



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ TANILI HASTALARDA KLİNİK
ÖZELLİKLER, TEDAVİ YANITLARI VE SAĞKALIM İLE BUNLARA ETKİ EDEN
FAKTÖRLERİN GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Mayis FARAĞLI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet Emre EŞKAZAN

İSTANBUL – 2022

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ – CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ TANILI HASTALARDA KLİNİK
ÖZELLİKLER, TEDAVİ YANITLARI VE SAĞKALIM İLE BUNLARA ETKİ EDEN
FAKTÖRLERİN GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Mayıs FARAJLI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet Emre EŞKAZAN

İSTANBUL – 2022

ÖNSÖZ

Tez yazım sürecimde bilgi ve birikimi ile bana yol gösteren Doç. Dr. Ahmet Emre EŞKAZAN hocama, uzmanlık eğitimimde emeği geçen İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Fuat Hulusi DEMİRELLİ hocam başta olmak üzere tüm hocalarıma, çalışma koşullarının her türlü zorluğunu beraber göğüslediğim asistan arkadaşlarıma ve desteğini her zaman hissettiğim değerli eşim Zeynep'e teşekkürlerimle.

Dr. Mayıs FARAJLI

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	i
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ETİK KURUL ONAYI.....	v
ÖZET (TÜRKÇE)	vi
ÖZET (İNGİLİZCE).....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Waldenström Makroglobulinemisi.....	3
2.1.1. Tanım, epidemiyoloji ve etiyoloji.....	3
2.1.2. Patogenez	3
2.1.3. Klinik ve laboratuvar bulguları.....	4
2.1.4. Tanı	7
2.1.5. Tedavi.....	7
2.1.6. Prognoz	11
3. GEREÇ YÖNTEM	13
3.1. Hastalar.....	13
3.2. Yöntem	13
3.3. İstatistiksel analiz.....	14
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ.....	51
7. KAYNAKÇA.....	52
8. ÖZGEÇMİŞ	57
9. İNTİHAL RAPORU	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

BDR	Bortezomib, Deksametazon, Rituksimab
BR	Ritüksimab, Bendamustin
CHOP	Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon
COVID-19	Koronavirüs hastalığı-2019
CP	Santipoise
CR	Tam yanıt
CRP	C reaktif protein
CRR	Tam yanıt oranı
CVP	Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizon
DM	Diabetes mellitus
DRC	Deksametazon, Ritüksimab, Siklofosfamid
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EMG	Elektromiyografi
FDA	Food and Drug Administration
FR	Fludarabin, Ritüksimab
GA	Güven aralığı
HDL	Hodgkin Dışı Lenfoma
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HT	Hipertansiyon
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IgM	İmmünoglobulin M

IPSSWM	International Prognostic Scoring System for Waldenstrom Macroglobulinemia
IWWM	International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
LAP	Lenfadenopati
LDH	Laktat dehidrogenaz
LPL	Lenfoplazmasitik Lenfoma
MAG	Myelin associated glycoprotein
MDS	Myelodisplastik Sendrom
MR	Minimal yanıt
MRR	Majör yanıt oranı
ORR	Genel yanıt oranı
OS	Genel sağkalım
PD	Progrese hastalık
PFS	Progresyonsuz sağkalım
PR	Kısmi yanıt
R-CHOP	Rituksimab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon
R-CVP	Rituksimab, Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizon
rIPSSWM	revised IPSSWM
RTX	Rituksimab
SD	Stabil hastalık
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SLR	Swedish Lymphoma Registry
SS	Standart sapma
TTNT	Bir sonraki tedaviye kadar geçen süre
VGPR	Çok iyi kısmi yanıt
WM	Waldenström Makroglobulinemisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hastaların cinsiyet dağılımı	15
Şekil 2. Birinci basamak tedavilerin dağılımı	18
Şekil 3. İkinci basamak tedavilerin dağılımı.....	19
Şekil 4. Üçüncü basamak tedavilerin dağılımı.....	19
Şekil 5. Tüm hastaların progresyonsuz sağkalım eğrisi	22
Şekil 6. Birinci basamak tedaviden bir sonraki tedaviye kadar geçen süre.....	24
Şekil 7. Tüm hastaların genel sağkalım eğrisi.....	26
Şekil 8. Tüm hastalarda ECOG performans durumuna göre sağkalım eğrileri.....	27
Şekil 9. Tüm hastalarda B semptomu varlığına göre sağkalım eğrileri	27
Şekil 10. Tüm hastalarda yaş gruplarına göre sağkalım eğrileri	28
Şekil 11. Tüm hastalarda tanı β 2-mikroglobulin değerlerine göre sağkalım eğrileri	28
Şekil 12. Tüm hastalarda tanı albümin değerlerine göre sağkalım eğrileri.....	29
Şekil 13. Tüm hastalarda tanı LDH değerlerine göre sağkalım eğrileri	29
Şekil 14. Semptomatik hastalarıda yaş gruplarına göre sağkalım eğrileri	33
Şekil 15. Semptomatik hastalarda B semptomu varlığına göre sağkalım eğrileri	33
Şekil 16. Semptomatik hastalarda β 2-mikroglobulin değerine göre sağkalım eğrileri	34
Şekil 17. IPSSWM risk gruplarına göre sağkalım eğrileri.....	35
Şekil 18. rIPSSWM risk gruplarına göre sağkalım eğrileri.....	35
Şekil 19. Ölüm nedenleri dağılımı	43

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. WM ayırıcı tanısı.....	6
Tablo 2. Tedavi endikasyonları.....	8
Tablo 3. IWWM-6 tedavi yanıt değerlendirilme kriterleri	10
Tablo 4. IPSSWM skorları, risk grupları dağılımı ve sağkalım oranları	11
Tablo 5. rIPSSWM skorları, risk grupları dağılımı ve sağkalım oranları.....	12
Tablo 6. Demografik veriler ve klinik özelliklerin dağılımı	16
Tablo 7. Hastaların tanı anındaki laboratuvar sonuçları.	17
Tablo 8. Hastaların komorbiditeleri	17
Tablo 9. Tedavi başlama nedenleri	18
Tablo 10. Dördüncü, beşinci ve altıncı basamak tedavilerin dağılımı	20
Tablo 11. Basamaklara göre tedavi yanıt dağılımları	20
Tablo 12. Basamaklara göre tedavi toksisitelerinin dağılımları	21
Tablo 13. Tedavi seçeneklerine göre toksisitelerin dağılımları.....	21
Tablo 14. Progresyonsuz sağkalım süresi üzerine etki eden faktörlerin belirlenmesi.....	23
Tablo 15. Bir sonraki tedaviye kadar geçen süre üzerine etki eden faktörlerin belirlenmesi	25
Tablo 16. Tüm hastalarda genel sağkalıma ilişkin değerlendirmeler.....	30
Tablo 17. Tüm hastalarda genel sağkalım süresine etki eden faktörlerin belirlenmesi	32
Tablo 18. IPSSWM risk grup dağılımı ve 5 yıllık sağkalım oranı	34
Tablo 19. Semptomatik hastalarda genel sağkalıma ilişkin değerlendirmeler	36
Tablo 20. Semptomatik hastalarda genel sağkalım süresine etki eden faktörlerin belirlenmesi.....	38
Tablo 21. İlk tedavide rituksimab alan ve almayan hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri	39
Tablo 22. İlk tedavide rituksimab alan ve almayan hasta gruplarında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	40
Tablo 23. İlk tedavi rituksimab alan ve almayan hastalarda PFS, OS, TTNT ve tedavi yanıtlarının karşılaştırılması	41
Tablo 24. Rituksimab bazlı tedavi rejimleri ile diğer tedavi rejimleri arasında tedavi yanıt oranı karşılaştırılması	41
Tablo 25. Hastalardaki ikincil malignitelerin dağılımı	42

ETİK KURUL ONAYI

İÜC Tarih ve Sayı: 16.05.2022-381767



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-83045809-604.01.01-381767
Konu : Uzm.Öğr.Dr. Mayıs FARAJLI etik kurul
kararı

16.05.2022

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 01.04.2022 tarihli 350989 sayılı yazınıza istinaden

Anabilim Dalınızda görevli Uzm.Öğr.Dr. Mayıs FARAJLI'ya ait "Waldenström Makroglobulinemisi Tanılı Hastalarda Klinik Özellikler, Tedavi Yanıtları ve Sağkalım ile Bunlara Etki Eden Faktörlerin Geriye Dönük incelenmesi" başlıklı çalışma 10.05.2022 tarihli etik kurulunuzca müzakere edilmiş olup, etik açıdan uygun görülmüştür. bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Sarper ERDOĞAN
Başkan

Ek:01 Adet karar fiziki olarak teslim alınacaktır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : ESM10BBR72

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-universitesi-cerrahpasa-ebys>

Adres: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Rektörlüğü, 34320 Avcılar-İstanbul
Telefon: 0212 404 03 00 Faks: 0212 404 07 01
Web: <https://www.istanbulc.edu.tr>
Kep Adresi: istanbulc@hs01.kep.tr

Bilgi için: Hakan CENGİZ



Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZET

WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ TANILI HASTALARDA KLİNİK ÖZELLİKLER, TEDAVİ YANITLARI VE SAĞKALIM İLE BUNLARA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ

Amaç: Waldenström makroglobulinemisi (WM) nadir bir B hücreli lenfoproliferatif hastalık olup, artmış monoklonal IgM seviyesi ve IgM üreten klonal lenfoplazmasitik hücrelerin kemik iliği infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu çalışmada WM hastalarının demografik verileri, uygulanan tedaviler ve tedavi yanıtları, sağkalımları ve bunlara etki eden faktörlerin incelenmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2002-2020 yılları arasında tanı almış hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Hastaların demografik verileri, laboratuvar bulguları, tedavileri incelenerek, tedavi yanıtları ile progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) süreleri ve bunlara etki edebilecek faktörler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 36 WM hastasının 21'i erkek (%58), ortanca yaşı 66,5 yıldır. Hastalardan 30'u (%83,3) semptomatik olup, tedavi endikasyonları anemi, trombositopeni ve B semptomu varlığı olmuştur. İlk basamakta hastalardan 16'sı rituksimab içeren tedavi rejimleri (%53,3) ile tedavi edilmişti. İlk basamakta rituksimab içeren tedavi rejimleri kullanılan hastalar ile diğer hastalar arasında tedavi yanıtı, PFS ve OS açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ortanca OS 126 ay saptanmış olup, B semptomu varlığı ve β 2-mikroglobulinin >4000 ng/mL olması ile OS arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. IPSSWM skoru hesaplanabilen 29 semptomatik hastadan 5'i (%17,2) düşük, 10'u (%34,5) orta ve 14'ü (%48,3) yüksek risk grubunda saptandı. Beş yıllık sağkalım düşük, orta ve yüksek riskli hastalarda sırasıyla %100, %78,8 ve %44,9 saptanmıştır. Takipte 20 hasta (%55,6) ölmüştür, 11'inde (%55) ölüm nedeni WM ile ilişkili gözlemlenmiştir.

Sonuç: İlk basamaktaki tedavi tercihinin PFS ve OS üzerinde etkisi görülmedi. IPSSWM risk grubu dağılımı ve 5 yıllık sağkalım oranı literatür ile benzer saptanmıştır.

Çalışmamız, WM hastalarında B semptom varlığının ve β 2-mikroglobulin yüksekliğinin önemli prognostik faktörler olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Waldenström makroglobulinemisi (WM), Sağkalım, Rituksimab



ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF CLINICAL FEATURES, TREATMENT RESPONSES AND SURVIVAL, AND FACTORS AFFECTING THEM IN PATIENTS WITH WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA

Aim: Waldenström macroglobulinemia (WM), a rare B-cell lymphoproliferative disease, is characterized by elevated monoclonal IgM levels and infiltration of the bone marrow by IgM-producing clonal lymphoplasmacytic cells. In this study, we aimed to evaluate the demographic data, treatments and responses, and survival of WM patients and the factors affecting them.

Materials and Methods: WM patients diagnosed between 2002 and 2020 were reviewed retrospectively. The demographic data, laboratory findings, treatments were examined; treatment responses, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) and factors that could have an impact on them were evaluated.

Results: Of the 36 WM patients included, 21 (58%) were male with a median age of 66.5 years. Thirty patients (83.3%) were symptomatic, and the main treatment indications were anemia, thrombocytopenia, and the presence of B symptoms. As first-line therapy, 16 patients (53.3%) were treated with rituximab-containing regimens. There were no significant differences in treatment responses, PFS, and OS between patients who received rituximab-containing regimens as first-line therapy and in those who did not. The median OS was 126 months, and a significant correlation was found between OS and the presence of B symptoms and in those β 2-microglobulin >4000 ng/mL. Of the 29 symptomatic patients, in which the IPSSWM score could be calculated, 5 (17.2%), 10 (34.5%), and 14 (48.3%) were found in the low-, intermediate- and high-risk groups, respectively. Five-year survival rates were 100%, 78.8% and 44.9%, for low-, intermediate-, and high-risk patients, respectively. During the follow-up, twenty patients (55.6%) died, and the cause of death was WM-related in 11 (55%).

Conclusion: We found that first-line treatment choice had no impact on PFS and OS. IPSSWM risk group distributions and 5-year survival rates were similar to that demonstrated in the literature. Our study supports that the presence of B symptoms and elevated β 2-microglobulin levels are important prognostic factors in WM patients.

Keywords: Waldenström macroglobulinemia (WM), Survival, Rituximab



1. GİRİŞ

Waldenström makroglobulinemisi (WM) nadir bir B hücreli lenfoproliferatif hastalık olup, artmış monoklonal IgM seviyesi ve IgM üreten klonal lenfoplazmasitik hücrelerin kemik iliği ve diğer organları infiltrasyonu ile karakterizedir [1]. Tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık %1-2'sini oluşturduğu düşünülmektedir. WM insidansı dünyada 3-5/1.000.000 olup, bazı batılı ülkelerde bunun yaklaşık 3 katı kadar olduğu bildirilmektedir [2,3]. Tam aksine doğu ülkelerinde ise WM insidansı daha az bildirilmiştir [4]. WM tanılı hastaların hastaneye ilk başvuruları genellikle normositik aneminin sebep olduğu yorgunluk ve halsizlik nedeniyledir [5]. WM tanısı kemik iliği biyopsisi sonucunda lenfoplazmasitik hücrelerin görülmesi ve monoklonal IgM saptanması ile konur. WM tanısı konulduğunda en önemli durumlardan biri diğer lenfoproliferatif hastalıklardan, özellikle marjinal zon lenfomadan ayırt etmektir.

Hastaların yaklaşık %19 ile %28'i tanı anında asemptomatiktir [6]. Tanı konduktan sonra tedavi kararına hastanın klinik ve laboratuvar göstergelerine göre karar verilmekte olup, asemptomatik hastalar 'bekle ve gör' yöntemi ile takip edilmektedir. Mevcut tedavi seçenekleri ile tam başarıya ulaşmak zor olduğundan tedavideki esas amaç semptomları kontrol altına almak, tümör yükünü azaltmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Hangi tedavi seçeneğini kullanacağımız hastanın yaşına, semptomlarına, hastalığın durumu ve hastanın komorbiditelerine göre seçilir. Tedavide diğer indolen lenfomalarda ve faz 2 çalışmalarda etkinliği görülen tedavi rejimleri kullanılmaktadır. Sistemik tedavide ilk seçenek genellikle anti CD20 monoklonal antikoru olan rituksimab ile kombineli kemoterapiler olup etkili olabilecek yeni ajanlar üzerinde de çalışmalar devam etmektedir. Tedavi başlanan hastalarda prognoza etki eden çeşitli faktörler bulunmakla beraber en fazla kullanılan risk skora sistemi WM Uluslararası Prognoz Skorlama Sistemidir - *International Prognostic Scoring System for WM* (IPSSWM) [7]. WM'de ölüm nedenleri arasında hastalık ilerlemesi, yüksek dereceli lenfomaya dönüşüm veya enfeksiyonlar gibi

hastalıkla ilgili olaylar ve kardiyak sorunlar gibi WM ile ilgisi olmayan nedenler bulunur [8].

Bu çalışma WM tanılı hastaların, klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavi ve takip verilerini inceleyerek, uygulanan tedaviler, tedavi yanıtları ve toksisitelerinin geriye dönük olarak incelenmesi, tedavilerin progresyonsuz ve genel sağkalımlar üzerindeki etkilerini, prognoz skorlamaları ve başlangıç klinik özellikleri ile tedavi yanıtlarının karşılaştırılmasını ve mevcut veriler ışığında bu nadir lenfoproliferatif hastalık ile ilgili dünya literatürüne katkı sağlamayı amaçlamaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Waldenström Makroglobulinemisi

2.1.1. Tanım, epidemiyoloji ve etiyoloji

Lenfoplazmasitik lenfoma (LPL), küçük B lenfositler, plazmasitoid lenfositler ve plazma hücrelerinin neoplazisidir. WM, LPL ve IgM monoklonal gammopatisinden oluşan klinikopatolojik bir antitedir. İlk başlarda Multipl myelom (MM) ile ilişkili bir hastalık gibi düşünülse de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından periferik B hücreli lenfoproliferatif hastalıklarından biri olarak kabul edilmiştir [9]. Yapılan bazı çalışmalar otoimmün hastalıklar, Hepatit C virüsü, çiftçilik ve/veya pestisitlerle ilişkisi olabileceğini gösterse de, kesin etiyojisi bilinmemektedir [10–12]. Hastalığın insidansı yaklaşık 100.000 kişide 0.57 olup, ortalama tanı yaşı 71'dir. Yapılan bir çalışmada son 50 yılda hastalığın insidansında değişiklik görülmediği gösterilmiştir [13]. Hastalık genelde sporadik olarak karşımıza çıksa da, literatürde ailesel vakalar da bildirilmiştir. Ailesel ve sporadik vakaların karşılaştırılmasında hastalığın seyri benzer nitelikte görülmüştür [12].

2.1.2. Patogenez

WM'nin patogenezi tam olarak bilinmese de diğer lenfomalar gibi genetik ve epigenetik değişikliklerin rolü olduğu düşünülmektedir. LPL malign hücrelerinin, somatik hipermutasyona uğramış ama ağır zincir sınıf değişikliği olmamış post germinal lenfositlerden geliştiği düşünülmektedir [14]. LPL'nin yeni nesil gen dizilemelerinde bazı tekrarlayan mutasyonlara sık rastlandığı farkedilmiştir. Hastaların %90'dan fazlasında tekrarlayan *MYD88* gen mutasyonu saptanmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunda rastlanmasına rağmen *MYD88* geni WM için spesifik değildir. *CXCR4* (%30-40), *ARID1A* (%17), *CD79B* (%8-15) ise diğer sık rastlanan tekrarlayan gen mutasyonlardır [15]. Bu mutasyonların mevcutluğunun hastalığın prezentasyonu ve klinik gidişatına etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir

[16]. Toll benzeri reseptör ve interlekin 1 reseptörü ligandlarına bağlandıktan sonra *MYD88* ile başlayan yolda BTK, IRAK4, IRAK1'i ve en sonda NF-kB ailesinden transkripsiyon faktörlerini aktiveleştirir ki, sonuçta normal ve neoplastik B hücrelerinin büyümesini ve hayatta kalmasını sağlar [7,8].

