



Yeni Tanı Multipl Miyelom Hastalarında Serum Periostin Düzeyi ile Kemik İliği Fibrozisi İlişkisi

Relationship Between Serum Periostin Level and Bone Marrow Fibrosis in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients

Ali Kürşat TUNA¹, Atakan TEKİNALP², İbrahim KILINÇ³, Sinan DEMİRCİOĞLU², Bahattin Engin KAYA¹, Özcan ÇENELİ², Fahriye KILINÇ⁴

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

³Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

⁴Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada yeni tanı multipl miyelom (MM) hastaları içinde kemik iliği fibrozisi olan ve kemik iliği fibrozisi olmayan hastaların serum periostin düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya merkezimizde ulusal ve uluslararası kılavuz önerileri doğrultusunda yeni tanı konulan 18 yaş üstü, serumda periostin düzeyi bakılması için seçilen 36 MM hastasından kemik iliği biyopsisinde fibrozis değerlendirmesi yapılan 30 hasta dahil edildi. Hastalar fibrozisi olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Kemik iliği fibrozisi olan hastaların serum periostin düzeyi 29,22 ng/mL iken, fibrozisi olmayan hastaların serum periostin düzeyi 17,97 ng/mL olup, istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,03$). Fibrozisi olan hastaların medyan yaşı fibrozisi olmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük saptandı ($59,4\pm 11,01$ yıla karşın $68,07\pm 10,27$ yıl, $p<0,03$). Hastalık evresi, MM alt tipi ve yanıt oranları bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada, serum periostin düzeyinin kemik iliği fibrozisi olan MM hastalarında bir takip parametresi olarak kullanılabilirliği ve yeni çalışmaların tasarlanması açısından literatüre önemli bir fikir sunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Multipl miyelom, periostin, kemik iliği fibrozisi

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to compare serum periostin levels of patients with and without bone marrow fibrosis among newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients.

Materials and Methods: Thirty patients who were diagnosed with fibrosis in bone marrow biopsy from 36 MM patients over the age of 18 who were newly diagnosed in our center in line with the recommendations of national and international guidelines and were selected for serum periostin levels were included in the study. The patients were divided into two groups as those with and without fibrosis.

Results: While the serum periostin level of the patients with bone marrow fibrosis was 29.22 ng/mL, the serum periostin level of the patients without fibrosis was 17.97 ng/mL, which was statistically significantly higher ($p<0.03$). The median age of patients with fibrosis was found to be significantly lower than patients without fibrosis (59.4 ± 11.01 years versus 68.07 ± 10.27 years, $p<0.03$). There was no significant difference between the two groups in terms of disease stage, MM subtype and response rates.

Conclusion: In this study, the use of serum periostin level as a follow-up parameter in MM patients with bone marrow fibrosis and the design of new studies provided an important insight into the literature.

Keywords: Multiple myeloma, periostin, bone marrow fibrosis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ali Kürşat TUNA, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Tel.: +90 554 244 63 68 **E-posta:** tunaalikursat@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-7453-326X

Geliş tarihi/Received: 22.02.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 21.04.2023

Sunulduğu Kongre: Sağlık Bilimleri Üniversitesi 5. İç Hastalıkları Kongresi'nde 3 Haziran 2022'de sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

