

**Guía Terapéutica para el diagnóstico y manejo del Linfoma de la Zona Marginal Esplénica (LZME) en el contexto de la red del GELTAMO.**



**CODIGO DEL ESTUDIO: GEL-LZME-2014-12**

**VERSIÓN: V-1 (dic-14)**

**IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR**

**FUNDACION GELTAMO**

Hospital Universitario M. Valdecilla (Servicio de Hematología)  
Av. Marqués de Valdecilla s/n, 39008 Santander  
Teléfono y Fax: 942203450,  
email:geltamo@humv.es

**DATOS DE CONTACTO PROMOTOR**

Secretaría Científica de la fundación GELTAMO  
Angel Cedillo  
sc@geltamo.com

**COORDINADORES DE LA GUÍA**

Carlos Montalbán.  
Servicio de Hematología. MD Anderson Cancer Center, Madrid.  
Raquel de Oña.  
Servicio de Hematología. MD Anderson Cancer Center, Madrid.  
Eva Domingo.  
Servicio de Hematología. ICO, Hospital Duran Reynals, Barcelona.  
Estella Matutes.  
Departamento de Hematopatología H. Clinic. Barcelona.  
Miguel Angel Piris.  
Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander.  
Manuela Mollejo.  
Servicio de Anatomía Patológica, H Virgen de la Salud, Toledo

# INDICE

<b>Introducción.....</b>	<b>3</b>
<b>Antecedentes y fundamentos.....</b>	<b>3</b>
<b>Clínica .....</b>	<b>4</b>
<b>Diagnostico .....</b>	<b>5</b>
<b>Factores pronósticos y estratificación .....</b>	<b>7</b>
<b>Criterios y valoración de respuesta .....</b>	<b>9</b>
<b>Tratamiento .....</b>	<b>10</b>
<b>Guía terapéutica de actuación.....</b>	<b>11</b>
<b>Diagnóstico .....</b>	<b>14</b>
<b>Estadaje y estudio inicial .....</b>	<b>14</b>
<b>Pacientes candidatos a seguir la presente guía .....</b>	<b>15</b>
<b>Estratificación pronóstica (Tabla 3) .....</b>	<b>16</b>
<b>Manejo terapéutico .....</b>	<b>16</b>
<b>Valoración de la respuesta inicial y seguimiento .....</b>	<b>19</b>
<b>Grupos de Referencia y Soporte para el diagnóstico .....</b>	<b>22</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>23</b>

## **INTRODUCCION**

### Antecedentes y Fundamento

El linfoma de la zona marginal esplénica (LZME) es un linfoma de bajo grado histológico y curso clínico indolente caracterizado por infiltración de la médula ósea, el bazo y la sangre periférica (Swerdlow 2008). Es poco frecuente, alrededor del 2% de los síndromes linfoproliferativos aunque ésta cifra está por debajo de la real, pero la mejor sistemática en el estudio de los linfomas ha hecho aumentar su frecuencia, que en España es del 3.4% de los linfomas B (Arranz 2005).

Aunque su patogenia se desconoce, en algunos casos parece relacionarse con la estimulación mantenida por antígenos. El antígeno asociado mas frecuente es el virus de la hepatitis C (VHC) (Arcaini, 2013). Su papel no se ha podido estimar adecuadamente por las diferencias geográficas en la prevalencia del virus, pero hay múltiples datos que sustentan ésta relación: el LZME es más frecuente en las zonas geográficas con mayor prevalencia de VHC, como son Italia, Japón y el sur de EEUU y muy baja (menos del 1%) en Francia, Inglaterra y norte de EEUU; la asociación se ha demostrado en estudios epidemiológicos en Italia (Mele 2003), en España (Desanjosé 2004), en un estudio europeo multicéntrico EPILYMPH (Nieters 2006) y en un meta-análisis sistemático (Gisbert 2003). La prevalencia de VHC en las poblaciones de control VIH negativas es de 3.8% a 5.6% frente al 5.9% a 17,5 % en los pacientes con linfoma y hasta del 26% en pacientes con linfomas de la zona marginal, aunque también esta aumentada en menor proporción en linfomas B difusos de célula grande (LBDCG), linfoplasmocitarios (LLP) y MALT extragástricos (Desanjosé 2004, Mele 2003). Con la aproximación contraria, en Italia varios estudios han demostrado positividad de VHC en el 19-35% de los pacientes con LZME (Arcaini 2004). El dato imbatible de la importancia patogénica del VHC es la respuesta del LZME al tratamiento antiviral (Hermine 2002, Saadoun 2005, Gisbert 2005). También se ha encontrado asociación de serología positiva para H.pylori con

LZME (Desanjosé 2004), aunque no hay datos maduros para influir en las decisiones de tratamiento.

En Africa subsahariana se ha documentado un cuadro idéntico al LZME con linfocitos vellosos asociado con malaria (Bates, 1992). Aunque la malaria no es endémica en nuestro medio, hay que tenerla en cuenta en los países desarrollados en emigrantes o viajeros provenientes de África tropical.

### Clínica

El LZME aparece en personas de edad avanzada (media de 65 años) y se manifiesta con esplenomegalia, linfocitosis y citopenias de intensidad variable, más o menos progresivas, aunque en el momento del diagnóstico algunos pacientes pueden tener pocos o ningún síntoma y presentarse con/sin esplenomegalia, con/sin citopenias y con/sin linfocitosis, o con mínima linfocitosis. En la sangre periférica casi siempre se detecta una población clonal de linfocitos, que suele ser superior a  $5 \times 10^3/\mu\text{L}$ , pero sin alcanzar valores superiores a  $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ . En el frotis se suelen identificar, aunque no siempre, linfocitos vellosos con prolongaciones polares características, aunque su proporción varía en los diferentes casos del 5% al 90% de los linfocitos. La anemia y la trombopenia son las citopenias más frecuentes y se deben principalmente a hiperesplenismo y sólo secundariamente a infiltración medular. Ambas pueden ser también de origen autoinmune y pueden responder a medidas habituales (esteroides, inmunoglobulinas), pero no condicionan el curso de la enfermedad. En el 20% de los casos pueden detectarse otros fenómenos autoinmunes, anticuerpos anti-factores de coagulación, antinucleares, anti-tiroideos y anti-mitocondrias que pueden asociarse o no con enfermedad activa (cirrosis biliar, tiroiditis). En un tercio de los casos se detecta un pico monoclonal, más frecuentemente IgM. Suele haber elevación de  $\beta_2\text{mg}$  y de LDH pero no síntomas B (Thieblemont 2002, Trousard 1996, Matutes 2008, Matutes 2013).

