

Waldenström Makroglobülinemi Tanılı Hastalarda Klinik Özellikler ve Tedavi Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi

Clinical Features and Treatment Outcomes in Waldenström Macroglobulinemia: A Single-Center Experience

Uğur ÇALIŞ¹, Seher YÜKSEL², Meltem KURT YÜKSEL¹, Pervin TOPÇUOĞLU¹,
İşinsu KUZU², Önder ARSLAN¹, Muhit ÖZCAN¹, Taner DEMİRER¹,
Selami Koçak TOPRAK¹, Güldane CENGİZ SEVAL¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Waldenström makroglobulinemi (WM), klinik ve biyolojik çeşitlilik gösteren nadir bir lenfoproliferatif hastalıktır. Nadirliği ve değişken klinik seyri nedeniyle ülkemizde sınırlı merkezden veri bildirilmiştir. Bu çalışma ile merkezimizde izlenen WM hastalarının demografik ve klinik özelliklerini, tedavi yaklaşımlarını ve sağkalım sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Bu tek merkezli, retrospektif ve gözlemsel çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında 1 Ocak 2005-1 Temmuz 2025 tarihleri arasında WM tanısı alarak izlenen hastaları kapsamaktadır. Veriler hasta dosyaları, laboratuvar kayıtları ve hastane bilgi sisteminden geriye dönük olarak toplandı. Tanı anındaki klinik ve laboratuvar parametreler kaydedildi, IPSS-WM ve MSS-WM skorları hesaplandı. Toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalım (PFS) Kaplan-Meier yöntemi ile analiz edildi.

Bulgular: Toplam 40 hasta çalışmaya dahil edildi; ortalama yaş 70 olup hastaların %77.5'i erkekti. Tanı anında hastaların %87.5'inde MYD88, %20'sinde CXCR4 ve %15.8'inde TP53 mutasyonu saptandı. İlk basamak tedavi olarak en sık BORID ve DRC rejimleri uygulandı ve genel yanıt oranı sırasıyla %83.3 ve %63.6 olarak bulundu. MYD88 ve CXCR4 mutasyonlarının sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmazken, TP53 mutasyonu olan hastalarda hem genel sağkalım (HR= 3.75; p= 0.036) hem de PFS (HR= 3.26; p= 0.030) anlamlı derecede daha kısaydı. IPSS-WM risk sınıflaması ile sağkalım arasında anlamlı fark saptanmazken, MSS-WM yüksek risk grubunda mortalite riskinin anlamlı derecede arttığı görüldü (HR= 9.21; p= 0.039).

Sonuç: Çalışmamız, WM tanılı hastalarda TP53 mutasyonunun sağkalım üzerinde belirgin olumsuz etkisi olduğunu ve MSS-WM skorlamasının prognostik değerinin IPSS-WM'ye göre daha güçlü olduğunu göstermektedir. Tek merkez deneyimimiz, bu bulguların klinik pratiğe yansımalarını desteklemekte ve daha geniş hasta serilerinde doğrulanması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Waldenström makroglobulinemisi; Risk faktörleri; Prognoz; Retrospektif çalışmalar

ABSTRACT

Objective: Waldenström macroglobulinemia (WM) is a rare lymphoproliferative disorder characterized by clinical and biological heterogeneity. Due to its rarity and variable clinical course, data from centers in our country are limited. This study aimed to evaluate the demographic and clinical characteristics, treatment approaches, and survival outcomes of WM patients followed at our center.

Patients and Methods: This single-center, retrospective, observational study included patients diagnosed with WM and followed at the Department of Hematology, Ankara University Faculty

Makale atfı: Çalış U, Yüksel S, Kurt Yüksel M, Topçuoğlu P, Kuzu I, Arslan Ö ve ark. Waldenström makroglobulinemi tanılı hastalarda klinik özellikler ve tedavi sonuçları: Tek merkez deneyimi. LLM Dergi 2025;9(3):99-108.

Yazışma Adresi

Güldane CENGİZ SEVAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı
Ankara, Türkiye

Geliş: 17.10.2025 - Kabul: 08.12.2025

E-posta: gcseval@ankara.edu.tr

of Medicine, between January 1, 2005, and July 1, 2025. Data were collected retrospectively from patient files, laboratory records, and the hospital information system. Clinical and laboratory parameters at diagnosis were recorded, and IPSS-WM and MSS-WM scores were calculated. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were analyzed using the Kaplan-Meier method.

Results: A total of 40 patients were included in the study; the median age was 70 years, and 77.5% were male. At diagnosis, MYD88 mutation was detected in 87.5%, CXCR4 in 20%, and TP53 in 15.8% of patients. The most common first-line regimens were BORID and DRC, with overall response rates of 83.3% and 63.6%, respectively. While MYD88 and CXCR4 mutations had no significant impact on survival, patients harboring TP53 mutations had significantly shorter OS (HR= 3.75; p= 0.036) and PFS (HR= 3.26; p= 0.030). No significant difference in survival was observed with IPSS-WM risk classification, whereas high-risk MSS-WM was associated with a significantly increased risk of mortality (HR= 9.21; p= 0.039).

Conclusion: Our study demonstrates that TP53 mutation has a markedly adverse effect on survival in patients with WM and that MSS-WM provides stronger prognostic value compared to IPSS-WM. This single-center experience supports the clinical relevance of these findings and highlights the need for validation in larger patient cohorts.

Key Words: Waldenström macroglobulinemia; Risk factors; Prognosis; Retrospective studies

GİRİŞ

Waldenström makroglobülinemi (WM), kemik iliğinde klonal lenfoplazmasitik hücre infiltrasyonu ve eşlik eden monoklonal immüoglobulin M (IgM) paraproteinemisi ile tanımlanan, lenfoplazmasitik lenfoma spektrumunda yer alan nadir bir B-hücreli neoplazmadır (1). Hastalık genellikle ileri yaşlarda tanı almakta olup, ortanca tanı yaşı 63-68 arasındadır; yıllık görülme sıklığı milyon başına yaklaşık 3-4 vaka olarak bildirilmiş ve erkeklerde kadınlara göre yaklaşık iki kat daha fazla saptanmıştır (2).

Waldenström makroglobülinemi hastalarının önemli bir kısmı tanı anında asemptomatiktir. Semptomatik olgularda en sık karşılaşılan yakınma anemiye bağlı yorgunluktur. Hastalık, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve B semptomları gibi tümör yüküne bağlı bulguların yanı sıra, IgM paraproteininin neden olduğu hiperviskozite sendromu, periferik nöropati, kriyoglobulinemi, soğuk aglütinin hastalığı ve amiloidoz gibi komplikasyonlarla da prezente olabilmektedir (3).

Uluslararası WM çalışma grubu önerilerine göre tedavi, yalnızca hastalığın yol açtığı semptom veya komplikasyonların varlığında başlanmalıdır. Başlıca tedavi endikasyonları arasında anemi veya diğer sitopeniler, ilerleyici dalak ya da lenf nodu büyümesi, hiperviskozite sendromu, amiloidoz, periferik nöropati, kriyoglobulinemi, soğuk aglütinin hastalığı, B semptomları ve organ fonksiyonunu bozabilecek diğer IgM ilişkili durumlar yer almaktadır (4).

