

Lenfoplazmasitik Lenfomada Yeni Nesil Dizileme Yöntemiyle Mutasyon İncelemesinin Tanı ve Tedavi Planında Yeri

Description of Mutational Profiles by Targeted Next-Generation Sequencing in Lymphoplasmacytic Lymphoma and Its Impact on the Diagnosis and Treatment Strategies

Derya KOYUN¹, Seher YÜKSEL², Güldane CENGİZ SEVAL¹,
Sinem CİVRİZ BOZDAĞ¹, Selami Koçak TOPRAK¹, Pervin TOPÇUOĞLU¹,
Önder ARSLAN¹, Meral BEKSAÇ¹, Osman İLHAN¹, Işın KUZU²,
Muhit ÖZCAN¹

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

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

ÖZ

Amaç: Lenfoplazmasitik lenfoma (LPL) tanılı hastalarda MYD88^{L265P} (%93-97), CXCR4 (%30-40), ARID1A (%17), CD79B (%8-15) mutasyonları vardır. Biz LPL tanılı hastalarda saptanan mutasyonlar ve tedavi etkinliğini ilişkilendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya 2013-2021 tarihleri arasında tanı almış, Ankara Üniversitesi Patoloji Bilim Dalında yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile hedeflenmiş gen paneline bakılan 27 hasta dahil edilmiş ve toplamda 38 mutasyona bakılmıştır.

Bulgular: Ortanca 19.2 ay takip süresinde tüm yanıt oranı (TYO) %56 idi. MYD88^{L265P}/CXCR4^{WT} (n= 17) ve MYD88^{L265P}/CXCR4^{MUT} (n= 7) hastaların genel özellikleri benzerdi. Tedavi yanıt oranlarının CXCR4 mutasyon varlığına bağlı olmadığı gözlenmiştir. İki yıllık genel sağkalım (GS) %83.7 (%95 GA= 75-92.4), iki yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) %80.9 (%95 GA= 70.2-91.6) olarak saptanmıştır. CXCR4 mutasyon varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı görülmemiştir. CXCR4 mutant hastalarda ibrutinib direnci görülmüştür. Hastalarda UBR5 (n= 13; %48), ARID1A (n= 4; %15), TP53 (n= 4; %15), NOTCH2 (n= 1; %15), CD79B (n= 1; %15) ek gen mutasyonları saptanmıştır.

Sonuç: LPL tanılı hastalarda saptanan genetik mutasyonların; yanıt oranı, sağkalım ve tedavi seçimi üzerinde etkisini açıklayacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Lenfoplazmasitik lenfoma; MYD88; CXCR4

ABSTRACT

Objective: MYD88^{L265P} (93-97%), CXCR4 (30-40%), ARID1A (17%), CD79B (8-15%) mutations were identified in lymphoplasmacytic lymphoma (LPL). Herein, we investigated the genomic landscape of LPL and the impact of underlying genomics on treatment outcome and survival.

Patients and Methods: The study included 27 patients diagnosed between 2013-2021 whose targeted gene panel was performed by next-generation sequencing (NGS) at the Ankara University Department of Pathology, and a total of 38 mutations were examined.

Results: The median follow-up was 19.2 months, and overall response rate was 56%. Those with MYD88^{L265P}/CXCR4^{WT} (n= 17) and MYD88^{L265P}/CXCR4^{MUT} (n= 7) had no significant differences

Makale atfı: Koyun D, Yüksel S, Cengiz Seval G, Civriz Bozdağ S, Toprak SK, Topçuoğlu P ve ark. Lenfoplazmasitik lenfomada yeni nesil dizileme yöntemiyle mutasyon incelemesinin tanı ve tedavi planında yeri. LLM Dergi 2024;8(1):39-45.

Yazışma Adresi

Muhit ÖZCAN

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

Geliş: 08.01.2024 - Kabul: 29.03.2024

E-posta: muhit.ozcan@medicine.ankara.edu.tr

in baseline characteristics. There is no evidence that CXCR4 mutation status impacted response. The two-year overall survival progression-free survival rates were 83.7% (95% CI= 75-92.4) and 80.9% (95% CI= 70.2-91.6), respectively. Our study showed no statistically significant differences in survival between patients with and without CXCR4 mutations. CXCR4 mutation reveals increased ibrutinib resistance. In addition to MYD88 and CXCR4 mutations, UBR5 (n= 13; 48%), ARID1A (n= 4; 15%), TP53 (n= 4; 15%), NOTCH2 (n= 1; 15%), CD79B (n= 1; 15%) were found by NGS in patients.

