

**TC.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA PD-1/PD-L1  
EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. YELİZ AKKABAK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**KONYA 2024**



TC.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA PD-1/PD-L1  
EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. YELİZ AKKABAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. SİNAN DEMİRCİOĞLU

KONYA 2024

## TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi, çalışmanın planlanması ve sürdürülmesi konularında desteğini esirgemeyen; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. Sinan DEMİRCİOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tez çalışmamda yardımcı olan değerli hocam Doktor Öğretim Üyesi Fahriye KILINÇ'a,

Değerleri biçilemeyen ve tüm hayatım boyunca her türlü kararında yanımda olan aileme, asistanlığın her türlü zorluğunu beraber aştığımız eşkıdem asistan arkadaşlarıma,

Tez düzeninde yardımlarından dolayı Arş. Gör. Dr. Cengizhan DOĞAN'a,

Birlikte çalışmaktan çok memnun olduğum değerli asistan, hemşire, personel arkadaşlarıma ve istatistik sürecimde her türlü yardımını esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Güllü EREN'e teşekkür ederim.

## ÖZET

### MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA PD-1/PD-L1 EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Yeliz AKKABAK, Uzmanlık Tezi, Konya, 2024**

**Amaç:** Multipl miyelom; anemi, kemik ağrısı ve kırıklar ile sonuçlanan kemik iliği infiltrasyonu ve yaygın iskelet destrüksiyonu ile karakterize plazma hücre malignitesidir. MM tedavisinde çeşitli ajanlar mevcuttur. Fakat tüm tedavilere rağmen hala kür olan bir hastalık değildir. Biz de çalışmamızda MM hastalarında yeni bir tedavi hedefi olabilecek PD-1/PD-L1 ekspresyonunu değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Kliniğinde 2015–2024 yılları arasında de takip edilmekte olan kemoterapi almış ve kemoterapi sonrası yanıt değerlendirilmesi yapılmış 50 MM olgusu dahil edildi. İmmün histokimyasal boyama için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan 18-80 yaş arası MM tanısı alan, tanı anında ve kemoterapi sonrası kontrol biyopsiye ait parafin bloklar kullanıldı. Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no:4422, Tarih: 07.07.2023). Çalışmamız için gerekli maddi kaynak Necmettin Erbakan Üniversitesi 23TU18017 numaralı proje ile Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) biriminden alınmıştır.

**Bulgular:** Olguların tanı anında yaş ortalaması 64,94±10,02 yıl olarak saptanmıştır. Bu hastaların %54'ü (n=27) erkek, %46'sı (n=23) ise kadındır. Vakaların %48'i (n=24) IgG kappa, %18'si (n=9) IgG lambda, %12'si (n=6) IgA lambda tipi multiple myelom bulunmuştur. Tanıda hastaların %48'inde (n=24) PD-1, %40'ında (n=20) PD-L1 pozitif belirlenmiştir. Tedavi sonrası bakılan patoloji preparatlarında hastaların %44'ünde (n=22) PD-1, %44'ünde (n=22) PD-L1 pozitif belirlenmiştir. Tanı anında PD-1 pozitif olan hastalarda Beta2 mikroglobulin düzeyi negatif hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir (p=0,018). Tanı anında PD-L1 pozitif olan hastalarda kappa düzeyi negatif hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek, lambda düzeyi düşük olarak belirlenmiştir (p değerleri; p=0,040; p=0,006). Tanı anında PD-1 ve PD-L1 pozitifliğinin progresyonsuz sağkalım (PFS) ve ortalama sağkalım (OS) süresi üzerine etkisi tespit edilmemiştir.

**Sonuç:** Multiple Myelom hastalarında tanı anında PD-1 ve PD-L1 pozitifliğinin progresyonsuz sağkalım (PFS) ve ortalama sağ kalım (OS) süresi üzerine etkisi gösterilememiştir. Solid organ tümörlerinde (akciğer kanseri, meme kanseri vs) PD-1 ve PD-L1 çalışmaları literatürde fazlaca mevcuttur. Ancak hematolojik malignitelerde nispeten daha az çalışma olup daha geniş hasta sayıları ile daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır

**Anahtar Kelimeler:** Multipl miyelom, PD-1, PD-L1

## SUMMARY

### EVALUATION OF PD-1/PD-L1 EXPRESSION IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

Dr. Yeliz AKKABAK, Specialist Thesis, KONYA, 2024

**Objective:** Multiple myeloma; It is a plasma cell malignancy characterized by bone marrow infiltration and widespread skeletal destruction resulting in anemia, bone pain and fractures. Various agents are available for the treatment of MM. However, despite all the treatments, it is still not a curable disease. In our study, we aimed to evaluate PD-1/PD-L1 expression, which may be a new treatment target in MM patients.

**Materials and Methods:** The study included 50 MM cases who were followed up in the Hematology Clinic of Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty between 2015 and 2024, who had received chemotherapy and who underwent post-chemotherapy response evaluation. For immunohistochemical staining, paraffin blocks from the archive of the Department of Medical Pathology, Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, were used from MM patients aged 18-80 years at the time of diagnosis. This study was approved by Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Non-Drug and Medical Device Clinical Research Ethics Committee (Decision no: 4422, Date: 07.07.2023). The financial resources required for our study were received from Necmettin Erbakan University Scientific Research Project (BAP) unit with project number 23TU18017.

**Results:** The mean age of the patients at the time of diagnosis was  $64.94 \pm 10.02$  years. Of these patients, 54% (n=27) were male and 46% (n=23) were female. Ig G kappa multiple myeloma was the type of multiple myeloma in 48% (n=24), Ig G lambda multiple myeloma in 18% (n=9) and Ig A lambda multiple myeloma in 12% (n=6). PD-1 was positive in 48% (n=24) and PD-L1 was positive in 40% (n=20) of the patients at diagnosis. In the pathology preparations examined after the diagnosis, 44% (n=22) of the patients were PD-1 positive and 44% (n=22) were PD-L1 positive. Beta2 microglobulin levels were significantly higher in PD1 positive patients compared to negative patients ( $p=0.018$ ). Patients who were PD-L1 positive at the time of diagnosis had significantly higher kappa and lower lambda levels compared to negative patients ( $p$  values;  $p=0.040$ ;  $p=0.006$ ). It was determined that PD1 and PD-L1 positivity at the time of diagnosis did not have a statistically significant effect on progression-free survival (PFS) and mean survival (OS) in the multiple myeloma patients included in the study.

**Conclusion:** In multiple myeloma patients, PD-1 and PD-L1 positivity at the time of diagnosis did not have a statistically significant effect on progression-free survival (PFS) and mean survival (OS). PD-1 and PD-L1 studies in solid tumors (lung ca, breast ca) are abundant in the literature. However, there are relatively fewer studies in hematologic malignancies and larger studies with larger patient numbers are needed.

**Keywords:** Multiple miyelom, PD-1, PD-L1

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iv
ÖZET .....	v
SUMMARY .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar .....	ix
ŞEKİLLER.....	x
RESİMLER .....	xi
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. Multiple Myelom.....	3
2.1.1. Tanım ve insidans .....	3
2.1.2. Tanı .....	3
2.1.2.1. MM’da klinik bulgular, labaratuvar ve görüntüleme .....	5
2.1.3. Evreleme.....	7
2.1.4. Tedavi .....	8
2.1.5. Prognoz.....	9
2.1.6. Yanıt değerlendirme.....	9
2.2. PD-1 ve PD-L1 Yolağı.....	11
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>14</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>17</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>31</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>34</b>
<b>7. KAYNAKÇA .....</b>	<b>36</b>
<b>8.EKLER.....</b>	<b>38</b>

## KISALTMALAR

MM	Multiple Myelom
PD-1	Programlı ölüm reseptörü 1
PD-L1	Programlı ölüm ligandı 1
KT	Kemoterapi
PFS	Progresyonsuz sağkalım
OS	Ortalama sağkalım
MGUS	Önemi belirsiz monoklonal gammopati
SMM	Smoldering multiple miyelom
IMWG	Uluslararası miyelom çalışma grubu
MDE	Miyelom tanımlayıcı olaylar
PEP	Protein elektroforezi
IFE	İmmünfiksasyon elektroforezi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
PET	Pozitron emisyon tomografisi
ISS	Uluslararası skorlama sistemi
PCL	Plazma hücreli lösemi
EMD	Ekstramedüller miyelom
VCD	Bortezomib-siklofosfamid-deksametazon
CY-DEX	Siklofosfamid-deksametazon
VTD	Bortezomib-talidomid-deksametazon
VRD	Bortezomib-lenalidomid-deksametazon
VEL-DEX	Bortezomib-deksametazon
TCD	Talidomid-siklofosfamid-deksametazon

## TABLolar

TABLO 1: MYELOM, İLİŞKİLİ VE MYELOM ÖNCÜLÜ DURUMLARIN TANI KRİTERLERİ .....	4
TABLO 2: MYELOM TANIMLAYICI OLAYLAR (MDE).....	5
TABLO 3: GÜNCEL RİSK BELİRLEME SİSTEMLERİ.....	7
TABLO 4: STANDART IMWG YANIT KRİTERLERİ .....	10
TABLO 5: HASTALARIN DEMOGRAFİK, MULTİPLE MYELOM VE EK HASTALIK ÖZELLİKLERİ ....	17
TABLO 6: HASTALARDA HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN DAĞILIMI.....	18
TABLO 7: HASTALARDA TANIDA MULTİPLE MYELOM İLİŞKİLİ VERİLERİN DAĞILIMI .....	19
TABLO 8: TEDAVİ VE PROGNOZA AİT VERİLERİNİN DAĞILIMI.....	20
TABLO 9: TANIDA VE SONRASINDA PD-1 VE PD-L1 DAĞILIMI .....	21
TABLO 10: TANIDA VE TEDAVİ SONRASINDA PD-1 VE PD-L1 SONUÇLARINA GÖRE YAŞ, CİNSİYET, MULTİPLE MYELOM TİPLERİNİN DAĞILIMI .....	22
TABLO 11: TANIDA VE TEDAVİ SONRASINDAKİ PD-1 VE PD-L1 SONUÇLARINA GÖRE MULTİPLE MYELOM İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN DAĞILIMI .....	23
TABLO 12: TANIDA VE TEDAVİ SONRASINDA PD-1 VE PD-L1 SONUÇLARINA GÖRE MULTİPLE MYELOM İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN DAĞILIMI .....	25
TABLO 13: TANI VE TEDAVİ SONRASINDAKİ PD-1, PD-L1 EKSPRESYON YÜZDELERİ.....	30

## ŞEKİLLER

ŞEKİL 1: TÜMÖR HÜCRESİNE PD-1 VE PD-L1'İN MONOKLONAL ANTİKORLAR İLE BLOKE EDİLMESİNİN ŞEMATİZASYONU .....	13
ŞEKİL 2: MULTİPLE MYELOM TİPLERİNİN DAĞILIMININ GRAFİKSEL GÖSTERİMİ .....	18
ŞEKİL 3: MYELOM HASTALARININ ISS VE RISS EVRELEMELERİNİN DAĞILIMI.....	20
ŞEKİL 4: TANIDA PD-1 POZİTİFLİĞİNE GÖRE PROGRESYONSUZ SAĞKALIM SÜRESİ .....	26
ŞEKİL 5: TANIDA PD-1 POZİTİFLİĞİNE GÖRE ORTALAMA SAĞKALIM SÜRESİ.....	27
ŞEKİL 6: TANIDA PD-L1 POZİTİFLİĞİNE GÖRE PROGRESYONSUZ SAĞKALIM SÜRESİ.....	28
ŞEKİL 7: TANIDA PD-L1 POZİTİFLİĞİNE GÖRE ORTALAMA SAĞKALIM SÜRESİ .....	29

## RESİMLER

RESİM 1: KEMİK İLİĞİ ASPİRAT VE BİYOPSİSİNDEKİ PLAZMA HÜCRELERİ (FOUCAR ET AL., 2016)	7
RESİM 2: PD-L1 POZİTİF BOYANMA 200X BÜYÜTME .....	39
RESİM 3: PD-L1 POZİTİF BOYANMA 400X BÜYÜTME (RESİM 2 İLE AYNI PREPARAT) .....	40
RESİM 4: PD-1 POZİTİF BOYANMA 200X BÜYÜTME .....	41
RESİM 5: PD-L1 POZİTİF BOYANMA 200X BÜYÜTME .....	42
RESİM 6: RESİM 5 DEKİ PREPARATIN HEMATOKSİLEN EOZİN BOYAMASI 200X BÜYÜTME.....	43
RESİM 7: PD-1 POZİTİF BOYANMA 200X BÜYÜTME .....	44
RESİM 8: TONSİL PD-L1 100X BÜYÜTME.....	45
RESİM 9: TONSİL PD-1 100X BÜYÜTME .....	46

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl myelom; anemi, kemik ağrısı ve kırıklar ile sonuçlanan kemik iliği infiltrasyonu ve yaygın iskelet destrüksiyonu ile karakterize plazma hücre malignitesidir (Lee Goldman, 2023).

Miyelom çoklu organ tutulum özellikleri ile zengin klinik bulgulara sahip bir hastalıktır. Osteolitik lezyonlara bağlı kemik ağrısı ve patolojik kırıklar hastalığın en sık görülen belirtileridir. Özellikle patolojik vertebra kırıkları radiküler sırt ve bel ağrılarına yol açar. Anemiye bağlı semptom ve bulgular, özellikle tekrarlayan ve sepsise yol açan solunum yolu ve üriner sistem enfeksiyonları yine hastalığın en önemli belirtileridir. Spinal vertebra kırıklarının yol açtığı parapleji, kuadripleji ve periferik polinöropati hastaları nöroloji kliniklerine yönlendiren nörolojik bulgulardır. Miyelom, çoğunlukla çeşitli böbrek lezyonlarının yol açtığı değişik ağırlıkta böbrek yetersizliği eşlik eder ve hastalar bu sebeple sıklıkla nefroloji ve üroloji kliniklerine başvururlar. Enfeksiyonlar, hiperürisemi, hiperkalsemi de miyelomda böbrek yetersizliğine yol açabilen diğer nedenlerdir. Hiperkalsemi yorgunluk, kabızlık, bulantı, konfüzyona yol açabilir. Hipervikosite sendromu, tromboz ve kanama eğilimi hastalığın daha seyrek olarak görülen belirtilerini oluştururlar (HematoLog Türk Hematoloji Derneği 2013: 3.1, n.d.). Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm malign hastalıkların %1'ini ve hematolojik malignitelerin de ortalama %10'unu multipl miyelom oluşturmaktadır (Lee Goldman, 2023).

İmmün sistem hücreleri üzerinde bulunan programlanmış hücre proteini-1 (PD-1) immün kontrol noktası olarak görev yapar. PD-1 (CD 279) apoptozu indükleyen gen araştırmaları sırasında bulunmuştur. Başlıca olarak efektör T lenfositler, regülatuar T lenfositler, aktive B hücreleri, natürel killer hücreleri ve myeloid dendritik hücreler üzerinde bulunur (Ishida et al., 1992). PD-1'in ligandları programlanmış ölüm ligandı 1 ve 2'dir (PD-L1 ve PD 2) (Dong et al., 1999; Freeman et al., 2000).

PD-1 ve PD-L1 etkileşiminin monoklonal antikorlar ile ortadan kaldırılması ile T hücrelerinin sitotoksik aktivitelerini ve sitokin salgılama özelliklerini yeniden kazandırır. Son yıllarda immün kontrol noktalarının kanserlerdeki önemi giderek artmıştır. Günümüzde PD-1'e karşı nivolumab, pembroluzumab ve cemiplimab, PD-L1'e karşı avelumab, durvalumab ve atezolizumab monoklonal antikorları geliştirilmiştir (Ansell et al., 2015).

Biz de alışmamızda MM hastalarında yeni bir tedavi hedefi olabilecek PD-1/PD-L1 ekspresyonunu değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Multiple Myelom

#### 2.1.1. Tanım ve insidans

Multipl myelom; anemi, kemik ağrısı ve kırıklar ile sonuçlanan kemik iliği infiltrasyonu ve yaygın iskelet destrüksiyonu ile karakterize plazma hücre malignitesidir (Lee Goldman, 2023).

Myelom çoklu organ tutulum özellikleri ile zengin klinik bulgulara sahip bir hastalıktır. Myelomlu hastalar çoklu organ tutulumları nedeni ile çeşitli bölümlere başvururlar ve bu bölümlerin araştırma ve dikkatleri ile tanı alırlar. Osteolitik lezyonlara bağlı kemik ağrısı ve patolojik kırıklar hastalığın en sık görülen belirtileridir. Özellikle patolojik vertebra kırıkları radiküler sırt ve bel ağrılarına yol açar. Anemiye bağlı semptom ve bulgular, özellikle tekrarlayan ve sepsise yol açan solunum yolu ve üriner sistem enfeksiyonları yine hastalığın en önemli belirtileridir. Spinal vertebra kırıklarının yol açtığı parapleji, kuadripleji ve periferik polinöropati hastaları nöroloji kliniklerine yönlendiren nörolojik bulgulardır. Miyeloma, çoğunlukla çeşitli böbrek lezyonlarının yol açtığı değişik ağırlıkta böbrek yetersizliği eşlik eder ve hastalar bu sebeple sıklıkla nefroloji ve üroloji kliniklerine başvururlar. Enfeksiyonlar, hiperürisemi, hiperkalsemi de miyelomda böbrek yetersizliğine yol açabilen diğer nedenlerdir. Hiperkalsemi yorgunluk, kabızlık, bulantı, konfüzyona yol açabilir. Hipervikosite sendromu, tromboz ve kanama eğilimi hastalığın daha seyrek olarak görülen belirtilerini oluştururlar (HematoLog Türk Hematoloji Derneği 2013: 3.1, n.d.).

Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm malign hastalıkların %1'ini ve hematolojik malignitelerin de ortalama %10'unu multipl miyelom oluşturmaktadır. Multipl miyelomun yıllık insidansı 100.000 de 4 tür. Multipl miyelom insidansı zencilerde beyazlara göre hemen hemen iki kat fazladır. Multipl miyelom erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık görülür. Tanı anında hastaların ortalama yaşı yaklaşık 65'tir. Hastaların sadece % 2'si 40 yaş altındadır (Lee Goldman, 2023).

#### 2.1.2. Tanı

Hastaların neredeyse tamamında, MM tanısı konulmadan önce asemptomatik selim bir evre olan önemi belirsiz monoklonal gammopati (Monoclonal gammopathy of undetermined significance=MGUS) mevcut olduğu kabul edilmektedir. Klinik olarak heterojen bir hastalık olan MM, genellikle tedavi gerektirmeyen sessiz-sinsi myelom (Smoldering Multipl Myeloma-

SMM) ve tedavi gerektiren aktif MM olmak üzere sınıflandırılabilir (Multipl Miyelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu Türk Hematoloji Derneği, 2020).

