ORIGINAL ARTICLE DOI: 10.20515/otd1785263

Osmangazi Journal of Med, 2026;48(1):133-139

Osmangazi Journal of Medicine

e-ISSN: 2587-1579

Multiple Myeloma'da Sitogenetik ve FISH Analizlerinin Rolü: 1279 Olguluk Deneyime Dayalı Yöntemsel Bir Değerlendirme

The Role of Cytogenetic and FISH Analyses in Multiple Myeloma: A Methodological Evaluation Based on Experience of 1279 Cases

Sevgi Işık[1], Gülçin Günden[1,2], Gözde Fidan[1], Filiz Yavaşoğlu[3] Beyhan Durak Aras[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
[2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[3]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Correspondence / Sorumlu yazar:

Sevgi IŞIK

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.

e-mail: sevgiozpolat@gmail.com

Received : 16.09.2025

Accepted : 19.11.2025

Abstract: Multiple myeloma (MM) is a clinically heterogeneous hematological malignancy, and genetic abnormalities contribute significantly to this heterogeneity. Fluorescence in situ hybridization (FISH) is considered the gold standard for detecting chromosomal abnormalities with known prognostic value in MM, and its performance on plazma cell–enriched samples is recommended. However, conventional karyotyping (KS), which analyzes all chromosomes, has a reported success rate of approximately 10% in MM patients. Since not all laboratories can enrich plazma cells, this study aimed to evaluate the effectiveness of FISH and KS tests performed without this process. We retrospectively analyzed 1794 FISH and KS tests performed on 1279 MM cases at diagnosis and/or follow-up. Chromosomal abnormalities were detected in 312 cases (24.39%) by FISH and/or KS. The detection rate for FISH alone was 13.39%. The most frequently observed abnormalities were chromosome 1 alterations and IGH rearrangements. The KS test showed a success rate of 63.82%, significantly higher than the commonly reported rate. Notably, 111 tests showed normal FISH results but chromosomal abnormalities were identified by KS. Among these, the most recurrent anomalies beyond the standard MM FISH panel were loss of the Y chromosome and 6q deletions. Our anomaly detection rate using direct FISH (without plazma cell enrichment) aligns with published data. The high success rate and complementary role of the KS test in detecting additional abnormalities underscore the importance of performing both tests concurrently. Laboratories lacking enrichment capability should not refrain from these analyses, as valuable diagnostic and prognostic information can still be obtained.
Keywords: Multiple Myeloma, FISH, Convantional cytogenetic

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskisehir Osmangazi University Clinical Research Ethics Committee (Decision no:25 Date: 31.12.2024).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the participants prior to the study.

Authorship Contributions: Concept (the idea for research**):** SI, BDA. Data collection and/or processing: SI, GG, GF, FY, BDA. Literature research: SI, GG, GF. Writing manuscript: SI, GG, GF, FY, BDA.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Özet: Multiple myeloma klinik açıdan heterojen bir hematolojik hastalık olup, bu heterojenitede genetik anomalilerin çeşitliliği rol oynamaktadır. MM'da prognostik önemi olduğu bilinen kromozom anomalilerinin tespitinde FISH yöntemi altın standarttır ve plazma hücreleri ayrıştırılarak bu testin uygunlanması önerilmektedir. Tüm kromozomların analizine imkan veren KS testinin ise bu hasta grubunda başarı oranı %10 olarak bilinmektedir. Plazma hücrelerinin ayrıştırılması olanağına her laboratuvar sahip olmadığı için, çalışmamızda bu uygulama yapılmadan FISH ve KS testlerinin çalışıldığı 1279 olguya ait verileri değerlendirmeyi ve bu testlerin etkinliklerini araştırmayı amaçladık. Çalışma kapsamında olguların tanı ve takiplerinde eş zamanlı çalışılan toplam 1794 FISH ve KS test sonuçlarını değerlendirdik. FISH ve/veya KS ile anomali saptanan olgu sayısı 312 (%24,39)'dir. Sadece FISH analizleri anomali saptama oranı ise %13,39'dur. Kromozom 1 anomalileri ve IGH yeniden düzenlenmeleri en sık saptanan anomaliler arasındadır. 1794 KS testinin başarı oranı ise %63.82'dir. Ayrıca FISH analizleri normal sonuçlanan ancak KS ile anomali saptanan analiz sayısı 111'dir. Multiple myelom FISH paneli dışında bu 111 analizde en sık tekrarlayan anomaliler Y kaybından sonra 6q delesyonlarıdır. Plazma hücrelerini hedef almadan yapılan direkt FISH testlerinde anomali saptama oranımız literatürdeki veriler ile uyumludur. Çalışmamız sonucunda yapılan KS test başarı oranı ise literatürde belirtilen oranın oldukça üstündedir. Ayrıca FISH testi ile tespit edilemeyen kromozom anomalilerin saptanmasında KS testinin rolü bir kez daha ortaya koyulmuştur. Sonuç olarak; elde edilen veriler MM progresyonunda etkili ve yeni tedavi hedefi olabilecek anomalilerin tanımlanması için FISH ve KS testlerinin eş zamanlı yürütülmesi gerekliliğine ve plazma hücresi ayrıştırma imkanı bulamayan merkezlerin bu testleri yapmaktan uzak durmamaları gerekliliğine dikkat çekecek özelliktedir.
Anahtar Kelimeler: Multiple myeloma, FISH, konvansiyonel sitogenetik

