

Marjinal Zon Lenfoma Tanılı Hastalarda Klinik Özellikler ve Olası Prognostik Faktörler: İki Merkezden Retrospektif Analiz

Clinical Features and Possible Prognostic Factors in Patients with Marginal Zone Lymphoma: Retrospective Analysis from Two Centers

Pınar TIĞLIOĞLU¹, Abdulkerim YILDIZ², Murat ALBAYRAK⁴, Murat YILDIRIM³, Mesut TIĞLIOĞLU¹, Buğra SAĞLAM⁵, Senem MARAL⁶, Hacer Berna AFACAN ÖZTÜRK⁴, Meltem AYLI³, Osman ŞAHİN⁷

¹ Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

² Hitit Üniversitesi, Çorum Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Çorum, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁵ Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

⁶ Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

⁷ Başkent Üniversitesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

ÖZ

Amaç: Marjinal zon lenfoma tüm Hodgkin dışı lenfomaların %5-17'sini oluşturur ve indolan bir klinik seyir gösterir. Prognoz ve tedavi ihtiyacını öngören parametreler hala belirsizdir. Bu çalışmanın amacı, marjinal zon lenfomada klinik ve laboratuvar parametrelerinin hastalığın seyri ve tedavi endikasyonu üzerine olan etkilerini incelemektir.

Hastalar ve Yöntem: 2010-2018 yılları arasında iki merkezin hematoloji bölümlerinde marjinal zon lenfoma tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Tanı anındaki demografik ve hastalık özellikleri ile hematolojik ve biyokimyasal parametreler incelenmiştir. Hastaların klinik seyirleri incelenmiştir. Parametrelerin genel sağkalım ve tedavi ihtiyacı üzerindeki etkisi analiz edilmiştir.

Bulgular: 25 (%62.5) kadın ve 15 (%37.5) erkekten oluşan toplam 40 MZL hastası değerlendirildi. Takipte 25 hastanın tedavi ihtiyacı olmuştur ve 15 hasta tedavisiz takip edilmiştir. Tüm marjinal zon lenfoma hastalarının genel sağkalımı 58.4 ay olarak saptanmıştır. Genel sağkalım, nodal marjinal zon lenfomalı hastalarda, ektranodal ve splenik marjinal zon lenfoma hastalarına göre anlamlı derecede daha yüksek izlenmiştir. Tedavi ihtiyacı olmayan hastaların tanı anındaki trombosit sayısı, tedavi alan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p=0.04$) saptanmıştır.

Sonuç: Tanı anındaki trombosit sayısının gelecekteki tedavi ihtiyacını belirleyici bir faktör olabilir. Daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olmakla beraber, marjinal zon lenfomada tanı anındaki trombosit düzeyi hastalığın seyrini tahmin etmeye yardımcı olabilecek objektif ve basit bir kan testi olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Marjinal zon lenfoma; Prognoz; Sağkalım; Trombosit

Makale atfı: Tığlıoğlu P, Yıldız A, Albayrak M, Yıldırım M, Tığlıoğlu M, Sağlam B ve ark. Marjinal zon lenfoma tanılı hastalarda klinik özellikler ve olası prognostik faktörler: iki merkezden retrospektif analiz. LLM Dergi 2022;6(1):16-21.

Yazışma Adresi

Pınar Tığlıoğlu

Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Gaziantep-Türkiye

Geliş: 17.01.2022 - **Kabul:** 17.03.2022

E-posta: dr.pinarakyol@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: Marginal zone lymphoma accounts 5%-17% of all non-Hodgkin lymphomas and has an indolent clinical course. The parameters that predict prognosis and the need for treatment are still unclear. The aim of the current study was to examine the impact of parameters on the course of disease and the need for treatment in marginal zone lymphoma.

Patients and Methods: A retrospective study was conducted with marginal zone lymphoma patients in the hematology departments of two centres between 2010 and 2018. The demographic and disease characteristics, and also hematological and biochemical parameters at the time of diagnosis were examined. The effect of the parameters on overall survival and need for treatment were analyzed. Forty patients were included in this study.

