

Diagnosztikus nehézségek adolescens lymphomás betegünkénél

MAGYARI Ferenc, RAJNAI Hajnalka, BARNA Sándor, MILTÉNYI Zsófia, VÁRÓCZY László, CSOMOR Judit, UDVARDY Miklós, ILLÉS Árpád

DIAGNOSTIC CHALLENGES IN OUR ADOLESCENT PATIENT WITH LYMPHOMA

BEVEZETÉS – A diffúz nagy B-sejtes nem-Hodgkin-lymphoma és a klasszikus Hodgkin-lymphoma (DLBCL-HL) közötti átmeneti típusú lymphoma egy ritka, sajátos klinikai, morfológiai és immunfenotípussal rendelkező, korábban a szürke-zóna-lymphomák csoportjába sorolt DLBCL altípus.

ESETISMERTETÉS – 2011 decemberében a 17 éves fiúnál bal oldali inguinalis nyirokcsomó-biopszia szövettani vizsgálata során kevert sejtes altípusú Hodgkin-lymphomát vélelmeztek. Stádiummegállapító vizsgálatok alapján IV/BXS stádiumú, kedvezőtlen prognózisú betegség igazolódott. Tekintettel a szokatlanul kiterjedt, extranodális és bulky manifesztációjú megbetegedésre, a hisztológia újra áttekintését javasoltuk. 2012 januárjában fél ciklus ABVD hatására B-tünetei megszűntek, fizikális vizsgálat alapján nodalis regressziót észleltünk. A szövettani minta revíziója DLBCL-HL átmeneti típusú lymphomát igazolt, emiatt R-CHOP-14-kezelésre váltottunk. Három ciklust követően végzett ¹⁸FDG-PET/CT alapján komplett metabolikus remisszió (KMR) alakult ki. További négy ciklus R-CHOP-14 után az újra elvégzett staging vizsgálatok ¹⁸FDG-PET/CT-n KMR-t vélelmeztek, de a hasban nagyméretű, PET-negatív residuum maradt vissza. Tekintettel erre és az igen agresszív, kiterjedt átmeneti típusú lymphomára, autológ HSCT-t terveztünk. 2012 augusztusában R-DHAP-mobilizációt követően sikeres CD34+ őssejtgyűjtés történt, majd szeptemberben R-BEAM kondicionálást követően autológ-HSCT-t végeztünk. A poszt-transzplantációs ¹⁸FDG-PET/CT alapján további morfológiai regresszió észlelhető, alapbetegsége utaló tünete nincs, 15 hónapja komplett remisszióban van.

OBJECTIVES – Unclassifiable B-cell lymphoma, which shows intermediate features typical for both diffuse, large B-cell lymphoma (DLBCL) and classical Hodgkin lymphoma (HL) is a novel category of diffuse, large B-cell lymphomas (DLBCL/HL), described in the WHO classification in 2008. This rare type of lymphomas presents peculiar clinical, morphological and immunophenotypical patterns, previously called gray-zone lymphomas.

CASE REPORT – In December 2011 a 17-year old boy was diagnosed with mixed-cellularity subtype of classical HL on the basis of left inguinal lymph node biopsy. Staging examinations revealed a IV/BXS (abdominal bulky) stage disease with unfavourable prognosis. Because of the unusually extended disease (nodal-extranodal-bulky), a histological revision was performed. After a half course of ABVD chemotherapy the patient's symptoms disappeared and the sizes of the involved lymph nodes decreased. On the basis of the histological revision, the diagnosis was changed to DLBCL/HL, so the treatment was modified to R-CHOP-14 regimen. After 3 cycles of R-CHOP-14 a complete metabolic remission (CMR) was achieved, which was confirmed by a ¹⁸FDG-PET/CT scan. Staging examinations after further 4 cycles of R-CHOP-14 therapy showed that the patient was still in CMR, but a PET-negative large mass (7×3 centimeter) still remained visible in the abdominal region. Considering this residual tumour and the aggressive subtype of lymphoma the patient was referred for an autologous haemopoietic stem cell transplantation (AHST). After 2 cycles of R-DHAP regimen, successful CD34-positive stem cell collection was performed in August 2012. In September 2012, a R-