El LZME no se comporta “como un linfoma”, sino como un síndrome linfoproliferativo crónico y aunque puede haber adenopatías pequeñas en los hilios esplénico y hepático, no suele haber adenopatías sistémicas, al menos en las fases iniciales. La médula ósea y el bazo están afectados y cuando se ha estudiado de manera dirigida, también lo está el hígado, sin que esto represente enfermedad más avanzada ni condicione el pronóstico (Domingo-Domenech, 2010). Durante la evolución la enfermedad puede progresar y aparecer adenopatías extrahiliares y/o afectación extranodal y seguir un curso más rápido (Chacon 2002). En un 10-13% de los casos puede haber transformación a LBDCG, que puede ocurrir en el bazo, ganglios y/o médula ósea (Camacho 2001, Durganwalla et al, 2008), con elevación de LDH, afectación sistémica, síntomas B, aparición de lesiones ocupantes de espacio en el bazo y comportamiento clínico agresivo. Esta transformación pueden aparecer en el momento del diagnóstico o durante la evolución de la enfermedad y el pronóstico parece ser más desfavorable cuando la transformación tiene lugar en la médula ósea (Durganwalla et al, 2008). Los casos asociados a VHC pueden presentar alteraciones y síntomas debidos a hepatopatía que se superponen a los del propio LZME. En el 10-28% de los casos la causa de muerte es la aparición de una segunda neoplasia y un tercio fallece por enfermedades cardiovasculares u otras patologías concomitantes habituales en el grupo de edad avanzada.

### Diagnóstico

Los criterios del diagnóstico hematológico están recogidos en el documento del SMZLSG de 2008 (Tabla 1) (Matutes 2008) y los del diagnóstico histológico en la clasificación de las neoplasias hematológicas de la OMS de 2008 (Swerdlow, 2008). En el frotis de sangre pueden observarse linfocitos con núcleo redondo, cromatina condensada, citoplasma escaso basófilo y contorno regular, pero suele haber heterogeneidad morfológica con la presencia de algunos linfocitos de aspecto linfoplasmocitoide; en más de la mitad de los casos los linfocitos tienen prolongaciones vellosas polares características (linfocitos vellosos). La presencia de

prolongaciones citoplásmicas debe evaluarse junto con otros rasgos morfológicos ya que las células de otros linfomas tales como el células del manto (LM), el folicular (LF), el linfoplasmocítico, el esplénico difuso de la pulpa roja y la variante de la tricoleucemia pueden presentar un citoplasma irregular, pero los otros rasgos citológicos en estos linfomas son diferentes a los que se observan en el LZME. El inmunofenotipo puede ayudar a diferenciar el LZME de estas entidades; en la mayoría de los casos el LZME es CD20+, CD22+, CD24+, CD27+, FMC7+, CD79b+ intenso y hay expresión intensa de IgM o IgM más IgD con restricción clonal; la expresión de CD23 no es frecuente. La gran mayoría son CD10- (que los diferencia del LF) y CD5- (que los diferencia del LM y LLC). Algunos casos pueden expresar CD5 y/o otros antígenos, pero prácticamente ningún caso tiene el score de LLC por encima de 2. La infiltración por LZME en el aspirado medular es variable y no es suficiente para el diagnóstico. Más característicos, aunque no específicos, son los hallazgos histológicos de la médula ósea y aunque la intensidad de la infiltración es muy variable y puede cambiar a lo largo de la evolución, puede haber infiltración intrasinusoidal, con o sin infiltración intersticial o nodular (Andouin 2003). La inmunohistoquímica pone de manifiesto un inmunofenotipo B maduro, con CD5 habitualmente negativo, salvo excepciones, ciclina D1, CD10 y bcl6 negativas; hay restricción de cadenas ligeras y frecuente diferenciación linfoplasmocitaria y plasmocitosis. En el bazo es característica la afectación de la pulpa blanca con un patrón micronodular de aspecto “miliar” con infiltración de la zona marginal folicular y con características inmunohistoquímicas similares a las de la médula ósea. En ambos compartimentos dadas las posibles variaciones en la inmunohistoquímica habitual, la mejor aproximación práctica actual es la utilización del panel CD10, BCL6, Ciclina D1, LEF1 negativo, negativos, IgD y MNDA positivos (Tabla 2). Algunas alteraciones cromosómicas tales como trisomía del 3 o iso3q y delección de 7q32 son características, detectándose en el 20% y 40% de los casos respectivamente, aunque no son exclusivas de este linfoma. Aunque la histología esplénica es muy importante para establecer el diagnóstico, en la actualidad se acepta que en la mayoría

de los casos el estudio del bazo no es imprescindible y que en muchos de ellos se puede hacer el diagnóstico con los hallazgos morfológicos e inmunofenotípicos de la sangre y de la biopsia medular, siempre y cuando se puedan excluir otras entidades concretas, tales como LF, LCM y LLP. Sin embargo hay algunos otros tipos infrecuentes de linfomas, como el esplénico difuso de la pulpa roja, algunas formas de la variante de tricoleucemia y otras formas de leucemia/linfoma B esplénicas inclasificable reconocidas en la OMS 2008, que son clínica, morfológica e inmunofenotípicamente similares al LZME y sólo se pueden diagnosticar en el bazo. Estas entidades tienen un curso clínico y una aproximación terapéutica, con algunos matices similar al ELZM (Kanellis, Traverse-Glehen), excepto la tricovariante, cuyo curso es mucho más desfavorable.