2.1.3. Klinik ve laboratuvar bulguları

Tanı anında hastaların yaklaşık 1/4'ü asemptomatiktir. Semptomatik hastaların çoğu spesifik olmayan konstitüsyonel semptomlarla başvururlar. Gelişen semptomlar tümör infiltrasyonu veya monoklonal IgM proteini ile ilişkili olmaktadır. Tümör infiltrasyonuna bağlı sitopeni, lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali gibi belirti ve bulgular ortaya çıkarken, monoklonal IgM proteinine bağlı hiperviskozite, periferik nöropati, hemolitik anemi ve kriyoglobulinemi görülebilir. Hastaların hastaneye ilk başvuruları ise genellikle normositik aneminin sebep olduğu yorgunluk ve halsizlik nedeniyledir [5].

2.1.3.1. Hiperviskozite sendromu

Monoklonal IgM proteininin kanda fazla miktarda olması sonucunda oluşur. Yüksek monoklonal IgM düzeyleri hiperviskozite oluşturma ihtimalini artırsa da, paraproteinle diğer plazma proteinleri ve hücreler arasındaki ilişkiler IgM konsantrasyonundan daha önemlidir [19]. Hiperviskozite sonucunda görmede bulanıklaşma, görme kaybı, baş ağrısı, baş dönmesi, ani işitme kaybı, burun ve diş etinde kanama gibi semptomlar oluşabilir. Nadiren de olsa hiperviskozitenin çok ilerlediği durumlarda konfüzyon, inme, koma görülebilir. Serum viskozitesinin normal değeri 1,5 santipoise (CP) olup, semptomatik hiperviskozite genellikle >4 CP değerlerinde beklenir. Hiperviskozite düşündürülen semptomları ve IgM >3000 mg/dL olan hastalarda fundoskopik muayene önerilir [20]. Fundoskopik muayenede distandü, sosis görünümlü retinal venler, alev görünümlü hemorajiler veya papil stazı hiperviskozite sendromunu düşündürmektedir [19].

2.1.3.2. Nörolojik bulgular

Nöropati nedeni tam olarak bilinmese de monoklonal paraprotein; periferik sinirin glikoprotein ve glikolipidlerine karşı antikor oluşturması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. WM hastalarının yaklaşık %10-20'sinde bulunmaktadır. Anti myelin

ile ilişkili glikoprotein (MAG) antikorlu WM ilişkili nöropatilerin yaklaşık %50'sinde görülüp, bazı hastalarda da IgM gangliozitler, farklı glikoproteinler, sülfatid ve kondroitin sülfatla reaksiyona girebilir [21]. Fizik muayene ve elektromyografi'de (EMG) genellikle demiyelinize duysal nöropati görülür.

Kraniyal sinir felci, mononöropati, mononöritis multipleks, multifokal lökoensefalopati, ani işitme kaybı ve merkezi sinir sisteminin plazmasitoid lenfositlerle infiltrasyonu nadir görülen diğer nörolojik bulgulardır [22].

2.1.3.3. Renal tutulum

MM'ye kıyasla WM'de renal tutulum daha az görülmektedir. IgM depozitlerinin glomerüler bazal membranda birikimi, plazmasitoid lenfositlerin infiltrasyonu gösterilmiştir [23]. Hafif zincir nefropatisi ve nefrotik sendrom da bazı WM hastalarında görülmektedir [24,25].

2.1.3.4. Tam kan sayımı

Tanı anında hastaların yaklaşık %40'ında anemi görülür [26]. WM'de anemiye çoğunlukla kemik iliği infiltrasyonu sebep olurken, anemi kronik inflamasyona ve otoimmün hemolize bağlı olarak da gelişebilir. Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı lökopeni ve trombositopeni de tabloya eşlik edebilir.

2.1.3.5. Kanama

Kanama diyatezi WM'de yaygındır ve hiperviskoziteye ikincildir. Burundan veya dış etlerinden kanama sık görülmekle birlikte, ameliyat sırasında ve/veya sonrasında gastrointestinal kanaldan da kanama olabilir. Trombosit fonksiyonundaki değişiklikler, muhtemelen IgM paraproteini ile trombosit yüzey membran glikoproteinleri arasındaki etkileşime bağlı olarak gelişir [27]. Hiperviskozite ile açıklanamayan klinik kanaması olan hastalarda değerlendirme protrombin zamanı, kısmi tromboplastin zamanı, trombin zamanı ve faktör X aktivitesini içermelidir. Edinilmiş von Willebrand hastalığı çok nadir olup, yüksek IgM düzeyleri olan WM'li hastalarda gelişebilir [28].

Tablo 1. WM ayırıcı tanısı [29].

	Kemik iliği biyopsisi	Sitogenetik	MYD88L265P	İmmünfenotipleme	Klinik bulgular
WM	Lenfoplazmatik infiltrasyon gösteren lenfositler ve plazma hücreleri Mast hücrelerinin hiperplazisi	Del6q (%30-50)	%70-90	B hücre popülasyonu: CD20+, sIgM+, CD22+, CD79+, CD25+, CD27+, FMC7+, BCL-2+, CD52+, CD5+/-, CD10+/-, CD23+/-, CD103-; Plazma hücreleri: CD138+, CD38++, CD19+, CD45+, CD56-	Hiperviskozite, lenfadenopati, splenomegali, nöropati
IgM MGUS	Lenfoma tutulumu yok	?	%30-60	Yeterli hücre yok	Semptomsuz veya IgM ile ilişkili semptomlar
Multipl Myelom	Plazma hücreleri	t(11;14)	0	CD138+, CD38+, CD19-	Litik kemik lezyonları
Splenik marjinal zon lenfoma	CD20+ hücrelerinin intrasinüzoidal infiltrasyonu	Del7q (%19), +3q (%19), +5q (%10)	%10	CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, FMC7+, IgM+, CD5- (zayıf + %10-25), CD10-, CD43-, BCL6-, CD103-/+	Splenomegali
Foliküler lenfoma	Paratrabeküler lenfoid agregatlar	BCL-2 (%70-90) onkogenini etkileyen translokasyonlar	0	CD5-, CD10+/-, CD11C+/-, CD103, CD25-, CD138-, CD38+, CD45+, bcl2+, bcl6+	Lenfadenopati
Mantle hücreli lenfoma	Düzensiz nükleer konturlara sahip monomorfik küçük orta büyüklükte lenfoid hücreler	t(11;14)(q13;q32)	0	CD5+, CD10-, CD23-, CD25-, CD45+, CD103-, CD138-	Lenfadenopati ve ektranodal hastalık

2.1.4. Tanı

WM tanısı için kemik iliği biyopsisinde plazmasitoid ve plazma hücre farklılaşması gösteren küçük lenfositlerin kemik iliği infiltrasyonunun görülmesi (LPL tutulumu), infiltrasyonun tipik immüfenotipte olması ve serumda IgM monoklonal gamopati olması gerekir [1]. Farklı görüşler mevcut olsa da WM Uluslararası Çalışma Grubunun - *International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWWM)* klinikopatolojik tarifine göre kemik iliği infiltrasyonu için belirli bir eşik değer mevcut olmayıp, kemik iliğinde infiltrasyon görülmesi tanı için yeterlidir [1]. En az %10 kemik iliği tutulumu olan hastalara kıyasla, %10'dan daha az kemik iliği tutulumu olanların daha indolen seyir gösterdiği görülmüştür [23,24]. LPL histopatolojisi olmadan sadece monoklonal IgM görülmesi WM tanısı için yeterli olmayıp bu durumda IgM MGUS, IgM ilişkili diğer hastalıklar veya kemik iliği tutulumu olmayan nodal lenfoma düşünülür. Monoklonal IgM olmadan kemik iliğinde LPL tutulumu ise tek başına WM tanısı için yeterli değildir. *MYD88L265P* gen mutasyonu tanısız olmasa bile WM hastalarının çoğunda görüldüğünden, benzer morfolojik görüntülü lenfomalar ve IgM MM ayırımında kullanılır. WM tanısı konulduğunda en önemli durumlardan biri diğer lenfoproliferatif hastalıklardan, özellikle marjinal zon lenfomadan ayırt etmektir (Tablo 1).

2.1.5. Tedavi

2.1.5.1. Tedavi endikasyonları

Tedaviye hastadaki kemik iliği tutulumu yüzdesi veya monoklonal IgM proteini seviyesine göre değil, hastanın semptomatik veya asemptomatik olma durumuna göre karar verilir. Asemptomatik hastalar, prognozunun iyi olması ve tedavilerin kısa ve uzun dönem yan etki endişeleri nedeniyle genellikle tedavisiz izlenir. Tedavisiz hastalar genellikle 3-6 aylık aralıklarla klinik ve laboratuvar olarak izlenir. Asemptomatik hastaların progresyon riskiyle ilgili 439 hastadan oluşan geriye dönük kohort çalışmasında IgM düzeyi, kemik iliği infiltrasyon yüzdesi, β 2-mikroglobulin düzeyi ve albümin düzeyinden oluşan skorlama ile yüksek, orta ve düşük riskli olmak üzere 3 grup oluşturulmuştur. Grupların progresyon olana kadarki ortalama süresi sırasıyla 1,8 yıl, 4,8 yıl ve 9,3 yıl olarak görülmüştür. Yüksek riskli hastaların tedaviyle veya tedavisiz takip edileceğiyle ilgili yeterli kanıt olmasa da yüksek riskli tedavisiz

takip edilen hastaların yakın izlemi önerilmektedir. Aynı çalışmada *MYD88L265P* geninin de progresyon için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir [30]. Paraproteinemi nedenli komplikasyonlar, sitopeniler ve konstitüsyonel semptomları olan hastalarda tedavi kararı verilir [31]. WM'deki tedavi endikasyonları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Tedavi endikasyonları [31].

Tekrarlayan ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı, yorgunluk
Hiperviskozite
Semptomatik veya kitlesel lenfadenopati (maksimum çapta ≥ 5 cm)
Semptomatik hepatomegali ve/veya splenomegali
Semptomatik organomegali ve/veya organ veya doku infiltrasyonu
WM ile ilişkili periferik nöropati
Semptomatik kriyoglobulinemi
Soğuk aglütinin anemisi
İmmün hemolitik anemi ve/veya immün trombositopeni
WM ile ilişkili amiloidoz
Hemoglobin ≤ 10 g/dl
Trombosit $< 100 \times 10^9/L$

2.1.5.2. Tedavi seçenekleri

Mevcut tedavi seçenekleri ile tam başarıya ulaşmak zor olduğundan tedavideki esas amaç semptomları kontrol altına almak, tümör yükünü azaltmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Nadir bir hastalık olduğundan tedavi seçenekleri faz 2 çalışmalarından ve WM veya diğer indolen lenfoma hastalarından oluşan randomize çalışmalardan uyarlanmıştır. Semptomatik hiperviskozite, semptomatik kriyoglobulinemi, ciddi soğuk aglütinin anemisi gibi monoklonal IgM proteinin hızla düşürülmesi gereken durumlarda plazmaferez tek efektif tedavi yöntemidir. Plazmaferezin etkisi geçici olup, işlem sonuçlandıktan sonra altta yatan hastalığın tedavisine başlanır.

Rituksimab kimerik anti CD20 monoklonal antikoru olup, rituksimab bazlı kombinasyon tedavileri WM'de en sık kullanılan sistemik tedavi yöntemidir [32]. Kombinasyon tedavilere kıyasla daha başarısız olduğundan monoterapi olarak kullanılması genel olarak önerilmemektedir [21]. Monoterapi olarak sadece nöropati şikayeti olan hastalarda kullanılması uygun görülmüştür. Rituksimab tedavisinin "IgM

alevlenmesi” riski mevcuttur. “IgM alevlenmesi” tedavi başlangıcında IgM düzeyinde artış olması nedeniyle viskozite artışı ve buna bağlı semptomlarda artış gözlemlenmesidir. Bu nedenle IgM >4000 mg/dL olup, rituksimab verilecek hastalarda profilaktik olarak plazmaferez veya kombine tedaviyse ilk kursta rituksimabın atlanması önerilmektedir. IgM artışı kombinasyon tedavilere kıyasla monoterapide daha sık görülmektedir [33]. Diğer bir anti CD20 monoklonal antikoru olan Ofatumumab WM tedavisinde kullanılmakta olup [34], obinutuzumabın da WM hastalarındaki etkisi üzerine faz 2 çalışmaları yapılmaktadır [35].

Rituksimab ve nükleozid analoglarının kombinasyonları uzun süren sitopeniler ve sekonder malignite gelişme riski olduğundan günümüzde ilk sıra tedavi seçeneği olarak kullanılmamaktadır [36]. Rituksimab, siklofosamid ve deksametazon (DRC) kombinasyonu kısa ve uzun dönem yan etkilerinin azlığı nedeniyle özellikle kırılğan hastalarda genel kullanılan rejimdir. Bendamustin rituksimab (BR) efektif tedavi seçeneği olup myelosüpresyon ve enfeksiyon riski olduğundan yaşlı hastalarda doz azaltılması gerekebilir. Bortezomib, karfilzomib ve iksazomib gibi proteozom inhibitörlerinin rituksimab ile kombinasyonları WM’de efektif tedavi seçeneklerindedir [33]. Bortezomib bazlı tedavilerin özellikle; yüksek IgM düzeyi, hiperviskozite, kriyoglobulinemi, soğuk aglütinemi, amiloidoz ve renal yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilir. Bortezomibin esas yan etkisi nöropati olduğundan WM ile birlikte nöropatisi olan hastalarda daha dikkatli kullanılması ve nöropati riskinin daha az olduğu bildirildiğinden subkutan kullanılması önerilir [37]. Karfilzomib nöropatiden kaçınmak için kullanılabilir [38]. Kardiyotoksik olduğu için kardiyovasküler hastalığı olan veya yaşlı hastalarda kullanımında dikkat edilmelidir. Diğer iki proteozom inhibitörlerinden farklı olarak oral kullanımı olan iksazomibin nöropati ve kardiyovasküler yan etkileri de olmadığından, WM tedavisinde kullanımı ileriye dönük çalışmalarda değerlendirilmektedir [39].

Oral BTK inhibitörü olan ibrutinibin, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi - *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı - *European Medicines Agency* (EMA) tarafından semptomatik WM hastalarının tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. *MYD88* gen mutasyon olmayan hastalarda ibrutinibe daha az yanıt görülmüştür. İbrutinib verilecek hastalarda öncesinde *MYD88* gen mutasyon

testi yapılması gerekmektedir. *MYD88* gen mutasyonu olmayan hastalarda ibrutinibe kıyasla ibrutinib, rituksimab kombinasyonu önerilmektedir. Yeni BTK inhibitörleri olan acalabrutinib ve zanabrutinib WM tedavisi için denenmektedir [40,41]. Ayrıca LPL hücreleri Bcl-2 pozitif olduğundan, bir Bcl-2 inhibitörü olan venetoklaksın da WM tedavisinde kullanımı üzerine çalışmalar yürütülmektedir [42].

Tedavi seçiminde hastanın komorbiditeleri, ne kadar hızlı hastalık kontrolü gerektiği ve hastanın klinik bulguları etkilidir. DRC, BR, bortezomib deksametazon rituksimab (BDR), ibrutinib monoterapisi ve ibrutinib rituksimab tedavilerinin ilk sıra tedavi oldukları üzere uzlaşma mevcuttur. Buna rağmen hangi tedavinin güvenlik ve etkinlik açısından en iyi seçenek olduğu konusunda uzlaşma yoktur. İlk sıra tedavi yan etki profiline, verilme şemasına ve yoluna, ilacın bulunabilirliğine, hastanın tercihine göre kişiselleştirilmelidir. Otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi ilk sıra tedavi olarak uygun görülmeyip, nüks gelişen hastalarda düşünülebilir [33].

2.1.5.3. Tedavi sonucunun değerlendirilmesi

Tedavi sonucu IWWM kriterlerine göre değerlendirilmektedir (Tablo 3) [43].

Tablo 3. IWWM-6 tedavi yanıt değerlendirilme kriterleri [43].

Yanıt kategorisi	Açıklama
Tam yanıt (CR)	<ul style="list-style-type: none">• Normal serum IgM düzeyi• İmmüfiksasyonla monoklonal protein olmaması• Ekstramedüller hastalığın tam yanıtı olması• Normal kemik iliği aspirat ve biyopsisi
Çok iyi kısmi (parsiyel) yanıt (VGPR)	<ul style="list-style-type: none">• Monoklonal IgM görülebilir.• IgM düzeyinin ≥ 90 azalması• Ekstramedüller hastalığın tam yanıtı olması• Yeni semptom ve bulgu olmaması
Kısmi (parsiyel) yanıt (PR)	<ul style="list-style-type: none">• Monoklonal IgM görülebilir.• IgM düzeyinin %50-90 arasında azalması• Yeni semptom ve bulgu olmaması
Minimal yanıt (MR)	<ul style="list-style-type: none">• Monoklonal IgM görülebilir.• IgM düzeyinin %25-50 arasında azalması• Yeni semptom ve bulgu olmaması
Stabil hastalık	<ul style="list-style-type: none">• Monoklonal IgM görülebilir.• Ekstramedüller hastalığın progrese olmaması• Yeni semptom ve bulgu olmaması• IgM düzeyinin %25'den az artması veya azalması
Progrese hastalık	<ul style="list-style-type: none">• En düşük IgM değerinin %25'den fazla artması• Hastalıkla ilişkili klinik bulgularda progresyon

2.1.6. Prognoz

WM hastalarında sağkalım yaklaşık 7-8 yıl olup, yeni ve daha iyi tolere edilebilir tedavi seçenekleri ile birlikte sağkalımın daha da artacağı düşünülmektedir [7]. *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) veri tabanında mevcut olan 5784 hastada yapılan incelemede 1991-2000 yılından 2001-2010 yılına ortanca genel sağkalım süresi 6 yıldan 8 yıla yükselmiştir. Aynı incelemede 2001 yılından 2010 yılına hem WM ilişkili hem de WM ilişkisiz ölüm sayısının azaldığı da görülmüştür. Tanı yaşı sağkalımdaki önemli etken olup 50 yaş altı gruba kıyasla 80 yaş ve üzeri hastalarda tehlike oranı 6,99 saptanmıştır [8]. Yapılan çalışmalar sonucunda prognoza etki eden çeşitli faktörlerden farklı risk skorlama sistemleri oluşturulmuştur [7,44–46]. Bunların arasında en fazla kullanılanı IPSSWM'dir (Tablo 4).

Tablo 4. IPSSWM skorları, risk grupları dağılımı ve sağkalım oranları [7].

Yaş, yıl	>65	
Hemoglobin, g/dL	≤11.5	
Trombosit, 10 ⁹ /L	≤100	
β2-mikroglobulin (ng/mL)	>3000	
Monoklonal IgM (mg/dL)	>7000	
Risk grubu	Skor	5 yıllık yaşam %
Düşük	0-1 (yaş dışı)	87
Orta	2 veya yaş	68
Yüksek	>2	36

Rituksimab bazlı kemoterapilerin esas tedavi seçeneği olduğu çalışmalarda da IPSSWM'nin prognostik önemini koruduğu gösterilmiştir [47,48]. Tedavi önerilerinin değişmesi ve yapılan çalışmalarda yüksek LDH düzeyinin prognostik öneme sahip olduğunun gösterilmesi nedeniyle yeni *revize edilmiş IPSSWM* (rIPSSWM) oluşturulmuştur (Tablo 5) [49,50].