dr. MAGYARI Ferenc (levelező szerző/correspondent), dr. MILTÉNYI Zsófia, dr. VÁRÓCZY László, dr. ILLÉS Árpád: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszék/Institute for Internal Medicine, Medical and Health Science Center, University of Debrecen; H-4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: magyarif13@gmail.com
dr. BARNA Sándor: Scanomed Orvosi, Diagnosztikai és Oktató Kft./Scanomed Ltd.; Debrecen
dr. RAJNAI Hajnalka, dr. CSOMOR Judit: Semmelweis Egyetem, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet/1st Department of Pathology and Experimental Cancer Research, Semmelweis University; Budapest
dr. UDVARDY Miklós: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Hemopoetikus Transzplantációs Központ/Institute for Internal Medicine, Haemopoietic Transplantation Centre, University of Debrecen; Debrecen

Érkezett: 2013. december 3. Elfogadva: 2014. április 1.

KÖVETKEZTETÉS – Esetünk jól példázza, hogy nem típusos klinikai kép, a betegség általában megszokottól eltérő viselkedése esetén érdemes újragondolni az esetet, revidálni a (szöveti) diagnózist, amely a klinikus és patológus szoros együttműködését igényli.

**DLBCL-HL
átmeneti forma,
¹⁸FDG-PET/CT, rituximab-CHOP,
agresszív lymphomák**

BEAM conditioning was performed followed by AHSCT. Posttransplantation ¹⁸FDG-PET/CT scan revealed further morphological regression, no symptom of the underlying disease appeared and the patient is in complete remission for 15 months.

CONCLUSIONS – This case exemplifies that in case of atypical clinical findings and unusual progress of the disease it might be worthwhile to re-evaluate the case and the (histological) diagnosis, which requires a close cooperation between the clinician and the pathologist.

**B-cell lymphoma intermediate between
DLBCL and cHL,
¹⁸FDG-PET/CT, rituximab-CHOP,
aggressive lymphomas**

A diffúz nagy B-sejtes lymphoma és a klasszikus Hodgkin-lymphoma (HL) közötti átmeneti típusú lymphoma (DLBCL-HL) a WHO 2008-as osztályozása alapján külön csoportba sorolt, diffúz B-sejtes lymphoma entitás, amely korábban a szürkezóna-lymphomák összefoglaló elnevezésű heterogén betegségről tartozott. A kórkép döntően fiatal-középkorú (20–40 éves) férfiakban jelentkezik, leginkább mediastinalis érintettséggel jár, mindkét betegség klinikai, morfológiai és immunfenotípusos jegyeit hordozza, és sajátos klinikai és morfológiai jellemzőket mutat. Ismeretlen etiológiájú, 20%-ban Epstein-Barr-vírussal összefüggő megbetegedés (1). Feltételezik, hogy a betegség patogenezisében szerepet játszó B-sejtek thymus eredetűek, és egy adott betegben a különböző szöveti differenciálódás következtében klasszikus HL (nodularis sclerosus altípusú) – DLBCL-klasszikus HL átmeneti

lymphoma – DLBCL (leginkább primer mediastinalis B-sejtes lymphoma, PMBL) is előfordulhat, amely ezen tumoros B-sejtek fenotípusos és génexpressziós plaszticitására utal (2). A génexpressziós profil vizsgálatai alapján ismert, hogy a PMBL és a klasszikus HL hasonló génexpressziós mintázattal rendelkezik, de feltűnő módon különbözik a klasszikus DLBCL-től (3). Gyakori genetikai (2p15 – Rel locus, 9p24 – Jak lokus) és komplex molekuláris eltérések [konstitutív NF- κ - β - és JAK-STAT-útvonal-aktiváció, a TNF-receptorcsalád tagjainak overexpressziója (CD30, TRAF-1), aberráns tirozinkináz- és PI3K/ATK útvonalak aktivációja] észlelhetők (4), de a DLBCL-HL átmeneti forma lymphomára specifikus diagnosztikus genetikai marker jelenleg nem ismert. Az igen ritka DLBCL-HL közötti átmeneti típusú lymphoma kedvezőtlen prognózisú, polikemoterápiás kezelés nélkül gyorsan progrediáló agresszív lymphomatípus (1, 5).

