

Splenik Marjinal Zon Lenfoma Tanılı Hastalarda Splenektomi ve İlaç Tedavisinin Sonuçları

The Outcomes of Splenectomy and Drug Therapy in Patients with Splenic Marginal Zone Lymphoma

Güldane CENGİZ SEVAL¹(ID), Pervin TOPÇUOĞLU¹(ID), Işın KUZU²(ID), Önder ARSLAN¹(ID), Günhan GÜRMAN¹(ID), Muhit ÖZCAN¹(ID)

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

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

ÖZ

Amaç: Splenik marjinal zon lenfoma (SMZL), nadir görülen B hücreli malignitelerden biri olup splenektomi dışında standart bir tedavisi bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, tek merkezde takip edilen SMZL hastalarının klinik özelliklerini ve prognozu değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmaya, 2008-2018 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında SMZL tanısı alan hastalardan üç aylık takip verileri tam olan 56 hasta dahil edildi. Hastaların 36 (%69)'sı kadın, 16 (%31)'sı erkek olup medyan yaş 58.8 yıl (aralık: 36-88 yıl) olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastalar medyan 36.5 ay (aralık 3-116 ay) takip edildi.

Bulgular: Hastaların %95.2'sinde tanı sırasında splenomegali tespit edilmiştir. Hastaların 46 (%82.1)'sında kemik iliği infiltrasyonu, 11 (%19.6)'inde ise lenfadenopati varlığı görülmüştür. Hastaların ilk sıra almış olduğu tedaviler değerlendirildiğinde; 25 (%44.6) hastaya sitotoksik kemoterapi, 20 (%35.7) hastaya splenektomi, 3 (%5.4) hastaya rituksimab monoterapisi yapılırken, bir hasta tedavisiz takip edilmiştir. Toplam 7 (%12.5) hastaya ise kemoterapi kürlerinin herhangi bir zamanında splenektomi yapılmıştır. Sitotoksik kemoterapi verilen 25 hastanın; 11 (%44)'inde tam yanıt (TY), 8 (%32)'inde kısmi yanıt (KY), 6 (%24)'sında stabil hastalık (SH) elde edilmiştir; tüm tedavi oranı (ORR) %76'dır. Çalışmaya dahil edilen hastaların üç yıllık tüm sağkalım (OS) ve progressyonsuz sağkalım (PFS) oranları sırasıyla; %92.3 ± 7.4 ve %87.2 ± 8.6'dır. Hastalara splenektomi yapılmasının OS ve PFS üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür (p= 0.48, p= 0.21).

Sonuç: Splenektomi, splenomegaliye bağlı semptomları olan hastalarda ilaç tedavisi ile birlikte değerlendirildiğinde yüksek yanıt oranları ile iyi bir seçenek gibi görünmektedir. Ancak SMZL yeni tanılı hastalarda ilk basamakta kullanılacak en etkili tedaviyi belirlemek için geniş hasta sayısı içeren, randomize kontrollü çalışmaların planlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Splenik marjinal zon lenfoma; Splenektomi; Kemoterapi

ABSTRACT

Objective: Splenic marginal zone lymphoma (SMZL) is a rare B-cell malignancy, with no standard treatment other than splenectomy. The aim of this retrospective single-center study was to evaluate the clinical characteristics and prognosis of SMZL.

Patients and Methods: Between 2008 and 2018, we analyzed a total of 56 patients being considered as appropriate diagnostic criteria for SMZL in our hematology clinic. There were 36 (69%) female and 16 (31%) male patients. Median age was 58.8 years (range, 37-88 years). The median time of follow-up was 36.5 months (range, 3-116 months).

Results: We retrospectively assessed 56 patients from single center, who received splenectomy, either alone or with chemotherapy. The presence of splenomegaly (95.2%) was recorded as the most frequent symptom at diagnosis. Of the patients, 46 (82.1%) had bone marrow involvement and 11 (19.6%) had lymph nodes involvement. Obviously, 20 patients underwent splenectomy.

Makale atfı: Cengiz Seval G, Topçuoğlu P, Kuzu I, Arslan Ö, Gürman G, Özcan M. Splenik marjinal zon lenfoma tanılı hastalarda splenektomi ve ilaç tedavisinin sonuçları. LLM Dergi 2020;4(1):10-3.

Yazışma Adresi

Uzm. Dr. Güldane CENGİZ SEVAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Bilim Dalı,
Ankara-Türkiye

Geliş: 24.02.2020 - Kabul: 27.02.2020

E-posta: guldanecegiz@gmail.com

In 7 (12.5%) patients chemotherapy was received apart from splenectomy. The number of patients reaching clinical complete remission after splenectomy w/wo therapy was 13 (23.2%) and partial remission 11 (55%). The probability of three year-overall survival was 92.3 ± 7.4 .