GİRİŞ

Multipl miyelom (MM), osteolitik kemik hastalığının varlığı ile karakterizedir. Miyelom hücreleri ve kemik iliği stromal hücreleri arasındaki etkileşimler, osteoklast ve osteoblast aktivitesi arasındaki dengenin bozulmasına yol açan çeşitli kemokin ve sitokinlerin aşırı üretimine yol açar. Başlangıçta miyelom hastalarının yaklaşık %80'inde ve hastalıklarının bir aşamasında hastaların %90 kadarında, yıkıcı iskelet komplikasyonlarına yol açan kemik kaybı olduğu bilinmektedir¹. Kemik iliği stroma hücreleri, osteoblast ve osteoklastlar, başta interlökin-6 (IL-6, miyelom büyüme faktörü) olmak üzere, tümör nekroz faktör-alfa, insüline benzer büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü salgılayarak MM gelişiminde önemli rol oynamaktadırlar². MM hücreleri kemik iliğinde kalabilmek ve çoğalmaya devam edebilmek için çeşitli büyüme faktörleri ve kemokinlerin salgılanmasına yol açan yüksek seviyelerde CXCR4 salgılar³. MM hücreleri, RANKL üretimi ile osteoklast fonksiyonlarını artırır⁴. Sonuç olarak MM'de osteoklast aktivitesinde artış ve osteoblast aktivitesinde azalmayla karakterize klinik bir tablo mevcuttur.

Periostin ilk kez fare osteoblastik hücre dizisinde adezyon proteini olarak keşfedilmiş ve osteoblast spesifik faktör olarak tanımlanmış fakat sonrasında öncelikle periostta lokalize olması sebebiyle yeniden adlandırılmıştır⁵. Periostin, sağlıklı dokulardan salınımı düşük olmasına rağmen, dokularda oluşan enflamatuvar ve fibrotik süreçlerden sonra üretimi artar⁶. Periostinin, fibroblasttan salgılandığında, fibrozis sürecini destekleyerek ve bağ dokusunun mekanik özelliklerini değiştirerek kollajen depolanmasını regüle edebileceği ve kronik enflamasyonun yönetiminde rol oynayacağı gösterilmiştir⁷. Bu bilgiler ışığında serum perisotin düzeyinin, kemik iliği mikroçevresinde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açan, enflamasyonla seyreden ve kemik iliğinde fibrotik değişikliklerin de ortaya çıktığı MM'de artacağı tahmin edilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; kesitsel olarak tasarlandı. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2020/2467 numarasıyla onay alındı (tarih: 08.05.2020). Çalışmaya merkezimizde ulusal ve uluslararası kılavuz önerileri doğrultusunda yeni tanı konulan 18 yaş üstü, serumda periostin düzeyi bakılması için seçilen 36 MM hastasından kemik iliği biyopsisinde fibrozis değerlendirmesi yapılabilen 30 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına göre gerçekleştirildi. Gönüllülere çalışma hakkında detaylı bilgiler verildi ve gönüllü olması halinde aydınlatılmış onam formları imzalatılarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmamıza; ek malign hastalık, romatizmal hastalık, diabetes mellitus, ileri düzeyde astım-kronik obstrüktif hastalıkları olan bireyler gibi serum periostin

düzeyini yükseltebilecek hastalar ve gönüllü olmayan hastalar dahil edilmedi. Serum periostin örnekleri hastalarda tanı anında alındı. Hastalardan alınan serumlar 4 saat içinde 7-10 dakika 4000 g ile santrifüj edilerek -80 °C derecede çalışma gününe kadar muhafaza edildi. Örnekler, Bioassay Technology Laboratory (Şangay, Çin) firmasından alınan kitlerle Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında enzyme-linked immunosorbent assay yöntemi ile çalışıldı. Serum periostin kiti temini için Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kurulundan destek alındı. Tüm hastaların güncel kılavuzlara ve ülkemizdeki resmi yönetmeliğe göre VCD (bortezomib-siklofosfamid-deksametazon) protokolü verildi. Hastalar fibrozisi olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı. İki örneklem; demografik verileri, serum periostin düzeyi, hemogram ve biyokimyasal laboratuvar değerleri, hasta grubunun MM alt tipi, hastalık evresi ve MM ilişkili klinik özellikleri açısından karşılaştırıldı. Hastaların yanıt ara değerlendirilmesi, 3 kür tedavi verildikten sonra, standart uluslararası MM çalışma grubu kriterlerine göre; kemik iliği biyopsisinde kemik iliği plazma hücre oranı, serum ve idrar immünoelektroforezi bakılarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda örneklem büyüklüğü G-Power analizine göre %80 güç, %5 tip 1 hata payı ($p < 0,05$) ve etki gücü 0,5 ön görülerek 1:1 oranı ile belirlenmiştir. Çalışmanın istatistiksel analizi IPSS IBM programı versiyon 25 ile yapıldı. Sürekli sayısal verilerin dağılımı Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Normal dağılımlı verilerde tanımlayıcı özellikler için ortalama±standart sapma kullanıldı ve gruplar bağımsız örneklem t-testi ile karşılaştırıldı; normal dağılmayan verilerde ise ortanca (en küçük ve en büyük değerler) kullanıldı ve gruplar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler yüzde (%) ile ifade edildi. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada 30 hasta yer aldı. Fibrozisi olan ve olmayan hasta sayısı eşit olup 15'ti. Medyan yaş fibrozisli hastalarda 59,4±11,01 iken, fibrozisi olmayan hastalarda 68,07±10,27 olup istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,03$). Serum periostin düzeyi fibrozisli hastalarda, fibrozisi olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (29,22 ng/mL'ye karşın 17,97 ng/mL, $p < 0,03$) (Şekil 1).