Multipl Myelom tanı kriterleri 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından yenilenmiştir (Tablo 1). Belli belirteçlere sahip olan SMM hastalarının 2 yıllık izlemde yaklaşık %80'inin tedavi gerektiren myeloma evrilmesi bu kriterlerin IMWG tarafından aktif myelomu tanımlayan bulgular olarak kabul edilmesine yol açmıştır. Bu revizyonda daha önce tedavi gerektiren myelomu tanımlayan CRAB (Hiperkalsemi, Böbrek Yetmezliği, Anemi, Kemik Hastalığı) bulgularına üç yeni belirteç eklenmiş (SLiM-kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının (FLC ratio) 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı) ve tedavi gerektiren myelomu tanımlayan bulgular bütününe Myelom Tanımlayıcı Olaylar (Myeloma Defining Events-MDE) adı verilmiştir (Tablo 2) (Multipl Miyelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu Türk Hematoloji Derneği, 2020).

**Tablo 1: Myelom, İlişkili ve Myelom Öncülü Durumların Tanı Kriterleri**

<p><b>MGUS (Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati)</b></p> <p><b>IgM dışı MGUS (IgG &amp; IgA) [Bütün kriterler karşılanmalı]</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Serum M (Monoklonal) Proteini &lt;3 g/dL</li><li>• Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı &lt;%10*</li><li>• İdrar M proteini &lt;500 mg/24 saat</li></ul> <p><b>IgM MGUS [Bütün kriterler karşılanmalı]</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Serum M Proteini IgM &lt;3 g/dL</li><li>• Kemik İliği Lenfoplazmositer Hücre İnfiltrasyonu &lt;%10*</li><li>• Lenfoplazmasitik sürece bağlı B semptomları, anemi, hiperviskosite, organomegali, lenfadenopati olmaması</li></ul> <p><b>Hafif Zincir MGUS [Bütün kriterler karşılanmalı]</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anormal Serum FLC Oranı (&lt;0,26 veya &gt;1,65): Tutulu serum hafif zincir düzeyinde artış (artmış olan kappa ise FLC Oranı &gt;1,65, artmış olan lambda ise FLC Oranı &lt;0,26) (son dönem böbrek yetmezliğinde referans değerler 0,37-3,1 olarak kullanılması uygun olacaktır.)</li><li>• İmmünfiksasyonda immünglobulin ağır zincir karşılığının bulunmaması (IgD ve IgE tipinin de ayırt edilmesi uygundur.)</li><li>• Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı &lt;%10*</li><li>• İdrar M proteini &lt;500 mg/24 saat VE</li><li>• Hiçbir myelom Tanımlayıcı Olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması ve Amiloidozun eşlik etmemesi</li></ul>
<p><b>SMM (Smoldering Multipl myelom) Serum M Proteini</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ≥3g/dL veya</li><li>• İdrar M Proteini ≥ 500 mg/ 24 saat ve/veya</li><li>• Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı %10-60* ve</li><li>• Amiloidozun eşlik etmemesi ve</li><li>• Hiçbir Myelom Tanımlayıcı Olayın (SLiM ve CRAB) bulunmaması</li></ul>

**Multipl myelom**

- Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı  $\geq$ %10\* veya
- Biyopsi ile kanıtlanmış ekstramedüller plazmasitom ve Myelom Tanımlayıcı Olay Varlığı:
  - En az bir veya daha fazla CRAB belirti veya bulgusunun olması veya
  - En az bir veya daha fazla SLiM kriterinin bulunması

(Multipl Miyelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu Türk Hematoloji Derneği, 2020)

**Tablo 2: Myelom Tanımlayıcı Olaylar (MDE)**

**SLiM Kriterleri**

- (S) Kemik İliği Klonal Plazma Hücre Oranı  $\geq$  %60,
- (Li) Etkilenen/Etkilenmeyen Serum Serbest Hafif Zincir Oranı  $\geq$  100\*,
- (M) Tüm vücut MR'de birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı.

**CRAB Belirti ve Bulguları**

- (C) Artmış Serum Kalsiyum Düzeyi: Serum kalsiyumunun laboratuvar üst limitinin en az 1 mg/dL üzerinde olması veya serum kalsiyumunun 11 mg/dL'nin üzerinde olması,
- (R) Böbrek Yetmezliği: Kreatinin Klirensinin 40 mL/dk'nin altında olması veya Serum Kreatininin 2 mg/dL'nin üzerinde olması,
- (A) Anemi: Hemoglobin düzeyinin normalin alt limitinin en az 2 g/dL altında olması veya Hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması,
- (B) Kemik Lezyonları: Tüm vücut BT veya PET-BT'de bir veya daha fazla osteolitik lezyonun olması (Tüm vücut BT veya PET-BT'de 5 mm'den büyük osteolitik lezyon. PET'de artmış FDG tutulumu olması gerekmez).

(Multipl Miyelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu Türk Hematoloji Derneği, 2020)

**2.1.2.1. Multiple miyelomda klinik bulgular, laboratuvar ve görüntüleme****a) Kemik ağrısı**

En sık görülen şikayet olup olguların yaklaşık %70 inde mevcuttur. Hastalar genellikle bel, sırt ve göğüs ağrısı ile başvurur. İnatçı olan lokalize bir ağrı patolojik kemik fraktürünü akla getirmelidir. Vertebralarda çökme kırıklarına ve bu da medulla spinalis basısına neden olabilir. Kemik lezyonlar litik olup genellikle osteoblastik aktivite (yeni kemik oluşumu) gözlenmez.

**b) Enfeksiyona yatkınlık**

Myelomda bakteriyel enfeksiyonlara bir yatkınlık olup en sık karşılaşılan klinik tablo pnömoni ve pyelonefrittir. Enfeksiyon etkenleri genellikle S.pneumoniae, S.aureus, K.pneumoniae, E.coli ve diğer gram negatif organizmalardır.

### ***c) Böbrek yetmezliği***

Tanı anında ya da hastalığın seyri sırasında olguların %25 inde gözlenir. Hafif zincir atılımına bağlı 'cast' nefropati (miyeloma böbreği) akut böbrek yetmezliği ile kendini gösterir. Hiperkalsemi, hiperürisemi, amiloid birikimi, infeksiyonlar, myeloma hücresi infiltrasyonu ve dehidrasyon patogeneze sorumlu diğer faktörlerdir. Bazen hafif zincir atılımına bağlı tübüler hasar ilk olarak erişkin Fanconi sendromu (tip 2 proksimal renal tübüler asidoz) olarak kendini gösterir. Hastalar glukozüri, aminoasidüri ve idrar konsantrasyon yeteneğinde bozulma yönünden izlenmelidirler. Lambda hafif zincirler böbrek hasarı ve amiloid birikimine daha fazla neden olurlar.

### ***d) Anemi ve diğer hematolojik bulgular***

Hastaların %80 inde normositik normokrom anemi mevcuttur. Nötropeni ve trombositopeni tanı anında pek rastlanan bulgu değildir. Myelomlu hastalarda trombosit sayısı normal bile olsa M-proteinle etkileşime bağlı olarak niteliksel trombosit bozuklukları ya da koagülasyon faktörlerinin inhibisyonu (I, II, V, VII ve VIII) sonucu kanama eğilimi ortaya çıkabilir.

### ***e) Nörolojik bulgular***

Hiperkalsemiye bağlı olarak letarji, halsizlik, depresyon, konfüzyon gözlenebilir. Hiperviskozite sonucu baş ağrısı, bitkinlik, görme bozuklukları, retinopati ortaya çıkabilir. Medulla spinalis basısı, radiküler tip ağrıya, gaita ve idrar tutamamaya, paraplejiye neden olabilir. Amiloid birikimi sonucu karpal tünel sendromu, sensorimotor mononöropati ya da polinöropatiler ortaya çıkabilir (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, n.d.).

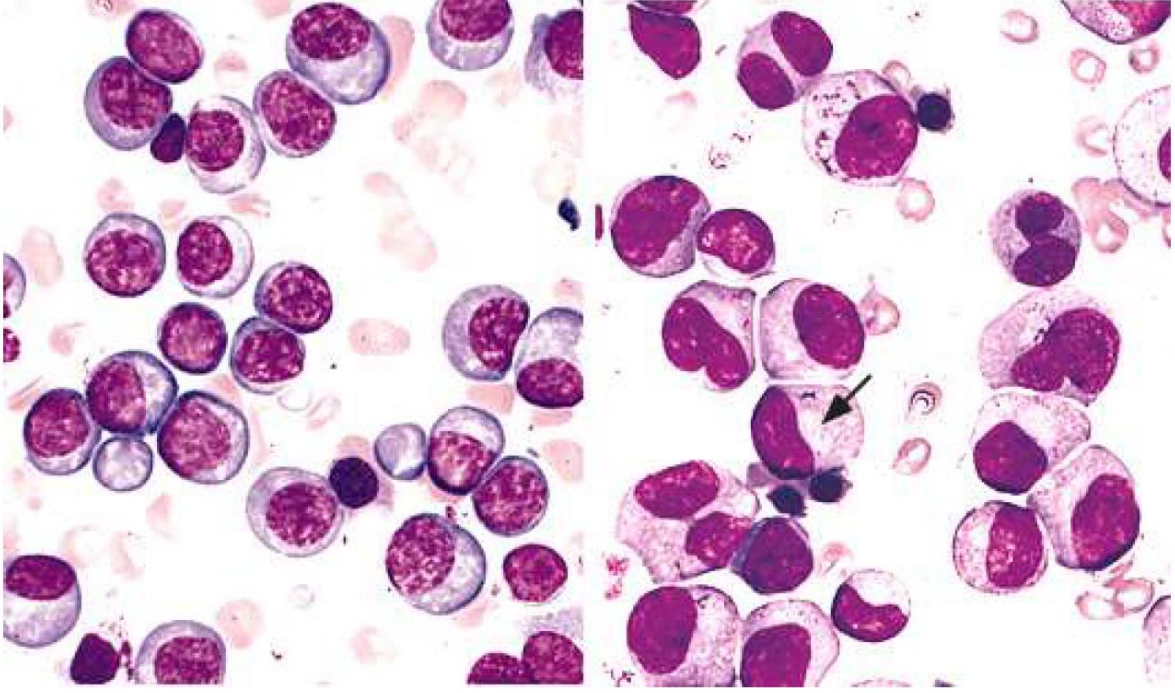
### ***f) Laboratuvar bulguları***

Sedimantasyon genelde yüksektir Anemi hemen hemen tüm hastalarda görülür. Rulo formasyonu sıktır. Ancak rulo formasyonunun olmayışı miyelomu dışlamaz. Hastalığın ilk tanı anında nötrofil ve trombosit sayıları genellikle normaldir. Periferik yaymada plazma hücreleri nadiren görülebilir. Miyelom bulgusu; serum veya idrar protein elektroforezinde (PEP) veya immünfiksasyon elektroforezinde (IFE) paraprotein bulunmasıdır.

Multipl miyelom hastalarında paraprotein %60'ı IgG, %20'si IgA, %15'i yalnız hafif zincir ve kalanı da IgD, IgM veya biklonal gammopatidir. Az bir kısımda ise paraprotein yoktur (nonsekretuar miyelom) ve bu hastalar daha agresif seyredir.

### g) Görüntüleme

Kemik grafileri tanıyı koymada değerlidir. Litik lezyonlar sıklıkla kafatası, omurga, proksimal uzun kemikler ve kaburgalar gibi aksiyel iskelette görülür. Genellikle osteoblastik komponent olmadığından radyonüklid kemik taraması tanıda yararlı değildir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) tanıda düz grafilere göre daha değerlidir ve yaygın olarak kullanılır (Maxine A.Papadakis, 2021).



**Resim 1:** Kemik iliği aspirat ve biyopsisindeki plazma hücreleri (Foucar et al., 2016)

### 2.1.3. Evreleme

Multipl Miyelom için pek çok risk belirleme sistemi geliştirilmiş, bunlardan en geniş kabul gören sistem olan Uluslararası Skorlama Sistemi (ISS) yakın dönemde LDH ve sitogenetik özellikleri de kapsayacak şekilde güncellenmiştir (Revised ISS) (Tablo 3) (*Multipl Miyelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu Türk Hematoloji Derneği*, 2020).

**Tablo 3: Güncel Risk Belirleme Sistemleri**

#### Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)1

- I. Serum B2 Mikroglobulin düzeyi  $<3,5$  mg/L ve Serum Albumin Düzeyi  $\geq 3,5$  g/dL
- II. ISS evre 1 ve evre 3 kriterlerinin sağlanmaması
- III. Serum B2 Mikroglobulin düzeyi  $\geq 5,5$  mg/L

**ISS'ye göre ortanca genel sağkalım**

ISS evre I: 62 ay

ISS evre II: 44 ay

ISS evre III: 29 ay

**Güncellenmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS)2**

ISS evre gruplarına ek olarak

Interfaz FISH ile kromozomal anomaliler

- Yüksek Risk: del 17p varlığı ve/veya t(4;14) varlığı ve/veya t(14;16) varlığı
- Standart Risk: Yüksek risk sitogenetik anomalilerin yokluğu

LDH

- Normal: Laboratuvar üst limitinin altında serum LDH düzeyi
- Yüksek: Laboratuvar üst limitinin üstünde serum LDH düzeyi

**Yeni risk modellemesi (R-ISS)**

R-ISS evresi

- I. ISS evre I ve iFISH ile standart risk kromozomal anomaliler ve normal LDH
- II. R-ISS evre I ve evre III kriterlerinin sağlanmaması
- III. ISS evre III'e ek olarak ya iFISH ile yüksek risk kromozomal anomaliler ya da yüksek LDH varlığı

R-ISS'ye göre ortanca genel sağkalım

- R-ISS evre I: Ortanca sağkalıma erişilememiş
- R-ISS evre II: 83 ay
- R-ISS evre III: 43 ay

**2.1.4. Tedavi**

MGUS hastaları tedavisiz izlenir. Düşük riskli smoldering miyelom hastaları takip edilir. Yüksek riskli smoldering miyelom hastaları ise lenalidomid ve deksametazon ile tedavi edilebilir. Bu tedavinin, tedavisiz izleme göre kıyaslandığında semptomatik miyeloma geçiş süresini ve sağkalımı uzattığı görülmüştür.

Multiple miyelom hastalarında başlangıç tedavisi genellikle üçlü tedaviyi kapsar: Lenalidomid gibi immün modülatör ilaçlar, bortezomib veya karfilzomib gibi proteozom inhibitörleri ile orta ya da yüksek doz deksametazon kombinasyonundan oluşmaktadır. Bortezomib ve karfilzomib kötü prognozlu miyelom hastalarında hızlı yanıt oluşturan etkin tedavi seçenekleridir. Lenalidomid yan etkileri: nötropeni, trombositopeni, cilt döküntüsü, venöz tromboembolizm, periferik nöropati ve doğum defektleridir. Bortezomibin temel yan etkisi periferik ve otonom nöropatidir. Bu yan etki intravenöz yerine subkutan uygulandığında büyük oranda düzelir.

Böbrek fonksiyon testlerinin bozukluğunda alkile edici ajan olan siklofosamid (oral ya da intravenöz) başlangıç tedavisine genellikle eklenir. Oral proteozom inhibitörleri olan ixazomib nüks hastada tercih edilen ajandır. İmmün modülatör ajan olan pomalidomid nüks hastada kurtarma tedavisi olarak etkin bir ajandır.

Diğer kurtarma tedavisi ajanları: anti CD38 monoklonal antikorunu olan daratumumab, anti SLAMF7 monoklonal antikorunu olan elotuzumab ve histon deasetilaz inhibitörü olan panobinostatır.

Başlangıç tedavisinden sonra 80 yaş altı çoğu hasta, yüksek doz melfalan (alkile edici kemoterapik ajan) sonrası otolog hematopoetik kök hücre nakli ile konsolide edilir. Otolog kök hücre nakli hem sağkalımı hem de hastalığın remisyonda kalma süresini uzatır. Lenalidomid ya da talidomid nakil sonrası idame tedavisi olarak verildiğinde sağkalımı uzattığı görülmüştür.

Lokal radyoterapi patolojik fraktürün olduğu bölgede tümörün eradikasyonu için veya kemik ağrısını hafifletmek için kullanılabilir. Hiperkalsemi ve hiperürisemi hızlıca tedavi edilmeli, dehidratasyondan uzak durulmalıdır. Bifosfanatlar (aylık intravenöz 4 mg zolendronik asit, 90 mg pamidronat) kemik hastalığı olanlarda patolojik kırıkları azaltabilir. Aynı zamanda miyelom ilişkili hiperkalsemi tedavisinde de kullanılmaktadır. Uzun süreli bifosfanat kullanımı çene ve diğer kemiklerde osteonekroz riskine yol açtığı için kullanımı 1-2 yılla sınırlandırılmalıdır.

Tanı anında oligürik ya da anürik böbrek hastalığı olan hastalarda hızlıca kemoterapi ve terapötik plazma değişimi (paraprotein fazlalığını azaltmak için) ile tedavi edilmelidir. Böbrek fonksiyonlarında genelde tedavi ile iyileşme görülmektedir (Maxine A.Papadakis, 2021). Ancak tüm bu tedavilere rağmen multipl miyelom hala kür elde edilebilen bir hastalık değildir (Hájek et al., 2011).

### **2.1.5. Prognoz**

Multiple miyelom hastalığının tedavisinde son zamanlarda sürekli gelişmeler olmaktadır ve hastaların ortalama yaşam süresi 7 yıldan fazladır (Lee Goldman, 2023). Uluslararası evreleme sistemine göre evre 1 hastalarda sağkalım 5 yıldan fazladır. Evre 3 hastalarda ise sağkalım 2 yıldan azdır. Evre 2 de değerler ise evre 1 ve 3 arasındadır (Maxine A.Papadakis, 2021).