Waldenström makroglobülinemide prognozun belirlenmesinde en yaygın kullanılan skorlama sistemi International Prognostic Scoring System for WM (IPSS-WM)'dir. Bu model; yaş, hemoglobin ve trombosit düzeyleri, serum β 2-mikroglobulin ile monoklonal IgM miktarını değerlendirerek hastaları düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayırmaktadır (5). Zanwar ve arkadaşları, yalnızca yaş, hemoglobin ve serum β 2-mikroglobulin düzeylerini kullanarak hastaları düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayıran,

IPSS-WM'ye kıyasla daha basit ve klinikte uygulanabilir bir prognostik model olan modifiye edilmiş evreleme sistemi (Modified Staging System for WM) (MSS-WM) tanımlamışlardır (6).

Waldenström makroglobülinemi, nadir görülmesi ve klinik seyir ile tedavi yanıtındaki çeşitlilik nedeniyle ülkemizde sınırlı sayıda merkezden bildirilmiş veri ile temsil edilmektedir. Bu durum, gerçek yaşam verilerinin paylaşılmasını ve farklı coğrafyalardaki hasta özelliklerinin ortaya konmasını önemli kılmaktadır. Bu çalışmada, merkezimizde tanı alarak izlenen WM hastalarının demografik ve klinik özelliklerini, uygulanan tedavi yaklaşımlarını ve sağkalım sonuçlarını ortaya koymayı amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında 1 Ocak 2005-1 Temmuz 2025 tarihleri arasında izlenen hastaları kapsayan, tek merkezli, retrospektif ve gözlemsel bir araştırmadır.

Dahil edilme kriterleri

- 01.01.2005-01.07.2025 tarihleri arasında WM tanısı almış olmak,
- Tanının Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine veya güncel hematoloji kılavuzlarına göre konulmuş olması,
- Takip ve tedavi verilerine tıbbi kayıtlardan ulaşılabilir olması,
- 18 yaş ve üzeri olmak.

Dışlama kriterleri

- Hasta Tanısının WM dışında farklı bir lenfoproliferatif hastalık olarak yenilenmesi (ör. marjinal zon lenfoma, kronik lenfositik lösemi),
- Klinik veya tedavi verilerine eksiksiz olarak ulaşılamaması.

Veri toplama

Hasta verileri; hastane bilgi yönetim sistemi, dijital arşiv, laboratuvar bilgi sistemi, patoloji raporları ve fiziksel hasta dosyaları incelenerek toplandı. Tedavi endikasyonlarına ilişkin bilgiler, hasta kayıtlarındaki klinik değerlendirme notlarından geriye dönük olarak çıkarıldı. Tedaviye başlama kararları, araştırmacılar tarafından değil, kayıtlı klinik bulgular ve takip eden hekim değerlendirmeleri doğrultusunda verilmiş olup, bu veriler retrospektif olarak analiz edildi. Tanı anındaki laboratuvar ve klinik parametreler esas alınarak, her hasta için IPSS-WM skoru ve MSS-WM skoru hesaplandı.

NGS analizleri, Patoloji Anabilim Dalının yetkilendirilmiş laboratuvarı tarafından gerçekleştirilmiş olup, çalışmamızda ilgili sonuçlar Patoloji Anabilim Dalı'nın kurumsal izniyle elde edilen resmi raporlardan alınmıştır. NGS analizleri Qiagen CDHS-16999Z-3408 kodlu QIAseq Lymphoma Paneli ile yapılmış olup panel ADA, ALK, BCL6, BRAF, BTK, CARD11, CXCR4, DNMT3A, EZH2, IDH2, JAK1/2/3, MYD88, NOTCH1/2, PIK3CA, PLCG1, RHOA, STAT3/5, TP53, UBR5 ve toplamda 85 geni içeren tüm ekzon ve ekzon-intron sınırlarını kapsamaktadır.

Yanıt Değerlendirme

Tedavi yanıtı, Uluslararası Waldenström Makroglobulinemi Çalıştay'ının (IWW-10) konsensus yanıt kriterlerine göre değerlendirildi. Buna göre tam yanıt (complete response, CR), serum IgM düzeyinin normalleşmesi, immünoфикsasyonun negatifleşmesi, kemik iliğinde lenfoplazmositik infiltrasyonun kaybolması ve tüm lenfadenopati/splenomegalinin gerilemesi olarak tanımlandı. Çok iyi kısmi yanıt (very good partial response, VGPR), serum IgM düzeyinde ≥ 90 azalma, kısmi yanıt (partial response, PR), IgM'de ≥ 50 - <90 azalma ile birlikte klinik bulgularda (lenfadenopati, splenomegali, anemi vb.) iyileşme olarak kabul edildi. Minör yanıt (minor response, MR), IgM düzeyinde ≥ 25 - <50 azalma; stabil hastalık (stable disease, SD), IgM'de ≥ 25 azalma veya artış ile progresyon bulgusunun olmaması; Progresif hastalık (progressive disease, PD) ise IgM'de $\geq 25\%$ artışın (en az 5 g/L mutlak artış ile) eşlik ettiği durumlar veya yeni/progresif lenfadenopati, splenomegali ya da WM ilişkili semptomların gelişmesi olarak tanımlandı. Genel yanıt oranı (ORR) ise CR, VGPR veya PR elde eden hastaların toplam oranı olarak tanımlandı (4).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi Jamovi (2.3.28) yazılımı ile yapıldı. Sürekli değişkenler, normal dağılım gösterenlerde ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyenlerde ise medyan (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) şeklinde ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılı-

ma uyan sürekli değişkenler için Student t-testi, normal dağılıma uymayanlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson ki-kare testi veya Fisher'in kesinlik testi ile karşılaştırıldı.

Sağkalım analizleri genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) için Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı; gruplar arası farklar log-rank testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson veya Spearman korelasyon testi ile incelendi. Gerektiğinde sağkalım ile ilişkili değişkenler için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri uygulandı. Tüm istatistiksel testlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

