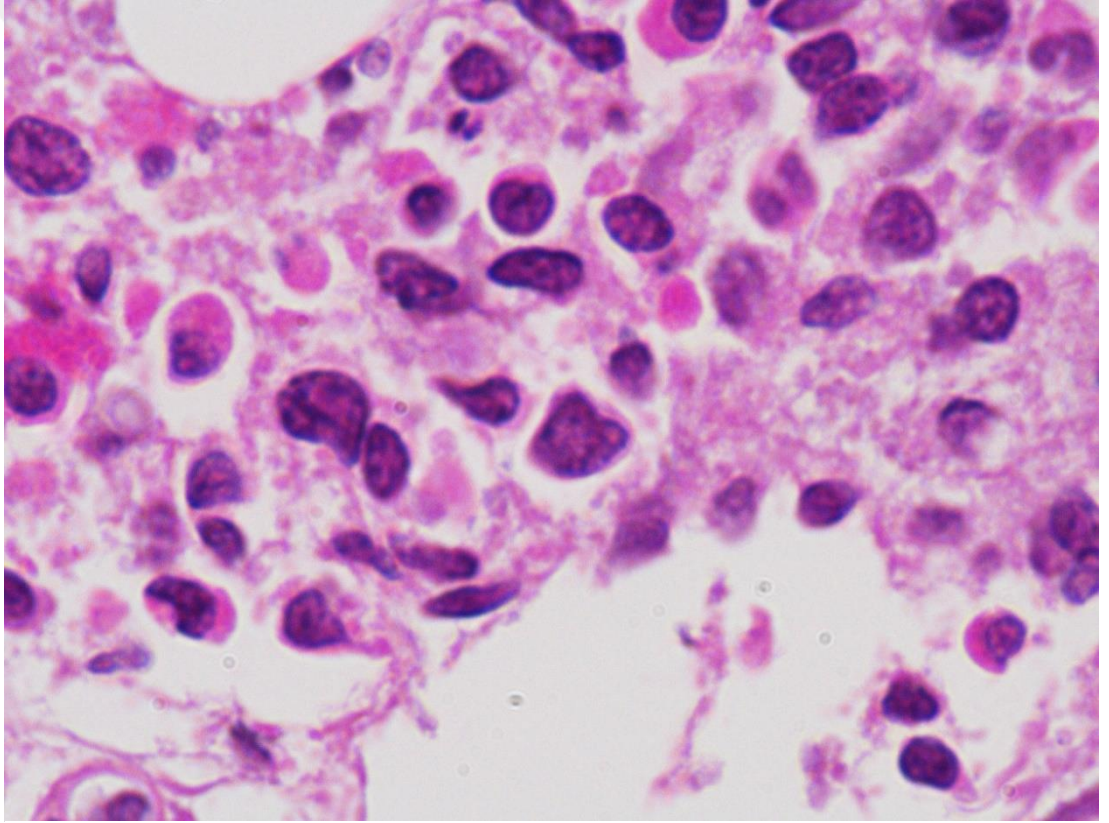


Şekil 12: Histolojik Grade I , Marshalko (İmmersiyon Yağı ile HE x1000)
Geniş Sitoplazmalı, Perinükleer şeffaflanması korunmuş matür PH

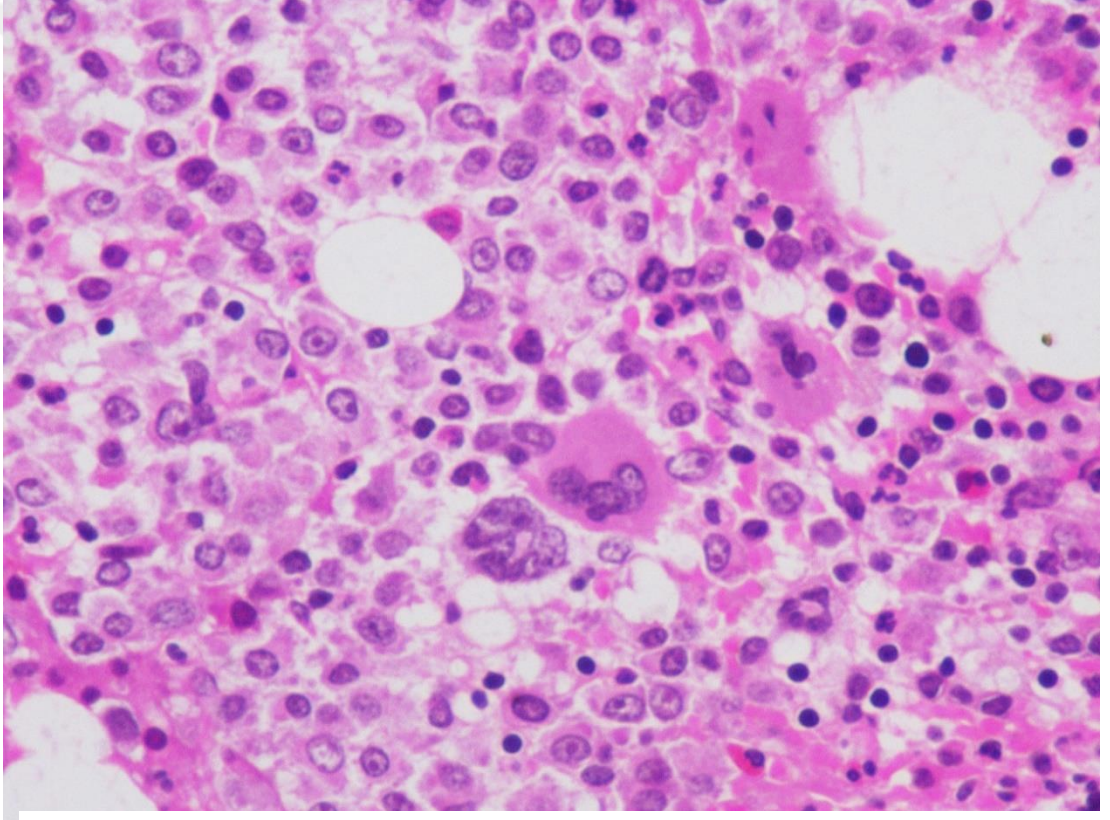


Şekil 13: Histolojik Grade I, Küçük Hücreli (HEx100 ve HEx400)

Lenfosit boyutlarında ve morfolojisinde küçük yuvarlak nükleuslu dar sitoplazmalı PH'leri; Siklin D1 ve CD20 genelde(+)



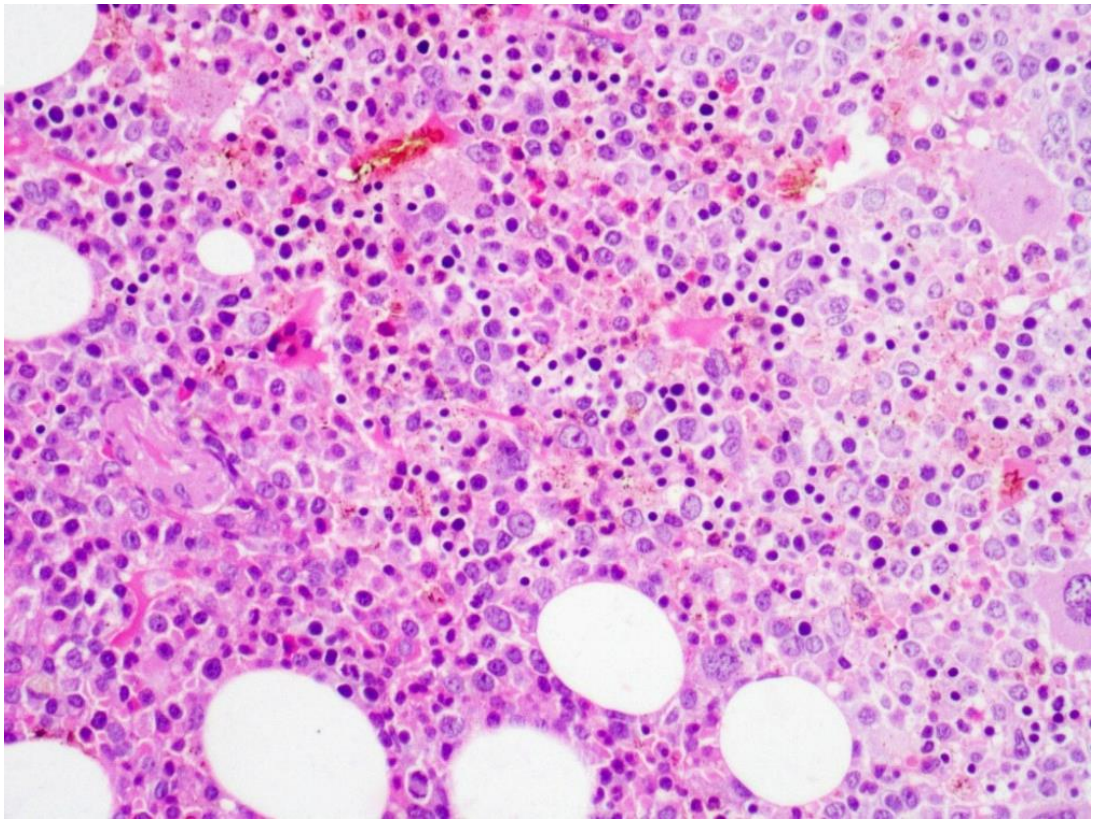
Şekil 14: Histolojik Grade II (İmmersiyon Yağı ile HE x1000)
Pleomorfik nükleuslu, nükleer kromatin yapısı bozulmuş, N/S oranı artmış PH



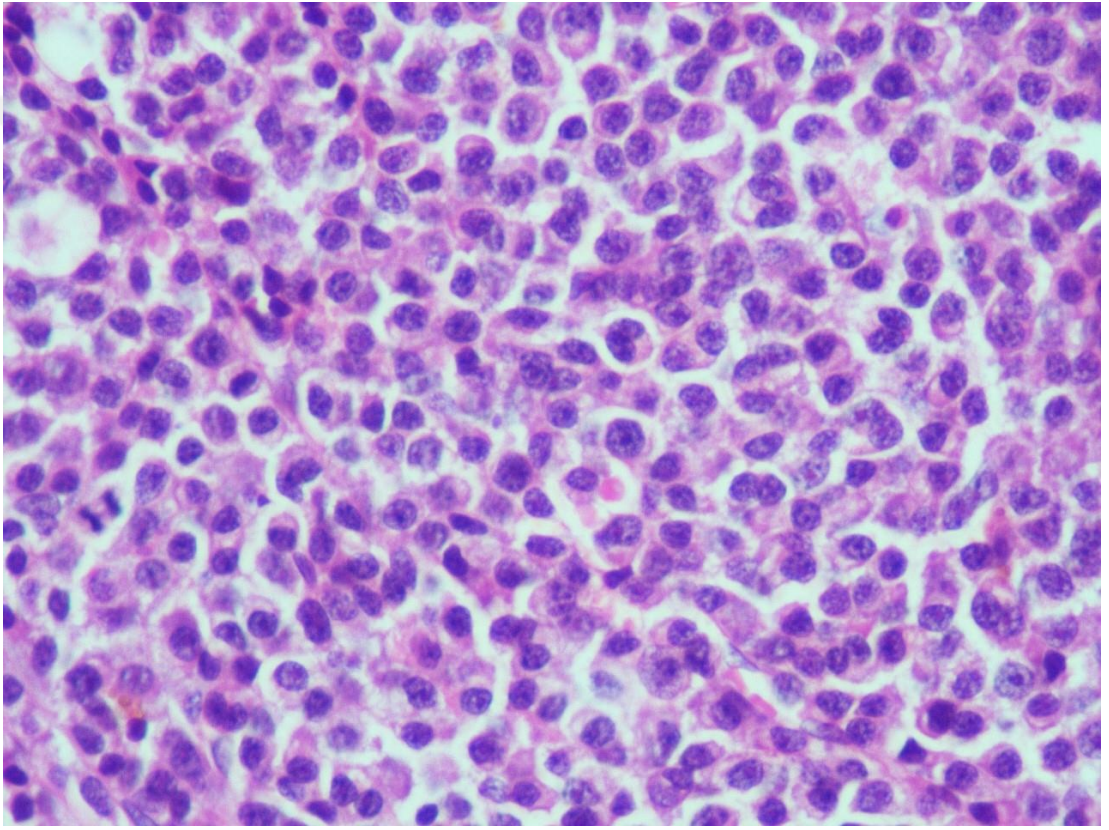
Şekil 15: Histolojik Grade II, Asenkron varyant (HE x400)

Santral eozinofilik nükleollerin izlendiği geniş sitoplazmalı hücreler

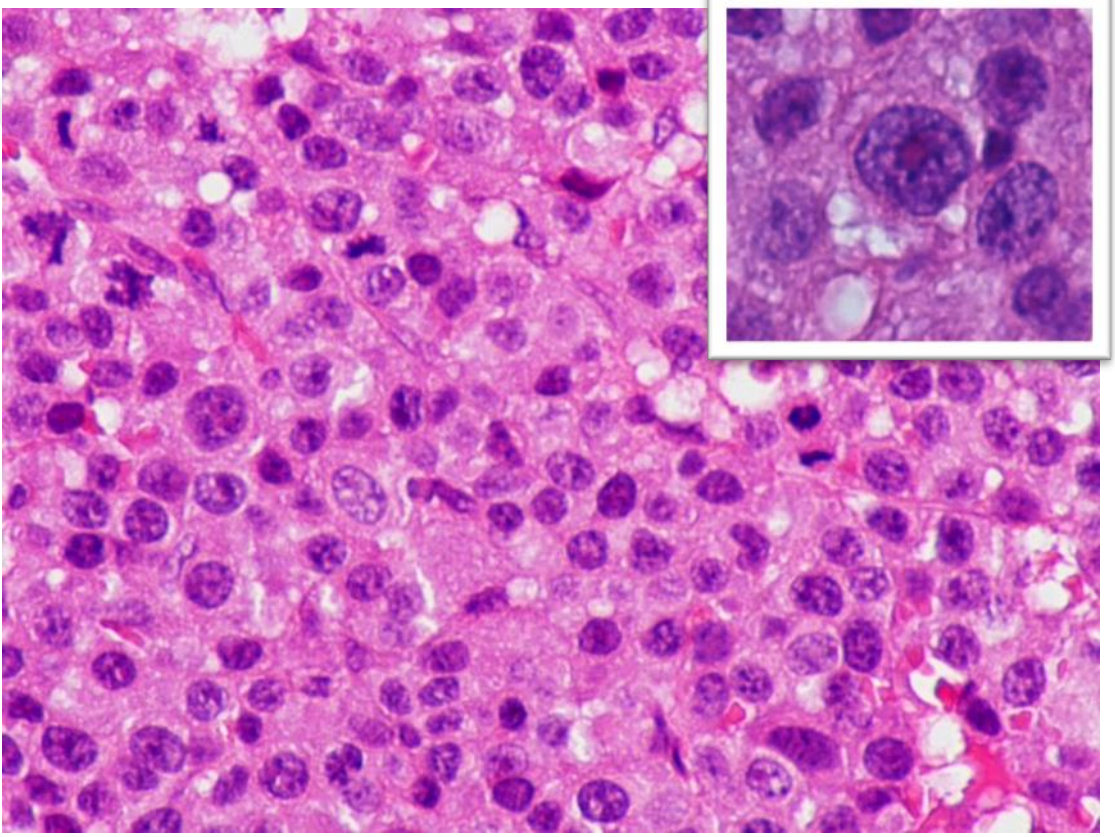
Nükleer sitoplazmik asenkroni



Şekil 16: Histolojik Grade III, Plazmablastik (HE x400)

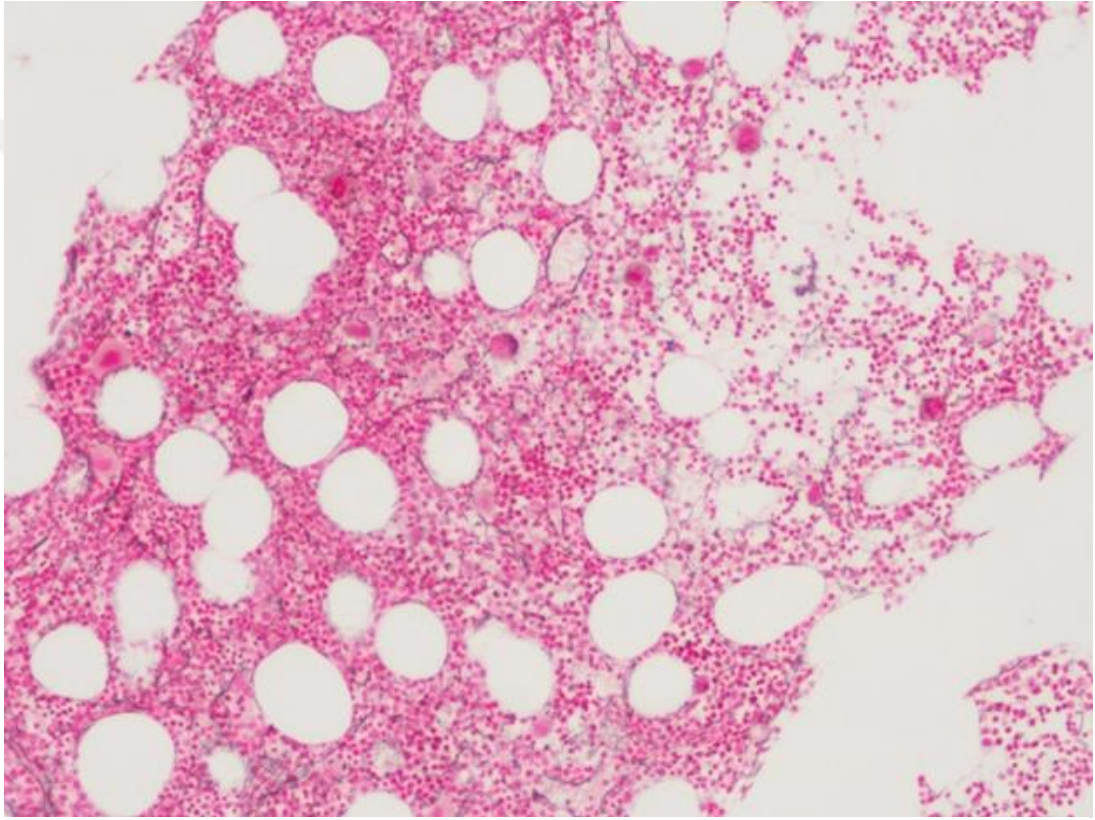


Şekil 17: Histolojik Grade III, Plazmablastik (HE x400)