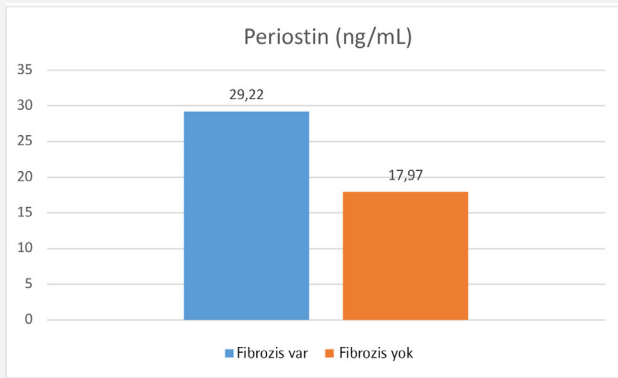
İki grup arasında temel hematolojik ve biyokimyasal parametreler olarak arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Ayrıca iki grup arasında cinsiyet dağılımı, International Staging System (ISS) ve revize-ISS evreleri ve MM alt tipleri dağılımlarının benzer olduğu görüldü (Tablo 2).

Tedavi yanıtları değerlendirildiğinde iki grupta da tam yanıt ulaşan hasta sayısı 6 olarak saptandı. Fibrozisi olan grupta 3 hastada hızlı ilerleyen hastalık gözlemlendi ve yanıt değerlendirme zamanı gelmeden vefat etti. Fibrozisi olmayan grupta 1 hasta progresyon gösterdi. Fibrozisi olmayan grupta 4 hasta takiplerine gelmediği için yanıt değerlendirilmesi yapılamadı (Tablo 2).

TARTIŞMA

Çalışmada serum periostin düzeyi kemik iliği fibrozisi olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek



Şekil 1. Kemik iliği fibrozisi olan ve olmayan hastaların serum periostin düzeyi karşılaştırılması

Tablo 1. Yaş, serum periostin düzeyi ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	Fibrosis var (n=15)	Fibrosis yok (n=15)	p
Yaş	59,4±11,01	68,07±10,27	0,03 ^a
Periostin (ng/mL)	29,22 (12,6-94,87)	17,97 (11,21-27,05)	0,03 ^b
Hemoglobin (g/dL)	10,86±2,18	10,27±2,7	0,51 ^a
WBC (μLx10 ³)	7,96 (4,1-14,23)	6,81 (2,06-10)	0,61 ^b
Platelet (μLx10 ³)	251,6 (22-572)	233 (79-567)	0,49 ^b
Kalsiyum (mg/dL)	10,22 (8,04-13,85)	9,82 (7,3-14,7)	0,43 ^b
Üre (mg/dL)	43,66 (7,7-75)	60,28 (31,8-186,6)	0,17 ^b
Kreatinin (mg/dL)	1,72 (0,66-5,17)	1,72 (0,77-5,18)	0,69 ^b
Ürik asit (mg/dL)	7,36 (3,9-11,3)	6,7 (3,1-15,8)	0,23 ^b
B-2 mikroglobulin (mg/L)	14,75 (3,08-109,56)	12,12 (2,91-47)	0,35 ^b
T. protein (g/dL)	91,94±26,57	76,11±27,94	0,12 ^a
Albümin (mg/dL)	36,08±7,71	36,5±9,44	0,89 ^a
LDH (U/L)	219,24±101,36	291,93±122,3	0,08 ^a