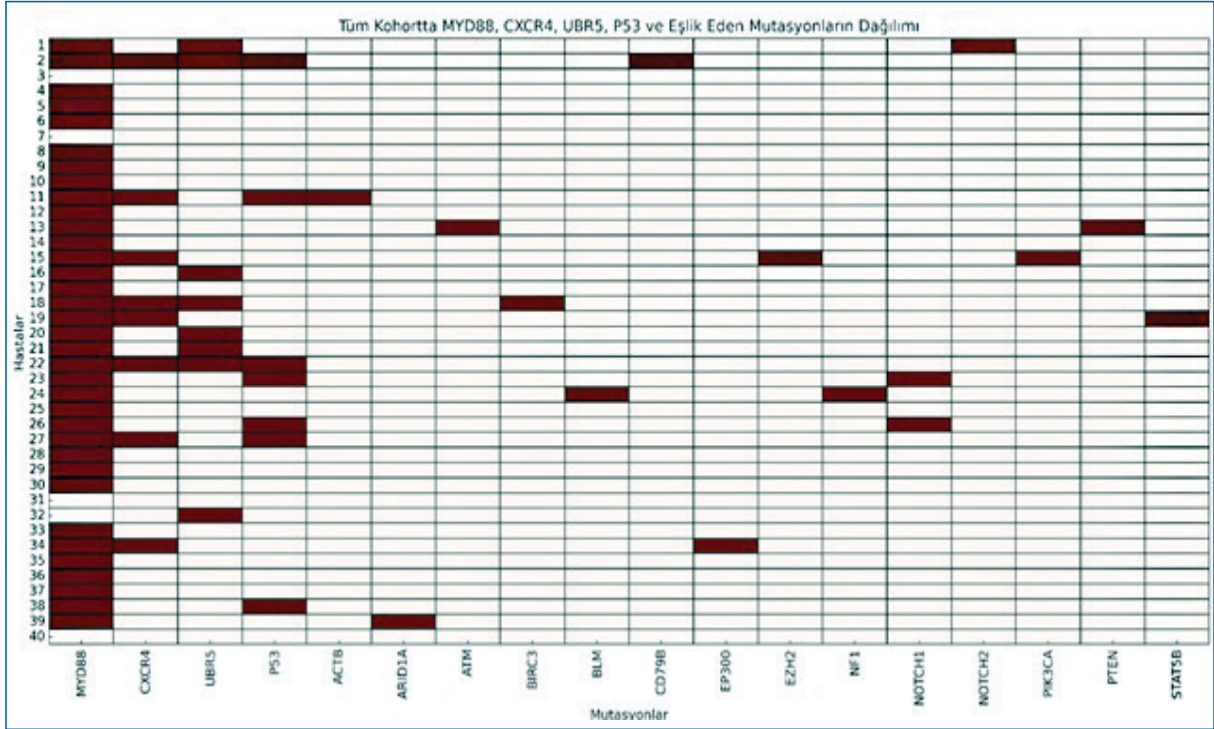
Etik Onay

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2025/629 sayılı karar ile onaylanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya, Waldenström makroglobulinemi tanısıyla merkezimizde izlenen toplam 40 hasta dahil edildi. Hastaların medyan yaşı 70 (min-maks: 49-98) yıl olup, 31'i erkek, 9'u kadındı. Tanı anında hastaların %16.1'inde B semptomları, %27'sinde splenomegali, %18.9'unda lenfadenopati ve %18.9'unda hepatosplenomegali saptandı. Ortanca IgM düzeyi 35.5 g/L (min-maks: 10.7-120) ve ortanca $\beta 2$ -mikroglobülin düzeyi 4.88 mg/L (min-maks: 2.11-20.1) idi. Toplam 38 hastada MYD88 testi yapılmış olup 35 (%92.1)'i pozitif, 3 (%7.9)'ü negatifti. İki hastada MYD88 testi yapılmamıştı. CXCR4 mutasyonu ise 8 (%21.0) hastada pozitif, 30 (%79.0) hastada negatifti. MYD88 ve CXCR4 mutasyonlarına ek olarak, NGS panellerinde en sık saptanan genetik değişiklik TP53 mutasyonuydu. TP53 mutasyonu hastaların %15.8 (n= 6)'inde mevcuttu. İki hastanın genetik verisi olmadığından mutasyon analizine dahil edilemedi. Kohorttaki tüm hastaların MYD88, CXCR4, TP53 ve ek mutasyon durumları birlikte değerlendirilmiş ve mutasyonların dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir. IPSS-WM risk sınıflamasına göre 11 (%27.5) hasta düşük, 14 (%35.0) hasta orta ve 15 (%37.5) hasta yüksek risk grubunda yer almaktaydı. MSS-WM (basitleştirilmiş prognostik skor) sınıflamasına göre ise 14 (%35.0) hasta düşük, 12 (%30.0) hasta orta ve 14 (%35.0) hasta yüksek risk grubundaydı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Toplam 36 (%90) hastaya tedavi başlandı. Tedavi endikasyonları arasında en sık anemi (%45), ilerleyici lenfadenopati/splenomegali (%32), hiperviskozite bulguları (%15) ve IgM ilişkili periferik nöropati (%8) yer aldı. İlk sıra tedavi olarak 6 (%15) hasta borteomib-rituksimab-deksametazon (BORID), 11 (%27.5) hasta deksametazon-rituksimab-siklofosfamid (DRC), 2 (%5) hasta rituksimab-bendamustin (R-Benda), 1 (%2.5) hasta rituksimab-siklofosfamid-adriamisin-vinkristin-prednizolon (R-CHOP), 2 (%5) hasta rituksi-



Şekil 1. Tüm kohortta saptanan mutasyonların dağılımı.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Ortanca (min-maks)
Yaş	70 (49-98)
Beta-2 mikroglobülin	4.88 (2.1-20.1)
Hemoglobin	10 (3.0-17.4)
Trombosit	229 (25-717)
IgM	35.5 (10.7-120)
Albümin	34.2 (22.4-47.8)
LDH	146 (53-442)
Değişken	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	31 (77.5)
Kadın	9 (22.5)
IPSS-WM	
Düşük	11 (27.5)
Orta	14 (35.0)
Yüksek	15 (37.5)
MSS-WM	
Düşük	14 (35.0)
Orta	12 (30.0)
Yüksek	14 (35.0)
MYD88 ¹	
Pozitif	35 (92.1)
Negatif	3 (7.9)
CXCR4 ¹	
Pozitif	8 (21.1)
Negatif	30 (78.9)
P53 ¹	
Pozitif	6 (15.8)
Negatif	32 (84.2)

¹İki hastanın mutasyon verisi mevcut değildi.

IgM: İmmüoglobulin M, LDH: Laktat dehidrogenaz.

mab-siklofosamid-vinkristin-prednizolon (R-CVP), 2 (%5) hasta rituksimab-deksametazon, 3 (%7.5) hasta R-ibrutinib, 1 (%2.5) hasta R-klorambusil, 1 (%2.5) hasta R-miniCHOP, 2 (%5) hasta rituksimab monoterapi, 4 %10 hasta bortezomib-siklofosamid-deksametazon (VCD), 1 (%2.5) hasta ibrutinib monoterapi aldı. En sık kullanılan rejimler BORID ve DRC olarak görüldü. İlk sıra tedaviye ORR (CR+VGPR+PR) %60.0 olup, en yüksek ORR R-CHOP (%100, n= 1), R-dexametazon (%100, n= 2), BORID (%83.3, n= 5) ve VCD (%100, n= 4) tedavilerinde gözlemlendi. DRC grubunda ORR %63.6 (n= 7), R-ibrutinib grubunda %66.7 (n= 2) olarak bulundu. R-CVP, R-klorambusil, R-miniCHOP ve rituksimab monoterapi alan hastalarda ise yanıt oranı daha düşüktü. Dört hasta tedavisiz olarak takip edildi. İlk basamak tedavi rejimleri ve tedavi yanıtları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastalardan 18 (%45)'inin tanı veya takip süresince plazma değişimi yapıldı. Ortanca plazma değişimi sayısı 2 (min-maks: 1-13) olarak saptandı.