Results: A total of 40 MZL patients, 25 (62.5%) women and 15 (37.5%) men, were evaluated. During the follow-up, 25 patients required treatment and 15 patients were followed up without treatment. Overall survival of all marginal zone lymphoma patients was 58.4 months. Overall survival was significantly higher in patients with nodal marginal zone lymphoma than in extranodal and splenic marginal zone lymphoma patients. The platelet count of untreated patients at the time of diagnosis were significantly higher than patients who received treatment ($p=0.04$).

Conclusion: We demonstrated platelet count at the time of diagnosis as a predictive factor for future treatment need. It is an objective and simple blood test that may be helpful to predict the course of the disease although further studies are warranted.

Key Words: Marginal zone lymphoma; Prognosis; Survival; Platelet

GİRİŞ

Marjinal zon lenfoma (MZL), mukoza ile ilişkili lenfoid dokuda (MALT), lenf düğümlerinde ve dalakta bulunan postgerminal merkezlerde B hücrelerinin proliferasyonu ile karakterizedir (1). MZL genellikle indolan klinik seyir gösterir (2). Ortalama tanı yaşı 60 olup cinsiyet farkı olarak hafif bir kadın baskınlığı vardır ve Hodgkin dışı lenfomaların (NHL) %5-17'sini oluşturur (3).

MZL, tutulum yerine bağlı olarak ektranodal (EMZL), splenik (SMZL) ve nodal MZL (NMZL) olmak üzere üç tipe ayrılır (4). Bu alt tiplerin, çoğu morfolojik ve immünofenotipik özellikleri ve yavaş klinik seyirleri benzer olsa da; sıklık, patogenezi, klinik görünüm ve tedavi açısından farklılıklar da gösterebilmektedir (5). En sık görülen alt tip; ektranodal MZL iken nodal MZL ise en az görüldür (6).

EMZL, kronik enfeksiyonlara veya otoimmüniteye yanıt olarak B hücre infiltrasyonunun görüldüğü mide, akciğerler, tükürük bezleri gibi düşük lenfoid dokuya sahip organları tutmaktadır. En sık yerleşim yeri midedir. Kemik iliği (Kİ) ve periferik lenf nodu tutulumu nadirdir. SMZL tanılı hastalar; Kİ tutulumuna bağlı olarak splenomegali, abdominal lenfadenopati (LAP) ve sitopeni ile başvurur. NMZL'li hastalarda lenf nodu kaynaklı hastalık vardır ve genellikle dalak veya ektranodal bölgeler etkilenmemiştir (7). NMZL; EMZL ve SMZL'dan daha kötü prognoza sahiptir (8). Tedavi yaklaşımı hastalık alt tipine, tutulumun lokalizasyonuna ve semptomlara bağlıdır (9). Bazı hastalar bekle ve gör prensibiyle takip edilebilirken, bazılarının ise mutlak tedavi endikasyonu vardır. Nüks genellikle tedaviden sonra beş yıl içinde ortaya çıkar (10).

Nadir bir hastalık grubu olduğu için MZL'nin prognostik faktörleri küçük kohortlarda çalışılmıştır (11). Çalışmalar yaş, serum laktat dehidrogenaz (LDH), B semptomları ve beta-2 mikroglobulin gibi faktörlerin hastalığın prognozu veya ge-

nel sağkalımı (GS) ile ilişkili olduğunu belirtse de sonuçlar heterojendir (9). Bu nedenle, mevcut çalışmada MZL tanısı alan hastalarda, tanı anındaki parametrelerin hastalık seyri ve tedavi ihtiyacı üzerindeki etkisi analiz edildi.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışma, iki merkezin (Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi) hematoloji bölümlerinde 2010-2018 yılları arasında MZL tanısı alan hastalar taranarak retrospektif olarak yapıldı. Hastalar nodal, ektranodal ve splenik MZL olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Tüm hastaların demografik verileri, tanı tarihi, kemoterapi rejimleri, tedavi yanıtları ve takip süreleri kaydedildi. Tanı anındaki hemoglobin (Hb) seviyesi, hematokrit (Hct) seviyesi, trombosit sayısı, lökosit sayısı (WBC), nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, monosit sayısı, trombosit dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi (MPV) ile albümin, LDH, ferritin ve vitamin B12 düzeyleri kaydedildi. Yanıt oranları, GS ve tanı ve tedavi endikasyonu arasındaki süre -tanı tedavi süresi- (TTS) hesaplandı. Bakılan parametrelerin GS ve TTS üzerindeki etkisi analiz edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS Statistics 20 yazılımı (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Tanımlayıcı veriler yüzde olarak verildi. Normal dağılım gösteren iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Independent Samplest test ve normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. χ^2 -çapraz tablolar, nitel değişkenler arasındaki ilişkiyi tespit etmek için kullanıldı. Çok değişkenli Cox regresyon modeline yalnızca tek değişkenli analizdeki anlamlı istatistiksel değişkenler dahil edildi. p değerleri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sağkalım analizleri, Kaplan Meier eğrileriyle belirlendi. GS, tanı anından ölüme veya son