How to cite/ Atıf için: Işık S, Günden G, Fidan G, Yavaşoğlu F, Durak Aras B, Multiple Myeloma'da Sitogenetik ve FISH Analizlerinin Rolü: 1279 Olguluk Deneyime Dayalı Yöntemsel Bir Değerlendirme, Osmangazi Journal of Medicine, 2026;48(1):133-139

1. Introduction

Multiple myeloma (MM) tüm hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturmakta olup, MM hastalarının ortalama tanı yaşları 65'tir. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), multiple myelomanın pre-malign aşaması olarak kabul edilmekte olup, olguların yarısından fazlası semptom göstermemektedir. Klinik olarak farkedilebilir evreye ise smoldering multiple myeloma (SMM) ismi verilmektedir (1). Multiple myeloma hastalarının ortalama yaşam süreleri 6 yıl olmakla birlikte, MM klinik olarak oldukça heterojen bir hastalıktır. Bu klinik heterojenitenin ise çeşitli kromozomal anomalilerden kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Bu sebeple etkili tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve risk hesaplanmasının yapılabilmesi için tanı anında sitogenetik analizlerin yapılması standarttır. Ayrıca MM'nın biyolojisindeki ve tedavi yanıtlarındaki değişikliklerin de sekonder kromozomal anomalilerden kaynaklandığı bildirilmektedir (2).

Multiple myelomada saptanan rekürrent kromozomal anomalilerden *IGH* yeniden düzenlenmeleri ve hiperdiploidi primer kromozomal anomaliler olarak sınıflandırılırken, 1q artışları ve *TP53* delesyonlarını içeren diğer anomaliler ise sekonder kromozomal anomaliler olarak sınıflandırılmaktadır (2, 3). Multiple myelomada konvansiyonel sitogenetik (KS) analizler MM olgularının %10'ununda başarılıdır (4). Bu sebeple tekrarlayan kromozomal anomalilerin saptanması için floresan in-situ hibridizasyon (FISH) yöntemi altın standart olarak kabul edilmektedir. Multiple myelomanın plazma hücrelerinin klonal bir hastalığı olması sebebiyle, FISH çalışması yapılmadan önce plazma hücrelerinin ayrıştırılması önerilmektedir (5, 6).

Biz çalışmamızda 2012-2024 yılları arasında MM olgularına ait kemik iliği örneklerinde konvansiyonel sitogenetik ve FISH analiz sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Bu olgularda plazma hücrelerinin izolasyonu yapılmadan FISH çalışmaları gerçekleştirildiği için anomali saptanan olgu sayısını literatür ile karşılaştırmayı ve plazma hücrelerinin ayrıştırılması imkanı bulamayan merkezler için rutinde bu çalışmaların önemini tartışmayı hedefledik.

2. Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'ndan merkezimize yönlendirilmiş 1279 MM olgusuna ait, kemik iliği örneklerinde gerçekleştirilen konvansiyonel sitogenetik ve FISH çalışmalarının sonuçları dahil edilmiştir.

FISH çalışmaları kemik iliklerinin direkt kültürlerinde gerçekleştirilmiş olup, prob üreticilerinin önerdikleri protokoller uygulanmıştır. Her bir hedef alınan bölge için en az 200 hücre analiz edilmiştir. Tüm hastalar için hedef alınan bölgeler 13S319, TP53, IGH ve 1p32/1q21'dir. Hiperdiploid veya hipodiploid karyotiplerin saptanması için ise FISH ile 69 örneğe kromozom 3, 5, 11 ve 21'i hedef alan problar (sentromer 3 ve 11, 5q31/5q33/5p15, 21q22) ile çalışma gerçekleştirilmiştir. FISH analizlerinde kullanılan tüm problar için belirlenen cut-off değeri %7 olarak kabul edilmiştir.