Tablo 5. rIPSSWM skorları, risk grupları dağılımı ve sağkalım oranları [49].

	Puan		
Yaş ≤65	0		
Yaş 66-75	1		
Yaş >75	2		
β2-mikroglobulin >4000 ng/mL	1		
LDH >250 IU/L	1		
Serum albümin <3,5 g/dL	1		
Risk grubu	Skor	5 yıllık sağkalım %	10 yıllık sağkalım %
Çok düşük	0	95	84
Düşük	1	86	59
Orta	2	78	37
Yüksek	3	47	19
Çok yüksek	4-5	36	9

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışma WM tanılı hasta dosyalarının geriye dönük incelemesi ile yapılmıştır. Çalışmaya 2002-2020 yılları arasında tanı almış ve İÜC Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilmiş WM hastaları dahil edilmiştir.

3.2. Yöntem

İÜC Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı takibinde olan WM hasta dosyalarından geriye dönük olarak hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, patoloji sonuçları, tanı anındaki tam kan sayımları, kanın biyokimyasal tetkik sonuçları, viral hepatit ve HIV seroloji sonuçları, ECOG skoru, görüntüleme sonuçları, β 2-mikroglobulin düzeyleri, hafif zincir düzeyleri, plazma viskozite düzeyleri, hastane otomasyon sistemindeki yatış notları, alınan tedaviler, tedavi yanıtları, ortaya çıkan toksisiteleri incelenmiştir. Bu veriler sonucunda IPSSWM, rIPSSWM skorları, PFS, TTNT ve OS hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar B semptomu, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati varlığına göre ayrı gruplandırılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca hastalar, literatüre uygun şekilde yaş, hemoglobin, trombosit, β 2-mikroglobulin, immunoglobulin M ve albümin değerleri farklı eşik değerlere göre gruplandırılarak bu gruplar arasındaki PFS, TTNT ve OS farklılıkları değerlendirildi.

IPSSWM ve rIPSSWM skoru Tablo 4 ve 5'e göre hesaplandı. Düşük ve orta risk grubundaki hastalar, ortak grup oluşturularak yüksek risk grubundaki hastalara göre PSF, TTNT ve OS açısından farklılıkları değerlendirildi. Rituksimab bazlı tedavi rejimleri alan hastalarla, diğer hastalar ayrı gruplandırılarak klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri, tedavi yanıtları, PFS, TTNT, OS açısından değerlendirildi.

PFS tedavi alan hastalarda tedavi başlangıcından progresyonun gösterildiği ana kadar veya progresyon saptanmayan hastalarda ölüm/son poliklinik başvurusuna kadar hesaplandı. TTNT tedavi alan hastalarda tedavi başlangıcından bir sonraki tedavi başlangıcına kadar veya başka seri tedavi almayan hastalarda ölüm/son poliklinik başvurusuna kadar hesaplandı. OS tanı anından ölüm veya son poliklinik başvurusuna kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Hastaların tedavi yanıtları tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt, minimal yanıt, stabil hastalık ve progrese hastalık olarak not edildi. Tedavi yanıtlarını değerlendirmede genel yanıt oranına (ORR) en az minimal yanıt alan hastalar, majör yanıt oranına (MRR) ise en az kısmi yanıt alan hastalar dahil edildi. Hastaların tüm basamaklarda aldığı tedaviler ve yanıtları ayrı ayrı not edildi.

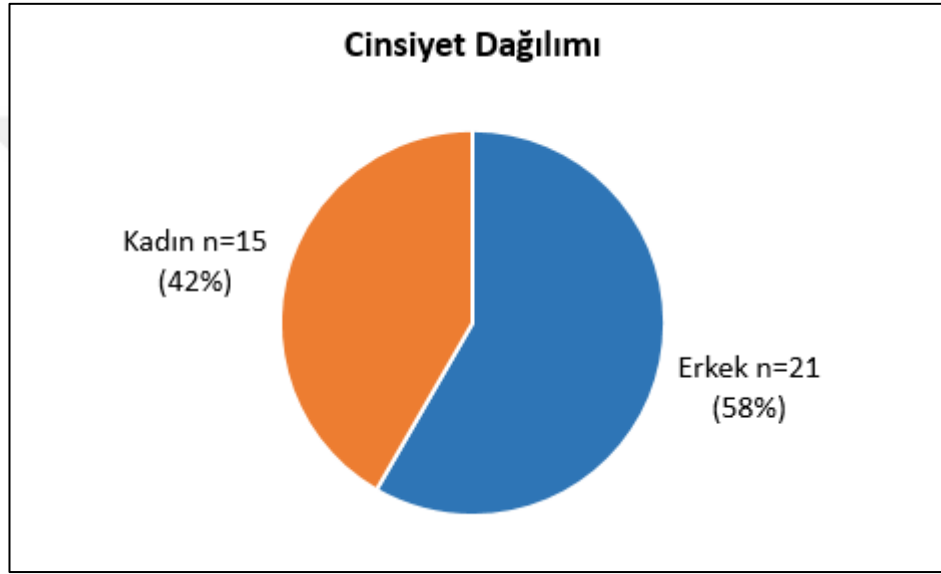
LDH yüksekliği, serum LDH seviyesinin laboratuvar referans değerinin üstünde olması, B semptomları enfeksiyöz nedenler olmaksızın 38°C ve üzeri ateş, gece terlemesi ve son 6 ayda vücut ağırlığının %10'dan fazlasının kaybı olarak tanımlanmıştır.

3.3. İstatistiksel analiz

Tanımlayıcı istatistikler, nitel değişkenler için sayı ve yüzde ile, nicel değişkenler için ortalama, standart sapma (SS), ortanca, minimum ve maksimum ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki kıyaslama Ki-Kare testi veya Fisher's Exact Test ile test edilmiştir. Sürekli değişken kıyaslamalarında değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk Testi ile, normal dağılımlı değişkenler Independent Samples T Testi ile, normal dağılmayan değişkenler ise Mann-Whitney U Testi ile değerlendirilmiştir. Yaşam süresi analizlerinde; ortanca yaşam süresi ve yaşam eğrileri için Kaplan-Meier Yöntemi, gruplar arası yaşam süresi karşılaştırmalarında Log-rank testi uygulanmıştır. Yaşam süresi üzerinde risk faktörlerinin değerlendirmesi için Cox Regresyon Analizi kullanılmıştır. Bahsi geçen analizler için Statistical Package for the Social Science programı (SPSS-21; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak, güven aralığı %95 düzeyinde tutularak analiz sonuçları $p < 0,05$ düzeyi ile karşılaştırılarak yorumlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 2002 – 2020 yılları arasında tanı almış 36 WM hastası dahil edildi. Bu hastalardan 21'i erkek (%58), 15'i ise kadındı (%42) (Şekil 1). Hastaların ortalama yaşı 66.5 yıldır (aralık, 42-85 yıl) (Tablo 6).



Şekil 1. Hastaların cinsiyet dağılımı.

Hastaların %27,8'inde (n=10) B semptomu varlığı, %19,4'ünde (n=7) ECOG yüksekliği (ECOG \geq 2), %36,1'inde (n=13) hepatomegali varlığı, %36,1'inde (n=13) splenomegali varlığı ve %44,4'ünde (n=16) LAP varlığı saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Demografik veriler ve klinik özelliklerin dağılımı.

	N	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama ± SS
Tanı yaşı, yıl	36	66,5 (42-85)	67,25 ± 10,03
		n	%
Cinsiyet	36		
Kadın		15	42
Erkek		21	58
Tanı yaşı, yıl	36		
<70		23	63,9
≥70		13	36,1
ECOG grup	36		
<2		29	80,6
≥2		7	19,4
B semptomu	36		
Yok		26	72,2
Var		10	27,8
Hepatomegali	36		
Yok		23	63,9
Var		13	36,1
Splenomegali	36		
Yok		23	63,9
Var		13	36,1
LAP	36		
Yok		20	55,6
Var		16	44,4
Plazmaferez	36		
Yok		30	83,4
Var		6	16,6

Tanı anındaki lökosit değerleri $3,1 \times 10^9/L$ ile $14 \times 10^9/L$ arasında değişmekte olup ortalama $6,69 \pm 2,59 \times 10^9/L$, hemoglobin değerleri $4,2 \text{ g/dL}$ ile $15,1 \text{ g/dL}$ aralığında ortalama $9,77 \pm 2,70 \text{ g/dL}$, trombosit değerleri $31 \times 10^9/L$ ile $800 \times 10^9/L$ aralığında ortalama $216,52 \pm 143,22 \times 10^9/L$ saptandı (Tablo 7).

Hastaların biyokimyasal tetkiklerinde; albümin değerleri 2 g/dL ile $4,39 \text{ g/dL}$ arasında değişmekte olup ortalama $3,41 \pm 0,68 \text{ g/dL}$, C reaktif protein (CRP) değerleri 0 ile 262 mg/L aralığında ortalama $24,70 \pm 46,47 \text{ mg/L}$ iken, $\beta 2$ -mikroglobulin değerleri 1170 ng/mL ile 17170 ng/mL aralığında ortalama $4900,85 \pm 3707,97 \text{ ng/mL}$ olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Hastaların tanı anındaki immunoglobulin tetkiklerinde IgM değerleri 514 mg/dL ile 9020 mg/dL aralığında değişmekte olup ortalama $3826,53 \pm 2154,77 \text{ mg/dL}$, IgG değerleri 140 mg/dL ile 1960 mg/dL aralığında ortalama $898,19 \pm 440,25 \text{ mg/dL}$, IgA

değerleri 27 mg/dL ile 1290 mg/dL aralığında ortalama $146,97 \pm 225,78$ mg/dL şeklindedir (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların tanı anındaki laboratuvar sonuçları.

	N	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama \pm SS
Lökosit x 10⁹/L	36	6.25 (3.1-14)	6.69 \pm 2.59
Hemoglobin, g/dL	36	10,3 (4,2-15,1)	9,77 \pm 2,7
Hemoglobin <10 g/dL	36	n	%
Yok		21	58,3
Var		15	41,7
Trombosit x 10⁹/L	36	222 (31-800)	216,52 \pm 143,22
Trombosit \leq100 x 10⁹/L	36	n	%
Yok		27	75
Var		9	25
Albümin, g/dL	34	3,5 (2-4,39)	3,41 \pm 0,68
CRP, mg/L	34	8 (0-262)	24,7 \pm 46,47
β2-mikroglobulin, ng/mL	33	3920 (1170-17170)	4900,85 \pm 3707,97
IgM, mg/dL	36	3479 (514-9020)	3826,53 \pm 2154,77
IgG, mg/dL	36	808,5 (140-1960)	898,19 \pm 440,25
IgA, mg/dL	35	77 (27-1290)	146,97 \pm 225,78
Viskozite, cp	22	3,7 (2,11-8,01)	4,02 \pm 1,39
		n	%
Artmış LDH	35		
Yok		22	62,9
Var		13	37,1

Çalışmamızdaki hastalardan %77,8'inde (n=28) ek komorbidite mevcut olup, 14 hastada birden fazla komorbiditeye rastlamıştır. En fazla rastlanan komorbidite hipertansiyon (HT) (n=14; %38,9), diabetes mellitus (DM) (n=9; %25) ve kronik böbrek yetmezliği olmuştur (KBY) (n=8; %22,2). Hastaların komorbidite dağılımı Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Hastaların komorbiditeleri.

	n*	%
HT	14	38,9
DM	9	25
KBY	8	22,2
Kronik karaciğer hastalığı	5	13,9
Ritm bozukluğu	4	11,1
KKY	3	8,3
Tiroid hastalığı	3	8,3
Astım	2	5,6

*Bazı hastalarda birden fazla komorbidite mevcuttur.

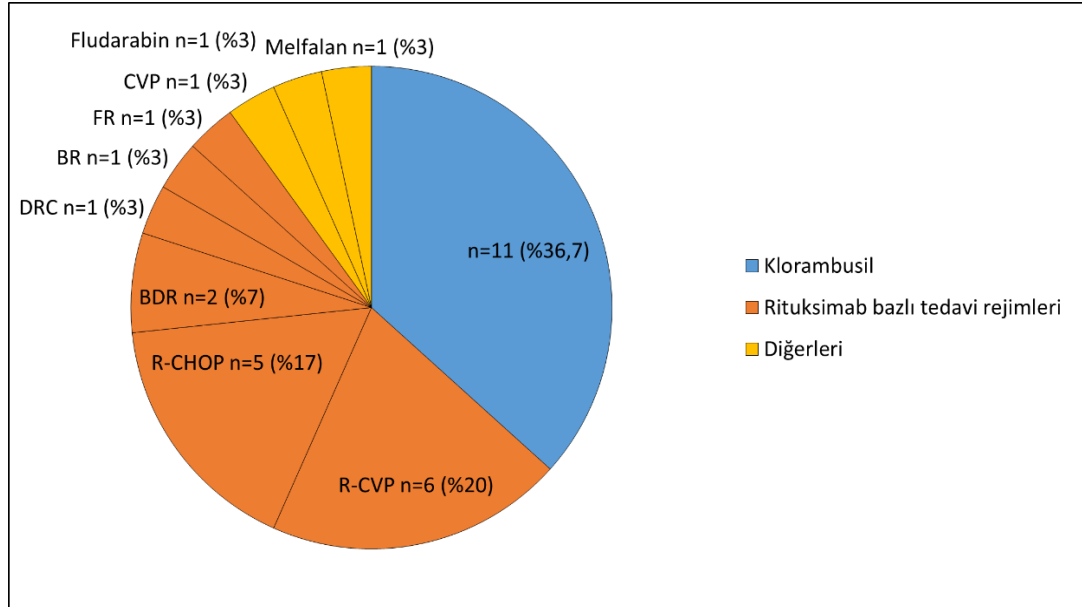
Çalışmamızda tedavi endikasyonu oluşan hasta sayısı 30 olup bazı hastalarda birden fazla tedavi endikasyonu mevcuttur. Çalışmamızda en sık tedavi başlama nedeni anemi (n=21; %70), trombositopeni (n=11; %36,7), B semptomu (n=9; %30) ve hiperviskozitedir (n=7; %23,3). Tüm tedavi başlama nedenleri Tablo 9'da özetlenmektedir.

Tablo 9. Tedavi başlama nedenleri.

	n*	%
Anemi	21	70
Trombositopeni	11	36,7
B-semptomu	9	30
Hiperviskozite	7	23,3
Organ tutulumu	4	13,3
Hemolitik anemi	2	6,7
Nöropati	2	6,7
Halsizlik	1	3,3

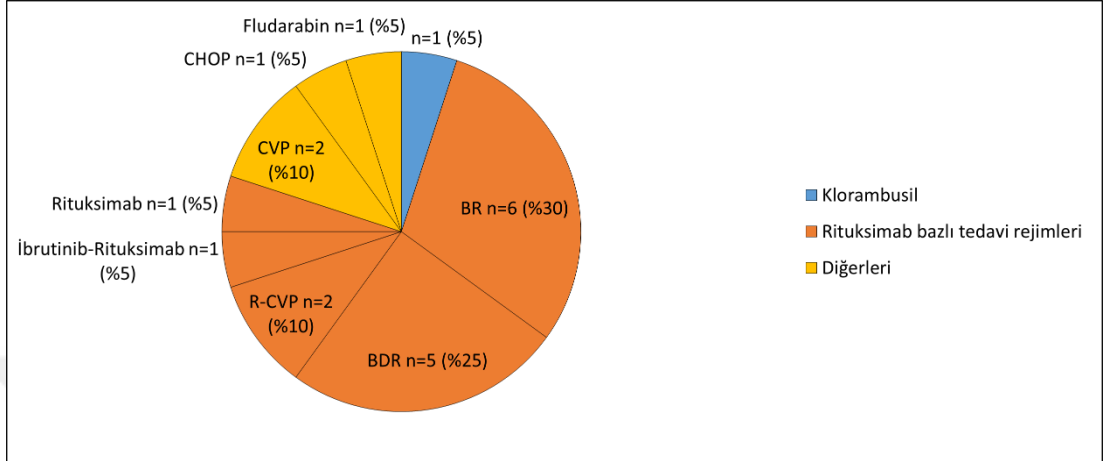
*Bazı hastaların birden fazla semptomu mevcuttur.

Birinci basamakta tedavi alan hastaların dağılımında en çok uygulanan tedavi klorambusil tedavisi olmuştur. Birinci basamakta toplamda 30 hasta tedavi almıştır. Bunlardan %36,7'i klomrabusil (n=11), %53,3'i rituksimab içeren tedavi rejimleri (n=16), %10'u diğer tedavi seçenekleri (n=3) olmuştur (Şekil 2).



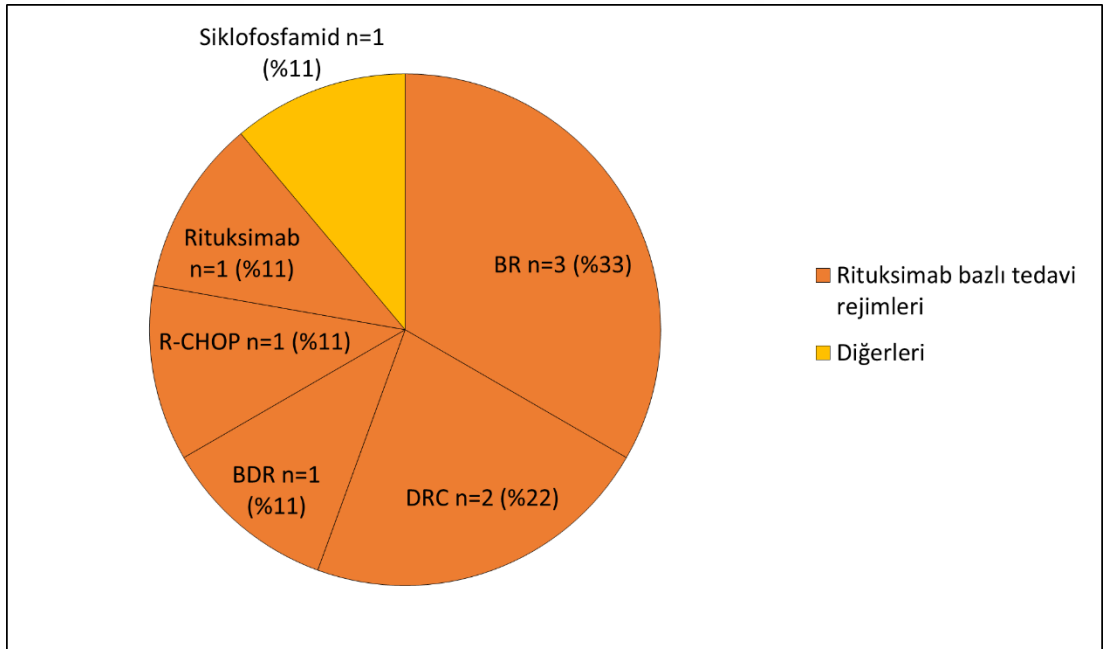
Şekil 2. Birinci basamak tedavilerin dağılımı.

İkinci basamakta toplam 20 hasta tedavi almıştır. Bu tedavilerin %75'ini rituksimab içeren rejimler (n=15), %25'ini ise farklı tedavi seçenekleri oluşturmaktadır. İkinci basamakta en fazla kullanılan tedavi seçenekleri BR (n=6; %30) ve BDR (n=5; %25) olmuştur (Şekil 3).