Conclusion: Further studies against to genetic mutations detected in patients diagnosed with LPL are needed to provide prognosis prediction and therapy selection.

Key Words: Lymphoplasmacytic lymphoma; MYD88; CXCR4

GİRİŞ

Lenfoplazmasitik lenfoma kemik iliği, daha az sıklıkta dalak ve lenf nodlarını infiltre eden düşük grade B lenfoproliferatif malignitedir. Hastaların yaklaşık %95'i kemik iliği tutulumu ve immünooglobulin M (IgM) monoklonal gammapatisi varlığı ile karakterize olan Waldenström makroglobulinemisi (WM) olarak isimlendirilmektedir. Diğer nadir gruplar, IgA, IgG, nonsekretuar ve kemik iliği tutulumu olmayan IgM alt tiplerinden oluşmaktadır. WM, non-Hodgkin lenfoma tanılı hastaların yaklaşık %2'sini oluşturur. WM tanılı hastaların yaklaşık %25'i tanıda asemptomatik olup, semptomatik hastalarda ise benzer oranda B semptomu (özellikle kilo kaybı) ile hiperviskozite (arteriyel hipertansiyon, kanama, baş ağrısı, görme bulanıklığı, kulak çınlaması, nefes darlığı) semptom ve bulguları veya nöropati görülebilir. Hastaların ise yaklaşık %40'ı ise anemi semptom ve bulguları ile başvuru yapar. Tedavideki ilerlemelere, LPL'nin biyolojisi ve genomik yapısı ile ilgili gelişmelere rağmen hâlen kür söz konusu değildir. LPL hücrelerinde ağırlıklı MYD88 L265P (%93-97) mutasyonu bulunmakla birlikte, daha az oranlarda CXCR4 (%30-40), ARID1A (%17) ve CD79B (%8-15) mutasyonları da vardır (1,2,3). LPL'de gözlemlenen mutasyonlar, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde etkilidir. Biz bu çalışmada LPL tanılı olgularda saptanan mutasyonlar ve tedavi etkinliğini ilişkilendirmeyi amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2013-Ağustos 2021 tarihleri arasında LPL tanısı almış Ankara Üniversitesi Patoloji Bilim Dalında lenf nodu veya kemik iliği biyopsi örneklerinden yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile hedeflenmiş gen paneline bakılan hastalar dâhil edildi. Önemi tanımlanmış ek gen mutasyonları da olmak üzere 38 mutasyon bakıldı. Hastaların demografik özellikleri retrospektif olarak analiz edilerek, bu gen mutasyonlarının tanı ve tedavideki yeriyile sağkalım üzerindeki etkileri değerlendirildi. Tedavi yanıt değerlendirmesinde "6. Uluslararası WM Çalıştayı" yanıt kriterleri kullanıldı (4). Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 31.1.2023, Karar No: İ01-44-23) ve Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen etik standartlara uygun olarak yürütüldü.