Konvansiyonel sitogenetik analizler için ise iki farklı besiyeri kullanılarak 48 ve 72 saatlilk kültürler yapılmıştır. Elde edilen metafaz plak sayısına bağlı kalmakla birlikte karyotipin normal olarak raporlanması için en az 20 metafaz plağı değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Konvansiyonel ve moleküler sitogenetik çalışmalar ISCN (An International System for Human Cytogenomic Nomenclature) kurallarına göre rapor edilmiştir.

3. Bulgular

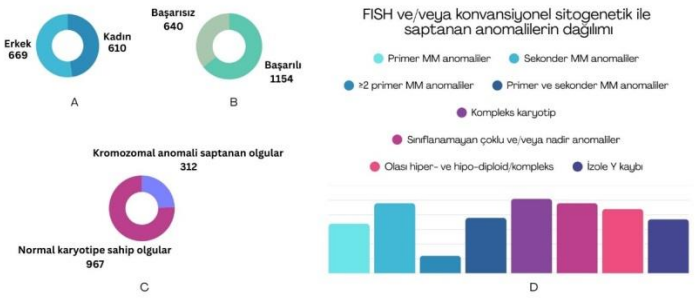
Çalışmaya dahil edilen olgu verilerinin 610'u kadın, 669'ü erkek olgulara ait olup (şekil 1-A), olguların yaşlarının ortalaması 65±11,39'dir.

Olguların tümünde FISH ve konvansiyonel sitogenetik yöntemler birlikte çalışılmış olup, sonuçlar birlikte değerlendirilmiştir. FISH ve/veya KS analizleri sonucunda anomali saptanmayan vaka sayısı 967'dir. Bu 967 vakanın tanı ve takiplerinde 1175 KS ve 1175 FISH çalışması gerçekleştirilmiştir. Eş zamanlı gerçekleştirilen bu FISH ve KS testlerinden 55'inde (40 hasta) yeterli hücre elde edilemediği için hem FISH hem de KS testleri başarısızlıkla sonuçlanmıştır. 1120 normal sonuçlanan FISH testi çalışılan örneğin 726'sında da KS çalışmaları normal olarak sonuçlanmış olup, 394'ünde KS testinde kromozom elde edilememiştir. Bu 967 vakanın tamamında sadece tanı anında değil sonraki takiplerinde yapılan FISH çalışmalarında da anomali saptanmamıştır.

Tanı veya takip anında anomali saptanan toplam hasta sayısı 312'dir (Şekil 1-C). Bu 312 hastanın

171'inde tanı anında MM FISH panelinde anomali saptanmış, 134'ünde tanı anında FISH normal sonuçlanmış ve 7'sinde FISH testi başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bu FISH ile tanı anında anomali saptanmayan 142 hastada ya tanı anında KS ile anomali saptanmış ya da daha sonra takip esnasında FISH ve/veya KS ile anomali saptanmıştır. Tanı anında sadece KS ile anomali saptanan hasta sayısı 83'dür. Tanı anında ve/veya takip esnasında anomali saptanan vakalar için yapılan toplam 618 FISH ve 618 KS testi çalışılmıştır. 618 KS testinin 416'sında kromozom analizi başarı ile sonuçlanmıştır.

FISH testi ile tanı anında izole olarak saptanan anomalilerin 22'si 13q delesyonları, 23'ü 1q artışları, 6'sı 1p delesyonu ve 1q artışı, 31'i *IGH* yeniden düzenlenmeleri ve 6'sı *TP53* delesyonlarıdır.



Şekil 1. A) MM olgularının cinsiyet dağılımı, B) KS testlerinin başarı ve başarısız sonuçlanmış raporların dağılımı, C) KS ve FISH testleri sonucunda anomali saptanan ve normal değerlendirilen sonuçların dağılımı, D) KS ve/veya FISH ile saptanan anomalilerin çeşitlerinin dağılımı

Tanı anında ya da takip esnasında FISH testi normal ancak KS ile anomali saptanan olguların karyotipleri tablo 1'de yer almaktadır. Tablo 1'de yer alan sonuçlardan 43'ünde kromozom Y kaybı izole olarak raporlanmıştır.

