

MEDIASTENİN MALİGN LENF NODU HASTALIKLARI

Serdar ONAT

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

e-posta: onatserdar21@hotmail.com

doi:10.5152/tcb.2011.17

Tümörle ilişkili morbidite ve mortalitenin en büyük sebebi metastazdır. Lenf nodları tümör progresyonunun kontrolünde önemli role sahiptirler. Mediasten lenf akımı açısından oldukça zengin bir alandır. Metastatik akciğer kanseri en sık malign adenopati nedenidir. Kısa çapı 1 cm den büyük lenf nodları akciğer kanser evrelendirmesinde potansiyel anormal lenf bezi olarak değerlendirilir. Malign hastalık durumunda bazen büyüyen lenf nodları maligniteye bağlı olmayıp postobstruktif pnömoniye bağlı inflamasyon sonucu oluşurlar. Özellikle skuamöz hücreli kanserlerde bu durum daha sık görülür. Naruke ve ark. 1978 yılında mediastendeki lenf istasyonlarını mediastendeki anatomik yapılarla ve bronş ağacına göre sınıflandıran yazılarını yayınladılar (1). Mediastendeki lenf nodu istasyonlarını 1-9'a kadar, hiler, interlober ve intrapulmoner istasyonlar 10-14 arasında numaralandırdılar. ATS 1981 yılında farklı bir lenf nodu haritası yayınladı (2). 1997'de Mountain ve Dresler, Naruke ve ATS'nin haritalarını uzlaştıran bir harita yayınladılar (3). Akciğer Kanseri Evrelendirmesinin 7. basımı bu haritalar ışığında evrelendirilmiştir (4).

Mediastendeki lenf nodları, toraks içi patolojilerin tutulum yeri olduğu gibi, aynı zamanda toraks dışı patolojiler de de mediasten lenf nodları tutulumu olabilir.

İnsanlarda solid kanserlerde prognozu belirleyen en önemli faktör lenf nodu tutulumudur (5).

Yapılan çalışmalarda primeri belli olmayan, metastazla başvuru kanser oranının %5-7 arasında olduğu belirtilmiştir (6, 7). Ayrıca lenf nodları tüm vakaların %31-46 metastaz oranıyla en sık metastaz yeri olmuştur (8). Üç büyük mediastinoskopi serisinde mediastinal lenf nodlarının %11-16'sının okkült tümörlerden kaynaklandığı tespit edilmiştir (9). Kaynağı bilinmeyen metastazlı hastalarda survey ortalama 6 ay olarak

bulunmasına rağmen daha uzun survey cerrahi içeren tedavilerde mümkün olmuştur (10). Primeri bilinmeyen torasik lenf nodu tutulumu olan vakaları inceleyen bir çalışmada, intrapulmoner tutulum oranı %25 bulunmuşken, mediastinal tutulum %75 oranında tespit edilmiştir (11). Mediasteni tutan bu patolojilerin kötü diferansiye veya undiferansiye olduğu bildirilmiştir.

İnfradiyafragmatik kanserler mediasten tutulumu yapabilir (12). Ayrıca radyolojik görünümü lenfomaya benzeyen iyi diferansiye adenokarsinoma da ön ve orta mediastende tanı konulmuştur. Ayrıca tanı için histopatolojik inceleme ve immünohistokimya boyaları kullanılmasına rağmen, primer kaynak bazen tespit edilemez. Bunun için farklı teoriler öne sürülmüştür. Bazıları primer tümörün mevcut radyolojik incelemeyle tespit edilemediğini, takiplerde asıl patolojinin ortaya çıktığını savunurken, bazıları primer tümörün daha önce farkına varılmadan çıkarılmış olabileceğini, diğer grupta primer tümörün kendiliğinden ortadan kalkabileceğini savunmuştur (13).

Papiller tiroid karsinomu olan 241 hastanın incelenmesinde %4.5'inde mediastinal lenf nodu tutulumu saptanmıştır (14). Metastatik prostat karsinomlu hastalarda aksiller lenf nodu metastazı ve mediastinal lenf nodu metastazı tespit edilmiştir (15). Renal, meme, testiküler kaynaklı tümörler ve melanom da nadiren mediastinal lenfadenopati yapar.

Küçük hücreli kanserde de mediasten tutulumu yaygın ve bazen primer akciğerdeki lezyondan büyük olabilir (Resim 1).

Mediastinal Lenfoma

Tek izole mediasten kitlesi şeklinde karşımıza çıktıkları gibi pulmoner parankimal infiltrasyon veya adenopati şeklinde de görülebilirler. Kaviteasyon veya kistik



Resim 1. Mediasten lenf nodu tutulumu yapan small cell ca dejenerasyon nadiren görülür. Tümör, göğüs duvarı ve çevre organları tutabilir.

Lenfomalar, tüm mediastinal kitlelerin %15'ini kapsar (16). Lenfomaların doğru tanınip uygun tedavi edilmeleri için sınıflandırılma ihtiyacı oluşmuştur. Farklı zamanlarda farklı sınıflandırmalar kullanılmıştır. En sık ve en son 2008 yılında güncellenen haliyle WHO sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo 1) (17, 18). Lenfomaların üçte biri Hodgkin, üçte ikisi non-hodgkindir. Lenfomaların büyük çoğunluğuna ön ve orta mediastende rastlanır. Çocukluk yaş grubunda ön mediasten kitlelerin %45'i lenfomadır.

Hodgkin tanılı hastaların %60'ında tanı anında mediastende hastalık mevcutken, %3'ünde hastalık medias-tenle sınırlıdır. Non-hodgkin lenfomaların %20'si mediasteni tutar ve <%10'u mediastenle sınırlıdır.