İstatistiksel Analiz

Genel sağkalım (GS), tanıdan ölüm tarihine kadar geçen süreye göre hesaplandı. Progresyonsuz sağkalım (PFS) ise tanı tarihinden hastalık progresyonu veya ölüm tarihine kadar hesaplandı. Sağkalım hesaplamaları için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Genel sağkalım, PFS ile gruplar arasındaki farklar long-rank ile hesaplandı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-kare testi uygulandı. Normal dağılıma uymayan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki anlamlılıklarda Mann-Whitney U testi, iki bağımlı grup arasında Wilcoxon işaretli sıralar testi istatistiksel yöntem olarak uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler, "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (SPSS Inc, Chicago, IL)" yazılımı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya ortalama yaşı 64 (aralık= 44-85; 10 kadın, 17 erkek) olan toplam 27 hasta dâhil edildi. Hasta özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Tanı evresi bilinen 23/27 hastanın tümü evre 4 olup, hepsinde kemik iliği tutulumu vardı. Hastaların çoğunluğu daha önce bir (n= 7; %26) veya iki basamak (n= 5; %18) tedavi almıştı. Hastaların daha önce aldığı tedaviler en sık sırasıyla standart kemoterapi (e.g. bortezomib, siklofosamid, deksametazon) (n= 9; %35), ibrutinib (n= 7; %26), rituksimab (n= 5; %19) ve rituksimab kombine kemoterapi (n= 5; %19) idi. Tanıda hastaların çoğunluğunda hemoglobin ≤ 11.5 gr/dL (n= 16; %59), trombosit $\geq 100 \times 10^9/L$ (n= 20; %74), monoklonal Ig M > 7 gr/dL (n= 21; %78), beta-2 mikroglobulin > 3 mg/L (n= 19; %70) olup, splenomegali yoktu (n= 11; %41). NGS mutasyon analizi; tanıda 22 hastada, birinci nükste beş hastada (hasta no= 2, 4, 14, 23, 27) yapıldı. Hastaların 24'ü (%89) MYD88^{L265P} (hasta no= 1-24), 1'i (%4) MYD88^{L230N} mutasyonu taşımaktaydı (hasta no= 25). İki (%7) hasta ise MYD88^{WT} (wild tip) idi (hasta no= 26-27) (Şekil 1).

MYD88^{L265P} mutasyonu olan 17 (%71) hasta CXCR4^{WT}, 7 (%29)'si ise CXCR4^{MUT} idi. MYD88^{L265P} mutant tüm hastalarda ortalama takip süresi 19.2 ay (aralık= 0.9-109 ay) idi. Tedavi öncesi ortalama Ig M düzeyi 23.1 gr/dL (aralık= 10.7-

Tablo 1. Hastaların özellikleri

Cinsiyet, n (%)	Erkek	17 (%63)
	Kadın	10 (%37)
Yaş		64 (44-85)
Tanıdaki Evre	1	0 (%0)
	4	23 (%85)
	N/A	4 (%15)
Tedavi Basamak Sayısı	Tedavisiz	2 (%7)
	1	7 (%26)
	2	5 (%18)
	3	2 (%7)
	4	1 (%4)
	5	1 (%4)
	7	1 (%4)
	N/A	8 (%30)
Plazmaferez, OKHN, Cerrahi	Plazmaferez	3 (%11)
	OKHN	3 (%11)
Alınan Tedaviler	Standart KT	9 (%33)
	Ritüksimab	5 (%19)
	R + KT	5 (%19)
	İbrutinib	7 (%26)
	Lenalidomid	2 (%7)
	R + Len	1 (%4)
	R + İbrutinib	3 (%11)
Tanıda Kemik İliği Tutulumu	Yok	0 (%0)
	Var	23 (%85)
	N/A	4 (%15)
Tanıda Hb ≤ 11.5 gr/dL	Yok	7 (%26)
	Var	16 (%59)
	N/A	4 (%15)
Tanıda Trombosit ≤ 100 x 10 ⁹ /L	Yok	20 (%74)
	Var	3 (%11)
	N/A	4 (%15)
Tanıda Monoklonal IgM, >7 gr/dL	Yok	0 (%0)
	Var	21 (%78)
	N/A	6 (%22)
Tanıda B2-M, 3> mg/L	Yok	1 (%4)
	Var	19 (%70)
	N/A	7 (%26)
Tanıda Splenomegali	Yok	11 (%41)
	Var	5 (%18)
	N/A	11 (%41)

B2-M: Beta-2 mikroglobulin, KT: Kemoterapi, Len: Lenalidomid, N/A: (Not applicable) Uygulanamaz, OKHN: Ototolog kök hücre nakli, R: Ritüksimab.

73.6), Hb düzeyi ise 10.3 gr/dL (aralık= 6.8-17.3) idi. Hastalar daha önce ortanca 2 (0-7) basamak tedavi almıştı. Hastaların yarısında (n= 12) önceki tedavilere nüks/progresyon gözlemlenmiştir. İki yıllık GS %83.7 (%95 GA= 75-92.4), iki yıllık PFS %80.9 (%95 GA= 70.2-91.6) olarak saptanmıştır (Şekil 2). Analiz tarihinde 10/18 (%55) hastanın tedavisi devam etmekteydi.

