

Linfomas no hodgkinianos B del timo

A. Ríos, P.J. Galindo, J. Torres, A. Sánchez^a, M.J. Roca, L.A. Polo^b, J. Sola^b, J.L. Alonso^c y P. Parrilla

Departamento de Cirugía. Servicio de Cirugía Torácica. ^aUnidad de Cuidados Intensivos. ^bServicio de Anatomía Patológica.
^cServicio de Oncología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia. España.

Resumen

Introducción. Los linfomas tímicos no hodgkinianos son infrecuentes y se originan en células T. Sin embargo, en las últimas décadas se ha identificado uno con origen en las células B, el linfoma primario mediastínico B (LPMB). Presentamos nuestra experiencia y analizamos el manejo diagnóstico-terapéutico de estos linfomas.

Pacientes y método. Se han revisado todos los LPMB, siendo las variables a estudio el sexo, la edad, el tiempo de evolución, la sintomatología, las exploraciones diagnósticas, la estadificación, el tratamiento y la evolución.

Resultados. Se detectaron 3 casos, con una edad inferior a los 30 años, que consultaron principalmente por dolor torácico y disnea. Todos presentaban derrame pleural y dos pericárdico, uno de ellos severo. En un caso se presentó un síndrome de vena cava superior. En 2 casos se realizó una mediastinotomía diagnóstica y en uno una timectomía por sospecha de timoma. Los pacientes fueron tratados con radioterapia, 50 Gy, y quimioterapia (MACOP-B en dos y CHOP en uno). Dos pacientes han presentado recidiva antes del año de evolución.

Conclusiones. El LPMB afecta a la población joven y es muy agresivo, con un elevado índice de recidivas tempranas a pesar de un tratamiento agresivo con radioterapia y poliquimioterapia.

Palabras clave: Linfoma no hodgkiniano. Linfoma primario mediastínico de células B. Variedad esclerosante. Quimioterapia. Cirugía. Radioterapia. Timo.

THYMIC NON-HODGKIN'S B-CELL LYMPHOMAS

Introduction. Thymic non-Hodgkin's lymphomas are rare and originate in T-cells. However, in the last few decades, a lymphoma originating in B-cells has been identified: primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBL). We present our experience and analyze the diagnostic and therapeutic approach to these lymphomas.

Patients and method. We reviewed all cases of PMBL. The variables studied were sex, age, time from onset, symptomatology, diagnostic investigations, staging, treatment and outcome.

Results. Three cases were detected. The patients were aged less than 30 years and sought medical care mainly for chest pain and dyspnea. All three patients presented pleural effusions and two presented pericardiac effusion, which was severe in one. One patient presented superior vena cava syndrome. Diagnostic mediastinotomy was performed in two patients and thymectomy was performed in one for suspected thymoma. Treatment consisted of radiotherapy (50 Gy) and chemotherapy (MACOP-B in two patients and CHOP in one). Recurrence occurred in two patients within 1 year of follow-up.

Conclusions. PMBL affects the young and is highly aggressive with a high rate of early recurrences despite radiotherapy and polychemotherapy.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma. Primary mediastinal B-cell lymphoma. Sclerosis type. Chemotherapy. Surgery. Radiotherapy. Thymus.

Introducción

La enfermedad tímica en general es infrecuente, y el tumor más frecuente es el timoma¹. Al tratarse de un órgano linfoide, la enfermedad tumoral linfomatosa asienta en él, aunque los linfomas primarios del timo son muy infrecuentes y generalmente corresponden a la enfermedad de Hodgkin¹.

