

# Hodgkin Dışı Lenfomada (HDL) Kanıtı Dayalı Yaklaşımlar

Haluk TEZCAN

North Idoha Cancer Center, ABD

**H**odgkin dışı lenfoma yeni kanser olgularının %4'ünü oluşturmakta ve bu grubun altıncı sırasında yer almaktadır. HDL'da en yeni klasifikasyon sistemi Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) klasifikasyonudur. Bu sınıflandırma histoloji, morfolojinin yanı sıra immunofenotipik, genetik bilgilere dayanmaktadır. Günümüzde bu yeni klasifikasyonun tanımladığı HDL'ların klinik özellikleri ve doğal gidişleri tümüyle belirlenmemiştir. İnternasyonal lenfoma projesi 13 en sık görülen 1403 lenfoma olgusunu inceleyip yayınlamıştır. Bu incelemede en sık tanı %31 ile Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomadır. Foliküler Lenfoma %22, Kronik Lenfositik Lenfoma %6, Mantle Hücreli, Periferik T Hücreli, Marjinal Zone B Hücreli ve Mukoza Bağlantılı Lenf Doku Tipi (MALT) her biri %6-5 oranında görülmektedir. Bugünkü konuşma zaman nedeniyle sadece Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Foliküler Lenfoma, Kronik Lenfositik Lenfoma ve Mantle Hücreli Lenfomalarla kısıtlı kalıp, Splenik Zone ve Mide MALT Tümörlerine de kısaca değinecektir.

Bütün lenfoma teşhislerinde önemli olan kural iğne biyopsisi ve sitolojinin çoğu zaman yeterli olmadığı ve histolojik incelemenin gerekliliğidir. Bu nedenle yeterli dokuya ihtiyaç vardır.

## Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

### Teşhis

Histolojinin yanısıra immünofenotip çalışmaları gerekmektedir. Bunlar parafin dokuda veya akım sitometresinde (flow cytometry) CD20, CD5, CD3, CD10, MIB1 (Ki67), BCL2 bakılmaktadır. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar genelde CD20+,

CD45+, CD3-'dir. Cyclin D1- olmalı ve mantle hücreden CD5 - olmasıyla ayrılmaktadır.

### Evreleme ve Tedavi Öncesi Çalışmalar

- Kan sayımı
- Laktikdehidrogenaz kan düzeyi
- Fiziksel muayene B semptomların tanımı
- Ürik asit
- BT ile evre saptama
- İnternasyonal prognostik indeks (IPI) saptama
- Hepatit B ve C incelenmesi (özellikle rituksimab kullanılacaksa)
- Kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu
- Spinal sıvı incelenmesi eğer paranazal sinüs herhangi santral sinir sistemi tutulması, testiküler veya kemik iliği tutulması ve HIV lenfomalarında yapılmalıdır.

### Tedavi

Evre I ve II: en büyük tümör çapı 10 cm'den ufak ise ve internasyonal prognostik indeks düşük ise CHOPx3+rituksimab ve bölgesel radyasyon uygulanmalıdır. Radyasyonun uygun olmadığı hastalarda CHOP x 6-8 + rituksimab düşünülmelidir. Eğer (IPI) yüksek ise CHOP x 6-8 + rituksimab ve bazı olgularda radyasyon düşünülebilir. Eğer tümör çapı 10 cm'den büyük ise CHOP x 6-8 + rituksimab ve bölgesel radyasyon gerekir.

Evre III-IV: düşük (IPI 0-1), CHOP x 6-8+rituksimab, eğer IPI 2+ ise CHOP x 6-8+rituksimab ama yüksek yinelenme (recurrence) görüldüğü için klinik çalışmalar bu hastalara sunulmalıdır.

### Takip

Tam remisyon (complete remission) yani bütün abnormal uygulamaların tümüyle yok olması şeklinde saptanmışsa, ilk 2 sene içinde her 3 ayda bir, daha sonraki 3 yıl içinde de her 6 ayda bir takip edilmelidir.

Parsiyel cevap veren ya da tekrarlama gösteren hastalarda 2 grup düşünülmelidir. Birinci grup otolog kemik iliği transplantasyonu olabilecek adaylar ve ikinci grup transplantasyonun uygun olmadığı hastalardır.

### Foliküler Lenfoma

#### Teşhis

Genel fenotip CD10+, CD20+, BCL2+, CD5-, Cyclin D1-

#### Evreleme ve tedavi öncesi çalışmalar

Çalışmalar Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomadaki gibi olmakta ama internasyonal prognostik skoru yerine FLIPI skoru kullanılabilir.