İlk basamak tedavi uygulanan 36 hastanın 9'u, tedaviye yanıtı olarak izlenirken; 23 hastada hastalık nüks etti. Nüks gelişen olguların 22'sine ikinci basamak tedavi başlandı. Bu hastalarda ibrutinib (n= 8, %34.8) en sık tercih edilen rejim olurken, diğer tedaviler arasında R-ibrutinib (n= 3), DRC (n= 3), otolog kök hücre nakli (n= 2), VCD (n= 1), BORID (n= 1), R-lenalidomid (n= 1), R-CVP (n= 1), lenalidomid-deksametazon (n= 1), bortezomib-deksametazon (n= 1) yer aldı. Tedavi yanıtları, düşük hasta sayıları ve tedavi çeşitliliği nedeniyle gruplar arası karşılaştırmaya uygun değildi. Genel olarak,

Tablo 2. İlk Basamak tedavi rejimleri ve tedavi yanıtları

İlk Basamak Tedavi Rejimi	n (%)	İlk Basamak Tedaviye Yanıt			
		CR, n (%)	VGPR, n (%)	PR, n (%)	Yanıtsız, n (%)
BORID	6 (15.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
DRC	11 (27.5)	1 (9.1)	2 (18.2)	4 (36.4)	4 (36.4)
R-bendamustin	2 (5.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
R-CHOP	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)
R-CVP	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100)
Ritüksimab–Deksametazon	2 (5.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
R-ibrutinib	3 (7.5)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)
R-klorambusil	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)
R-miniCHOP	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)
Ritüksimab monoterapi	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
VCD	4 (10.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	0 (0.0)
İbrutinib monoterapi	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)

CR: Tam yanıt, VGPR: Çok iyi kısmi yanıt, PR: Kısmi yanıt.

ibrutinib grubunda %62.5'lik (n= 5) bir ORR (VGPR+CR+PR) saptandı. R-ibrutinib grubunda yalnızca PR elde edilirken, otolog nakil uygulanan iki hastadan biri CR, diğeri PR gösterdi. Diğer tedavi gruplarında hasta sayıları çok düşük olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

İbrutinib alan 19 hastanın 14 (%73.7)'ünde progresyon izlendi. Progresyon yalnızca CXCR4 mutasyonu olan hastalarda izlendi (5/14, %35.7), yanıtı hastaların hiçbirinde CXCR4 pozitifliği görülmedi. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Fisher'in kesinlik testi, p= 0.257).

İbrutinib herhangi bir basamakta alan hastalar ile almayan hastaların sağkalımları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Medyan sağkalım, ibrutinib almayan grupta 89.6 ay (GA %95: 45.3-NA), ibrutinib alan grupta ise 75.7 ay (GA %95: 52.4-NA) olarak hesaplandı. Cox regresyon analizinde ibrutinib kullanımının sağkalım üzerine anlamlı etkisi olmadığı görüldü (HR= 1.00; GA %95: 0.43-2.33; p= 0.999).

MYD88 mutasyonu bulunan hastalarda objektif yanıt oranı (ORR) %64.5, mutasyon bulunmayanlarda ise %100 olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi

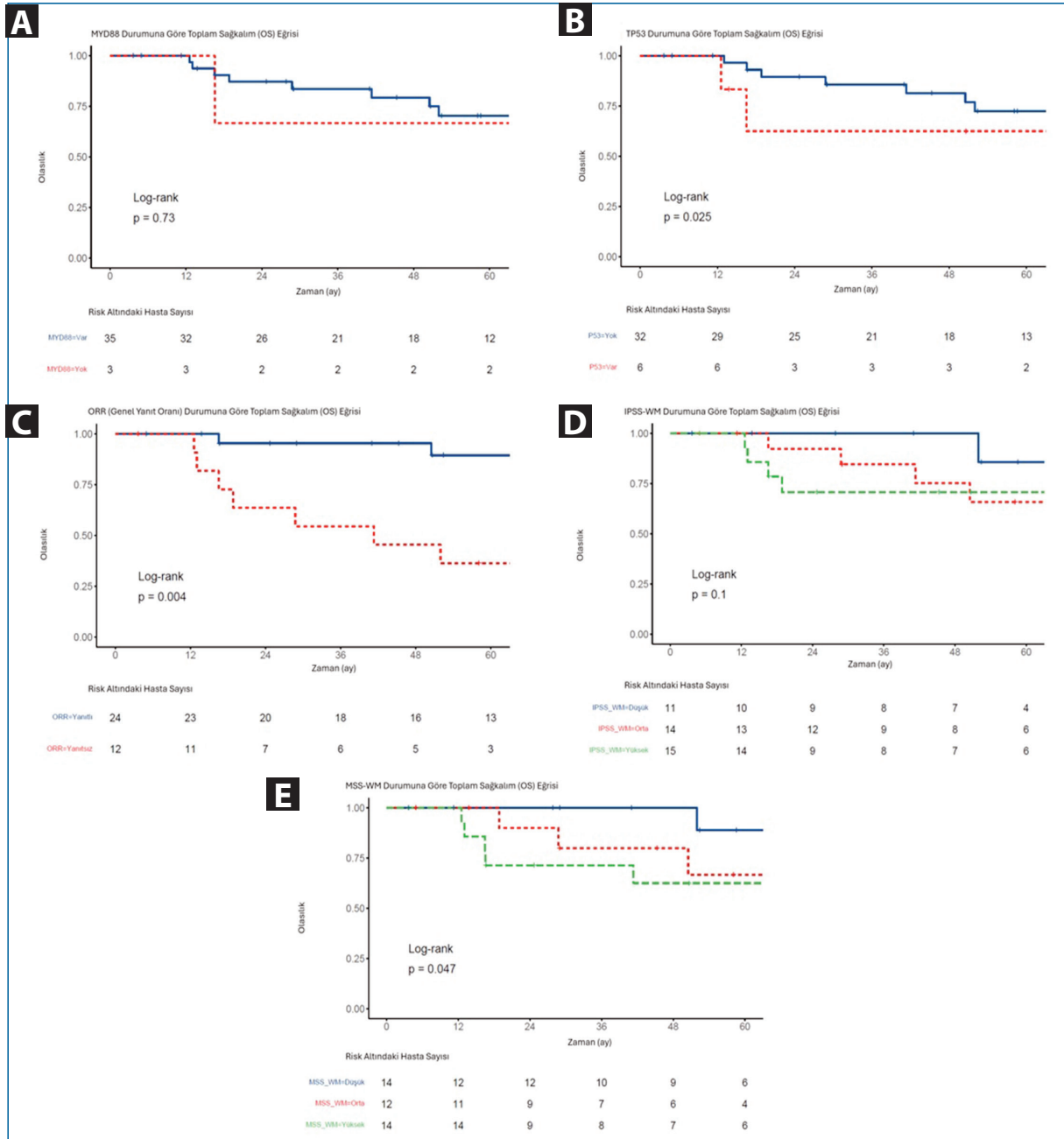
(Fisher's exact p= 0.535). CXCR4 mutasyonu pozitif hastalarda ORR %85.7, mutasyon negatif hastalarda %63.0 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Fisher'in kesinlik testi p= 0.578). TP53 mutasyonu bulunan hastalarda ORR %66.7, mutasyon bulunmayanlarda %69.0 olup anlamlı fark yoktu ($\chi^2= 0.012$; p= 0.912; Fisher'in kesinlik testi p= 1.000). Mutasyon durumu ile objektif yanıt oranları arasındaki ilişki Tablo 3'te gösterilmiştir.