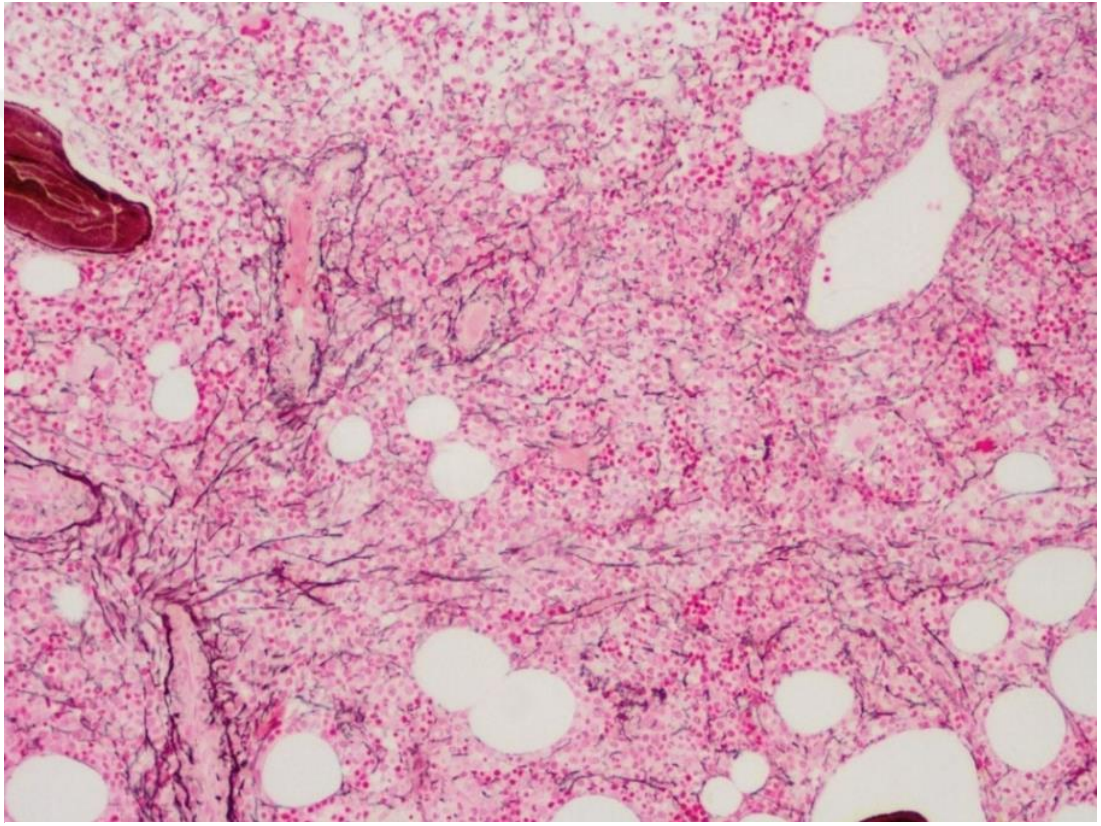
Şekil 18: Histolojik Grade III, Plazmablastik (HE x400, HEx1000 immersiyon yağı ile) N/S oranı artmış, dar sitoplazmalı, iri santral nükleol bulunduran blastik PH'leri ve artmış mitotik figürler

Retikülin histokimyası ile olguların 40'ında (%28) grade I (KİF-1), 24'ünde (%16,8) grade II (KİF-2), iki olguda (%1,4) grade III (KİF-3) retikülin lif artışı gözlenirken 77 olguda (%53,8) retikülin lif artışı saptanmamıştır (Şekil 21-24).



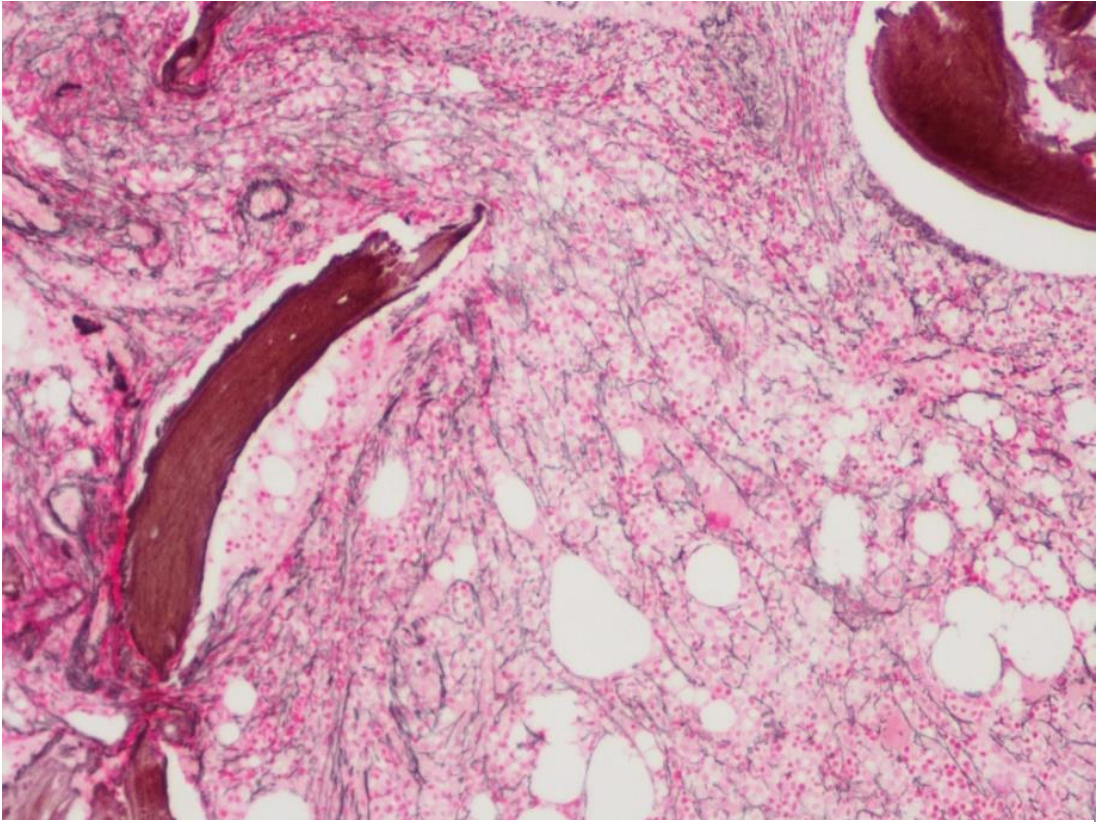
Şekil 19: KİF 0 (Retikülin x100)

Retikülin histokimyası ile vasküler yapılar etrafında ince retikülin lifleri



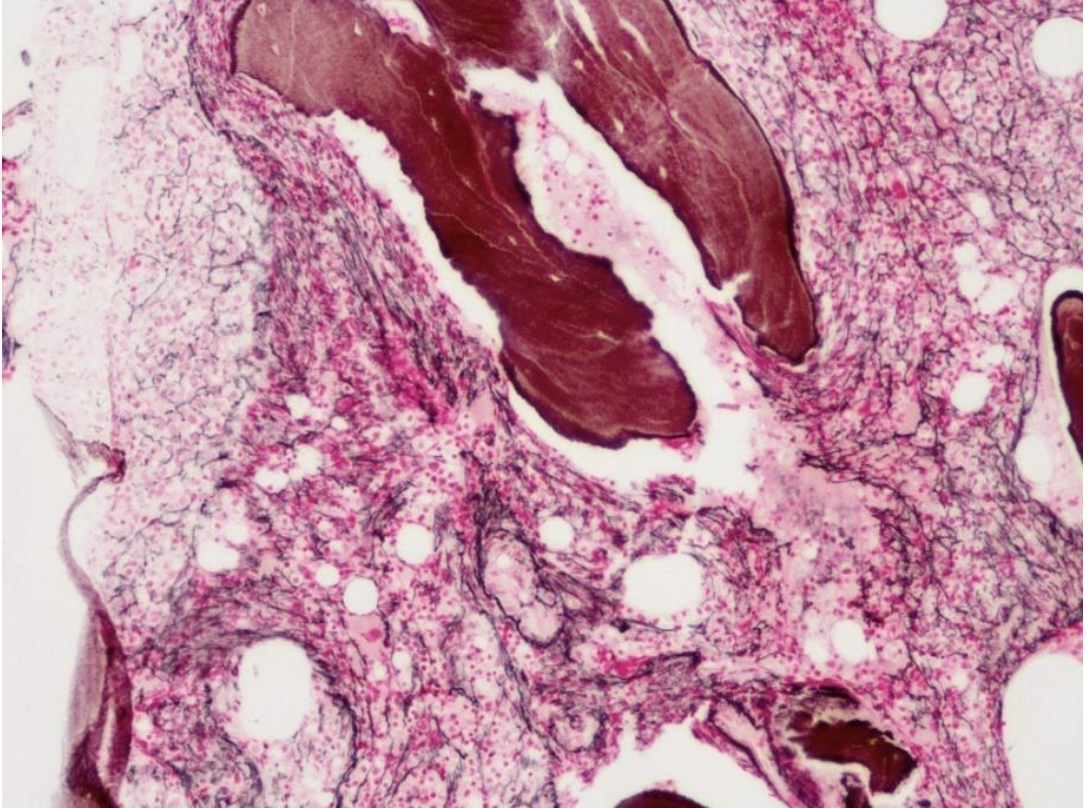
Şekil 20: K F 1 (Retikülin x100)

Hafif derece retikülin lif artımı, retikülin liflerinde belirgin  aprazla ma yok



Şekil 21: KİF 2 (Retikülin x100)

Orta derece retikülin lif artımı, retikülin liflerinde artmış çaprazlaşmalar



Şekil 22: KİF 3 (Retikülin x100) Yoğun retikülin lif artımı

Olguların klinik özellikleri Tablo 17’de sunulmuştur.

Olguların ortalama serum albümin düzeyi 3,3 g/dL olup olguların 73’ünün (%51) serum albümin düzeyi 3,5 g/dl altında saptanmıştır. Tanı anında ortalama S β 2M düzeyi 7,7 mg/L ve olguların 60’ının (%42) S β 2M düzeyi 5,5 mg/l ve üzerinde saptanmıştır. Tanı anında ortalama serum LDH düzeyi 240,5 IU idi ve 54 olgunun (%37,8) serum LDH düzeyi laboratuvar üst sınırının üzerinde saptanmıştır. ISS evrelerine olguların dağılımları: 28 (%19,6) olgu ISS I; 55 (38,5) olgu ISS II; 60 (%41,9) olgu ISS III şeklinde idi.

Olgular IMWG tanı kriterlerinde yer alan CRAB bulguları açısından değerlendirildiğinde olguların 36’sında (%25,2) hiperkalsemi (serum kalsiyum düzeyi >11 mg/dL); 48’inde (%33,6) renal yetmezlik (serum kreatinin düzeyi > 2 mg/dL); 109’unda (%76,92) anemi (hemoglobin < 10 g/dL) mevcuttur. Olguların 104’ünde (%72,7) osteolitik lezyon saptandı.

Serum immünfiksasyon elektroforez çalışmalarında olguların 78’inin (%54,5) IgG PHM, 38’inin (%26,6) IgA PHM, 27’sinin (%18,9) Hafif Zincir PHM olduğu tespit edilmiştir. En sık IgG Kappa paraproteinemisi saptanmıştır.

Tablo 17: YT-PHM Olgularının Klinik Özellikleri

PHM (n=143)	Frekans(n)	Yüzde (%)
ISS Evre		
Evre I	28	19,6
Evre II	55	38,5
Evre III	60	41,9
Serum Albumin (g/dL)*		
<3,5 g/dL	73	51
Sß2M (mg/L)*		
≥5,5 mg/L	60	42
LDH Düzeyi (IU)*		
Yüksek LDH (≥248 IU)	54	37,8
Serum Kalsiyum (mg/dL)*		
Hiperkalsemi (>11 mg/dL)	36	25,2
Serum Kreatinin (mg/dL)*		
Renal Yetmezlik (>2mg/dL)	48	33,6
Hemoglobin (g/dL)*		
Anemi (<10 g/dL)	109	76,2
Osteolitik Kemik Lezyonu	104	72,7

Serum Albumin, Sß2M, LDH, Kalsiyum ve Hemoglobin düzeyleri Med (Minimum- Maksimum)* ve Ort ±SS; diğer veriler frekans ve yüzde değerleri ile sunulmuştur.

4.3. CD56 EKSPRESYONU VE SİKLİN D1 EKSPRESYONU

4.3.1. PHN ve Kontrol Olgularında CD56 Ekspresyonu

PHN gruplarında CD56 ekspresyon durumuna ilişkin veriler Tablo 18’de sunulmuştur. PHN tanı gruplarına göre CD56 ekspresyon durumu incelendiğinde 227 PHM olgusunun 133’ünde (%58,6), 16 MGUS olgusunun 6’sında ve 9 SMM olgusunun 3’ünde CD56 ekspresyonu saptanmıştır. PHM olgularında alt gruplara göre CD56 ekspresyonu değerlendirildiğinde 143 YT-PHM olgusunun 91’inde (%63,6), 84 RRPHEM olgusunun 42’sinde (%50) CD56 ekspresyonu saptanmıştır (Şekil 25-29).

Tablo 18: PHN Tanı Gruplarında CD56 Ekspresyonu

CD56 Ekspresyonu	PHM (n=227)		SMM (n=9)	MGUS (n=16)	PHN (Total) (n=252)
	YT-PHM (n=143)	RRPHEM (n=84)			
Negatif	52 (36,4)	42 (50)	6 (66,7)	10 (62,5)	110 (43,7)
Pozitif	91 (63,6)	42 (50)	3 (33,3)	6 (37,5)	142 (56,3)

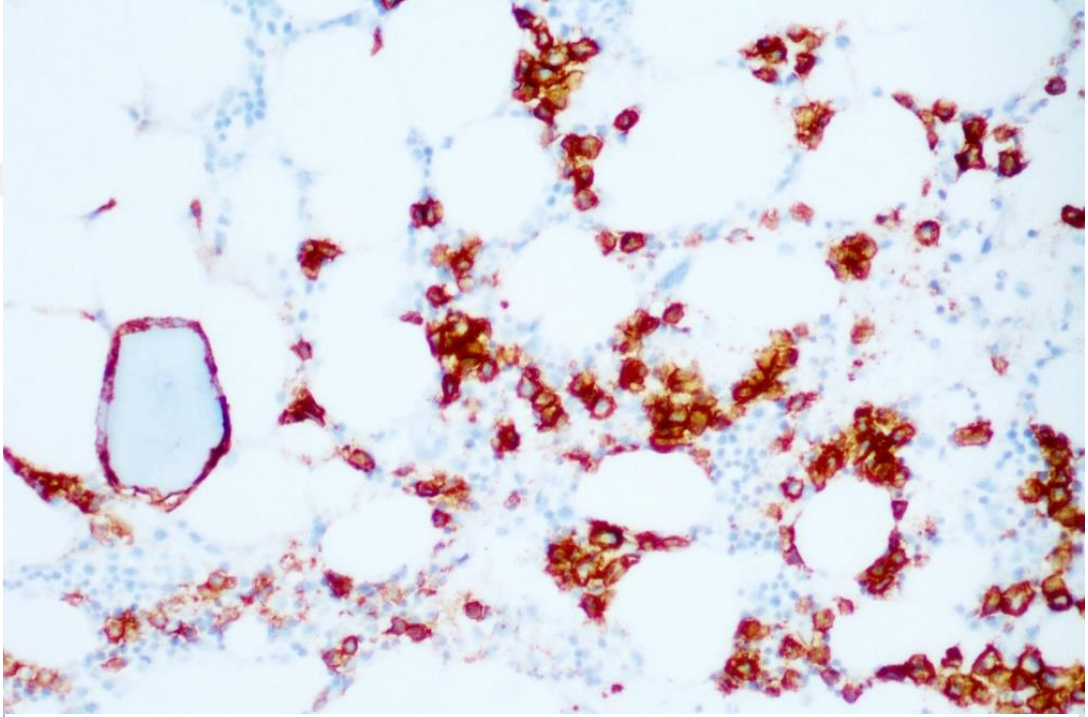
Veriler Frekans (Yüzde) Olarak sunulmuştur. (YT-PHM: Yeni Tanı PHM)

PHN ve kontrol grubu olguların CD56 ekspresyon durumlarının karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 19’da sunulmuştur. PHN olgularının 142’sinde (%56,3) CD56 ekspresyonu izlenirken kontrol grubu olgularda CD56 ile boyanma tespit edilmemiştir. PHN ve kontrol grupları arasında CD56 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