CXCR4 mutasyon varlığına göre, MYD88^{L265P}/CXCR4^{WT} (wild tip) ve MYD88^{L265P}/CXCR4^{MUT} (mutant) hastaların genel özellikleri benzer olup, istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi (p> 0.05). Her iki grupta tedavi öncesi Ig M düzeyi ≥ 7gr/dL iken, anemi CXCR4^{WT} olan grupta ılımlı olarak daha belirgindi. Takip süresi sonunda, 5 (%33) hastada tam yanıt (TY), 1 (%7) çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY), 3 (%20) kısmi yanıt (KY), 5 stabil hastalık (SD) (%33), 1 progresif hastalık (PD) (%7) yanıtı ile TYO %60 idi. CXCR4^{WT} olan hastalar ılımlı kemosensitif (TY, ÇİKY, KY) olsa da, gruplar arasında yanıt oranı açısından anlamlı fark yoktu (p= 0.12). CXCR4^{WT} varlığının Ig M düzeyi düşmesi ve Hb yükselmesi üzerine olumlu etkisi gözlenmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p> 0.05) (Tablo 2).

CXCR4^{WT} olan grupta kemosensitif üç hasta yanıt değerlendirme öncesi ibrutinib, iki hasta ritüksimab kombine kemoterapi almıştı. Kemorezistan iki hasta ise tedavisiz takipteydi. CXCR4^{MUT} olan iki hasta ise ibrutinib dirençliydi ve bir hastada ek CD79B mutasyonu vardı. CXCR4^{MUT} 4/7 hastada CXCR4^{S338X} klonalitesi vardı. CXCR4^{S338X} klonalitesi %13 olan hastada ibrutinib tedavisine direnç, %2 olanda ise TY gözlenmiştir. CXCR4^{MUT}'un GS ve PFS üzerinde olumsuz etkisi olup, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p> 0.05) (Şekil 3). MYD88^{WT} olan iki hastada ise tedaviye yanıt gözlemlenmemiştir. Hastaların biri takipte aktif hastalık nedeni eksitus olurken, diğerinde ritüksimab kombine kemoterapi ile hastalık progresyonu görülmüştür.

Tüm hastalarda tanıda ayrıca UBR5 (n= 13; %48), ARI-D1A (n= 4; %15), TP53 (n= 4; %15), BIRC3 (n= 2; %7), NOTCH2 (n= 1; %15), CD79B (n= 1; %15) ek gen mutasyonları saptanmıştır (Şekil 1).