Şekil 3. İkinci basamak tedavilerin dağılımı.

Üçüncü basamakta toplam 9 hasta tedavi almıştır. Bunlardan %33,3'ü BR (n=3), %22,2'i DRC (n=2) tedavilerini almıştır. Geri kalan hastalar muhtelif farklı tedaviler almıştır (Şekil 4).



Şekil 4. Üçüncü basamak tedavilerin dağılımı.

Dördüncü basamakta tedavi alan hasta sayısı 4, beşinci basamakta tedavi alan hasta sayısı 3 ve altıncı basamakta tedavi alan hasta sayısı 2 olmuştur. Hastaların dört, beş ve altıncı basamakta aldıkları tedaviler Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Dördüncü, beşinci ve altıncı basamak tedavilerin dağılımı.

Tedavi	4.basamak	5.basamak	6.basamak
	n (%)	n (%)	n (%)
BDR	1 (25)	0 (0)	0 (0)
DRC	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
BR	2 (50)	1 (33,3)	0 (0)
R-miniCHOP	1 (25)	0 (0)	0 (0)
İbrutinib	0 (0)	1 (33,3)	2 (100)

Basamaklara göre tedavi yanıtı dağılımında birinci basamakta %6,9 hastada tam yanıt (n=2), %10,3 hastada çok iyi kısmi yanıt (n=3), %24,1 hastada kısmi yanıt (n=7), %20,7 hastada minimal yanıt (n=6), %37,9 hastada dirençli hastalık (n=11) saptandı. İkinci basamakta %27,7 hastada tam yanıt (n=5), %11,1 hastada çok iyi kısmi yanıt (n=2), %33,3 hastada kısmi yanıt (n=6), %11,1 hastada minimal yanıt (n=2), %16,6 hastada dirençli hastalık (n=3) saptandı. Üçüncü basamakta %11,1 hastada tam yanıt (n=1), %33,3 hastada kısmi yanıt (n=3), %22,2 hastada minimal yanıt (n=2), %33,3 hastada dirençli hastalık (n=3) saptandı. Dördüncü basamakta %25 hastada kısmi yanıt (n=1), %25 hastada minimal yanıt (n=1), %50 hastada dirençli hastalık (n=2) saptandı. Beşinci basamakta %33,3 hastada kısmi yanıt (n=1), %66,6 hastada dirençli hastalık (n=2) saptandı. Altıncı basamakta %100 hastada kısmi yanıt (n=2) saptandı. Tedavi yanıtı dağılımları Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11. Basamaklara göre tedavi yanıt dağılımları.

Yanıt	1.basamak	2.basamak	3.basamak	4.basamak	5.basamak	6.basamak
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tam yanıt	2 (6,9)	5 (27,7)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Çok iyi kısmi yanıt	3 (10,3)	2 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kısmi yanıt	7 (24,1)	6 (33,3)	3 (33,3)	1 (25)	1 (33,3)	2 (100)
Minimal yanıt	6 (20,7)	2 (11,1)	2 (22,2)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
Yanıtsız	11 (37,9)	3 (16,6)	3 (33,3)	2 (50)	2 (66,6)	0 (0)

Birinci basamak sonrasında hastaların %13,3’ünde sitopeni (n=4), %10’unda febril nötropeni (n=3), %10’unda enfeksiyon (n=3), %3,3’ünde ileus (n=1), %3,3’ünde nöropatik semptomlar (n=1) saptanmış olup, 21 hastada (%70) toksisite görülmemiştir. İkinci basamak sonrasında hastaların %20’sinde sitopeni (n=4),

%25'inde nöropatik semptomlar (n=5) saptanmış olup, %65 hastada (n=13) toksisite görülmemiştir. Basamaklara göre toksisite görülme sıklığı ve oranları Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Basamaklara göre tedavi toksisitelerinin dağılımları*.

Toksosite	1.basamak	2.basamak	3.basamak	4.basamak	5.basamak	6.basamak
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Yok	21 (70)	13 (65)	4 (44,4)	2 (50)	0 (0)	0 (0)
Sitopeni	4 (13,3)	4 (20)	2 (22,2)	0 (0)	0 (0)	1 (50)
Febril nötropeni	3 (10)	1 (5)	1 (11,1)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
İleus	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nöropatik semptomlar	1 (3,3)	5 (25)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Enfeksiyon	3 (10)	3 (15)	2 (22,2)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
Döküntü	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
İshal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)

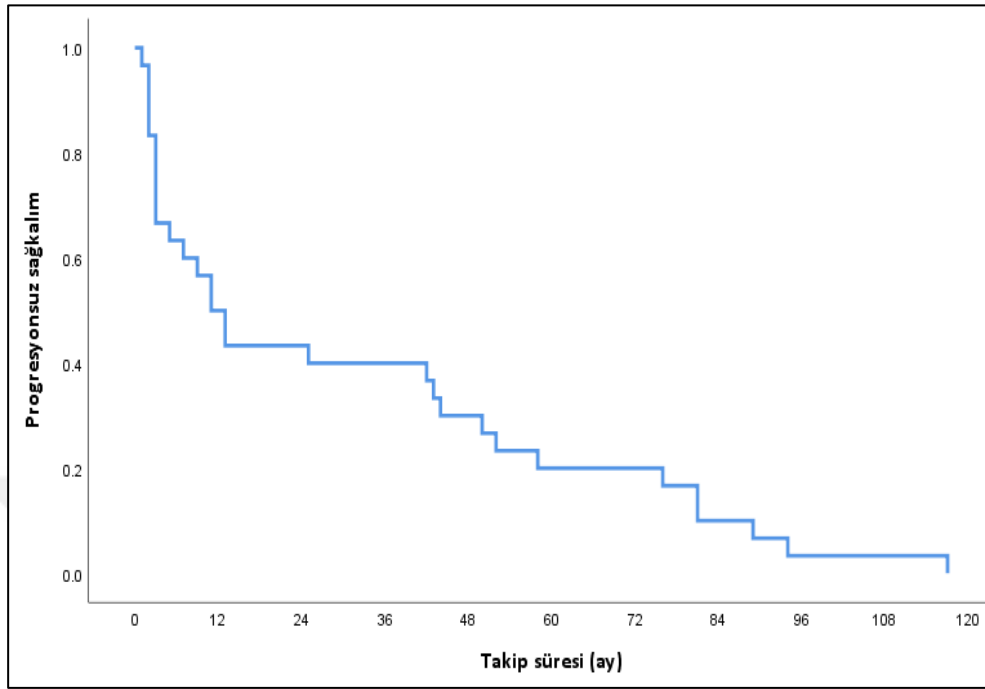
*Bazı hastalarda birden fazla toksisite mevcuttur.

Çalışmamızda 9 hasta BDR tedavisi almış olup, 4 hastada (%44) nöropatik semptomlar, 3 hastada (%33) enfeksiyon, 1 hastada (%11) döküntü ve 1 hastada (%11) nötropeni gözlenmiştir. 6 hastaya R-CHOP tedavisi uygulanmış, 1 hastada (%16,7) nöropatik semptom, 1 hastada (%16,7) nötropeni, 1 hastada (%16,7) febril nötropeni, 1 hastada (%16,7) enfeksiyona rastlanmıştır. R-CVP tedavisi verilen 8 hasta arasından 3 hastada (%37,5) nötropeni, 3 hastada (%37,5) febril nötropeni, 2 hastada (%25) nöropatik semptom ve 2 hastada (%25) enfeksiyona rastlanmıştır. BR alan 13 hastadan 1'inde (%7,7) nötropeni ve 2 hastada (%15,4) febril nötropeni saptanmıştır. Tedavi rejimlerine göre toksisitelerin dağılımı Tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo 13. Tedavi seçeneklerine göre toksisitelerin dağılımları.

Toksosite	BR n=13	BDR n=9	R-CVP n=8	R-CHOP n=6	DRC n=4	İbrutinib n=3	CVP n=3	Siklofosamid n=1
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sitopeni	1 (7,7)	1 (11)	3 (37,5)	1 (16,7)	3 (75)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)
Febril nötropeni	2 (15,4)	0 (0)	3 (37,5)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
İleus	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nöropatik semptomlar	0 (0)	4 (44)	2 (25)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Enfeksiyon	0 (0)	3 (33)	2 (25)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Döküntü	0 (0)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
İshal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)

Hastaların PFS'leri 2 ile 117 arasında (ortanca 13 ay) değişmekte olup ortalama $32,40 \pm 6,26$ ay olarak saptanmıştır (Şekil 5).



Şekil 5. Tüm hastaların progresyonsuz sağkalım eğrisi.

Yaşı <70 olan hastaların progresyonsuz sağkalım süresi (ortanca 25 ay) ≥ 70 olanlara (ortanca 3 ay) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,025$) (Tablo 14). B semptomu olmayan hastaların progresyonsuz sağkalım süresi (ortanca 28 ay) B semptomu olanlara (ortanca 5 ay) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,045$) (Tablo 14). IgM değeri <5000 mg/dL olan hastaların progresyonsuz sağkalım süresi (ortanca 42 ay) >5000 mg/dL olan hastalara (ortanca 3 ay) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,002$) (Tablo 14).

Hastaların cinsiyetlerine, ECOG gruplarına, Hgb değeri gruplarına, trombosit değeri gruplarına, splenomegali varlığına, lenfadenopati varlığına, $\beta 2$ -mikroglobulin değeri gruplarına, hafif zincir tipine, albümin değeri gruplarına, LDH değeri gruplarına, IPSSWM risk gruplarına, rIPSSWM risk gruplarına göre progresyonsuz sağkalım süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 14).

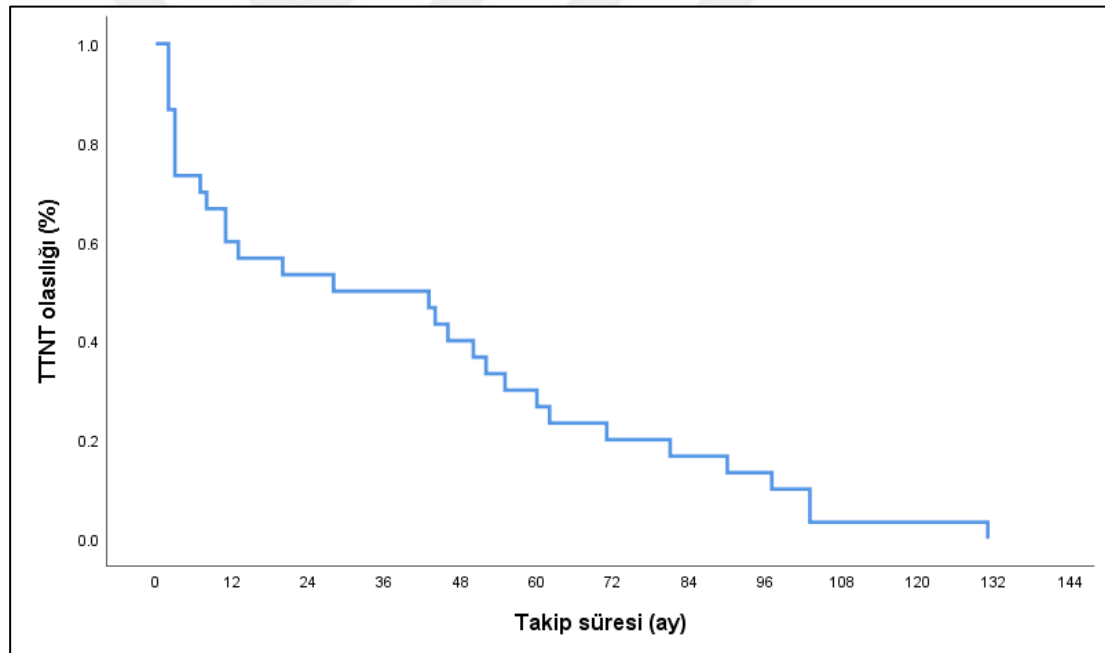
Tablo 14. Progresyonsuz sağkalım süresi üzerine etki eden faktörlerin belirlenmesi.

	Toplam	Progresyonsuz sağkalım		
	n	Ortanca	95% GA	p değeri
Yaş				0,025
<70	20	25	0 – 88,54	
≥70	10	3	1,14 – 4,85	
Cinsiyet				0,941
Kadın	12	13	0 – 32,23	
Erkek	18	9	0,68 – 17,31	
B semptomu				0,045
Yok	21	28	0 – 71,36	
Var	9	5	0 – 10,84	
ECOG grup				0,081
<2	25	25	0 – 52,74	
≥2	5	7	0 – 15,58	
Hemoglobin grup				0,671
≥10 g/dL	14	25	0 – 80,00	
<10 g/dL	16	5	0 – 20,68	
Trombosit grup				0,574
≥100 x 10 ⁹ /L	21	25	5,93 – 44,06	
<100 x 10 ⁹ /L	9	5	0 – 10,84	
IgM grup				0,002
<5000 mg/dL	20	42	9,13 – 74,87	
>5000 mg/dL	10	3	0 – 8,16	
Splenomegali				0,142
Yok	18	11	2,68 – 19,31	
Var	12	13	0 – 40,15	
Lenfadenopati				0,344
Yok	15	13	0 – 33,19	
Var	15	13	0 – 58,44	
β2-mikroglobulin*				0,190
<4000 ng/mL	15	13	0 – 33,82	
≥4000 ng/mL	13	13	0 – 55,27	
Hafif zincirler*				0,881
Kappa	19	11	4,60 – 17,39	
Lambda	7	25	0 – 81,45	
Albümin grup*				0,452
>3,5 g/dL	11	28	0 – 78,17	
≤3,5 g/dL	17	11	2,93 – 19,06	
LDH grup*				0,984
<ULN	17	13	2,39 – 23,60	

>ULN	12	25	0 – 53,85	
İlk tedavide RTX				0,279
Evet	16	7	0 – 22,68	
Hayır	14	13	0 – 44,16	
IPSSWM+				0,345
1-2	15	43	3,86 – 82,13	
3	14	5	0 – 19,66	
rIPSSWM				0,743
1-2-3	19	25	0 – 85,28	
4-5	11	7	0 – 17,78	

Koyu renkle belirtilen $p < 0,05$ *Bazı hastaların verileri eksiktir.

İlk basamakta tedavi alan hastalarda bir sonraki tedaviye kadar geçen süre 2 ile 131 ay arasında (ortanca 28 ay) değişmekte olup ortalama $40,20 \pm 6,97$ ay olarak saptanmıştır (Şekil 6).



Şekil 6. Birinci basamak tedaviden bir sonraki tedaviye kadar geçen süre (TTNT - *time to next treatment*).

IgM değeri 5000 mg/dL'nin altında olan hastalarda bir sonraki tedaviye kadar geçen sürenin (Ortalama \pm SS: $52,10 \pm 39,76$ ay), 5000 mg/dL'nin üstünde olan hastalara göre (Ortalama \pm SS: $16,40 \pm 20,55$ ay) anlamlı uzun olduğu saptanmıştır ($p=0,015$) (Tablo 15).

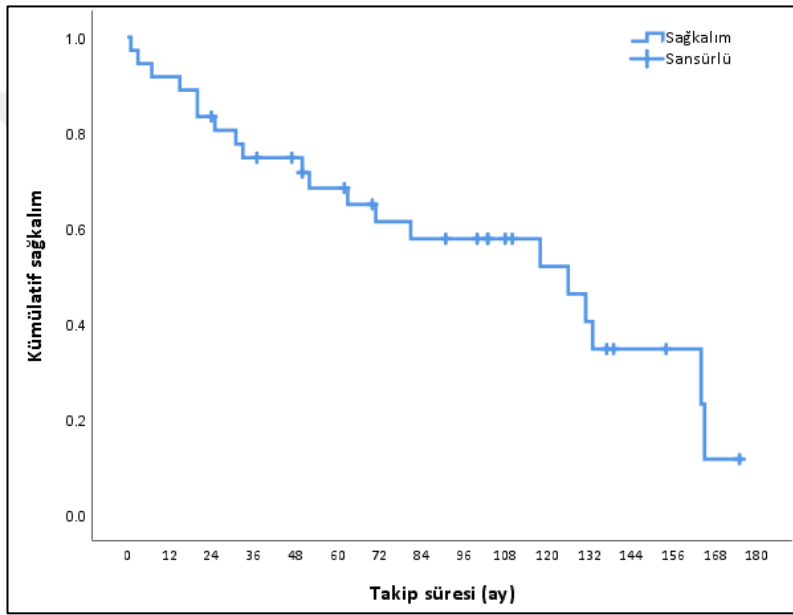
Tablo 15. Bir sonraki tedaviye kadar geçen süre üzerine etki eden faktörlerin belirlenmesi.

	Bir sonraki tedaviye kadar geçen süre	
	Ortanca (Min-Maks)	p değeri
Tanı yaşı		^m 0,169
<70	45 (2-131)	
≥70	14 (2-62)	
Cinsiyet		^m 0,545
Kadın	36 (2-103)	
Erkek	27 (2-131)	
B semptomu		^m 0,050
Yok	46 (2-131)	
Var	7 (2-90)	
ECOG grup		^m 0,552
<2	43 (2-131)	
≥2	20 (2-62)	
Hemoglobin grup		^m 0,257
≥10 g/dL	47 (3-103)	
<10 g/dl	15,5 (2-131)	
Trombosit grup		^m 0,929
≥100 x 10 ⁹ /L	43 (2-131)	
<100 x 10 ⁹ /L	11 (2-103)	
IgM grup		^m 0,015
<5000 mg/dL	51 (2-131)	
>5000 mg/dL	9 (2-62)	
Splenomegali		^m 0,146
Yok	12 (2-103)	
Var	49,5 (2-131)	
Lenfadenopati		^m 0,567
Yok	28 (2-103)	
Var	44 (2-131)	
β2-mikroglobulin grup⁺		^m 0,235
<4000 ng/mL	13 (2-103)	
≥4000 ng/mL	50 (2-131)	
Hafif zincirler⁺		^m 0,395
Kappa	13 (2-131)	
Lambda	55 (3-97)	
Albümin grup⁺		^m 0,430
>3,5 g/dL	28 (3-103)	
≤3,5 g/dL	43 (2-131)	
LDH grup⁺		^m 1,000
<ULN	43 (2-131)	
>ULN	39 (2-103)	
IPSSWM⁺		^m 0,123
1-2	50 (3-103)	
3	15,5 (2-131)	
rIPSSWM		^m 0,553
1-2-3	44 (2-103)	
4-5	20 (2-131)	

^mMann-Whitney U test **Koyu renkle belirtilen p<0,05** ⁺Bazı hastaların verileri eksiktir.