El timo ha sido considerado de manera tradicional como un órgano “exclusivamente T”, siendo el linfoma no hodgkiniano de origen tímico por excelencia el linfoma

Correspondencia: Dr. A. Ríos Zambudio.
Avenida de la Libertad, 208. 30007 Casillas. Murcia. España.
Correo electrónico: arzrios@teleline.es

Aceptado para su publicación en febrero de 2002.

linfoblástico T. Sin embargo, Isaacson², en 1987, identificó células tímicas medulares B con un inmunofenotipo CD19, CD20, CD22, IgM y ausencia de CD21. Así, en las últimas 2 décadas se ha ido identificando una nueva entidad anatomo-clínica dentro de los LNH, el linfoma primario mediastínico de células B grandes (LPMB)^{1,3}, originado en estas células tímicas B. En la actualidad existe evidencia científica de que se trata de una neoplasia con datos epidemiológicos y clinicobiológicos bien diferenciados del resto de neoplasias linfoides del mismo origen (timo) o de la misma familia celular (célula grande difusa)³⁻⁴, y así, en 1994 fue incluida en la clasificación Revisada Europeo-Americana del Linfoma (REAL) como linfoma primario mediastínico (tímico) de células B grandes⁵⁻⁶.

Dada la infrecuencia de este LNH de origen tímico presentamos nuestra experiencia y analizamos el manejo diagnóstico-terapéutico de estos linfomas.

Pacientes y método

Se revisaron todos los casos de linfomas mediastínicos tratados en nuestro hospital desde 1975 hasta diciembre de 2000 y se seleccionaron los de origen tímico. En estos últimos, un citopatólogo experto en linfomas realizó una revisión de las preparaciones histológicas que habían confirmado el diagnóstico del linfoma, para seleccionar los LPMB.

En los casos seleccionados se estudiaron las variables edad, sexo, tiempo de evolución, sintomatología, exploraciones complementarias (radiografía simple de tórax, TAC torácica, ecocardiografía), diagnóstico preoperatorio, técnica quirúrgica, estadificación, tratamiento administrado (radioterapia y/o quimioterapia), respuesta al tratamiento y evolución (curación, recidiva y/o fallecimiento).

Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo. No se efectuó una estadística comparativa debido al escaso volumen de pacientes.

Resultados

Durante el período de estudio se trataron en nuestro hospital 10 pacientes con confirmación histológica de linfoma tímico, tres de los cuales correspondían a LNH B (LPMB variedad esclerosante). En la tabla 1 se exponen los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos más relevantes de estos pacientes, y a continuación se realiza un breve resumen de cada uno de ellos.

Caso 1

Varón de 14 años de edad con un cuadro de dolor de características pleuríticas en el hemitórax derecho y fiebre de 39-40 °C de 48 h de evolución, que en la exploración presentaba disminución del murmullo vesicular en el hemitórax derecho basal. En la analítica destacaba un hematocrito del 31%, una hemoglobina de 11 g/dl y una lactato deshidrogenasa (LDH) de 710 mU/ml (intervalo de normalidad 130-500 mU/ml), siendo el resto normal. La radiografía simple de tórax reveló una tumoración redondeada y bien delimitada en el mediastino anterosuperior, que en la TAC correspondía a una tumoración redondeada de 13 × 16 cm, homogénea y mal delimitada de los grandes vasos y corazón, con derrame pleural derecho asociado y sin adenopatías mediastínicas. La RMN confirmó dichos datos y reveló que la tumoración englobaba al timo. Con la sospecha de timoma, el paciente fue intervenido quirúrgicamente mediante esternotomía media, hallando una gran tumoración tímica que afectaba al lóbulo medio pulmonar y al pericardio. Se llevó a cabo

TABLA 1. Casuística de los linfomas no hodgkinianos B del timo (linfoma primario mediastínico de células B)