ziyarete kadar geçen süre olarak hesaplandı. Hasta grupları arasındaki karşılaştırmalar log-rank testi kullanılarak yapıldı.

Etik

Bu çalışmada gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi'ne ve ardından yapılan değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yürütülmüştür. Bu çalışma için onay Yerel Etik Kurul'u tarafından verilmiştir (Tarih: 08.05.2020 Karar no: 87/11).

BULGULAR

25 (%62.5) kadın ve 15 (%37.5) erkekten oluşan toplam 40 MZL hastası değerlendirildi. Yaş ortalaması 64 yıl idi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Toplam takip süresi ortalama 19.6 aydı.

Takep süresi boyunca 25 hastanın tedavi ihtiyacı oldu ve 15 hasta bekle ve gör prensibiyle takip edildi. 25 hastanın 16'sına (%64) birinci basamak kemoterapi olarak R-CHOP (rituksimab- siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) rejimi uygulandı. Yaş ve komorbiditeler nedeniyle beş hastaya R-mini-CHOP, üç hastaya da rituksimab monoterapisi ve bir hastaya da R-CVP (siklofosfamid, vinkristin, prednizolon) planlandı. Medyan TTS 29.9 aydı. Tedavi edilen ve edilmeyen hastaların karşılaştırılmasında trombosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Tedavi alan hastaların tanı anındaki trombosit sayısı, tedavi edilmeyen hastalardan anlamlı derecede düşüktü ($p=0.040$). Tablo 2 bu iki grubun karşılaştırmasını göstermektedir. Yapılan lojistik regresyon analizinde tanı anındaki trombosit sayısının tedavi ihtiyacı için bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü ($OR=0.93$, %95 $CI=0.87-0.99$, $p=0.029$) (Tablo 3). ROC analizine göre trombosit eşik değeri %80 duyarlılık ve %52 özgüllük ile $148.500 \times 10^6/L$ olarak belirlendi ($AUC=0.703$; $p<0.05$).

Sağkalım analizlerinde, tüm MZL hastalarının ortalama GS'ı 58.4 ay olarak hesaplandı. Alt tiplere göre bakıldığında, GS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0.009$). GS, nodal MZL'lı hastalarda ekstranodal ve splenik MZL tanılı hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 4). Yaş, cinsiyet, IPI skoru, hemogloblin, trombosit sayısı, WBC, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı ve monosit sayısı dahil olmak üzere hemogram parametrelerinin GS üzerinde anlamlı bir etkisi tespit edilmedi.

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

	Tüm hastalar (n= 40)
Yaş, yıl [Ortanca (Min-Maks)]	64.13 (35-81)
Cinsiyet n (%)	
Kadın	15 (% 37.5)
Erkek	25 (% 62.5)
Komorbidite sayısı [Ortanca (Min-Maks)]	0.5 [0.0-4.0]
IPI skoru [Ortanca (Min-Maks)]	2.0 [1.0-5.0]
Wbc ($\times 10^6/L$) (Ortalama \pm SD)	10280 \pm 9360
Lenfosit ($\times 10^6/L$) (Ortalama \pm SD)	4970 \pm 7000
Hb (gr/dL) (Ortalama \pm SD)	11.73 \pm 2.81
Plt ($\times 10^6/L$) (Ortalama \pm SD)	194000 \pm 13200
LDH (U/L) (Ortalama \pm SD)	294.4 \pm 149.6
Tedavi ihtiyacı, n (%)	
Tedavi alan	25 (%62.5)
Tedavi almayan	15 (%37.5)
Tedavi protokolü n (%)	
R-CHOP	16 (%64.0)
R-mini-CHOP	5 (%20.0)
R-CVP	1 (%4.0)
R monoterapisi	3 (%12.0)
1. basamak tedavi yanıtları, n (%)	
Tam yanıt	20 (%80.0)
Parsiyel yanıt	3 (%12.0)
Relaps refrakter hastalık	2 (%8.0)
Son durum	
Sağ	32 (%80.0)
Vefat	8 (%20.0)