Conclusion: In conclusion, although the options of new treatment modality in SMZL have been debated today, splenectomy seems to be safe and effective in controlling long-term disease.

Key Words: Splenic marginal zone lymphoma; Splenectomy; Chemotherapy

GİRİŞ

Marjinal zon lenfoma (MZL), nispeten nadir görülen bir non-Hodgkin B hücreli lenfoma alt tipi olup postgerminal merkez B hücrelerinden köken almaktadır. Üç alt tipe ayrılmaktadır; splenik, ektranodal ve nodal MZL. Splenik marjinal zon lenfoma (SMZL), tüm non-Hodgkin lenfomaların $< 1\%$ 'ini oluşturmaktadır (1). SMZLsi olan hastalar sıklıkla splenomegali, otoimmün sitopeniler ve periferik lenfadenopati yokluğunda periferde villöz lenfositlerin varlığıyla prezente olurlar. Malign hücreler immünohistokimyasal boyamada CD20 pozitif ve CD5 ve CD10 negatif olarak görünmektedir.

Marjinal zon lenfoma sıklıkla kronik inflamatuvar zeminde gelişmektedir. SMZL ile ilgili yayınlar; hepatit C virüsü (HCV) ve Kaposi sarkomu/Human herpes virüs-8 (HHV-8) enfeksiyonu ile arasında bir ilişki olabileceğini ortaya koymaktadır (2,3). Ayrıca HCV'nin interferon ile tedavisi sonrası SMZL'de spontan regresyon olduğunu bildiren yayın da mevcuttur (4). Birçok olguda ise spesifik etyolojik faktör tanımlanamamaktadır.

Splenik MZL tedavisi klinik prezentasyona bağlı olarak; immünoterapi kombinasyonlarını, sitotoksik kemoterapiyi ve/veya cerrahi içerir. Rituksimab, ilk basamak tedavide yüksek yanıt oranları ve mükemmel tolerabilite ile popülerite kazanmıştır (5,6). Semptomatik splenomegali ve lokalize hastalığı olanlarda splenektomi; rituksimab öncesi dönemde ilk basamak tedavi olarak tercih edilmektedir (7). Bekle ve izle de dahil tedavi kararları semptomlar, ekstrasplenik hastalığın yaygınlığı ve lokalizasyonu, hastanın komorbiditelerine, diagnostik amaçlı dalak dokusuna ihtiyaç olmasına (klinik olarak dalakta transformasyondan şüphelenildiği zaman da) ve eş zamanlı HCV varlığına bağlı olarak verilmektedir (8). Faz 3 verilerin olmamasına bağlı olarak ilk basamak tedavide bir standart bulunmamaktadır; çoğu hasta sıklıkla bekle ve izle, tek ilaç rituksimab veya splenektomi seçeneklerinden biri ile tedavi edilmektedir. Ancak rituksimabın en uygun verilme yöntemi bilinmemektedir ve splenektomi, rituksimab ve kemoterapiyi karşılaştıran çalışmalar bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, SMZL tanılı 56 hastanın tedavilerinin ve sonuçlarının bildirilmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu kesitsel çalışmaya; 2008-2018 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında SMZL

tanısı alan hastalardan üç aylık takip verileri tam olan 56 hasta dahil edildi. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 03/01/2020 tarih ve 16-307-19 karar numarası ile etik kurul onayı alındı.

Hastaların tanıları 2008 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre deneyimli bir hematopatolog tarafından; karakteristik morfolojik görünümüne, immünohistokimyasal boyamada CD20'nin pozitif, CD5 ve CD10'unun ise negatif olarak görülmesine dayanılarak konuldu (9). Ayrıca hastaların tutulan periferik lenf nodlarına göre de SMZL tanıları konfirme edildi. Orta boyda (< 2 cm) lenfadenopatisi olan ancak hastalığın baskın olarak dalak tutulumu ile seyrettiği hastalar SMZL olarak sınıflandırıldı.

Hasta, hastalık, tedavi ve sonuçları hastanemiz veri tabanından elde edilerek retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri; SMZL tutulum bölgeleri, tanı yaşları, tanıda tutulan lenf nodlarının sayısı, evre, tanıdaki hemoglobin (Hb), trombosit (Plt) ve serum laktat dehidrogenaz (LDH), kemik iliği tutulumu, serumda monoklonal protein varlığı, tedavi ve tedavi yanıtları belirlendi. Evreleme Ann Arbor evreleme sistemine göre yapıldı.