Tablo 1. Sadece KS ile saptanan anomaliler

Olgu no	**Tanı Anı (TA)/ Takip (T)**	**Karyotip**
1	TA	46,XX,der(11)del(11)(q24?)[3]/46,XX[8]
2	TA	49,X,-X,der(1),+der(1)t(1;?),+der(3),+9,+der(11),t(13;22)(q12;p12)[4] /49,idem,der(12)[4]
3	TA	45~47,X,-X,t(1;3)(p?;p?),-2,+der(3),der(5),del(6)(q?),-12,del(12(p?), der(17)add(17)(p?),+mar [cp7] /46,XX[1]
4	T	44~46,XX,del(5)(q31),-5,-7,-20,+mar[cp8]
5	T	46,XY,del(4)(q?),-8,+mar[4]/46,XY[4]
6	TA	46,XY,der(17q)[4]/46,XY[9]
7	TA	42,XXY,+der(X),der(1),der(6)add(6)(qter),+9,der(10),-13,der(14)add(14)(qter),-17,-18,-21,-22[11]/ Hiperdiploidi[5]/46,XY[8]
8	T	45,X,-Y[3]/46,XY[31]
9	T	73~90,XXY,del(6q?)x2,der(14)x2,+der(?)inc[cp3]/46,XY[12]
10	T	75~85,XXY,+der(1),+der(1),-3,+11,+12,-13,+mar1,+mar2[cp5]
11	TA	45,X,-Y[4]/46,XY[26]
12	TA	46,XX,del(20)(q11.2)[21]/47,sl,del(20)(q11.2),+mar[2]/47,XX,+2[2]/ 46,XX[5]
13	TA	46,XY,del(6)(q?)[3]/47,sl,+mar[1]/48,sdl1,+mar[2]/46,XY[18]
14	TA	Kompleks Karyotip
15	TA	45,X,-Y[7]/46,XY[4]
16	TA	46,XX,del(6)(q?)[3]/46,XX[7]