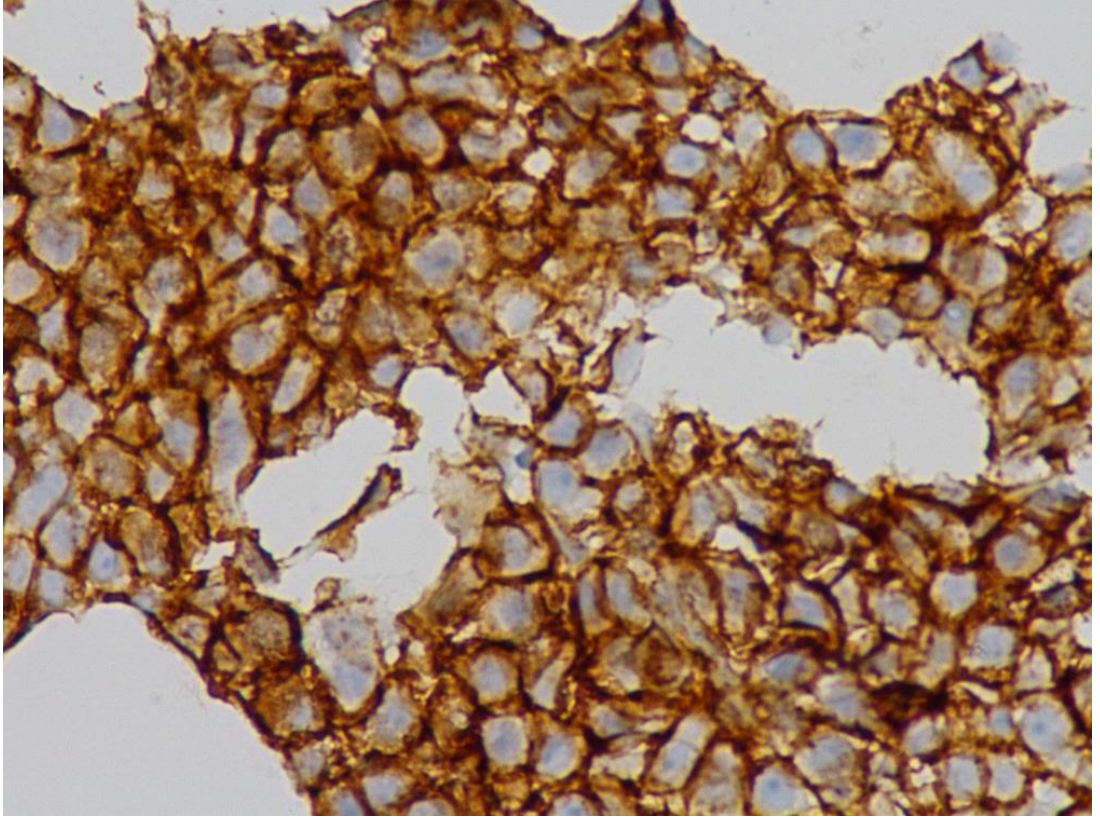
Tablo 19: Tüm Olgularda CD56 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

CD56 Ekspresyonu	Tüm Olgular (n=305)	PHN (n=252)	Kontrol (n=53)	P
Negatif	163 (53,4)	110 (43,7) ^a	53 (100) ^b	<0,001
Pozitif	142 (46,6)	142 (56,3) ^a	0 (0) ^b	

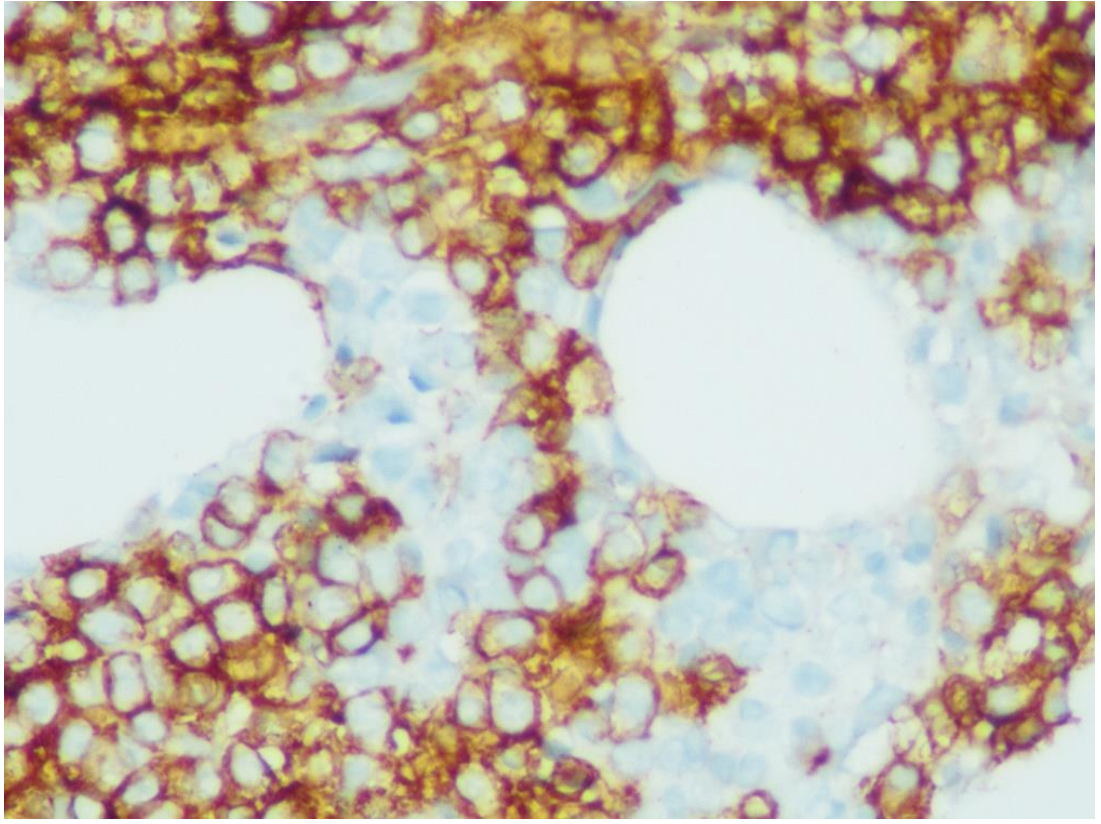
Veriler Frekans (Yüzde) olarak sunulmuştur. Gruplar arası istatistiksel farklar farklı küçük harflerle gösterilmiştir. Pearson ki-kare test.



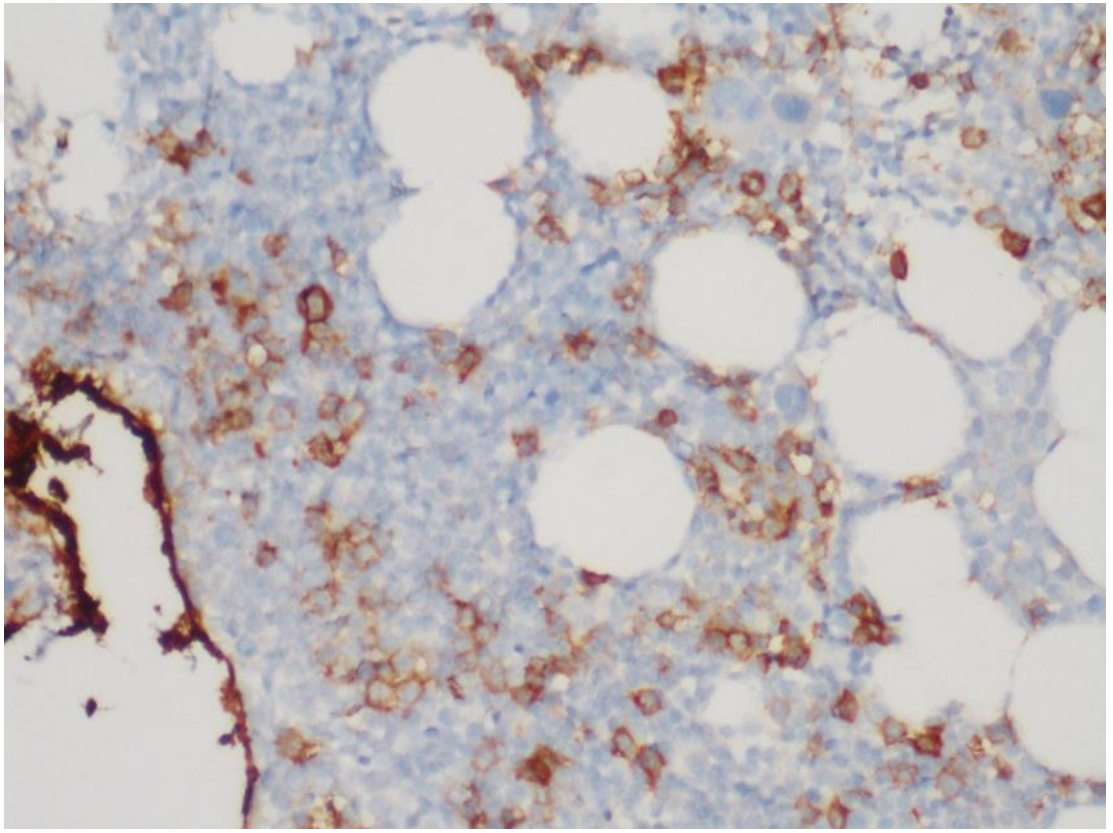
Şekil 23: Neoplastik PH'lerde ve pozitif internal kontrol olan osteoblastlarda güçlü membranöz sitoplazmik boyanma (CD56 x200)



Şekil 24: CD56 ile neoplastik PH'lerde güçlü membranöz sitoplazmik boyanma (CD56x400)



Şekil 25: Neoplastik PH'lerde CD56 ile orta şiddette boyanma (CD56x400)



Şekil 26: Neoplastik PH’lerde osteoblastlardan zayıf boyanma (CD56x200)

PHN tanı gruplarının ve kontrol grubu olguların CD56 ekspresyonlarının karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 20’de sunulmuştur.

PHN tanı grupları ve kontrol grubu olgular karşılaştırıldığında, kontrol olgularında CD56 negatif olguların oranının (%100), PHN tanı gruplarında CD56 pozitif olguların oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Gruplar arasında CD56 ekspresyon durumu açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (**p<0,001**).

Tablo 20: PHN Tanı Grupları ve Kontrol Grubunda CD56 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

	PHM (n=227)	SMM (n=9)	MGUS (n=16)	Kontrol (n=53)	P
CD56 Ekspresyonu					
Negatif	94 (41,4) ^a	6 (66,7) ^a	10 (66,7) ^a	53(100) ^b	<0,001
Pozitif	133 (58,6) ^a	3 (33,3) ^a	6 (33,3) ^a	0 (0) ^b	

Veriler Frekans (Yüzde) olarak verilmiştir. Gruplar arası istatistiksel farklar farklı küçük harflerle gösterilmiştir. Pearson ki-kare testi.

YT-PHM, SMM ve MGUS olgularının tanı anındaki CD56 ekspresyon durumlarının karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 21’de sunulmuştur.

CD56 ekspresyon oranı, YT-PHM olgularında SMM ve MGUS olgularına kıyasla daha yüksek saptanmıştır, gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,034).

Tablo 21: YT-PHM, SMM ve MGUS Olgularında CD56 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

	YT-PHM (n=143)	SMM (n=9)	MGUS (n=16)	P
CD56 Ekspresyonu				
Negatif	52 (36,8)	6 (66,7)	10 (62,5)	0,034
Pozitif	91 (63,2)	3 (33,3)	6 (37,5)	

Veriler Frekans (Yüzde) olarak verilmiştir. Pearson Ki kare Test

PHN olgularında, Kİ klonal PH oranları ile CD56 ekspresyonu ilişkisi incelendi (Tablo 22). PH oranlarına göre oluşturulmuş gruplarda CD56+ ve CD56- olguların dağılımı karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,636).

Tablo 22: PH Oranlarına Göre CD56 Ekspresyonunun Karşılaştırması

CD56 Ekspresyonu	Klonal Plazma Hücre (%) (n=252)					P
	<%20 (n=90)	%20-39 (n=46)	%40-59 (n=17)	%60-79 (n=52)	≥%80 (n=47)	
Negatif	44 (48,9)	16 (34,8)	7 (41,2)	23 (44,2)	20 (42,6)	0,636
Pozitif	46 (51,1)	30 (65,2)	10 (58,8)	29 (55,8)	27 (57,4)	

Veriler Frekans (Yüzde) olarak verilmiştir. Pearson Ki kare Test

Kİ klonal PH oranı %20'nin altında olan olguların CD56 ekspresyon durumları incelendiğinde PH oranı %5 ve altında olan 30 olgunun 15'inde (%50); PH oranı %6-10 aralığındaki 50 olgunun 27'sinde (%54) ve PH oranı %11-19 aralığındaki 10 olgunun 4'ünde CD56 ekspresyonu izlenmiştir (Tablo 23).

Tablo 23: PH oranı <%20 Olan Olgularda CD56 Ekspresyonu

CD56 Ekspresyonu	Klonal Plazma Hücre (%)		
	≤%5 (n=30)	%6-10 (n=50)	<%20 (n=10)
Negatif	15 (50)	23 (46)	6 (60)
Pozitif	15 (50)	27 (54)	4 (40)

Veriler Frekans (Yüzde) olarak verilmiştir.

CD56+ olguların PHN gruplarına dağılımı değerlendirildiğinde PH oranı %5 ve altında olan 15 olgunun 13'ü RRPHM ve ikisi MGUS; PH oranı %6-10 aralığındaki 27 olgunun 12'si YT-PHM, 9'u RRPHM, dördü MGUS ve ikisi SMM olgusu idi. PH oranı %11-19 aralığındaki 10 olgunun 6'sı YT-PHM, 3'ü SMM ve biri RRPHM olgusu idi.

4.3.2. PHN ve Kontrol Olgularında Siklin D1 Ekspresyonu

PHN ve kontrol grubu olguların Siklin D1 ekspresyon durumuna göre dağılımlarına ilişkin veriler Tablo 24'te sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen PHN olgularının %31,3'ünde (79/252) Siklin D1 ekspresyonu izlenirken, kontrol grubu olgularda Siklin D1 ile boyanma saptanmamıştır. Tanı gruplarına göre Siklin D1 ekspresyon durumu incelendiğinde 227 PHM olgusunun 74'ünde (%32,6), 16 MGUS olgusunun 4'ünde ve 9 SMM olgusunun birinde Siklin D1 ekspresyonu saptanmıştır. PHM olgularında alt gruplara göre Siklin D1 ekspresyonu değerlendirildiğinde 143 YT-PHM olgusunun 40'ında (%28), 84 RRPHEM olgusunun 34'ünde (%40,5) Siklin D1 ekspresyonu saptanmıştır (Şekil 30-33).

Tablo 24: PHN Tanı Gruplarında Siklin D1 Ekspresyonu

Siklin D1 Ekspresyonu	PHM (n=227)				PHN (Total) (n=252)
	YT-PHM (n=143)	RRPHEM (n=84)	SMM (n=9)	MGUS (n=16)	
Negatif	103 (72)	50 (59,5)	8 (88,9)	12 (75)	173 (68,7)
Pozitif	40 (28)	34 (40,5)	1 (11,1)	4 (25)	79 (31,3)

Veriler Frekans (Yüzde) Olarak sunulmuştur.

PHN ve kontrol grupları Siklin D1 ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında, PHN olgularında Siklin D1 ekspresyonu; kontrol grubu olgularda Siklin D1 negatifliği daha yüksek oranda saptanmış olup gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 25) ($p<0,001$).

Tablo 25: Tüm Olgularda Siklin D1 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Siklin D1 Ekspresyonu	Tüm Olgular (n=305)	PHN (n=252)	Kontrol (n=53)	P
Negatif	226 (74,1) ^a	108 (42,9) ^a	53 (100) ^b	<0,001
Pozitif	79 (25,9) ^a	144 (57,1) ^a	0 (0) ^b	

Veriler Frekans (Yüzde) olarak sunulmuştur. Gruplar arası istatistiksel farklar farklı küçük harflerle gösterilmiştir. Pearson ki-kare test.

PHN tanı gruplarının ve kontrol grubu olguların Siklin D1 ekspresyonlarının karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 26’da sunulmuştur.

PHN grupları ve kontrol grubunun Siklin D1 ekspresyonları karşılaştırıldığında PHM ve MGUS olgularında Siklin D1+ ekspresyonu; kontrol grubu olgularda Siklin D1 negatifliği daha yüksek oranda saptanmış olup PHM, MGUS ve kontrol grubu arasında Siklin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 26: PHN Tanı Grupları ve Kontrol Grubunda Siklin D1 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Siklin D1 Ekspresyonu	PHM (n=227)	SMM (n=9)	MGUS (n=16)	Kontrol (n=53)	p
Negatif	153(67,4) ^a	8(88,9) ^{a,b}	12 (75) ^a	53(100) ^b	<0,001
Pozitif	74 (32,6) ^a	1 (11,1) ^{a,b}	4 (25) ^a	0 (0) ^b	

Veriler Frekans (Yüzde) olarak sunulmuştur. Gruplar arası istatistiksel farklar farklı küçük harflerle gösterilmiştir. Pearson Ki kare Testi

YT-PHM, SMM ve MGUS olgularının tanı anındaki Siklin D1 ekspresyon durumlarının karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 27’de sunulmuştur.

YT-PHM ve MGUS olgularında Siklin D1 ekspresyonu SMM olgularına kıyasla daha yüksek oranda saptanmıştır ancak gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,612$).

Tablo 27: YT-PHM, SMM ve MGUS Olgularında Siklin D1 Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Siklin D1 Ekspresyonu	YT-PHM (n=143)	SMM (n=9)	MGUS (n=16)	P
Negatif	103 (72)	8 (88,9)	12 (75)	0,612
Pozitif	40 (28)	1 (11,1)	4 (25)	

Veriler Frekans (Yüzde) olarak sunulmuştur. Pearson Ki kare Testi. Gruplar arası istatistiksel farklar farklı küçük harflerle gösterilmiştir.

PHN olgularında, Kİ klonal PH oranları ile Siklin D1 ekspresyonu ilişkisi incelendi (Tablo 28). PH oranlarına göre oluşturulmuş gruplarda Siklin D1+ ve Siklin D1- olguların dağılımı karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,746).

Tablo 28: PH Oranlarına Göre Siklin D1 Ekspresyonunun Karşılaştırması

Siklin D1 Ekspresyonu	Klonal Plazma Hücre (%) (n=252)					p
	<%20 (n=90)	%20-39 (n=46)	%40-59 (n=17)	%60-79 (n=52)	≥%80 (n=47)	
Negatif	61 (67,8)	34 (79,3)	10 (58,8)	34 (65,4)	34 (72,3)	0,746
Pozitif	29 (32,2)	12 (26,1)	7 (41,2)	18 (34,6)	13 (27,7)	

Veriler Frekans (Yüzde) olarak sunulmuştur.