TARTIŞMA ve SONUÇ

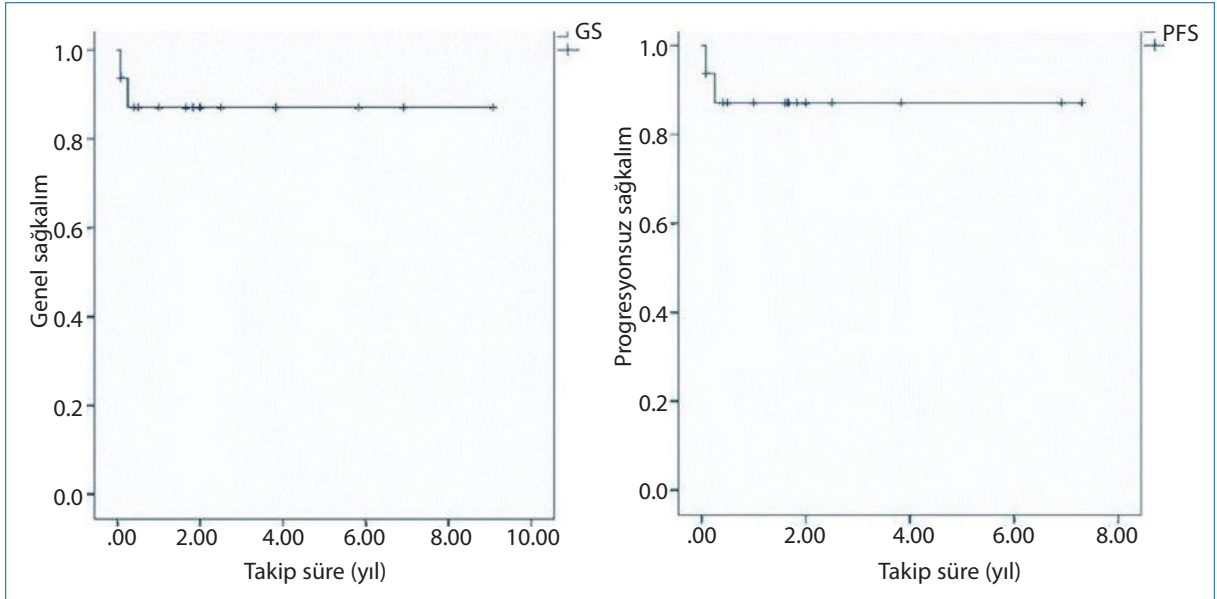
LPL tanı ve tedavisinde patogeneze rol alan bazı gen mutasyonlarının NGS ile analizi yol göstericidir. LPL/WM tanılı hastalarda MYD88^{L265P} mutasyonu, kemik iliği infiltrasyonunda artış, yüksek serum Ig M düzeyi ve semptomatik hastalıkla ilişkilidir (5). MYD88^{WT} olan hastalarda ise semptomatik progresyon riskinin artmış, sağkalımın kısa ve ibrutinib direnci olduğu gözlenmiştir (6,7). Çalışmamızda MYD88^{WT} mutasyonu olan iki hastada, tedavi yanıtı gözlenmemiştir.

HASTA NO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
YAŞ/CINSİYET	78-E	50-E	58-E	61-E	56-K	51-K	72-E	68-K	51-K	75-E	60-E	85-E	63-E	44-E	71-K	64-E	65-K	47-K	66-E	71-E	66-E	67-E	53-E	73-K	64-E	63-K	56-K
MYD88, p.L2525P																											
MYD88, p.S230N																											
CXCR4																											
CXCR4 p.S338*																											
CD79A																											
CD79B																											
P53																											
NOTCH1																											
NOTCH2																											
UBR5																											
ARID1A																											
EP300																											
EZH2																											
BIRC3																											
TET2																											
NF1																											
ASXL1																											
JAK 2 p.V617F																											
PTEN																											
IIGLL5																											
BLM																											
TRAF3																											
SAMHD1																											
ATM																											
Standart KT				N/A		N/A												N/A	N/A								
Ritüksimab																											
Ritüksimab+kombine KT																											
İbrutinib																											
İbrutinib+kombine KT																											
Lenalidomid																											
Lenalidomid+kombine KT																											
Ritüksimab-Lenalidomid																											
Ritüksimab-İbrutinib																											
OKHN																											
Plazmaferez																											
Tedavisiz takip																											

Şekil 1. LPL tanılı hastalarda görülen mutasyonlar.

1-24 No'lu Hasta MYD88^{L265P}, 25 No'lu Hasta MYD88^{L230N}, 26-27 No'lu CXCR4^{WT}.

E: Erkek K: Kadın KT: Kemoterapi, N/A: (Not applicable) Uygulanamaz, OKHN: Ototok kök hücre nakli.



Şekil 2. Sağkalım analizi.

CXCR4 mutasyonu da MYD88 mutasyonu gibi hastalık seyrinde etkilidir. MYD88^{L265P}/CXCR4^{MUT} LPL/WM tanılı hastaların %40'ından fazlasını oluşturmaktadır. Bu hastalarda

ibrutinib direncinin daha fazla, lenfadenopati oranının düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca, CXCR4 non-sense mutasyonu olan hastalarda, kemik iliği infiltrasyonu, yük-