### **2.1.6. Yanıt değerlendirme**

**Tablo 4: Standart IMWG Yanıt Kriterleri**

<b>Mükemmel tam yanıt (mTY-stringent CR)</b>	Tam yanıt kriterlerine ek olarak; <ul style="list-style-type: none"><li>• Hafif zincir oranının normal aralıklarda ölçülmesi ve</li><li>• Kemik iliğinde immünohistokimyasal olarak klonal plazma hücrelerin yokluğunun gösterilmesi (immünohistokimya için; en az 100 plazma hücresinde <math>\kappa/\lambda</math> oranının, <math>\lambda</math> tutulumu olan hastalar için <math>\leq 4:1</math>, <math>\lambda</math> tutulumu olan hastalar için <math>\geq 1:2</math> olması)</li></ul>
<b>Tam yanıt (TY-CR)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Serumda ve idrarda immüno-fiksasyon elektroforezinin negatif saptanması</li><li>• Kemik iliğinde plazma hücreleri %5'in altında sayılması ve</li><li>• Yumuşak doku plazmositomlarının tamamen kaybolması</li></ul>
<b>Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY-VGPR):</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Serum ve idrar M proteininin elektroforezde gösterilememesi fakat immüno-fiksasyon elektroforezinde saptanabiliyor olması veya</li><li>• Serum M proteininde %90 veya daha fazla azalmaya ek olarak idrar M proteinin <math>&lt;100</math> mg/24 saat olması</li></ul>
<b>Kısmi yanıt (KY-PR):</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Serum veya idrar M proteini ölçülebilir hastalık kriterlerini taşıyor ise Serum M proteininde %50 veya daha fazla azalma ve 24 saatlik idrar M proteinin %90 veya daha fazla azalması veya 200 mg/24 saat altına inmesi veya</li><li>• Eğer Serum veya idrar M proteinleri ölçülebilir hastalık kriterlerini taşıyor ise M proteini kriteri yerine tutulu hafif zincir ile tutulu olmayan hafif zincirin arasındaki farkta %50 ve üzerinde azalmanın gösterilmesi veya</li><li>• Eğer Serum veya idrar M proteinleri ile birlikte hafif zincir ölçümleri de ölçülebilir hastalık kriterlerini taşıyor ise M protein yerine bazal kemik iliği plazma hücresi oranının en az %30 veya üzerinde olması kaydı ile plazma hücre oranında %50 veya daha fazla azalma olması ve</li><li>• Başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmasitomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında (SPD) %50 veya daha fazla azalma da yukarıdaki kriterler ile birlikte gereklidir.</li></ul>
<b>Minimal Yanıt (MR)*</b>	Serum M proteininde $\geq 25$ - $\leq 49$ azalma olması veya 24 saat idrar M proteininde $> 50$ - $< 90$ azalma olması ve Başlangıçta varsa, yumuşak doku plazmasitomlarının en uzun iki dikey akslarının çarpımlarının toplamında (SPD) %50 veya daha fazla azalma da yukarıdaki kriter ile birlikte gereklidir.
<b>Durağan (stabil) hastalık (DH-SD)</b>	Tam remisyon, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayan hastalık
<b>İlerleyici (Progresif) Hastalık (PD- Progresyonsuz sağkalım ve/veya progresyona kadar geçen süre (TTP) ölçümünde sonlanım noktası olarak kullanılır)</b>	Elde edilmiş en derin yanıtla aşağıdakilerden herhangi birinde %25 veya üzerinde artış varlığı; <ul style="list-style-type: none"><li>• Serum M-komponenti (mutlak artış <math>\geq 0,5</math> g/dL) veya • İdrar M-komponenti (mutlak artış <math>\geq 200</math> mg/24 saat) veya</li><li>• Sadece ölçülebilir serum ve idrar M-protein düzeyleri olmayan hastalar için; serbest hafif zincirleri arasındaki fark (mutlak artış <math>\geq 10</math> mg/dL) veya</li><li>• Kemik iliği plazma hücre yüzdesi (mutlak artış <math>\geq 10</math>)</li></ul> Veya <ul style="list-style-type: none"><li>• Yeni kemik lezyonlarının veya yumuşak doku plazmasitomlarının gelişmesi veya mevcut kemik lezyonlarının ve yumuşak doku plazmasitomlarının boyutlarında artış olması (1'den fazla lezyonun SPD nadirinden en az %50 veya daha fazla artış veya daha önce kısa aksı 1 cm'nin üzerindeki bir lezyonun en uzun çapında %50 veya üzerinde artış)</li></ul> Veya Eğer tek ölçülebilir hastalık kriteri ise minimum 200/mikroL olmak kaydıyla dolaşan plazma hücre sayısında %50 veya üzerinde artış
<b>Klinik Nüks (Clinical Relapse- Yalnızca hastaliksız sağkalım (DFS) hesaplanacak ise bir sonlanım noktası olarak kullanılır. PFS veya</b>	Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığını gerektirir; Hastalığın ve organ bozukluğunun arttığını gösteren direkt <ul style="list-style-type: none"><li>• Yeni yumuşak doku plazmasitomları veya kemik lezyonlarının gelişmesi (osteoporotik kırıkların dışında) veya</li></ul>

TTP hesaplanmasında sonlanım olarak kabul edilmez, opsiyonel olarak rapor edilebilir, genellikle klinik pratikte kullanılır)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Var olan plazmasitom veya kemik lezyonlarının boyutunda belirgin artış. Belirgin artış ölçülebilir lezyonun seri olarak ölçülen yarı çapları çarpımında (SPD) en az %50 (ve en az 1 cm) artış olarak tanımlanır veya</li><li>• Hiperkalsemi (&gt;11,5 mg/dL) veya</li><li>• Hemoglobinde <math>\geq 2</math> g/dL azalma (Tedavi veya diğer myelom dışı sebeplere bağlanamayan) veya</li><li>• Serum kreatininde tedaviye başlanan düzeyden 2 mg/dL veya fazla artış (Myeloma atfedilebilen) veya</li><li>• Serum paraproteinine bağlı hiperviskozite</li></ul>
--	---

(*Multipl Miyelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu Türk Hematoloji Derneği, 2020*)

## 2.2. PD-1 ve PD-L1 Yolağı

İmmün sistem hücreleri üzerinde bulunan programlanmış hücre proteini-1 (PD-1) immün kontrol noktası olarak görev yapar. PD-1 (CD 279) apoptozu indükleyen gen araştırmaları sırasında bulunmuştur. Başlıca olarak efektör T lenfositler, reguler T lenfositler, aktive B hücreleri, natürel killer hücreleri ve myeloid dendritik hücreler üzerinde bulunur. Düşük oranda monositler üzerinde de mevcuttur. İstirahatteki T hücrelerinde bulunmaz ancak bu hücrelerin aktivasyonu sonrası ekspresse edilebilir (Ishida et al., 1992).

PD-1'in ligandları programlanmış ölüm ligandı 1 ve 2'dir (PD-L1 ve PD-L2). PD-L1, 1999 ve 2000, PD-L2 ise 2001 yılında keşfedilmiştir (Dong et al., 1999; Freeman et al., 2000). PD-L1 ve PD-L2 aktive CD4+ ve CD8+ T hücrelerinde, monosit, endotel ve myeloid dendritik hücreler ve plasental sinsitotroblastlarda bulunur (Latchman et al., 2001).

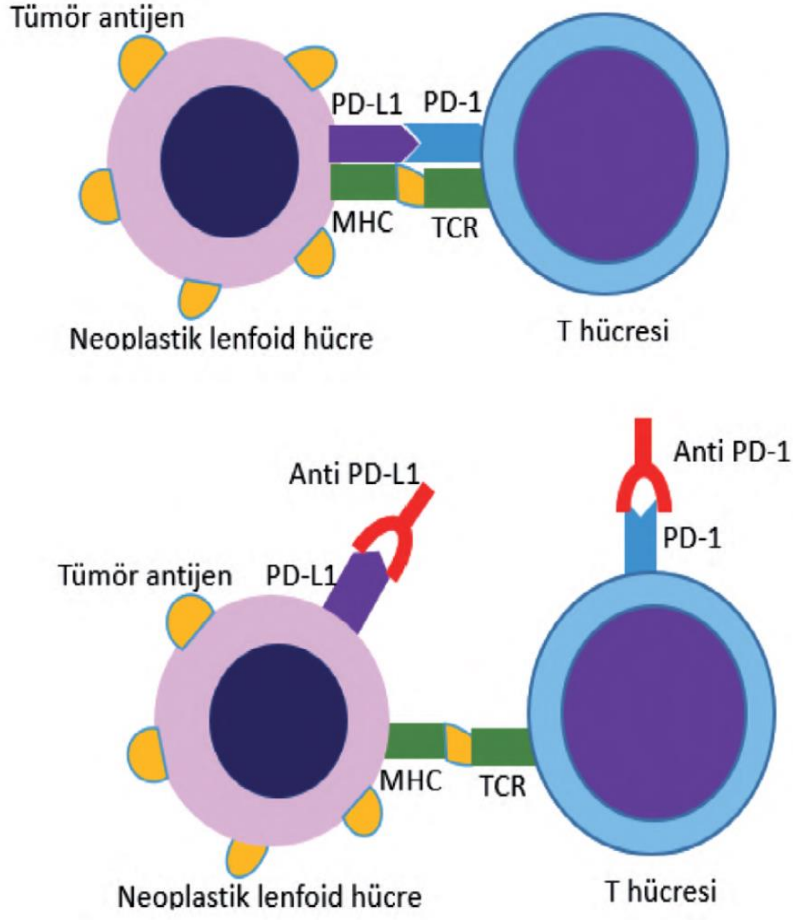
İmmün sistem homeostazı hücre reseptörleri ve onların ligandlarının etkileşimi sonucu oluşan stimulator ve inhibitör uyarılar ile düzenlenir. İmmün sistem homeostazında rol oynayan başlıca kostimulator protein CD 28'dir. İnhibitör proteinler ise T hücre immünglobulin ve müsin domain içeren protein-3 (TIM-3), lenfosit aktivasyon gen-3 (LAG-3), PD-1, sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA)'dır. İnhibitör proteinler tümör hücrelerinin immün sistemin kontrolünden kaçmasında rol oynamaktadır (Ok & Young, 2017; Tsirigotis et al., 2016).

PD-1 immün kontrolü hepatit, HIV gibi enfeksiyonlar, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları ve diyabet patogeneğinde rolü olmasına rağmen; günümüzdeki önemi malignite gelişimindeki rolü sebebiyledir. Malign hücrelerin etrafındaki kan damarları, fibroblastlar, tümör infiltre eden hücreler mikroçevre olarak adlandırılır. PD-1 proteininin PD-1 ve PD-2 ligandları tümör hücresi yanında mikroçevredeki hücreler üzerinde de bulunur. Tümör infiltre eden lenfositler (TIL) üzerinde bulunan PD-1'in, tümör veya

mikroçevredeki diğler hücrelerde bulunan PD-1 ligandları ile etkileşimi sonrası antitümör immünite de lokal bir baskılanma oluşturur (Taube et al., 2014).

Tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışı upregüle edilen PD-L1 reseptörü ile aktive T hücreleri üzerinde ekspresse edilen inhibitör reseptör arasındaki etkileşimi ile olmaktadır. PD-1'in PD-L1'le bağlanması T hücrelerini fonksiyonel olarak baskılar, proliferatif ve sitotoksik etkilerini ortadan kaldırır. T hücrelerinin aktivitelerini yeniden kazanması için PD-1 ile PD-L1 arasındaki etkileşimin ortadan kaldırılması gereklidir. Bu amaç ile PD-1 ve PD-L1'e karşı monoklonal antikorlar geliştirilmiştir.

PD-1 ve PD-L1 etkileşiminin monoklonal antikorlar ile ortadan kaldırılması ile T hücrelerinin sitotoksik aktivitelerini ve sitokin salgılama özelliklerini yeniden kazandırır. Son yıllarda immün kontrol noktalarının kanserdeki önemi giderek artmış ve bu alanda araştırmacıları James Allison ve Tasuku Honjuya fizyoloji ve tıp alanında Nobel ödülü kazandırmıştır. Günümüzde PD-1'e karşı geliştirilen monoklonal antikorlar nivolumab, pembroluzumab ve cemiplimab iken PD-L1'e karşı avelumab, durvalumab ve atezolizumab monoklonal antikorları geliştirilmiştir (Ansell et al., 2015).



**Şekil 1:** Tümör hücrelerine PD-1 ve PD-L1'in monoklonal antikorlarla bloke edilmesinin şematizasyonu

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Kliniğinde 2015–2024 yılları arasında de takip edilmekte olan kemoterapi almış ve kemoterapi sonrası yanıt değerlendirilmesi yapılmış 50 MM olgusu dahil edildi. Çalışmaya 18-80 yaş arası hastalar alındı. MM tanı anındaki hastalık evresi ISS ve R-ISS ile hesaplandı. Hasta dosyalarından tanı anındaki evreleri tespit edildi.

Hastaların demografik verilerine Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalındaki hasta kayıtları incelenerek hastane bilgi sistemi kullanılarak ulaşıldı. Ulaşılan veriler ışığında hastaların cinsiyeti, tanı anındaki yaşları, tedavi rejimleri ve sağkalım süreleri not edildi.

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no:4422, Tarih: 07.07.2023). Çalışmamız için gerekli maddi kaynak Necmettin Erbakan Üniversitesi 23TU18017 numaralı proje ile Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) biriminden alınmıştır.

İmmünohistokimyasal boyama için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan 18-80 yaş arası MM tanısı alan, tanı anına ve tedavi sonrasına ait parafin bloklar kullanıldı. Bu olgulara ait Hematoksilen-Eozin kesitler mikroskopik inceleme ile yeniden gözden geçirildi. Parafin blokların ve kesitlerin immün histokimyasal inceleme için yeterli doku içerip içermedikleri değerlendirildi. Seçilen parafin bloklardan immün histokimyasal inceleme için Leica RM® 2245 (Leica MICROSYSTEMS, GERMANY) marka rotarymikrotom cihazı ile 3 mikron kalınlığında kesitler alındı. Primer antikor olarak PD-1 (DAKO 22C3) ve PD-L1 (DAKO 22C3) kullanıldı.

Bu antikorlar DAKO OMNİS immünohistokimya otomatik boyama sistemi ve DAKO DAB Detection Kit kullanılarak uygun pozitif kontroller eşliğinde boyama yapıldı. Boyamalar, Olympus BX53 (Olympus, Tokyo, Japan) marka ışık mikroskopunda, değişik büyütme oranlarında (40X, 100X, 200X ,400X) değerlendirildi.

PD-1: İmmünohistokimyasal boyama işlemi Dako Omnis cihazı ile otomatik olarak yapıldı. Dako Marka, DAB Detection Kit kullanıldı. Parafin bloklardan 3 mikron kalınlığındaki kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Her lama en az 2 farklı doku alındı. 70 °C'lik etüvde (Mega- Term E220P) 1 saat bekletildi. Lamlar Dako Omnis marka İHK cihazına koyuldu. Etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) ile pH:7,4 de antijen geri kazanımı yapıldı. Antikor enkübasyonu 1/500 oranında dilüsyon ile PD-1 antikorunu 20 dakika boyunca uygulandı. Arka plan boyama için Harris Hematoksilen 5 dakika uygulandı. Lamlar kurutulup ksilol bazlı kapaticıyla kapatıldı. Çalışmada kullanılan antikorların özellikleri aşağıda belirtilmiştir.

KONAK :TAVŞAN

CLON: POLYCLONAL

GEN ADI: Anti-PDCD1LG2

KONTROL DOKUSU: TONSİL DOKUSU

BOYANMA YERİ: GERMİNAL MERKEZ İLİŞKİLİ FOLİKÜLER T LENFOSİTLER

PDL-1: İmmünohistokimyasal boyama işlemi Dako Omnis cihazı ile otomatik olarak yapıldı. Dako Marka, DAB Detection Kit kullanıldı. Parafin bloklardan 3 mikron kalınlığındaki kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Her lama en az 2 farklı doku alındı. 70 °C'lik etüvde (Mega- Term E220P) 1 saat bekletildi. Lamlar Dako Omnis marka İHK cihazına koyuldu. Citrat ile 97°C ;de antijen geri kazanımı yapıldı. Antikor enkübasyonu 1/500 oranında dilüsyon ile PD-L1 antikorunu 30 dakika boyunca uygulandı. Arka plan boyama için Harris Hematoksilen 5 dakika uygulandı. Lamlar kurutulup ksilol bazlı kapaticıyla kapatıldı. Çalışmada kullanılan antikorların özellikleri aşağıda belirtilmiştir.

KONAK: MOUSE

CLON: 22C3

GEN ADI: KLON 22C3

KONTROL DOKUSU: TONSİL DOKUSU

BOYANMA YERİ: FOLİKÜLER MAKROFAJLAR VE KRİPT EPİTELYAL HÜCRESİ

PD-1, PD-L1 için; Boyanma yüzdesi %1 ve üzerinde olanlar pozitif, altında olanlar negatif kabul edildi.

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma (minimum-maximum), %95 güven aralığı (CI) kullanılarak gösterildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ( $\chi^2$ ) testi ve Fisher'ın kesin ki-kare testi kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Bağımsız iki grupta normal dağılmayan verilerin dağılımında Mann Whitney U analizi kullanıldı. Değişkenlerin ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süresi üzerine olan etkisini belirlemek için Kaplan-Meier analizi yapıldı.

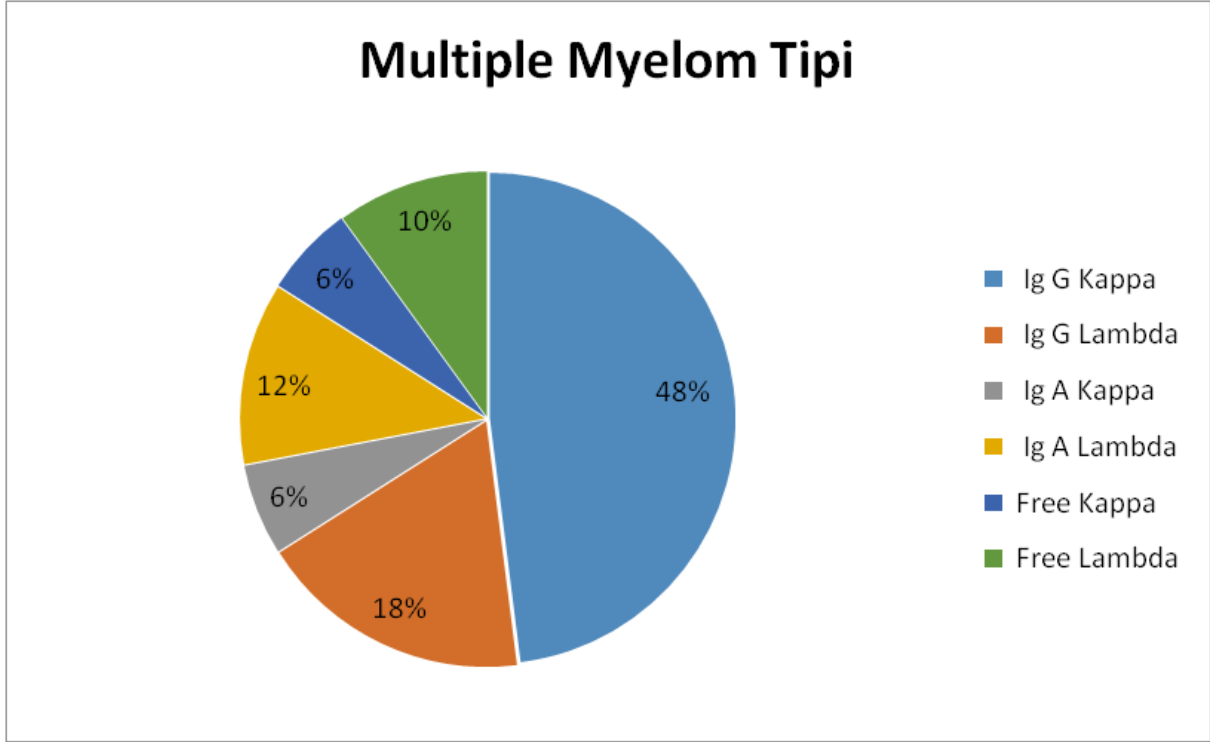
Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde yapılan bu çalışmaya Multiple Myelom tanısı alan ve tedavi olmuş 50 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri ve multiple myelom tiplerinin dağılımı Tablo 5'te verilmiştir. Olguların tanı anında yaş ortalaması  $64,94 \pm 10,02$  yıl olarak belirlenmiştir. Bu hastaların %54'ünün (n=27) erkek olduğu, %46'sının (n=23) ise kadın olduğu belirlenmiştir. Ig G kappa multiple myelom %48'inin (n=24), Ig G lambda multiple myelom, %18'inin (n=9), Ig A lambda multiple myelom ise %12'sinin (n=6) tipi multiple myelom olduğu kaydedilmiştir (Şekil 2).