1. táblázat. Laboratóriumi paraméterek a betegség kezdetekor, 2011. december

	Laboratóriumi eredmények	Normális paraméterek
Hemoglobin	105 g/l	130–165 g/l
Fehérvérszám	4,32 G/l	4,7–6,1 G/l
Abszolút lymphocytaszám	0,44 G/l	0,9–4,44 G/l
GOT	76 E/l	<40 E/l
GPT	233 E/l	<40 E/l
Alkalikus foszfatáz	1223 E/l	40–115 E/l
GGT	571 E/l	7–50 E/l
LDH	608 E/l	135–220 E/l
Szérum- β_2 -mikroglobulin	4,5 mg/l	1,2–2,5 mg/l
We	100 mm/h	<20 mm/h

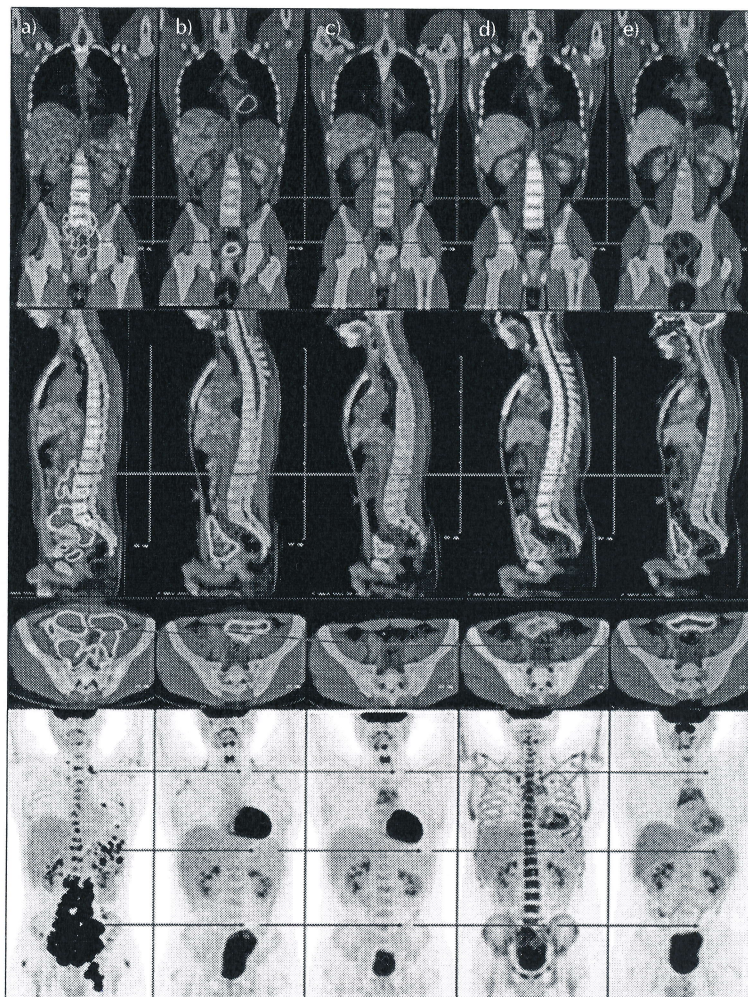
GOT: glutamát-oxalacetát transzamináz; GPT: glutamát-piruvát aminotranszferáz; GGT: γ -glutamát-transzferáz; LDH: laktátdehidrogenáz; We: vörösvérsejt-süllyedés

Esetismertetés

A 17 éves fiúnál 2011 novemberében ismeretlen eredetű láz (39–40 °C, Pel-Ebstein-lázmenet), a testtömeg 10%-át meghaladó fogyás, éjszakai izzadás, és bal oldali inguinális nyirokcsomó-megnagyobbodás (5 cm) miatt indult kivizsgálás. Laboratóriumi paraméterei közül mérsékelt normochrom, normocytar anaemia, hiperszedimentáció, emelkedett cholestaticus és transzaminázértékek emelhetők ki (1. táblázat). Szerológiai vizsgálatok múltban lezajlott EBV- és CMV-infekciót igazoltak, HIV 1-2-, hepatitis B- és C-negatív volt. Hasi ultrahanggal a kismedencében és a retroperitoneumban számos megnagyobbodott nyirokcsomó mellett hepatosplenomegáliát