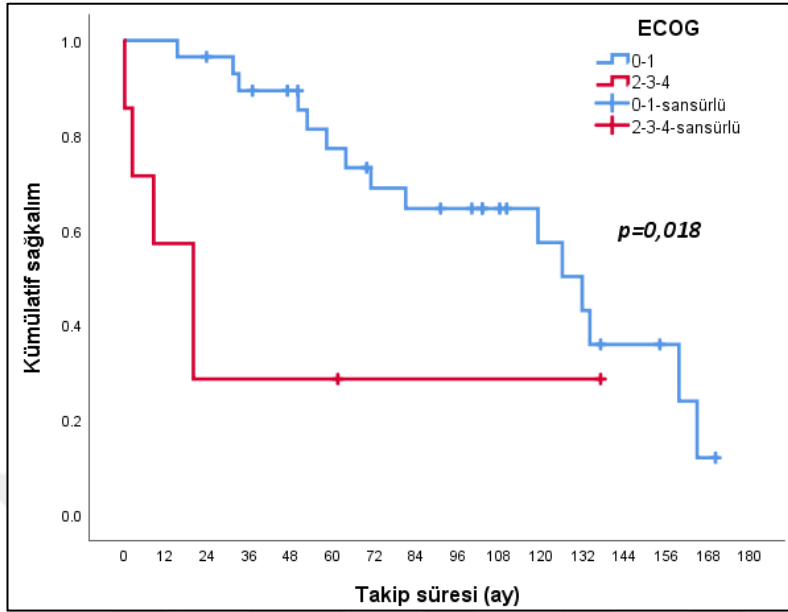
Hastaların tanı yaşlarına, cinsiyetlerine, B semptom varlığına, ECOG gruplarına, Hgb değeri gruplarına, trombosit değeri gruplarına, splenomegali varlığına, lenfadenopati varlığına, β 2-mikroglobulin değeri gruplarına, hafif zincir tipine, albümin değeri gruplarına, LDH değeri gruplarına, IPSSWM risk gruplarına, rIPSSWM risk gruplarına göre bir sonraki tedaviye kadar geçen süre bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 15).

Hastaların genel sağkalım süreleri 0 ile 170 arasında (ortanca 126 ay) değişmekte olup ortalama $102,04 \pm 10,54$ ay olarak saptanmıştır (Şekil 7).



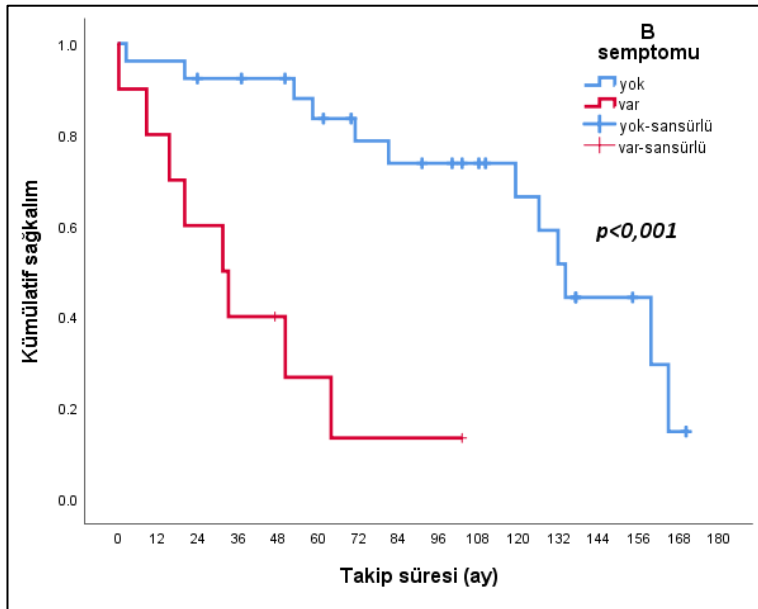
Şekil 7. Tüm hastaların genel sağkalım eğrisi.

ECOG <2 hastalarının genel sağkalım süresi (ortanca 131,7 ay) ECOG ≥2 olanlara (ortanca 20 ay) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,017$) (Şekil 8 ve Tablo 16).



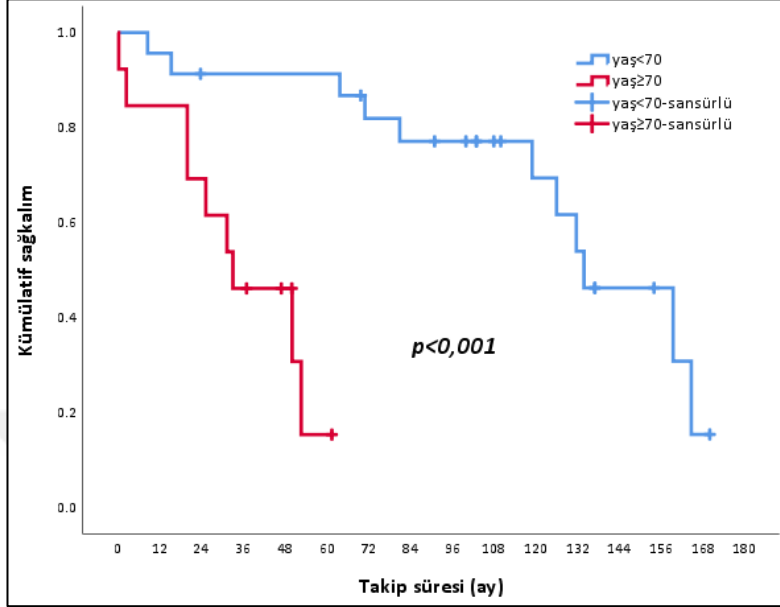
Şekil 8. Tüm hastalarda ECOG performans durumuna göre sağkalım eğrileri.

B semptomu olmayan hastaların genel sağkalım süresi (ortanca 133,9 ay) B semptomu olanlara (ortanca 31,4 ay) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,001$) (Şekil 9 ve Tablo 16).



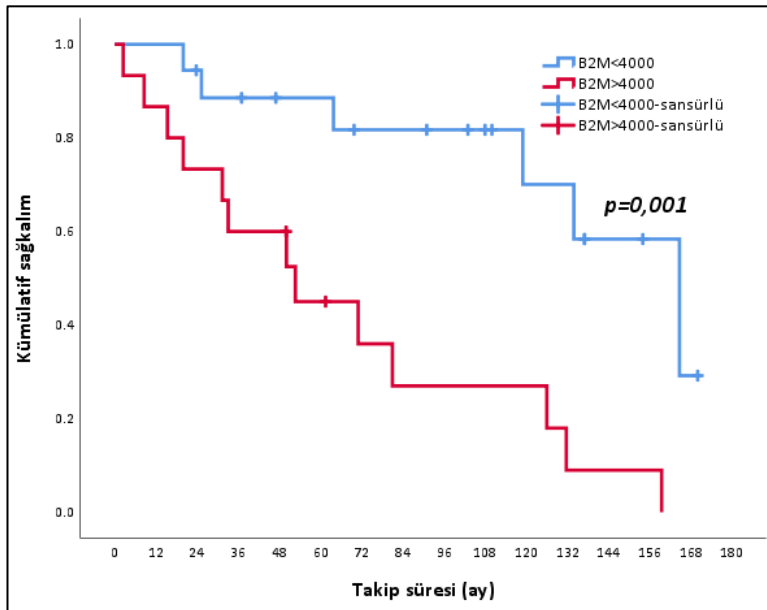
Şekil 9. Tüm hastalarda B semptomu varlığına göre sağkalım eğrileri.

Yaşı <70 olan hastaların genel sağkalım süresi (ortanca 133,9 ay) ≥ 70 olanlara (ortanca 50,1 ay) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,001$) (Şekil 10 ve Tablo 16).



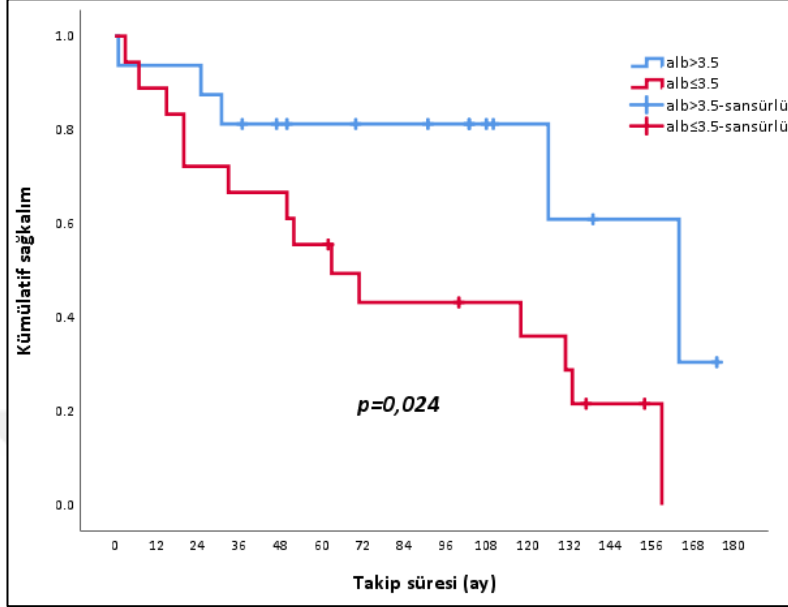
Şekil 10. Tüm hastalarda yaş gruplarına göre sağkalım eğrileri.

$\beta 2$ -mikroglobulin düzeyi <4000 ng/mL olan hastaların genel sağkalım süresi (ortanca 164,7 ay) >4000 ng/mL olanlara (ortanca 52,7 ay) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,001$) (Şekil 11 ve Tablo 16).



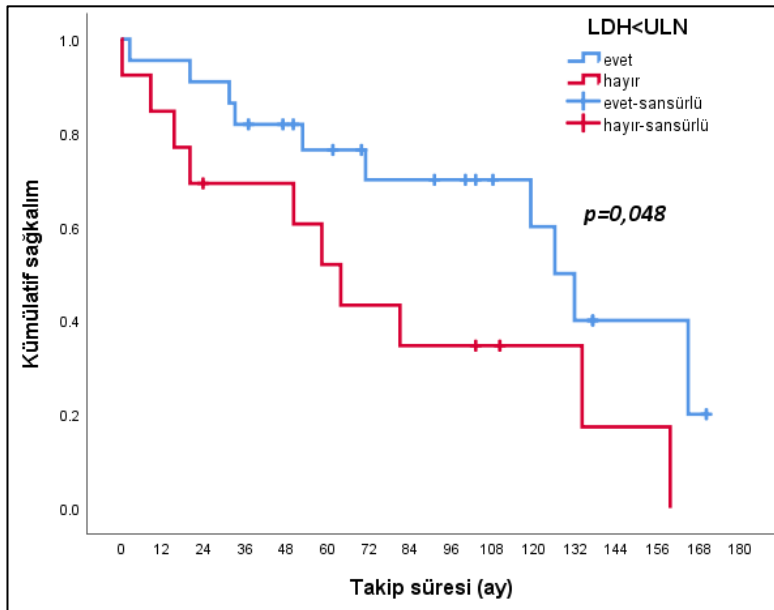
Şekil 11. Tüm hastalarda tanı $\beta 2$ -mikroglobulin değerlerine göre sağkalım eğrileri.

Albümin değeri >3,5 g/dL olan hastaların genel sağkalım süresi (ortanca 164,7 ay) \leq 3,5 g/dL olanlara (ortanca 63,8 ay) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,024$) (Şekil 12 ve Tablo 16).



Şekil 12. Tüm hastalarda tanı albümin değerlerine göre sağkalım eğrileri.

LDH değeri üst limitin altında olan hastalarının genel sağkalım süresi (ortanca 126 ay) üstünde olanlara (ortanca 63,8 ay) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,048$) (Şekil 13 ve Tablo 16).



Şekil 13. Tüm hastalarda tanı LDH değerlerine göre sağkalım eğrileri.

Hemoglobin değeri $\geq 11,5$ g/dL olan hastaların genel sağkalım süresi (ortanca 164,7 ay) $< 11,5$ g/dL olan hastalara (ortanca 81 ay) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,015$). IgM değeri < 3000 mg/dL olan hastaların genel sağkalım süresi (ortanca 164,7 ay) > 3000 mg/dL olan hastalara (ortanca 63,8 ay) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,038$) (Tablo 16).

Tüm hastalar incelendiğinde hastaların cinsiyetine, trombosit değeri gruplarına, splenomegali varlığına, lenfadenopati varlığına, hafif zincir tipine bağlı olarak genel sağkalım süreleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Tüm hastalarda genel sağkalıma ilişkin değerlendirmeler.

	Toplam	Genel sağkalım		
	n	Ortanca	95% GA	p değeri
Yaş				<0,001
<70	23	133,9	105,97 – 161,82	
≥ 70	13	50,1	23,06 – 77,13	
Cinsiyet				0,850
Kadın	15	119,0	48,62 – 189,37	
Erkek	21	131,7	66,00 – 197,39	
B semptomu				<0,001
Yok	26	133,9	120,53 – 147,26	
Var	10	31,4	11,10 – 51,69	
ECOG grup				0,018
<2	29	131,7	110,88 – 152,51	
≥ 2	7	20	6,64 – 33,53	
Hemoglobin grup				0,015
$\geq 11,5$ g/dL	11	164,7	30,03 – 299,36	
$< 11,5$ g/dL	25	81	6,17 – 155,82	
Trombosit grup				0,519
$\geq 100 \times 10^9/L$	27	126	54,57 – 197,42	
$< 100 \times 10^9/L$	9	81	0 – 172,54	
IgM grup				0,038
< 3000 mg/dL	15	164,7	106,67 – 222,72	
> 3000 mg/dL	21	63,8	0 – 134,47	
Splenomegali				0,077
Yok	23	164,7	20,26 – 309,13	
Var	13	119	46,18 – 191,82	
Lenfadenopati				0,091
Yok	20	164,7	76,04 – 253,35	

Var	16	119	25,05 – 212,94	
β2-mikroglobulin grup⁺				0,001
<4000 ng/mL	18	164,7	119,03 – 210,36	
≥4000 ng/mL	15	52,7	18,88 – 86,51	
Hafif zincirler⁺				0,499
Kappa	23	71	0 – 143,37	
Lambda	7	133,9	25,39 – 242,40	
Albümin grup⁺				0,024
>3,5 g/dL	16	164,7	106,05 – 223,34	
≤3,5 g/dL	18	63,8	29,14 – 98,45	
LDH grup⁺				0,048
<ULN	22	126	108,44 – 143,55	
>ULN	13	63,8	41,61 – 85,98	

Koyu renkle belirtilen $p < 0,05$ *Bazı hastaların verileri eksiktir.

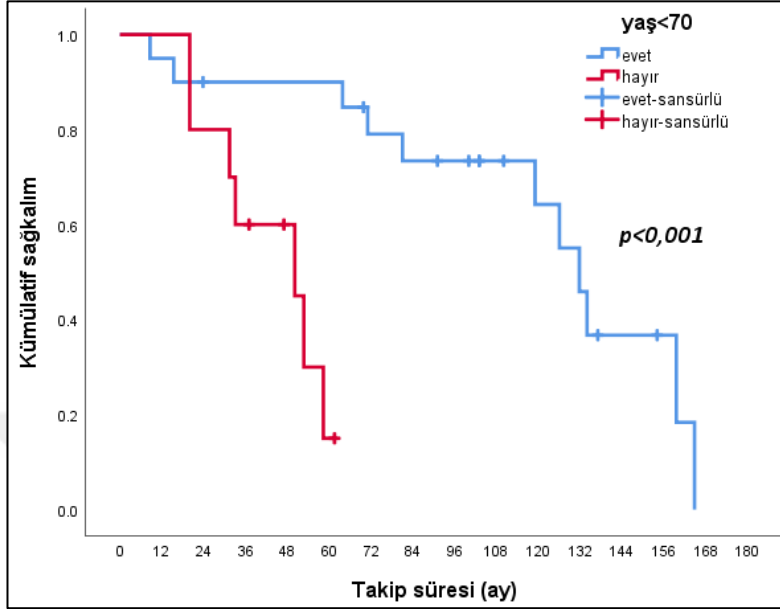
Tüm hastalarda genel sağkalım süresi üzerine anlamlı ya da anlamlılığa yakın etkileri olduğu gözlenen değişkenler kullanılarak çok değişkenli Cox regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. İleriye doğru seçme yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen analiz sonucunda elde edilen modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($\chi^2=20.164$, $p<0,001$). Modelde sadece B semptom varlığı ve $\beta 2$ -mikroglobulin yüksekliği anlamlı olarak yer bulmuştur. Diğer değişkenler ise anlamlılıklarını kaybederek modelden çıkarılmıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Tüm hastalarda genel sağkalım süresine etki eden faktörlerin belirlenmesi.

	Tek değişkenli analizler		Çok değişkenli analiz	
	HR (%95 GA)	p değeri	HR (%95 GA)	p değeri
Yaş				
<70 yaş	1 (referans)			
≥70 yaş	14,16 (2,90-69,06)			
B semptomu		<0,001		0,002
Yok	1 (referans)		1 (referans)	
Var	7,55 (2,48-22,96)		10,24 (2,40-43,62)	
HGB grup		0,007		
≥11,5 g/dL	1 (referans)			
<11,5 g/dL	5,24 (1,19-23,00)			
IgM grup		0,034		
<3000	1 (referans)			
>3000	2,83 (1,01-7,91)			
Splenomegali		0,083		
Yok	1 (referans)			
Var	2,23 (0,89-5,56)			
Lenfadenopati		0,090		
Yok	1 (referans)			
Var	2,21 (0,87-5,58)			
$\beta 2$-mikroglobulin		0,001		0,010
<4000 ng/mL	1 (referans)		1 (referans)	
≥4000 ng/mL	5,32 (1,86-15,17)		4,24 (1,40-12,84)	
Albümin grup		0,019		
>3,5 g/dL	1 (referans)			
≤3,5 g/dL	3,41 (1,11-10,43)			
LDH grup		0,057		
<ULN	1 (referans)			
>ULN	2,41 (0,98-5,97)			

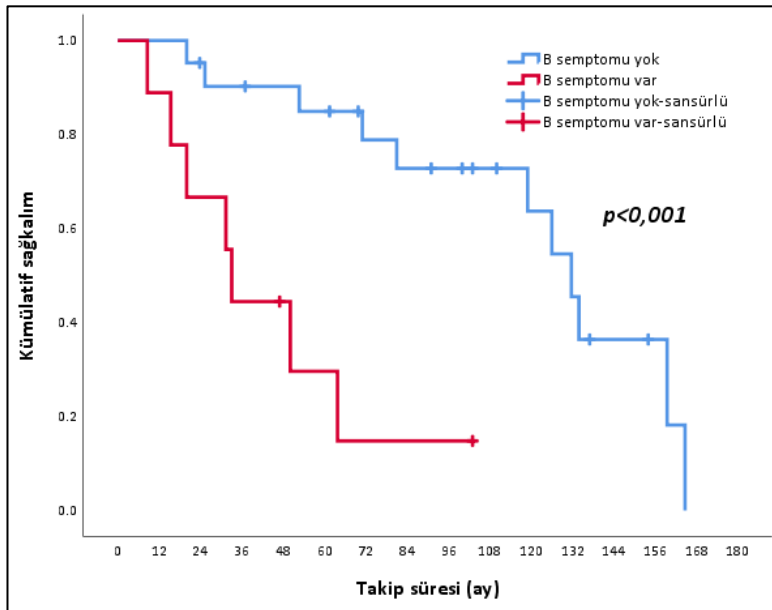
Cox regresyon analizi **Koyu renkle belirtilen $p<0,05$**

Semptomatik hastalar arasında yaşı <70 olan hastaların genel sağkalım süresi (ortanca 131,7 ay) ≥ 70 olan hastalara (ortanca 50,1 ay) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,001$) (Şekil 14 ve Tablo 19).