#### Factores pronósticos y estratificación

Los tratamientos del LEZM han sido heterogéneos y en diferentes situaciones de la enfermedad y casi siempre en series retrospectivas que incluían pocos pacientes, por lo que es muy difícil valorar el efecto de los diferentes factores pronósticos clínicos y moleculares referidos que, en general, no han sido consistentes. Factores clínicos adversos han sido la edad por encima de 60 años, leucocitosis superior a  $20-30 \times 10^3/\mu\text{L}$ , linfocitosis superior a  $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ , trombopenia por debajo de  $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ , elevación de  $\beta_2\text{mgb}$ , hipoalbuminemia, la presencia de pico monoclonal, de manifestaciones autoinmunes y la infiltración difusa medular (Parry Jones 2003, Arcaini 2004, Trousard 1996, Thieblemont 2002, Matutes 2013). Un estudio documentó el efecto adverso de la afectación extranodal (Chacon 2002), pero este factor no se ha estudiado sistemáticamente. Entre los factores biológicos, se ha descrito el efecto de las mutaciones somáticas de *IGVH*, de la expresión de genes de la vía NF $\kappa$ B y de mutaciones del *NOTCH2*, pero tampoco han sido consistentes (Matutes 2013). Las mutaciones de *TP53* lo ha sido en algunos estudios (Gruszka, 2001) y no se ha confirmado el efecto negativo de la delección 7q- (Salido 2010, Rinaldi 2010). El único factor adverso que se

encuentra en la mayoría de las series publicadas es la anemia (Hockley et al, 2012; Parry Jones 2003, Arcaini 2004, Salido 2012; Montalbán 2012). En cuanto a los sistemas clásicos de estratificación y pronóstico, al no comportarse el SMZL como “un linfoma”, el IPI y el FLIPI no son adecuados (Heilgeist, 2009, Thieblemont 2002). En un estudio del Intergrupo Italiano de Linfomi (IIL) con 309 pacientes, sólo tuvieron valor independiente la hemoglobina baja (<12 gr/dl), la albúmina baja (<3.5 gr/dl) y la elevación de LDH. La presencia de estos factores permitió establecer un score que separa tres grupos de riesgo con supervivencias a los 5 años de 88%, 73% y 50% (Arcaini 2006). Este score no se ha validado en el estudio retrospectivo internacional del SMZLSG que incluyó 593 pacientes (Montalbán 2012) y que encontró que la intensidad de la anemia y de la trombopenia, la elevación de la LDH y la presencia de adenopatías fuera de los hilios esplénico y hepático, permitía obtener un índice pronóstico y separar a los pacientes en tres grupos de riesgo con diferencia significativa en la supervivencia. Este sistema que se designó HPLL/ABC en referencia a los factores pronósticos (**H**emoglobina, **P**laquetas, **L**DH, **L**infadenopatía extrahiliar) tenía una mejor discriminación y eficacia que el score del IIL, aunque su aplicación requiere una fórmula que complica su utilización práctica. Para solucionar este problema se reanalizaron los datos para desarrollar un sistema por puntos, para lo cual se requería que la hemoglobina y las plaquetas se pudieran considerar como variables categóricas. Los puntos de corte con mejor ajuste fueron <9.5 gr/dl para la hemoglobina y <80x10<sup>3</sup>/μL para las plaquetas. Con éstos modificación, dando un punto a cada una de las 4 variables (hemoglobina <9.5 gr/dl, plaquetas <80x10<sup>3</sup>/μL, elevación de LDH y adenopatías extrahiliares), la presencia de 0, 1-2 o 3-4 variables separa 3 grupos de riesgo con supervivencia significativamente distinta (Montalbán, 2013). Este sistema simplificado (**HPLLs/ABC**) tiene sólo una pérdida de exactitud del 9% con respecto al HPLL/ABC inicial, los puntos de corte se aproximan a los criterios habitualmente utilizados para iniciar tratamiento y es fácil de utilizar. Además, la confirmación de su valor pronóstico por un grupo independiente

(Kalpadakis 2014) lo hace apto para utilizarlo en la práctica clínica habitual como fundamento para adaptar los diferentes tratamientos al riesgo individual de los pacientes.

#### Criterios y valoración de respuesta

Los criterios de respuesta al tratamiento están expuestos en el documento de consenso del SMZLSG (Matutes 2008). Para los pacientes tratados con esplenectomía se requiere la mejoría de por lo menos el 50% de las citopenias y de la infiltración medular y reducción o estabilización de la linfocitosis. Naturalmente, al no tener la esplenectomía efecto directo sobre la población clonal, no es posible conseguir algo inalcanzable, como es la respuesta completa (RC), que requiere la desaparición de ésta población clonal. Cuando se utilizan otros tratamientos (Rituximab, quimioterapia), la RC requiere la desaparición de las visceromegalias (y adenopatías, si las hay), normalización de las citopenias, con hemoglobina >12 gr/dl, plaquetas >100x10<sup>3</sup>/μL neutrófilos >1.5x10<sup>3</sup>/μL, desaparición de la población clonal circulante y de la infiltración de la médula ósea. La Respuesta Parcial (RP) requiere la reducción al menos del 50% de la enfermedad y de las citopenias.

Para la valoración de la respuesta al tratamiento inicial son suficientes la exploración clínica, el estudio de la sangre y el estudio inmunofenotípico para valorar la población clonal y cuantificar la enfermedad mínima residual (EMR); también los parámetros bioquímicos y las ocasionales pruebas de imagen (ecografía, radiología simple y sólo excepcionalmente TAC) para ver la evolución de la esplenomegalia y de otras posibles alteraciones previas. En la valoración inicial es imprescindible la biopsia de la médula ósea para ver la reducción o desaparición (detectable por inmunohistoquímica). Para el seguimiento posterior sólo son necesarios los datos clínicos y analíticos básicos y la valoración de EMR, pero como la infiltración medular sigue, en general, de forma paralela a la mejoría de las citopenias y de la linfocitosis clonal, no es necesaria la biopsia de la médula, que sólo debe realizarse si hay

sospecha de progresión o transformación. Tampoco son necesarios TAC de seguimiento si no hay problemas concretos que lo requieran.