Waldenström makroglobulinemi grubunda MYD88 mutasyonuna göre yapılan toplam sağkalım (OS) analizinde, MYD88 mutasyonu olan hastalarda medyan sağkalım 100.2 ay (%95 GA: 65.3-NA) iken, MYD88 mutasyonu olmayan hastalarda medyan sağkalıma ulaşamamış olup alt sınır 16.5 ay olarak bulunmuştur. Üç ve beş yıllık sağkalım oranları MYD88 mutasyonu olanlarda sırasıyla %83.5 ve %70.3 iken, mutasyonu olmayanlarda her iki zaman noktasında da %66.7 olarak hesaplanmıştır. Cox regresyon analizinde MYD88 mutasyonu bulunmayan hastalarda ölüm riski, mutasyonu olanlara kıyasla anlamlı fark göstermemiştir (HR: 0.69, %95 GA: 0.09-5.47, p= 0.727) (Şekil 2a). Bu sonuçlar, MYD88 mutasyonunun OS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Tablo 3. Mutasyon durumu ile objektif yanıt oranları arasındaki ilişki

Mutasyon	Yanıtı n (%)	Yanıtsız n (%)	p*
MYD88			
Pozitif	20 (64.5)	11 (35.5)	0.210
Negatif	3 (100)	0 (0.0)	
CXCR4			
Pozitif	6 (85.7)	1 (14.3)	0.405
Negatif	17 (63.0)	10 (37.0)	
P53			
Pozitif	4 (66.7)	2 (33.3)	1.000
Negatif	20 (69.0)	9 (31)	

*Fisher'in kesinlik testi kullanılmıştır.



Şekil 2. Sağkalım eğrileri: **A)** MYS88 mutasyon durumuna göre, **B)** TP53 mutasyon durumuna göre, **C)** ORR (genel yanıt oranı) durumuna göre, **D)** IPSS-WM skoruna göre, **E)** MSS-WM skoruna göre.

TP53 mutasyonuna göre yapılan OS analizinde, mutasyonu olmayan hastalarda medyan OS hesaplanamazken, mutasyonu olan hastalarda medyan OS 65.2 ay (%95 GA: 16.4-NA) olarak bulundu. Cox regresyon analizinde TP53 mutasyonu olan hastalarda mortalite riski mutasyonu olmayanlara göre 3.75 kat daha yüksek bulundu (HR= 3.75, %95 GA: 1.09-12.87, p= 0.036) (Şekil 2b).

Yanıtla göre sağkalım analizinde, yanıtı hastalarda medyan OS ulaşılamazken (NA; %95 GA: 100.2-NA), yanıtız

hastalarda medyan OS 41.3 ay (%95 GA: 18.8-NA) olarak hesaplandı. Kaplan-Meier analizine göre yanıtı grupta 12., 36. ve 60. ay sağkalım oranları sırasıyla %100, %95.5 ve %89.5 iken; yanıtız grupta bu oranlar %100, %54.5 ve %36.4 idi. Log-rank testi ile iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p= 0.004). Cox regresyon analizinde ise yanıtız hastalarda ölüm riski yanıtı hastalara göre 4.51 kat daha yüksek bulundu (HR: 4.51; %95 GA: 1.47-13.84; p= 0.009) (Şekil 2c).

Tablo 4. Klinik ve genetik değişkenlere göre OS ve PFS sonuçları

Değişken	Medyan OS (ay)	3 y-OS (%)	5 y-OS (%)	OS HR (%95 GA)	OS p	Medyan PFS	PFS HR (%95 GA)	PFS p
MYD88					0.727			0.305
Pozitif	100.2	83.5	70.3	Ref		52.4	Ref	
Negatif	NA*	66.7	66.7	0.69 (0.09-5.47)		111.2	0.33 (0.04-2.71)	
P53					0.036			0.030
Pozitif	65.2	62.5	62.5	3.75 (1.09-12.87)		50.0	3.26 (1.12-9.47)	
Negatif	NA	82.1	73.4	Ref		80.8	Ref	
Yanıt durumu					0.009			0.005
Yanıtlı	NA	100.0	89.5	Ref		79.2	Ref	
Yanıtızsız	41.3	54.5	36.4	4.51 (1.47-13.84)		12.6	3.16 (1.41-7.07)	
IPSS-WM								
Düşük	NA	100.0	85.7	Ref				
Orta	100.2	84.6	65.8	4.13 (0.48-35.4)	0.19			
Yüksek	75.7	70.7	70.7	7.27 (0.88-60.13)	0.006			
MSS-WM								
Düşük	NA	100.0	88.9	Ref				
Orta	92.3	80.0	66.7	7.49 (0.87-64.42)	0.067			
Yüksek	75.7	71.4	62.5	9.21 (1.12-75.49)	0.039			

*Kaplan-Meier ve log rank testi kullanılmıştır. Cox regresyon ile HR hesaplanmıştır.

NA: Ulaşılamadı, OS: Toplam sağkalım, 3 y: 3 yıl, 5 y: 5 yıl, HR: Hazard ratio, PFS: Progresyonsuz sağkalım, GA: Güven aralığı.