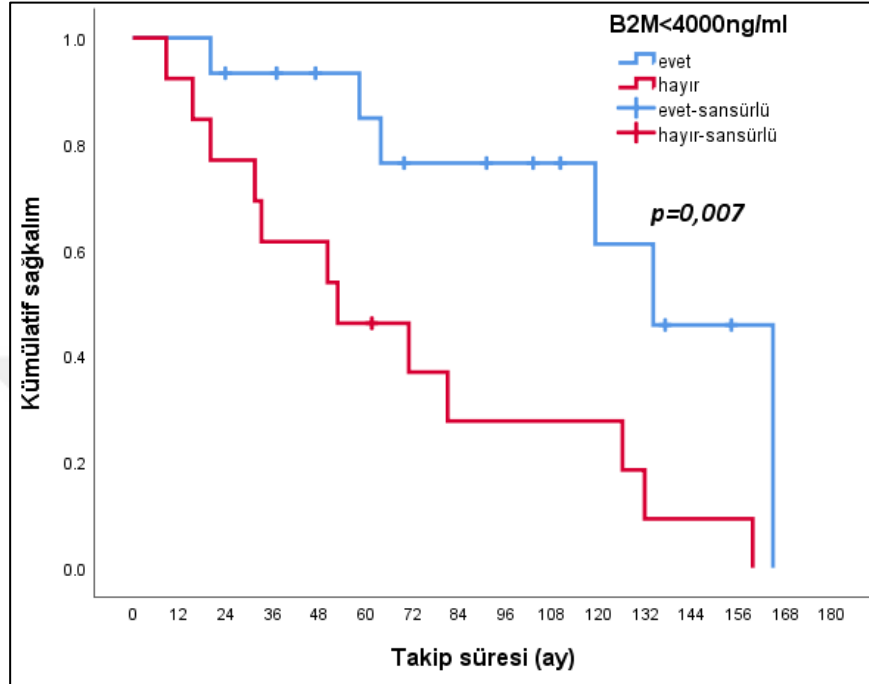
Şekil 14. Semptomatik hastalarda yaş gruplarına göre sağkalım eğrileri.

Semptomatik hastalar arasında B semptomu olmayan hastaların genel sağkalım süresi (ortanca 131,7 ay) B semptomu olanlara (ortanca 33,1 ay) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,001$) (Şekil 15 ve Tablo 19).



Şekil 15. Semptomatik hastalarda B semptomu varlığına göre sağkalım eğrileri.

Semptomatik hastalar arasında β 2-mikroglobulin düzeyi <4000 ng/mL olan hastaların genel sağkalım süresi (ortanca 133,9 ay) ≥ 4000 ng/mL olan hastalara (ortanca 52,7 ay) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,007$) (Şekil 16 ve Tablo 19).

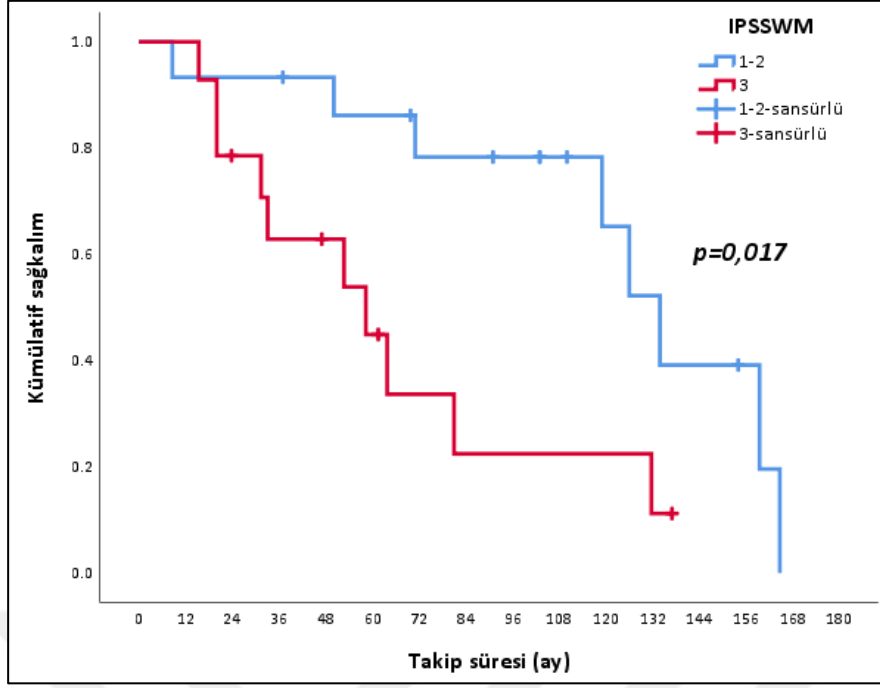


Şekil 16. Semptomatik hastalarda β 2-mikroglobulin değerine göre sağkalım eğrileri.

Çalışmamızda semptomatik hastalardan birinde IPSSWM risk skoru hesaplanamadı. Geride kalan 29 hastadan 5'i düşük, 10'u orta, 14'ü yüksek risk grubuna dahildi. Düşük, orta ve yüksek risk grubunun 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %100, %78,8 ve %44,9 saptandı (Tablo 18). IPSSWM risk grubu düşük-orta olan hastaların genel sağkalım süresi (ortanca 133,9 ay) yüksek olan hastalara (ortanca 58,3 ay) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,017$) (Şekil 17 ve Tablo 19).

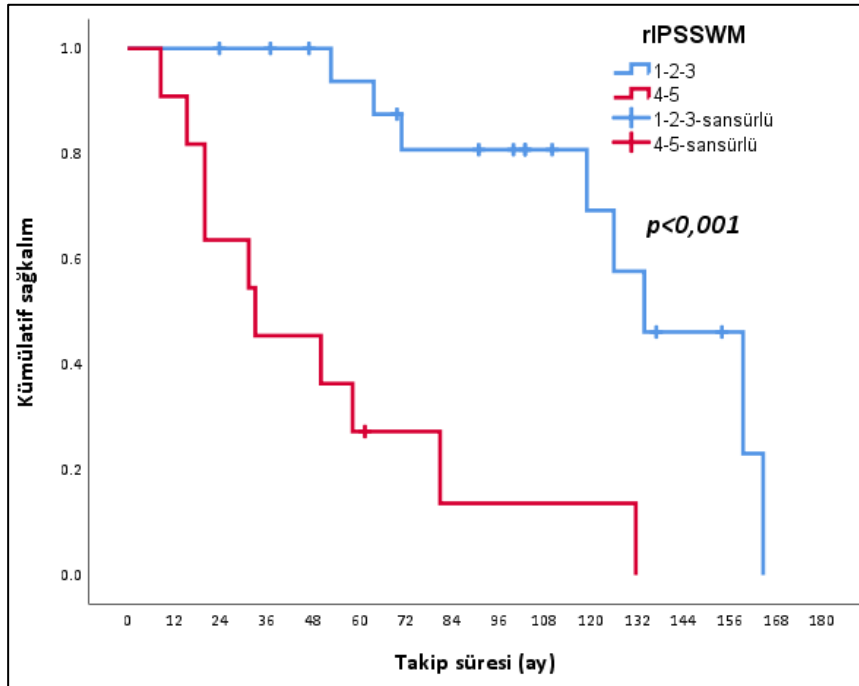
Tablo 18. IPSSWM risk grup dağılımı ve 5 yıllık sağkalım oranı.

N=29	Hasta sayısı		5 yıllık sağkalım (%)
	n	%	
Düşük	5	17,2	100
Orta	10	34,5	78,8
Yüksek	14	48,3	44,9



Şekil 17. IPSSWM risk gruplarına göre sağkalım eğrileri.

Semptomatik hastalar arasında rIPSSWM risk grubu çok düşük, düşük, ve orta olan hastaların genel sağkalım süresi (ortanca 133,9 ay) yüksek ve çok yüksek olan hastalara (ortanca 33,1 ay) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$) (Şekil 18 ve Tablo 19).



Şekil 18. rIPSSWM risk gruplarına göre sağkalım eğrileri.

Semptomatik hastalar incelendiğinde hastaların cinsiyetine, ECOG gruplarına, hemoglobin değeri gruplarına, trombosit değeri gruplarına, IgM değeri gruplarına, splenomegali varlığına, lenfadenopati varlığına, hafif zincir tipine, albümin değeri gruplarına, LDH gruplarına ve ilk tedavi gruplarına bağlı olarak genel sağkalım süreleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 19).

Tablo 19. Semptomatik hastalarda genel sağkalıma ilişkin değerlendirmeler.

	Toplam	Genel sağkalım		
	n	Ortanca	95% GA	p değeri
Yaş				<0,001
<70	20	131,7	119,80 – 143,59	
≥70	10	50,1	11,38 – 88,81	
Cinsiyet				0,920
Kadın	12	119,0	6,13 – 231,86	
Erkek	18	131,7	34,92 – 228,47	
B semptomu				<0,001
Yok	21	131,7	116,60 – 146,79	
Var	9	33,1	28,13 – 38,06	
ECOG grup				0,383
<2	25	126	60,25 – 191,74	
≥2	5	20	7,76 – 32,23	
Hemoglobin grup				0,301
≥10 g/dL	14	126	109,06 – 142,94	
<10 g/dL	16	81	45,45 – 116,54	
Trombosit grup				0,509
≥100 x 10 ⁹ /L	21	126	60,71 – 191,28	
<100 x 10 ⁹ /L	9	81	0 – 172,54	
IgM grup				0,208
<5000 mg/dL	20	131,7	62,85 – 200,54	
>5000 mg/dL	10	63,8	0 – 135,89	
Splenomegali				0,322
Yok	18	164,7		
Var	12	119	16,03 – 221,96	
Lenfadenopati				0,281
Yok	15	133,9	47,16 – 220,63	
Var	15	119	0 – 240,10	
β2-mikroglobulin⁺				0,007
<4000 ng/mL	15	133,9	107,17 – 160,62	
≥4000 ng/mL	13	52,7	10,97 – 94,42	
Hafif zincirler⁺				0,489

Kappa	19	126	32,51 – 219,48	
Lambda	7	133,9	25,39 – 242,40	
Albümin grup⁺				0,105
>3,5 g/dL	11	126	29,67 – 222,32	
≤3,5 g/dL	17	71	0 – 148,57	
LDH grup⁺				0,213
<ULN	17	126	59,84 – 192,15	
>ULN	12	63,8	28,14 – 99,45	
İlk tedavide RTX				0,639
Evet	16	81	26,35 – 135,64	
Hayır	14	126	106,2 – 145,79	
IPSSWM⁺				0,017
1-2	15	133,9	114,96 – 152,84	
3	14	58,3	18,93 – 97,66	
rIPSSWM				<0,001
1-2-3	19	133,9	103,26 – 164,53	
4-5	11	33,1	0,62 – 65,57	

Koyu renkle belirtilen $p < 0,05$ *Bazı hastaların verileri eksiktir.

Semptomatik hastalarda genel sağkalım süresi üzerine anlamlı ya da anlamlılığa yakın etkileri olduğu gözlenen değişkenler kullanılarak çok değişkenli Cox regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. İleriye doğru seçme yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen analiz sonucunda elde edilen modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($\chi^2=21.289$, $p<0,001$). Modelde sadece B semptom varlığı ve $\beta 2$ -mikroglobulin yüksekliği anlamlı olarak yer bulmuştur. Diğer değişkenler ise anlamlılıklarını kaybederek modelden çıkarılmıştır (Tablo 20).

Tablo 20. Semptomatik hastalarda genel sağkalım süresine etki eden faktörlerin belirlenmesi.

	Tek değişkenli analizler		Çok değişkenli analiz	
	HR (%95 GA)	p değeri	HR (%95 GA)	p değeri
Yaş		0,001*		
<70 yaş	1 (referans)			
≥70 yaş	10,84 (2,14-54,84)			
B semptomu		0,001		<0,001
Yok	1 (referans)		1 (referans)	
Var	7,52 (2,26-25,98)		17,33 (3,48-86,10)	
$\beta 2$-mikroglobulin⁺		0,008		0,019
<4000 ng/mL	1 (referans)		1 (referans)	
≥4000 ng/mL	3,84 (1,33-11,03)		3,83 (1,25-11,75)	
Albümin grup⁺		0,090		
>3,5	1 (referans)			
≤3,5	2,73 (0,76-9,70)			
IPSSWM		0,021		
1-2	1 (referans)			
3	3,30 (1,17-9,31)			

Cox regresyon analizi **Koyu renkle belirtilen $p<0,05$**

İlk tedavide rituksimab alanlarla almayanlar arasında cinsiyetleri, tanı yaşı grupları, ECOG grupları, B semptom varlığı, hepatomegali varlığı, splenomegali varlığı, lenfadenopati varlığı, hiperviskozite varlığı, Hgb değeri grupları, trombosit değeri grupları, IgM değeri grupları, albümin değeri grupları, β 2-mikroglobulin değeri grupları, LDH değeri grupları, IPSSWM risk grupları, rIPSSWM risk grupları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 21 ve 22).

Tablo 21. İlk tedavide rituksimab alan ve almayan hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri.

n = 30	İlk tedavide rituksimab		p değeri
	Evet	Hayır	
	n (%)	n (%)	
Toplam	16 (53,3)	14 (46,7)	
Cinsiyet			^k 0,501
Kadın	5 (31,3)	7 (50)	
Erkek	11 (68,7)	7 (50)	
Tanı yaşı			^k 0,247
<65	9 (56,3)	4 (28,6)	
≥65	7 (43,8)	10 (71,4)	
ECOG grup			^f 0,157
<2	15 (93,8)	10 (71,4)	
≥2	1 (6,2)	4 (28,6)	
B semptomu			^f 0,118
Yok	9 (56,3)	12 (85,7)	
Var	7 (43,8)	2 (14,3)	
Hepatomegali			^k 0,781
Yok	11 (68,7)	8 (57,1)	
Var	5 (31,3)	6 (42,9)	
Splenomegali			^k 0,501
Yok	11 (68,7)	7 (50)	
Var	5 (31,3)	7 (50)	
LAP			^k 1,000
Yok	8 (50)	7 (50)	
Var	8 (50)	7 (50)	
Hiperviskozite			^f 1,000
Yok	13 (81,3)	12 (85,7)	
Var	3 (18,8)	2 (14,3)	
IPSSWM			^k 0,581
1-2	9 (60)	6 (42,9)	
3	6 (40)	8 (57,1)	
rIPSSWM			^k 1,000
1-2-3	10 (62,5)	9 (64,3)	
4-5	6 (37,5)	5 (35,7)	

^kKi-Kare testi ^fFisher Kesin testi

Tablo 22. İlk tedavide rituksimab alan ve almayan hasta gruplarında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.

n = 30	İlk tedavide rituksimab		p değeri
	Evet	Hayır	
	n (%)	n (%)	
Toplam	16 (53,3)	14 (46,7)	
Hemoglobin grup			^k 0,448
≥10 g/dL	9 (56,3)	5 (35,7)	
<10 g/dL	7 (43,8)	9 (64,3)	
Trombosit grup			^f 0,440
>100 x 10 ⁹ /L	10 (62,5)	11 (78,6)	
≤100 x 10 ⁹ /L	6 (37,5)	3 (21,4)	
IgM grup			^f 1,000
<5000 mg/dL	11 (68,7)	9 (64,3)	
≥5000 mg/dL	5 (31,3)	5 (35,7)	
Albümin grup⁺			^k 0,638
>3,5 g/dL	7 (46,7)	4 (30,8)	
≤3,5 g/dL	8 (53,3)	9 (69,2)	
β2-mikroglobulin grup⁺			^k 1,000
<4000 ng/mL	7 (50)	8 (57,1)	
≥4000 ng/mL	7 (50)	6 (42,9)	
LDH grup⁺			^k 0,505
<ULN	8 (50)	9 (69,2)	
>ULN	8 (50)	4 (30,8)	
Lökosit, 10⁹/L			^m 0,383
Ortalama ± SS	6,59 ± 3,07	5,78 ± 2,33	
Ortanca	5,29	5,83	
Aralık	3,3 - 12,00	3,3 - 10,3	
Hemoglobin, g/dL			^m 0,371
Ortalama ± SS	9,08 ± 2,91	9,20 ± 3,02	
Ortanca	10,1	9,2	
Aralık	5,2 - 12,8	4,2 - 14,00	
Trombosit, 10⁹/L			^m 0,901
Ortalama ± SS	129,66 ± 97,21	223,57 ± 95,76	
Ortanca	93	250	
Aralık	31 - 299	43 - 322	
IgM, mg/dL			^m 0,835
Ortalama ± SS	3905,78 ± 2209,65	4712,57 ± 2240,83	
Ortanca	4220	4710	
Aralık	900 - 7900	2688 - 9020	
β2-mikroglobulin, ng/mL			^m 0,550
Ortalama ± SS	7166,56 ± 5689,07	4127,71 ± 2050,48	
Ortanca	5520	3882	
Aralık	1952 - 17170	2145 - 8473	

⁺Bazı hastaların verileri eksiktir. ^kKi-Kare testi ^fFisher Kesin testi ^mMann Whitney U testi

İlk tedavide rituksimab alan hastalarla (n=16; %53,3) almayan hastalar (n=14; %46,7) arasında PFS, TTNT, OS süreleri ve tedavi yanıt oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 23).

Tablo 23. İlk tedavide rituksimab alan ve almayan hastalarda PFS, OS, TTNT ve tedavi yanıtlarının karşılaştırılması.

	İlk tedavide rituksimab		<i>p değeri</i>
	Evet	Hayır	
Toplam	16	14	
PFS, ay			^m 0,377
Ortalama ± SS	28,38 ± 31,23	37,00 ± 38,21	
Ortanca	10	20,5	
Aralık	2 - 81	2 - 117	
TTNT, ay			^m 0,294
Ortalama ± SS	34,06 ± 36,78	47,21 ± 39,95	
Ortanca	10,5	43,5	
Aralık	2 - 103	2 - 131	
OS, ay			^m 0,525
Ortalama ± SS	73,66 ± 44,34	85,61 ± 50,65	
Ortanca	72,4	70,4	
Aralık	8,6 - 164,7	20 - 159,5	
	n (%)	n (%)	
1.basamak tedavi yanıtı			
Tam yanıt oranı	2 (12,5)	0 (0)	^k 0,485
Majör yanıt oranı	7 (43,8)	5 (35,7)	^k 0,940
Genel yanıt oranı	9 (56,2)	10 (71,4)	^k 0,631

^kKi-Kare testi ^mMann Whitney U test

Tüm basamaklarda alınan tedaviler değerlendirildiğinde rituksimab bazlı tedavi rejimleri alan hastalarla diğer tedavi rejimleri alan hastalar arasında tedavi yanıt oranları açısından anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 24).

Tablo 24. Rituksimab bazlı tedavi rejimleri ile diğer tedavi rejimleri arasında tedavi yanıt oranı karşılaştırılması.