### Tratamiento

La baja frecuencia del LZME, la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas y biológicas, las dificultades del diagnóstico y los escasos estudios clínicos prospectivos y randomizados han determinado las controversias y la falta de definición en el tratamiento óptimo para estos pacientes. Históricamente, la esplenectomía ha sido el tratamiento de elección y las respuestas (parciales) se observan en el 75-95% de pacientes (Mulligan 1991, Troussard 1996, Thieblemont 2002, Iannitto 2004, Tsimberidou 2006, Kalpadakis 2012) y la supervivencia libre de progresión (SLP) a los 4/5 años es alrededor del 80%. En una serie reciente (Lenglet, 2013) que incluye 100 pacientes tratados con esplenectomía, 97% habían normalizado las citopenias a los 6 meses, la media de SLP fue de 8.2 años y la supervivencia a 5 y 10 años del 84% y 67%, respectivamente; no hubo diferencias entre los 80 pacientes que fueron tratados sólo con esplenectomía y los 20 que recibieron además quimioterapia. La esplenectomía pero es eficaz porque elimina masa tumoral y mejora las citopenias al desaparecer el hiperesplenismo, pero no erradica la población clonal, e incluso se ha sugerido la posibilidad que pueda aumentar la infiltración medular (Franco 2001). Hay una proporción de pacientes que no son candidatos a cirugía por su edad o por otras causas y/o tienen la carga tumoral en médula ósea, en sangre periférica y/o en otras localizaciones, o formas diseminadas o predominantemente no esplenomegalias que no se van a beneficiar de la esplenectomía. También hay que considerar que la esplenectomía tiene problemas a corto plazo, con alrededor de un 10% de morbilidad y un 1% de mortalidad (especialmente cuando el bazo es voluminoso) y también a largo plazo, sobre todo el riesgo de la ocurrencia de infecciones por gérmenes encapsulados. Por todo ello, en los últimos años hay reservas sobre el papel de la esplenectomía como tratamiento de elección en el LZME, sobre todo

considerando la eficacia de otras alternativas emergentes de tratamiento. La experiencia inicial con quimioterapia, demostró que la respuesta a alquilantes no es buena y hay consenso en que no se deben utilizar (Matutes 2008, Matutes 2013). Varios estudios retrospectivos en la década de los 90, aunque con pequeño número de pacientes, documentaron respuestas con los análogos de las purinas, fludarabina (Bolam 1997, Lefrere 2000), cladribina (Ricconi 2003), y pentostatina (Iannitto 2005) con tasas de respuestas globales y RC alrededor de un 54-100% y de 12-20%, respectivamente, aunque algo más altas con fludarabina, hasta 70% en algún estudio (Lefrere 2000). Varios estudios retrospectivos han documentado muy buenas respuestas con Rituximab, asociado o no a quimioterapia. El tratamiento único con Rituximab alcanza respuestas globales entre 88% y 100%, RC entre el 31 y 90% y SLP a los 3-5 años del 60 al 86% (Bennet 2005, Tsimberidou 2006, Kalpadakis 2008, Else 2012). Datos muy importantes del tratamiento con Rituximab son su efecto rápido, que permite alcanzar la respuesta en 1-2 meses (Kalpadakis 2013), su toxicidad escasa, el efecto directo sobre la población clonal que se traduce en la alta proporción de RC alcanzadas y su eficacia en el tratamiento de las recaídas y también cuando hay anemia hemolítica autoinmune asociada. En un estudio comparativo retrospectivo la supervivencia global y la SLP a 5 años fue de 92% y 77% en los pacientes tratados con Rituximab y de 73% y 58% en los esplenectomizados indicando que Rituximab es una opción mejor que la esplenectomía (Kalpadakis 2013a, 2013b). En algunos pacientes de éste último estudio se utilizó mantenimiento con Rituximab durante 2 años, lo que produjo prolongación significativa de la SLP a los 5 años del 84%, frente al 36% en los que no recibieron mantenimiento. A pesar de esta aparente ventaja en la SLP no está claro si éste beneficio compensa el posible riesgo añadido de infecciones y otras complicaciones del mantenimiento y no hay consenso en esta opción, considerando además que el retratamiento con Rituximab en las recaídas es también eficaz. También en series con número limitado de pacientes se ha utilizado la combinación de Rituximab con diversos tipo de quimioterapia, CVP (Arcaini 2004), Fludarabina/Ciclofosfamida (Tsimberidou), Fludarabina

(Brown 2007), R-2Cda (Cervetti 2010, Orciuolo 2010) y con otras quimioterapias, alcanzando respuesta globales entre el 83 y el 100% y RC entre el 17 y 100% con SLP entre el 71% y 100% y supervivencia global (SG) entre 89 y 100%. En un estudio la combinación de Rituximab y fludarabina fue muy eficaz pero también muy tóxica (Brown, 2007), lo que se puede atribuir a la intensidad del tratamiento que consistía en 6 ciclos, implicando dosis altas de fludarabina, que probablemente son innecesarias en los linfomas de la zona marginal, como se ha demostrado en la mínima toxicidad en un estudio en linfomas MALT con esta combinación cuando se han adaptado las dosis y el número de ciclos a la edad y situación general de los pacientes y a la respuesta (Salar 2009). En un estudio retrospectivo (Elsé 2012) que incluyó 43 pacientes, el tratamiento con sólo Rituximab tuvo la misma eficacia que Rituximab en combinación con quimioterapia (Fludarabina, CVP o CHOP) con tasas de RC de 90% y 79%, respectivamente, con SLP a 3 años (79%) mejor que con sólo quimioterapia (25%) y que la esplenectomía (29%); la combinación fue más tóxica que el tratamiento con sólo Rituximab; la supervivencia a los 3 años en los pacientes tratados sólo con Rituximab fue del 98% y Rituximab fue también eficaz en el 100% de los pacientes previamente esplenectomizados. Hay datos preliminares de la combinación de Rituximab con Bendamustina (Iannitto, 2011) y está en marcha el estudio prospectivo BRISMA/IELSG36 con esta combinación, aunque todavía no hay resultados. Con éstos datos se puede concluir que el tratamiento con sólo Rituximab es más rápido, más efectivo y tiene menos complicaciones que la esplenectomía o la quimioterapia, pero lo que no está todavía definido es si es mejor o no asociarlo con quimioterapia, considerando la relación entre eficacia y toxicidad. Todos estos datos tienen el inconveniente de proceder de estudios retrospectivos de los que no se pueden sacar conclusiones firmes ya que no se han adaptado la intensidad de tratamiento a la extensión o agresividad del linfoma, porque hasta ahora no había existido ningún sistema de estratificación consolidado. En la actualidad, cuando ya existe un sistema práctico validado, como es el

HPLs/ABC, el reto fundamental es adaptar la intensidad del tratamiento al riesgo de cada paciente.