Kemik iliği her olguda gerekli olmayabilir. Spinal sıvı incelenmesi genelde gerekli değildir.

#### Tedavi

Evre 1-2: tümör en büyük çapı 10 cm'den düşük: Tedavi için bölgesel radyasyon, rituksimab ve kombinasyon kemoterapi (RCHOP) den sonra bazı olgularda radyasyon veya uygun ortamlarda observasyon yeterlidir.

Evre 3-4: bu hastalarda ilk saptanması gereken basamak tedavinin gerekip gerekmediğidir. Semptom varlığı, organların zarar görüp görmediği, sitopeninin varlığı, büyük hücreli tümöre transformasyon, devamlı büyüme gösteren veya hastanın tercihi tedavi sebepleridir. Eğer tedavi gerekli görülürse R-CHOP ve R tek başına uygulanabilir. Lokal radyasyon semptomatik hasta için düşünülebilir veya klinik çalışmalar uygundur. Bu hastaların takibi Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomadaki gibidir.

### Kronik Lenfositik Lösemi ve Ufak Hücreli Lenfositik Lenfoma

#### Teşhis

Bazen periferik kan akım sitometresi yeterli olabilir. Genelde bu çalışmada CD5+, CD20 hafif+, CD19+, CD23+, Cyclin D1-tir. Bazı çalışmalarda FISH ile 11;14 translokasyonu görülebilir ve bazı

hastalarda prognozun saptanması için CD38 ve Zap 70 kullanılabilir.

#### Tedavi

Evre 1-2: ufak hücreli lenfomalarda bölgesel radyasyon veya observasyon uygundur.

Evre 3-4 lenfoma / KLL: ilk sorulması gereken soru tedavinin gerekli olup olmadığıdır. Tedavi bu aşağıdaki faktörlerden dolayı gerekli görülebilir:

1. Otoimmün sitopeni
2. Sık enfeksiyon
3. Semptom
4. Organ fonksiyonel bozuklukları
5. Sitopeni
6. Büyük hücreli tümör transformasyonu
7. Hastalığın devamlı ilerlemesi (progresyonu)
8. Hastanın tercihi

Eğer tedavi indikasyonu varsa purin analog (fludarabine) +/- rituksimab verilebilir. Tek (klorambusil, CamPath) veya kombinasyon kemoterapi de düşünülebilir.

### Mantle Hücre Lenfoması

#### Teşhis

İmmünofenotipik çalışmalarda bu tümör CD5+, CD20+ ve Cyclin D1+'tir.

#### Evreleme ve Tedavi Öncesi Çalışmalar

Mantle hücre lenfoması sistemik bir hastalıktır. Hem periferik kan hem kemik iliği incelenmelidir. Diğer lenfomalar gibi evre çalışmaları yapılmalı ama kolon tutulması sık görüldüğü için kolonoskopi tedavi öncesi çalışmalarına dahil edilmelidir. Blastik tip mantle hücre lenfomalarında spinal sıvı incelenmesi önerilir.

#### Tedavi

Mantle hücre lenfoması zor bir hastalıktır. Normal kombinasyon kemoterapi tedavisiyle genelde küre ulaşılmaz. Buna karşın düşük dereceli lenfoma gibi yavaş bir hastalık seyri de yoktur. Şu ana dek standart bir tedavi mantle hücreli lenfoma için tespit edilmemiştir. İleri düzeydeki hastalarda başarı göstermiş rejimler R-HyperCVAD, R-CHOP, R-EPOCH'dır. İlk remisyon sonrası aday hastalarda otolog kemik iliği transplantasyonu yapılmalıdır. Klinik çalışmalar bu hastalıkta hem ilk tedavi hem tekrarlama döneminde düşünülmelidir. Son zamanlarda Rituksimab + THALIDOMIDE gibi yeni biyolojik tedaviler gündeme gelmektedir.

## Mide Malt Lenfomaları

### Teşhis

Histolojiktir

### Evreleme ve Tedavi Öncesi Çalışmalar

Diğer lenfoma çalışmalarının yanı sıra endoskopik gastrointestinal inceleme ve *Helicobacter pylori* varlığına bakılmalıdır.