Tüm sağkalım (OS), tanıdan ölüm tarihine kadar geçen süreye göre hesaplandı; sağkalan hastalar ise son kontrol tarihlerinde sansürlendi. Progresyonsuz sağkalım (PFS) ise tanı tarihinden hastalık progresyonu veya ölüm tarihine kadar hesaplandı; nüksüz yaşayan hastalar son kontrol tarihlerinde sansürlendi. Sağkalım dağılımı, Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak ve OS, PFS ile gruplar arasındaki farklar long-rank ile hesaplandı.

Çalışmamızın sonuçları "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson ki-kare testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılımı uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. 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.

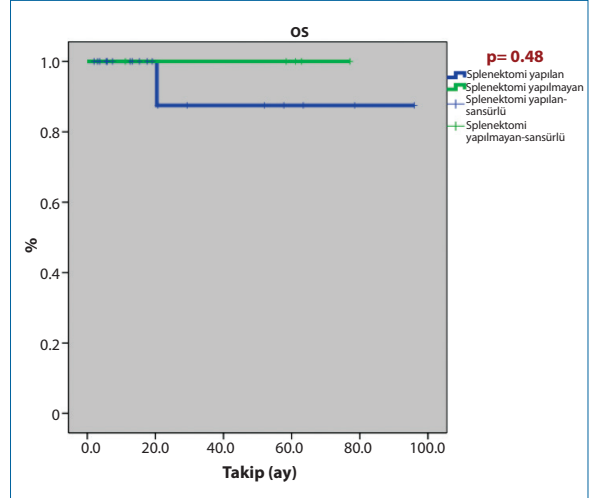
BULGULAR

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Elli altı SMZL tanılı hasta tanımlanmıştır. Tanı anındaki median yaş 62 yıl (aralık: 37-84 yıl) ve hastaların %54.8'inin yaşı ≥ 60 yıl idi. Tanı sırasında 10 hasta erken evrede (dalak büyüklüğü ve çevre kanında klonal B hücre infiltrasyonu, fakat kemik iliği biyopsisinde morfolojik infiltrasyonun saptanmadığı), 46 (%82.1) hasta ise ileri evrede (kemik iliği biyopsisinde histolojik infiltrasyon görülen) tespit edilmiştir. Tanı sırasında hastaların %95.2'sinde splenomegali tespit edilmiştir. Serum LDH düzeyi 23 (%41.1) hastada $> NÜS$ olarak görülmüş, ayrıca Hb değeri 33 hastada < 12 g/dL, B semptomları 15 (%26.8) hastada pozitif, 46 (%82.1) hastada ise kemik iliği infiltrasyonu saptanmıştır. Bütün kohortta 11 (%19.6) hastada > 4 lenf nodu tutulumu saptanırken, bu hastalarda masif splenomegali (dalak boyutu > 20 cm) ile karakterize dalak tutulumu daha baskın olarak görülmüştür. Hastaların takibi süresince 13 (%23.2) hastada hipogamaglobulinemi geliştiği gözlenmiştir.

Hastaların ilk sıra almış olduğu tedaviler değerlendirildiğinde; 25 (%44.6) hastaya sitotoksik kemoterapi, 20 (%35.7) hastaya splenektomi, 3 (%5.4) hastaya rituksimab monoterapisi yapılırken, bir hasta tedavisiz takip edilmiştir. Toplam 7 (%12.5) hastaya ise kemoterapi kürlerinin herhangi bir zamanında splenektomi yapılmıştır. Hastaların ilaç tedavisi dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Sitotoksik kemoterapi verilen 25 hastanın; 11 (%44)'inde tam yanıt (TY), 8 (%32)'inde kısmi yanıt (KY), 6 (%24)'sında stabil hastalık

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n= 56)

Cinsiyet (erkek/kadın) (n)	18/38
Ortalama yaş [yıl (aralık)]	58.8 (37-88)
Hemoglobin konsantrasyonu (g/dL)	10.6 \pm 1.9
Trombosit sayısı ($\times 10^9/L$)	147.1 \pm 67.9
Lökosit sayısı ($\times 10^9/L$)	7.6 \pm 4.4
Lenfosit sayısı ($\times 10^9/L$)	3.6 \pm 4.0
Laktat dehidrogenaz (UI/L)	412.2 \pm 170.2
Albumin (g/dL)	3.4 \pm 0.7
Hipogammaglobulinemi (n)	13 (%23.2)
Tedavi seçenekleri	
Splenektomi (n)	20 (%35.7)
Splenektomi + Kemoterapi (n)	7 (%12.5)
CHOP	1 (%1.8)
R-CHOP	2 (%3.8)
Ritüksimab	1 (%1.8)
Fludarabin	2 (%3.8)
R-Fludarabin	1 (%1.8)
İlaç tedavisi (n)	28 (%50)
Ritüksimab	3 (%5.4)
R-CHOP	17 (%30.4)
R-CVP	18 (%32.1)



Şekil 1. Splenektominin tüm sağkalım (OS) üzerine etkisini gösteren Kaplan-Meier eğrileri.