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo	Varón	Mujer	Mujer
Edad	14 años	14 años	27 años
Tiempo evolución (días)	2	15	90
Inicio	Dolor torácico	Disnea	Dolor torácico
Otra sintomatología	Fiebre de alto grado	Ortopnea, tos irritativa, sudación nocturna, febrícula, síndrome constitucional	Tos irritativa, disnea, síndrome de vena cava superior
Radiografía simple tórax	Tumoración mediastínica anterosuperior, derrame pleural derecho	Tumoración mediastínica anterior y media, derrame pleural derecho, cardiomegalia	Tumoración mediastínica anterosuperior
TAC torácica	Tumoración tímica homogénea, derrame pleural derecho	Tumoración mediastínica, derrame pleural derecho, derrame pericárdico	Tumoración mediastínica, derrame pleural derecho, derrame pericárdico
Ecocardiografía	—	Derrame pericárdico, compresión derecha y dilatación VCS	Derrame pericárdico, sin compromiso cavitario
Sospecha diagnóstica	Timoma	Linfoma	Linfoma
Confirmación diagnóstica	Esternotomía y exéresis (timectomía)	Mediastinotomía diagnóstica y biopsia	Mediastinotomía diagnóstica y biopsia
Complicaciones	No	No	No
Estadificación	II	II	II
Radioterapia	50 Gy	50 Gy	50 Gy
Quimioterapia	MACOP-B	MACOP-B	CHOP
Evolución (años)	Recidiva abdominal y torácica (9 meses), m-BACOP y Rituximab, 16 meses y enfermedad residual pendiente de quimioterapia intensiva y trasplante de células progenitoras	Recidiva torácica (9 meses), m-BACOP y Rituximab, 14 meses y enfermedad residual pendiente de quimioterapia intensiva y trasplante de células progenitoras	Asintomática y sin recidiva (8 meses)

Fig. 1. Proliferación en las trabéculas de células de morfología epitelioide con citoplasma claro y estroma escleroso-hialino (HE, ×400).

una pericardietomía, con resección en cuña del lóbulo medio del pulmón derecho y exéresis de la tumoración. El postoperatorio transcurrió sin complicaciones. El estudio histológico informó de proliferación en las trabéculas de células de morfología epitelioide con citoplasma claro y estroma esclerosa-hialina (fig. 1), con intensa positividad para el marcador PAN B (CD20) (fig. 2) y negatividad para el PAN T (CD3) en la inmunohistoquímica. El diagnóstico fue de LPMB variedad esclerosante. Fue tratado con radioterapia (50 Gy) y quimioterapia (6 ciclos MACOP-B), presentando a los 9 meses recidiva abdominal (hígado y riñón derecho) y torácica (base pulmonar derecha) objetivada por TAC y confirmada mediante gammagrafía con galio. El paciente recibió 4 ciclos de quimioterapia m-BACOP y Rituximab, con buena respuesta. Tras 16 meses de evolución se observaba una pequeña lesión residual renal derecha, por lo que se decidió realizar quimioterapia intensiva y trasplante autólogo de células progenitoras.

Caso 2

Mujer de 14 años con cuadro de disnea de 15 días de evolución, al principio de esfuerzo y posteriormente de reposo, acompañada de tos irritativa, sudación nocturna, febrícula y síndrome constitucional, tratada como neumonía. En la exploración destacaba la presencia de sudación fría, pulso paradójico, ingurgitación yugular y disminución del murmullo vesicular en el hemitórax derecho. En la analítica presentaba una trombocitosis de 655.000 plaquetas/ μ l y una hipoxia relativa ($pO_2 = 66$ mmHg) con acidosis metabólica compensada ($pH = 7,43$; $HCO_3 = 22$ Umol, $pCO_2 = 34$ mmHg). El ECG reveló un ritmo sinusal a 100 lat/min con alternancia eléctrica sugestivo de derrame pericárdico. En la radiografía de tórax se observaba una tumoración en el mediastino anterior y medio con derrame pleural derecho y cardiomegalia (fig. 3). La TAC torácica confirmó dicha tumoración, de 13 × 21 cm, que provocaba una atelectasia del lóbulo superior derecho por compresión, y se asociaba a derrame pericárdico y pleural. La ecocardiografía informó de derrame pericárdico con compresión de la aurícula derecha y colapso diastólico

Fig. 2. Positividad intensa de las células neoplásicas para el marcador CD-20 SAB (peroxidasa/DAB, ×400).