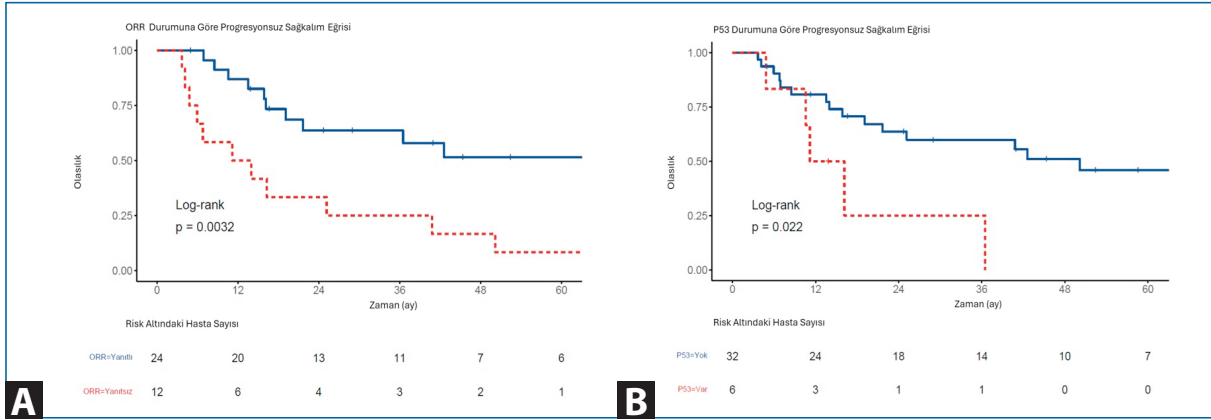
IPSS-WM gruplarına göre yapılan OS analizinde, düşük risk grubunda medyan sağkalıma ulaşamazken, orta risk grubunda medyan OS 100.2 ay (%95 GA: 50.5-NA) ve yüksek risk grubunda 75.7 ay (%95 GA: 65.3-NA) olarak hesaplandı. Cox regresyon analizinde, orta risk grubunun düşük risk grubuna göre 4.13 kat (%95 GA: 0.48-35.41; $p=0.196$), yüksek risk grubunun ise 7.27 kat (%95 GA: 0.88-60.13; $p=0.066$) daha yüksek mortalite riski olduğu görüldü, ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sağkalım oranları incelendiğinde, düşük risk grubunda 12 ve 36 aylık OS %100, 60 aylık OS %85.7; orta risk grubunda 12 aylık OS %100, 36 aylık OS %84.6, 60 aylık OS %65.8; yüksek risk grubunda ise 12 aylık OS %100, 36 ve 60 aylık OS %70.7 olarak saptandı. Kaplan-Meier eğrileri gruplar arasında ayrışma eğilimi gösterse de log-rank testi ile fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.1$) (Şekil 2d).

MSS-WM skoruna göre yapılan sağkalım analizinde düşük risk grubunda medyan sağkalıma ulaşamazken, orta risk grubunda medyan sağkalım 92.3 ay (%95 GA: 50.5-NA) ve yüksek risk grubunda 75.7 ay (%95 GA: 41.3-NA) olarak hesaplandı. Cox regresyon analizinde, orta risk grubunda mortalite riski düşük risk grubuna kıyasla 7.49 kat artmış bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (HR= 7.49, %95 GA: 0.87-64.42, $p=0.067$). Yüksek risk grubunda ise mortalite riski 9.21 kat artmış olup bu sonuç anlamlı bulundu (HR= 9.21, %95 GA: 1.12-75.49, $p=$

0.039). MSS-WM düşük risk grubunda 1- ve 3 yıllık sağkalım oranları %100 iken, 5 yıllık sağkalım %88.9 (%95 GA: 70.6-100) idi. Orta risk grubunda 1 yıllık sağkalım %100, 3 yıllık sağkalım %80.0 (%95 GA: 58.7-100) ve 5 yıllık sağkalım %66.7 (%95 GA: 41.5-100) olarak saptandı. Yüksek risk grubunda ise 1 yıllık sağkalım %100, 3 yıllık sağkalım %71.4 (%95 GA: 51.3-99.5) ve 5 yıllık sağkalım %62.5 (%95 GA: 41.0-95.3) idi. Kaplan-Meier eğrileri de düşük risk grubunda sağkalımın daha uzun seyrettiğini, orta ve özellikle yüksek risk gruplarında ise sağkalımın belirgin olarak daha kısa olduğunu göstermektedir (Şekil 2e).

Genel yanıt oranına göre yapılan PFS analizinde, yanıtlı hastalarda medyan PFS 79.2 ay (%95 GA: 21.6-NA) iken, yanıtızsız hastalarda 12.6 ay (%95 GA: 6-NA) olarak bulundu. On ikinci, 36. ve 60. aylardaki sağkalım oranları sırasıyla yanıtlı grupta %87.0, %63.6 ve %51.4; yanıtızsız grupta ise %50.0, %25.0 ve %8.3 olarak saptandı. Cox regresyon analizinde yanıtızsız hastalarda progresyon riski yanıtlılara kıyasla 3.16 kat daha yüksek bulundu (HR= 3.16, %95 GA: 1.41-7.07, $p=0.005$) (Şekil 3a).

TP53 mutasyonuna göre yapılan PFS analizinde, mutasyonu olmayan hastalarda medyan PFS 50.2 ay (%95 GA: 21.6-NA) iken, mutasyonu olan hastalarda 13.7 ay (%95 GA: 10.6-NA) olarak bulundu. On ikinci, 36. ve 60. aylardaki sağkalım oranları sırasıyla TP53 negatif grupta



Şekil 3. Progresyonsuz sağkalım eğrileri: **A)** ORR durumuna göre, **B)** P53 durumuna göre.

%80.8, %59.9 ve %45.9; TP53 pozitif grupta ise %50.0 ve %25.0 olarak hesaplandı. Cox regresyon analizinde TP53 mutasyonu olan hastalarda progresyon riski mutasyon olmayanlara göre 3.26 kat daha yüksek bulundu (HR= 3.26, %95 GA: 1.12-9.47, p= 0.030) (Şekil 3b).

MYD88 ve CXCR4 mutasyonlarının PFS üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, merkezimizde izlenen 40 WM hastasının klinik ve moleküler özellikleri ile tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Bulgularımız, hastaların tanı sırasındaki demografik ve klinik özelliklerinin uluslararası literatürle büyük oranda uyumlu olduğunu, ancak özellikle mutasyon profilleri ve sağkalım sonuçları açısından bazı özgün farklılıklar içerdiğini göstermektedir. En dikkat çekici sonuçlar; MSS-WM skorunun prognostik ayırmada IPSS-WM'den daha belirgin bir performans sergilemesi, ayrıca TP53 mutasyonunun olumsuz prognostik etki göstermesi olmuştur. Bu bulgular hem risk sınıflamasında hem de moleküler belirteçlerin klinik öneminde yeni değerlendirme alanları açmaktadır.

İlk basamakta en sık kullanılan rejimler BORID ve DRC olurken, elde edilen genel yanıt oranı %60 düzeyinde bulunmuştur. Yanıt ile sağkalım arasında belirgin bir ilişki izlenmiş; tedaviye yanıt veren hastalarda OS ve PFS anlamlı derecede daha uzun olmuştur. Bu durum, WM'de tedaviye erken ve derin yanıtın klinik sonuçlar açısından kritik önem taşıdığını bir kez daha göstermektedir. İtalyada yapılan çok merkezli bir çalışmada DRC kullanan hastalarda genel yanıt oranı %79.2 olarak rapor edilmişken, bizim çalışmamızda bu oran %63.6 olarak bulunmuştur. Çalışmada en çok tercih edilen rejim BR olurken, genel yanıt oranı %93.3 olarak rapor edilmiştir (7). Buske ve arkadaşlarının, Avrupa çok merkezli kohortunda rituksimab temelli kombinasyon tedavileri %85 ORR ile en başarılı grup olarak bildirilmiştir (8). Bizim çalışmamızda DRC'nin yanıt oranı daha düşük bulunurken,

BORID ve VCD rejimlerinde daha yüksek yanıt oranları elde edilmiştir. Çok merkezli seride PFS ortalama beş yıl iken, bizim serimizde yanıt alan hastalarda PFS'nin belirgin derecede daha uzun olduğu gözlenmiştir; bu fark küçük örneklem ve seçilmiş hasta grubuna bağlanabilir.