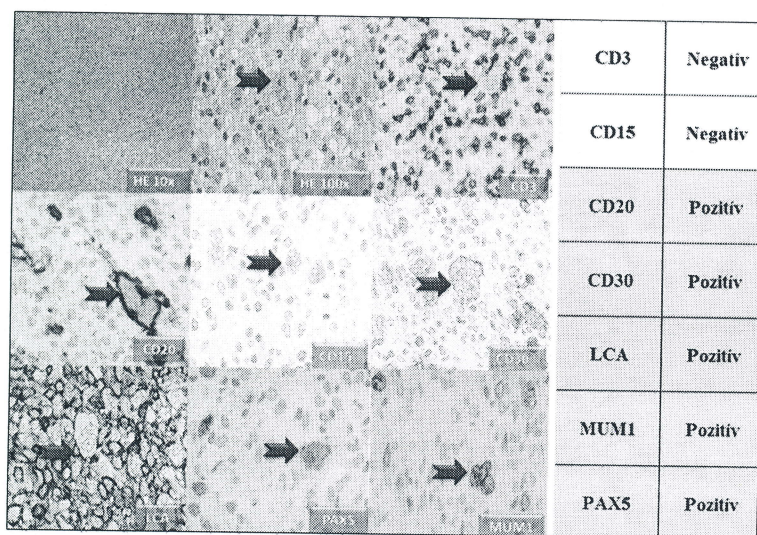
találtak, amelyet a kontrasztos hasi CT-vizsgálat pontosított (retroperitonealisan, paraaorticusan, parailiacalisan, inguinalisan számos patológiás szerkezetű, helyenként konglomerátumot – 5–8 cm – alkotó nyirokcsomók, hepatosplenomegalia). 2011 decemberében végzett bal oldali inguinalis nyirokcsomó-biopszia szövettani vizsgálata során kevert sejtes altípusú klasszikus HL-t véleményeztek. Immunhisztológiai vizsgálat során CD15-negatív, CD20- és CD30-pozitív, nagy Ki-67 proliferációs indexű (50%) B-sejtek ábrázolódtak. A perifériás vér és a csontvelői aspirátum áramlási citometriás vizsgálata nem mutatott kóros B-sejt-mintázatot/proliferációt. A perifériás vérben IgH-, TCRg- (T cell receptor g) génátrendeződést nem sikerült kimutatni. Ezt követően 2011 decemberében került szakrendelésünkre. Azoospermia miatt a spermium cryopraeservatio sikertelen volt. Az elsődleges stádiummegállapító ^{18}F FDG-PET/CT vizsgálat (1. a ábra) kiterjedt, a rekesz mindkét oldalán, döntően infradiafragmatikusan (hasi bulky: 12 cm, SUV_{max} : 18), ossealisan és splenicusan jelzett lymphomaaktivitásra jellemző radiofarmakon-dúsítást. Tekintettel a IV/BXS (hasi bulky, lép-csont érintettség) stádiumra és a kedvezőtlen prognózisra (férfi, IV. stádium, anaemia, lymphopenia), 6–8 ciklus ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin és dacarbazin) -kezelést terveztünk, a megfelelő szupportív terápiával (allopurinol, protonpumpagátló, profilaktikus dózisú LMWH, ondansetron). Azonban a hisztológia újra áttekintését javasoltuk a patológiai osztálynak a kiterjedt, agresszív lefolyást mutató, disszeminált extranodalis és a hasi bulky megbetegedésre, amely rendkívül szokatlan HL-ben, nagyon ritkán fordul elő.

Betegünk 2012. januárban fél ciklus ABVD-kezelést korai szövődmény nélkül megkapott, B-tünetei megszűntek, fizikális vizsgálat alapján nodalis regressziót észleltünk. Tünetmentes neutropenia (abszolút neutrophilsejtszám: 1,28 G/l) miatt pegfilgastrimmal szekunder profilaxisban részesült. A szövettani minta revízióját a Semmelweis Egyetem I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében végezték el, és B-sejtes lymphoma, külön nem klasszifikálható, a klasszikus Hodgkin-lymphoma és a diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) közötti átmeneti formát véleményeztek. Immunhisztokémiai vizsgálat során CD20-, CD30-, LCA-, Pax5-, Mum-1-pozitív kóros B-sejtek ábrázolódtak, amelyek CD3-, CD4-, CD8-, CD15-, CD79a-, CD138-, ALK 1-negatívak (2. ábra). A klinikai stádium és prognózis revízióját is elvégeztük, amely IV/BXS (hasi bulky, csont- és lépérintettség) stádiumú kiterjedt betegség, kedvezőtlen prognózis