Tablo 2. CXCR4 mutasyonuna göre hasta özellikleri

		MYD88 ^{L265P} /CXCR4 ^{WT}		MYD88 ^{L265P} /CXCR4 ^{MUT}		p
Yaş		64 (44-85)		61 (47-72)		0.63
Takip süresi		1.7 yıl (0.08-9.8)		0.83 yıl (0.25-1.75)		0.2
Cinsiyet	E	13	%76	4	%57	0.31
	K	4	%24	3	%43	
Tanıdaki Evre	4	15	%88	7	%100	0.35
	N/A	2	%12	0	%0	
Tedavi Basamak Sayısı	<3	10	%77	3	%60	0.79
	≥3	3	%23	2	%40	
Tanıda Hb ≤ 11.5 gr/dL	Yok	3	%20	4	%57	0.21
	Var	12	%80	3	%43	
Tanıda Ig M ≥ 4 gr/dL	Yok	0	%0	0	%0	0.92
	Var	11	%100	6	%100	
Tedavi sonrası Ig M ≤ 4 gr/dL	Yok	6	%55	5	%83	0.68
	Var	5	%45	1	%17	
Tüm Yanıt Oranı		7	%70	2	%40	0.37
Yanıt Durumları	TY/ÇİKY	5	%50	1	%20	0.12
	KY	2	%20	1	%20	
	SD	2	%20	3	%60	
	PD	1	%10	0	%0	

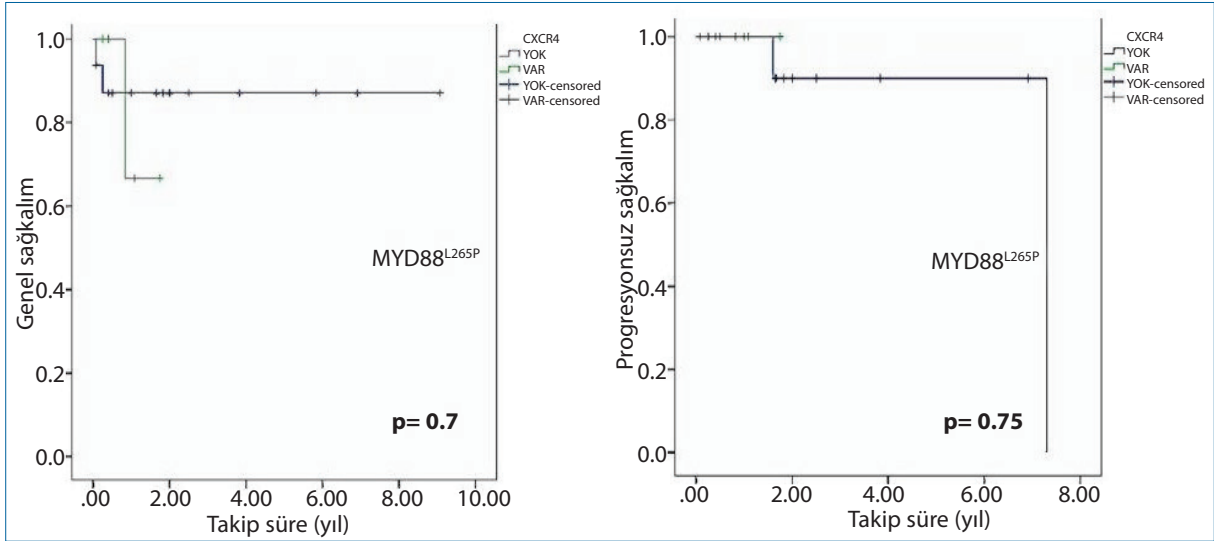
CXCR4^{MUT}: Mutant, CXCR4^{WT}: Wild tip, ÇİKY: Çok iyi kısmi yanıt, KY: Kısmi yanıt, PD: Progresif hastalık SD: Stabl hastalık, TY: Tam yanıt.