^aBağımsız örneklem t testi, ^bMann-Whitney U testi

bulunmuştur. Literatürü incelediğimizde MM hastalarında, periostin düzeyi ile kemik iliği fibrozisi ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu alanda yapılmış ilk çalışma niteliğindedir. Kemik iliği fibrozisine katkıda bulunan iki tür lif vardır. Retikülin liflerindeki artışın altta yatan malignitenin ciddiyeti ile sınırlı bir ilişkisi olsa da kollajen lifleri anormal kan sayımları ve kötü sonuçlarla güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Retikülin fibrozu, terapötik müdahaleden sonra sıklıkla tersine çevrilirken, kollajen fibrozunun terapi ile hafifleme olasılığı daha düşüktür. Kemik iliğinde retikülin veya kollajen liflerindeki artış ile giden fibrozis durumu, birçok hematolojik malignite tipinde olduğu gibi MM'de de gözlenir⁸. Kronik miyeloid lösemi ve MM'de kemik iliği fibrozisi, sık kullanılan tedavi rejimlerine azalmış yanıtın habercisidir^{9,10}. Miyelodisplastik sendrom (MDS) ve kemik iliği fibrozisi ilişkisini inceleyen bir çalışmada, kemik iliği fibrozisinin hastalığın seyri esnasında görülse bile kötü prognostik bir faktör olduğu ve MDS risk sınıflandırma sistemlerine dahil edilmesi gerektiği belirtilmiştir¹¹. MM hastalarında kemik iliği fibrozisi varlığının tedaviye yanıt ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada fibrozisi olan hastaların ortalama yaşı 60,8 olup, fibrozisi olmayan grupla anlamlı fark saptanmamıştır¹². Çalışmamızda da fibrozisi olan grubun yaş ortalaması benzerdir ve fibrozis

Tablo 2. Hastaların cinsiyet, klinik özellikler ve tedaviye yanıt değerlendirilmesine göre dağılım

n (%)	Fibrosis var (n=15)	Fibrosis yok (n=15)
Cinsiyet		
Kadın	9 (60)	8 (53)
Erkek	6 (40)	7 (37)
ISS		
1	1 (7)	1 (7)
2	6 (40)	2 (13)
3	8 (53)	12 (80)
R-ISS		
1	1 (7)	1 (7)
2	8 (53)	4 (27)
3	6 (40)	10 (66)
MM alt tipi		
IgG	6 (40)	8 (53)
IgA	4 (27)	4 (27)
Serbest K	2 (13)	2 (13)
Serbest L	3 (20)	1 (7)
Tedaviye yanıt		
Tam yanıt	6 (40)	6 (40)
Kısmi yanıt	6 (40)	4 (27)
Progresif hastalık	0	1 (6)
Değerlendirilemeyen hasta*	3 (20)	4 (27)

*Eks olan veya takipsiz hastalar.