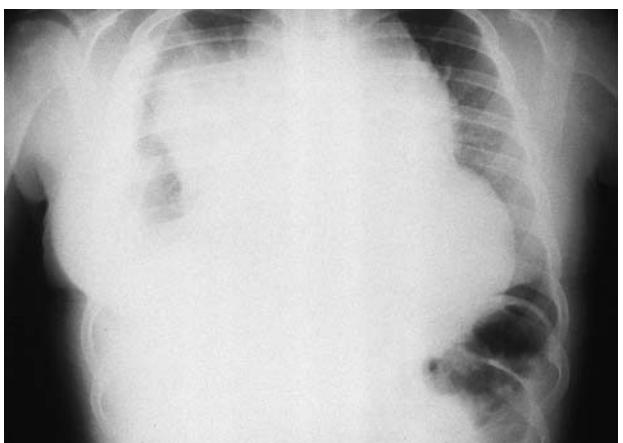


Fig. 3. Radiología simple de tórax en la que se observa una tumoración en el mediastino anterior y medio con derrame pleural derecho y cardiomegalia.

de ventrículo derecho, realizándose pericardiocentesis evacuadora (1.700 ml de líquido hemorrágico), con lo que mejoró la disnea. La PAAF mediastínica informó de un posible linfoma no hodgkiniano linfoblástico, por lo que se realizó una biopsia por mediastinotomía anterior. La histología reveló un LPMB de variedad esclerosante, como en el caso anterior. Se instauró tratamiento quimioterápico (5 ciclos MACOP-B) y radioterapia (50 Gy), con remisión completa del linfoma. A los 9 meses presentó recidiva tímica detectada por TAC y confirmada mediante una tomografía con emisión de positrones. Fue tratada con quimioterapia (m-BACOP y Rituximab) y, tras 14 meses de evolución, persistía una enfermedad residual tímica por lo que se decidió administrar quimioterapia intensiva con trasplante singénico de células progenitoras.

Caso 3

Mujer de 27 años edad con cuadro de tos y dolor torácico izquierdo de características pleuríticas de 3 meses de evolución inicialmente tratado como neumonía, que

en los últimos 7 días comenzó con disnea progresiva, pérdida de fuerza de ambos brazos y síndrome constitucional. En la exploración se apreciaba una discreta palidez cutaneomucosa, siendo el resto normal. La analítica fue normal. La radiografía de tórax puso de manifiesto una masa mediastínica anterosuperior con una discreta cardiomegalia. La ecocardiografía objetivó un derrame pericárdico sin compromiso de las cavidades, y la broncoscopia, una compresión extrínseca en el tercio distal traqueal. La TAC confirmó dicha masa de 16 x 18 cm, de contornos mal definidos, múltiples adenopatías mediastínicas y derrame pericárdico y pleural izquierdo. Durante el ingreso presentó un cuadro de síndrome de vena cava superior caracterizado por congestión facial e ingurgitación yugular, con exacerbación postural. Se realizó una mediastinotomía anterior izquierda diagnóstica. La histología reveló la existencia de LPMB de variedad esclerosante como en los casos anteriores. Fue tratada con radioterapia (50 Gy) y quimioterapia (5 ciclos CHOP) con remisión total, y tras 8 meses de seguimiento la paciente se encuentra libre de enfermedad.