sek serum Ig M düzeyi ve semptomatik hiperviskozite görülme olasılığı artmıştır (5,8,9). LPL/WM tanılı hastalarda CXCR4 mutasyonunun klinik izlemdeki bu etkilerine rağmen, genel sağkalıma katkısı bulunmamaktadır (5,8). Treon ve arkadaşlarının daha önce ortalama iki basamak tedavi almış, ibrutinib tedavisi alan 63 LPL/WM tanılı hastada (MYD88^{MUT}/CXCR4^{WT}, n= 36; MYD88^{MUT}/CXCR4^{MUT}, n= 22; MYD88^{WT}/CXCR4^{WT}, n= 4) yaptığı çalışmada, elli dokuz aylık takip süresi sonunda TYO %90.5 olup, bu oran MYD88 and CXCR4 mutasyon durumuna göre farklılaşmaktadır (10). Çalışmada CXCR4^{WT} mutasyonu olan hastalarda, CXCR4^{MUT} olan hastalara göre lenfadenopati görülme oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%68.3 vs %33.3; p= 0.01). MYD88^{MUT}/CXCR4^{WT} olan hastalarda TYO (%100 vs %86.4; p< 0.01) ve major YO (%97.2 vs %68.2; p< 0.0001), MYD88^{MUT}/CXCR4^{MUT} ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazladır. MYD88^{WT} mutasyonu olan dört hastada ise major YO görülmemiştir. Çalışmada mutasyon durumuna göre sağkalım analizinde; beş-yıllık GS'nin, MYD88^{MUT}/CXCR4^{WT} olan grupta MYD88^{MUT}/CXCR4^{MUT}'a benzer olduğu, ortanca beş-yıllık PFS'ye ulaşılmasa da, PFS'nin MYD88^{MUT}/CXCR4^{WT} olan grupta MYD88^{MUT}/CXCR4^{MUT}'a kıyasla anlamlı olarak daha uzun olduğu görülmüştür (%70 vs %38; p= 0.02). INNOVATE çalışmasında ise ibrutinib ve rituksimab kombine tedavisi alan WM tanılı hastalarda, CXCR4^{MUT} hasta grubunda CXCR4^{WT} mutasyonu olan gruba göre ÇİKY oranının daha düşük olduğu gözlem-

lenirken (%19 vs. %34, sırasıyla), 30-aylık PFS oranı gruplar arasında benzerdir (%86 vs. %80, sırasıyla) (11). Ancak, Treon ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarına benzer olarak, 2018 American Society of Hematology (ASH) Kongresi'nde 36-aylık takip süresine göre sonuçlar güncellendiğinde, CXCR4^{MUT} hasta grubunda PFS oranının, CXCR4^{WT} mutasyonu olan gruba göre düşük olduğu gözlenmiştir (%64 vs. %84, sırasıyla) (12). CXCR4 nonsense mutasyonlarından en sık görüleni CXCR4^{S338X} klonalitesidir. Yüksek CXCR4^{S338X} klonalitesi daha kısa ortanca PFS ve ibrutinib direnciyle ilişkili olup, klonalite artınca ilaç direnci belirginleşmektedir (13).

Çalışmamızda, çok sıra tedavi almış hasta grubunda, CXCR4^{WT} mutasyonunun ibrutinib ve rituksimab kombine kemoterapiye çoğunlukla yanıtı olduğunu, CXCR4^{MUT}'da ise ibrutinib direncini ve artmış CXCR4^{S338X} klonalitesinde bu direncin belirginleştiğini gözlemledik. Ayrıca çalışmamızda, MYD88^{L265P}/CXCR4^{WT} ve MYD88^{L265P}/CXCR4^{MUT} olan hasta grupları karşılaştırıldığında, gruplar arasında kemik iliği infiltrasyonu, serum Ig M düzeyi ve tedavi sonrası Ig M düzeyinde azalma, tedavi yanıt ve sağkalım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu sonuç, çalışmaya alınan hasta sayısının az, takip süresinin kısa olması ve eşlik eden diğer mutasyonların etkisi nedeniyle olabilir.

LPL/WM tanılı hastalarda saptanan diğer mutasyonlardan ARID1A mutasyonunun önemi hâlen bilinmemekte-



Şekil 3. CXCR4 mutasyon varlığına göre sağkalım analizi.