1. ábra. a) 2012. január 5. Stádiummegállapító ^{18}F FDG-PET/CT. Disszeminált extranodalis betegség. b) 2012. március 7. Interim ^{18}F FDG-PET/CT ABVD + R-CHOP (3×), komplett metabolikus remisszió. c) 2012. május 15. Restaging ^{18}F FDG-PET/CT R-CHOP (4×), komplett metabolikus remisszió. d) 2013. január 18. Poszttranszplantációs (100 napos) ^{18}F FDG-PET/CT, komplett metabolikus remisszió. e) 2013. május 10. Kontroll ^{18}F FDG-PET/CT, továbbra is komplett metabolikus remisszió

(IPI 3, IV. stádium, LDH, csont-lép érintettség) volt véleményezhető. Az agresszív diffúz B-sejtes lymphoma altípus miatt R-CHOP-14-kezelésre (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, methylprednisolon, 14 naponta) váltottunk, pegfilgastrim primer profilaxist alkalmaztunk a lázas neutropenia 20%-nál nagyobb rizikója miatt. A beteg 2012. február végéig három ciklus R-CHOP-14-et szövődmény nélkül megkapott. Interim ^{18}F FDG-PET/CT-n komplett metabolikus (KMR) és jó morfológiai remisszió alakult ki (1. b ábra). Ezt követően 2012 májusában további négy teljes ciklus R-CHOP-14-kezelést követően végzett restaging



2. ábra. A DLBCL-HL átmeneti típusú lymphoma szövettani képe HE-festéssel és az immunhisztokémiai eredmények (a kóros B-sejtek nyilakkal jelölve)

¹⁸FDG-PET/CT továbbra is KMR-t mutatott, de a hasban nagyméretű (3×7 cm), PET-negatív residuum maradt (1. c ábra). A kiegészítő sugárkezelést a residuum lokalizációja és kedvezőtlen mellékhatásai miatt nem javasoltuk. Tekintettel az igen agresszív, kiterjedt átmeneti típusú lymphomára, autológ haemopoeticus őssejtranszplantációra (autológ HSCT) terjesztettük fel, amelyet elfogadtak. 2012 augusztusában a 2. ciklus R-DHAP (rituximab, oradexon, cisplatin, cytosin-arabinosid) -mobilizációt követően, két alkalommal összesen $7,5 \times 10^6$ /ttkg mennyiségű CD34+ őssejtet gyűjtöttünk. 2012 szeptemberében R-BEAM (rituximab, BCNU, etoposid, cytosin-arabinosid, melphalan) -kondicionálást követően sikeres autológ HSCT-t végeztünk. 2013 januárjában (az autológ HSCT-t követő 100. napon) végzett poszttranszplantációs ¹⁸FDG-PET/CT-n további regresszió volt észlelhető (hasi konglomerátum: 53×26 mm), de a bal tüdőcsúcsban novum, 7 mm-es lágyrész-denzitású nodulus jelent meg (1. d ábra). 2013 februárjában kontroll kontrasztos mellkas-CT alapján továbbra is észlelhető az 1 cm-es, szabálytalan alakú, meszesedést, üreget nem tartalmazó elváltozás, amelyből kötegek futnak a dorsalis pleurához. Az elváltozás háttérében infekció (leginkább gomba) lehetősége merült fel, esetleg az alapbetegség progressziója, de tekintettel a beteg panasz- és tünetmentességére, a figyelmes várakozás mellett döntöttünk.

A 2013 májusában végzett ismételt ¹⁸FDG-PET/CT-vizsgálat (1. e ábra) továbbra sem írt le kóros FDG-halmozást, a követett PET-negatív hasi terime mérete további csökkenést mutatott (33×15 mm), gyulladásos paraméterei negatívak

voltak, alapbetegségére nem utalt tünetet. A tüdőben lévő elváltozás háttérében korábbi gyulladás következtében kialakult fibrosis állhat. Tizenöt hónappal a transzplantációt követően folyamatosan ellenőrizzük, panaszmentes, kiváló klinikai állapotban és továbbra is komplett remisszióban van.