MM: Multipl miyelom

olmayan grupla anlamlı fark yoktur. Primer miyelofibrozis (PMF) tanılı 330 hastanın tanısal biyopsilerinin yeniden değerlendirildiği ve geleneksel prognostik skorlama sistemine, kemik iliği fibrozis derecesin eklenmesinin prognostik etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada; fibrozis derecesinin bağımsız prognostik etkisini ve PMF için revize edilmiş 2016 Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasının önemli klinik anlamını doğruladı. Aynı çalışmada evre 0-1 fibrozis olan yaş ortalaması 51, evre 2-3 fibrozisi olan hastaların yaş ortalaması 57 olup istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda ise fibrozisli hastaların yaş ortalaması $59,4 \pm 11,01$ olup fibrozis olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı düşük bulundu¹³. Akut miyeloid lösemi hastalarında, kemik iliği fibrozisinin sağkalıma etkisinin incelendiği bir çalışmada ise, tanı anında yüksek kemik iliği fibrozisi, erken nüks ve daha kısa sağkalımla ilişkilendirilmiştir¹⁴. Babarović ve ark.'nın¹⁵ yaptığı çalışmada, MM hastalarının önemli bir kısmında kemik iliği fibrozu olduğunu ve kemik iliği fibrozu barındıran MM hastalarının daha kötü sağkalıma sahip olduğu göstermiştir. Aynı çalışmada; tanı anındaki kemik iliği fibrozu olan 22 hastanın 4'ü tam yanıtlyken fibrozisi olmayan 20 hastanın 9'u tam yanıtlydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,95$). Çalışmamızda tanı anında fibrozisi olan 15 hastanın 6'sı tam yanıtlyken, fibrozisi olmayan 15 hastanın da 6'sı tam yanıtlydı ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Paul ve ark.'nın¹² çalışmasında ise, kemik iliği fibrozisi olan MM hastalarının immünomodülatör ajanlar ve proteazom inhibitörleri ile tedavi edildiklerinde bile fibrozissiz hastalara göre daha kötü bir genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalıma sahip olduğunu göstermiştir. Periostin, hücre dışı matriksin dikkate değer bir düzenleyicisidir. Akciğerde normal doku matriksinin korunmasında kilit rol oynar ve periostin anormallikleri, fibrozisle giden çeşitli kronik solunum yolu hastalıklarının patofizyolojisine önemli ölçüde katkıda bulunur¹⁶. Fareler üzerinde yapılan bir hayvan deneyinde, periostin, hipoksik veya iskemik bir yol tarafından tetiklenen akut böbrek hasarını takiben p38 MAPK yolu aracılığıyla böbrek fibrozunu artırdığı gösterilmiştir¹⁷. Diffüz büyük B hücre lenfomalı hastalarda periostin ilişkisini inceleyen bir çalışmada, kemik iliği tutulumu olan hastaların median serum periostin düzeyi, kemik iliği tutulumu olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur ($12,7-21,7$ ng/mL, $p=0,018$) ve çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir ($29,22$ ng/mL'ye karşın $17,97$ ng/mL, $p<0,03$)¹⁸.

Koshiishi ve ark.'nın¹⁹ yaptığı 91 MM hastasının 34'ünde (%37) kemik iliği fibrozisi tesbit edilmiş olup ilk tedaviye yanıt açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızı sınırlandıran temel nokta hasta sayısının az olması, fibrozis derecelendirilmesi ve yanıt değerlendirmenin olmamasıdır. Buna rağmen MM tanısı olan hastalarda kemik iliği fibrozisi ve serum periostin düzeyi ilişkisini incelemesi bakımından literatürde ilk örnektir.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda prognozunun kötü olduğu bilinen kemik iliği fibrozu olan MM hastalarında serum periostin düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu durum serum periostin düzeyinin özellikle bu hasta grubunda bir takip parametresi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız yanıt değerlendirilmesi döneminde de periostin düzeyinin bakıldığı yeni çalışmaların tasarlanması açısından literatüre önemli bir fikir sunmuştur.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2020/2467 numarasıyla onay alındı (tarih: 08.05.2020).