17	T	45,X,-Y[4]/46,XY[10]
18	T	46,XX,der(11)(p?)[3]/46,XX[17]
19	TA	45,X,-Y[3]/46,XY[30]
20	TA	47,XX,del(9)(q?),del(20)(q?),+mar[8]
21	T	45,X,-Y[2]/46,XY[4]
22	T	47,XY,+mar[2]/46,XY[5]
23	TA	45,X,-Y[4]/46,XY[29]
24	TA	47,XX,+15[1]/46,XX[4]
25	TA	46,XX,del(X)(q22q28)[16]/46,XX[22]
26	T	46,XY,der(6)del(6)(q?)[3]/46,XY[11]
27	T	46,XY,del(20)(q12)[10]/46,XY[8]
28	T	46,XY,der(4)t?(4;?)[2]/46,XY[9]
29	T	51,XY,der(4)del(4)(q12?),+5,+7,+9,der(12)?,+15,-16,+17,der(19)?,+20,inc[5]/46,XY[16]
30	TA	45,X,-Y[4]/46,X,-Y,+mar[1]/47,XY,+mar[2]/46,XY[10]
31	TA	45,X,-Y[3]/46,XY[10]
32	T	45,X,-Y[3]/46,XY[11]
33	TA	45,X,-Y[16]/46,XY[4]
34	TA	48,XY,der(1)del(1)(p22p31)t(1;19)(p13;?),t(2;8)(p21;q24),+5,+19[1] /48,XY,idem,der(19)del(1)t(1;19)[6]
35	TA	45,X,-Y[2]/46,XY[9]
36	TA	46,XY,der(8)del(8)(p?)[2]/43,XY,+3,-6,der(8)del(8)(p?),-13,-18,-22[1] /46,XY[13]
37	TA	45,X,-Y[4]/46,XY[6]
38	T	46,XX,der(7)add(7)(q?)[2]/46,XX[17]
39	T	46,XY,der(12)del(12)(p13?)[2]/46,XY[18]
40	T	46,XX,der(17)del(17)(p12)[2]/47,XX,der(17)del(17)(p12),+mar[2]46,XX[6]
41	T	47,XY,der(2)del(2)(p?),del(4)add(4)(q?),+9,der(13)add(13)(q11?),der(22)add(22)(q?)[3]/4 6,XY[26]
42	T	47,XY,+mar[3]/46,XY[23]
43	TA	47,XY,+11[9]/46,XY[2]
44	TA	46,XX,del(6)(q?)[4]/46,XX[16]
45	TA	47,XX,+mar[20]
46	TA	70~72,XXXX,+der(1)del(1)(p36)x4,+der(1)del(1)(q25),-1,+2,-4,+5,+5,+6,-7,- 8,der(9)(q?),-10,-13,-14,+15,+20,-21,-21,-22[cp3]/46,XX[8]
47	TA	45,X,-Y[3]/46,XY[16]
48	TA	45,X,-Y[3]/46,XY[10]
49	TA	46,XY,del(11)(q?)[2]/46,XY[6]
50	TA	47,XX,+mar[2]/46,XX[4]
51	TA	46,XX,der(9)(q?),-10,der(18),+mar[cp4]/46,XX[8]
52	T	43,XX,der(1),der(6),der(11)inc[3]
53	T	45,X,-Y[2]/46,XY[7]
54	T	47,XY,+mar[2]/46,XY[3]
55	T	46,XY,der(22)(q13)[4]/46,XY[17]
56	TA	46,XX,der(16)(q?)[5]/46,idem,der(17)(q?)[3]/46,XX[5]
57	TA	41~43,XY,der(1)del(1)(p?),-4,-6,-10,-13,-16,-19,-20,+mar ,+mar[cp5]/46,XY[1]
58	TA	46,XX, der(18)del(18)(p11)[6]
59	TA	47,XX,+8[11]/46,XX[23]
60	TA	46,XX,der(16)(p?),der(17)(q?)[4]/46,XX[29]
61	TA	45,X,-Y[7]/46,XY[14]
62	T	45,X,-Y,der(18)t(1;18)(q23?;q12?)[3]/ 46,idem,+der(18)t(1;18)(q23?;q12?)[1]/46,XY[8]
63	TA	46,XX,der(4q),der(6q)[12]/46,XX[12]
64	TA	46,XY,der(4p)[2]/46,XX[3]
65	TA	51~60,X,-Y,+3,+4,+6,+8,+9,+11,+12,+15,+15,+17,+18,+19,+21,+21,+22[cp2] /46,XY[12]
66	TA	45,X,-Y[2]/46,XY[6]
67	TA	45,X,-Y[5]/46,XY[11]
68	TA	46,XX,der(5)del(5)(q?)[2]/46,XX[14]
69	TA	45,X,-Y[4]/46,XY[16]
70	TA	46,XY,add(14)(q32),der(14)del(14)(q21q31)[2]/46,XY[14]
71	TA	45,X,-Y[11]/46,XY[9]
72	TA	46,XX,der(16)add(16)(q?)[4]/46,XX[8]
73	TA	46,XY,der(21)(q22)[2]/46,XY[18]
74	T	45,XY,der(1)del(1)(p?),+der(1),der(8)t(8;?)(q?;?),- 13,13,der(14),der(15)(1;15),der(21)[2]/45,XY,der(1)del(1)(p?),+der(1),der(2)t(2;?)(p?;q?), der(8)t(8;?)(q?;?),-13,-13,der(15)(1;15),-21,+22 [8]
75	T	46,XY,add(22)(q?)[2]/46,XY[20]
76	TA	45,X,-Y[5]/46,XY[9]
77	TA	45,X,-Y[3]/46,XY[22]

78	TA	46,XY,der(17)add(17)(p?)[2]/46,XY[22
79	TA	45,X,-Y[5]/46,XY[8]
80	TA	45,X,-Y[9]/46,XY[34]
81	TA	45,X,-Y[2]/46,XY[16]
82	TA	45,X,-Y[5]/46,XY[9]
83	TA	45,X,-Y[5]/46,XY[13]
84	TA	45,X,-Y[4]/46,XY[17]
	T	45,X,-Y[9]/46,XY[10]
85	TA	45,X,-Y,der(3)?[5]/46,XY[4]
86	TA	46,XX,der(3)(p?)[2]/46,XX[21]
87	TA	45,X,-Y[10]/46,XY[7]
88	T	45,X,-Y[3]/46,XY[20]
89	TA	41,X,-X,-8,der(11)add(11)(q23?),der(12)add(12)(q24?),-13,-14,der(15)t(8;15)(q24?;p?),-16,der(21)(16;21)(p?;p?)[5]/46,XX[50]
90	T	45,X,-Y[3]/46,XY[15]
	T	45,X,-Y[2]/46,XY[8]
91	TA	45,X,-Y[3]/46,XY[4]
92	TA	45,X,-Y[4]/46,XY[17]
93	TA	46,X,der(X)add(X)(q?)[2]/46,XX[20]
94	TA	46,XY,der(18)add(18)(p11?)[13]/46,XY[7]
95	TA	46,XX,der(22)del(22)(q?)[2]/46,XX[20]
96	TA	46,XY,der(12)del(12)(p13)[2]/46,XY[23]
97	TA	46,XY,der(13)add(13)(q34?)[3]/46,XY[18]
98	TA	47,XX,+mar[4]/46,XX[20]
99	TA	72~74,XXX,+der(1),+der(1)t(1;?),+3,der(4),der(6)x2,+der(11)x2,13,+15,+16inc[cp3]/46,XX[6]
100	TA	45,X,-Y[10]/46,XY[2]
101	TA	45,X,-Y[3]/46,XY[3]
	T	45,X,-Y[2]/46,XY[3]
102	TA	46,XY,der(5)(q?)[2]/46,XY[11]
103	TA	47,XY,+der(?)[3]/46,XY[17]
104	TA	47,XX,+mar[2]/46,XX[20]
105	T	47,XY,+mar[2]/46,XY[15]
106	TA	45,X,-Y[6]/46,XY[14]
107	TA	45,X,-Y[6]/46,XY[18]
108	TA	45,X,-Y[2]/46,XY[18]
109	TA	45,X,-Y[10]/46,XY[1]
110	TA	47,XY,+mar[2]/46,XY[20]
111	TA	45,X,-Y[1]/46,XY[6]