**Tablo 5:** Hastaların Demografik, Multiple Myelom ve Ek Hastalık Özellikleri

	<b>Mean <math>\pm</math> SD (min-max)</b>
<b>Tanı Yaşı (yıl)</b>	64,94 $\pm$ 10,02 (44-88)
	<b>n (%)</b>
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	23 (46,0)
Erkek	27 (54,0)
<b>Multiple Myelom Tipi</b>	
Ig G Kappa	24 (48,0)
Ig G Lambda	9 (18,0)
Ig A Kappa	3 (6,0)
Ig A Lambda	6 (12,0)
Free Kappa	3 (6,0)
Free Lambda	5 (10,0)
<b>Toplam</b>	50 (100,0)



**Şekil 2:** Multiple Myelom Tiplerinin Dağılımının Grafiksel Gösterimi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 6’da sunulmuştur. Hematolojik parametrelerden WBC dağılımı  $6,71 \pm 2,07 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ , hemoglobin ortalama değeri  $9,87 \pm 2,01 \text{ g/dl}$ , platelet ortalaması  $247,48 \pm 92,00 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ , kreatinin ortalaması  $1,45 \pm 1,01 \text{ mg/dl}$  olarak belirlenmiştir.

**Tablo 6:** Hastalarda Hematolojik ve Biyokimyasal Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

	Mean $\pm$ SD (min-max)
<b>WBC (<math>10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	$6,71 \pm 2,07$ (3,02-11,76)
<b>Nötrofil (<math>10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	$3,95 \pm 1,41$ (1,38-8,29)
<b>Lenfosit (<math>10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	$2,03 \pm 1,04$ (0,20-5,31)
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	$9,87 \pm 2,01$ (6,40-16,00)
<b>Trombosit sayısı (<math>10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	$247,48 \pm 92,00$ (98,00-567,00)
<b>Sedimentasyon (mm/saat)</b>	$70,60 \pm 39,95$ (8,00-140,00)
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	$1,45 \pm 1,01$ (0,62-6,85)
<b>Kalsiyum (mmol/L)</b>	$9,53 \pm 1,26$ (7,87-14,50)
<b>Sodyum (mmol/L)</b>	$137,02 \pm 3,83$ (129,00-144,00)

<b>Potasyum (mmol/L)</b>	4,46 ± 0,41 (3,58-5,50)
<b>AST (U/L)</b>	18,41 ± 7,35 (5,80-44,00)
<b>ALT (U/L)</b>	15,77 ± 9,85 (4,90-65,00)
<b>Total Protein (mg/dl)</b>	90,91 ± 23,68 (49,10-149,00)
<b>Albumin (mg/dl)</b>	35,04 ± 6,89 (20,70-46,00)
<b>CRP (mg/L)</b>	15,67 ± 26,54 (0,10-139,00)

WBC: Wight Blood Cell, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, CRP: C-Reaktif Protein

Olguların tanıda multiple myelom ilişkili klinik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 7’de sunulmuştur. Hastaların tanı anında %56’sında (n=28) böbrek yetmezliği, %84’ünde (n=42) anemi, %16’sında (n=8) hiperkalsemi, %86’sında (n=43) kemiklerde litik lezyon olduğu belirlenmiştir. Beta2 mikroglobulin düzeyi 10,46 ± 10,42 (1,69-47,47) mg/L, kemik iliği plazma hücre oranı 51,48 ± 23,68 (5-90) olarak belirlenmiştir.

**Tablo 7: Hastalarda Tanıda Multiple Myelom İlişkili Verilerin Dağılımı**

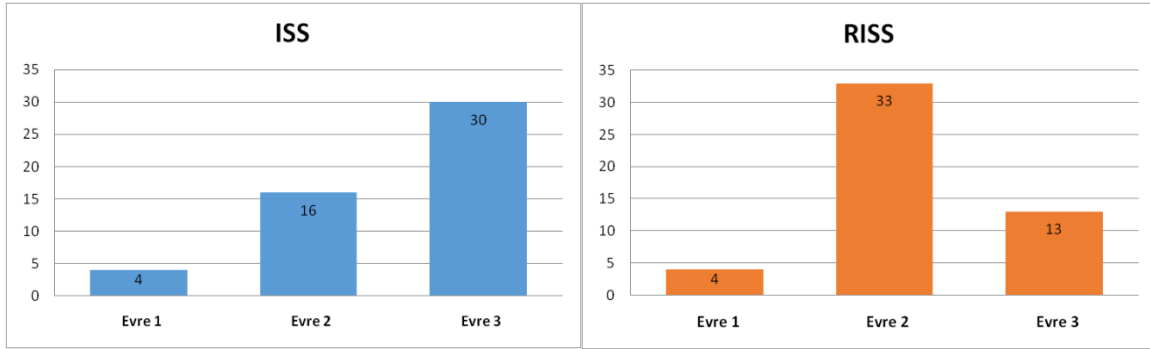
<b>Tanıda</b>	<b>n (%)</b>
<b>Böbrek Yetmezliği</b>	28 (56,0)
<b>Anemi</b>	42 (84,0)
<b>Hiperkalsemi</b>	8 (16,0)
<b>Litik Lezyon</b>	43 (86,0)

	<b>Mean ± SD (min-max)</b>
<b>Beta 2 mikroglobulin (mg/L)</b>	10,46 ± 10,42 (1,69-47,47)
<b>IgG (mg/L)</b>	37,78 ± 32,92 (2,28-124,00)
<b>IgA (mg/L)</b>	5,49 ± 13,05 (0,20-72,00)
<b>IgM (mg/L)</b>	0,21 ± 0,22 (0,10-1,25)
<b>Kappa (mg/L)</b>	417,06 ± 789,86 (2,11-3190,00)
<b>Lambda (mg/L)</b>	612,58 ± 1760,58 (3,90-8950,00)
<b>Plazma Hücre Oranı (%)</b>	51,48 ± 23,68 (5-90)
<b>CD38 (%)</b>	45,88 ± 29,91 (3-80)
<b>CD138 (%)</b>	52,85±23,39 (15-90)

Araştırma kapsamındaki multiple myelom hastalarında tedavi ve prognoz ile ilgili veriler Tablo 8’de listelenmiştir. ISS evrelemesi değerlendirildiğinde hastaların %60’ının (n=30) ISS Evre 3, RISS evrelemesi ile değerlendirildiğinde %66’sının (n=33) evre 2 olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3). Hastaların %70’ine (n=35) VCD, %10’nuna (n=5) Cy-Dex kemoterapi rejimi verildiği belirlenmiştir. Tedavi sonrası değerlendirmede hastaların %36’sında (n=18) tam yanıt, %30’unda (n=15) kısmi yanıt olduğu 1 hastada progresif hastalık olduğu izlenmiştir. Hastaların %38’inin (n=19) takipte exitus olduğu kaydedilmiştir. Tüm hastalarda

progresyonsuz sağkalım süresinin  $28,60 \pm 19,74$  (3-90) ay, ortalama sağkalım süresinin  $38,62 \pm 25,08$  (3-99) ay olduğu bulunmuştur.



**Şekil 3:** Myelom Hastalarının ISS ve RISS Evrelemelerinin Dağılımı

**Tablo 8:** Tedavi ve Prognoza Ait Verilerinin Dağılımı

	n (%)
<b>ISS</b>	
Evre 1	4 (8,0)
Evre 2	16 (32,0)
Evre 3	30 (60,0)
<b>RISS</b>	
Evre 1	4 (8,0)
Evre 2	33 (66,0)
Evre 3	13 (26,0)
<b>Tedavi Rejimi</b>	
VCD	35 (70,0)
Cy-Dex	5 (10,0)
VTD	4 (8,0)
VRD	3 (6,0)
Vel-Dex	2 (4,0)
TCD	1 (2,0)
<b>Tedavi yanıtı</b>	
Tam yanıt	18 (36,0)
Kısmi yanıt	15 (30,0)
Minimal yanıt	6 (12,0)
Çok iyi kısmi yanıt	4 (8,0)
Mükemmel tam yanıt	3 (6,0)
Durağan (stabil) hastalık	3 (6,0)
İlerleyici (progresif) hastalık	1 (2,0)
<b>Son Durum</b>	
Exitus	19 (38,0)
Sağ	31 (62,0)

	<b>Mean ± SS (min-max)</b>
<b>Progresyonsuz Sağkalım (PFS) (ay)</b>	28,60 ± 19,74 (3-90)
<b>Ortalama Sağkalım (OS) (Ay)</b>	38,62 ± 25,08 (3-99)

ISS: International Staging System, RISS: Revised International Staging System

Tanıda ve tedavi sonrasındaki kemik iliği patoloji preparatlarında değerlendirilen PD-1 ve PD-L1 sonuçlarının dağılımı Tablo 9 da verilmiştir. Tanıda hastaların %48'inde (n=24) PD-1, %40'ında (n=20) PD-L1 pozitif belirlenmiştir. Tanıdan sonra bakılan patoloji preparatlarında hastaların %44'ünde (n=22) PD-1, %44'ünde (n=22) PD-L1 pozitif belirlenmiştir.

**Tablo 9: Tanıda ve Sonrasında PD-1 ve PD-L1 Dağılımı**

	<b>n (%)</b>
<b>PD-1 (tanıda)</b>	
Negatif (<%1)	26 (52,0)
Pozitif (≥%1)	24 (48,0)
<b>PD-L1 (tanıda)</b>	
Negatif (<%1)	30 (60,0)
Pozitif (≥%1)	20 (40,0)
<b>PD-1 (tedavi sonrası)</b>	
Negatif (<%1)	28 (56,0)
Pozitif (≥%1)	22 (44,0)
<b>PD-L1 (tedavi sonrası)</b>	
Negatif (<%1)	28 (56,0)
Pozitif (≥%1)	22 (44,0)

Tanıda ve tedavi sonrasında PD-1 ve PD-L1 sonuçlarına göre yaş, cinsiyet ve multiple myelom tiplerinin dağılımı Tablo 10'da verilmiştir. Yaş ve cinsiyet dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmemiştir.

**Tablo 10: Tanıda ve Tedavi Sonrasında PD-1 ve PD-L1 Sonuçlarına Göre Yaş, Cinsiyet, Multiple Myelom Tiplerinin Dağılımı**

	Tanı						Tedavi sonrası					
	PD-1			PD-L1			PD-1			PD-L1		
	Negatif	Pozitif	p	Negatif	Pozitif	p	Negatif	Pozitif	p	Negatif	Pozitif	p
<b>Yaş (yıl)</b>	65,19±10,97	64,67±9,10	0,855*	65,87±10,90	63,55±8,60	0,429*	65,64±11,13	64,05±8,56	0,556*	66,64±10,73	62,77±8,79	0,178*
<b>Cinsiyet</b>												
Kadın	13 (56,5)	10 (43,5)	0,555**	14 (60,9)	9 (39,1)	0,908**	14 (60,9)	9 (39,1)	0,522**	14 (60,9)	9 (39,1)	0,522**
Erkek	13 (48,1)	14 (51,9)		16 (59,3)	11 (40,7)		14 (51,9)	13 (48,1)		14 (51,9)	13 (48,1)	
<b>Multiple Myelom Tipi</b>												
IgG Kappa	14 (58,3)	10 (41,7)		13 (54,2)	11 (45,8)		12 (50,0)	12 (50,0)		14 (58,3)	10 (41,7)	
IgG Lambda	4 (44,4)	5 (55,6)		5 (55,6)	4 (44,4)		6 (66,7)	3 (33,3)		7 (77,8)	2 (22,2)	
IgA Kappa	0	3 (100,0)	-	2 (66,7)	1 (33,3)	-	1 (33,3)	2 (66,7)	-	2 (66,7)	1 (33,3)	-
IgA Lambda	3 (50,0)	3 (50,0)		4 (66,7)	2 (33,3)		5 (83,3)	1 (16,7)		3 (50,0)	3 (50,0)	
Free Kappa	3 (100,0)	0		2 (66,7)	1 (33,3)		0	3 (100,0)		0	3 (100,0)	
Free Lambda	2 (40,0)	3 (60,0)		4 (80,0)	1 (20,0)		4 (80,0)	1 (20,0)		2 (40,0)	3 (60,0)	

\*: Student's T Testi

\*\*: Ki-kare Testi

Tanı ve tedavi sonrasında PD-1 ve PD-L1 sonuçlarına göre multiple myelom ilişkili parametrelerin dağılımı Tablo 11'de sunulmuştur. PD-1 ve PD-L1 sonucunda göre tanı anında hastada böbrek yetmezliği, anemi, hiperkalsemi ve litik lezyon oranlarının dağılımı istatistiki olarak benzer tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ). Multiple myelom ilişkili parametrelerden immünglobulinler, plazma hücre oranı CD 38 ve CD 138 oranı dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Tanı anında PD-1 pozitif olan hastalarda Beta2 mikroglobulin düzeyi negatif hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir ( $p=0,018$ ). Tedavi sonrası PD-1 düzeyi pozitif olan hastalarda kappa düzeyi negatif hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek, lambda düzeyi düşük olarak belirlenmiştir ( $p$  değerleri;  $p=0,040$ ;  $p=0,006$ ).

**Tablo 11: Tanıda ve Tedavi Sonrasındaki PD-1 ve PD-L1 Sonuçlarına Göre Multiple Myelom İlişkili Parametrelerin Dağılımı**

	Tanı						Tedavi sonrası					
	PD-1			PD-L1			PD-1			PD-L1		
	Negatif	Pozitif	p	Negatif	Pozitif	p	Negatif	Pozitif	p	Negatif	Pozitif	p
<b>Böbrek Yetmezliği</b>	14 (50,0)	14 (50,0)	0,749*	16 (57,1)	12 (42,9)	0,642*	18 (64,3)	10 (35,7)	0,183*	16 (57,1)	12 (42,9)	0,854*
<b>Anemi</b>	21 (50,0)	21 (50,0)	0,517**	25 (59,5)	17 (40,5)	1,000***	23 (54,8)	19 (45,2)	1,000***	24 (57,1)	18 (42,9)	0,718***
<b>Hiperkalsemi</b>	5 (62,5)	3 (37,5)	0,704***	3 (37,5)	5 (62,5)	0,240***	3 (37,5)	5 (62,5)	0,277***	3 (37,5)	5 (62,5)	0,277***
<b>Litik Lezyon</b>	21 (48,8)	22 (51,2)	0,420***	25 (58,1)	18 (41,9)	0,687***	25 (58,1)	18 (41,9)	0,684***	25 (58,1)	18 (41,9)	0,684***
<b>Beta2 mikroglobulin</b>	9,15±11,11 (1,69-46,90)	11,87±9,64 (2,96-47,47)	<b>0,018</b> ****	10,61±11,66 (1,97-47,47)	10,23±8,50 (1,69-40,35)	0,546****	11,70±11,63 (1,69-47,47)	8,88±8,63 (1,97-40,35)	0,369 ****	10,90±11,19 (1,69-47,47)	9,90±9,56 (1,97-40,35)	0,604 ****
<b>IgG (mg/L)</b>	35,06±28,95 (3,70-120,00)	8,71±17,23 (0,20-72,00)	0,938 ****	35,54±35,73 (2,80-124,00)	41,15±28,77 (2,28-106,00)	0,285****	39,92±37,34 (2,80-124,00)	35,06±26,88 (2,28-93,60)	0,922 ****	46,19±37,00 (2,80-124,00)	27,08±23,56 (2,28-78,70)	0,079 ****
<b>IgA (mg/L)</b>	2,51±6,43 (0,20-28,90)	8,71±17,23 (0,20-72,00)	0,472 ****	4,32±8,34 (0,20-28,90)	7,24±18,09 (0,20-72,00)	0,825****	5,37±10,42 (0,20-35,70)	5,63±16,05 (0,20-72,00)	0,662 ****	5,35±10,80 (0,20-35,70)	5,65±15,72 (0,20-72,00)	0,953 ****
<b>IgM (mg/L)</b>	0,24±0,26 (0,10-1,25)	0,17±0,15 (0,20-72,00)	0,256 ****	0,18±0,21 (0,10-1,25)	0,26±0,22 (0,10-0,80)	0,188****	0,17±0,12 (0,10-0,60)	0,27±0,29 (0,10-1,25)	0,235 ****	0,17±0,12 (0,10-0,60)	0,26±0,29 (0,10-1,25)	0,420 ****
<b>Kappa (mg/L)</b>	429,82±696,30 (2,11-2650,00)	403,24±895,42 (2,35-3190,00)	0,273 ****	399,04±683,09 (2,11-2650,00)	444,09±946,31 (2,35-3190,00)	0,984****	358,97±754,40 (2,11-2990,00)	491,00±844,86 (8,10-3190,00)	<b>0,040</b> ****	492,76±1734,05 (3,92-8950,00)	320,72±603,89 (2,11-2650,00)	0,667 ****
<b>Lambda (mg/L)</b>	152,59±266,35 (3,90-975,00)	1110,91±2455,24 (3,92-8950,00)	0,534 ****	830,18±2212,57 (3,90-8950,00)	286,19±578,74 (3,90-8950,00)	0,804****	985,66±2286,90 (3,92-8950,00)	137,75±294,21 (3,90-1210,00)	<b>0,006</b> ****	633,63±1734,05 (3,92-8950,00)	585,79±1834,44 (3,90-8650,00)	0,525 ****
<b>Plazma Hücre Oranı (%)</b>	47,65±23,38 (5,00-85,00)	55,63±23,78 (15,00-90,00)	0,264 ****	51,97±24,20 (5,00-90,00)	50,75±23,46 (15,00-85,00)	0,976****	51,96±24,24 (15,00-90,00)	50,86±23,49 (5,00-85,00)	0,906 ****	51,07±25,14 (15,00-90,00)	52,00±22,25 (5,00-85,00)	0,828 ****
<b>CD38 (%)</b>	38,83±33,04 (3,00-80,00)	60,00±20,00 (40,00-80,00)	0,381 ****	45,75±40,15 (3,00-80,00)	46,00±24,08 (20,00-80,00)	0,905****	60,00±28,28 (20,00-80,00)	34,60±28,82 (3,00-80,00)	0,286 ****	60,0±28,28 (20,00-80,00)	34,60±28,82 (3,00-80,00)	0,286 ****
<b>CD138 (%)</b>	50,23±23,20 (20,00-85,00)	56,78±23,98 (15,00-90,00)	0,474 ****	54,00±23,76 (20,00-90,00)	51,33±23,63 (15,00-85,00)	0,831****	50,00±26,19 (15,00-90,00)	56,25±19,87 (20,00-85,00)	0,481 ****	50,00±26,51 (15,00-90,00)	55,88±19,94 (20,00-85,00)	0,483 ****