Discusión

El LPMB se presenta típicamente en mujeres jóvenes, con una edad media de 30 años, y su característica clínica más relevante es su crecimiento local agresivo^{1,3-5}, en general sin adenopatías locorregionales, como en los casos que presentamos. En el momento del diagnóstico es frecuente la afección de órganos intratorácicos (pulmón, pleura y pericardio), mientras que en las recurrencias generalmente afecta a órganos extratorácicos (hígado, riñones y SNC)⁶⁻⁸. Así, Bishop⁹ comunicó un 70% de afección intratorácica extranodal en el momento del diagnóstico, y un 93% de afección extratorácica extranodal en las recurrencias. En nuestra serie, los 3 casos tenían afección de órganos intratorácicos en el momento del diagnóstico y ninguno extratorácico, y en la recidiva uno de los casos presentaba afección de hígado y de riñón.

Suelen tener una historia prediagnóstica corta y clínicamente se presentan con síntomas derivados de su rápido crecimiento^{3,4}. Así, en el momento del diagnóstico suelen ser tumores de más de 10 cm de diámetro (*bulky*) y en más del 30% de los casos se encuentran asociados a un síndrome de vena cava superior, como en nuestra serie³⁻⁶. Es excepcional que exista invasión medular o del SNC, y prácticamente nunca se asocian a expresión leucémica, hecho que contrasta con el comportamiento “hematoafín” de los linfomas linfoblásticos mediastínicos T, que rápidamente invaden la médula y se transforman en leucemia.

La radiografía de tórax suele revelar una opacidad en el mediastino anterosuperior. La TAC es la técnica de imagen de elección y es característico observar una masa mediastínica lobulada anterosuperior de ≥ 10 cm de diámetro³, que con frecuencia invade estructuras contiguas, siendo habitual el derrame pleural⁵ y ocasionalmente el pericárdico, como en nuestros pacientes. La PAAF ha sido utilizada para el diagnóstico diferencial en las lesiones tímicas, sobre todo ante la sospecha de timomas¹⁰; sin embargo, en el linfoma el diagnóstico dife-

rencial no es fácil, por lo que deben realizarse estudios histológicos, ya que los errores diagnósticos se evitan con una muestra de tejido adecuada y un patólogo experto en hematopatología¹¹. Debe diferenciarse del linfoma linfoblástico T de origen tímico, el timoma maligno (sobre todo cuando no tiene SVCS), la enfermedad de Hodgkin tímica tipo esclerosis nodular, el seminoma, el linfoma anaplásico de célula grande Ki-1+ y el carcinoma anaplásico^{4,6}.

El estudio histológico del LMB revela^{1,5} un linfoma estructuralmente difuso de células grandes o medianas con citoplasma claro¹², y con cierta frecuencia presentan un núcleo multilobulado, con rasgos “sternbergoides”, que lo puede confundir con la enfermedad de Hodgkin. En más del 60% de los casos presenta una reacción colagénica esclerosante que llega a compartimentar el tumor en campos seudonodulares. Las células claras y la fibrosis son rasgos morfológicos característicos aunque no patognomónicos, pues pueden no estar presentes y ocasionalmente encontrarse en otros linfomas no hodgkinianos¹². Se puede apreciar el origen tímico al comprobar la presencia de restos de epitelio tímico o corpúsculos de Hassall en algunos campos^{4,6,13}. Su inmunofenotipo se caracteriza por la positividad para el CD20 y la negatividad para el CD3 y otros marcadores específicos de la células T^{6,11,13}. Se han descrito alteraciones en oncogenes, como la sobreexpresión del bcl-2 y del gen mal, etcétera¹⁴.