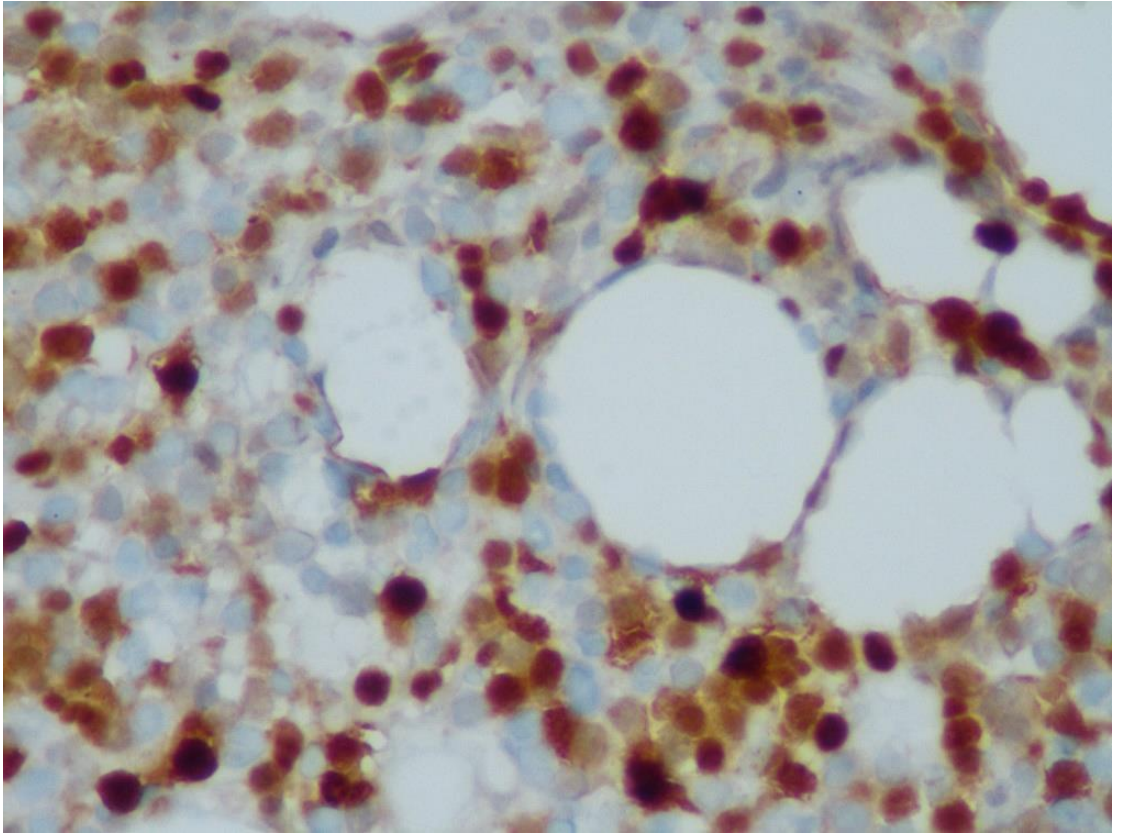
Kİ klonal PH oranı %20'nin altında olan olguların Siklin D1 ekspresyon durumları incelendiğinde PH oranı %5 ve altında olan 30 olgunun 14'ünde (%46,7); PH oranı %6-10 aralığındaki 50 olgunun 13'ünde (%26) ve PH oranı %11-19 aralığındaki 10 olgunun 2'sinde Siklin D1 ekspresyonu izlenmiştir (Tablo 29).

Tablo 29: PH oranı <%20 Olan Olgularda Siklin D1 Ekspresyonu

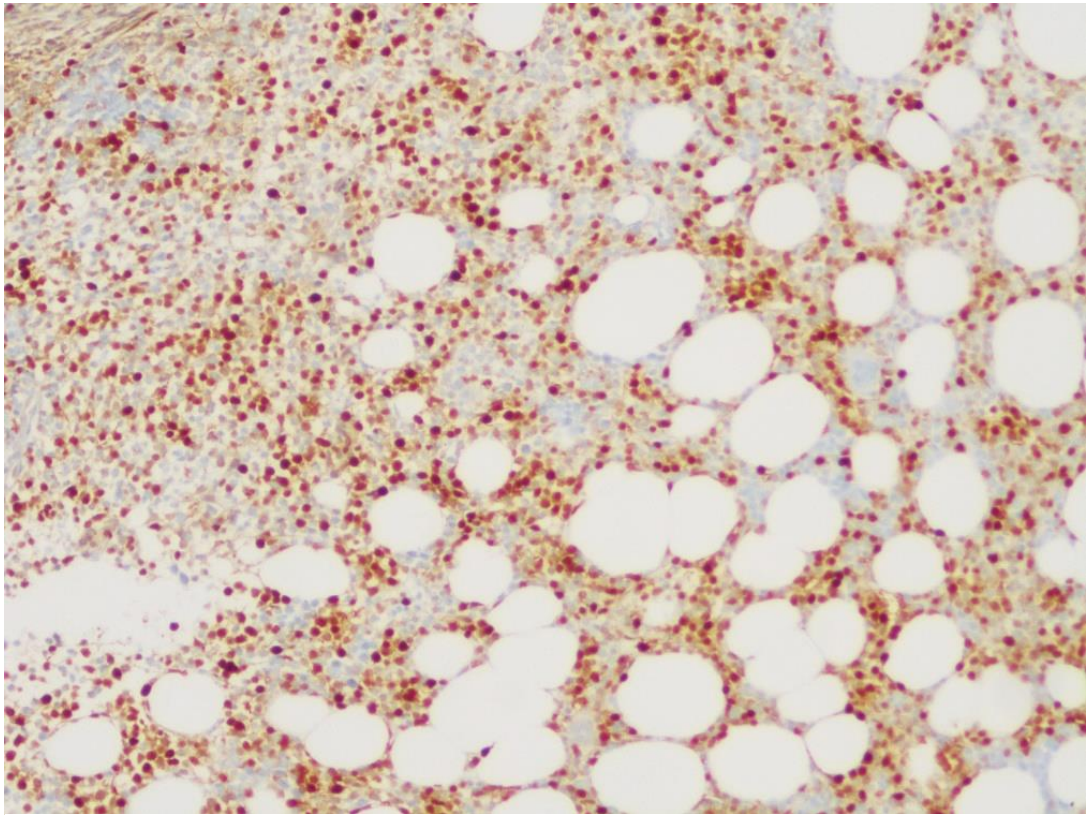
Siklin D1 Ekspresyonu	Klonal Plazma Hücre (%)		
	≤%5 (n=30)	%6-10 (n=50)	<%20 (n=10)
Negatif	16 (53,3)	37 (74)	8 (80)
Pozitif	14 (46,7)	13 (26)	2 (20)

Veriler Frekans (Yüzde) olarak sunulmuştur.

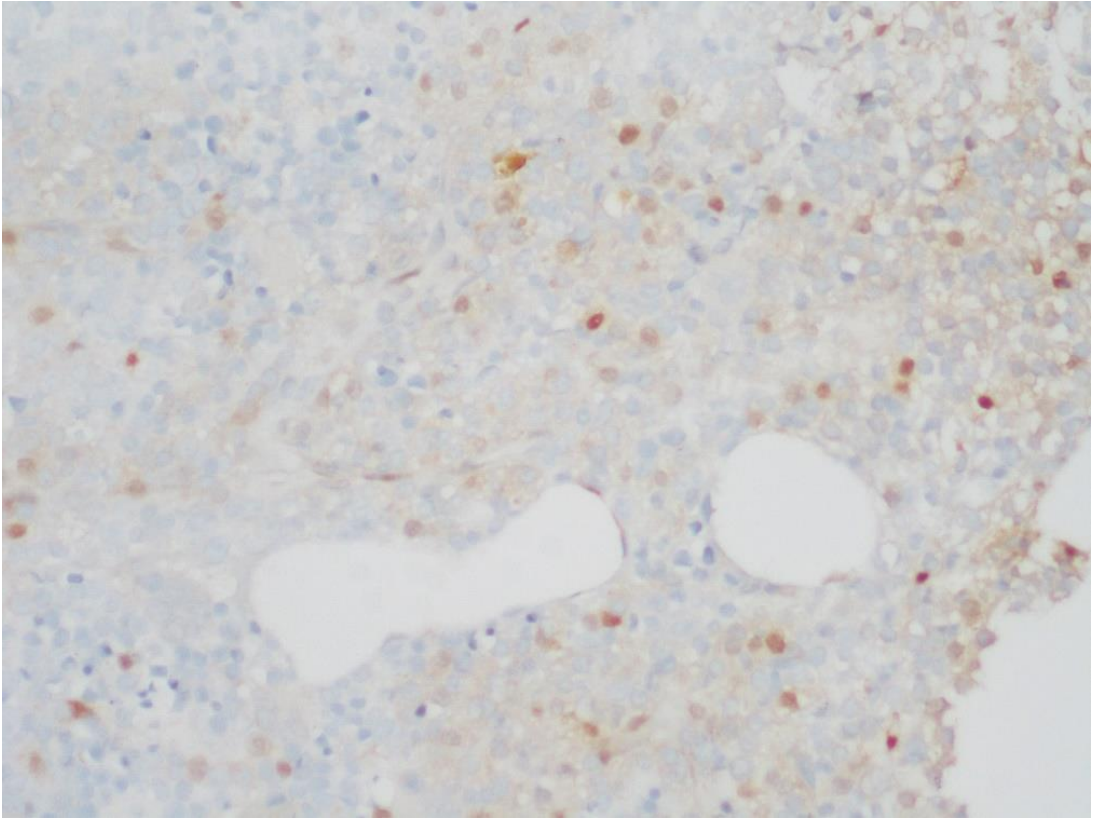
Siklin D1+ olguların PHN gruplarına dağılımı değerlendirildiğinde PH oranı %5 ve altında olan 14 olgunun 11'i RRPHEM ve 3'ü MGUS olgusu; PH oranı %6-10 aralığındaki 13 olgunun 5'i YT-PHEM, 6'sı RRPHEM, biri SMM ve diğeri MGUS olgusu idi. PH oranı %11-19 aralığındaki 10 olgunun her 2'si YT-PHEM olgusu idi.



Şekil 27: Neoplastik PH'lerinde nükleer boyanma
(Siklin D1 x400)



Şekil 28: Neoplastik PH'lerin %50'den fazlasında güçlü nükleer boyanma (Siklin D1x200)



Şekil 29: Neoplastik PH'lerin %50'den daha azında zayıf nükleer boyanma
(Siklin D1x200)

4.3.3. CD56 ve Siklin D1 Ekspresyonlarının İlişkisi

PHN tanı gruplarında CD56 ve Siklin D1 ekspresyon durumlarına göre olguların dağılımı Tablo 30’da sunulmuştur. PHN olgularının 182’sinde (%72,8) Siklin D1 ve CD56 antikorlarından en az biriyle boyanma izlenmiştir. Olguların 40’ında (%15,9) sadece Siklin D1, 103’ünde (%40,9) sadece CD56 ekspresyonu izlenirken 39 olguda (%15,5) Siklin D1 ve CD56 koekspresyonu (Siklin D1+/ CD56+) saptanmıştır. Siklin D1+/ CD56+ 39 olgunun PHN gruplarına göre dağılımı 23 YT-PHM, 14 RRPHEM ve iki MGUS olgusu şeklinde idi.

Tablo 30: PHN Tanı Gruplarında CD56 ve Siklin D1 Ekspresyon Durumlarına Göre Olguların Dağılımı

Antikor Ekspresyonu		CD56–	CD56+	Total
MGUS	Siklin D1–	8 (50)	4 (25)	12 (75)
	Siklin D1+	2 (12,5)	2 (12,5)	4 (25)
	Total	10 (62,5)	6 (37,5)	16 (100)
SMM	Siklin D1–	5 (55,6)	3 (33,3)	8 (88,9)
	Siklin D1+	1 (11,1)	0 (0)	1 (11,1)
	Total	6 (66,7)	3 (33,3)	9 (100)
YT-PHM	Siklin D1–	35 (24,5)	68 (47,6)	103 (72)
	Siklin D1+	17 (11,9)	23 (16,1)	40 (28)
	Total	52 (36,4)	91 (63,6)	143 (100)
RRPHEM	Siklin D1–	22 (26,2)	28 (33,3)	50 (59,5)
	Siklin D1+	20 (23,8)	14 (16,7)	34 (40,5)
	Total	42 (50)	42 (50)	84 (100)
PHN	Siklin D1–	70 (27,8)	103 (40,9)	173 (68,7)
	Siklin D1+	40 (15,9)	39 (15,5)	79 (31,3)
	Total	110 (43,7)	142 (56,3)	252 (100)

Veriler Frekans (Yüzde) olarak sunulmuştur, (yüzde) değerleri sütun oranlarını değil PHN tanı gruplarının içindeki oranları yansıtmaktadır. CD56 sarı, Siklin D1 mavi olmak üzere antikor ekspresyonlarına ait total değerler renklere göre eşleştirilmiştir.

PHN olgularında CD56 ve Siklin D1 ekspresyonlarının ilişkisine ait veriler tablo 31’de sunulmuştur. PHN olgularında CD56 ve Siklin D1 ekspresyon durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,068$ ve $p=0,131$).

Tablo 31: PHN Tanı Gruplarında CD56 ve Siklin D1 Ekspresyonlarının ilişkisi

MGUS (n=16)	CD56– (n=10)	CD56+ (n=6)	
Siklin D1–	8 (80)	4 (66,7)	NA
Siklin D1+	2 (20)	2 (33,3)	
SMM (n=9)	CD56– (n=6)	CD56+ (n=3)	
Siklin D1–	5 (83,3)	3 (100)	NA
Siklin D1+	1 (16,7)	0 (0)	
PHM (n=227)	CD56– (n=94)	CD56+ (n=133)	
Siklin D1–	57 (60,6)	96 (72,2)	0,068
Siklin D1+	37 (39,4)	37 (27,8)	
PHN (n=252)	CD56– (n=110)	CD56+ (n=142)	
Siklin D1–	70 (63,6)	103 (72,5)	0,131
Siklin D1+	40 (36,4)	39 (27,5)	

Veriler Frekans (Yüzde) olarak sunulmuştur. Pearson Ki-Kare Testi. NA: Sayı Yetersiz

Kİ klonal PH oranı %20’nin altında olan olgularda Siklin D1 ve CD56 ekspresyonu incelendi. Kİ klonal PH oranı %5 ve altında olan 30 olgunun 22’sinde (%73,3), %6-10 aralığındaki 50 olgunun 32’sinde (%64), %11-19 aralığındaki 10 olgunun 5’inde (%50) CD56 ve Siklin D1 antikorlarından en az biri ile boyanma saptanmıştır. Kİ klonal PH oranı %5 ve altında olan olguların 7’sinde (%23,3), %6-10 aralığındaki olguların 8’inde (%16), %11-19 aralığındaki olguların birinde SiklinD1⁺/CD56⁺ koekspresyonu saptanmıştır.

4.4. YT-PHM OLGULARINDA CD56 EKSPRESYONUNUN HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK PARAMETRELERLE İLE İLİŞKİSİ

4.4.1. CD56 Ekspresyonunun Demografik Parametrelerle İlişkisi

PHM olgularında CD56 ekspresyon durumuna göre yaş ve cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılmasına ilişkin sonuçlar Tablo 32’de verilmiştir. CD56- PHM olgularının 29’u (%55,8) ve CD56+ PHM olgularının 48’i (%52,7) erkeklerden oluşmakta, erkek:kadın oranı CD56- olgularda 1,26:1 ve CD56+ olgularda 1,12:1 olarak saptanmıştır.

Ortanca tanı yaşı CD56- olgularda 67 (min:37- maks:87), CD56+ olgularda 65 (min 39- maks 87) olup CD56- olguların 32’si (%61,5), CD56+ olguların 46’sı (%50,5)’i tanı anında 65 yaş ve üzerinde idi. CD56+ ve CD56- PHM gruplarının yaş, yaş grubu ve cinsiyet dağılımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,995; p= 0,204 ve p=0,727).

Tablo 32: YT-PHM Olgularında CD56 Ekspresyon Durumuna Göre Demografik Verilerin Karşılaştırılması

PHM (n=143)	CD56 Negatif (n=52) n(%)	CD56 Pozitif (n=91) n(%)	P
Yaş			
Med (Min-Maks)	67 (37-87)	65 (39-87)	0,995*
Yaş Grupları			
<65 Yaş	20 (38,5)	45 (49,5)	0,204
≥65 Yaş	32 (61,5)	46 (50,5)	
Cinsiyet			
Erkek	29 (55,8)	48 (52,7)	0,727
Kadın	23 (44,2)	43 (47,3)	
Erkek: Kadın	1,26:1	1,12:1	

Yaş Grupları ve cinsiyet verileri frekans(yüzde) olarak verilmiştir. Mann Whitney u testi *, Pearson Chi-Square Test

4.4.2 CD56 Ekspresyonunun Histopatolojik Parametrelerle İle İlişkisi

CD56+ ve CD56- PHM gruplarının tanı anındaki ortalama tümör volümü ve histolojik evrelere göre dağılımlarına ilişkin sonuçlar Tablo 33'te sunulmuştur.

CD56+ ve CD56- PHM olguların tümör volümü sırasıyla %6-95 ve %6-100 aralığında değişmekte olup tanı anında ortalama tümör volümü sırasıyla CD56+ olgularda %50 ve CD56- olgularda %60 idi. CD56+ ve CD56- PHM gruplarının ortalama tümör volümü karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,666$).

CD56+ ve CD56- PHM gruplarının Kİ klonal PH oranlarına göre histolojik evrelere göre dağılımları yapıldığında CD56- olguların 11'i (%21,2) evre I, 12'si (%23,1) evre II, 29'u (%55,8) evre III; CD56+ olguların 15'i (%16,5) evre I, 32'si (%35,2) evre II, 44'ü (%44,8) evre III idi. CD56- olgularda Kİ klonal PH oranı %50'nin üzerinde (evre III) olguların oranı CD56+ olgulara göre daha yüksek saptanmış olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,313$).