Çin'de 22 eyalette 35 üçüncü basamak merkezden 1141 semptomatik WM hastasını (2003-2019) içeren çok merkezli retrospektif çalışmada, birinci basamak tedavi desenleri belirgin şekilde heterojendi: kemoimmünoterapi %36, rituksimabsız kombinasyonlar %53.8, monoterapi %7.3 ve ibrutinib %2.9 oranında uygulandığı görüldü. Çok değişkenli analizde yaş >65, trombosit <100×10⁹/L, albümin <3.5 g/dL, β2-mikroglobulin ≥4 mg/L ve LDH ≥250 IU/L bağımsız kötü OS belirteçleri olarak doğrulanmış; bulgular rIPSS-WM'nin temel kovaryatlarıyla uyum göstermiştir (9). Bizim kohortumuzda da özellikle albümin ve LDH gibi biyokimyasal parametreleri içeren MSS-WM skorunun IPSS-WM'ye nazaran daha güçlü ayırım sağlaması bu sonuçlarla paralellik göstermektedir. Öte yandan Çin serisinin yalnızca semptomatik hastaları içermesi ve BTK inhibitörü kullanımının (%2.9) düşük kalması, bizim karışık ve daha güncel tedavi seçenekleri içeren tek merkez kohortumuzla görülen farkları kısmen açıklayabilir.

Hastalarımızda kullanılan ilk sıra tedavi rejimleri oldukça çeşitlilik göstermektedir. Alt gruplardaki hasta sayılarının düşük olması, tedavi etkinliklerinin güvenilir şekilde karşılaştırılmasına imkân vermemektedir. Bu nedenle sonuçlarımız, tedavi yaklaşımlarının çeşitliliğini ve kohortumuzdaki yanıt oranlarını betimleyici nitelikte olup, karşılaştırmalı üstünlük yorumları ileri ve daha geniş serilere bırakılmalıdır.

Bizim kohortumuzda MYD88 mutasyon sıklığı %87.5 olup literatürde bildirilen oranlarla uyumludur. Abeykoon ve arkadaşlarının geniş Mayo Clinic serisinde bu oran %79, Varettoni ve arkadaşları ise %100 olarak rapor etmiştir (10,11). Oranlardaki küçük farklılıklar hasta popülasyonlarının çeşitliliğini ve tanı yöntemlerindeki farklılıkları yansıtır.

yor olabilir. Bizim kohortumuzda MYD88 mutasyonunun OS üzerine anlamlı bir etkisi gözlenmedi. Benzer şekilde, Abeykoon ve arkadaşları tarafından 439 hasta üzerinde gerçekleştirilen geniş Mayo Clinic serisinde de MYD88 mutasyon statüsünün OS üzerine bağımsız bir etkisinin bulunmadığı rapor edilmiştir (10). Bu durum, MYD88'in WM'nin patogeneğinde merkezi rol oynasa da uzun dönem sağkalımı belirleyen başlıca faktörlerden biri olmadığını desteklemektedir.

Merkezimizde izlenen hasta grubunda TP53 mutasyonu %15.8 oranında saptandı. Poulain ve arkadaşları da 2020'de yayımladıkları çalışmada %7.3 oranında TP53 mutasyonu bildirmiş ve bu mutasyonun hem OS hem de PFS üzerinde bağımsız olarak kötü prognostik etkiye sahip olduğunu göstermiştir (12). Bizim kohortumuzda da TP53 mutasyonu taşıyan hastalarda hem PFS hem de OS anlamlı derecede daha kısa bulundu. Bulgularımız, Poulain ve arkadaşlarının sonuçlarını destekler nitelikte olup TP53 mutasyonunun WM'de nadir ancak klinik olarak önemli bir biyolojik belirteç olduğunu göstermektedir. Moleküler düzeyde, TP53 mutasyonu varlığında OS ve PFS'nin belirgin olarak kısa olması, bu alt grubun daha agresif seyirli olabileceğine işaret etmektedir.

Bu çalışmada kullanılan prognostik risk sınıflamaları, Waldenström makroglobulinemi alanında standart olarak kabul edilen IPSS-WM ve yakın dönemde önerilen MSS-WM temel bileşenleri açısından farklılık göstermektedir. IPSS-WM; yaş >65 yıl, hemoglobin ≤ 11.5 g/dL, trombosit $\leq 100 \times 10^9/L$, serum $\beta 2$ -mikroglobulin >3 mg/L ve serum M-protein düzeyi >7 g/dL olmak üzere beş klinik parametreye dayanarak üç risk grubuna ayırmaktadır (5). MSS-WM ise yaş katmanlandırmasını (≤ 65 , 66-75, >75 yıl), serum albümin düzeyini (<3.5 g/dL), serum LDH değerini (üst sınırın üzerinde) ve bazı modellerde $\beta 2$ -mikroglobulin ve hemoglobin düzeylerini dikkate alan daha biyolojik ağırlıklı bir sınıflama önermektedir; bu modelin farklı kohortlarda IPSS-WM'ye kıyasla daha iyi ayrıştırma gücü gösterdiğine dair veriler mevcuttur (6,13). Bu nedenle iki sistemin risk kategorilerinin hastalarımıza farklı şekilde yansımaları, kullanılan değişkenlerin ve kesim noktalarının biyolojik davranış farklı derecelerde temsil etmesi ile açıklanabilir.

IPSS-WM risk skorlaması kohortumuzda prognostik değer taşımakla birlikte, sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ayrım göstermedi. IPSS-WM daha önce birçok uluslararası kohortta doğrulanmış, klinik ve laboratuvar parametrelere dayalı klasik bir prognostik sistemdir. Ancak bizim kohortumuzda anlamlı bulunmaması, özellikle tanı anında heterojen hasta popülasyonlarının değerlendirilmesinde bu skorlamanın sınırlı kaldığını düşündürmektedir. Bununla birlikte Brandefors ve arkadaşlarının geniş hasta serisinde de vurgulandığı gibi, IPSS-WM yalnızca

tedavi başlangıcındaki hastalar için valide edilmiş olup, asemptomatik olgulara doğrudan uygulanabilir değildir (14). Bu durum, asemptomatik hastalarda farklı prognostik faktörlerin (örneğin laktat dehidrogenaz düzeyi gibi) öne çıkabileceğini, ancak IPSS-WM'ye dahil edilmediğini göstermektedir. Bulgularımız, IPSS-WM'nin klinik kullanımda değerli olmakla birlikte tanı anındaki tüm hasta gruplarını yansıtmada yetersiz kalabileceğini ve Waldenström makroglobulinemisi için hem tedavi başlanacak hem de izlenecek hastaları kapsayan daha kapsamlı prognostik modellerin geliştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