Megbeszélés

A DLBCL-HL közötti átmeneti típusú lymphoma egy ritka, B-sejt eredetű, fiatal férfiakban gyakrabban előforduló, döntően mediastinalis érintettséggel járó kórkép, amely perifériás nyirokcsomó-régióban ritkán okoz elváltozást. Határterületet képvisel a klasszikus HL (leginkább nodularis sclerosis altípus) és DLBCL (leginkább PMBL) között, mivel mindkét betegség klinikai, morfológiai és/vagy immunfenotípusos jegyeit hordozza, de sajátos klinikai jellemzőkkel (1, 6). A pontos hisztológiai és immunhisztokémiai vizsgálatnak elengedhetetlen része van a diagnózis igazolásában. A stádiummegállapító ¹⁸FDG-PET/CT-nek a betegség kiterjedtségének megítélésében, az extranodalis lokalizáció(k) felderítésében és bizonyos esetekben a biopszia kijelölésének helyében lehet szerepe. A kezelést követően végzett, úgynevezett restaging ¹⁸FDG-PET/CT vizsgálatot a residuális tumorszövet megítélésében és a kezelés eredményességének lemerésében alkalmazhatjuk, azonban jelentős lehet az álpozitív esetek aránya (7). Irodalmi adatok alapján az optimális kezelési protokollban (polikemoterápia-irradiáció-autológ HSCT) jelenleg nincs konszenzus, azonban abban a szerzők jelentős része egyetért, hogy igen agresszív lymphomaként kezelendő (4, 5, 8). Érdekes adat, hogy *Cazals-Hatem* és munkatársai egy retrospektív, kis esetszámú vizsgálat alapján azt találták, hogy az NHL-protokollal kezelt, átmeneti formájú lymphomás betegek öt éves eseménymentes túlélése szignifikánsan kisebb (77% vs. 54%), mint a HL-protokollal kezelték, azonban a teljes túlélésben nem volt kimutatható ilyen mértékű különbség (81% vs. 77%) (9). Idős betegeknél, nem mediastinalis bulky érintettséggel járó esetekben a redukált dózisú ABVD-protokoll alkalmas (valószínűleg palliatív) kezelési modalitás lehet (10). A mai napig összesen néhány kis esetszámú tanulmányban vizsgálták a rituximabbal kiegészített polikemoterápia (DA-EPOCH-R – dose adjusted etoposide vincristine, doxorubicin, cyclophosphamid rituximab) és kiegészítő sugárterápia hatékonyságát CD20-pozitív, mediastinalis, átmeneti típusú lymphomás betegeknél, emiatt a kezeléssel

kapcsolatos ismereteink nem egyértelműek, és nem evidence based alapúak. Azt találták, hogy a PMBL-es betegek teljes túlélése (OS: 100% vs. 75%) és eseménymentes túlélése (PFS: 95% vs. 45%, négyéves követésnél) szignifikánsan jobb, mint a mediastinalis, átmeneti típusú lymphomás betegeké, ahol a betegek jelentős része még kiegészítő irradiációs kezelést is igényelt (11). Vassilakopoulos és munkatársai a 21 naponta alkalmazott R-CHOP-kezeléssel ($\pm$ sugárterápia) érték el kedvező eredményeket (ötéves teljes túlélés: 89%, progressziómentes túlélés: 81%) PMBL-es betegeknél (12). Mediastinalis bulky érintettséggel járó esetekben a kemoterápia kiegészíthető érintett mezős irradiációval, de további vizsgálatokat kell végezni a sugárterápia szükségességének és a terápiában elfoglalt helyének pontos megítélésére a késői szövődmények tükrében is (13). A rituximabbal kiegészített antraciklin alapú konvencionális kemoterápiára (CHOP, MACOP-B stb.) és kiegészítő radioterápiára nem megfelelően válaszoló eseteknél az intenzifikált (másodvonalbeli) kezelést követően végzett autológ HSCT jön szóba. A transzplan-