Tablo 33: YT-PHM Olgularında CD56 Ekspresyon Durumuna Göre Tümör Volümü ve Histolojik Evre Dağılımlarının Karşılaştırılması

PHM (n=143)	CD56 Negatif (n=52) n(%)	CD56 Pozitif (n=91) n(%)	p
Tümör Volümü			
Med (Min-Maks)	60 (6-100)	50 (6-95)	0,666*
Histolojik Evre			
Evre I	11 (21,2)	15 (16,5)	0,313
Evre II	12 (23,1)	32 (35,2)	
Evre III	29 (55,8)	44 (48,4)	

Histolojik Evre kategorisine ait veriler frekans (yüzde) değerleri ile sunulmuştur. Mann Whitney U test*, Pearson ki-kare test

CD56+ ve CD56- PHM gruplarının infiltrasyon paternlerine göre dağılımlarına ilişkin veriler Tablo 34'te sunulmuştur.

CD56- olguların 10'unda (%19,2) interstisyel, 14'ünde (%26,9) nodüler, 28'inde (%53,8) diffüz patern; CD56+ olguların 37'sinde (%40,7) interstisyel, 14'ünde (%15,3) nodüler, 40'ında (%44) diffüz paternde infiltrasyon saptanmıştır. CD56+ PHM grubunda CD56- PHM grubuna kıyasla interstisyel patern sergileyen olguların, CD56- PHM grubunda nodüler+diffüz patern sergileyen olguların oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiş olup gruplar arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (**p=0,023**).

Tablo 34: YT-PHM Olgularında CD56 Ekspresyon Durumuna Göre Patern Dağılımlarının Karşılaştırılması

PHM (n=143)	CD56 Negatif (n=52) n(%)	CD56 Pozitif (n=91) n(%)	p
İnfiltrasyon Paterni			
İnterstisyel	10 (19,2) ^a	37 (40,7) ^b	0,023
Nodüler	14 (26,9) ^a	14 (15,3) ^a	
Diffüz	28 (53,8) ^a	40 (44) ^a	

Veriler frekans (yüzde) değerleri ile sunulmuştur. Gruplar arası istatistiksel farklar farklı küçük harflerle gösterilmiştir. Pearson ki-kare test

CD56+ ve CD56- PHM gruplarının histolojik derecelere ve Kİ fibrozis derecelerine göre dağılımlarının karşılaştırılmasına dair veriler Tablo 35'te belirtilmiştir.

CD56+ ve CD56- PHM gruplarının PH morfolojisine göre histolojik derecelerinin dağılımları yapıldığında CD56- olguların 10'u (%19,2) grade I, 21'i (%40,4) grade II, 21'i (%40,4) grade III; CD56+ olguların 58'i (%63,7) grade I, 23'ü (%25,3) grade II, 10'u (%11) grade III idi. CD56+ PHM olgularında matür PH morfolojisi (grade I), CD56- PHM olgularında plazmablastik morfoloji (grade III)

daha yüksek oranda gözlenmiştir. CD56+ ve CD56- PHM grupları arasında grade I ve III düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$).

CD56+ ve CD56- PHM gruplarının KİF derecelerine göre dağılımı incelendiğinde CD56- PHM olgularının 29'u (%55,8) KİF-0, 12'si (%23,1) KİF-1, 11'i (21,2) KİF-2 olarak derecelendirilmiş olup KİF-3 olgu saptanmamıştır; CD56+ olguların 48'i (%52,7) KİF-0, 28'i (%30,8) KİF-1, 13'ü (%14,3) KİF-2 ve ikisi KİF-3 olarak derecelendirilmiştir. CD56- ve CD56+ gruplar arasında KİF derecelerine göre dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,448$).

Tablo 35: YT-PHM Olgularında CD56 Ekspresyon Durumuna Göre Histolojik Derece ve KİF Dağılımlarının Karşılaştırılması

PHM (n=143)	CD56 Negatif (n=52) n(%)	CD56 Pozitif (n=91) n(%)	P
Histolojik Grade			
Grade I	10 (19,2) ^a	58 (63,7) ^b	<0,001
Grade II	21 (40,4) ^a	23 (25,3) ^a	
Grade III	21 (40,4) ^a	10 (11) ^b	
Kİ Fibrozis Derecesi			
KİF-0	29 (55,8)	48 (52,7)	0,448
KİF-1	12 (23,1)	28 (30,8)	
KİF-2	11 (21,2)	13 (14,3)	
KİF-3	0 (0)	2 (2,2)	

Bulgular n (%) değerleri ile sunulmuştur. Gruplar arası istatistiksel farklar farklı küçük harflerle gösterilmiştir. Pearson ki-kare test

CD56 ekspresyon durumuna göre Siklin D1 ekspresyon durumu, Ig hafif zincir ve M-protein alt tiplerinin dağılımına ilişkin veriler Tablo 36'da sunulmuştur.

CD56+ ve CD56- gruplarında M proteini tiplerinin dağılımında incelendiğinde her iki grupta da en sık IgG tipi M protein izlenmiş olup CD56- grupta en sık alt tip

IgG Lambda (%26,9), CD56+ grupta en sık alt tip IgG Kappa (%35,2) idi. Lambda hafif zincir tipi M protein saptanan olguların oranı, CD56- PHM grupta (%19,2), CD56+ gruba (%4,4) kıyasla daha yüksek saptanmış olup gruplar arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (**p=0,048**). CD56+ ve CD56- grupları arasında Siklin D1 ekspresyon durumu ve Ig hafif zincir tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p=0,342 ve p=0,128).

Tablo 36: YT-PHM Olgularında CD56 Ekspresyon Durumuna Göre Siklin D1 Ekspresyonu, Ig Hafif Zincir ve M-Protein Alt Tiplerinin Dağılımı ve Karşılaştırılması

PHM (n=143)	CD56 Negatif (n=52) n(%)	CD56 Pozitif (n=91) n(%)	P
Siklin D1			
Negatif	35 (67,3)	68 (74,7)	0,342
Pozitif	17 (32,7)	23 (25,3)	
Ig Hafif Zincir			
Kappa	24 (46,2)	54 (59,3)	0,128
Lambda	28 (53,8)	37 (40,7)	
M Protein			
IgG λ	14 (26,9) ^a	21 (23,1) ^a	0,048
IgG κ	11 (21,2) ^a	32 (35,2) ^a	
IgA λ	4 (7,7) ^a	12 (13,2) ^a	
IgA κ	9 (17,3) ^a	13 (14,3) ^a	
λ	10 (19,2) ^a	4 (4,4) ^b	
κ	4 (7,7) ^a	9 (9,9) ^a	

Bulgular n (%) değerleri ile sunulmuştur. Gruplar arası istatistiksel farklar farklı küçük harflerle gösterilmiştir. Pearson ki-kare testi.

4.4.5 CD56 Ekspresyonunun Klinik Parametrelerle İle İlişkisi

CD56 ekspresyon durumu ile tanı anındaki ISS evre dağılımı; serum albümin, S β 2M ve LDH düzeyleri arasındaki ilişkisi Tablo 37’de değerlendirildi. Tanı anında ortalanca serum LDH düzeyi CD56- grupta 233,5 IU; CD56+ grupta 200 IU ve CD56- 23 olguda (%44,2), CD56+ 31 olguda (%34,1) yüksek serum LDH düzeyi saptanmıştır. CD56- olguların 31’inde (%59,6), CD56+ olguların 42’sinde (%46,2) hipoalbuminemi (albumin <3,5 g/dL) tespit edilmiştir.

Tanı anında CD56- olgularda ortalanca serum LDH düzeyi, yüksek serum LDH ve hipoalbuminemi tespit edilen olguların oranı daha yüksek olsa da bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla p=0,201; p=0,228 ve p=0,148).

CD56 ekspresyon durumu ile tanı anındaki S β 2M düzeyi ilişkisi değerlendirildi. Ortanca S β 2M düzeyi CD56- grupta 6,6 mg/L, CD56+ grupta 4,3 mg/L olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (**p=0,001**). CD56- olguların 32’sinde (%61,5), CD56+ olguların 28’inde (%30,8) tanı anında S β 2M düzeyi 5,5 mg/L ve üzerinde saptanmıştır, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p<0,001**).

CD56 ekspresyon durumlarına göre ISS evrelerinin dağılımları değerlendirildiğinde: CD56- olgularının beşi (%9,6) evre I, 15’i (%28,8) evre II, 32’si (%61,5) evre III; CD56+ olguların 23’ü (%25,3) evre I, 40’ı (%44) evre II, 28’i (%30,8) evre III idi. CD56- olgularla karşılaştırıldığında CD56+ olgularda ISS evre I olguların yüzdesi CD56- olgulara göre; CD56- ISS evre III olguların yüzdesi ise CD56+ olgulara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır, gruplar arasında evre I ve III düzeyindeki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0,001**). CD56 pozitifliği düşük evre (ISS evre I) ile, CD56 negatifliği yüksek evre (ISS evre III) ile ilişkili bulunmuştur.

CD56 ekspresyon durumu ile “CRAB” bulguları arasındaki ilişki Tablo 38’de sunulmuştur. CD56 ekspresyon durumu ile hiperkalsemi (serum kalsiyum düzeyi >11 mg/dl), renal yetmezlik (serum kreatinin >2mg/dL) ve anemi (Hemoglobin <10mg/dL) bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p<0,05).

Tablo 37: YT-PHM Olgularında CD56 Ekspresyon Durumuna Göre ISS Evre Dağılımının ve Serum LDH, Albumin ve Sβ2M Düzeylerinin Karşılaştırılması

PHM (n=143)	CD56 Negatif (n=52) n(%)	CD56 Pozitif (n=91) n(%)	P
ISS Evre			
ISS Evre I	5 (9,6) ^a	23 (25,3) ^b	0,001
ISS Evre II	15 (28,8) ^a	40 (44) ^a	
ISS Evre III	32 (61,5) ^a	28 (30,8) ^b	
Serum LDH (IU) †	233,5 (98-792)	200 (97-1217)	0,201*
Normal Serum LDH <248 IU	29 (55,8)	60 (65,9)	0,228
Yüksek Serum LDH (>248 IU)	23 (44,2)	31 (34,1)	
Serum Albumin (g/dL) †	3,4 (2-5,1)	3,5 (1,7-5,1)	0,470*
Albumin <3,5 g/dL	31 (59,6)	42 (46,2)	0,121
Albumin ≥3,5 g/dL	21 (40,4)	49 (53,8)	
Sβ2M (mg/L) †	6,6 (2,5-40,9)	4,3 (1,8-32,7)	0,001*
Sβ2M <5,5 mg/L	20 (38,5)	63 (69,2)	<0,001
Sβ2M ≥5,5 mg/L	32 (61,5)	28 (30,8)	

† Serum LDH, Albumin, β-2 M düzeyi Med (Min-Maks), diğer bulgular n (%) değerleri ile sunulmuştur. Mann Whitney U test*, Pearson ki-kare test.

CD56 ekspresyon durumu ile osteolitik lezyon arasındaki ilişki incelendiğinde CD56 ekspresyonu gösteren olguların 81'inde (%89), CD56 negatif olguların 23'ünde (%44,2) tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyon saptanmıştır. CD56+ ve CD56- PHM grupları arasında osteolitik lezyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**p<0,001**).

Tablo 38: YT-PHM Olgularında CD56 Ekspresyon Durumuna Göre CRAB Bulgularının Karşılaştırılması

PHM (n=143)	CD56 Negatif (n=52) n(%)	CD56 Pozitif (n=91) n(%)	p
(C) Hiperkalsemi			
Serum Kalsiyum >11mg/dL	10 (19,2)	26 (28,6)	0,216
Serum Kalsiyum mg/dL †	9,86 (8,24-14,88)	10 (5,40-14,30)	0,351*
(R) Renal Yetmezlik			
Serum Kreatinin >2mg/dL	18 (34,6)	28 (30,8)	0,636
Serum Kreatinin mg/dL †	1,22 (0,22-6,70)	1,16 (0,43-6,22)	0,558*
(A) Anemi			
Hemoglobin <10g/dL	42 (80,8)	67 (73,6)	0,334
Hemoglobin g/dL †	9,45 (6,90-13,50)	9,40 (6,90-14,30)	0,891*
(B) Osteolitik Lezyon	23 (44,2)	81 (89)	<0,001

† Hemoglobin g/dl ve Serum Kalsiyum mg/dl Med (Min-Maks), diğer bulgular n (%) değerleri ile sunulmuştur. Mann Whitney U test*, Pearson ki-kare test

4.5. YT-PHM OLGULARINDA SİKLİN D1 EKSPRESYONUNUN HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK PARAMETRELERLE İLE İLİŞKİSİ

4.5.1 Siklin D1 Ekspresyonunun Demografik Parametrelerle İle İlişkisi

YT-PHM olgularının Siklin D1 ekspresyon durumuna göre yaş ve cinsiyetlere göre dağılımlarının karşılaştırılmasına ilişkin sonuçlar Tablo 39’da verilmiştir. Siklin D1+ PHM grubunun 22’si (%55); Siklin D1- PHM grubunun 55’i (%53,4) erkeklerden oluşmakta, erkek:kadın oranı Siklin D1- olgularda 1,14:1 ve Siklin D1+ olgularda 1,22:1 olarak saptanmıştır.

Ortanca tanı yaşı Siklin D1- olgularda 67 (min 37-maks 87), Siklin D1+ olgularda 63 (min 39-maks 82) olup Siklin D1- olguların 59’u (%57,3), Siklin D1+ olguların 19’u (%47,5) tanı anında 65 yaş ve üzerinde idi. Siklin D1+ ve Siklin D1- PHM gruplarının yaş, yaş grubu ve cinsiyet dağılımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,554$, $p=0,292$ ve $p=0,863$).

Tablo 39: YT-PHM Olgularında Siklin D1 Ekspresyon Durumuna Göre Demografik Verilerin Karşılaştırılması

PHM (n=143)	Siklin D1 Negatif (n=103), n(%)	Siklin D1 Pozitif (n=40), n(%)	p
Yaş			
Med (Min-Maks)	67 (37-87)	63 (39-82)	0,554*
Yaş Grupları			
<65 Yaş	44 (42,7)	21 (52,5)	0,292
≥65 Yaş	59 (57,3)	19 (47,5)	
Cinsiyet			
Erkek	55 (53,4)	22 (55)	0,863
Kadın	48 (46,6)	18 (45)	
Erkek: Kadın	1,14:1	1,22:1	

Yaş Grupları ve cinsiyet verileri frekans(yüzde) olarak verilmiştir.
Mann Whitney u testi *, Pearson Ki-kare Test

4.5.2 Siklin D1 Ekspresyon Histopatolojik Parametrelerle İle İlişkisi

Siklin D1 ekspresyon durumuna göre tanı anındaki ortalama tümör volümü ve histolojik evrelere dağılımlarının karşılaştırılmasına ilişkin sonuçlar Tablo 40’da sunulmuştur. Siklin D1+ ve Siklin D1- PHM olguların tümör volümü sırasıyla %6-95 ve %6-100 aralığında değişmekte olup tanı anında ortalama tümör volümü sırasıyla %50 ve %60 olarak saptandı. Siklin D1+ ve Siklin D1- grupları arasında tümör volümü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,593$).

Siklin D1+ ve Siklin D1- PHM gruplarının Kİ klonal PH oranlarına göre histolojik evrelere dağılımları değerlendirildi. Siklin D1- olguların 19’u (%18,4) evre I, 33’ü (%32) evre II, 51’i (%49,5) evre III; Siklin D1+ olguların 7’si (%17,5) evre I, 11’i (%27,5) evre II, 22’si (%55) evre III idi. Siklin D1+ PHM grubunda, Siklin D1- PHM grubuna kıyasla evre II olguların yüzdesi daha düşük; evre III olguların yüzdesi daha yüksek saptansa da gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,828$).

Tablo 40: YT-PHM Olgularında Siklin D1 Ekspresyon Durumuna Göre Tümör Volümü ve Histolojik Evre Dağılımlarının Karşılaştırılması

PHM (n=143)	Siklin D1 Negatif (n=103), n(%)	Siklin D1 Pozitif (n=40), n(%)	p
Tümör Volümü			
Med (Min-Maks)	50 (6-100)	60 (6-95)	0,593*
Ort (±SS)	48,3±26,9	50,9±28,3	
Histolojik Evre			
Evre I	19 (18,4)	7 (17,5)	0,828
Evre II	33 (32)	11 (27,5)	
Evre III	51 (49,5)	22 (55)	

Histolojik Evre kategorisine ait veriler frekans (yüzde) değerleri ile sunulmuştur.
Mann Whitney U test*, Pearson ki-kare test

Siklin D1 ekspresyon durumuna göre infiltrasyon paterni dağılımlarının karşılaştırılmasına ilişkin sonuçlar Tablo 41’de sunulmuştur.

Siklin D1 ekspresyon durumu ile infiltrasyon paterni ilişkisi değerlendirildiğinde: Siklin D1- olguların 40’ında (%38,8) interstisyel, 18’inde (%17,5) nodüler, 45’inde (%43,7) diffüz patern; Siklin D1+ olguların yedisinde (%17,5) interstisyel, 10’unda (%25) nodüler, 23’ünde (%57,5) diffüz paternde infiltrasyon saptanmıştır. Siklin D1+ ve Siklin D1- gruplar arasında infiltrasyon paterni açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (**p=0,05**). Nodüler ve diffüz patern kategorileri birleştirilerek yapılan ileri analizde Siklin D1+ olgularda interstisyel paternde infiltrasyon oranı Siklin D1- olgulara kıyasla anlamlı derecede düşük; nodüler ve diffüz paternde infiltrasyon oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (**p=0,015**).