### Tedavi

Lokalize mide malt lenfomalarında *H. pylori* tedavisi etkindir. Her üç hastadan ikisi *H. pylori* tedavisi sonrası tam remisyona girer. Geç tekrarlama (recurrence) görülebilir ve bu yüzden uzun süreli takip uygundur. Evre I'de tedavi antibiyotik ve proton pompa inhibitörleri ile başlanır. Üçüncü aydan sonra endoskopi ile tümör cevabı incelenmelidir. Üçüncü aydan önce yapılan incelemeler yeterli zaman olmadığı için etkin değildir. Eğer t(11;18) kromozom translokasyonu tespit edilmişse bu tedavi etkin değildir ve radyasyon yapılmalıdır (30-33 Gy). Bazı olgularda radyasyon uygun değilse rituksimab kullanılabilir.

Bu endoskopi incelemeleri sırasında eğer hem tümör hemde *H. pylori* yok edilmişse uzun süreli takip başlanır. Bu uzun süreli takip sırasında endoskopi kullanılmalıdır. Eğer tümör ilerleme, büyüme gösteriyorsa radyasyon yapılmalıdır. Eğer tümör sabit veya cevap veriyor ama *H. pylori* tamamen yok edilmemişse ikinci bir antibiyotik tedavisi yapılabilir. Böyle bir tümörün ilerlemediği durumda 18 aya dek hasta antibiyotik tedavi ile takip altına alınabilir. Antibiyotik, radyasyon ve kemoterapi rituksimab tedavilerin faydasız olduğu durumlarda mideye lokalize olmuş tümör için cerrahi düşünülebilir.

Evre 3-4 mide malt lenfomaları düşük dereceli lenfomalar gibi tedavi edilmelidir.

## Splenik Marjinal Zone Lenfomaları

### Teşhis

Bu tümörlerin immünofenotipleri CD5-, CD23+/-, ve güçlü CD20+’tir. Sitolojide bazı olgularda lenfosit vilöz uzantıları görülebilir.

### Evreleme ve Tedavi Öncesi Çalışmalar

Diğer lenfoma tedavi öncesi çalışmaların yanı sıra Hepatit C enfeksiyonu incelenmelidir.

### Tedavi

Hepatit C + hastalarda ilk etap, hastanın hepatit tedavisi alıp almaması gereğinin saptanmasıdır.

Eğer tedavi hepatit C için gerekiyorsa antiviral tedavi başlatılır ve tümörün cevap verip vermediği incelenir. Eğer hastanın semptomları ve sitopenisi yoksa herhangi bir başka tedavi uygulanması gerekmez. Eğer hastanın semptomları (kilo kaybı, erken tokluk veya batin ağrısı) veya sitopenileri varsa splenektomi gerekir. Eğer splenektomi uygun değilse ileri evre Foliküler Lenfoma tedavileri uygulanır.

Özet olarak HDL’larda en önemli ilk basamak doğru tanının yapılmasıdır. Bu dönemde histolojinin tecrübeli patologlar tarafından incelenmesinin yanı sıra moleküler immunohistochemical ve akım sitometresi çalışmaları gerekmektedir. B Hücreli Lenfomalarda rituksimab tek başına veya kemoterapi kombinasyonlarında önemli bir tedavi parçası olmuştur.

Önümüzdeki yıllarda lenfoma biyolojisinin daha iyi tanımlanması ile diğer biyolojik ilaçlar hem kombinasyon kemoterapilerine eklenecek hemde yüksek riskli lenfomalarda koruma (maintenance) olarak tedavide düşünülecektir.

## Kaynaklar

1. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin’s lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin’s Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol 1998;16:2780-2795.
2. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. JCO 2004;22(15):3046-3052.
3. Meda BA, Buss DH, Woodruff RD et al. Diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. The usefulness and limitations of combined fine-needle aspiration cytomorphology and flow cytometry. Am J Clin Pathol 2000;113(5):688-99.
4. Juneja SK, Wolf MM, Cooper IA. Value of bilateral bone marrow biopsy specimens in non-Hodgkin’s lymphoma. J Clin Pathol 1990;43:630-632.
5. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin’s lymphoma. N Engl J Med 1995;333:1540-1545.
6. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplanteligible patients with non-Hodgkin’s lymphoma. J Clin Oncol 1999;17:3776-3785.
7. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2004;103(10):3684-8.

8. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14[suppl 1]:i5-10.
9. Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:1937-1947.
10. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987-994.
11. Wu HJ, Zhang QY et al. Comparison of rituximab plus CHOP regimen and CHOP regimen alone for treatment of newly diagnosed patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ai Zheng* 2005;24(12):1498-502.
12. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-242.
13. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5027-33.
14. Coiffier B. Treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Rep* 2005;4(1):7-14.
15. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al. Phase III Trial of Rituximab-CHOP (R-CHOP) vs. CHOP with a Second Randomization to Maintenance Rituximab (MR) or Observation in Patients 60 Years of Age and Older with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood* 2003;102:6a.
16. Pfreundschuh M, Truemper L, Kloess M et al. 2-weekly or 3-weekly CHOP Chemotherapy with or without Etoposide for the Treatment of Elderly Patients with Aggressive Lymphomas: Results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104(3):634-41. Epub 2004 March 11.
17. Solal-Celigny P, Pascal R, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-1265.
18. Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2003;21:1746-1751.
19. Ghielmini M, Hsu Schmitz SF, Cogliatti SB et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103(12):4416-23. Epub 2004 Feb 19.
20. Marcus R, Imrie K, Belch A et al. An International Multi-Centre, Randomized, Open-Label, Phase III Trial Comparing Rituximab Added to CVP Chemotherapy to CVP Chemotherapy Alone in Untreated Stage III/IV Follicular Non-Hodgkins Lymphoma. (Meeting Abstract). *Blood* 2003;102:28a.
21. McLaughlin P, Hagemeister FB, Rodriguez MA et al. Safety of fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone combined with rituximab in the treatment of stage IV indolent lymphoma. *Semin Oncol* 2000;27:37-41.
22. Czuczman MS, Fallon A, Mohr A et al. Rituximab in combination with CHOP or fludarabine in low-grade lymphoma. *Semin Oncol* 2002;29:36-40.
23. Hiddemann W, Dreyling MH, Forstpointner R et al. Combined immuno-chemotherapy (R-CHOP) significantly improves time to treatment failure in first line therapy of follicular lymphoma results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2003;102:104a.
24. Kaminski MS, Tuck M, Estes J et al. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352(5):441-9.
25. Press OW, Unger JM, Braziel RM et al. A phase 2 trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I 131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Protocol S9911. *Blood* 2003;102(5):1606-12.
26. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW et al. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2001;19:3918-3928.
27. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-3269.
28. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.
29. Bierman PJ, Vose JM, Anderson JR et al. High-dose therapy with autologous hematopoietic rescue for follicular low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997;15:445-450.
30. Damle RN, Wasil T, Fais F et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1840-1847.
31. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1848-1854.
32. Crespo M, Bosch F, Villamor N et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:1764-1775.
33. Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood* 2003;101:4944-4951.

34. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1750-1757.
35. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003;101:6-14
36. Byrd JC, Rai K, Peterson BL et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* 2005;105(1):49-53.
37. Keating MJ, Flinn I, Jain V et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554-3561.
38. Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K et al. Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. *Blood* 2000;95:2253-2261.
39. Samaha H, Dumontet C, Ketterer N et al. Mantle cell lymphoma: a retrospective study of 121 cases. *Leukemia* 1998;12:1281-1287.
40. Romaguera JE, Khouri IF, Kantarjian HM et al. Untreated aggressive mantle cell lymphoma: results with intensive chemotherapy without stem cell transplant in elderly patients. *Leuk Lymphoma* 2000;39:77-85.
41. Howard OM, Gribben JG, Neuberger DS et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol* 2002;20:1288-1294.
42. Khouri IF, Saliba RM, Okoroji GJ et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation in patients with diffuse mantle cell lymphoma in first disease remission: the prognostic value of beta2-microglobulin and the tumor score. *Cancer* 2003;98:2630-2635.
43. Dreyling M, Lenz G, Hoster E et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005;105(7):2677-84.
44. Lenz G, Dreyling M, Hoster E et al. Immunotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;23(9):1984-92.
45. Isaacson PG, Spencer J. Gastric lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Important Adv Oncol* 1996;111-121.
46. Arcaini L, Paulli M, Boveri E et al. Marginal zone-related neoplasms of splenic and nodal origin. *Haematologica* 2003;88:80-93.
47. Arima N, Tsudo M. Extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma showing the regression by *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Br J Haematol* 2003;120:790-792.
48. Liu H, Ruskon-Fourmesttraux A, Lavergne-Slove A et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001;357:39-40.
49. Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A et al. *Helicobacter pylori* associated gastric B cell MALT lymphoma: predictive factors for regression. *Gut* 2001;48:290-292.
50. Ahmad A, Govil Y, Frank BB. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2003;98:975-986.
51. Bertoni F, Zucca E. State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(26):6415-20.
52. Steinbach G, Ford R, Globler G et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999;131(2):88-95.
53. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998;16:1916-1921.
54. Franco V, Florena AM, Iannitto E. Splenic marginal zone lymphoma. *Blood* 2003;101:2464-2472.
55. Weng WK, Levy S. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1113-1120.