\*: Student's T Testi, \*\*: Ki-kare Testi \*\*\*: Fisher'ın Kesin Kikare Testi, \*\*\*\*: Mann Whitney U Testi

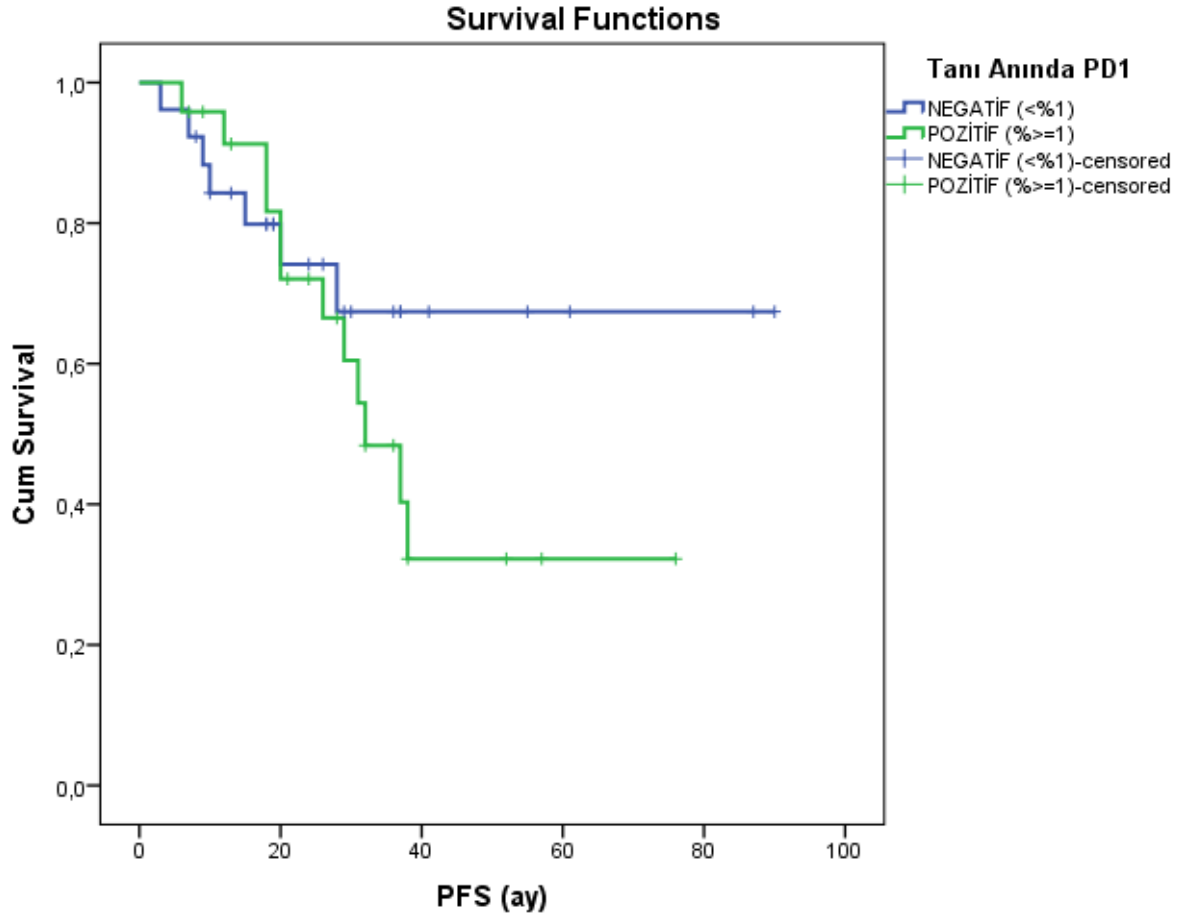
Tanıda ve tedavi sonrasında PD-1 ve PD-L1 sonuçlarına göre multiple miyelom tedavi ve prognoz dağılımı Tablo 12’de verilmiştir. ISS evre 3 olan hastaların %63,3’ünde tanıda PD-1 pozitif, %43,3’ünde tanıda PD-L1 pozitif, %43,3’ünde tedavi sonrası PD-1 pozitif, %40’ında tedavi sonrası PD-L1 pozitif olarak belirlenmiştir. RISS evre 3 olan hastaların ise %76,9’unda tanıda PD-1 pozitif, %61,5’inde tanıda PD-L1 pozitif, %38,5’inde tedavi sonrası PD-1 pozitif, %30,8’inde tedavi sonrası PD-L1 pozitif olarak kaydedilmiştir. Exitus olan olguların %63,2’sinde tanıda PD-1 pozitif, %42,1’inde tanıda PD-L1 pozitif, %47,4’ünde tedavi sonrası PD-1 pozitif, %36,8’inde tedavi sonrası PD-L1 pozitif olarak değerlendirilmiştir. Progresyonsuz ve ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 12: Tamda ve Tedavi Sonrasında PD-1 ve PD-L1 Sonuçlarına Göre Multiple Myelom İlişkili Parametrelerin Dağılımı**

	Tanı						Tedavi sonrası					
	PD-1			PD-L1			PD-1			PD-L1		
	Negatif	Pozitif	p	Negatif	Pozitif	p	Negatif	Pozitif	p	Negatif	Pozitif	p
<b>ISS</b>												
Evre 1	3 (75,0)	1 (25,0)	-	2 (50,0)	2 (50,0)	-	2 (50,0)	2 (50,0)	-	2 (50,0)	2 (50,0)	-
Evre 2	12 (75,0)	4 (25,0)	-	11 (68,8)	5 (31,2)	-	9 (56,2)	7 (43,8)	-	8 (50,0)	8 (50,0)	-
Evre 3	11 (36,7)	19 (63,3)	-	17 (56,7)	13 (43,3)	-	17 (56,7)	13 (43,3)	-	18 (60,0)	12 (40,0)	-
<b>RISS</b>												
Evre 1	3 (75,0)	1 (25,0)	-	2 (50,0)	2 (50,0)	-	2 (50,0)	2 (50,0)	-	2 (50,0)	2 (50,0)	-
Evre 2	20 (60,6)	13 (39,4)	-	23 (69,7)	10 (30,3)	-	18 (54,5)	15 (45,5)	-	17 (51,5)	16 (48,5)	-
Evre 3	3 (23,1)	10 (76,9)	-	5 (38,5)	8 (61,5)	-	8 (61,5)	5 (38,5)	-	9 (69,2)	4 (30,8)	-
<b>Tedavi Rejimi</b>												
VCD	18 (51,4)	17 (48,6)	-	21 (60,0)	14 (40,0)	-	19 (54,3)	16 (45,7)	-	18 (51,4)	17 (48,6)	-
Cy-Dex	3 (60,0)	2 (40,0)	-	2 (40,0)	3 (60,0)	-	3 (60,0)	2 (40,0)	-	3 (60,0)	2 (40,0)	-
VTD	3 (75,0)	1 (25,0)	-	4 (100,0)	0	-	2 (50,0)	2 (50,0)	-	2 (50,0)	2 (50,0)	-
VRD	1 (33,3)	2 (66,7)	-	1 (33,3)	2 (66,7)	-	1 (33,3)	2 (66,7)	-	2 (66,7)	1 (33,3)	-
Vel-Dex	1 (50,0)	1 (50,0)	-	2 (100,0)	0	-	2 (100,0)	0	-	2 (100,0)	0	-
TCD	0	1 (100,0)	-	0	1 (100,0)	-	1 (100,0)	0	-	1 (100,0)	0	-
<b>Tedavi yanıtı</b>												
Mükemmel tam yanıt	2 (66,7)	1 (33,3)	-	1 (33,3)	2 (66,7)	-	0	3 (100,0)	-	0	3 (100,0)	-
Tam yanıt	8 (44,4)	10 (55,6)	-	14 (77,8)	4 (22,2)	-	11 (61,1)	7 (38,9)	-	11 (61,1)	7 (38,9)	-
Çok iyi kısmi yanıt	3 (75,0)	1 (25,0)	-	2 (50,0)	2 (50,0)	-	2 (50,0)	2 (50,0)	-	3 (75,0)	1 (25,0)	-
Kısmi yanıt	9 (60,0)	6 (40,0)	-	10 (66,7)	5 (33,3)	-	11 (73,3)	4 (26,7)	-	10 (66,7)	5 (33,3)	-
Minimal yanıt	2 (33,3)	4 (66,7)	-	2 (33,3)	4 (66,7)	-	3 (50,0)	3 (50,0)	-	2 (33,3)	4 (66,7)	-
Durağan hastalık	1 (33,3)	2 (66,7)	-	1 (33,3)	2 (66,7)	-	1 (33,3)	2 (66,7)	-	2 (66,7)	1 (33,3)	-
İlerleyici hastalık	1 (100,0)	0	-	0	1 (100,0)	-	0	1 (100,0)	-	0	1 (100,0)	-
<b>Son Durum</b>												
Exitus	7 (36,8)	12 (63,2)	<b>0,093</b>	11 (57,9)	8 (42,1)	<b>0,812*</b>	10 (52,6)	9 (47,4)	<b>0,707*</b>	12 (63,2)	7 (36,8)	<b>0,425*</b>
Sağ	19 (61,3)	12 (38,7)	*	19 (61,3)	12 (38,7)		18 (58,1)	13 (41,9)		16 (51,6)	15 (48,4)	
<b>Progresyonsuz Sağlıkım PFS (ay)</b>	28,85±22,66 (3,00-90,00)	28,33±16,51 (6,00-76,00)	0,613 **	27,43±14,28 (6,00-61,0)	30,35±26,25 (3,00-90,00)	0,546 **	27,18±14,56 (3,00-61,00)	30,41±25,12 (7,00-90,00)	0,725 **	27,18±14,10 (3,00-61,00)	30,41±25,46 (6,00-90,00)	0,667**
<b>Ortalama Sağlıkım (OS) (Ay)</b>	38,69±28,74 (3,00-99,00)	38,54±21,04 (6,00-82,00)	0,634 **	40,27±23,15 (6,00-93,00)	36,15±28,18 (3,00-99,00)	0,389 **	40,43±23,50 (3,00-93,00)	36,32±27,35 (8,00-99,00)	0,384 **	41,36±22,66 (3,00-93,00)	35,14±28,02 (6,00-99,00)	0,177**

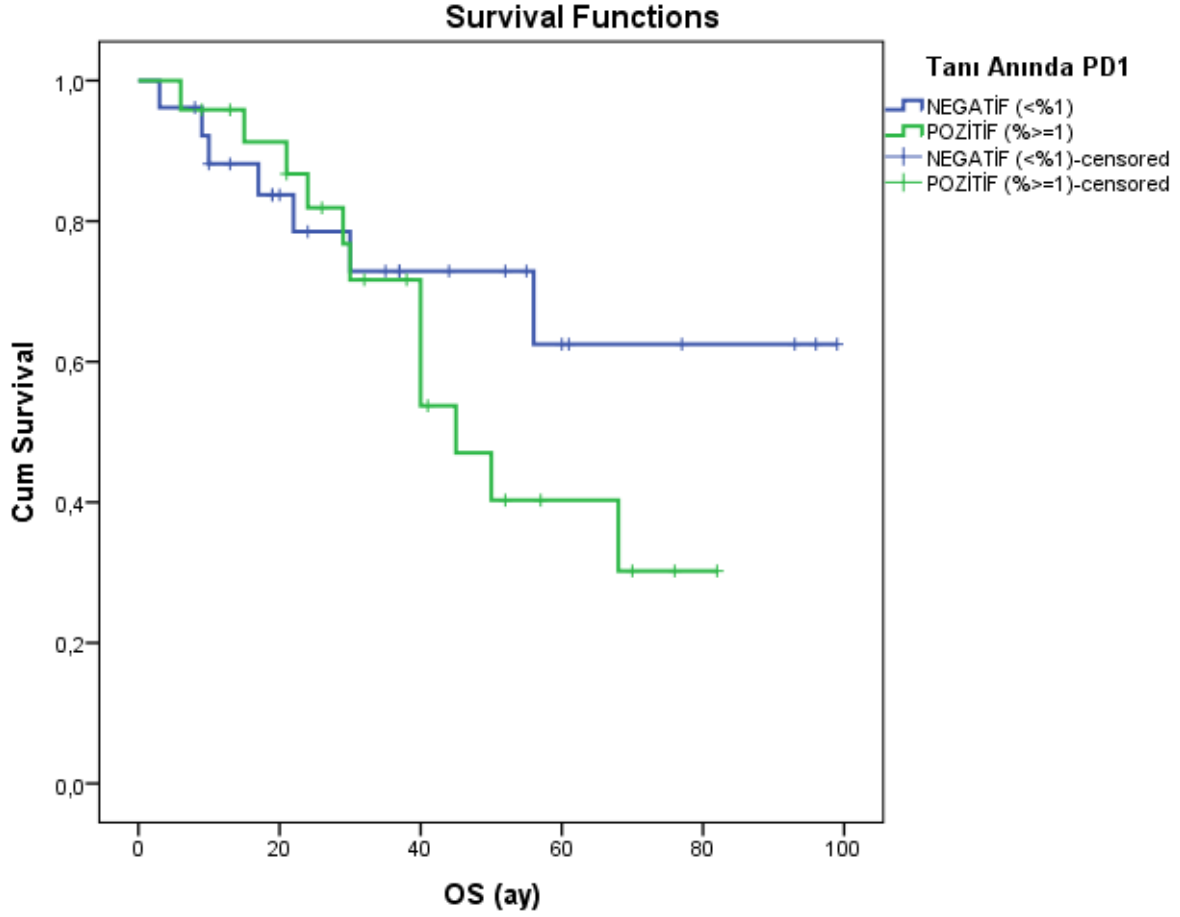
\*: Ki-kare Testi \*\*: Mann Whitney U Testi

Çalışmaya alınan Multiple Myelom hastalarında tanı anında PD-1 pozitifliğinin progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi değerlendirildi. PD-1 negatif olan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması 65,502 (CI:50,181-80,823) ay, PD-1 pozitif olan hastalara progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması 42,008 (CI:30,232-53,784) ay olarak belirlenmiştir. Tanıda PD-1 sonucuna göre progresyonsuz sağkalım süresinin istatistiki olarak önemli düzeyde değişmediği belirlenmiştir (p=0,292) (Şekil 4).



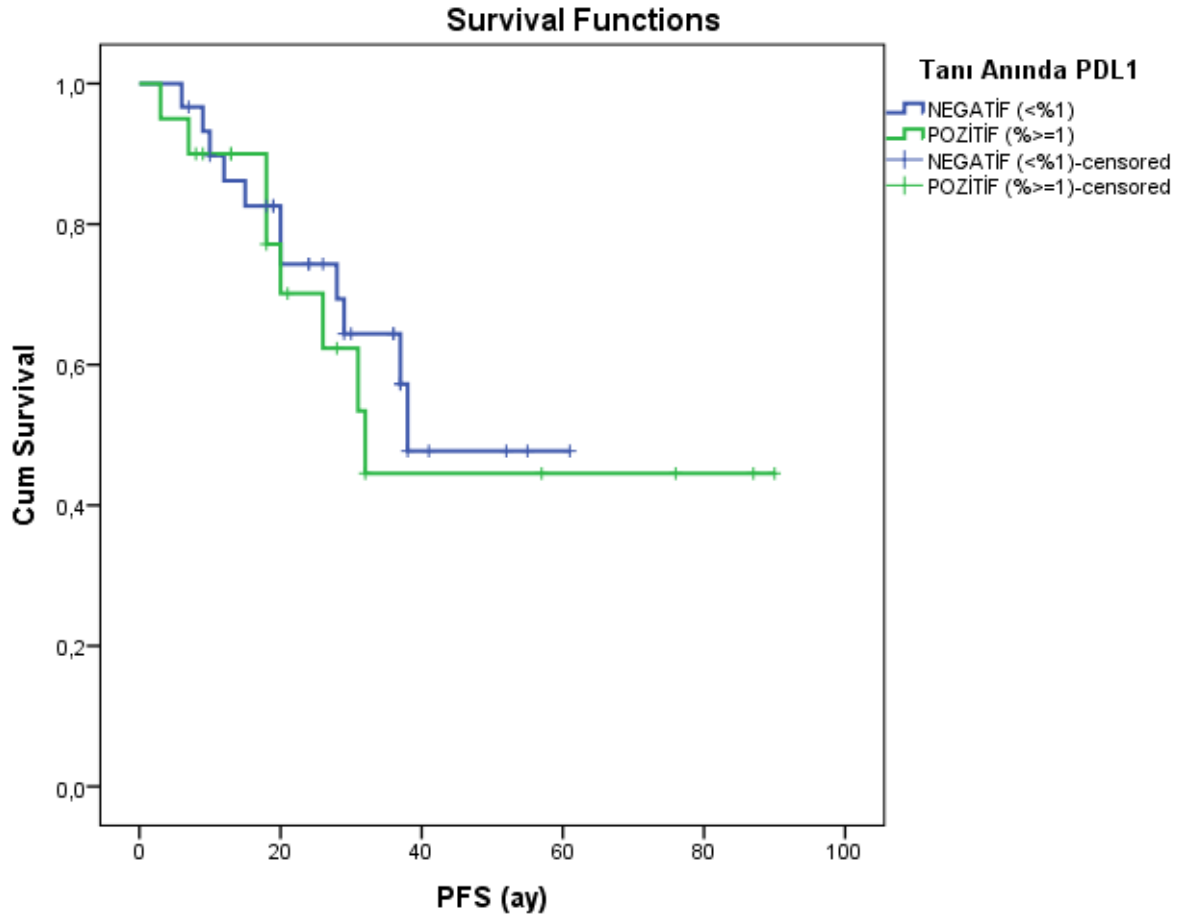
**Şekil 4: Tanıda PD-1 Pozitifliğine Göre Progresyonsuz Sağkalım Süresi**

Olgularda tanı anında PD-1 pozitifliğinin ortalama sağkalım üzerine etkisi değerlendirildi. PD-1 negatif olan hastalarda ortalama sağkalım süresi ortalaması 72,146 (CI:55,665-88,627) ay, PD-1 pozitif olan hastalara ortalama sağkalım süresi ortalaması 51,255 (CI:40,008-62,502) ay olarak belirlenmiştir. Tanıda PD-1 sonucuna göre ortalama sağkalım süresinin istatistiki olarak önemli düzeyde değişmediği belirlenmiştir (p=0,269) (Şekil 5).