	Ritüksimab		<i>p değeri</i>
	Evet	Hayır	
Toplam	42	19	
Tedavi yanıtı			
Tam yanıt oranı	7 (16,7)	1 (5,3)	^k 0,415
Majör yanıt oranı	24 (57,1)	8 (42,1)	^k 0,276
Genel yanıt oranı	30 (71,4)	14 (73,7)	^k 0,856

^kKi-Kare testi

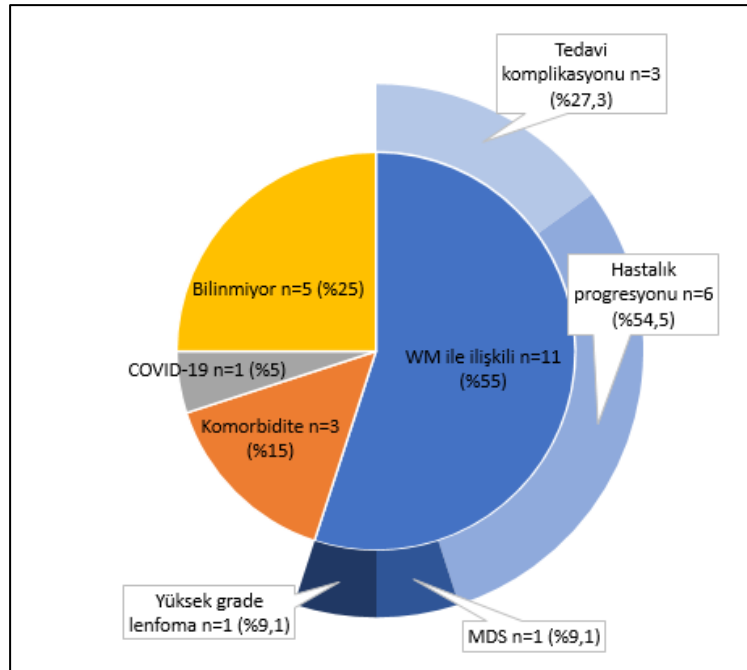
Hastaların %8,3'ünde (n=3) tanıdan önce ikincil malignitesi olmuş olup, %8,3'ünde (n=3) ise takip süresinde ikincil malignite gelişmiştir. İkincil malignitelerin dağılımı Tablo 25'de gösterilmiştir.

Tablo 25. Hastalardaki ikincil malignitelerin dağılımı.

	n (%)
Tanıdan önce mevcut ek maligniteler*	
Prostat	1 (25)
Tiroid	2 (50)
Malign melanom	1 (25)
Takip süresinde gelişen ek maligniteler	
Prostat	1 (25)
Malign melanom	1 (25)
MDS	1 (25)
Richter transformasyonu	1 (25)

*Hastalardan birinde 2 ikincil malignite mevcuttur.

Çalışmanın yapıldığı sırada 36 hastadan 20'si (%55,6) ölmüş olup, 3 hasta (%8,3) takipten çıkmıştır. 20 hastadan 11'i (%55) hastalık nedeniyle, 3'ü komorbidite nedeniyle (%15), 1'i koronavirüs hastalığı nedeniyle (%5) ölmüş olup, 5 hastanın ölüm nedeni net olarak tespit edilememiştir. WM ile ilişkili ölümlerden 6'sı (%54,5) hastalık progresyonu, 3'ü tedavi komplikasyonu (%27,3), 1'i (%9,1) myelodisplastik sendrom (MDS) ve 1'i (%9,1) yüksek dereceli lenfoma nedeniyle gerçekleşmiştir (Şekil 19).



Şekil 19. Ölüm nedenleri dağılımı (WM, Waldenström makroglobulinemisi; COVID-19, koronavirüs hastalığı 2019; MDS, myelodisplastik sendrom)

5. TARTIŞMA

LPL hematolojik malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. LPL, WM ve WM olmayan olarak 2 alt gruba ayrılmış olup, %95'ini WM/LPL grubu oluşturmaktadır. Özellikle Asya ülkelerinde çok nadir görülen malignite olup, veriler genellikle batı ülkelerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Türkiyede 3.basamak bir merkezde 2000-2017 yılları arasında tanı alan 4239 lenfoma hastasından 22'si, başka bir 3.basamak merkezdeyse, 1992-2017 yılları arasında tanı alan 4561 Hodgkin Dışı Lenfoma (HDL) hastasından 50'si LPL olarak saptanmıştır [51,52]. Çalışmamıza 2002-2020 yılları arasında merkezimizde tanı alıp takip edilmiş 36 WM hastası dahil edilmiştir.

1991-2010 yılları arasında WM tanısı almış 5784 hastadan oluşan kohort analizinde ortalama tanı yaşı 70 saptanmış olup, erkek kadın oranının 1,4 olduğu bildirilmiştir [8]. Brandefors ve arkadaşlarının 981 hastadan oluşan çalışmasında ortalama tanı yaşı 73, erkek kadın oranı 1,55 saptanmıştır [2]. *Yunan Myelom Çalışma Grubunun (YMÇG)* 595 semptomatik WM hastasından oluşan veritabanında ortalama tanı yaşı 69 olup, hastaların %60'ı erkektir [29]. Çalışmamızda yaş aralığı minimum 42 maksimum 85 olmakla birlikte, ortalama yaş 66,5 olarak bulunmuştur. Hastaların 15'i kadın (%42) ve 21'i erkek (%58) olup, erkek kadın oranı 1,4 saptandı, bu bulgular literatürdeki verilerle benzer niteliktedir.

Cho ve arkadaşlarının çalışmasında hepatosplenomegali %38 hastada, lenfadenopati %48 hastada saptanmıştır [53]. Saito ve arkadaşlarının 73 semptomatik WM hastasından oluşan çalışmasında lenfadenopati hastaların %47,7'sinde, hepatomegali ve splenomegali ise hastaların %12,3'ünde saptanmıştır [54]. Sanz ve arkadaşlarının 217 hastadan oluşan çalışmasında ise lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali sırasıyla hastaların %25, %24 ve %19'unda görülmüştür [26]. *YMÇG'nin* veritabanında splenomegali %29, lenfadenopati ise %36 hastada görülmüştür [29]. Çalışmamızdaki 36 hastadan 13'ünde hepatomegali ve splenomegali (%36,1),

16'sında ise lenfadenopati (%44) görülmüştür. Semptomatik hastalarda ise hepatomegali 11 hastada (%36,7), splenomegali 12 hastada (%40) ve lenfadenopati 15 hastada (%50) görülmüştür. Çalışmamızda lenfadenopati oranı literatüre benzer oranda saptansa da, organomegali oranı literatüre kıyasla daha fazla saptanmıştır. Çalışmamızdaki organomegali oranı Cho ve arkadaşlarının [53] 47 hastadan oluşan tek merkezli geriye dönük çalışmasına benzer bulunmuştur.

Brandefors ve arkadaşlarının çalışmasında B semptomu %14,6 hastada mevcut olup, artmış LDH %13,7 hastada, YMÇG'nin veritabanında B semptomu %25 hastada, yüksek LDH düzeyi %20 hastada, Sanz ve arkadaşlarının çalışmasında ise B semptomu hastaların %23'ünde, artmış LDH %11'inde saptanmıştır [2,26,29]. Çalışmamızda 36 hastadan 10'unda (%27,8) B semptomu ve 13'ünde (%37,1) LDH yüksekliği, semptomatik vakalarda ise 9 hastada (%30) B semptomu ve 12 hastada (%40) LDH yüksekliği görülmüştür. B semptomu bulguları literatür ile uyumlu olup, LDH yüksekliği çalışmamızda daha fazla hastada görülmüştür.

Buske ve arkadaşlarının 10 Avrupa ülkesinden 71 farklı merkezde 2000-2014 yılları arasında takip edilmiş 454 hastadan oluşan geriye dönük çalışmasında en sık tedavi endikasyonu sebebi anemi (%72), konstitüsyonel semptomlar (%58), IgM ile ilişkili semptomlar (%54) olup, Morel ve arkadaşlarının çalışmasında, sitopeni (%51) ve konstitüsyonel semptomlar (%44) olmuştur [7,32]. YMÇG veritabanında ise, anemi/sitopeni (%42) ve B semptomları (%25) başlıca tedavi endikasyonlarını oluşturmaktadır [29]. Çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi bazı hastalarda birden fazla tedavi endikasyonu mevcut olup, tedavi endikasyonu olarak 21 hastada anemi (%70), 9 hastada B semptomu (%30), 11 hastada trombositopeni (%36,6) ve 10 hastada (%33,3) IgM ile ilişkili semptomlar (hiperviskozite, nöropati, soğuk aglütinin hastalığı) saptandı. Çalışmamızda da tedavi endikasyonları literatür ile uyumlu olup, esas tedavi endikasyonlarını sitopeniler, B semptomu ve IgM ile ilişkili semptomlar oluşturmaktadır.

IWWM-2 ortak önerilerinde ilk tedavi seçenekleri olarak alkilleyici ajanlar (klorambusil), nükleozid analogları (kladribin veya fludarabin) ve rituksimab monoterapileri tercih edilmekte olup, IWWM-10 ortak önerilerinde ise DRC, BR, ibrutinib + rituksimab kombinasyonu ile ve ibrutinib monoterapisi önerilmektedir

[33,55]. Görüldüğü üzere yıllar içinde tedavi önerilerinde ciddi değişiklikler meydana gelmiştir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde de tedavi seçeneklerinin heterojen olduğu görülmüştür. Buske ve arkadaşlarının çalışmasında ilk tedavi seçeneği olarak hastaların %27'sinde klorambusil, %46'sında ise monoterapi veya kombinasyon olarak rituksimab kullanıldığı görülmüştür [32]. Saito ve arkadaşlarının 12 merkezde 2001-2013 yılları arasında takip edilmiş 93 hastadan oluşan geriye dönük çalışmasında, tedavi alan hastalardan %46,5'inde alkilleyici ajan, %35,2'sinde monoterapi veya kombinasyon olarak rituksimab kullanıldığı görülmüştür [54]. Çalışmamızda ilk basamak tedavi seçeneği olarak en fazla klorambusil monoterapisi (%36,7) kullanılmış olup, rituksimab kombinasyon olarak 16 hastada (%53,3) kullanılmıştır. İlk basamak tedavi seçeneği olarak rituksimab monoterapisi kullanılmamış olup, kombinasyon olarak R-CVP (%20) ve R-CHOP (%16,7) rejimleri en fazla kullanılan rejimler olmuştur. Geri ödeme sorunları nedeniyle 2010 yılı öncesinde tanı alan hastalarda genellikle klorambusil kullanılmıştır. Kullanım kolaylığı ve ilacın ulaşılabilirliği, klorambusilin daha fazla kullanılmasındaki diğer nedenler olarak düşünülmektedir. Merkezimizde kullanılan tedavilerin oran ve dağılımları literatürle benzer bulunmuştur.

Ritüksimab'ın WM'de etkisinin değerlendirilmesi amacıyla 22 çalışma ve 806 semptomatik hastadan oluşan bir meta-analizde rituksimab bazlı kombinasyon tedavi rejimlerinde ORR %84, MRR %71, tam yanıt oranı (CRR) ise %7 saptanmıştır. Meta-analize tedavi almış ve almamış hastalar dahil edilmiştir [56]. Sanz ve arkadaşlarının rituksimabın yaygın olarak kullanılmasından önce yaptığı geriye dönük çalışmasında, hastalarda ORR, MRR ve CRR sırasıyla %58, %48 ve %2 saptanmıştır [26]. Standart kombine tedaviye rituksimab eklenmesinin hastalığa etkisinin araştırılması için yapılan ileriye dönük çalışmada R-CHOP rejimi alan hastalarda ORR %91, CHOP rejimi alan hastalarda %60 olup, R-CHOP alan hastalarda tedavi başarısızlığına kadar geçen süre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır [57]. Riva ve arkadaşlarının çok uluslu ve çok merkezli geriye dönük çalışmasında, kemoimmünoterapi alan hastalarda ORR %86 ve MRR %84 olup, bu tedavi seçeneğinin PFS ve OS üzerinde etkisi saptanmamıştır [58]. Saito ve arkadaşlarının çok merkezli geriye dönük çalışmasında ilk basamakta rituksimab içeren tedavi rejimleri kullanılan hastalarda MRR %64, diğer

grupta ise %41 saptanmıştır. Aynı çalışmada belirtilen iki grup arasında OS açısından anlamlı fark saptanmasa da, gözlem sürecinde rituksimab kullanımı ile daha uzun OS arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır [54]. Kastritis ve arkadaşlarının semptomatik 345 hasta üzerinde yaptığı geriye dönük çalışmada, rituksimab bazlı ilk basamak tedavisi alan hastalarla diğer hastalar arasında OS açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır [59]. Çalışmamızda ilk basamak tedavide rituksimab içeren tedavi rejimleri kullanılan hastalarda ORR %56,2 ve MRR %43,8 saptanmıştır. Rituksimab içermeyen tedavi rejimleri kullanan hastalarda ise ORR %71,4, MRR ise %35,7'dir. B semptom sıklığı ilk tedavide rituksimab içeren tedavi rejimleri alan hastalarda %43,8, diğer tedavi rejimlerini alan hastalarda ise %13,4 saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, ORR'nin rituksimab kullanan hastalarda daha düşük saptanması, rituksimab içeren tedavi rejimleri uygulanan hastalardaki B semptom sıklığının daha yüksek olması ile ilişkili olabilir. Bu gruplar arasında PFS ve OS süreleri ile tedavi yanıt oranları bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastaların çoğu sıradaki basamaklarda rituksimab içeren tedavi rejimi kullandığından, takip süresinde rituksimab bazlı tedavi rejimi kullanan hastalarla diğer hastalar arasında OS açısından karşılaştırma yapılamamıştır. Tüm basamaklarda alınan tedaviler değerlendirildiğinde rituksimab bazlı tedavi rejimleri kullanılan hastalarda ORR %71,4, MRR %57,1 ve CRR %16,7 saptanmıştır. Diğer tedavi rejimlerinde ise ORR %73,7, MRR %42,1 ve CRR %5,3 olarak bulunmuştur. Rituksimab bazlı tedavi rejimi alan hastalardaki MRR ve CRR, diğer gruptaki hastalara kıyasla daha yüksek olsa da, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Rituksimab bazlı tedavi rejimleri kullanılan hastalarda ORR ve MRR literatüre kıyasla daha az saptanmış olup, CRR literatüre benzer görülmüştür. Diğer tedavi rejimleri kullanılan hastalardaki tedavi yanıt oranları literatüre benzer bulunmuştur.

BR ve R-CHOP rejimlerinin karşılaştırıldığı faz 3 çalışmasında, BR alan hastalarda daha az hematolojik toksisite (%30), enfeksiyon (%37), nöropati (%7) saptanmış olup, belirtilen toksisiteler ise R-CHOP alan hastalarda sırasıyla %68, %50 ve %29 oranında görülmüştür [60]. Ioakimidis ve arkadaşlarının çalışmasında R-CHOP ve R-CVP alan hastalarda nöropati sırasıyla %47,8 ve %68,8 oranında, febril nötropeni sırasıyla %17 ve %12 oranında saptanmıştır [61]. Paludo ve arkadaşlarının çalışmasında BR ve DRC

alan hastalarda n6tropeni her iki grupta %39 oranında, enfeksiyon sırasıyla %19 ve %15 oranında saptanmıştır [62]. BDR tedavi rejiminin WM üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlı yapılan faz 2 çalışmasında, hastaların %46'sında n6ropati, %22'sinde enfeksiyon, %17'sinde n6tropeni saptanmıştır [63]. Literat6r ile uyumlu olarak çalışmamızda da esas toksisiteler n6ropati, sitopeni ve enfeksiyon olmuş olup, Rummel ve arkadaşlarının [60] çalışmasına benzer olarak çalışmamızda da BR alan hastalarda daha az toksisite saptanmıştır.

IPSSWM risk skorlaması semptomatik WM'lerde en fazla kullanılan skorlama sistemi olup bu skorlamaya g6re d6şuk, orta ve y6ksek risk grubundaki hastaların 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %87, %68 ve %36 saptanmıştır [7]. Buske ve arkadaşlarının çalışmasında, IPSSWM risk grubuna g6re hastaların %21'i d6şuk, %40'ı orta, %39'u ise y6ksek risk grubunda saptanmıştır. Aynı çalışmada sadece akademik merkezlerden alınan hastalarda ise d6şuk, orta ve y6ksek risk gruplarında sırasıyla hastaların %23, %37, %40'ı saptanmıştır [32]. Saito ve arkadaşlarının 93 hastadan oluşan çok merkezli geriye d6n6k çalışmasında hastaların %8,2'i d6şuk, %35,6'ı orta, %41,1'i y6ksek risk grubunda saptanmıştır [54]. Dimopoulos ve arkadaşlarının çalışmasında IPSSWM'e g6re 4 yıllık sağkalım oranı d6şuk, orta ve y6ksek risk gruplarında sırasıyla %100, %73 ve %41 saptanmıştır [48]. Çalışmamızda IPSSWM skoru değerlendirilebilen 29 semptomatik hastadan 5'i d6şuk (%17,2), 10'u orta (%34,4) ve 14'6 y6ksek (%48,4) grupta saptanmıştır. D6şuk, orta ve y6ksek risk grubundaki hastaların 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %100, %78,8 ve %44,9'dur. Hastaların risk grup dağılımları ve 5 yıllık sağkalım oranları literat6rdeki verilere benzerdir.

WM'de sağkalımı değerlendirmek için çeşitli çok değişkenli risk skorlama modelleri oluşturulmuştur [7,31,32,44,45,64]. Bu nedenle yapılan çalışmalara genellikle sadece semptomatik hastalar dahil edilmiştir. Bu modellerin birçoğu benzer klinik ve laboratuvar değişkenlerini farklı kombinasyonlarda kullanmış olup, bu modellerden herhangi birinin diğerine 6st6n olup olmadığı net değildir. Bu modellerin çoğunda ortak olan k6t6 prognostik fakt6rler arasında ileri yaş, sitopeniler ve y6ksek 2-mikroglobulin seviyesi yer alır. Belirtilen çalışmalarda k6t6 prognostik etkisi olan değerler çalışmamızda da OS 6zerine etkileri açısından değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda 70 yaş üstü olmak, B semptom varlığı ve β 2-mikroglobulin değerinin 4000 ng/mL'nin üzerinde olması ile daha kısa OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Çok değişkenli analiz sonucunda β 2-mikroglobulin düzeyinin yüksek olması ve B semptom varlığı ile OS arasında negatif istatistiksel ilişki saptandı. Oluşturulan risk modellerinin çoğunda olması ve çalışmamızda da anlamlı bulunması, β 2-mikroglobulin yüksekliğinin önemli prognostik gösterge olduğunu düşündürmektedir. B semptom varlığının OS ile anlamlı ilişkisinin bulunması, Buske ve arkadaşları [32] ile Gobbi ve arkadaşlarının [65] çalışmaları ile benzer niteliktedir.