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama - Konsept - Dizayn - Veri Toplama veya İşleme - Analiz veya Yorumlama - Literatür Arama - Yazan: A.K.T., A.T., İ.K., S.D., B.E.K., Ö.Ç., F.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Christoulas D, Terpos E, Dimopoulos MA. Pathogenesis and management of myeloma bone disease. *Expert Rev Hematol*. 2009;2:385-98.
2. Ghobrial IM. Myeloma as a model for the process of metastasis: implications for therapy. *Blood*. 2012;120:20-30.
3. Alsayed Y, Ngo H, Runnels J, Leleu X, Singha UK, Pitsillides CM, et al. Mechanisms of regulation of CXCR4/SDF-1 (CXCL12)-dependent migration and homing in multiple myeloma. *Blood*. 2007;109:2708-17.
4. Giuliani N, Bataille R, Mancini C, Lazzaretti M, Barillé S. Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. *Blood*. 2001;98:3527-33.
5. Merle B, Garner P. The multiple facets of periostin in bone metabolism. *Osteoporos Int*. 2012;23:1199-212.

6. Malanchi I, Santamaria-Martínez A, Susanto E, Peng H, Lehr HA, Delaloye JF, et al. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. *Nature*. 2012;481:85-9.
7. Huang Y, Liu W, Xiao H, Maitikabili A, Lin Q, Wu T, et al. Matricellular protein periostin contributes to hepatic inflammation and fibrosis. *Am J Pathol*. 2015;185:786-97.
8. Kuter DJ, Bain B, Mufti G, Bagg A, Hasserjian RP. Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres. *Br J Haematol*. 2007;139:351-62.
9. Kvasnicka HM, Thiele J, Schmitt-Graeff A, Diehl V, Zankovich R, Niederle N, et al. Bone marrow features improve prognostic efficiency in multivariate risk classification of chronic-phase Ph(1+) chronic myelogenous leukemia: a multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2001;19:2994-3009.
10. Subramanian R, Basu D, Dutta TK. Significance of bone marrow fibrosis in multiple myeloma. *Pathology*. 2007;39:512-5.
11. Jain AG, Zhang L, Bennett JM, Komrokji R. Myelodysplastic Syndromes with Bone Marrow Fibrosis: An Update. *Ann Lab Med*. 2022;42:299-305.
12. Paul B, Zhao Y, Loitsch G, Feinberg D, Mathews P, Barak I, et al. The impact of bone marrow fibrosis and JAK2 expression on clinical outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with immunomodulatory agents and/or proteasome inhibitors. *Cancer Med*. 2020;9:5869-80.
13. Li B, Zhang P, Feng G, Xu Z, Qin T, Zhang Y, et al. Bone marrow fibrosis grade is an independent risk factor for overall survival in patients with primary myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2016;6:e505.
14. Wu Z, Chen R, Wu L, Zou L, Ding F, Wang M, et al. Bone marrow fibrosis at diagnosis predicts survival for primary acute myeloid leukemia. *Clin Transl Oncol*. 2017;19:1462-8.
15. Babarović E, Valković T, Štifter S, Budisavljević I, Seili-Bekafigo I, Duletić-Naćinović A, et al. Assessment of Bone Marrow Fibrosis and Angiogenesis in Monitoring Patients With Multiple Myeloma. *J Clin Pathol*. 2012;137:870-8.
16. O'Dwyer DN, Moore BB. The role of periostin in lung fibrosis and airway remodeling. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74:4305-14.
17. An JN, Yang SH, Kim YC, Hwang JH, Park JY, Kim DK, et al. Periostin induces kidney fibrosis after acute kidney injury via the p38 MAPK pathway. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;316:426-37.
18. Tekinalp A, Kars TU, Tuna AK, Kılınc İ, Demircioğlu S, Çeneli Ö. Might periostin serve as a marker of bone marrow involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma?" *Turkish Journal of Biochemistry* 2022;47:770-4.
19. Koshiishi M, Kawashima I, Hyuga H, Nakadate A, Matsuura M, Hosokawa E, et al. Presence of bone marrow fibrosis in multiple myeloma may predict extramedullary disease. *Int J Hematol* 2022;116:544-52.