Dada su infrecuencia y la discordancia de los resultados publicados, es difícil protocolizar el tratamiento. Con los regímenes de poliquimioterapia convencional (CHOP y similares), con o sin radioterapia, los resultados son muy variables^{4,15,16}. Algunos estudios han descrito la eficacia de los protocolos quimioterápicos de “tercera generación” (MACOP-B, etc.) y de la radioterapia adyuvante^{17,18}, aunque es discutido por otros^{3,7}. Sehn¹⁹ trató a 12 pacientes con quimioterapia a altas dosis y posteriormente trasplante autólogo de *stem cells*, con un intervalo libre de enfermedad del 83%, resultados semejantes a los de Nademanee²⁰, aunque aún se dispone de pocos datos para proponerlo como tratamiento estándar. En general, el 35% son refractarios al tratamiento y, de los respondedores, el 28% presenta recidiva en menos de un año y medio. En nuestra serie todos respondieron bien a la combinación quimioterapia-radioterapia; sin embargo, dos presentaron recidiva precoz. La supervivencia media a los 3 años es del 50-60%, siendo pésima en los no respondedores y en las recidivas^{3,7-8,13,17,18,21-23}, aunque algunos autores con protocolos con quimioterapia intensiva de tercera generación más radioterapia describen supervivencias de más del 90% a los 9 años de seguimiento¹⁷. Se han descrito como factores pronósticos negativos³ la presencia de una tumoración masiva mayor de 10 cm (masa *bulky*), una masa residual mediastínica postratamiento (respuesta incompleta) y la aplicación de un tratamiento quimioterápico no intensivo^{3,7,16}. También se ha asociado con mala evolución la presencia de derrame pleural, pericárdico, múltiple extensión extranodal^{3,7,22}, incremento de las concentraciones LDH^{7,12,13} y la edad elevada. Varios de estos factores de mal pronóstico se observan en nuestra serie.

Como norma general, en casos con masa mediastínica pequeña (< 10 cm) sería suficiente con protocolos con

vencionales, tipo CHOP o similares, más radioterapia mediastínica (a una dosis media de unos 40 Gy). Por el contrario, en casos con tumoración masiva (*bulky*) deben utilizarse protocolos quimioterápicos de tercera generación (MACOP-B y similares) más radioterapia, ante la ausencia de estudios definitivos prospectivos que establezcan las indicaciones de cada tratamiento^{4,6,24}. Éste es el protocolo que hemos seguido en nuestra serie, con resultados a medio plazo malos, ya con dos recidivas.

Tras el tratamiento a veces queda una masa residual, siendo difícil diferenciar si se trata de una fibrosis o de un tumor viable, especialmente en los primeros meses post-tratamiento. La tomografía con emisión de positrones y la gammagrafía con galio 67 parecen ser actualmente las pruebas más útiles para delimitar si en dicha zona residual existe o no actividad tumoral o si se trata sólo de una fibrosis²⁵, y en caso de ser positiva se aconseja radioterapia o quimioterapia a altas dosis, como en nuestros dos primeros casos.

Las recidivas suelen presentarse en los 6-18 primeros meses postratamiento⁹ y tienen muy mal pronóstico, ya que la difusión del tumor es extensa, afecta con frecuencia al abdomen^{3,11} y suele presentar una gran actividad proliferativa. La intensificación con quimioterapia y trasplante de células germinales hematopoyéticas periféricas es la actitud más eficaz en esta fase, si bien los resultados son modestos^{11,19}. En nuestra serie, este tratamiento se está planteando en los dos pacientes con recidiva y enfermedad residual tras un segundo ciclo terapéutico.