4. Tartışma ve Sonuç

Günümüzde teknolojik gelişmelere rağmen, MM hastalarında uygulanan FISH testi, hala altın standart yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, FISH yönteminin sınırlı hassasiyeti, tanısal etkinliğini kısıtlayan temel unsurlar arasında yer almaktadır. Ancak bu sınırlılık, plazma hücrelerinin ayrıştırılması yoluyla önemli ölçüde aşılabilmektedir (7). Nitekim, bir çalışmada doğrudan uygulanan FISH analizinde genetik anomali saptama oranı %38 iken, plazma hücrelerinin immünomanyetik yöntemlerle ayrıştırılmasının ardından gerçekleştirilen FISH analizinde bu oran %95,5'e yükselmiştir (8). Bizim çalışmamızda ise, toplam 1279 MM hastasında yapılan FISH ve/veya konvansiyonel sitogenetik (KS) analizler sonucunda anomali saptama oranı %24,39 olarak belirlenmiştir. Yalnızca FISH yöntemiyle tanı anında saptanan anomali oranı ise %13,36 olarak hesaplanmıştır. Bununla birlikte, plazma hücrelerinin ayrıştırılarak elde edilen yüksek anomali saptama oranları dikkate alındığında, MM hastaları için FISH analizinde bu yaklaşımın önemi giderek artmaktadır. Ancak her laboratuvarın plazma hücresi ayrıştırma altyapısına sahip olmaması, MM hastalarında genetik analizlerin gerçekleştirilmesinde bir engel teşkil etmemelidir. Ayrıca FISH ile eş zamanlı KS çalışmalarının birlikte yürütülmesinin bu oranı %24,39'a çıkardığı göz önünde bulundurulursa, FISH ve KS analizlerinin eş zamanlı olarak yürütülmesi, tanısal bütünlüğün sağlanması açısından önem arz ettiği açıkça ortadadır.

Olgularda saptanan anomaliler daha ayrıntılı incelendiğinde, MM için prognostik öneme sahip olan 1q kazancı, 1p kaybı, 13q delesyonu, *IGH* geninde yeniden düzenlenmeler ve *TP53* delesyonları da dahil olmak üzere toplam 312 hastada genetik anomali saptanmıştır. Çalışmamızda

laboratuvarımızda kullanılan cut-off değeri %7 olarak belirlenmiş ve her analizde en az 200 hücre değerlendirilmiştir. Öte yandan, European LeukemiaNet (ELN), MM hastalarında FISH analizleri için break-apart problarda cut-off değerini %10, sayısal anomaliler için kullanılan problarda ise %20 olarak önermekte ve en az 100 plazma hücresinin değerlendirilmesini önermektedir (9). Bununla birlikte, plazma hücresi ayrımı yapılmadan gerçekleştirilen FISH analizlerinde, cut-off değerlerinin daha düşük tutulması, düşük klonal populasyonların saptanabilmesi açısından kritik önemdedir. Ancak bu durumda yanlış pozitifliklerin önüne geçmek amacıyla, analiz sırasında hücre morfolojisinin dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. Plazma hücreleri, diğer hematopoietik hücrelere kıyasla daha büyük boyutlara sahip oldukları için, FISH analizi sırasında bu hücrelerin seçimine özen gösterilmelidir. Hasta grubumuzda uygulanan MM FISH paneli ile tanı anında saptanan 171 vakanın 54'ünde, eş zamanlı olarak yapılan KS analizleri ile de bu anomaliler doğrulanmıştır.