tációra nem alkalmas betegek túlélése a jelenlegi mentőkezelésekkel (másodvonalis kemoterápia $\pm$ sugárkezelés) csak néhány hónap (5, 13). Betegünknel a kifejezett B-tünetek, a stádium-megállapító ^{18}F FDG-PET/CT vizsgálat alapján szokatlanul kiterjedt, extranodalis és abdominális bulky manifesztációjú betegség hátterében agresszív non-Hodgkin lymphoma lehetősége merült fel, amelyet a szövettani revízió megerősített. A szövettani vizsgálat eredménye alapján R-CHOP-14-kezelésre váltottunk, amelyre a beteg jól reagált, a restaging ^{18}F FDG-PET/CT-n látható volt, hogy komplett metabolikus és jó morfológiai remisszió alakult ki. A kifejezetten agresszív DLBCL-HL szövettani altípus és a nagyméretű PET-negatív residuum miatt autológ HSCT-t végeztünk. Betegünk egy évvel az autológ HSCT-t követően is komplett remisszióban és kiváló klinikai állapotban van. Esetünk jól példázza, hogy a klinikai kép és a betegség viselkedése alapján nem típusos esetekben érdemes újragondolni, revideálni a (szövettani) diagnózist, és módosítani a terápiát, ami a klinikus és a patológus szoros együttműködését igényli.

Irodalom

1. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008. p. 267-8.
2. Grant C, Dunleavy K, Eberle FC, Pittaluga S, Wilson WH, Jaffe ES. Primary mediastinal large B-cell lymphoma, classic Hodgkin lymphoma presenting in the mediastinum, and mediastinal gray zone lymphoma: what is the oncologist to do? *Curr Hematol Malig Rep* 2011;6(3):157-63.
3. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003;198:851-62.
4. Hasserjian RP, Ott G, Elenitoba-Johnson KS, Balague-Ponz O, de Jong D, de Leval L. Commentary on the WHO classification of tumors of lymphoid tissues (2008): "Gray zone" lymphomas overlapping with Burkitt lymphoma or classical Hodgkin lymphoma. *J Hematopathol* 2009;2:89-95.
5. Dunleavy K, Grant C, Eberle FC, Pittaluga S, Jaffe ES, Wilson WH. Gray-zone lymphoma: Better treated like Hodgkin-lymphoma or mediastinal large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2012;7:241-7.
6. Cabanillas F. Non-Hodgkin's lymphoma: the old and the new. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(Suppl 1):S87-90. doi: 10.1016/j.clml.2011.03.029. Epub 2011 Apr 28.
7. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Untreated primary mediastinal B-cell (PMBL) and mediastinal grey zone (MGZL) lymphomas: comparison of biological features and clinical outcome following DA-EPOCH-R without radiation. *Ann Oncol* 2011;22(suppl 4):134.
8. Rieger M, Österborg A, Pettengell R, White D, Gill D, Walewski J, et al, and for the MabThera International Trial (MINT) Group. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the MabThera International Trial Group study. *Annals of Oncology* 2011;22: 664-70. doi:10.1093/annonc/ndq418.
9. Zinzani PL, Martelli M, Poletti V, et al. Practice guidelines for the management of extranodal non-Hodgkin's lymphomas of adult non-immunodeficient patients. Part I: primary lung and mediastinal lymphomas. A project of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2008;93(9):1364-71. doi: 10.3324/haematol.12742. Epub 2008 Jul 4.
10. Cazals-Hatem D, André M, Munier N, et al. Pathologic and clinical features of 77 Hodgkin's lymphoma patients treated in a lymphoma protocol (LNH87) A GELA Study. *The American Journal of Surgical Pathology* 2001;25(3):297-306.
11. Iwaki N, Sato Y, Kurakawa T, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma without mediastinal disease: mimicking nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma. *Med Mol Morphol* 2013;46(3):172-6. doi: 10.1007/s00795-013-0038-8. Epub 2013 Mar 20.
12. Vassilakopoulos PT, Pangalis AG, Katsigiannis A, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin, and prednisone with or without radiotherapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: The emerging standard of care. *The Oncologist* 2012;17:239-49. doi:10.1634/theoncologist.
13. Han HS, Escalo MP, Hsiao B, et al. High incidence of false-positive PET scans in patients with aggressive non Hodgkin lymphoma treated with rituximab containing regimen. *Ann Oncol* 2010;20:309-18.