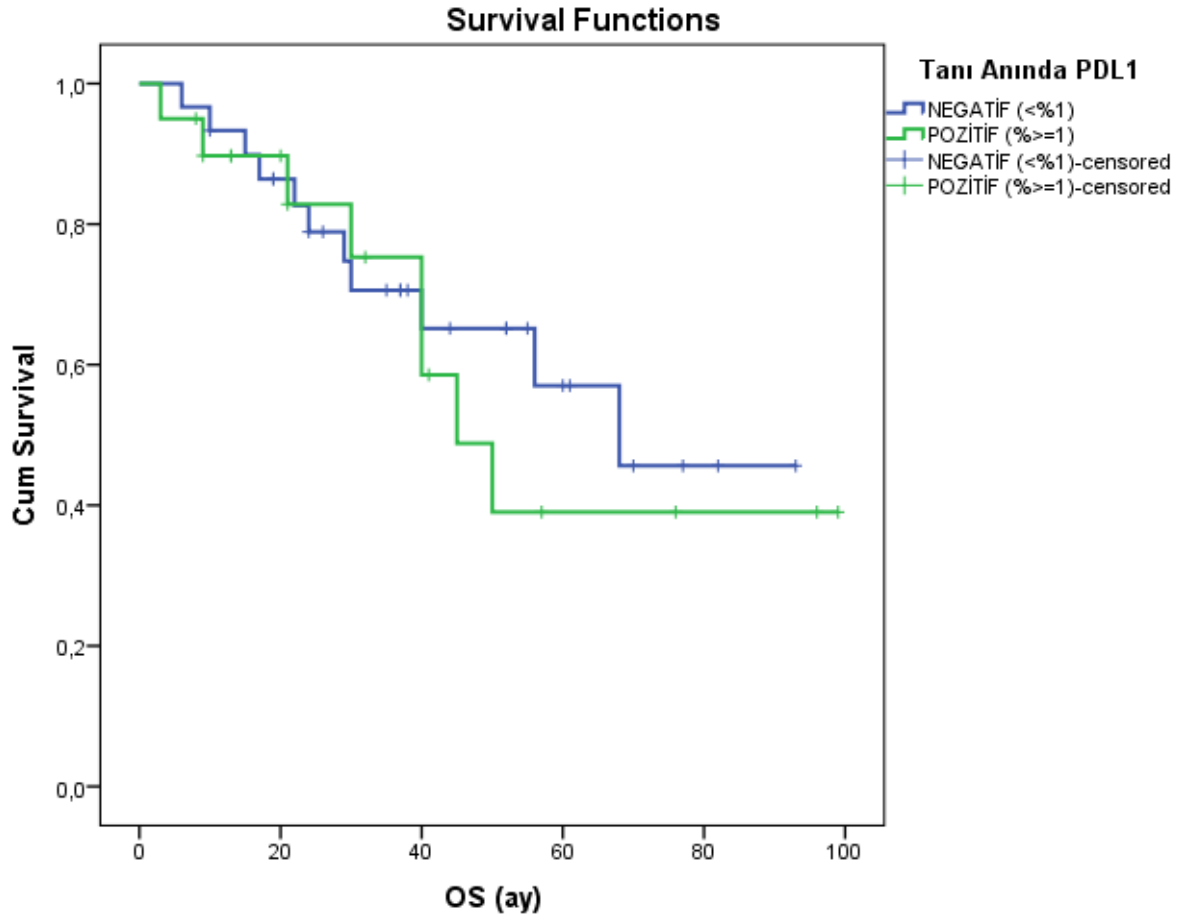
**Şekil 5: Tanıda PD-1 Pozitifliğine Göre Ortalama Sağkalım Süresi**

Çalışmaya alınan Multiple Myelom hastalarında tanı anında PD-L1 pozitifliğinin progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi değerlendirildi. PD-L1 negatif olan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması 41,681 (CI:33,122-50,239) ay, PD-L1 pozitif olan hastalara progresyonsuz sağkalım süresi ortalaması 51,927 (CI:33,522-70,333) ay olarak belirlenmiştir. Tanıda PD-L1 sonucuna göre progresyonsuz sağkalım süresinin istatistiki olarak önemli düzeyde değişmediği belirlenmiştir ( $p=0,633$ ) (Şekil 6).



**Şekil 6: Tanıda PD-L1 Pozitifliğine Göre Progresyonsuz Sağkalım Süresi**

Olgularda tanı anında PD-L1 pozitifliğinin ortalama sağkalım üzerine etkisi değerlendirildi. PD-L1 negatif olan hastalarda ortalama sağkalım süresi ortalaması 62,732 (CI:49,354-76,109) ay, PD-L1 pozitif olan hastalara ortalama sağkalım süresi ortalaması 58,947 (CI:40,492-77,403) ay olarak belirlenmiştir. Tanıda PD-L1 sonucuna göre ortalama sağkalım süresinin istatistiki olarak önemli düzeyde değişmediği belirlenmiştir ( $p=0,617$ ) (Şekil 7).



**Şekil 7: Tanıda PD-L1 Pozitifliğine Göre Ortalama Sağkalım Süresi**

Tanı ve tedavi sonrasındaki kemik iliği patoloji preparatları değerlendirildiğinde PD-1, PD-L1 ekspresyon yüzdeleri dağılımı Tablo 13 de verilmiştir. Tanı anındaki ve tedavi sonrasındaki ekspresyon yüzdeleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. ( $p = 0,851 - 0,999 - 0,832 - 0,999$ ).

**Tablo 13:Tanı ve tedavi sonrasındaki PD-1, PD-L1 ekspresyon yüzdeleri**

		<b>PD-1 tedavi sonrası</b>		
		<b>%1 ve üzeri</b>	<b>%1 altı</b>	<b>p*</b>
<b>PD-1 Tanı anı</b>	<b>%1 ve üzeri</b>	9 (40,9)	15 (53,6)	0,851
	<b>%1 altı</b>	13 (59,1)	13 (46,4)	
		<b>PD-1 tedavi sonrası</b>		
		<b>%5 ve üzeri</b>	<b>%5 altı</b>	
<b>PD-1 Tanı anı</b>	<b>%5 ve üzeri</b>	-	4 (8,9)	0,999
	<b>%5 altı</b>	5 (100,0)	41 (91,1)	
		<b>PD-L1 tedavi sonrası</b>		
		<b>%1 ve üzeri</b>	<b>%1 altı</b>	
<b>PD-L1 Tanı anı</b>	<b>%1 ve üzeri</b>	10 (45,5)	10 (35,7)	0,832
	<b>%1 altı</b>	12 (54,5)	18 (64,3)	
		<b>PD-L1 tedavi sonrası</b>		
		<b>%5 ve üzeri</b>	<b>%5 altı</b>	
<b>PD-L1 Tanı anı</b>	<b>%5 ve üzeri</b>	-	7 (15,9)	0,999
	<b>%5 altı</b>	6 (100,0)	37 (84,1)	

\*Mc-Namer ki kare testi

## 5. TARTIŞMA

Demircan ve arkadaşlarının 2022 yılında Dicle Üniversitesinde yaptığı bir çalışmada 272 hastada ortalama hastalık görülme yaşı 62 bulunmuştur. Hastaların 159'u (%58,5) erkek, 113'ü (%41,5) kadın. 40 yaş altı hasta sayısı 13 (%4,8), 65 yaş üstü hasta sayısı 125 (%45,9), 40-65 yaş arası 134 (%49,3) olup, kadın-erkek oranı 1,4/1 olarak belirlenmiştir (Demircan et al., 2022). Bizim çalışmamızda ise olguların tanı anında yaş ortalaması  $64,94 \pm 10,02$  yıl olarak belirlenmiştir. Bu hastaların %54'ünün (n=27) erkek olduğu, %46'sının (n=23) ise kadın olduğu belirlenmiştir. İki çalışma arasında sonuçlar benzer bulunmuştur.

Yine aynı çalışmada hastaların 124'ünde (%45,6) IgG, 50'sinde (%18,4) IgA, 59'unda (%21,7) hafif zincir, 21 (%7,7) hastada plazmasitom, 4 (%1,5) hastada IgM, 11'inde (%4) sekretuar olmayan miyelom, 1'inde (%1,1) plazma hücreli lösemi (PCL) olarak belirlenmiş (Demircan et al., 2022). Bizim çalışmamızda ise %48'i (n=24) IgG kappa, %18'i (n=9) Ig G lambda, %12'sinin (n=6) Ig A lambda tipi multiple myelom olduğu görülmüştür.

Kul ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı 192 MM hastasının alındığı çalışmada hastaların %58.9'u erkek ve yaş ortalaması  $63.94 \pm 11.39$  (aralık: 30-86) imiş. En belirgin başvuru semptomları; kemik hastalığı (%79.7), anemi (%46.4), renal yetmezlik (%19.3), hiperkalsemi (%17.2) ve EMD (%28.2) idi. ISS evreleme sistemine göre, ISS I %31.3, ISS II %31.3, ISS III ise %37.4'tü olarak sonuçlanmış (Kul & Turan Erkek, 2023). Bizim çalışmamızda ise; Hastaların tanı anında %56'sında (n=28) böbrek yetmezliği, %84'ünde (n=42) anemi, %16'sında (n=8) hiperkalsemi, %86'sında (n=43) kemiklerde litik lezyon olduğu belirlenmiştir. ISS evrelemesi değerlendirildiğinde hastaların %60'ının (n=30) ISS Evre 3, RISS evrelemesi ile değerlendirildiğinde %66'sının (n=33) evre 2 olduğu tespit edilmiştir.

Crescenzi ve arkadaşlarının multipl miyelomun ekstramedüller lezyonlarında PD-1/PD-L1 ekspresyonunu tespit etmek için 2016 yılında yaptıkları çalışmada 12 hasta retrospektif olarak incelenmiş olup vakalarının %33'ünde PD-L1+ immünohistokimyasal reaksiyon gözlenmiş. Tüm vakalarda ise neoplastik hücreler arasında PD-1+ infiltre eden lenfositlerin varlığı görülmüş (Crescenzi et al., 2016).

Tamura ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladığı derlemede; tümör hücrelerinde eksprese edilen PD-L1'in, tümör bağışıklığından kaçarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu görülmüş. MM hastalarından alınan plazma hücreleri, sağlıklı gönüllüler ve MGUS hastaları ile karşılaştırıldığında daha yüksek seviyelerde PD-L1 eksprese etmiş ve ekspresyon nükseden/dirençli hastalarda önemli ölçüde yüksek olduğu görülmüş. Ayrıca, yüksek PD-L1 ekspresyonu miyelom mikro ortamı tarafından indüklenir ve MGUS'lu ve asemptomatik MM'li PD-L1+ hastaları hastalığın ilerlemesini gösterme eğilimindedir. Böylece PD-1/PD-L1 yolu, MM patofizyolojisinde ve ayrıca hastalığın MGUS'tan MM'ye ilerlemesinde önemli bir rol oynayarak PD-L1 proteinini hedef alan yeni potansiyel immünoterapi yaklaşımları sağlar. Anti-PD-1 antikoru ve radyasyon terapisi veya tümör aşılama vb. gibi diğer kombinasyon tedavileri, dirençli MM hastalarının prognozunu iyileştirebileceği düşünülmüştür (Tamura et al., 2020).

Sponaas ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada; bağışıklık sistemini hedef alan anti PD-L1 veya PD-1 tedavisinin multipl miyeloma karşı kullanılıp kullanılmayacağını araştırılması hedeflenmiştir. DC'ler tümörlere karşı T hücresi tepkilerinin düzenlenmesinde önemlidir. Bu nedenle akım sitometrisi kullanarak plazma hücre bozukluğu olan hastaların kemik iliğindeki DC popülasyonlarında PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonunu belirlenmiş. Özellikle CD141<sup>+</sup> ve CD141<sup>-</sup> myeloid ve CD303<sup>+</sup> plazmasitoid DC'ye bakılmış. Plazma hücrelerinin (PC) ve DC alt popülasyonlarının çoğunluğu PD-L1'i eksprese ettiği görülmüş, ancak pozitif PD-L1+ hücrelerinin oranı hastalar arasında farklılık gösterdiği tespit edilmiş (Sponaas et al., 2015). Bizim çalışmamızda ise, tanıda hastaların %48'inde (n=24) PD-1, %40'ında (n=20) PD-L1 pozitif belirlenmiştir. Tedavi sonrasında bakılan patoloji preparatlarında hastaların %44'ünde (n=22) PD-1, %44'ünde (n=22) PD-L1 pozitif belirlenmiştir.

Gatalica ve arkadaşlarının 2015 yılında lenfomalarda yaptığı çalışmada B ve T hücre kökenli lenfomalı 37 hastadan alınan formalinle sabitlenmiş parafine gömülü dokular, PD-1 ve PD-L1 ekspresyonu açısından araştırılmış. %5 veya daha fazla lenfoma hücresinde PD-L1 ekspresyonu pozitif kabul edilmiş. PD-L1'in neoplastik hücre ekspresyonu 13/37 vakada (tüm vakaların %35'i) tanımlanmış. PD-L1'in aşırı ekspresyonu klasik HD, diffüz büyük B hücreli lenfoma, NK/T hücreli lenfoma ve lenfomatoid granülomatözde tespit edilmiştir (Gatalica et al., 2015). Bizim çalışmamızda ise MM da tanı ve tedavi sonrasındaki kemik iliği patoloji preparatları değerlendirildiğinde %5 ve üzerindeki PD-1, PD-L1 ekspresyon yüzdeleri, tanıda hastaların %8'inde (n=4) PD-1, %14'inde (n=7) PD-L1 pozitif belirlenmiştir. Tedavi sonrası

bakılan patoloji preparatlarında hastaların %10'ünde (n=5) PD-1, %12'sinde (n=6) PD-L1 pozitif belirlenmiştir.

Gedük ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı çalışmada tanı anında periferik kandan akım sitometrisi çalışılmış 92 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Lenfositlerde %20 ve üzeri hücrede PD-1/PD-L1 boyanma varlığı pozitif olarak kabul edilmiş. PD-1 pozitifliği hastaların 44'ünde (%47.8), PD-L1 pozitifliği ise 8'inde (%8.7) tespit edilmiş olup tüm kohortta ortalama PD-1 düzeyi  $22.13 \pm 15.39$ , PD-L1 düzeyi ise  $8.4 \pm 13.12$  olarak saptanmış. Sonuç olarak KLL'de periferik kanda lenfositler üzerinde PD-1 ekspresyonu tespit edilmiş olup PD-L1 ekspresyon düzeyi oldukça düşük düzeyde saptanmış. PD-1 ve PD-L1 pozitifliğinin prognoz üzerinde net bir etkisi gözlemlenmemiş (Gedük et al., 2021).

Panjwani ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada 702'den fazla tanısal lenfoma biyopsisinde immün histokimya kullanarak PD-L1 ve PD-L2 proteinlerinin ekspresyonunu değerlendirilmiş. Klasik Hodgkin lenfomada, PD-L1 ve PD-L2 vakaların sırasıyla %82 ve %41'inde eksprese edilmiş. PD-L1 boyaması anaplastik büyük hücreli lenfoma, anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma ve foliküler dendritik hücre sarkomunun %80'inde tespit edilmiş; Nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfomanın %75'i; Primer mediastinal büyük B hücreli lenfomanın %53'ü; ektranodal NK/T hücreli lenfomanın %39'u; Periferik T hücreli lenfomanın %26'sı; Yaygın büyük B hücreli lenfomanın %10'u; PD-L2 boyaması ise primer mediastinal büyük B hücreli lenfomanın %78'inde mevcut olup, ancak %40'ı foliküler dendritik hücreli sarkom ve %7'si anaplastik büyük hücreli lenfoma dahil diğer tüm kategorilerde daha az vakada mevcut olduğu tespit edilmiş (Panjwani et al., 2018).

Akkuş ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada 18-80 yaş arası 26 DBBHL ve 27 KLL hastasına immün histokimyasal boyama yapılmış (Boyanma yüzdesi % 5'in üzerinde olanlar pozitif, altında olanlar negatif kabul edilmiş). DBBHL olgularının PD-1 %65,4'u (n=17) pozitif, %34,6'sı (n=9) negatif, PD-L1 %69,2'si (n=18) pozitif, %30,8'i (n=8) negatif bulunmuş. KLL olgularının ise PD-1 %14,8'i (n=4) pozitif, %85,2'si (n=23) negatif, PD-L1 %3,7'si (n=1) pozitif, %96,3'u (n=26) negatif olduğu görülmüş (Akkuş, 2020).

Bizim çalışmamızda ise; Tanıda hastaların %48'inde (n=24) PD-1, %40'ında (n=20) PD-L1 pozitif belirlenmiştir. Tedavi sonrası bakılan patoloji preparatlarında hastaların

%44'ünde (n=22) PD-1, %44'ünde (n=22) PD-L1 pozitif belirlenmiştir. Tanı anında PD-1 pozitif olan hastalarda Beta2 mikroglobulin düzeyi negatif hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir (p=0,018). Tedavi sonrası PD-1 düzeyi pozitif olan hastalarda kappa düzeyi negatif hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek, lambda düzeyi düşük olarak belirlenmiştir (p değerleri; p=0,040; p=0,006).