MSS-WM, merkezimizdeki hasta grubunda prognoz ayrıştırmada IPSS-WM'ye kıyasla daha üstün performans göstermiştir. Yakın zamanda Çin'de 294 semptomatik WM hastası üzerinde gerçekleştirilen doğrulama çalışmasında da MSS-WM'nin hem IPSS-WM hem de rIPSS-WM'ye kıyasla prognostik ayrıştırmada üstün olduğu ve farklı risk kategorilerini daha net biçimde tanımlayabildiği gösterilmiştir (13). Bizim kohortumuzda elde edilen bulgular ile söz konusu doğrulama çalışmasının sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, MSS-WM'nin klinik pratikte daha geniş hasta gruplarında kullanılabilecek güçlü ve evrensel bir araç olduğu söylenebilir. MSS-WM'nin IPSS-WM'ye göre daha belirgin ayrım sağlamanın nedeni, özellikle asemptomatik veya düşük tümör yükü olan hastalarda IgM ve trombo-sit düzeylerinin prognostik gücünün sınırlı kalması olabilir.

Çalışmamızda CR/VGPR elde eden hastalarda hem OS hem de PFS belirgin derecede uzundu; bu durum yanıt derinliğinin WM'de uzun dönem prognozu belirleyen en güçlü klinik faktörlerden biri olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızın güçlü yanları arasında, uzun süreli takip verilerinin bulunması ve moleküler mutasyonların sağkalım ile değerlendirilmiş olması yer almaktadır. Bununla birlikte, retrospektif tasarım, hasta sayısının görece azlığı, tedavi rejimlerindeki heterojenlik ve bazı mutasyon alt gruplarında düşük örneklem büyüklüğü, sonuçların yorumlanmasında en önemli kısıtlılıkları oluşturmaktadır. Çalışmamızın önemli bir sınırlılığı, mutasyonların yalnızca pozitif/negatif (var/yok) düzeyinde ele alınmış olmasıdır. Mutasyonların spesifik çeşitleri, varyant allel frekansları ve patojenik önem dereceleri bu çalışmada analiz edilmemiştir. Dolayısıyla bulgularımız, moleküler düzeydeki heterojeniteyi tam olarak yansıtmamakta olup, bu konunun ileri fonksiyonel ve genomik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Mutasyon analizlerinde kullanılan farklı yıllara ait NGS platformları arasında teknik ve veri bütünlüğü sağlanmadığından, varyant allel frekansı düzeyleri bu çalışmada değerlendirilememiştir. Gelecek çalışmalarda, tüm hastalar için tek merkezli ve homojen bir NGS platformu kullanılarak MYD88, CXCR4 ve TP53 mutasyonlarının varyant allel frekanslarının sağkalım sonuçlarıyla ilişkisi değerlendirilecektir.

rilmesi değerli olacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışma Türkiye'de WM hastalarının gerçek yaşam verilerini ortaya koyan az sayıdaki seriden biridir. Bulgularımız, MSS-WM skorunun prognoz ayırımında IPSS-WM'ye kıyasla daha güçlü bir model olduğunu desteklerken, TP53 mutasyonunun prognostik değerine işaret etmektedir. Bu sonuçlar, özellikle nadir görülen WM'de, moleküler belirteçlerin risk sınıflaması ve tedavi stratejilerinde dikkate alınabileceğini düşündürmektedir. Bulgularımızın, daha geniş hasta gruplarında, prospektif ve tercihen çok merkezli çalışmalarla doğrulanması önem taşımaktadır. Gerçek yaşam verilerinin paylaşılması, WM gibi nadir hastalıklarda klinik kararları yönlendirmekle kalmayıp, aynı zamanda gelecekteki araştırma gündemini de şekillendirecektir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 12.08.2025, Karar no: İ06-614-25).

HAKEM DEĞERLENDİRMESİ

Dış bağımsız.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: UÇ, GCS; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: UÇ, SY, IK, MKY, PT, ÖA, MÖ, TD, SKT, GCS; Verilerin toplanması: UÇ, GCS; Makalenin yazımı: Tüm yazarlar; Onaylama: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1720-48. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
2. McMaster ML. The epidemiology of Waldenstrom macroglobulinemia. *Semin Hematol* 2023;60(2):65-72. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2023.03.008>
3. Gertz MA. Waldenstrom Macroglobulinemia: 2025 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Management. *Am J Hematol* 2025;100(6):1061-73. <https://doi.org/10.1002/ajh.27666>
4. Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, Buske C, Dimopoulos MA, D'Sa S, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol* 2020;7(11):e827-e37. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30224-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30224-6)
5. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009;113(18):4163-70. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-08-174961>
6. Zanwar S, Le-Rademacher J, Durot E, D'Sa S, Abeykoon JP, Mondello P, et al. Simplified Risk Stratification Model for Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2024;42(21):2527-36. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02066>
7. Autore F, Tedeschi A, Benevolo G, Mattiello V, Galli E, Danesin N, et al. First-line treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia in Italy: A multicenter real-life study on 547 patients to evaluate the long-term efficacy and tolerability of different chemoimmunotherapy strategies. *Am J Hematol* 2025;100(1):189-91. <https://doi.org/10.1002/ajh.27524>
8. Buske C, Sadullah S, Kastiris E, Tedeschi A, Garcia-Sanz R, Bolkun L, et al. Treatment and outcome patterns in European patients with Waldenstrom's macroglobulinaemia: a large, observational, retrospective chart review. *Lancet Haematol* 2018;5(7):e299-e309. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30087-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30087-5)
9. Cao XX, Yi SH, Jiang ZX, He JS, Yang W, Du J, et al. Treatment and outcome patterns of patients with Waldenstrom's macroglobulinemia: a large, multicenter retrospective review in China. *Leuk Lymphoma* 2021;62(11):2657-64. <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1938030>
10. Abeykoon JP, Paludo J, King RL, Ansell SM, Gertz MA, LaPlant BR, et al. MYD88 mutation status does not impact overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2018;93(2):187-94. <https://doi.org/10.1002/ajh.24955>
11. Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, Boveri E, Rattotti S, Riboni R, et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood* 2013;121(13):2522-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-457101>
12. Poulain S, Roumier C, Bertrand E, Renneville A, Caillaud-Venet A, Doye E, et al. TP53 Mutation and Its Prognostic Significance in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2017;23(20):6325-35. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0007>
13. Chen J, Li J, Zhou D, Cao X. Modified Staging System for Patients with Waldenstrom's Macroglobulinemia in a Chinese Cohort. *Blood* 2024;144(1):6892-. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-210305>
14. Brandefors L, Melin B, Lindh J, Lundqvist K, Kimby E. Prognostic factors and primary treatment for Waldenstrom macroglobulinemia - a Swedish Lymphoma Registry study. *Br J Haematol* 2018;183(4):564-77. <https://doi.org/10.1111/bjh.15558>