## **GUIA TERAPÉUTICA DE ACTUACIÓN**

Las de la guía en cuanto al diagnóstico, estudio de extensión, indicaciones de tratamiento, manejo terapéutico y criterios de respuesta del LZME, son las establecidas en el documento de Consenso del Splenic Marginal Lymphoma Study Group (Matutes et al, Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia*, 2008;22;487-495), en las recomendaciones de la Conferencia de Consenso de la ESMO para linfomas de la zona marginal (Dreyling et al, ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*, 2013; 24: 857–877) y en las recomendaciones del NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) Guidelines, 2011.

### **1. Diagnóstico**

Se basará en:

- Morfología de los linfocitos de sangre periférica y medula ósea
- Inmunofenotipo por citometría de flujo; CD5, score de LLC (Slg, CD5, CD23, FMC7, CD79b) y opcionalmente marcadores opcionales asociados a tricoleucemia (Tabla 1).
- Biopsia de medula ósea con inmunohistoquímica (CD5, CD20, Ciclina D1 LEF1, CD10, BCL6, IgD, MNDA (Tabla 2).
- FISH para excluir linfoma de manto y folicular (t11;14),(t14;18)
- Citogenética/FISH (opcional, pero recomendable): delección 7q-, +3
- Estudios moleculares: mutación L265 de MYD88 en los casos con paraproteinemia para excluir linfoma linfoplasmocitario.
- No es necesaria la esplenectomía para el diagnóstico. Cuando se estudie, utilizar el mismo panel de Inmunohistoquímica recomendado para el estudio de la médula ósea.

## 2. Estadaje y estudio inicial

- Recuentos celulares de sangre periférica, frotis e inmunofenotipo
- Coagulación
- Bioquímica general, hepática y renal, LDH
- Inmunoglobulinas séricas, Inmunoelectroforesis
- B-2 microglobulina
- Test de Coombs/haptoglobina
- Estudio de autoinmunidad (ANA, FR, SSA, SSB, Anticuerpos Anti-tiroideos, Antimicrosomales).
- Serologías VHB y VHC y HIV
- Test de aliento para H.pylori /Serología H.pylori.
- Si el test de aliento o la serología para H. pylori son positivos, considerar endoscopia gástrica para descartar linfoma MALT gástrico
- TAC cervical, toraco-abdominal y pélvico
- No es necesario hacer PET
- Biopsia de medula ósea (ya incluida en el diagnóstico)
- No es obligatoria la biopsia de eventuales adenopatías, que sólo debe realizarse si hubiera problemas de diagnóstico, progresión de la enfermedad o sospecha de transformación.

## 3. Pacientes candidatos a seguir la presente guía.

- Condición básica: Diagnóstico de Linfoma de la Zona Marginal Esplénica
- Se pueden incluir tanto pacientes con diagnóstico inicial como pacientes previamente esplenectomizados.
- Criterios de Exclusión
- Pacientes HIV+
- Pacientes VHC+ que no hayan recibido primero tratamiento antiviral con interferón/ribavirina u otros, según el protocolo, la duración y los criterios de respuesta de

cada centro. Sí se podrán incluir en caso de fracaso del tratamiento antiviral y que requieran tratamiento..

- Pacientes VHB+ con HbsAg+; los pacientes con sólo Anti HbcAg +, se pueden incluir si se hace profilaxis con Lamivudina.
- Pacientes con transformación histológica a LBDCG, que deben tratarse con R-CHOP.

#### 4. Estratificación pronóstica (Tabla 3)

Se utilizará el sistema simplificado de stratificación **HPLLs/ABC** del SMZLSG basado en puntos (Montalbán, 2013):

##### **Factores:**

- Hb < 9.5 g/dL
- Plaquetas < 80 x10<sup>3</sup>/μL
- LDH elevada por encima del valor normal en el laboratorio local.
- Adenopatías fuera del hilio esplénico y del hilio hepático: palpables o demostradas con métodos de imagen.

##### **Grupos HPLLs/ABC**

Todos los factores tiene el mismo peso: un punto por cada factor adverso y los grupos resultan de la suma de los factores.

**Grupo A**, Riesgo Bajo: 0 puntos: ninguno de los factores adversos.

**Grupo B**, Riesgo Intermedio: 1-2 puntos: 1 o 2 de cualquiera de los factores adversos.

**Grupo C**, Riesgo Alto: 3-4 puntos: 3 o 4 de cualquiera de los factores adversos.

#### 5. Manejo terapéutico

- **Criterios de Tratamiento**

Sólo deben tratarse los pacientes que necesiten tratamiento por la presencia de citopenias significativas y/o progresivas, síntomas locales derivados del crecimiento de la

esplenomegalia, adenopatías significativas en progresión o que requieran tratamiento (como cualquier otro linfoma indolente) y complicaciones inmunológicas con manifestaciones clínicas importantes. La presencia de Coombs positivo en ausencia de hemólisis activa no es criterio de tratamiento. La hemólisis activa debe tratarse sintomáticamente, según criterio del investigador (esteroides, inmunoglobulinas, etc).

- **Tratamiento adaptado al riesgo**

Se adaptará el tratamiento al riesgo definido por los grupos HPLLs/ABC y se basa en la utilización de Rituximab con o sin quimioterapia en los casos que requieran intervención. No se recomienda la esplenectomía como tratamiento inicial, pero se puede considerar en caso de no alcanzar una respuesta con otros tratamientos o para paliar las citopenias por hipersplenismo que pudiera eventualmente limitar otros tratamientos.