dir. ARID1A ve MYD88^{L265P} mutasyonu birlikteliğinde hastalık progresyonu daha sık olup, hemoglobin ve trombosit düzeyi düşüktür. Çalışmamızda ARID1A ve MYD88^{L265P} mutasyonu olan üç hastada daha agresif hastalık görülmüştür. Bu hastaların ikisi birinci basamak tedaviye KY'li iken, biri refrakter idi. CD79B mutasyonu ise çoğunlukla MYD88^{L265P} ile birlikte bulunmaktadır. Küçük hasta serilerinden oluşan bir çalışmada agresif lenfoma dönüşümü siktir (14). Çalışmamızda CD79B ve MYD88^{L265P} mutasyonu olan bir hasta ibrutinib, rituksimab ve lenalidomid tedavilerine direçliydi. TP53 mutasyonunun kötü prognostik özellikte olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda MYD88^{L265P}, CXCR4^{MUT}, CD79B, TP53, ARID1A mutasyonları olan bir hastamız yedi basamak tedaviye refrakter olup aktif hastalık nedeniyle eksitus oldu.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; çalışmanın tek merkezli olup hasta sayısının az olması, geriye dönük olması ve takip süresinin kısıtlılığı olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda bu veriler LPL/WM'de tedavi seçimi ve hastalık yönetiminde genetik faktörlerin nasıl kullanılabileceği ile ilgili bilgi vermektedir. Daha geniş hasta popülasyonunda MYD88, CXCR4 ve diğer ek gen mutasyonlarının önemini değerlendiren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 31.1.2023, Karar no: İ01-44-23).

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: DK, IK, MÖ; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: Tüm yazarlar; Verilerin toplanması: DK, SY, IK; Makalenin yazımı: DK, IK, MÖ; Onaylama: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

- 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>
- Dimopoulos MA, Kastritis E. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2019;134(23):2022-35. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000725>
- Fang H, Kapoor P, Gonsalves WI, Frederick LA, Viswanatha D, Howard MT, et al. Defining Lymphoplasmacytic Lymphoma: Does MYD88L265P define a pathologically distinct entity among patients with an IgM paraprotein and bone marrow-based low-grade B-Cell lymphomas with plasmacytic differentiation? *Am J Clin Pathol* 2018;150(2):168-76. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqy041>
- Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, Rawstron AC, Leblond V, Merlini G, et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinemia: Update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol* 2013;160(2):171-6. <https://doi.org/10.1111/bjh.12102>
- 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(18):2791-96. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-550905>

6. Poulain S, Roumier C, Decambren A, Renneville A, Herbaux C, Bertrand E, et al. MYD88 L265P mutation in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2013;121:4504-11. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-436329>
7. Bustoros M, Sklavenitis-Pistofidis R, Kapoor P, Liu CJ, Kastritis E, Zanwar S, et al. Progression risk stratification of asymptomatic Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2019;37:1403-11. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00394>
8. Poulain S, Roumier C, Venet-Caillault A, Figeac M, Herbaux C, Marot G, et al. Genomic landscape of CXCR4 mutations in Waldenstrom macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2016;22:1480-88. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0646>
9. Schmidt J, Federmann B, Schindler N, Steinhilber J, Bonzheim I, Fend F, et al. MYD88 L265P and CXCR4 mutations in lymphoplasmacytic lymphoma identify cases with high disease activity. *Br J Haematol* 2015;169:795-803. <https://doi.org/10.1111/bjh.13361>
10. Treon SP, Meid K, Gustine J, Yang G, Xu L, Liu X, et al. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in symptomatic, previously treated patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2021;39:565-75. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00555>
11. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, et al. iNnovate Study Group & the European Consortium for Waldenstrom's Macroglobulinemia Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2018;378:2399-410. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802917>
12. Buske C, Tedeschi A, Trotman J, Sanz RG, MacDonald D, Leblond V, et al. Ibrutinib treatment in Waldenstrom's macroglobulinemia: Follow-up efficacy and safety from the iNNOVATETM study. *Blood* 2018;132(1):149. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-111178>
13. Gustine JN, Xu L, Tsakmaklis N, Demos MG, Kofides A, Chen JG, et al. CXCR4S338X clonality is an important determinant of ibrutinib outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood Adv* 2019;3(19):2800-03. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000635>
14. Jimenez C, Alonso-Alvarez S, Alcoceba M, Ordóñez GR, García-Álvarez M, Prieto-Conde MI, et al. From Waldenström's macroglobulinemia to aggressive diffuse large B-cell lymphoma: A whole-exome analysis of abnormalities leading to transformation. *Blood Cancer J* 2017;7(8):e591. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.72>