Tanıda PD-1 sonucuna göre progresyonsuz sağkalım süresinin istatistiki olarak önemli düzeyde değişmediği belirlenmiştir (p=0,292). Tanıda PD-L1 sonucuna göre progresyonsuz sağkalım süresinin istatistiki olarak önemli düzeyde değişmediği belirlenmiştir (p=0,633)

## 6. SONUÇLAR

Tanıda hastaların %48'inde (n=24) PD-1, %40'ında (n=20) PD-L1 pozitif belirlenmiştir. Tedavi sonrasında bakılan patoloji preparatlarında hastaların %44'ünde (n=22) PD-1, %44'ünde (n=22) PD-L1 pozitif belirlenmiştir.

Tanı ve tedavi sonrasındaki kemik iliği patoloji preparatları değerlendirildiğinde PD-1, PD-L1 tanı anındaki ve tedavi sonrasındaki ekspresyon yüzdeleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p = 0,851- 0,999 – 0,832 – 0,999 ).

Tanı anında PD-1 pozitif olan hastalarda Beta2 mikroglobulin düzeyi negatif hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir (p=0,018). Tedavi sonrası PD-1 düzeyi pozitif olan hastalarda kappa düzeyi negatif hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek, lambda düzeyi düşük olarak belirlenmiştir (p değerleri; p=0,040; p=0,006).

Beta2 mikroglobulin düzeyi MM evrelemesinde kullanıldığı için bu sonuç bize PD-1 pozitif hastalarda evrenin daha yüksek olabileceğini ve sağ kalımın daha düşük olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda PD-1 in kappa MM, lamda MM'lara göre daha çok pozitif olması anti PD-1 ajanların kappa MM'larda daha çok kullanılabileceğinin akla getirmektedir

Tanıda PD-L1/PD-1 sonucuna göre ortalama ve progresyonsuz sağkalım süresi üzerine istatistiki olarak önemli düzeyde değişmediği belirlenmiştir.

Tanı ve tedavi sonrasındaki kemik iliği patoloji preparatları değerlendirilip %5 ve üzerindeki PD-1, PD-L1 ekspresyon yüzdelerinin dağılımına bakıldığında, tanıda hastaların %8'inde (n=4) PD-1, %14'inde (n=7) PD-L1 pozitif belirlenmiştir. Tedavi sonrası bakılan

patoloji preparatlarında hastaların %10'unda (n=5) PD-1, %12'sinde (n=6) PD-L1 pozitif belirlenmiştir. Diğer hematolojik malignitelere göre oldukça az düzeyde eksprese olduğu görülmüştür

Solid organ tümörlerinde (akciğer ca , meme ca vs. ) PD-1 ve PD-L1 çalışmaları literatürde fazlaca mevcuttur. Ancak hematolojik malignitelerde nispeten daha az çalışma olup daha geniş hasta sayıları ile daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7.KAYNAKÇA

- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, H. B. D. (n.d.). *Multipl Miyelom: Tanı Levent Ündar*.
- Akkuş, Ç. (2020). *Diffüz büyük B hücreli lenfoma ve kronik lenfositler lösemili hastalarda PD-1/PDL-1 ekspresyonlarının değerlendirilmesi*.
- Ansell, S. M., Lesokhin, A. M., Borrello, I., Halwani, A., Scott, E. C., Gutierrez, M., Schuster, S. J., Millenson, M. M., Cattray, D., Freeman, G. J., Rodig, S. J., Chapuy, B., Ligon, A. H., Zhu, L., Grosso, J. F., Kim, S. Y., Timmerman, J. M., Shipp, M. A., & Armand, P. (2015). PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 372(4), 311–319. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411087>
- Crescenzi, A., Annibaldi, O., Bianchi, A., Pagano, A., Donati, M., Grifoni, A., & Avvisati, G. (2016). PD-1/PD-L1 expression in extra-medullary lesions of multiple myeloma. *Leukemia Research*, 49, 98–101. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2016.09.008>
- Demircan, V., Yiğit, E., Karakuş, A., & Ayyıldız, O. (2022). Multiple Myeloma; Experience of a Center. *International Archives of Medical Research*, 14(1), 14–20. <https://doi.org/10.56484/iamr.1106134>
- Foucar, K., Kroft, S. H., McKenna, R. W., & Peterson, L. C. (2016). *Tumors of the Bone Marrow*. American Registry of Pathology Washington, DC. <https://doi.org/10.55418/9781933477350>
- Gatalica, Z., Bilalovic, N., Vranic, S., Arguello, D., Reddy, S., & Ghosh, N. (2015). PD-L1 and PD1 Expression in Lymphomas. *Blood*, 126(23), 3899–3899. <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.3899.3899>
- Gedük, A., Mehtap, Ö., Ateşoğlu, E. B., Tarkun, P., Terzi Demirsoy, E., Uluköylü Mengüç, M., Ünal, S., Mersin, S., Hacıhanefioğlu, A., Burhanoglu, T., & GACAR, G. (2021). PD-1/PD-L1 Expression Levels and Prognostic Significance in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Acibadem Universitesi Saglik Bilimleri Dergisi*, 12(2). <https://doi.org/10.31067/acusaglik.850893>

Hájek, R., Krejčí, M., Pour, L., & Adam, Z. (2011). Multiple myeloma. *Klinická Onkologie : Casopis Ceske a Slovenske Onkologicke Spolecnosti*, 24 Suppl, S10-3.

*HematoLog Türk Hematoloji Derneği 2013: 3■1.* (n.d.).

Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K., & Honjo, T. (1992). Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *The EMBO Journal*, 11(11), 3887–3895. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x>

Kul, A. N., & Turan Erkek, E. (2023). Clinical and Laboratory Characteristics of Multiple Myeloma Patients: Comparison of Patients Younger and Older than 65 Years of Age, A Retrospective Analysis of 192 Patients. *LLM Dergi*, 7(2), 73–81. <https://doi.org/10.5578/llm.20229805>

Latchman, Y., Wood, C. R., Chernova, T., Chaudhary, D., Borde, M., Chernova, I., Iwai, Y., Long, A. J., Brown, J. A., Nunes, R., Greenfield, E. A., Bourque, K., Boussiotis, V. A., Carter, L. L., Carreno, B. M., Malenkovich, N., Nishimura, H., Okazaki, T., Honjo, T., ... Freeman, G. J. (2001). PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nature Immunology*, 2(3), 261–268. <https://doi.org/10.1038/85330>

Lee Goldman, A. I. S. (2023). *Goldman-Cecil Medicine*.

Maxine A.Papadakis, S. J. M. (Ed.). (2021). *2020 Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi*. Lange.

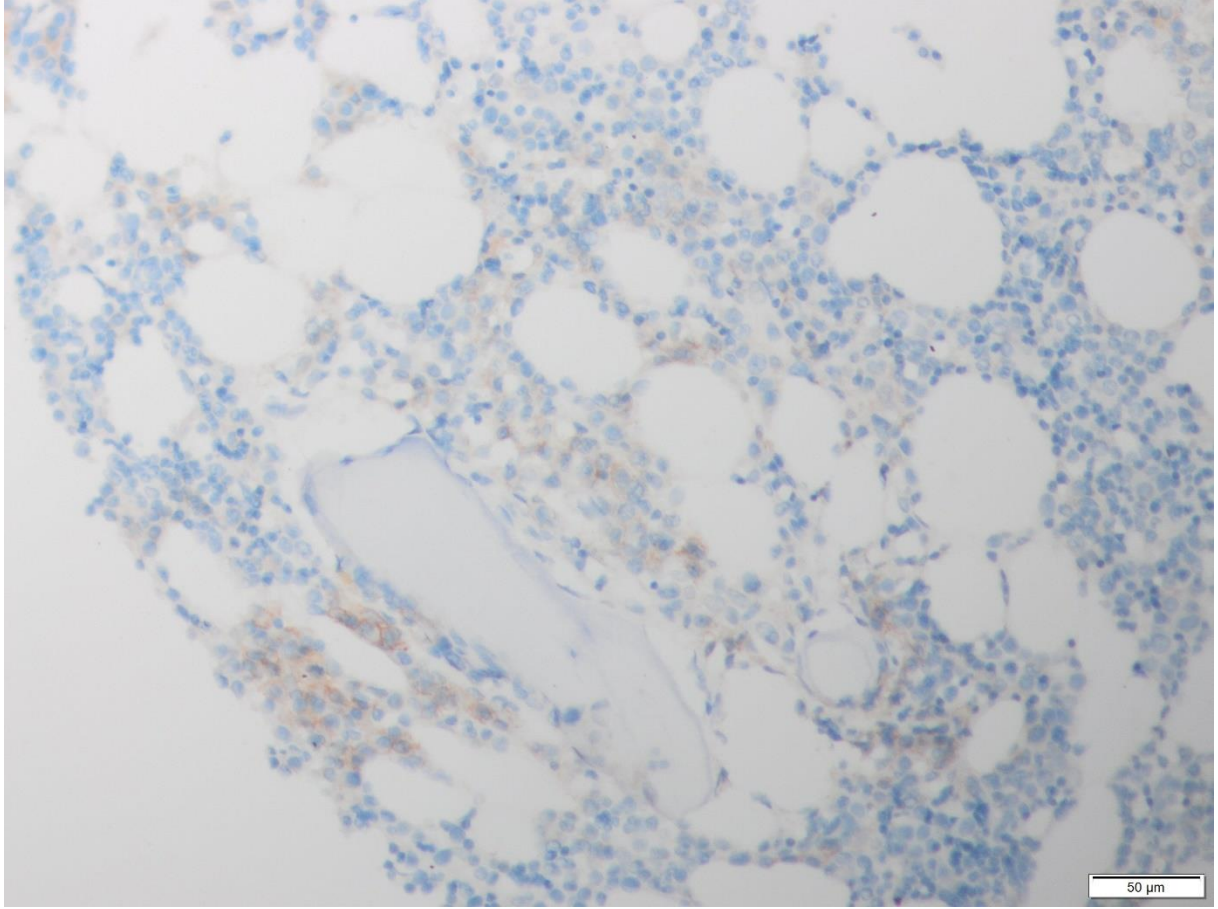
*Multipl Miyelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu Türk Hematoloji Derneği.* (2020). [www.thd.org.tr](http://www.thd.org.tr)

Ok, C. Y., & Young, K. H. (2017). Checkpoint inhibitors in hematological malignancies. *Journal of Hematology & Oncology*, 10(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0474-3>

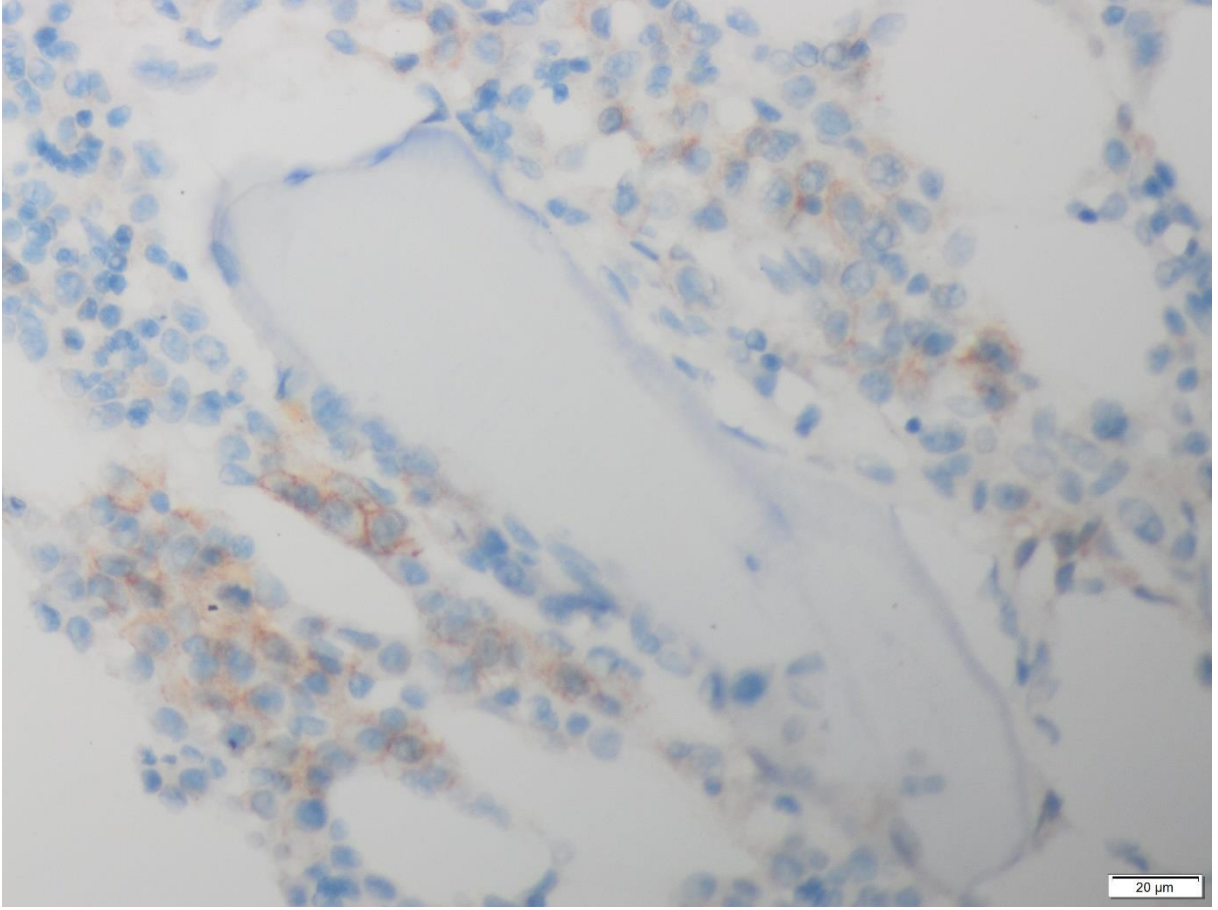
Panjwani, P. K., Charu, V., DeLisser, M., Molina-Kirsch, H., Natkunam, Y., & Zhao, S. (2018). Programmed death-1 ligands PD-L1 and PD-L2 show distinctive and restricted patterns of expression in lymphoma subtypes. *Human Pathology*, 71, 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.10.029>

- Sponaas, A.-M., Moharrami, N. N., Feyzi, E., Standal, T., Holth Rustad, E., Waage, A., & Sundan, A. (2015). PDL1 Expression on Plasma and Dendritic Cells in Myeloma Bone Marrow Suggests Benefit of Targeted anti PD1-PDL1 Therapy. *PLOS ONE*, *10*(10), e0139867. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139867>
- Tamura, H., Ishibashi, M., Sunakawa-Kii, M., & Inokuchi, K. (2020). PD-L1–PD-1 Pathway in the Pathophysiology of Multiple Myeloma. *Cancers*, *12*(4), 924. <https://doi.org/10.3390/cancers12040924>
- Taube, J. M., Klein, A., Brahmer, J. R., Xu, H., Pan, X., Kim, J. H., Chen, L., Pardoll, D. M., Topalian, S. L., & Anders, R. A. (2014). Association of PD-1, PD-1 Ligands, and Other Features of the Tumor Immune Microenvironment with Response to Anti–PD-1 Therapy. *Clinical Cancer Research*, *20*(19), 5064–5074. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3271>
- Tsirigotis, P., Savani, B. N., & Nagler, A. (2016). Programmed death-1 immune checkpoint blockade in the treatment of hematological malignancies. *Annals of Medicine*, *48*(6), 428–439. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1186827>