IPI: Uluslararası prognostik indeks, Hb: Hemogloblin, Plt: Trombosit, WBC: Lökosit sayısı, LDH: Laktat dehidrogenaz, R: Rituksimab, CHOP: Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon.

Tablo 2. Tedavi endikasyonu olan ve tedavi endikasyonu olmayan hastaların karşılaştırılması

(n= 40)	Tedavi endikasyonu olan hastalar (n= 25)	Tedavi endikasyonu olmayan hastalar (n= 15)	p
Yaş, yıl (Ortalama ± SD)	62.68 ± 10.81	66.53 ± 9.52	p= 0.262
Cinsiyet n (%)			p= 0.448
Kadın	11 (%44.0)	4 (%26.7)	
Erkek	14 (%56.0)	11 (%73.3)	
Komorbidite sayısı [Ortanca (Min-Maks)]	1.0 (0.0-4.0)	0.0 (0.0-3.0)	p= 0.174
Evre (%)			p= 0.352
1 veya 2	5 (%20.0)	6 (%40.0)	
3	3 (%12.0)	2 (%13.3)	
4	17 (%68.0)	7 (%46.7)	
IPI skoru (%)			p= 0.502
<2	5 (%20.0)	5 (%33.3)	
2-4	19 (%76.0)	10 (%66.7)	
>4	1 (%4.0)	-	
Hb (gr/dL) (Ortalama ± SD)	11.0 (7.3-17.6)	13 (7.6-14.8)	p= 0.102
Plt (x10 ⁶ /L) (Ortalama ± SD)	155840.00 ± 90097.48	258466.67 ± 165829.03	p= 0.040
Wbc (x10 ⁶ /L) (Ortalama ± SD)	4700.0 (1900.0-37800.0)	9900.0 (1670.0-30600.0)	p= 0.175
Nötrofil (x10 ⁶ /L) (mean ± SD)	2480.0 (1100.0-21600.0)	5090.0 (770.0-11000.0)	p= 0.094
LLR	2.5 (1.3-12.4)	2.7 (1.4-41.3)	p= 0.967
Lenfosit (x10 ⁶ /L) (mean ± SD)	2000.0 (300.0-28900.0)	2800.0 (200.0-19200.0)	p=0,567
LDH (U/L) (mean ± SD)	281.5 (122.0-739.0)	218.0 (158.0-574.0)	p= 0.161
Albumin (mg/dL) (mean ± SD)	4.1 (2.4-4.9)	4.2 (3.4-4.6)	p= 0.084
Ferritin (ng/mL) (mean ± SD)	87.0 (7.0-1500.0)	62.5 (12.0-290.0)	p= 0.146
Vitamin B12 (ng/mL) (mean ± SD)	205.0 (85.0-546.0)	254.5 (116.0-756.0)	p= 0.299

IPI: Uluslararası prognostik indeks, Hb: Hemoglobin, Plt: Trombosit, WBC: Lökosit sayısı, LDH: Laktat dehidrogenaz, LLR: Lökosit/lenfosit oranı.