Tablo 41: YT-PHM Olgularında Siklin D1 Ekspresyon Durumuna Göre Patern Dağılımlarının Karşılaştırılması

PHM (n=143)	Siklin D1 Negatif (n=103), n(%)	Siklin D1 Pozitif (n=40), n(%)	p
İnfiltrasyon Paterni			
İnterstisyel	40 (38,8) ^a	7 (17,5) ^b	0,05
Nodüler	18 (17,5) ^a	10 (25) ^a	
Diffüz	45 (43,7) ^a	23 (57,5) ^a	

Veriler Frekans (Yüzde) değerleri ile sunulmuştur. Gruplar arası istatistiksel farklar farklı küçük harflerle gösterilmiştir. Pearson Ki-Kare Test

Siklin D1 ekspresyon durumuna göre grupların histolojik derece ve Kİ fibrozis derecelerinin dağılımlarına ilişkin veriler Tablo 42’de sunulmuştur. Siklin D1 ekspresyon durumu ile histolojik derece ilişkisi değerlendirildiğinde Siklin D1- olguların 47’si (%45,6) grade I, 35’i (%34) grade II, 21’i (%20,4) grade III iken; Siklin D1+ olguların 21’i (%52,5) grade I, 9’u (%22,5) grade II, 10’u (%25) grade III idi. Siklin D1+ PHM olgularında matür ve plazmablastik morfoloji (grade I ve III), Siklin D1- PHM olgularından daha yüksek oranda saptanmıştır ancak gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,406).

Siklin D1+ ve Siklin D1- gruplarının Kİ fibrozis derecelerine göre dağılımları incelendiğinde Siklin D1+ olgularda Kİ’de fibrozis görülme oranı Siklin D1- olgulardan yüksek saptanmıştır. Siklin D1+ ve Siklin D1- grupları arasında KİF derecelerinin dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,035$).

Tablo 42: YT-PHM Olgularında Siklin D1 Ekspresyon Durumuna Göre Histolojik Derece ve Kİ Fibrozis Derecelerinin Karşılaştırılması

PHM (n=143)	Siklin D1 Negatif (n=103), n(%)	Siklin D1 Pozitif (n=40), n(%)	P
Histolojik Grade			
Grade I	47 (45,6)	21 (52,5)	0,406
Grade II	35 (34)	9 (22,5)	
Grade III	21 (20,4)	10 (25)	
Kİ Fibrozis Derecesi			
KİF-0	61 (59,2) ^a	16 (40) ^b	0,035
KİF-1	27 (26,2) ^a	13 (32,5) ^a	
KİF-2	15 (14,6) ^a	9 (22,5) ^a	
KİF-3	0 (0) ^a	2 (5) ^b	

Veriler Frekans (Yüzde) değerleri ile sunulmuştur. Gruplar arası istatistiksel farklar farklı küçük harflerle gösterilmiştir. Pearson Ki-Kare Test

Siklin D1 ekspresyon durumuna göre CD56 ekspresyon durumu, Ig hafif zincir ve M-protein alt tiplerinin dağılımına ilişkin veriler Tablo 43’te sunulmuştur.

Hafif zincir kısıtlaması değerlendirildiğinde Siklin D1- olguların 54’ünde (%52,4), Siklin D1+ 24’ünde (%60) kappa hafif zincir kısıtlaması tespit edilmiştir. Her iki grupta da en saptanan M protein tipi IgG tipi olup Siklin D1- olgularında IgG kappa (%28,2), SiklinD1+ olgularında IgG lambda (%27,5) en sık rastlanan M protein alt tipleridir.

Siklin D1+ ve Siklin D1-gruplar arasında CD56 ekspresyon durumu, Ig hafif zincir ve M-protein alt tiplerinin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,342, p=0,414 ve p=0,714).

Tablo 43: YT-PHM Olgularında Siklin D1 Ekspresyon Durumuna Göre CD56 Ekspresyonu, Ig Hafif Zincir ve M-Protein Alt Tiplerinin Dağılımı ve Karşılaştırılması

PHM (n=143)	Siklin D1 Negatif (n=103), n(%)	Siklin D1 Pozitif (n=40), n(%)	P
CD56 Ekspresyonu			
Negatif	35 (34)	17 (42,5)	0,342
Pozitif	68 (66)	23 (57,5)	
Ig Hafif Zincir			
Kappa	54 (52,4)	24 (60)	0,414
Lambda	49 (47,6)	16 (40)	
M-Protein Alt tipleri			
IgG λ	24 (23,3)	11 (27,5)	0,714
IgG κ	29 (28,2)	14 (35)	
IgA λ	14 (13,6)	2 (5)	
IgA κ	16 (15,5)	6 (15)	
λ	11 (10,7)	3 (7,5)	
κ	9 (8,7)	4 (10)	

Bulgular n (%) değerleri ile sunulmuştur, Pearson ki-kare testi,

4.5.3 Siklin D1 Ekspresyonunun Klinik Parametrelerle İle İlişkisi

Siklin D1 ekspresyon durumuna göre ISS evre dağılımının ve tanı anındaki serum LDH, albumin ve Sβ2M düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 44'te sunulmuştur. Siklin D1 ekspresyon durumu ile tanı anındaki serum albumin ve Sβ2M düzeyi; hipoalbuminemi (<3,5 g/dl), yüksek serum LDH (≥248 IU/L) veya yüksek Sβ2M (≥5,5 mg/L) varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki

saptanmamıştır ($p<0,05$). Tanı anındaki ortalama serum LDH düzeyi Siklin D1+ grupta 220 IU (min 106-maks1217); Siklin D1+ grupta 184 IU (min 97-maks 421) saptanmış olup grupların ortalama serum LDH düzeyindeki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (**$p=0,018$**).

Siklin D1 ekspresyon durumuna göre olguların ISS evrelerine dağılımı yapıldığında Siklin D1- negatif olguların 25'i (%24,3) ISS evre 1, 36'sı (%39,4) evre 2, 42'si (%40,8) evre 3 iken Siklin D1- negatif olguların 3'ü (%7,5) ISS evre 1, 20'si (%47,5) evre 2, 18'i (%45) evre III idi. Siklin D1 ekspresyon durumu ile Siklin D1- grupta erken klinik evre (ISS I) olgular, Siklin D1+ grupta ileri klinik evre (ISS II+III) olgular daha yüksek oranda saptanmış olup gruplar arasında bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (**$p=0,020$**).

Tablo 44: YT-PHM Olgularında Siklin D1 Ekspresyon Durumuna Göre ISS Evre Dağılımının ve Serum LDH, Albumin ve Sβ2M Düzeylerinin Karşılaştırılması

PHM (n=143)	Siklin D1 Negatif (n=103),n(%)	Siklin D1 Pozitif (n=40),n(%)	P
ISS Evre			
ISS Evre I	25 (24,3)	3 (7,5)	0,020
ISS Evre II/III	36 (34,9)/42 (40,8)	20 (47,5)/18 (45)	
Serum LDH (IU) †			
(Normal) <248 IU	220 (106-1217)	184 (97-421)	0,018*
(Yüksek) ≥248 IU	61 (59,2)	28 (70)	0,233
	42 (40,8)	12 (30)	
Serum Albumin (g/dL) †			
<3,5 g/dL	3,5 (1,7-5,1)	3,2 (1,9-5,1)	0,551*
≥3,5 g/dL	50 (48,5)	23 (57,5)	0,336
	53 (51,5)	17 (42,5)	
Sβ2M (mg/L) †			
<5,5 mg/L	4,8 (1,8-40,9)	5,25 (2,1-22)	0,761*
≥5,5 mg/L	61 (59,2)	22 (55)	0,646
	42 (40,8)	18 (45)	

† Serum LDH, Albumin, Sβ2M düzeyi Med (Min-Maks), diğer bulgular n (%) değerleri ile sunulmuştur. Mann Whitney U test*, Pearson ki-kare test

Siklin D1 ekspresyon durumu ile “CRAB” bulguları arasındaki ilişki Tablo 45’te incelendi. Siklin D1 ekspresyon durumu ile hiperkalsemi (serum kalsiyum düzeyi >11 mg/dl), renal yetmezlik (serum kreatinin >2mg/dL) ve anemi (Hemoglobin <10mg/dL) ve osteolitik lezyon varlığı bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p<0,05).

Tablo 46: YT-PHM Olgularında Siklin D1 Ekspresyon Durumuna Göre CRAB Bulgularının Karşılaştırılması

PHM (n=143)	Siklin D1 Negatif (n=103), n(%)	Siklin D1 Pozitif (n=40),n(%)	p
(C) Hiperkalsemi			
Serum Kalsiyum mg/dL [†]	9,96 (5,4-14,8)	9,9 (8,20-13)	0,863
Serum Kalsiyum >11mg/dL	24 (23,3)	12 (30)	0,407
(R) Renal Yetmezlik			
Serum Kreatinin mg/dL [†]	1,25 (0,43-6,70)	1,14 (0,22-5,59)	0,984
Serum Kreatinin >2mg/dL	31 (30,1)	15 (37,5)	0,395
(A) Anemi			
Hemoglobin g/dL [†]	9,4 (6,6-13,4)	9,4 (6,9-14,3)	0,737
Hemoglobin <10g/dL	80 (77,7)	29 (72,5)	0,514
(B) Osteolitik Lezyon	76 (73,8)	28 (70)	0,648

[†] Serum Kalsiyum mg/dL Serum Kreatinin mg/dL ve Hemoglobin g/dL Med (Min-Maks), diğer bulgular n (%) değerleri ile sunulmuştur.

Mann Whitney U test*, Pearson ki-kare test

5. TARTIŞMA

PHM, tüm malignitelerin %1'ini, hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu oluşturur(1). 2016 yılında yapılan bir çalışmada PHM insidansı dünya genelinde yıllar içinde artış sosyodemografik indeksi yüksek ülkelerde saptanmıştır(2).

Kİ biyopsisi ve/veya aspirasyonu ile klonal PH oranı ölçümü, PHM tanısı ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde revize IMWG kılavuzunda da sıklıkla önemi vurgulanan tanısal bir parametredir (1,42). Kİ klonal PH hücre oranının ölçümü, tanısal kriter olmasının yanı sıra tümör yükünü yansıtmaya ve prognostik değer taşıyan histomorfolojik özelliklerin değerlendirilmesine de olanak sağladığı için oldukça değerlidir(62). Kİ biyopsisi PHN olgularının, PH sayısı ve sitolojik özellikleri, yerleşimi ve çevre kemik dokusu ile ilişkisi gibi nicel ve nitel morfolojik değişikliklerin saptanabilmesi bilmesi nedeniyle, reaktif plazmasitozdan ayrılmasında büyük katkı sağlar(87). Günlük pratikte, %30'a varan oranda PH izlenen reaktif plazmasitoz olguları; minimal PH artışı ile silik infiltrasyon morfolojide erken dönemde PHN olguları; anormal immünofenotip ve normale oranda PH izlenen tedavi almış PHN olguları gibi olgular karşısında sadece histomorfolojik değerlendirme ile tanı vermek imkansız hale gelebilmektedir(88). PHN tanısında morfolojik bulguların yanı sıra kullanılan klasik yardımcı İHK belirteçlerinin kullanılsa da tedavi alan olgularda antikor ekspresyonunun düzeyinde değişim veya kayıp (89), lambda ve kappa antikorları ile klonalite çalışmalarında boyanma nedeniyle değerlendirme zorluğu; gibi nedenlerle ek tanısal belirteçlere gereksinim vardır.

Çalışmamızda potansiyel biyobelirteçler olan CD56 ve Siklin D1'in PHN ve kontrol grubu Kİ biyopsilerinde ekspresyonunu ve yeni tanı PHM olgularındaki ekspresyonun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisini inceledik.

CD56 ekspresyonu ve PHN ilişkisini araştıran çok sayıda, farklı yöntem ve materyaller kullanılarak yapılmış çalışmalar mevcuttur ancak çalışmaların büyük çoğunluğu flow sitometrik analiz çalışmalarıdır.

PHM ile CD56 ekspresyon ilişkisi, ilk kez 1990 yılında Van Camp ve ark. tarafından saptanmıştır(90). Van Camp ve ark. aspirat hücre bloklarında İHK ve flow sitometrik yöntemler kullanılarak yaptıkları çalışmada CD56 ekspresyon oranı PHM

olgularında %78 (43/57) oranında; Ely ve ark.(91) Kİ biyopsilerinde İHK yöntem kullanılarak yaptıkları çalışmada PHM olgularında %71 (107/150) oranında; Martin ve ark.(23) İHK yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmada Kİ aspirasyonlarında %78 (11/14), Kİ biyopsilerinde %92 (12/13) oranında; Dunphny ve ark.(92) Kİ biyopsi ve aspirasyonlarında İHK yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmada CD56 olgularında %33 (14/43), Tasidou ve ark.(93) Kİ biyopsilerinde İHK yöntem kullanılarak %39 (45/115) oranında CD56 pozitifliği saptanmıştır. Ely ve ark yaptıkları çalışmada reaktif plazmasitoz ve MGUS olgularıyla karşılaştırıldığında PHM olguları ile güçlü CD56 ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur(91). Martin ve ark.(23) yaptıkları çalışmada bir poliklonal plazmasitoz olgusunda güçlü CD56 ekspresyonu saptanmışsa da diğer çalışmalarda reaktif plazmasitozda CD56 ekspresyonu saptanmamıştır (10,88,90–92,94). CD56 ekspresyon oranları arasındaki farklılık örneklem sayılarındaki değişiklikler ve çalışılan spesimene bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda YT-PHM olgularında %63,9 oranında CD56 ekspresyonu saptanmış olup kontrol dokularında ekspresyon saptanmamıştır.

Literatürde MGUS ve SMM olguları ile CD56 ekspresyonu ilişkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmaktadır. Van Camp ve ark.(90) ve Martin ve ark.(23) yaptıkları çalışmalarda MGUS olgularında CD56 ile güçlü ekspresyonu saptanmamıştır. Van Camp ve ark.(90) Kİ aspirasyon yayma ve hücre blokları kullanılarak yaptıkları çalışmada 23 MGUS olgusundan hazırlanan blok ve yaymalarda olguların 23 MGUS olgusundan Ely ve ark.(91) yaptıkları çalışmada MGUS olgularında %7 oranında, Dunphny ve ark.(92) MGUS olgularında %14 oranında; Ioannou ve ark.(88) yaptıkları çalışmada 10 MGUS olgusunun 9’unda, Mathew ve ark.(95) yaptıkları çalışmada 6 MGUS olgusunun 4’ünde ve 5 SMM olgusunun 4’ünde CD56 ekspresyonu saptanmıştır. Tasidou ve ark.(93) Kİ biyopsilerinde İHK yöntem kullanılarak SMM olgularında %64 (9/14) oranında CD56 ekspresyonu saptanmıştır. Flow-sitometrik analizlerde bu oranlar daha yüksek saptanmıştır (96). Bizim çalışmamızda 16 MGUS olgusunun 6’sında ve 9 SMM olgusunun 3’ünde CD56 pozitifliği bulunmuştur, bu sonuçlar literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak değerlendirilebilir.

CD56 ekspresyonunun PHM olgularında prognostik parametrelerle ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Van Camp ve ark. 1990 yılında yaptıkları çalışmada CD56 ekspresyonunun hem indolant seyirli hem de agresif seyirli hastalıkla ilişkili olabileceğini, ancak CD56 negatif olguların agresif klinik seyirli olduğunu tespit edilmiştir (90). Literatürdeki diğer çalışmalarda da CD56 negatifliğinin genel sağ kalımda azalma ile ilişkili olduğu yer almaktadır (97–99).

Literatürde önceki çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda CD56 ekspresyonu ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır (24,97,100).

Çalışmamızda YT-PHM olgularında CD56 ekspresyonu ile CRAB bulgularından anemi, renal yetmezlik ve hiperkalsemi varlığı arasında ilişki saptanmamıştır. Sahara ve ark. yaptıkları çalışmada CD56 negatifliği ile yüksek serum kreatinin düzeyi (renal yetmezlik) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (97). Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda CD56 ekspresyonu ile hiperkalsemi, böbrek yetmezliği (92,97,98) ve anemi arasında ilişki saptanmamıştır (92,97,98,101,102).

Ceran ve ark. yaptıkları çalışmalarda CD56 ekspresyonu ve osteolitik lezyon varlığı arasında ilişki saptanmamıştır(102). Ely ve ark. yaptıkları çalışmada CD56 ekspresyonunun osteolitik lezyon varlığı ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır(91). Literatürdeki diğer çalışmalar Ely ve ark.'nın çalışmasına paralellik göstermektedir (97,98,102). Çalışmamızda YT-PHM olgularının 118'inde (%82,5) osteolitik lezyon saptanmıştır. Osteolitik lezyon bulunan olguların %73,3'ünde (83/118) CD56 pozitif olup bu olgular CD56 + olguların %91,2'sini (83/91) oluşturmakta idi. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak CD56 pozitif grupta osteolitik lezyon görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur.

Literatürde PHM olgularının tanı anlarındaki ISS evrelerinin dağılımı konusunda farklı oranlar bildirilmektedir(103,104) Çalışmamızda YT-PHM olgularının %11 oranında ISS evre I, %41,3 oranında ISS evre II, %46,9 oranında ISS evre III olarak bulunmuştur. Pan ve ark. yaptıkları çalışmada CD56 ekspresyonu ile ISS evre ve Sß2M düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır (105). Sahara ve ark., yaptıkları çalışmada CD56 ekspresyonu ile ISS evre arasında ilişki saptanmamıştır (97).

Koumpis ve ark. yakın zamanda yaptıkları çalışmalarda CD56 negatif olgularda ISS evre III ve yüksek S β 2M düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (98) ve Ceran ve ark. yaptıkları çalışmalarda CD56 negatif olgularda ISS evre III arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (102). Çalışmamızda yukarıda bahsedilen bu son iki yayını destekleyecek şekilde ISS evre I olgularda CD56 negatif olguların sıklığı daha az, ISS evre III olgularda ise daha yüksek saptanmıştır ancak evre II olgularda gruplar arasında fark izlenmemiştir. Sahara ve ark., yaptıkları çalışmada CD56 ekspresyonu ile ISS evre arasında ilişki saptanmamıştır(97). Tıbbi literatürde PHM olgularının tanı anlarındaki ISS evrelerinin dağılımı konusunda farklı oranlar bildirilmektedir(103,104) Çalışmamızda YT-PHM olgularının %11 oranında ISS evre I, %41,3 oranında ISS evre II, %46,9 oranında ISS evre III olarak bulunmuştur. Çalışmamızda CD56 negatifliği ile ISS III ve yüksek S β 2M düzeyi arasında anlamlı ilişki anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda CD56 pozitif ve negatif gruplar arasında serum albümin düzeyi açısından fark saptanmamıştır. Hundemer ve ark. yaptıkları çalışmada CD56 negatif YT-PHM olgularında serum albümin düzeyi anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır(106). Ceran ve ark. yakın zamanda yaptıkları çalışmada CD56 ekspresyonu ile serum albümin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır (102).