Brandefors ve arkadaşlarının geriye dönük incelemesine, *İsveç Lenfoma Kayıt Sisteminde (SLR)* mevcut olup, hem tedavi endikasyonu olan hem de 'bekle-gör' yöntemi ile takip edilen 981 hasta dahil edilmiştir. İnceleme sonucunda yaş, yüksek ECOG, yüksek LDH, B semptom varlığı, albümin $\leq 3,5$ g/dL, hemoglobin $\leq 11,5$ g/dL, trombosit $\leq 100 \times 10^9/L$, β 2-mikroglobulin > 3000 ng/mL olması ile kısalmış OS arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır [2]. Çalışmamızdaki tüm hastalar değerlendirildiğinde 70 yaş üstü olmak, B semptom varlığı, ECOG 2 ve üzerinde olması, hemoglobin $\leq 11,5$ g/dL, β 2-mikroglobulin > 4000 ng/mL, yüksek LDH, albümin $\leq 3,5$ g/dL olması ile OS arasında negatif istatistiksel ilişki saptandı. Brandefors ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda IgM > 3000 mg/dL olması OS açısından anlamlı görülürken, trombosit düzeyinin $\leq 100 \times 10^9/L$ veya $\leq 150 \times 10^9/L$ olmasının OS üzerinde etkisi görülmemiştir. Çok değişkenli analiz sonucunda tüm hastalarda β 2-mikroglobulin düzeyinin yüksek olması ve B semptom varlığı ile OS arasında negatif istatistiksel ilişki saptanmış olup, bu bulgular Brandefors ve arkadaşlarının sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Jeong ve arkadaşlarının çalışmasında 2003 ve 2016 yılları arasında tanı almış 427 WM hastası incelenmiştir [66]. Ölüm nedenleri Kore ölüm bildirim sistemindeki Uluslararası Hastalık Sınıflaması - *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)* kodlarına göre hesaplanmıştır. Çalışma zamanı 217 hasta ölmüş olup bunlardan %48,57'sinin ölüm nedeni WM ile ilişkili bulunmuştur [66]. Castillo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada WM ile ilişkili ölüm lösemi, lenfoma ve myelom nedenli ölümler kabul edilmiş ve SEER veritabanındaki 2786 hastadan %22,5'inin ölüm nedeni WM ile ilişkili bulunmuştur [8]. Ghobrial ve arkadaşlarının

çalışmasında hastalık, tedavi komplikasyonu, myelodisplastik sendrom ve akut lösemi nedenli ölümler WM ile ilişkili kabul edilmiş olup, 237 hastadan %53'ü WM ile ilişkili ölüm olarak saptanmıştır [44]. Çalışmamızda hastalık progresyonu, tedavi komplikasyonu, myelodisplastik sendrom ve yüksek dereceli lenfoma nedenli ölümler WM ile ilişkili olarak kabul edilmiştir. Çalışma zamanı 20 hasta (%55,6) ölmüş olup bunlardan %55'i WM ile ilişkili bulunmuştur. WM ile ilişkili ölüm oranı literatüre benzer bulunmuştur.



6. SONUÇ

Çalışmamızda elde edilen bulguların da desteklediği gibi, WM ileri yaşta ve sıklıkla erkeklerde görülmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu semptomatik olup, en sık rastlanan tedavi endikasyonu sitopeni ve B semptom varlığıdır. Kullanılan tedavi rejimleri heterojen olup, ilk basamakta rituksimab bazlı tedavi rejimleri alan hastalarla almayan hastalar arasında tedavi yanıtı, PFS ve OS yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tüm tedavi basamakları incelendiğinde rituksimab bazlı tedavi rejimleri alan hastalarla diğer hastalar arasında tedavi yanıt oranı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. IPSSWM'e göre hasta dağılımı ve 5 yıllık sağkalım oranları literatür ile uyumlu olup, IPSSWM modelinin heterojen tedavi seçenekleri kullanılan ve az hastadan oluşan çalışmalarda da geçerli olduğunu göstermektedir. Yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde hem tüm hastalarda hem de semptomatik hastalarda β 2-mikroglobulin yüksekliği ve B semptom varlığı ile OS arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Risk skorlama modellerinin çoğunda yer alan β 2-mikroglobulin yüksekliğinin çalışmamızda da anlamlı bulunması önemli prognostik değer olduğunu desteklemektedir. Bazı uluslararası çalışmalara benzer olarak B semptomu varlığının çalışmamızda da anlamlı prognostik değere sahip olması yeni geliştirilebilecek risk skorlama modellerinde kullanılması açısından yol gösterici olabilir.

Geriye dönük olması, az hastadan oluşması ve tek merkezli olması çalışmamızın zayıf noktalarıdır. Ulusal literatürde WM ile ilgili sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Hastalığın nadir olması nedeniyle yurtdışındaki çalışmalar genellikle çok merkezli olup, Türkiye'de de çok merkezli çalışmanın yapılması hastalıkla ilgili daha güvenilir ulusal verilere ulaşmamız açısından yol gösterici olabilir.

7. KAYNAKÇA

- [1] Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:110–5. <https://doi.org/10.1053/sonc.2003.50082>.
- [2] Brandefors L, Melin B, Lindh J, Lundqvist K, Kimby E. Prognostic factors and primary treatment for Waldenström macroglobulinemia—a Swedish Lymphoma Registry study. *Br J Haematol* 2018;183:564–77. <https://doi.org/10.1111/bjh.15558>.
- [3] Brandefors L, Kimby E, Lundqvist K, Melin B, Lindh J. Familial Waldenstroms macroglobulinemia and relation to immune defects, autoimmune diseases, and haematological malignancies—A population-based study from northern Sweden. *Acta Oncol (Madr)* 2016;55:91–8. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1096019>.
- [4] Kim JM, Ko YH, Lee SS, Huh J, Kang CS, Kim CW, et al. WHO classification of malignant lymphomas in Korea: Report of the third nationwide study. *Korean J Pathol* 2011;45:254–60. <https://doi.org/10.4132/KoreanJPathol.2011.45.3.254>.
- [5] Björkholm M, Johansson E, Papamichael D, Celsing F, Matthews J, Lister TA, et al. Patterns of clinical presentation, treatment, and outcome in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia: A two-institution study. *Semin Oncol* 2003;30:226–30. <https://doi.org/10.1053/sonc.2003.50054>.
- [6] Kyle RA, Benson JT, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, et al. Progression in smoldering Waldenström macroglobulinemia: Long-term results. *Blood* 2012;119:4462–6. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-384768>.
- [7] Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar M V., McCoy J, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:4163–70. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-08-174961>.
- [8] Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S, Meid K, Hunter ZR, Treon SP. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: An analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Br J Haematol* 2015;169:81–9. <https://doi.org/10.1111/bjh.13264>.
- [9] Quintanilla-Martinez L. The 2016 updated WHO classification of lymphoid neoplasias. *Hematol Oncol* 2017;35:37–45. <https://doi.org/10.1002/hon.2399>.
- [10] Giordano TP, Henderson L, Landgren O et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA* 2007;297:2010–7.
- [11] Koshiol J, Gridley G, Engels EA, McMaster ML LO. Chronic immune stimulation and subsequent Waldenström macroglobulinemia. *Arch Intern Med* 2008;168:1903–9.
- [12] Royer RH, Koshiol J, Giambarresi TR, Vasquez LG, Pfeiffer RM MM. Differential characteristics of Waldenström macroglobulinemia according to patterns of familial aggregation. *Blood* 2010;115:4464–71.
- [13] Kyle RA, Larson DR, McPhail ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, et al. Fifty-Year Incidence of Waldenström Macroglobulinemia in Olmsted County, Minnesota, From 1961 Through 2010: A Population-Based Study With Complete Case Capture and Hematopathologic Review. *Mayo Clin Proc* 2018;93:739–46.

- <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.02.011>.
- [14] Sahota SS, Forconi F, Ottensmeier CH, Provan D, Oscier DG, Hamblin TJ, et al. Typical Waldenström macroglobulinemia is derived from a B-cell arrested after cessation of somatic mutation but prior to isotype switch events. *vol. 100. 2002.* https://doi.org/10.1182/blood.v100.4.1505.h81602001505_1505_1507.
- [15] Treon SP, Xu L, Guerrero ML, Jimenez C, Hunter ZR, Liu X, et al. Genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia and its impact on treatment strategies. *J Clin Oncol 2020;38:1198–208.* <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02314>.
- [16] Treon SP, Cao Y, Xu L, Yang G, Liu X, Hunter ZR. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström macroglobulinemia. *Blood 2014;123:2791–6.* <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-550905>.
- [17] Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. MYD88 L265P Somatic Mutation in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med 2012;367:826–33.* <https://doi.org/10.1056/nejmoa1200710>.
- [18] Yang G, Zhou Y, Liu X, Xu L, Cao Y, Manning RJ, et al. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenström macroglobulinemia. *Blood 2013;122:1222–32.* <https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-475111>.
- [19] Beyan C, Kaptan K, Çetin T. Waldenström Makroglobulinemisi. *Türkiye Klin Tıp Bilim Derg 2002.*
- [20] Castillo JJ, Garcia-Sanz R, Hatjiharissi E, Kyle RA, Leleu X, McMaster M, et al. Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström Macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinaemia. *Br J Haematol 2016;175:77–86.* <https://doi.org/10.1111/bjh.14196>.
- [21] Ramchandren S, Lewis RA. Monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Opin Neurol 2009;22:480–5.* <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832fd563>.
- [22] Baehring JM, Hochberg EP, Raje N, Ulrickson M HF. Neurological manifestations of Waldenström macroglobulinemia. *Nat Clin Pr Neurol 2008;4:547–56.*
- [23] Veltman GAM, Van Veen S, Kluin-Nelemans JC, Bruijn JA, Van Es LA. Renal disease in Waldenström's macroglobulinaemia. *vol. 12. 1997.*
- [24] Vos JM, Gustine J, Rennke HG, Hunter Z, Manning RJ, Dubeau TE, et al. Renal disease related to Waldenström macroglobulinaemia: incidence, pathology and clinical outcomes. *Br J Haematol 2016;175:623–30.* <https://doi.org/10.1111/bjh.14279>.
- [25] Lindström FD, Hed J, Eneström S. Renal pathology of Waldenström's macroglobulinaemia with monoclonal antiglomerular antibodies and nephrotic syndrome. *vol. 41. 1980.*
- [26] García-Sanz R, Montoto S, Torrequebrada A, García De Coca A, Petit J, Sureda A, et al. Waldenström macroglobulinaemia: Presenting features and outcome in a series with 217 cases. *vol. 115. 2001.* <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.03144.x>.
- [27] Ronald Penny, Peter A. Castaldi HMW. Inflammation and Haemostasis in Paraproteinaemias. *Br J Haematol 1971;20:35–44.*
- [28] Hivert B, Caron C, Petit S, Charpy C, Fankam-Siaka C, Lecocq S, et al. Clinical and prognostic implications of low or high level of von Willebrand factor in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Blood 2012;120:3214–21.* <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-388256>.
- [29] Dimopoulos MA, Kastritis E. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood 2019;134:2022–35.* <https://doi.org/10.1182/blood.2019000725>.
- [30] Bustoros M, Sklaventis-Pistofidis R, Kapoor P, Liu CJ, Kastritis E, Zanwar S, et al. Progression risk stratification of asymptomatic Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol 2019;37:1403–11.* <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00394>.

- [31] Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, Barlogie B, Björkholm M, Dhodapkar M, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:116–20. <https://doi.org/10.1053/sonc.2003.50038>.
- [32] Buske C, Sadullah S, Kastritis E, Tedeschi A, García-sanz R, Bolkun L, et al. Treatment and outcome patterns in European patients with Waldenström's macroglobulinaemia: a large, observational, retrospective chart review. *Lancet Haematol* 2018;5. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30087-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30087-5).
- [33] Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, Buske C, Dimopoulos MA, D'Sa S, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol* 2020;7:e827–37. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30224-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30224-6).
- [34] Furman RR, Eradat HA, DiRienzo CG, Hofmeister CC, Hayman SR, Leonard JP, et al. Once-weekly ofatumumab in untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinaemia: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2017;4:e24–34. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30166-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30166-1).
- [35] Tomowiak C, Poulain S, Herbaux C, Perrot A, Mahé B, Morel P, et al. Obinutuzumab and idelalisib in symptomatic patients with relapsed/refractory Waldenström macroglobulinemia. *Blood Adv* 2021;5:2438–48. <https://doi.org/10.1182/BLOODADVANCES.2020003895>.
- [36] Leblond V, Johnson S, Chevret S, Copplestone A, Rule S, Tournilhac O, et al. Results of a randomized Trial of Chlorambucil versus Fludarabine for patients with untreated Waldenström Macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:301–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.7920>.
- [37] Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12:431–40.
- [38] Treon SP, Tripsas CK, Meid K et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinaemia. *Blood* 2014;124:503–10.
- [39] Castillo JJ, Meid K, Gustine JN et al. Prospective clinical trial of ixazomib, dexamethasone, and rituximab as primary therapy in Waldenstrom macroglobulinaemia. *Clin Cancer Res* 2018;24:3247–52.
- [40] Trotman J, Opat S, Gottlieb D, Simpson D, Marlton P, Cull G, et al. Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenstrom macroglobulinemia: 3 years of follow-up. *Blood* 2020;136:2027–37. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2020006449>.
- [41] Owen RG, McCarthy H, Rule S, D'Sa S, Thomas SK, Tournilhac O, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2020;7:e112–21. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30210-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30210-8).
- [42] Castillo JJ, Gustine J, Meid K, Dubeau T, Keezer A, Allan JN, et al. Multicenter Prospective Phase II Study of Venetoclax in Patients with Previously Treated Waldenstrom Macroglobulinemia. *Blood* 2018;132:2888–2888. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-112325>.
- [43] Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, Rawstron AC, Leblond V, Merlini G, et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: Update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol* 2013;160:171–6. <https://doi.org/10.1111/bjh.12102>.
- [44] Ghobrial IM, Fonseca R, Gertz MA, Plevak MF, Larson DR, Therneau TM, et al. Prognostic model for disease-specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol*

- 2006;133:158–64. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06003.x>.
- [45] Madhav V. Dhodapkar, Joth L. Jacobson, Morie A. Gertz, Saul E. Rivkin, G. David Roodman, Joseph M. Tuscano, Muhammad Shurafa, Robert A. Kyle, John J. Crowley BB. Prognostic factors and response to fludarabine therapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: results of United States intergroup trial (Southwest Oncology Group S9003). *Blood* 2001;98:41–8.
- [46] Morel P, Monconduit M, Jacomy D, Lenain P, Grosbois B, Bateli C, et al. Prognostic factors in Waldenstrom macroglobulinemia: A report on 232 patients with the description of a new scoring system and its validation on 253 other patients. *Blood* 2000;96:852–8. <https://doi.org/10.1182/blood.V96.3.852>.
- [47] Kastritis E, Kyrtsionis MC, Morel P, Gavriatopoulou M, Hatjiharissi E, Symeonidis AS, et al. Competing risk survival analysis in patients with symptomatic waldenström macroglobulinemia: The impact of disease unrelated mortality and of rituximab-based primary therapy. *Haematologica* 2015;100:e448–9. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.124149>.
- [48] Dimopoulos MA, Kastritis E, Delimpassi S, Zomas A, Kyrtsionis MC, Zervas K. The International Prognostic Scoring System for Waldenström’s macroglobulinemia is applicable in patients treated with rituximab-based regimens. *Haematologica* 2008;93:1420–2. <https://doi.org/10.3324/haematol.12846>.
- [49] Kastritis E, Morel P, Duhamel A, Gavriatopoulou M, Kyrtsionis MC, Durot E, et al. A revised international prognostic score system for Waldenström’s macroglobulinemia. *Leukemia* 2019;33:2654–61. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0431-y>.
- [50] Kastritis E, Kyrtsionis MC, Hadjiharissi E, Symeonidis A, Michalis E, Repoussis P, et al. Validation of the International Prognostic Scoring System (IPSS) for Waldenstrom’s Macroglobulinemia (WM) and the importance of serum lactate dehydrogenase (LDH). *Leuk Res* 2010;34:1340–3. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.04.005>.
- [51] Demir D et al. Ege Üniversitesi Hastanesi veri tabanında kayıtlı erişkin Hodgkin dışı lenfoma olgularının epidemiyolojik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Ege Tıp Derg* 2020;59:66–78.
- [52] Sağlam A, Esin E, Hayran M, Boyraz B, Üner A. Distribution of lymphomas in Turkey: Data of 4239 cases from a single institution using the WHO classification. *Turkish J Med Sci* 2018;48:1013–23. <https://doi.org/10.3906/sag-1804-107>.
- [53] Cho JH, Shim JH, Yoon SE, Kim HJ, Kim SH, Ko YH, et al. Real-world data on the survival outcome of patients with newly diagnosed waldenström macroglobulinemia. *Korean J Intern Med* 2021;36:668–78. <https://doi.org/10.3904/KJIM.2019.367>.
- [54] Saito A, Isoda A, Kojima M, Yokohama A, Tsukune Y, Sasaki M, et al. Retrospective analysis of prognostic factors for Waldenström macroglobulinemia: a multicenter cooperative study in Japan. *Int J Hematol* 2017;106:681–90. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2297-y>.
- [55] Gertz MA, Anagnostopoulos A, Anderson K, Branagan AR, Coleman M, Frankel SR, et al. Treatment Recommendations in Waldenstrom’s Macroglobulinemia: Consensus Panel Recommendations on Waldenstrom’s Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:121–6. <https://doi.org/10.1053/sonc.2003.50039>.
- [56] Zheng YH, Xu L, Cao C, Feng J, Tang HL, Shu MM, et al. Rituximab-based combination therapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: A systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2019;12:2751–66. <https://doi.org/10.2147/OTT.S191179>.
- [57] Buske C, Hoster E, Dreyling M, Eimermacher H, Wandt H, Metzner B, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with

- lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Gro. *Leukemia* 2009;23:153–61. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.261>.
- [58] Riva E, Duarte PJ, Valcárcel B, Remaggi G, Murrieta I, Corzo A, Del Carpio D, Peña C, Vásquez J, Bove V, Teixeira L, Fleury-Perini G, Yantorno S, Samánez C, Lopresti S, Altamirano M, Villela L, Ruiz-Arguelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Montaña E, Verri V, Zamor MCL. Treatment and Survival Outcomes of Waldenstrom Macroglobulinemia in Latin American Patients : A Multinational Retrospective Cohort Study. *JCO Glob Oncol* 2022;1–12. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00380>.
- [59] Kastritis E, Kyrtsionis M-C, Hatjiharissi E, Symeonidis A, Michalis E, Repoussis P, et al. No significant improvement in the outcome of patients with Waldenström’s macroglobulinemia treated over the last 25 years n.d. <https://doi.org/10.1002/ajh.22027>.
- [60] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, Von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203–10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61763-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61763-2).
- [61] Ioakimidis L, Patterson C, Hunter Z, Soumerai J, Manning R, Turnbull B, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenström’s macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:62–6. <https://doi.org/10.3816/CLM.2009.n.016>.
- [62] Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A, Ansell SM, Kumar S, Ailawadhi S, et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Ann Hematol* 2018;97:1417–25. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3311-z>.
- [63] Dimopoulos MA, García-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtsionis MC, Michalis E, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): Long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2013;122:3276–82. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-503862>.
- [64] Morel P, Monconduit M, Jacomy D, Lenain P, Grosbois B, Bateli C, et al. Prognostic factors in Waldenström macroglobulinemia : a report on 232 patients with the description of a new scoring system and its validation on 253 other patients. *Blood* 2000;96:852–8. <https://doi.org/10.1182/blood.V96.3.852>.
- [65] Gobbi PG, Bettini R, Montecucco C, Cavanna L, Morandi S, Pieresca C, et al. Study of prognosis in Waldenstrom’s macroglobulinemia: A proposal for a simple binary classification with clinical and investigational utility. *Blood* 1994;83:2939–45. <https://doi.org/10.1182/blood.v83.10.2939.2939>.
- [66] Jeong S, Kong SG, Kim DJ, Lee S, Lee HS. Incidence, prevalence, mortality, and causes of death in Waldenström macroglobulinemia: A nationwide, population-based cohort study. *BMC Cancer* 2020;20:1–9. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07120-9>.