**Grupo A:** Pacientes de Bajo Riesgo y poca carga tumoral, score de 0. No requieren tratamiento. Sólo observación y retrasar intervenciones terapéuticas hasta que sea necesario por síntomas o progresión en el score.

**Grupo B:** Pacientes de riesgo intermedio y baja carga tumoral, scores 1-2. Tratamiento sólo con Rituximab, administrado semanalmente en cuatro dosis standard de 375 mg/m<sup>2</sup>. Si el recuento linfocitario es elevado (>50x10<sup>3</sup>/μL) se recomienda administrar la primera dosis de Rituximab en dos días. Se realizara evaluación a las 6-8 semanas. Si se documenta una RC después de las cuatro dosis no se requiere más tratamiento y si hay sólo RP se administraran dos dosis adicionales.

**Grupo C:** Pacientes de alto riesgo, scores ≥3. Tratamiento combinado con Rituximab y quimioterapia. El Rituximab se utilizará en dosis standard de 375 mg/m<sup>2</sup> junto a cada dosis de quimioterapia el día 1 del ciclo. La selección de la quimioterapia en la combinación queda al criterio del investigador, según su práctica clínica habitual: CVP (dosis standard), CHOP (dosis standard) , Fludarabina (40 mg/m<sup>2</sup> VO, o 25 mg/m<sup>2</sup> IV durante 3 o 5 días dependiendo de la edad, por debajo o por encima de 65 años), o Cladribina (2CdA) 5 mg/m<sup>2</sup>, semanal durante 6

semanas consecutivas. Aunque la combinación de Rituximab con Bendamustina (90mg/m<sup>2</sup>, días 1 y 2) es muy atractiva, antes de hacer ninguna recomendación hay que esperar a los datos de eficacia y seguridad del estudio BRISMA/IELSG36. Con cualquier combinación R- quimioterapia el número de ciclos debe adaptarse a la calidad de la respuesta; con el fundamento de estudios en situaciones similares se recomienda hacer evaluación después del ciclo 3 y en caso de RC completar con sólo un ciclo hasta un total de cuatro ciclos y en caso de RP completar 6 ciclos de tratamiento.

- **Tratamiento necesario por síntomas derivados de la esplenomegalia o de clínica autoinmune refractaria, sin la presencia de factores del sistema de estratificación.**

Además del tratamiento condicionado por la estratificación HPLLs/ABC, hay que tener en cuenta que algunos pacientes pueden requerir tratamiento por crecimiento progresivo y/o sintomático del bazo o por síntomas autoinmunes refractarios a tratamiento standard, aunque no tengan ninguno de los factores del sistema de estratificación. En estos pacientes debe intentarse primero tratamiento más conservador, con sólo Rituximab.

- **Actitud de tratamiento para las recidivas.**

En caso de progresión o recidiva, el tratamiento también se basará en el score pronóstico HPLLs/ABC. Para los pacientes del grupo A que tienen progresión y que no habían recibido tratamiento, se recomienda el correspondiente a su grupo de riesgo B o C. Los del grupo B tratados sólo con Rituximab si recaen después de mantener la respuesta un plazo razonable (12 meses) y se mantienen en el grupo B, se puede intentar de nuevo Rituximab (4 -6 dosis, dependiendo de la respuesta) y considerar tratamiento de mantenimiento con Rituximab (una dosis cada 3 meses). Si recaen antes de ese tiempo o no responden al tratamiento inicial, se recomienda tratamiento con combinación de Rituximab y quimioterapia. Si han progresado al grupo C, la opción también es la combinación de Rituximab y quimioterapia, según el criterio del investigador. En los pacientes del grupo C, si la recaída es después de un año se puede

intentar el mismo tratamiento previo o cambiar a las otras combinaciones de Rituximab y quimioterapia mencionadas. Si el intervalo libre de enfermedad es menor de un año, cambiar a Rituximab combinado con una quimioterapia diferente a la utilizada previamente y en ambos casos considerar mantenimiento con Rituximab.

#### 6. Valoración de la respuesta inicial y seguimiento.

Valoración inicial a las 6-8 semanas de completar el tratamiento. Exploración clínica, cifras hematimétricas, frotis e inmunofenotipo de sangre periférica (para valorar evolución de la población clonal y Enfermedad Mínima Residual, EMR), bioquímica, inmunoglobulinas y reevaluación de las alteraciones previas. Valoración de la esplenomegalia o hepatomegalia con métodos simples de imagen. Es suficiente ecografía para valorar la evolución de la esplenomegalia y reservar TAC si hubiera adenopatías significativas u otras alteraciones previas que haya que controlar. No es necesario el empleo de PET. Es necesario hacer una primera biopsia de médula ósea para valorar la respuesta al tratamiento en éste compartimento. El seguimiento posterior se puede hacer cada 6 meses y se seguirá la misma actuación, insistiendo en la citometría de flujo para valorar y seguir EMR; no es necesario repetir la biopsia medular ni TAC que deben considerarse sólo cuando exista alguna sospecha que pueda modificar la actitud del seguimiento o tratamiento (diagnostica, transformación, ausencia de respuesta periférica, etc).

- **Criterios de respuesta**

**RC:** desaparición de los síntomas, las visceromegalias, normalización de las citopenias, con hemoglobina >12 gr/dl, plaquetas > 100 x10<sup>3</sup>/μL y neutrófilos >1.5 x10<sup>3</sup>/μL y ausencia de población clonal circulante y ausencia de infiltración de la medula osea detectada con inmunohistoquímica. **RP:** Mejoría del 50% de las visceromegalias y de los niveles de las citopenias.