(SH) elde edilmiştir; tüm tedavi oranı (ORR) %76'dır. Ritüksimab monoterapisi verilen üç hastanın 1 (%33.3)'inde TY, 2 (%66.7)'sinde KY gelişmiştir. Splenektomi yapılan 20 hastanın 9 (%45)'unun daha sonra tedavi ihtiyacı olmazken, 11 (%55) hastanın rituksimab içeren sitotoksik kemoterapi alması gerekmiştir. Splenektomi ve ilaç tedavisi kullanılan hastalarda ORR %100 (5 TY; 2 KY) olarak görülmüştür.

Hastaların çoğunluğuna (n= 55, %98.2) tanı anında tedavi başlanmıştır ve tanıdan tedaviye kadar geçen median süre 28 gündür. Tüm hastaların içinde 27 (%48.2)'sinin median iki sıra (aralık: 2-3) tedavi ihtiyacı olmuştur. Takip edilen hastaların içinde olog hematopoietik kök hücre nakli yapılan hasta bulunmaktadır.

Medyan 36.5 ay (aralık 3-116 ay) takip edilen hastaların Kaplan-Meier ile hesaplanan median OS'a henüz ulaşamadığı, median PFS'nin ise 78.5 ay (%95 GA 55.4-101.6) olduğu görülmüştür. Üç yıllık OS ve PFS oranları sırasıyla; %92.3 \pm 7.4 ve %87.2 \pm 8.6'dır. Hastalara splenektomi yapılmasının OS ve PFS üzerine etkisi olmadığı görülmüştür (p= 0.48, p= 0.21) (Şekil 1).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Splenik MZL'nin çok iyi prognoz gösterdiği daha önce yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (10,11). Bizim olgu serimizde de benzer olarak ortanca 7.5 yıl OS ile bu hastaların prognozunun çok iyi olduğu bir kez daha gösterilmiş oldu. Hastaların çoğunun tanı sırasında ileri yaşta ve yaygın hastalık tutulumu olmasına rağmen bizim SMZL kohortumuzun seyri de oldukça iyi gitmiştir.

Önceki çalışmalarda HCV enfeksiyonu ve MZL arasında bir ilişki olabileceğine dair çıkarımlar gösterilmiştir ancak bizim çalışmamızda bu gösterilememiştir (2,4). Hermine ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise HCV tedavisi ile dokuz SMZL'li hastanın yedisinde yanıt alındığı gösterilmiştir (4). Bu hastaların %6.3'ünde ise daha önceki serilerle

benzer oranda transformasyon geliştiği bildirilmiştir. Bizim serimizde hiçbir hastada transformasyon görülmemiştir.

Starr ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, hastaların %4.7'si tedavisiz takip edilirken, İtalya'dan yeni yayınlanan 100 hastalık bir seride hastaların %30'u yaklaşık 10 yıl süreyle tedavisiz takip edilmiştir (8,12). Bizim hasta grubumuzda daha çok yaygın hastalık tutulumlu olgular olduğu için sadece 88 yaşında ve komorbiditeleri olan erken evre hastamızı tedavisiz takip edebildik. Bu hastanın da beş yıllık takibinde tedavi ihtiyacı olmadı ancak geçirmiş olduğu miyokard enfarktüsü nedeniyle kaybedildi. Başka üçüncü basamak akademik merkezlerden yapılan yayınlarda da tedavi edilme oranları yüksek olarak görülmektedir. Bunun sebebi asemptomatik hastalık ile birinci basamakta takip edilen ve kan tetkikleri ve görüntüleme yöntemlerinde tesadüfen SMZL tanısı alan hastaların bizim merkezlerimize hiçbir zaman başvurmamaları gösterilebilir.