Tablo 3. Tedavi endikasyonu olan ve tedavi endikasyonu olmayan hastaların lojistik regresyon modeli

Değişken	B	Standart sapma	Wald	Sd	p	OR	%95 Güven Aralığı	
							Alt sınır	Üst sınır
Trombosit sayısı (x10.000)	-0.069	0.032	4.777	1	0.029	0.933	0.877	0.993
Sabit	1.897	0.731	6.738	1	0.009	6.664		
*Ref.kategorisi	CCR= %72.5						$\chi^2_{(8)} = 9.474, p= 0.304$	

Tablo 4. Tanı alt tiplerine göre genel sağkalım ve tedavi ihtiyacının karşılaştırılması

(n= 40)	Alt tipler			p
	Nodal (n= 15) ⁽¹⁾	Ekstranodal (n= 9) ⁽²⁾	Splenik (n= 16) ⁽³⁾	
Genel sağkalım (ay) [Ortanca (Min-Maks)]	32.2 (5.0-65.5)	15.5 (0.2-23.3)	15.8 (20.1)	0.009 (1-2.3)
Tedavi endikasyonu				
Evet	4 (%26.7)	4 (%44.4)	7 (%43.8)	0.548
Hayır	11 (%73.3)	5 (%55.6)	9 (%56.2)	

TARTIŞMA ve SONUÇ

MZL hastalarının tedavi ihtiyacını, prognozunu ve sağ kalımını etkileyebilecek faktörler uzun yıllardır araştırılmaktadır (1,9). MZL, foliküler lenfoma gibi düşük dereceli bir lenfoma olduğundan tedavi ihtiyacı *Groupe pour l'Etude de Lymphome Folliculaire* (GELF) kriterlerine göre belirlenebilir. GELF, her biri ≥ 3 cm çapında ≥ 3 nodal bölge tutulumu, ≥ 7 cm çapında herhangi bir nodal veya ektranodal tümör kitlesi, B semptomları varlığı, plevral efüzyon veya peritoneal asit varlığı veya sitopeni olması halinde tedavi önerir (12,13). Bu nedenle bazı MZL hastalarına tedavi endikasyonu konulurken, diğerleri tedavisiz takip edilmektedir. Özellikle tanı anındaki, takipte tedavi ihtiyacını öngörebilecek parametreler halen net değildir. Mayer ve arkadaşları, ileri yaş, serum LDH yüksekliği, yüksek Uluslararası Prognostik İndeksi (IPI)'nin MZL'de azalmış GS için bağımsız risk faktörleri olduğunu belirlediler (14). Bu çalışmada, tanı anındaki trombosit sayısının tedavi ihtiyacı için öngörücü bir parametre olduğu gösterilmiştir. Ancak trombosit sayısı ile GS arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Önceki çalışmalar, trombosit sayısının splenik marjinal zon lenfoma ve akut lenfoblastik lösemi gibi bazı hematolojik maligniteler için prognostik bir faktör olduğunu bildirmiştir (15,16). Kemik iliği infiltrasyonu, ilaçların yan etkileri, dalak sekestrasyonu veya enfeksiyonlar lenfomada trombositopeninin nedeni olabilir (17). Yapılan bir çalışmada, trombositopeninin, diffüz büyük B hücreli lenfomalı hastalarda GS ve progresyonsuz sağ kalım için bağımsız olarak kötü bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (18). Diğer bir güncel çalışma, anemi, hipoalbuminemi, IPI skorları 2 ila 3, yüksek LDH seviyeleri olan, 60 yaş üzeri ve trombosit sayıları $< 100.000 \times 10^6/L$ olan SMZL hastalarının tanı anında olmasa da takip sürecinde tedavi endikasyonu aldığını bildirmiştir. (19). Bu çalışmada Hb, IPI, LDH düzeyleri ve yaş ile tedavi endikasyonu arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Yapılan bir çalışmada, ektranodal MZL'li hastalarda prognozun önemli ölçüde daha iyi olduğunu belirlenmiştir (8). Mazloom ve arkadaşları ise, 275 MZL hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada splenik MZL hastalarının en iyi prognoza sahip olduğunu bildirmiştir (20). Literatürdeki bu bulguların aksine, bu çalışmada, nodal MZL'nin GS'ı, ektranodal ve splenik MZL'ya göre daha yüksek saptanmıştır.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıkları retrospektif tasarımı ve düşük hasta sayısıydı. Ek olarak, moleküler/genetik özelliklerin ve patolojik özelliklerin prognostik etkisi, sınırlı imkanlar nedeni ile değerlendirilememiştir. Yine de bu gibi küçük ölçekli çalışmalar, daha çok hasta sayısı ve prospektif olarak yapılacak çalışmalar için bir fikir ve hatta alt yapı oluşturabilmeleri açısından önemlidir.