Yüksek serum LDH düzeyi, revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) evrelemesinde kullanılan bir parametre olup yüksek risk ile ilişkilidir(1). Serum LDH düzeyi geçmiş çalışmalarda sık değerlendirilen bir parametre olmadığı için çalışma sayısı sınırlıdır Literatürde önceki çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda CD56 ekspresyonu gibi anındaki yüksek serum LDH düzeyi arasında ilişki bulunmamıştır (97,102). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada CD56 negatif olgularda LDH düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (98).

Literatürden CD56 ekspresyonu ve histomorfolojik özellikler arasındaki ilişkiyi inceleyen yeterli veri elde edilememiştir, çalışmalar histolojik grade/ plazma hücre morfolojisi ile sınırlıdır. Sahara ve ark. yaptıkları çalışmada CD56 negatifliği ile blastik/immatür morfoloji (grade III) ilişkili bulunmuştur(98,107). Diğer çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da CD56 negatif olguların yüksek grade ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

PHM olgularında tedavi öncesi Kİ fibrozis saptanması % 8.8 ile % 20.9 arasında değişen bir oranda görülmektedir (108,109). Kemik iliği fibrozisinin derecesi plazma hücre infiltrasyon miktarı ile uyumludur ve prognostik önem taşımaktadır(110). Çalışmamızda tümör volümü ve Bartl histolojik evre ve kemik iliği fibrozisi ile CD56 ekspresyon durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda CD56 negatif olguların nodüler veya diffüz patern (%80,8) sergileme sıklığı yüksek bulunmuştur. PHM olgularında, histolojik derece prognostik bir parametredir.

Literatürde bulunan az sayıda çalışmada CD56 negatifliği blastik/immatür morfoloji (grade III) ile ilişkili bulunmuştur (98,107). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda CD56 negatif olguların yüksek grade ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Hafif zincir myelom, PHM olgularının %15'ini oluşturan, prognozu IgG veya IgA PHM olgularından daha kötü prognozlu PHM ve arkadaşları yaptıkları çalışmada CD56 ekspresyon durumu ile M protein varyantıdır(111).Koumpis ve ark. yaptıkları çalışmada M protein tipi ve hafif zincir alt tipleri ile CD56 ekspresyon durumu arasında ilişki saptanmamıştır(98). Çalışma sonuçlarımız ve literatür ile benzer şekilde, Ceran ve ark. yaptıkları çalışmada CD56- olgularda Ig hafif zincir; CD56+ olgularda IgA ve IgG görülme sıklığı yüksek saptanmıştır; ancak Ig hafif zincir alt tipleri arasında fark saptanmamıştır (90,102,112,113).

Literatürde Siklin D1 ekspresyonu ile PHM ilişkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmasının yanı sıra Siklin D1 ekspresyon oranlarında farklılıklar ve klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyona ilişkin çelişkili veriler mevcuttur (6,8,12–18,92). İHK boyama tekniği kullanarak yapılan çalışmalarda Dunphy ve ark. (92) YT-PHM olgularında %29 (12/42) ve MGUS olgularında %14 (1/7) oranında; Tasioduo ve ark. (93) YT-PHM olgularında %30 (35/115) ve SMM olgularında %7 (1/15) oranında; Padhi ve ark (114) PHM olgularında %57 (8/14) oranında, Markovic ve ark. YT-PHM olgularında %27 oranında (14/59) Siklin D1 pozitifliği saptanmışlardır. Cook ve ark.(6) yaptıkları çalışmada 44 YT-PHM olgusunda İHK ile %50 (22/44) oranında ve FISH yöntemi ile %70 (14/20) oranında; Athanasiou ve ark.(14) yaptıkları çalışmada İHK yöntemi ile %24 (17/71) ve ISH yöntemi ile %32 (23/71) oranında pozitiflik saptanmıştır. Hoyer ve ark.(7) 54 PHM, 5 Mantle Hücreli

Lenfoma ve 25 kontrol Kİ biyopsisinde yaptıkları çalışmada PHM olgularının %52'sinde (28/54) ve Mantle Hücreli Lenfoma olgularının tamamında Siklin D1 ekspresyonu izlenirken kontrol olgularında boyanma olmadığını bildirmişlerdir.

Literatürdeki çalışmalarda Siklin D1 ekspresyonunun ile İHK yöntemi ile %25-35 oranında saptanırken, FISH/polimeraz zincir reaksiyonu/mikroarray teknikleri ile bu oran %45-50'ye kadar yükselebilmektedir. Ekspresyon oranlarındaki bu değişkenlik ekspresyonu göstermek için seçilen yöntem, uygulanan protokol, spesimen tipi, ekspresyonun değerlendirilmesinde ortak kriterlerin yokluğu, küçük örneklem veya olguların tedavi durumlarının gözetilmemesi gibi etmenlerden kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda Siklin D1 ile YT-PHM olgularının %28'inde, RRPHM olgularının %40,5'inde SMM olgularının birinde ve MGUS olgularından 4'ünde Siklin D1 ekspresyonu saptanmış olup literatürle uyumlu olarak değerlendirilebilir.

Literatürde Siklin D1 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyona ilişkin çelişkili veriler mevcuttur (6,8,12-18,92). Cook ve ark., 44 olguda İHK ile Siklin D1 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada %50 kesme değeri kullanarak Siklin D1 boyanma yaygınlığına göre olgular Siklin D1- / Siklin D1+(zayıf, <%50 boyanma) / Siklin D1++(güçlü, ≥%50) gruplandırılmıştır. Siklin D1-, Siklin D1+ ve Siklin D1+ olguları karşılaştırıldığında Siklin D1++ olgularda tanı anında Kİ PH oranı daha yüksek, lenfoplazmasitik morfoloji ve CD20 koekspresyonu daha yüksek oranda ilişkili olduğu bulunmuştur. Olgulardan 20'si ile yapılan FISH analizlerinde 20 vakalık seride, güçlü siklin D1 boyama modelinin, t(11;14)(q13;q32) varlığı için %100 duyarlılık ve özgüllük gösterdiği saptanmıştır (6).

Önceki çalışmalarda, Siklin D1 ekspresyonu yüksek PH (%) oranı (14,115,116), yüksek histolojik grade (14,117), yüksek Sβ2M düzeyi ve klinik evre (15) arasında ilişki gösterilmiştir. Çalışmamızda Siklin D1 ile tümör volümü, histolojik evre, histolojik grade, Kİ fibrozis derecesi, M protein ve hafif zincir tipi, ISS evre, serum albümin, Sβ2M, anemi, hiperkalsemi, renal yetmezlik ve osteolitik lezyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Markovic ve ark. yaptıkları çalışmada 59 YT-PHM olgusunun 14'ünde (%23,7) Siklin D1 ekspresyonu saptanmıştır, İHK değerlendirmede %10 ve üzeri boyanma pozitif kabul edilmiştir. Siklin D1+ ve Siklin D1- grupları arasında yaş, cinsiyet, klinik evre, osteolitik lezyon varlığı, monoklonal protein tipi, hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, serum kreatinin, serum kalsiyum, serum albumin, C-reaktif protein, S β 2M düzeyi, histolojik evre, histolojik derece ve tedavi yanıtları açısından fark saptanmamıştır (12).

Çalışmamızda Siklin D1- olgularda interstisyel patern görülme oranı ve LDH düzeyi Siklin D1 + olgulardan anlamlı derece yüksek saptanmıştır. Padhi ve ark. yaptıkları 14 olgunun dahil edildiği çalışmada Siklin D1+ grupta yer alan 8 olgunun 5'i interstisyel, 3'ü diffüz paternde ve Siklin D1- grupta yer alan 6 olgunun tamamında interstisyel paternde infiltrasyon saptanmıştır. Araştırıldığı kadarıyla literatürde bu konuyla ilgili çalışmaların hiçbirinde infiltrasyon paternini değerlendirilmemiştir.

Literatürde Siklin D1 ekspresyonları oranları değişkenlik göstermekte ve tümör karakteristiğine etkisini araştıran çalışmalarda sonuçlar birbiri ile çelişkilidir. Yaptığımız retrospektif çalışmada Siklin D1 ekspresyon oranı literatür ile uyumlu olsa da iç/dış kontrol bulunmaması nedeniyle ekspresyon oranı gerçekte olması gerekenden daha düşük saptanmış olabilir. Çalışmamızda infiltrasyon paterni ve serum LDH düzeyi dışında, literatürdeki çalışmaların çoğuna benzer şekilde Siklin D1 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda YT-PHM olgularında CD56 ekspresyonun osteolitik lezyon varlığı ve düşük histolojik derece (Grade I) ile ilişkili; CD56 negatifliğinin negatif yüksek histolojik derece (grade III), ISS evre III, yüksek S β 2M düzeyi, lambda hafif zincir myelomu ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Literatürdeki çalışmalar PH'lerinde CD56 ekspresyonun neoplastik süreçlere ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır; bilinen kadarıyla yalnızca Martin ve ark.(23) çalışmasında bir poliklonal plazmasitoz olgusunda güçlü boyanma bildirilmiştir. Van Camp ve ark (118) yaptıkları çalışmada CD56 ile zayıf boyanma gösteren reaktif hücre grupları bulunan iki olguya yer vermişlerdir; Ely ve ark. yaptıkları çalışmada Kİ'de CD56 ile zayıf boyanma gösteren küçük klonal grupları pozitif ekspresyon olarak

değerlendirmeyi önlemek için osteoblast ile aynı yoğunlukta ya da yakın boyanmanın pozitif olarak kabul edilmesini önermişlerdir (91). Yaptığımız çalışmada CD56 ve Siklin D1 ile %10'un üzerinde herhangi bir şiddette boyanmanın özellikle Kİ biyopsisinde PH oranı düşük olgularda klonal PH'lerini ayırt etmede yararlı olduğunu saptadık. Çalışmamızda Kİ klonal PH oranı $\leq$ %5 olan 30 olguda CD56 ekspresyon oranı %50 ve Siklin D1 ekspresyon oranı %46,7 idi. Olguların %73,3'ünde her iki antikordan en az biriyle ekspresyon saptanmıştır (8 olgu CD56+/SiklinD1-; 7 olgu CD56-/SiklinD1+ ve 7 olgu CD56+/SiklinD1+).

Kİ biyopsisi ve/veya aspirasyonu ile klonal PH oranı ölçümü, PHM tanısı ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde revize IMWG kılavuzunda da sıklıkla önemi vurgulanan tanısal bir parametredir (1,42). Kİ klonal PH hücre oranının ölçümü, tümör yükünü yansıtmaması nedeniyle prognostik değer taşıyan taşımaktadır (62). Kİ biyopsisi PHN olgularının, PH sayısı ve sitolojik özellikleri, yerleşimi ve çevre kemik dokusu ile ilişkisi gibi nicel ve nitel morfolojik değişikliklerin saptanabilmesi bilmesi nedeniyle, reaktif durumlardan ayrılmasında büyük katkı sağlar(87). Erken dönem hastalık veya tedavi sonrası rezidü hastalığı değerlendirmede zeminde sayıca daha fazla poliklonal PH'nin varlığı nedeniyle Ig hafif zincir, CD38 ve CD138 İHK çalışmaları çoğu zaman tanıya ek katkı sağlamamaktadır. Nüks olgularda tedavide en yaygın kullanılan ajanlardan proteazom inhibitörü Bortezomib ile CD138 ekspresyon düzeyinde; anti-CD38 antikoru olan Daratumumab ile CD38 ekspresyonunda ya da kayıp (88,119); lambda ve kappa antikoru ile klonalinalite çalışmalarında zemin boyanması(120,121) nedeniyle değerlendirme zorluğu gibi durumlar nedeniyle ek tanısal belirteçlere gereksinim duyulmaktadır.

Çalışmamızda CD56 negatifliği ile kötü prognostik belirteçler olduğu bilinen ileri klinik evre (ISS evre-III), yüksek S β 2M düzeyi, lambda hafif zincir myelomu, yüksek histolojik derece (Grade III) parametreleri arasında korelasyon olduğunu saptadık. CD56 ekspresyonu, İHK ve flow sitometri gibi düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilir tetkikle değerlendirilebildiği için potansiyel bir biyobelirteç adaydır. Geniş serili çalışmamızdaki veriler CD56'nın PHN olgularında biyobelirteç olduğunu göstermektedir. CD56 ekspresyonunun retrospektif olarak kullanılabileceğini ve prospektif randomize çalışılmalarla değerlendirilmesinin hedefe yönelik tedavi

gelişimine ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda saptanan veriler ve literatürdeki diğer çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde PH oranı düşük olgularda Siklin D1 ve CD56'nın PHN olgularında tanısına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. PH oranı az veya kısıtlı biyopsilerde ya da İHK değerlendirme sürecindeki zorluk yaşanan olgularda Siklin D1 antikoru ile CD138 veya CD38 antikorlarından biri, CD56 antikoru ile MUM-1 antikorunun dual boyanması fayda sağlayabilir.

Çalışmamızdaki verilerin literatüre katkı sağlayacağını ve CD56 ve Siklin D1'in PHN tanısal rolünün ve prognoz üstündeki etkisinin daha geniş serilerde retrospektif ve prospektif randomize çalışılmalarla değerlendirilmesinin tedavi seçenekleri gelişimine katkı sağlayacağı düşünmekteyiz.

6.SONUÇLAR

- Bu retrospektif çalışmada Ocak 2017-Mart 2020 arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniğinde PHN tanısı alan 252 ve hematolojik malignite saptanmayan 53 kemik iliği biyopsisinde CD56 ve Siklin D1 İHK ekspresyonu değerlendirildi.
- Yeni tanı plazma hücreli myelom (YT-PHM) olgularında CD56 ve Siklin D1 ekspresyonun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi incelendi.
- PHN olgularında CD56 ile %57,1 (144/252); Siklin D1 %31,3 oranında ekspresyon saptandı. Kontrol olgularında boyanma saptanmadı ($p<0,001$).
- PHM, SMM ve MGUS olgularında CD56 ekspresyonu, kemik iliğinde normal plazma hücrelerine göre daha yüksek oranda saptandı ($p<0,001$).
- CD56 pozitif YT-PHM olgularda, CD56 negatif olgulara göre interstisyel infiltrasyon paterni daha yüksek oranda saptanmıştır ($p=0,023$).
- CD56 negatif YT-PHM olgularında yüksek histolojik derece (Grade III) görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).
- CD56 negatif YT-PHM olgularda lambda hafif zincir paraproteini görülme sıklığı daha yüksek saptanmıştır ($p= 0,048$).
- CD56 negatif YT-PHM olgularında ileri klinik evre (ISS evre-III) ve yüksek S β 2M düzeyi ($\geq 5,5$ mg/L) görülme sıklığı daha yüksek saptanmıştır ($p=0,008$).
- CD56 pozitif YT-PHM olgularında osteolitik lezyon bulgusu, CD56 negatif olgulara göre daha yüksek oranda saptanmıştır ($p<0,001$).
- CD56 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör volümü, histolojik evre kemik iliği fibrozis derecesi, Ig hafif zincir tipi, serum albümin düzeyi; hiperkalsemi, renal yetmezlik ve anemi bulguları istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
- Siklin D1 negatif YT-PHM olgularında, Siklin D1 pozitif olgulara göre interstisyel infiltrasyon paterni daha yüksek oranda saptanmıştır ($p=0,002$).
- Siklin D1 negatif YT-PHM olgularında serum LDH düzeyi, Siklin D1 olgulardan yüksek saptanmıştır ($p<0,015$).

KAYNAKLAR

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H TJ. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition (IARC WHO Classification of Tumours, Volume 2). Revised 4t. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H TJ, editor. IARC Lyon. Lyon: IARC; 2017. 586.
2. Wei A, Juneja S, Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, Van Duin M, et al. Bone marrow immunohistology of plasma cell neoplasms. *Journal of Clinical Pathology*. Sixth Edit. 2003;56(6):406–11.
3. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2020;95(5):548–67.
4. 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*. 2009;113(22):5412–7.
5. 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 Mar 1;87(3):342–55.
6. 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.
7. Hoyer JD, Hanson CA, Fonseca R, Greipp PR, Dewald GW, Kurtin PJ. The (11;14)(q13;q32) translocation in multiple myeloma: A morphologic and immunohistochemical study. *American Journal of Clinical Pathology*. 2000;113(6):831–7.
8. Vasef MA, Medeiros LJ, Yospur LS, Sun NC, McCourty A, Brynes RK. Cyclin D1 protein in multiple myeloma and plasmacytoma: an immunohistochemical study using fixed, paraffin-embedded tissue sections. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1997 Sep;10(9):927–32.
9. Bartl R, Burkhardt R, Gierster P. Significance of bone marrow biopsy in the multiple myeloma. *Bibliotheca Haematologica*. 1978;NO. 45(45):81–6.