Splenik MZL tanısında, tedavi ihtiyacı olan ve rando-mize bir klinik çalışmaya dahil edilemeyecek hastalar için tedavi seçmek takip eden hekimin tercihine kalmaktadır. Avrupa'da splenektomi ilk seçenek olarak kullanılırken, Amerika Birleşik Devletleri'nde daha çok rituksimab monoterapisi tercih edilmektedir (8). Farklı merkezlerin tedavi seçeneklerini karşılaştırmak hastalık riskinin heterojenitesi nedeniyle zor olmaktadır. Starr ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada rituksimab monoterapisinin iyi tolere edilebildiği ve %76 ORR elde edildiği bildirilmiştir ancak aynı çalışmada rituksimab ile beraber sitotoksik kemoterapi kullanıldığında ORR'nin %90'a yükseldiği de vurgulanmaktadır (8). Bizim çalışmamızda rituksimab monoterapisi kullanan sadece üç olgu bulunmaktadır. Bu hastaların ikisinde KY, birinde de TY elde edilmiştir. Sitotoksik tedavi kullanılan 25 hastanın ORR'si %76 olarak görülmüştür. Splenektomi bizim olgu serimizde kalıcı bir tedavi olmayıp ilerleyen takiplerinde bu hastaların %55'inin tedavi ihtiyacı gelişmiştir. Splenektomi sonrası cerrahi ve enfeksiyöz komplikasyonlar bizim hastalarımızda gelişmemiştir. Splenektomi ve ilaç tedavisi yapılan hastalarımızda yanıt oranı %100 olarak bulunmuştur.

Özet olarak, SMZL hastalarının sonuçları medyan 13 yıllık OS süresi ile çok iyi görünmektedir. Bizim serimizde de henüz medyan OS süresine ulaşamamıştır. Splenektomi, splenomegaliye bağlı semptomları olan hastalarda ilaç tedavisi ile birlikte değerlendirildiğinde yüksek yanıt oranları ile iyi bir seçenek gibi görünmektedir. Ancak SMZL yeni tanılı hastalarda ilk basamakta kullanılacak en etkili tedaviyi belirlemek için geniş hasta sayısı içeren, randomize kontrollü çalışmaların planlanması gerekmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan 03/01/2020 tarih ve İ6-307-19 karar numarası ile onay alındı.

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: GCS, PT; Verilerin Toplanması: GCS, IK; Makalenin Yazımı: GCS, PT, MÖ; Onaylama: GCS, PT, ÖA, IK, GG, MÖ.

KAYNAKLAR

- Liu L, Wang H, Chen Y, Rustveld L, Liu G, Du XL. Splenic marginal zone lymphoma: a population-based study on the 2001-2008 incidence and survival in the United States. *Leuk Lymphoma* 2013;54(7):1380-6.
- Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, Douer D, Gutekunst K, Mizokami M, et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997;127(6):423-8.
- Benavente Y, Mbisa G, Labo N, Casabonne D, Becker N, Maynadie M, et al. Antibodies againstlytic and latent Kaposi's sarcoma-associated herpes virusantigens and lymphoma in the European EpiLymphcase-control study. *Br J Cancer* 2011;105(11):1768-71.
- Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, et al. Regression ofsplenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(2):89-94.
- Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, O'Brien S, Wierda WG, Kantarjian H, 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(1):125-35.
- Else M, Marin-Niebla A, de la Cruz F, Batty P, Ríos E, Dearden CE, et al. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol* 2012;159(3):322-8.
- Lenglet J, Traulle C, Mounier N, Benet C, Munoz-Bongrand N, Amarin S, et al. Long-term follow-up analysis of 100 patients with splenic marginal zone lymphoma treated with splenectomy as first-line treatment. *Leuk Lymphoma* 2014;55(8):1854-60.
- Starr AG, Caimi PF, Fu P, Massoud MR, Meyerson H, Hsi ED, et al. Splenic marginal zone lymphoma: excellent outcomes in 64 patients treated in the rituximab era. *Hematology* 2017;22(7):405-11.
- Swedlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2008.
- Thieblemont C, Felman P, Berger F, Dumontet C, Arnaud P, Hequet O, et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. *Clin Lymphoma* 2002;3(1):41-7.
- Xing KH, Kahlon A, Skinnider BF, Connors JM, Gascoyne RD, Sehn LH, et al. Outcomes in splenic marginal zone lymphoma: analysis of 107 patients treated in British Columbia. *Br J Haematol* 2015;169(4):520-7.
- Perrone S, D'Elia GM, Annechini G, Ferretti A, Tosti ME, Foà R, et al. Splenic marginal zone lymphoma: prognostic factors, role of watch and wait policy, and other therapeutic approaches in the rituximab era. *Leukemia Res* 2016;44:53-60.