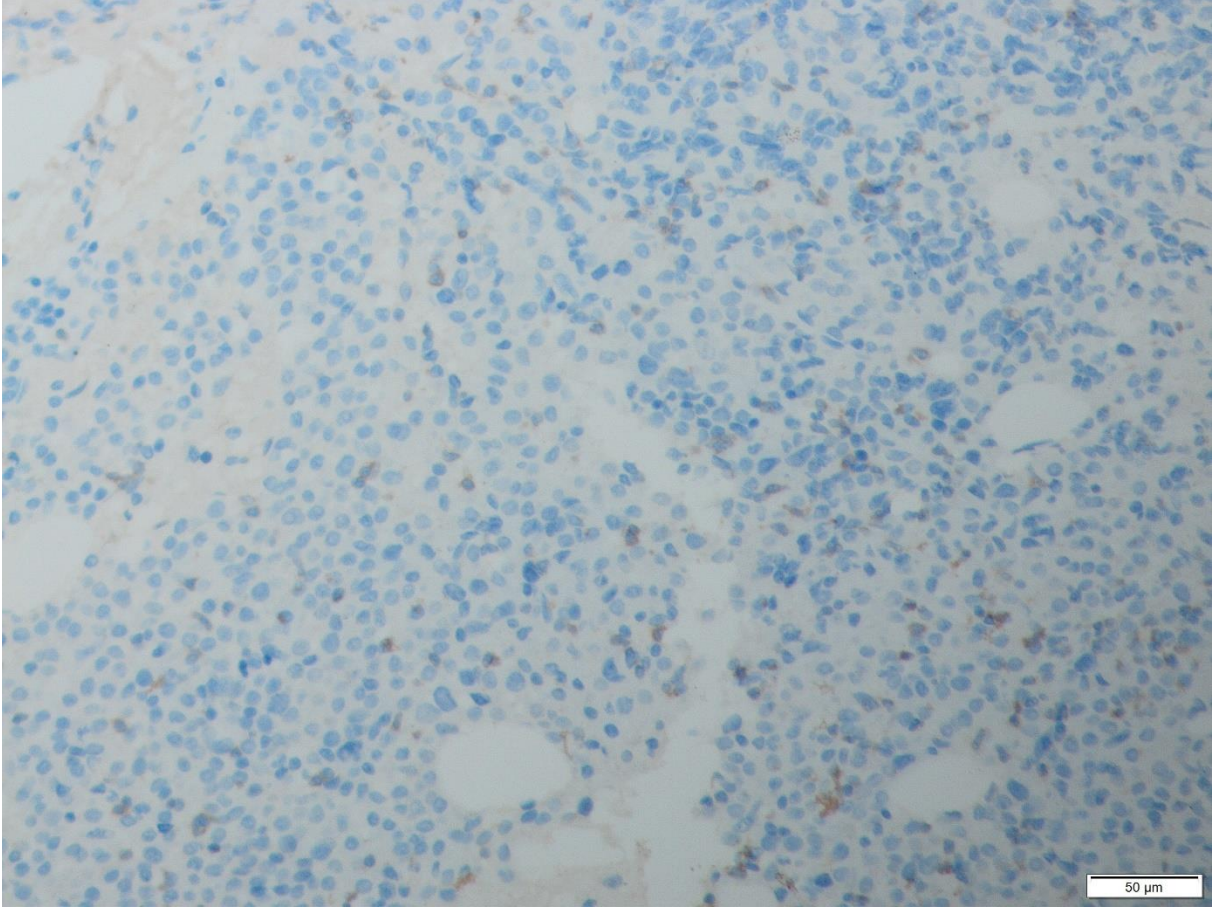
## 8.EKLER



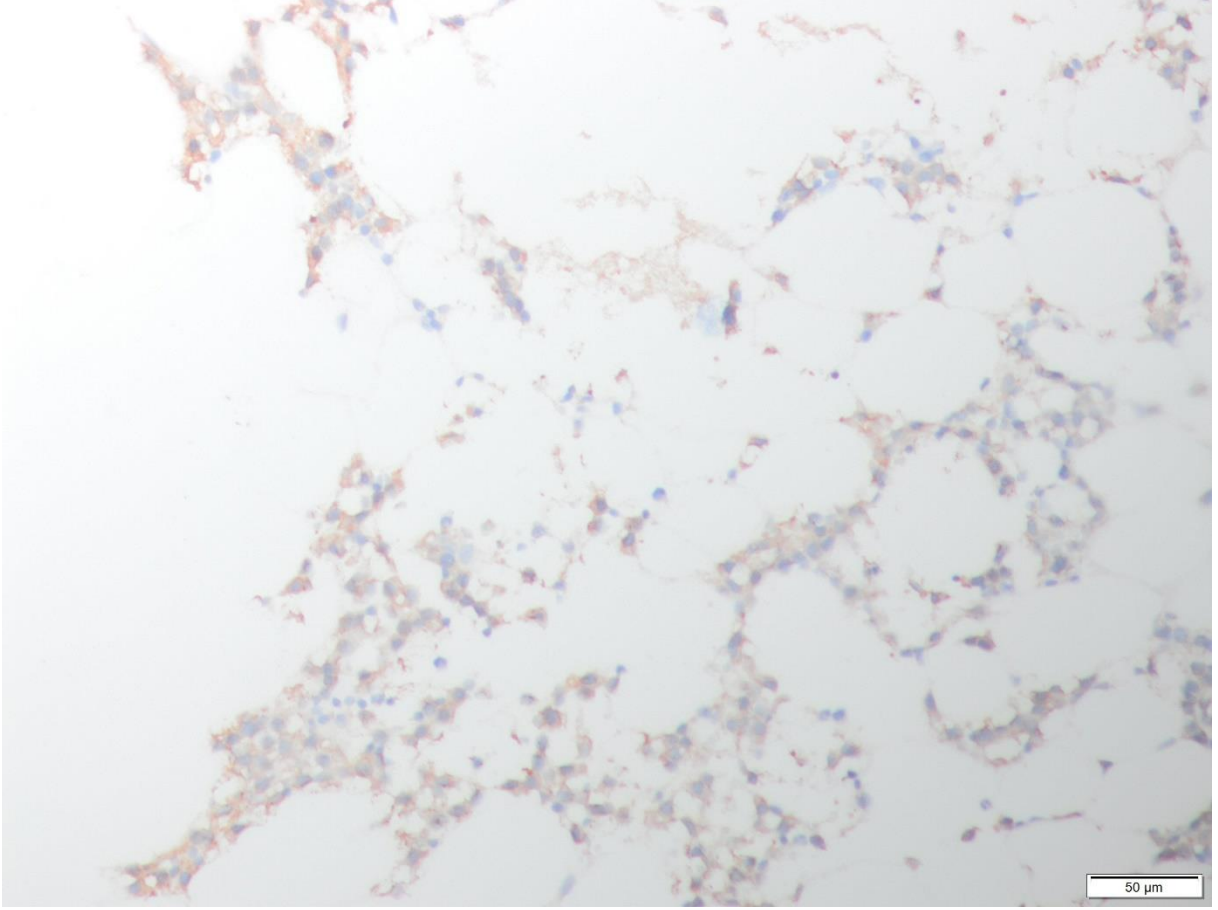
**Resim 2:** PD-L1 pozitif boyanma 200x büyütme



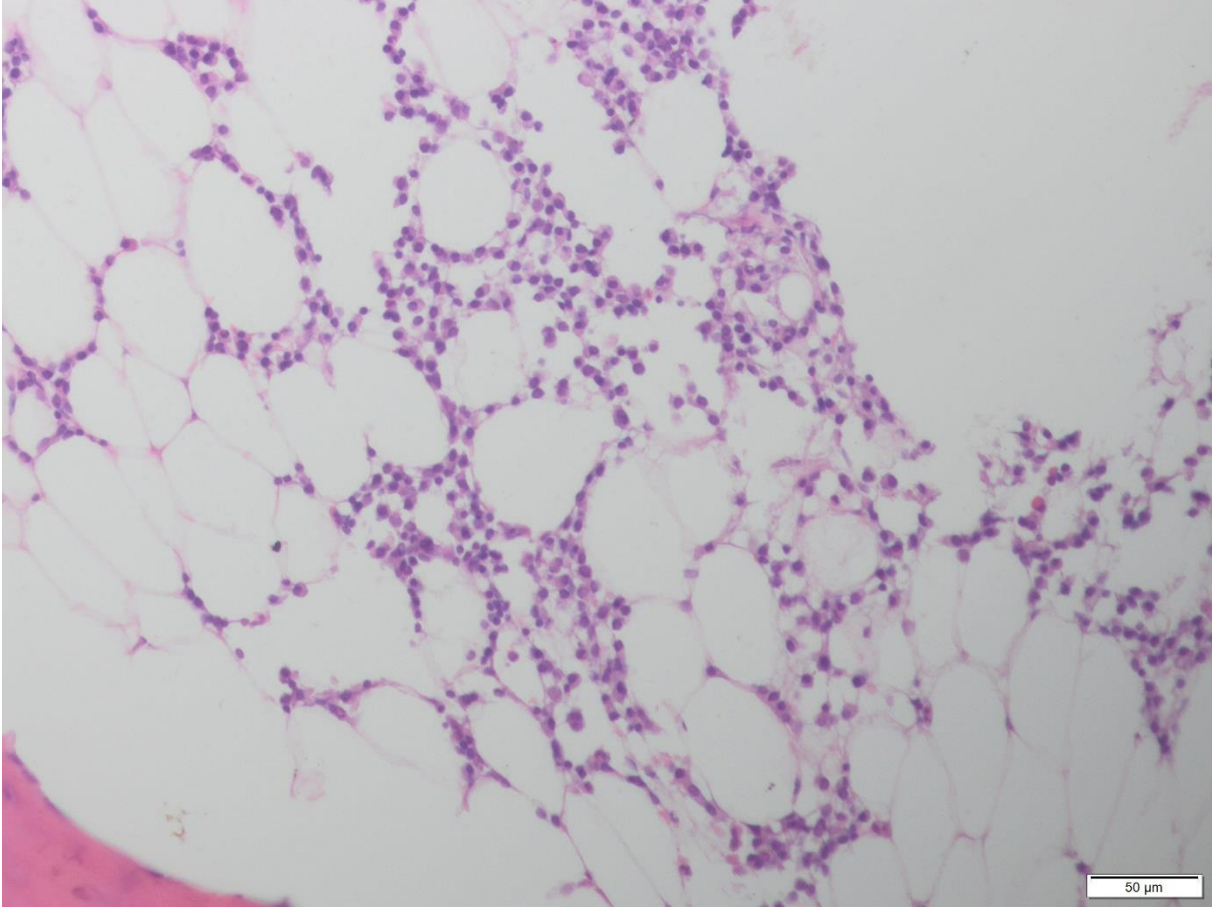
**Resim 3:** PD-L1 pozitif boyanma 400x büyütme (resim 2 ile aynı preparat)



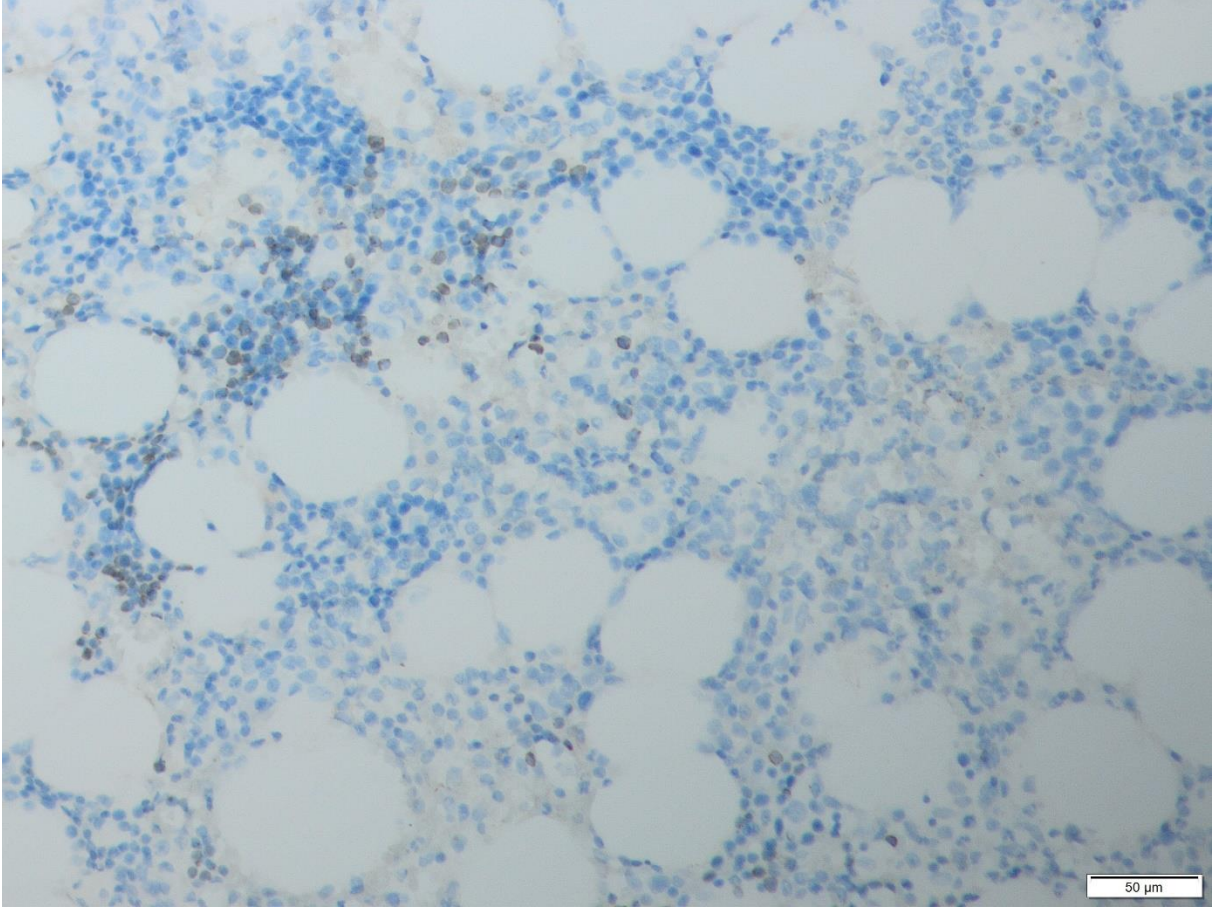
**Resim 4:** PD-1 pozitif boyanma 200x büyütmeye



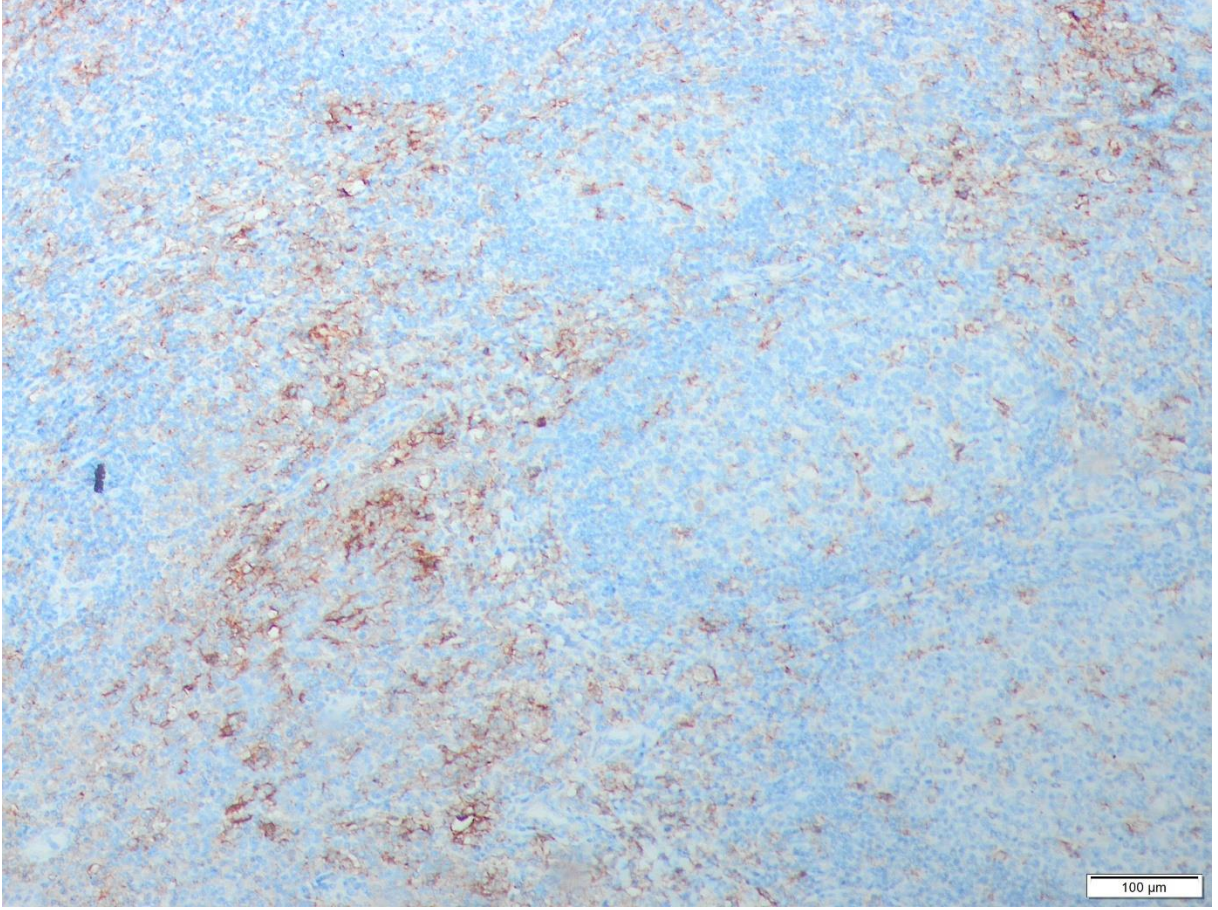
**Resim 5:** PD-L1 pozitif boyanma 200x büyütme



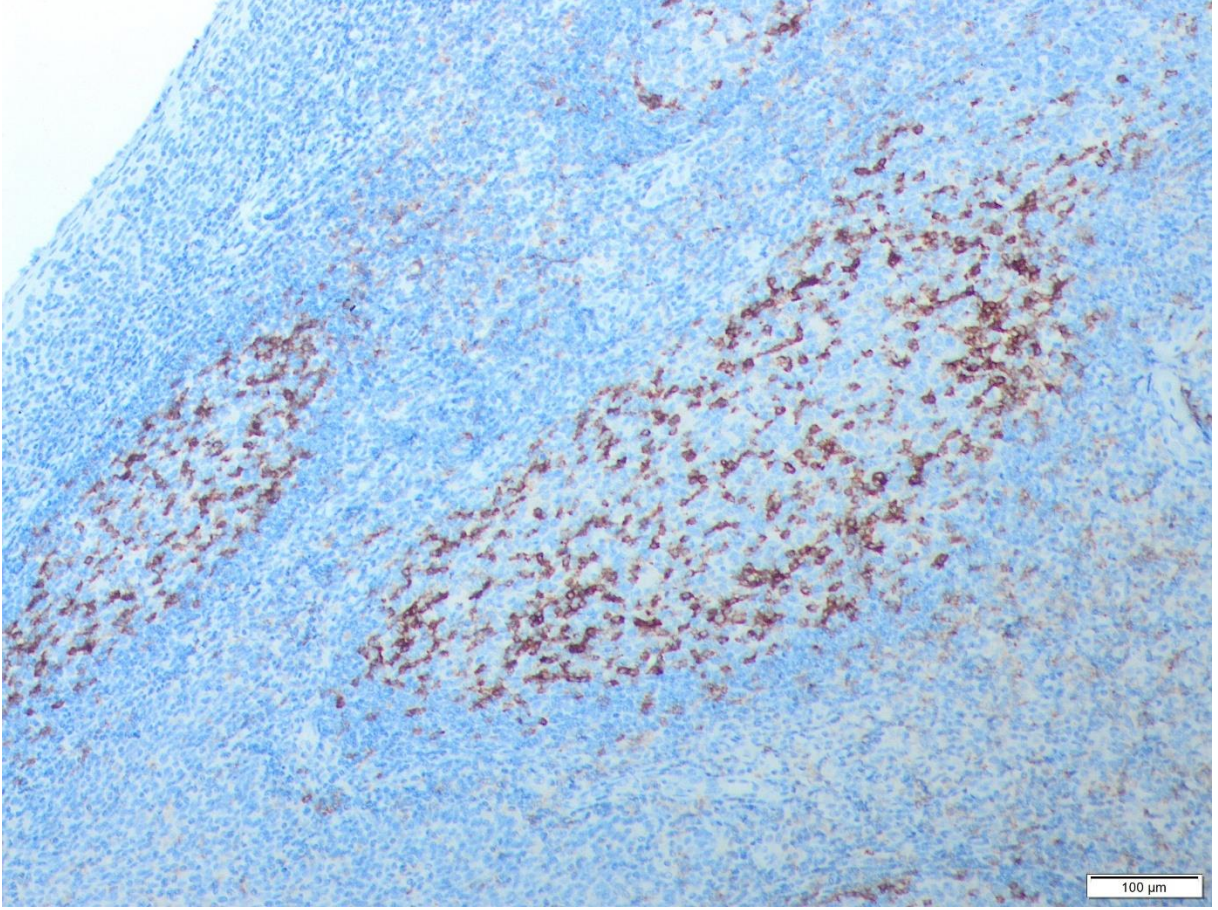
**Resim 6:** Resim 5'teki preparatın hematoksilen eozin boyaması 200x büyütme



**Resim 7:** PD-1 pozitif boyanma 200x büyütme



**Resim 8:** Tonsil PD-L1 100X büyütm



**Resim 9:** Tonsil PD1 100X büyütm