**Tabla 1. Datos inmunofenotípicos del LZME . Citometría de flujo(Matutes et al, 2008)**

**\*Marcadores opcionales pero recomendables para el diagnostico**

**LZME:** Linfoma de la Zona Marginal esplénica. **LLC:** leucemia Linfática Crónica. **LCM:** Linfoma

	<b>LZME</b>	<b>LLC</b>	<b>LCM</b>	<b>LF</b>	<b>TrL</b>	<b>TrL-v</b>	<b>MALT</b>
SMIG intensidad	+	débil	+	+	+	+	+
CD5/CD19	Neg/+	+	+	Neg	Neg	Neg	Neg
CD23	Neg/+	+	Neg	+	Neg	Neg	Neg
FMC7	+	Neg	+	+	+	+	+
CD11c	+	Neg	Neg	Neg	+	+	Neg
CD103*	Neg	Neg	Neg	Neg	+	+	Neg
CD123*	Neg	Neg	Neg	Neg	+	Neg	Neg
CD25*	+	Neg	Neg	Neg	+	Neg	Neg
CD79b intensidad	+	débil	+	+	+	+	NA

del Manto. **LF:** Linfoma Folicular **TrL:** Tricoleucemia. **TrLv:** Tricoleucemia variante. **MALT:** Linfoma MALT.

**Tabla 2. Inmunohistoquímica en muestras tisulares (medula ósea, bazo)**

	<b>LZME</b>	<b>LCM</b>	<b>LLC</b>	<b>LF</b>
<b>CiclinaD1</b>	-	+	-	-
<b>LEF1</b>	-	-	+	-
<b>CD10/BCL6</b>	-	-		+
<b>IgD</b>	+	+	+	-
<b>MNDA</b>	+	-/+	-/+	-/+

**LEF1:** Lymphoid enhancer-binding factor 1; **MNDA:** Myeloid differential Antigen. **LZME:** Linfoma de la Zona Marginal esplénica. **LLC:** leucemia Linfática Crónica. **LCM:** Linfoma del Manto. **LF:** Linfoma Folicular

**Tabla 3. Factores y Grupos de Riesgo del sistema HPLLs/ABC de estratificación y tratamiento recomendado según el riesgo.**

<b>Grupo de Riesgo HPLLs/ABC</b>	<b>Numero de factores</b>	<b>Tratamiento (*)</b>
<b>A.</b> Bajo Riesgo	0 factores	Ninguno
<b>B.</b> Riesgo intermedio	1-2 factores	Rituximab (*)
<b>C.</b> Alto riesgo	3-4 factores	Ritoximab+quimioterapia(*)

**Factores: (Cada de uno de ellos tiene el valor de 1 punto)**

- Hemoglobina <9.5 g/dL
- Plaquetas : <80 x10<sup>3</sup>/μL
- LDH por encima de los valores locales normales
- Adenopatías (Exploración, imagen, etc) fuera del hilio esplénico y del hilio hepático

**(\*) Tratamiento**

- Detalles del tratamiento con Rituximab y combinaciones Rituximab y quimioterapia en el texto.

**Grupos de Referencia y Soporte para el diagnóstico, discusión, estratificación y tratamiento.**

**Diagnóstico, estratificación y tratamiento**

- Estella Matutes      estella.matutes.juan@gmail.com
- Carlos Montalbán.      cmontalbans@gmail.com // cmontalban@mdanderson.es
- Raquel de Oña      rona@mdanderson.es
- Eva Domingo      edomingo@iconcologia.net

**Diagnóstico anatomopatológico**

- Miguel Angel Piris      mapiris@humv.es
- Manuela Mollejo      mmollejov@sescam.jccm.es

## Referencias

Arcaini L, Paulli, Boveri E et al. Splenic and nodal Marginal Zone Lymphomas are indolent disorders at high hepatitis C virus seroprevalence with distinct presenting features but similar morphologic and phenotypic profiles. *Cancer*, 2004;100;107-115

Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N et al. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood*, 2006;107; 4643-4649

Arcaini L, Orlandi E, Scotti M, et al. Combination of rituximab, cyclophosphamide, and vincristine induces complete hematologic remission of splenic marginal zone lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2004;4:250-252.

Arcaini L. HCV-associated lymphomas. *Haematologica*, 2013;7 (Supl 1);431-442

Arranz R. Registro Español de Linfomas. Fundación Leucemia/Linfoma 2005

Audouin J, Le Tourneau A, Molina T, et al. Patterns of bone marrow involvement in 58 patients presenting primary splenic marginal zone lymphoma with or without circulating villous lymphocytes. *Br J Haematol*, 2003;122;404-412

Bates I, Bedu-Addo G, Rutherford T, Bevan D. Splenic lymphoma with villous lymphocytes in tropical West Africa. *Lancet*, 1992;340;575-577

Bennet M, Yegena S, Dave HP, Schechter GP. Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma. *Hematol Oncol*, 2008;26;114

Bolam S, Orchard J, Oscier D. Fludarabine is effective in the treatment of splenic lymphomas with villous lymphocytes. *Br J Haematol*, 1997;99;158-161

Camacho FI, Mollejo M, Mateo MS, et al. Progression to large B-cell lymphoma in splenic marginal zone lymphoma. A description of a series of 12 cases. *Am J Surg Pathol*, 2001;25:1268-1276.

Cervetti G, Galimberti S, Sordi E, et al. Significant efficacy of 2-CdA with or without Riuximab in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL). *Ann Oncol*, 2010;21;851-854

Chacon J, Mollejo M, Munoz E, et al. Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. *Blood*, 2002;100:1648-1654.

DeSanjosé S, Nieters A, Godert J et al. Role of hepatitis C virus in malignant lymphoma in Spain. *Int J Cancer*, 2004;111;81

DeSanjosé S, Dickie A, Alvaro T, et al. Helicobacter pylori and malignant lymphoma in Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004;13;944-948

Domingo-Domenech E, Romagosa V, González-Barca E, et al. Liver Infiltration In Splenic Marginal Zone Lymphoma: Prevalence and Prognostic Implication *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2010; 116:4137

Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*, 2013; 24: 857–877

Dungarwalla M, Appiah-Cubi S, Kulkarni S, et al. High-grade transformation in splenic marginal zone lymphoma with circulating villous lymphocytes: the site of transformation influences response to therapy and prognosis. *Br J Haematol*. 2008; 143:71-74

Franco V, Florena AM, Stella M, et al. Splenectomy influences bone marrow infiltration in patients with splenic marginal zone lymphoma with or without villous lymphocytes. *Cancer*, 2001;91:294-301.

Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2003;125:1723-1732

Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM et al. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:653-662

Gruszka A, Hamoudi RA, Matutes E, et al. p53 abnormalities in splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Blood*, 2001;97:3552-3558

Heilgeist A, McClanahan F, Ho AD, et al. Prognostic value of the follicular lymphoma index score in Marginal Zone lymphoma. *Cancer*, 2013, 119;119-106

Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 2002;347:89-94

Hockley SL, Else M, Morilla A *et al.* The prognostic impact of clinical and molecular features in hairy cell leukaemia variant and splenic marginal zone lymphoma. *Br. J. Haematol.* 158, 347–354 (2012)

Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, et al. Deoxycoformycin (pentostatin) in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL) with or without villous lymphocytes. *Eur J Haematol*, 2005;75:130-135.

Iannitto E, Tripodo C. How I diagnose and treat splenic lymphomas. *Blood*, 2011;117:2558-2595

Kalpadakis C, Pangalis GA, Dimopoulous MN et al. Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma. *Hematol Oncol*, 2007;25:127-131

Kalpadakis C (a), Pangalis GA, Angelopoulou MK et al Treatment of splenic marginal zone lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. *Oncologist*. 2013;18(2):190-7.

Kalpadakis C, Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma: should splenectomy be abandoned? *Leuk Lymphoma*. 2013 Nov 6. [Epub ahead of print]

Kalpadakis C (b), Pangalis G, Angelopoulos MK, et al. Validation of the simplified prognostic score for splenic marginal zone lymphoma of the Splenic Marginal Zone Lymphoma study Group. *Leukemia Lymphoma* 2014, Feb 28. [Epub ahead of print]

Kanellis G, Mollejo M, Montes S, et al. Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma: a revision of a series of cases reveals characteristic clinico-pathological features. *Hematologica*, 2010.

Lefrere F, Hermine O, Bellanger C et al. Fludarabine therapy in patients with splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Leukemia*, 2004;18:1924-1925

Lenglet J, Traullé C, Mounier N, et al Long-term follow-up analysis of 100 patients with splenic marginal zone lymphoma treated with splenectomy as first-line treatment. *Leuk Lymphoma*. 2013 Nov 11. [Epub ahead of print]

Matutes E, Oscier D, Montalban C, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia*, 2008;22:487-495

Matutes E. Splenic Marginal Zone Lymphoma : Disease features and management. *Exp Rev Hematol*, 2013, 6:735-745

Mele A Pulsoni A, Bianco E et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphoma: an Italian multicenter case-control study. *Blood*,2003;102:996-999

Montalban C, Arbraira V, Arcaini L, et al. Risk stratification for Splenic Marginal Zone Lymphoma based on haemoglobin concentration, platelet count, high lactate dehydrogenase level and extrahilar lymphadenopathy: development and validation on 593 cases. *Br J Haematol*, 2012;159:164-171.

Montalban C, Abraira V, Arcaini L, et al. Simplification of the risk stratification for splenic marginal zone lymphoma: a point-based score for practical use. *Leuk Lymphoma*, 2014;55:929-931

Nieters A, Kallinowski B, Brennan P et al. Hepatitis C and risk of lymphoma: Results of the European Multicenter Case-Control study EPILYMPH. *Gastroenterology*, 2006;131:1879-1886

Orciuolo E, Buda G, Sordi E, et al. 2CdA chemotherapy and Rituximab in the treatment of marginal zone lymphoma. *Leukemia Research*, 2010;34:184-189

Parry-Jones N, Matutes E, Gruszka-Westwood AM, Swansbury GJ, Wotherspoon AC, Catovsky D. Prognostic features of splenic lymphoma with villous lymphocytes: a report of 129 patients. *Br J Haematol*, 2003;120:759-764.

Riccioni R, Caracciolo F, Galimberti S, et al Low dose 2-CdA schedule activity in splenic marginal zone lymphomas. *Hematol Oncol*, 2003;21:163-168

Rinaldi A, Mian M, Chigrinova E, et al. Genome-wide profiling of marginal zone lymphomas identifies subtype-specific lesions with an impact of the clinical outcome. *Blood*, 2011;117:1595-1604

Ruiz Ballesteros E, Mollejo M, Rodriguez A, Camacho FI, Algara P, Martinez N et al. Splenic marginal zone lymphoma: proposal of new diagnostic and prognostic markers identified after tissue and cDNA microarray analysis. *Blood* 2005; 106(5):1831-1838.

Saadoun D, Suarez F, Lefrere F, et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection: a new entity?. *Blood*, 2005;105:74-76

Salar A, Domingo E, Estany C, et al. Combination Therapy with Rituximab and intravenous or oral Fludarabine in the first line systemic treatment of patients with extranodal Marginal zone B-cell lymphomas of MALT type. *Cancer*, 2009;115:5210-5217

Salido M, Baro C, Oscier D, Stamatopoulos K, Dierlamm J, Matutes E et al. Cytogenetic aberrations and their prognostic value in a series of 330 splenic marginal lymphomas: a multicenter study of the Splenic B-cell Lymphoma Group. *Blood*, 2010; 116; 1479-1488

Swerdow SH, Campos E, Harris NL, et al. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008.

Thieblemont C, Felman P, Berger F, et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. *Clin Lymphoma*, 2002;3:41-47

Thieblemont C, Felman P, Berger F, et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. *Clin Lymphoma*, 2002;3:41-47

Traverse-Glehen A, Baseggio L, Callet-Bachu E et al. Splenic red pulp lymphoma with numerous basophilic villous lymphocytes: a distinct clinicopathologic and molecular entity?. *Blood*, 2008;111:2253-2260

Troussard X, Valensi F, Duchayne E, et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes: clinical presentation, biology and prognostic factors in a series of 100 patients. Groupe Francais d'Hematologie Cellulaire (GFHC). *Br J Haematol*, 1996; 93:731-736.

Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer*. 2006;107:125-135.