Konvansiyonel sitogenetik analiz sonuçlarını değerlendirdiğimizde ise 1279 MM olgusuna tanı ve takip süreçlerinde çalışılan toplam 1794 KS testinin 1154'inin (%63,82) başarılı sonuçlanması oldukça dikkat çekici bir bulgudur (Şekil 1-B). Çünkü literatürde MM olgularında KS analizlerinin başarılı sonuç verme oranının ortalama %10 civarında olduğu belirtilmektedir (4).

Multiple myelomada KS testlerinin önemi vurgulayan bir başka bulgumuz ise FISH paneli sonucunda anomali saptanmayan, ancak eş zamanlı yürütülen KS çalışmalarının 111'inde KS ile anomali saptanmıştır. Bu anomalilerin büyük kısmı panel içerisinde yer almayan anomalileri kapsamaktadır ve bu da MM hastaları için muhakkak KS analizlerin yapılması gerektiğini vurgular niteliktedir. Panel içerisinde yer alan anomalilerin FISH ile saptanmayıp, KS ile saptanmasının sebebi plazma hücre ayrımının yapılmadan FISH analizlerinin gerçekleştirilmesi ile açıklanabilir.

FISH paneli içerisinde yer almayan ancak KS ile saptanan anomalilerin sıklığına bakarsak (Tablo 1), en sık gözlenen anomalinin kromozom Y kaybından sonra, 6. Kromozomun uzun kolunda gerçekleşen delesyonlar olduğu (olgu #3, #9, #13, #16, #26, #44) gözlenmektedir. Geri kalan hastaların 3'ünde de tanımlanamayan 6. Kromozom anomalileri (olgu #7, #52, #99) saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada 6q delesyonlarının daha ileri yaşlı hastalarda daha sık gözlendiği, kısa PFS ile ilişkili olduğu ancak bağımsız bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir(10). Lawce ve ark.'ları da 6. Kromozom uzun kol delesyonlarının MM'da kötü prognostik etkisi olduğunu belirtmişlerdir (11). Bizim olgu grubumuzda ise 6q delesyonu saptanan 6 olgudan 3'ünde (olgu #16, #26, #44) 6q delesyonları izole olarak saptanmıştır, 1 tanesinde (olgu #13) ise 6q delesyonuna marker kromozomlar eşlik etmektedir. Ayrıca FISH ile anomali saptanan vakalar arasında da kromozom 1 anomalilerine eşlik eden ve kompleks karyotipin bir parçası olarak 6q delesyonu saptanan 3 vaka da olgu grubumuzda yer almaktadır. Bu bulgular, 6q delesyonunun MM'da panel dışı bir anomali olarak dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Ancak bu anomalinin klinik anlamda taşıdığı prognostik değerin daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş hasta serilerine ve klinik takip verilerine ihtiyaç vardır (Şekil 1-D). Bu bağlamda, ileri aşamada hasta klinik verilerine ulaşılması planlanmakta olup, FISH panelinde yer almayan anomalilerin prognostik etkilerini daha kapsamlı biçimde değerlendirmek amacıyla ileri analizler yapılacaktır.

Literatürde kromozom 1 anomalilerinin MM'da görülme sıklığı %40 olarak belirtilmekte olup, bizim olgu grubumuzun %39,7'inde (124 olgu) FISH ve/veya KS ile en sık görülen anomali olduğu tespit edilmiştir (12). Bu anomaliler kötü prognoz ile ilişkilendirilmekte olup, MM progresyonunda sekonder anomali olarak kabul edilmektedir. Ancak son yıllarda anti-CD38 monoclonal antibodies (moAbs) kullanımının 1q anomalilerinin kötü prognostik etkilerini hafiflettiği konusunda veriler ortaya koyulmaktadır. Tüm bunlara rağmen 1q kopyası 4 ve üzerinde ise ya da başka yüksek risk grubunda yer alan kromozom anomalisi eşlik ediyor ise bu etkinin azaldığı belirtilmektedir (13). Bizim olgu grubumuzda saptanan 1q anomalilerinin ise %23,3'ü izole olarak saptanmış olup, büyük bir kısmı komleks karyotipin bir parçası olarak gözlenmiştir. 1q anomalilerine en sık eşlik eden anomaliler ise 13q delesyonları ile *IGH* yeniden düzenlenmeleri olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamız sonucunda, multipl miyelom (MM)'da genetik heterojenitenin tanı ve izlem süreçlerinde taşıdığı kritik önem bir kez daha ortaya koyulmuştur. Bu heterojenitenin değerlendirilmesinde FISH yöntemi altın standart olarak kabul edilmekte olup, analizlerin plazma hücreleri üzerinde gerçekleştirilmesi testin duyarlılığını belirgin şekilde artırmaktadır. Ancak laboratuvar altyapısı plazma hücresi ayrıştırmaya elverişli olmayan merkezlerin FISH testlerinden vazgeçmemesi gerektiği, çalışmamızda elde edilen verilerle desteklenmiştir. Özellikle FISH testinde