Bibliografía

- Strollo DC, Rosado de Christenson ML. Tumors of the thymus. *J Thorac Imaging* 1999;14:152-71.
- Isaacson PG, Norton AJ, Addis BJ. The human thymus contains a novel population of B lymphocytes. *Lancet* 1987;2:1488-90.
- Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, Sträter J, Klersy C, Gianelli U, et al. Treatment outcome and prognostic factors for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma: a multicenter study of 106 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1646-53.
- Sánchez Fayos J, Roman A, Nevado MI. Linfoma mediastínico B —¿tímico?— de célula grande. Una entidad anatomo-clínica en gestación. *An Med Intern (Madrid)* 1996;13:37-9.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A Revised European American classification for lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
- Van Besien K, Kelta M, Bahaguna P. Primary mediastinal B cell lymphoma: a review of pathology and management. *J Clin Oncol* 2001;19:1855-64.
- Kirn D, Mauch P, Shaffer K, Pinkus G, Shipp MA, Kaplan WD, et al. Large cell and immunoblastic lymphoma of the mediastinum: prognostic features and treatment outcome in 57 patients. *J Clin Oncol* 1993;11:1336-43.
- Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, Boveri E, Morra E, Brusamolino E, et al. Primary mediastinal B cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. *J Clin Oncol* 1993;11:2306-13.
- Bishop PC, Wilson WH, Pearson D, Janik J, Jaffe ES, Elwood PC. CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2479-85.
- Ali SZ, Erozan YS. Thymoma: the cytopathologic features and differential diagnosis on fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1998;42:845-54.
- García Conde J, Terol MJ, Benet I. Síndrome de vena cava superior por linfoma B de células grandes de origen tímico y de la localización mediastínica. *An Med Intern (Madrid)* 1997;14:82-3.
- Abou-Elella AA, Weisenburger DD, Vose JM, Kollath JP, Lynch JC, Bast MA, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 43 patients from the Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:784-90.
- Falini B, Venturi S, Martelli M, Santucci A, Pileri S, Pescarmona E, et al. Mediastinal large B cell lymphoma: clinical and immunohistochemical findings in 18 patients treated with different third generation regimens. *Br J Haematol* 1995;89:780-9.
- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-11.
- Moller P, Moldenhauer G, Momburg F, Lammler B, Eberlein-Gonska M, Kiesel S, et al. Mediastinal lymphoma of clear cell type is a tumor corresponding to terminal steps of B cell differentiation. *Blood* 1987;69:1087-95.
- Jacobson JO, Aisenberg AC, Lamarre L, Villett CG, Harris NL. Mediastinal large cell lymphoma. An uncommon subset of adult lymphoma curable with combined modality therapy. *Cancer* 1988;62:1993-8.
- Zinzani PL, Martelli M, Bendandi M, De Renzo A, Zaccaria A, Pavone E, et al. Primary mediastinal large B cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 89 patients treated with MACOP-B chemotherapy and radiation therapy. *Haematologica* 2001;86:187-91.
- Nguyen LN, Ha CS, Hess M, Romaguera JE, Manning JT, Cabanillas F, et al. The outcome of combined modality treatments for stage I and II primary large B cell lymphoma of the mediastinum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1281-5.
- Sehn LH, Antin JH, Shulman LN, Mauch P, Elias A, Kadin ME, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the mediastinum: outcome following high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 1998;91:717-23.
- Nademanee A, Molina A, O'Donnell MR, Dagis A, Snyder DS, Parker P, et al. Results of high-dose therapy and autologous bone marrow/stem cell transplantation during remission in poor-risk intermediate- and high-grade lymphoma: international index high and high-intermediate risk group. *Blood* 1997;90:3844-52.
- Rohatiner AZS, Whelan JS, Ganjoo RK, Norton AJ, Wilson A, Lister TA. Mediastinal large cell lymphoma with sclerosis (MLCLS). *Br J Cancer* 1994;69:601-4.
- Cazals Hatem D, Lepage E, Brice P, Ferrant A, d'Agay MF, Baumelou E, et al. Primary mediastinal large B cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 non mediastinal large B cell lymphomas, a GELA ("Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte") study. *Am J Surg Pathol* 1996;20:877-88.
- Spiers AS, Husband JE, MacVicar AD. Treated thymic lymphoma: comparison of MR imaging with CT. *Radiology* 1997;203:369-76.
- Martelli MP, Martelli M, Pescarmona E, De Sanctis V, Donato V, Palombe F, et al. MACOP-B and involved field radiation therapy is an effective therapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis. *Ann Oncol* 1998;9:1027-9.
- Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M, Pescarmona E, Scaramucci L, Palombe F, et al. Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by (67) gallium scan in 50 patients. *Blood* 1999;94:3289-93.