10. Harrington AM, Hari P, Kroft SH. Utility of CD56 immunohistochemical studies in follow-up of plasma cell myeloma. *American Journal of Clinical Pathology*. 2009;132(1):60–6.
11. Donnellan R, Chetty R. Cyclin D1 and human neoplasia. *Molecular pathology : MP*. 1998 Feb;51(1):1–7.
12. Markovic O, Marisavljevic D, Cemerikic V, Suvajdzic N, Milic N, Colovic M. Immunohistochemical Analysis of Cyclin D1 and p53 in Multiple Myeloma: Relationship to Proliferative Activity and Prognostic Significance. *Medical Oncology*. 2004;21(1):73–80.
13. Lai R, Medeiros LJ, Wilson CS, Sun NC, Koo C, McCourty A, et al. Expression of the cell-cycle-related proteins E2F-1, p53, mdm-2, p21waf-1, and Ki-67 in multiple myeloma: correlation with cyclin-D1 immunoreactivity. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1998 Jul;11(7):642–7.
14. Athanasiou E, Kaloutsis V, Kotoula V, Hytioglou P, Kostopoulos I, Zervas C, et al. Cyclin D1 overexpression in multiple myeloma: A morphologic, immunohistochemical, and in situ hybridization study of 71 paraffin-embedded bone marrow biopsy specimens. *American Journal of Clinical Pathology*. 2001;116(4):535–42.
15. Rasmussen T, Knudsen LM, Johnsen HE. Frequency and prognostic relevance of cyclin D1 dysregulation in multiple myeloma. *European journal of haematology*. 2001;67(5–6):296–301.
16. Katayama Y, Sakai A, Okikawa Y, Oue N, Asaoku H, Sasaki A, et al. Cyclin D1 overexpression is not a specific grouping marker, but may collaborate with CDC37 in myeloma cells. *International journal of oncology*. 2004 Sep;25(3):579–95.
17. Aljawad H, Al-Za'abi AM, Sur M. Cyclin D1 positive plasma cell myeloma. *Hematology/oncology and stem cell therapy*. 2008;1(1):68–70.
18. Padhi S, Varghese RG boy, Ramdas A. Cyclin D1 expression in multiple myeloma by immunohistochemistry: Case series of 14 patients and literature review. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 2013;34(4):283–91.

19. Zeromski J, Nyczak E, Dyszkiewicz W. Significance of cell adhesion molecules, CD56/NCAM in particular, in human tumor growth and spreading. *Folia histochemica et cytobiologica*. 2001;39 Suppl 2:36–7.
20. Fujino M. The histopathology of myeloma in the bone marrow. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*. 2018;58(2):61–7.
21. Bartf R. Hematology Multiparameter analyses of normal and malignant human plasma cells : 1992;132–9.
22. Robillard N, Wuillème S, Moreau P, Béné MC. Immunophenotype of normal and myelomatous plasma-cell subsets. *Frontiers in Immunology*. 2014;5(MAR):1–8.
23. Martin P, Santon A, Bellas C. Neural cell adhesion molecule expression in plasma cells in bone marrow biopsies and aspirates allows discrimination between multiple myeloma, monoclonal gammopathy of uncertain significance and polyclonal plasmacytosis. *Histopathology*. 2004 Apr;44(4):375–80.
24. 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.
25. Kyle RA, Child JA, Anderson K, Barlogie B, Bataille R, Bensinger W, et al. 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.
26. Wang SA, Hasserjian RP. Diagnosis of Blood and Bone Marrow Disorders. Wang SA, Hasserjian RP, editors. *Diagnosis of Blood and Bone Marrow Disorders*. Cham: Springer International Publishing; 2018. 1–412.
27. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014 Nov;15(12):e538–48.
28. Schürch CM, Rasche L, Frauenfeld L, Weinhold N, Fend F. A review on tumor heterogeneity and evolution in multiple myeloma: pathological, radiological,

- molecular genetics, and clinical integration. *Virchows Archiv*. 2020 Mar 17;476(3):337–51.
29. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2020;95(5):548–67.
 30. Dimopoulos MA, Facon T. Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Neoplasms. 1st ed. Dimopoulos MA, Facon T, Terpos E, editors. Springer International Publishing;
 31. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–49.
 32. Greenberg AJ, Rajkumar SV, Vachon CM. Familial monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: Epidemiology, risk factors, and biological characteristics. *Blood*. 2012;119(23):5359–66.
 33. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Seminars in Oncology*. 2016 Dec;43(6):676–81.
 34. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, et al. Multiple myeloma: A review of the epidemiologic literature. *International Journal of Cancer*. 2007;120(SUPPL. 14):40–61.
 35. Linke ES, Fend F, Horger M. Plasma Cell Myeloma. In: Molina TJ, editor. *Hematopathology*. Cham: Springer, Cham; 2020. p. 404–14.
 36. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global burden of multiple myeloma: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *JAMA Oncology*. 2018;4(9):1221–7.
 37. Bunney PE, Zink AN, Holm AA, Billington CJ, Kotz CM. Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet. *Physiology & Behavior*. 2017 Jul;176(3):139–48.

38. Ríos-Tamayo R, Sánchez Rodríguez D, Chang- Chan Y-L, Sánchez Pérez M-J. Epidemiology of Multiple Myeloma. In: Update on Multiple Myeloma. IntechOpen; 2019. p. 547–63.
39. 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*. 2009;113(22):5412–7.
40. Lomas OC, Mouhieddine TH, Tahri S, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)—not so asymptomatic after all. *Cancers*. 2020;12(6):1–16.
41. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(25):2582–90.
42. Rajkumar SV. Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma. *Hematology*. 2015 Dec 5;2015(1):272–8.
43. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple. 2019;418–23.
44. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, Van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017 Dec 20;3(1):17046.
45. Lin P. Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Neoplasms. In: *Hematopathology: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology*. 2018. p. 642-663.e1.
46. Rajkumar SV, Dispenzieri A. 101 - Multiple Myeloma and Related Disorders. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB, Doroshow JH, Tepper JEBT-ACO (Sixth E, editors. Philadelphia: Content Repository Only!; 2020. p. 1884-1910.e7.
47. Rajkumar S V., Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance (*Blood* (2005) 106 (812-817)). *British Journal of Haematology*. 2010;148(3):491.

48. Kastritis E, Dimopoulos MA. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma. *Myeloma: Pathology, Diagnosis, and Treatment*. 2011;25(7):121–33.
49. Kyle RA, Rajkumar S V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009 Jan 30;23(1):3–9.
50. Pandey S, Lorsbach RB. Morphologic and immunohistochemical evaluation of plasma cell neoplasms. In: *Plasma Cell Neoplasms: Pathogenesis, Diagnosis and Laboratory Evaluation*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 35–77.
51. Bartl R, Frisch B. Diagnostic morphology in multiple myeloma. *Current Diagnostic Pathology*. 1995 Dec;2(4):222–35.
52. Bain BJ, Clark DM, Wilkins BS. PLASMA CELL NEOPLASMS. In: *Bone Marrow Pathology*. Fifth Edit. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2019. p. 487–536.
53. 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.
54. Bartl R, Frisch B, Burkhardt R, Moghadam AF, Mahl G, Gierster P, et al. Bone marrow histology in myeloma: its importance in diagnosis, prognosis, classification and staging. *British Journal of Haematology*. 1982;51(3):361–75.
55. Sukpanichnant S, Cousar JB, Leelasiri A, Graber SE, Greer JP, Collins RD. Diagnostic criteria and histologic grading in multiple myeloma: Histologic and immunohistologic analysis of 176 cases with clinical correlation. *Human Pathology*. 1994;25(3):308–18.
56. Fujino M. The histopathology of myeloma in the bone marrow. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*. 2018;58(2):61–7.
57. Canale DD, Collins RD. Use of Bone Marrow Particle Sections in the Diagnosis of Multiple Myeloma. *American Journal of Clinical Pathology*. 1974 Mar 1;61(3):382–92.
58. Riccardi A, Ucci G, Luoni R, Castello A, Coci A, Magrini U, et al. Bone marrow biopsy in monoclonal gammopathies: correlations between pathological findings and clinical data. *Journal of Clinical Pathology*. 1990;43(6):469–75.

59. Hao Y, Khaykin D, Machado L, van den Akker T, Houldsworth J, Barlogie B, et al. Bone marrow morphologic features, MyPRS, and gene mutation correlations in plasma cell myeloma. *Modern Pathology*. 2019;
60. Wilson CS. Plasma Cell Neoplasms. In: George TI, Arber DA, editors. *Atlas of Bone Marrow Pathology*. New York, NY: Springer New York; 2018. p. 103–16.
61. Talamo G, Harcourt C, Zangari M. Plasma Cell Neoplasms. 1st ed. Lorschach RB, Yared M, editors. *Plasma Cell Neoplasms*. Cham: Springer International Publishing; 2016. 65–79.
62. Lin P. 21 - Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Neoplasms. In: Hsi EDBT-H (Third E, editor. *Foundations in Diagnostic Pathology*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2018. p. 642-663.e1.
63. Ribourtout B, Zandecki M. Plasma cell morphology in multiple myeloma and related disorders. *Morphologie*. 2015 Jun;99(325):38–62.
64. Carter A, Hocherman I, Linn S, Cohen Y, Tatarsky I. Prognostic significance of plasma cell morphology in multiple myeloma. *Cancer*. 1987;60(5):1060–5.
65. Ribourtout B, Zandecki M. Plasma cell morphology in multiple myeloma and related disorders. *Morphologie*. 2015;99(325):38–62.
66. Jiang N, Qi C, Chang H. Dutcher bodies in multiple myeloma are highly associated with translocation t(4;14) and IgA isotype. *British Journal of Haematology*. 2015 Dec;171(5):890–2.
67. Jaffe ES, Arber DA, Campo E, Harris NL, Quintanilla-Martinez L. Hemopathology. In: *Hematopathology*. 2nd Revise. Philadelphia, United States: Elsevier - Health Sciences Division; 2016. p. 1216.
68. Kumar S, Kimlinger T, Morice W. Immunophenotyping in multiple myeloma and related plasma cell disorders. *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. 2010;23(3):433–51.
69. Capp JP, Bataille R. Multiple myeloma exemplifies a model of cancer based on tissue disruption as the initiator event. *Frontiers in Oncology*. 2018;8(SEP):1–12.

70. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: Spotlight review. *Leukemia*. 2009;23(12):2210–21.
71. Jayashankar E, Roshinipaul T. Prognostication of Histomorphological Characteristics in Multiple Myeloma. *Journal of Cancer Science and Therapy*. 2010;2(5):153–6.
72. Bartl R. Histologic classification and staging of multiple myeloma. *Hematological Oncology*. 1988;6(2):107–13.
73. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma. *JAMA Oncology*. Sixth Edit. 2018 Sep 1;4(9):1221.
74. Boku N. HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2014;17(1):1–12.
75. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014 May 25;28(5):1122–8.
76. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3069–75.
77. Dupuis MM, Tuchman SA. Non-secretory multiple myeloma: From biology to clinical management. *OncoTargets and Therapy*. 2016;9:7583–90.
78. Fernández De Larrea C, Kyle RA, Durie BGM, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, et al. Plasma cell leukemia: Consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2013;27(4):780–91.
79. Landgren O, Graubard BI, Kumar S, Kyle RA, Katzmann JA, Murata K, et al. Prevalence of myeloma precursor state monoclonal gammopathy of undetermined significance in 12372 individuals 10-49 years old: a population-based study from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Blood cancer journal*. 2017;7(10):e618.
80. Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, Goldin LR, Baris D, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent

multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood*. 2006;107(3):904–6.

81. Go RS, Vincent Rajkumar S. How i manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018;131(2):163–73.
82. Ho M, Patel A, Goh CY, Moscvin M, Zhang L, Bianchi G. Changing paradigms in diagnosis and treatment of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM). *Leukemia*. 2020;34(12):3111–25.
83. Dass J, Arava S, Mishra P, Dinda A, Pati H. Role of CD138, CD56, and light chain immunohistochemistry in suspected and diagnosed plasma cell myeloma: A prospective study. *South Asian Journal of Cancer*. 2019;60.
84. Bartl R, Frisch B, Burkhardt R, Moghadam AF, Mahl G, Gierster P, et al. Bone marrow histology in myeloma: its importance in diagnosis, prognosis, classification and staging. *British Journal of Haematology*. 1982;51(3):361–75.
85. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, Van Der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*. 2005;90(8):1128–32.
86. Ely SA, Knowles DM. Expression of CD56/neural cell adhesion molecule correlates with the presence of lytic bone lesions in multiple myeloma and distinguishes myeloma from monoclonal gammopathy of undetermined significance and lymphomas with plasmacytoid differentiation. *American Journal of Pathology*. 2002 Apr;160(4):1293–9.
87. Nakayama S, Yokote T, Hirata Y, Iwaki K, Akioka T, Miyoshi T, et al. Immunohistological analysis in diagnosis of plasma cell myeloma based on cytoplasmic kappa/lambda ratio of CD38-positive plasma cells. *Hematology*. 2012 Nov 18;17(6):317–20.
88. Ioannou MG, Stathakis E, Lazaris AC, Papathomas T, Tsiambas E, Koukoulis GK. Immunohistochemical evaluation of 95 bone marrow reactive plasmacytoses. *Pathology and Oncology Research*. 2009;15(1):25–9.

89. Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, Bezdicikova L, Brooimans RA, 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.
90. Van Camp B, Durie BGM, 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). *Blood*. 1990;76(2):377–82.
91. Ely SA, Knowles DM. Expression of CD56/neural cell adhesion molecule correlates with the presence of lytic bone lesions in multiple myeloma and distinguishes myeloma from monoclonal gammopathy of undetermined significance and lymphomas with plasmacytoid differentiation. *American Journal of Pathology*. 2002 Apr;160(4):1293–9.
92. 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 and Molecular Morphology*. 2007;15(3):248–54.
93. Tasidou A, Roussou M, Terpos E, Kastritis 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. *American Journal of Hematology*. 2012;87(7):734–6.
94. Dass J, Arava S, Mishra P, Dinda A, Pati H. Role of CD138, CD56, and light chain immunohistochemistry in suspected and diagnosed plasma cell myeloma: A prospective study. *South Asian Journal of Cancer*. 2019;8(1):60.
95. MATHEW P, AHMANN GJ, WITZIG TE, ROCHE PC, KYLE RA, GREIPP PR. Clinicopathological correlates of CD56 expression in multiple myeloma: a unique entity? *British Journal of Haematology*. 1995;90(2):459–61.
96. Olteanu H, Wang HY, Chen W, McKenna RW, Karandikar NJ. Immunophenotypic studies of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *BMC Clinical Pathology*. 2008;8(1):1–9.

97. 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 Jun;117(4):882–5.
98. 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(July):153567.
99. Pellat-Deceunynck C, Barillé S, Jegou 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.
100. Kraj M, Sokołowska U, Kopec-Szlęzak J, Pogłód R, Kruk B, Wozniak J, et al. Clinicopathological correlates of plasma cell CD56 (NCAM) expression in multiple myeloma. *Leukemia and Lymphoma*. 2008;49(2):298–305.
101. Bene MC, Robillard N, Moreau P, Willems S. Comparison of the Performance of Surface Alone or Surface Plus Cytoplasmic Approaches for the Assessment of Minimal Residual Disease in Multiparameter Flow Cytometry in Multiple Myeloma. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):1799.
102. Ceran F, Falay M, Dağdaş S, Özet G. Multipl Miyeloma Hastalarında Tanı Sırasında CD56 ve CD117 Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Hematology*. 2017;34(3):226–32.
103. Jimenez-Zepeda VH, Duggan P, Neri P, Rashid-Kolvear F, Tay J, Bahlis NJ. Revised International Staging System Applied to Real World Multiple Myeloma Patients. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2016;16(9):511–8.
104. Kastritis E, Terpos E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Migkou M, Eleutherakis-Papaïakovou E, et al. Evaluation of the revised international staging system in an independent cohort of unselected patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2017;102(3):593–9.

105. 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.
106. Hundemer M, Klein U, Hose D, Raab MS, Cremer FW, Jauch A, et al. Lack of CD56 expression on myeloma cells is not a marker for poor prognosis in patients treated by high-dose chemotherapy and is associated with translocation t(11;14). *Bone Marrow Transplantation*. 2007;40(11):1033–7.
107. Sahara N, Takeshita A. Prognostic significance of surface markers expressed in multiple myeloma: CD56 and other antigens. *Leukemia and Lymphoma*. 2004;45(1):61–5.
108. Subramanian R, Basu D, Dutta TK. Prognostic significance of bone marrow histology in multiple myeloma. *Indian Journal of Cancer*. 2009;46(1):40–5.
109. Subramanian R, Basu D, Dutta TK. Significance of bone marrow fibrosis in multiple myeloma. *Pathology*. 2007;39(5):512–5.
110. Bartl R, Frisch B, Fateh-Moghadam A, Kettner G, Jaeger K, Sommerfeld W. Histologic classification and staging of multiple myeloma. *Hematological Oncology*. 1988 Mar 1;6(2):107–13.
111. Rafae A, Malik MN, Abu Zar M, Durer S, Durer C. An Overview of Light Chain Multiple Myeloma: Clinical Characteristics and Rarities, Management Strategies, and Disease Monitoring. *Cureus*. 2018;10(8):1–13.
112. Skerget M, Skopec B, Zadnik V, Zontar D, Podgornik H, Rebersek K, et al. CD56 Expression Is an Important Prognostic Factor in Multiple Myeloma even with Bortezomib Induction. *Acta Haematologica*. 2018;139(4):228–34.
113. Miyazaki K, Suzuki K. Clinical and laboratory significance of CD56 (a neural cell adhesion molecule) positivity in multiple myeloma and AL amyloidosis. *International Journal of Myeloma*. 2015;5(3):30–5.
114. Padhi S, Varghese RG boy, Ramdas A. Cyclin D1 expression in multiple myeloma by immunohistochemistry: Case series of 14 patients and literature review. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 2013;34(4):283–91.

115. Pruneri G, Fabris S, Baldini L, Carboni N, Zagano S, Angela Colombi M, et al. Immunohistochemical analysis of cyclin D1 shows deregulated expression in multiple myeloma with the t(11;14). *American Journal of Pathology*. 2000;156(5):1505–13.
116. 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.
117. 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.
118. Van Camp B, Durie BGM, 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). *Blood*. 1990;76(2):377–82.
119. Mykytiv V, Alwaheed A, Mohd Hashim NA. Double CD38 – /CD138 – negative multiple myeloma. *Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy*. 2019;12(1):64–6.
120. Beck RC, Tubbs RR, Hussein M, Pettay J, Hsi ED. Automated colorimetric in situ hybridization (CISH) detection of immunoglobulin (Ig) light chain mRNA expression in plasma cell (PC) dyscrasias and non-Hodgkin lymphoma. *Diagnostic molecular pathology : the American journal of surgical pathology, part B*. 2003 Mar;12(1):14–20.
121. Sen A, Gupta D, Jagani R. Rapid in-situ hybridization and immunohistochemistry: a pilot comparative study of two rapid diagnostic techniques for establishing monoclonality in plasma cell dyscrasias. *Medical Journal Armed Forces India*. 2020;76(1):103–8.