Sonuç olarak, bu çalışma ile iki merkezden MZL tanımlı hastaların genel klinik özellikleri incelenmiştir ve ayrıca

tanı anındaki trombosit sayısı tedavi ihtiyacı için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Tanı anındaki trombosit sayısı, hastalığın seyrini tahmin etmede yardımcı olabilecek nesnel ve basit bir kan testidir, ancak bunun doğrulanması için geniş hasta sayıları ile daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 08.05.2020 Karar no: 87/11).

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: PT, AY, BS, OŞ, MT, SM, HBAÖ; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: MY, MA, MA, OŞ, SM, HBAÖ; Verilerin toplanması: PT, BS, OŞ, MY, MT, HBAÖ; Makalenin yazımı: PT, MA, MA, BS, MT, SM, OŞ, AY; Onaylama: AY, MA, MA, MY.

KAYNAKLAR

1. Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic, and MALT NHL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;359-64. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.359>
2. Ferreri AJ, Zucca E. Marginal-zone lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;63(3):245-56. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.04.009>
3. Armitage JO. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89(11):3909-18. <https://doi.org/10.1182/blood.V89.11.3909>
4. Thieblemont C. Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. *ASH Education Program Book* 2005;2005(1):307-13. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2005.1.307>
5. Campo E, Swerdlow S, Harris N, Pileri S, Stein H, Jaffe E. *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press 2008.
6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-90. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-6435697>
7. Zinzani PL. The many faces of marginal zone lymphoma. *ASH Education Program Book* 2012;2012(1):426-32. <https://doi.org/10.1182/asheducation.V2012.1.426.3798535>
8. Olszewski AJ, Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer* 2013;119(3):629-38. <https://doi.org/10.1002/cncr.27773>

9. Thieblemont C, Coiffier B. Management of marginal zone lymphomas. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7(3):213-22. <https://doi.org/10.1007/s11864-006-0014-9>
10. Berger F, Felman P, Sonet A, Salles G, Bastion Y, Bryon P, et al. Nonfollicular small B-cell lymphomas: a heterogeneous group of patients with distinct clinical features and outcome. *Blood* 1994;83(10):2829-35. <https://doi.org/10.1182/blood.V83.10.2829.2829>
11. Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic, and MALT NHL. *ASH Education Program Book* 2008;2008(1):359-64. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.359>
12. Kato H, Yamamoto K, Taji H, Hirano D, Yatabe Y, Nakamura S, et al. Prognostic value of GELF criteria and FLIPI2 for newly diagnosed follicular lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy. *Blood* 2013;122(21):4368. <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.4368.4368>
13. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 1997;15(3):1110-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.3.1110>
14. Meyer A, Stroux A, Lerch K, Eucker J, Eitle J, Hohloch K, et al. Transformation and additional malignancies are leading risk factors for an adverse course of disease in marginal zone lymphoma. *Ann Oncol* 2014;25(1):210-5. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt507>
15. Donadieu J, Auclerc MF, Baruchel A, Leblanc T, Landman-Parker J, Perel Y, et al. Critical study of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukaemia: differences in outcome are poorly explained by the most significant prognostic variables. *Br J Haematol* 1998;102(3):729-39. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1998.00818.x>
16. Parry-Jones N, Matutes E, Gruszka-Westwood AM, Swansbury GJ, Wotherspoon AC, Catovsky D. Prognostic features of splenic lymphoma with villous lymphocytes: a report on 129 patients. *Br J Haematol* 2003;120(5):759-64. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04165.x>
17. Liebman H. Other immune thrombocytopenias. *Semin Hematol* 2007;44(4 Suppl 5):S24-34. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2007.11.004>
18. Chen LP, Lin SJ, Yu MS. Prognostic value of platelet count in diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12(1):32-7. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2011.09.215>
19. Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, Burcheri S, Boveri E, Paulli M, et al. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood* 2006;107(12):4643-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-11-4659>
20. Mazloom A, Medeiros LJ, McLaughlin PW, Reed V, Cabanillas FF, Fayad LE, et al. Marginal zone lymphomas: factors that affect the final outcome. *Cancer* 2010;116(18):4291-8. <https://doi.org/10.1002/cncr.25325>