anomali saptanamayan olguların bir kısmında konvansiyonel sitogenetik (KS) ile anlamlı anomaliler saptanmıştır. Bu durum, MM'da tek hedefe yönelik anomali t(11;14) olması sebebiyle, daha geniş kapsamlı genetik değerlendirmelere ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle, hem tanı anında hem de takip süreçlerinde FISH ve KS testlerinin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini savunmaktayız. Çalışmamızın ileri aşamalarında, olgulara ait klinik verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi planlanmakta olup, özellikle FISH paneli dışında saptanan anomalilerin hastalık prognozuna olan etkilerinin belirlenmesine yönelik analizler yapılacaktır. Bu yaklaşım, MM hastalarında bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin oluşturulmasına katkı sağlayabilecektir.

Sonuç olarak, MM'da bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi, yeni hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin artırılması ve genetik anomalilerin klinik anlamlarının daha iyi anlaşılması için daha geniş serilerde, kapsamlı ve iyi tasarlanmış sitogenetik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

REFERENCES

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022;97(8):1086-107.
2. Clarke SE, Fuller KA, Erber WN. Chromosomal defects in multiple myeloma. Blood Rev. 2024;64:101168.
3. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood. 2016;127(24):2955-62.
4. Tian E. Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) in Multiple Myeloma. Methods Mol Biol. 2018;1792:55-69.
5. Ma ES, Wang CL, Wong AT, Choy G, Chan TL. Target fluorescence in-situ hybridization (Target FISH) for plazma cell enrichment in myeloma. Mol Cytogenet. 2016;9:63.
6. Shin SY, Jang S, Park CJ, Chi HS, Lee JH, Lee JH, et al. Application of an immune-magnetic cell sorting method for CD138-positive plazma cells in FISH analysis of multiple myeloma. Int J Lab Hematol. 2012;34(5):541-6.
7. Lu G, Muddasani R, Orlowski RZ, Abruzzo LV, Qazilbash MH, You MJ, et al. Plazma cell enrichment enhances detection of high-risk cytogenomic abnormalities by fluorescence in situ hybridization and improves risk stratification of patients with plazma cell neoplasms. Arch Pathol Lab Med. 2013;137(5):625-31.
8. Ha J, Cho H, Lee TG, Shin S, Chung H, Jang JE, et al. Cytogenetic testing by fluorescence in situ hybridization is improved by plazma cell sorting in multiple myeloma. Sci Rep. 2022;12(1):8287.
9. Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, Gutiérrez NC, Liebisch P, O'Connor S, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. Haematologica. 2012;97(8):1272-7.
10. Chen L, Sun CY, An BW, Yu JM, Zhao F, Zhang C, et al. [Clinical characteristics of patients with multiple myeloma harboring 6q deletion]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2021;42(8):642-5.
11. Lawce H, Olson S. FISH testing for deletions of chromosome 6q21 and 6q23 in hematologic neoplastic disorders. J Assoc Genet Technol. 2009;35(4):167-9.
12. Schmidt TM, Fonseca R, Usmani SZ. Chromosome 1q21 abnormalities in multiple myeloma. Blood Cancer J. 2021;11(4):83.
13. Barbieri E, Martino EA, Rivolti E, Quaresima M, Vigna E, Neri A, et al. Anti-CD38 monoclonal antibodies in multiple myeloma with gain/amplification of chromosome arm 1q: a review of the literature. Expert Opin Biol Ther. 2024;24(5):365-81.

©Copyright 2026 by Osmangazi Tıp Dergisi - Available online at tip.ogu.edu.tr©Telif Hakkı 2026 ESOGÜ Tıp Fakültesi - Makale metnine dergipark.org.tr/otdweb sayfasından ulaşılabilir.