Hodgkin Lenfoma

1832 yılından beri tanınan Reed-Sternberg hücrelerinin histolojik olarak görülmesi ile tanı konur. Diğer B-hücreli lenfomalardan ayrılır. Non-hodgkine göre yıllardır görülme sıklığı stabil gitmektedir (19). Medeiros 15-34 yaş arasını ve 55 yaştan sonrasını insidansın pik yaptığı gruplar olarak belirlemiştir (20). Genel olarak cinsiyet ayrımı olmamasına rağmen, erkeklerde ölüm oranı daha yüksek bulunmuştur. Hodgkin lenfoma tüm lenfomaların yaklaşık %10'nu ve tüm kanserlerin %0.6'sını kapsar (21). Klasik Hodgkin Lenfoma (kHL) ve Noduler lenfositik predominant Hodgkin Lenfoma (NLPHL) diye iki gruba ayrılır. kHL, noduler skleroz, miks sellüler, lenfositten zengin ve lenfositten yoksun olmak üzere dört alt gruba ayrılır. NLPHL nadiren mediasteni tutar.

Noduler skleroz HL ekonomisi iyi olan toplumlarda genç erişkinlerde sık görülürken, ekonomik olarak geri toplumlarda miks sellüler tip çocuklar ve yetişkinlerde sık görülür. Gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklıkları aynıdır. Avrupa ve Amerika'da görülme oranları şu

şekilde sıralanabilir (22), noduler skleroz; %70, mix sellüler tip %20-25, lenfositten zengin tip %5 ve lenfositten yoksun tip %1'in altında. Epstein-Barr virüsüyle, infeksiyöz mononukleozis hikayesi olanlarda Hodgkin lenfoma daha sık tespit edilmiştir (23). Aspirinin riski azalttığı, buna karşın sigaranın riski arttırdığı iddia edilmiştir (24, 25). İmmun yetmezliklerde ve HIV enfeksiyonlarında da HL insidansı 5-25 kat arasında artmıştır (26).

Büyük çoğunluk boyun ve supraklavikuler bölgede ağrısız lenfadenopati ile başvurur. Mediastinal tutulum vardır ve büyük boyutlara ulaşabilirler. Subdiyafragmatik tutulum nadirdir (Resim 2a, b). Semptomlar malign bir hastalıktan ziyade enfeksiyöz bir hastalıkla uyumludur. Rutin çekilen akciğer grafisinde mediastinal kitle görülür. Kitle tamamen asemptomatik kalabileceği gibi, göğüs ağrısı, nefes darlığı, bası hissi ve öksürük gibi nonspesifik semptomlara da yol açabilir. Bulky tutulum hariç perikardiyal ve plevral efüzyon olağan değildir. Vena kava superior sendromu nadiren oluşur. Bulky tutulum kötü bir prognostik faktördür. Revise edilen Ann-Arbor evrelelendirmesinde, bulky mediastinal tutulum, kitlenin çapının, mediastenden göğüs duvarına genişliğin üçte birinden fazla olması şeklinde tanımlanmıştır. Ateş önceleri akşamları olurken zamanla daha ciddi ve yaygın hal alır. Hastaların yaklaşık üçte birinde halsizlik, yaygın kaşıntı, kilo kaybı, ve gece terlemesi görülür. Ateş, kilo kaybı ve gece terlemesi lenfoma için klasik 'B' semptomları olarak adlandırılır. Alkol alımından hemen sonra oluşan ağrı, %10 civarında görülür ve HL için bir hayli spesifiktir. Düşük serum albumin değeri, anemi, erkek cinsiyet, evre 4 hastalık, yaş >45,, lökositoz (>15.000), ve lenfopeni, prognoza kötü etki eden faktörler olarak bilinir. Santral sinir sistemini çok nadir (%0.02-0.5) tutar. Nefrotik sendrom paraneoplastik sendrom sonrası görülebilir.

Uygun tanı için, klasik histolojik incelemeye ek olarak sitogenetik, immunoassay ve immunofenotipik incelemeye ihtiyaç vardır. Bunun için uygun büyüklükte dokunun incelenmesi gerekir. Küçük biyopsilerle benign- malign ayrımı ve alt sınıflandırma imkanı yoktur. İnce iğne aspirasyon biyopsileri ve core biyopsi ile uygun hücrelere ulaşmak her zaman mümkün değildir. Periferik lenf nodu yoksa, mediastinoskopi, mediastinostomi, VATS ve hatta gerekirse torakotomi ile biyopsi alınmalıdır (19).

Histolojik tanı konduktan sonra klinik evrelendirme yapılmalıdır. Tam kan, serum LDH (prognostik bir faktördür), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri çalışılmalıdır. Radyolojik evrelendirme için, tüm vücut CT ve kemik iliği biyopsisine ek olarak PET'te eklenmiştir. Kemik iliği biyopsisi daha ileri evrelerde, B sempto-

Tablo 1. Hemopoetik ve lenfoid doku tümörlerinin yeni sınıflandırması
Swerdlow, SH, Campo, E, Harris, NL, et al. (Eds). World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008

Miyeloid Neoplasmlar

- Akut miyeloid lösemi
- Miyelodisplastik sendromlar
- Miyeloproliferatif neoplasmlar
 - Kronik miyelogenöz lösemi
 - Kronik nötrofilik lösemi
 - Polisitemi vera
 - Essensiyel trombositopeni
 - Primer miyelofibrozis
 - Kronik eozinofilik lösemi
 - Mastositozis
- Miyelodisplastik/miyeloproliferatif sendromlar
 - Kronik miyelomonositik lösemi
 - Atipik kronik miyelogenöz lösemi BCR-ABL-1 negatif
 - Juvenil monositik lösemi

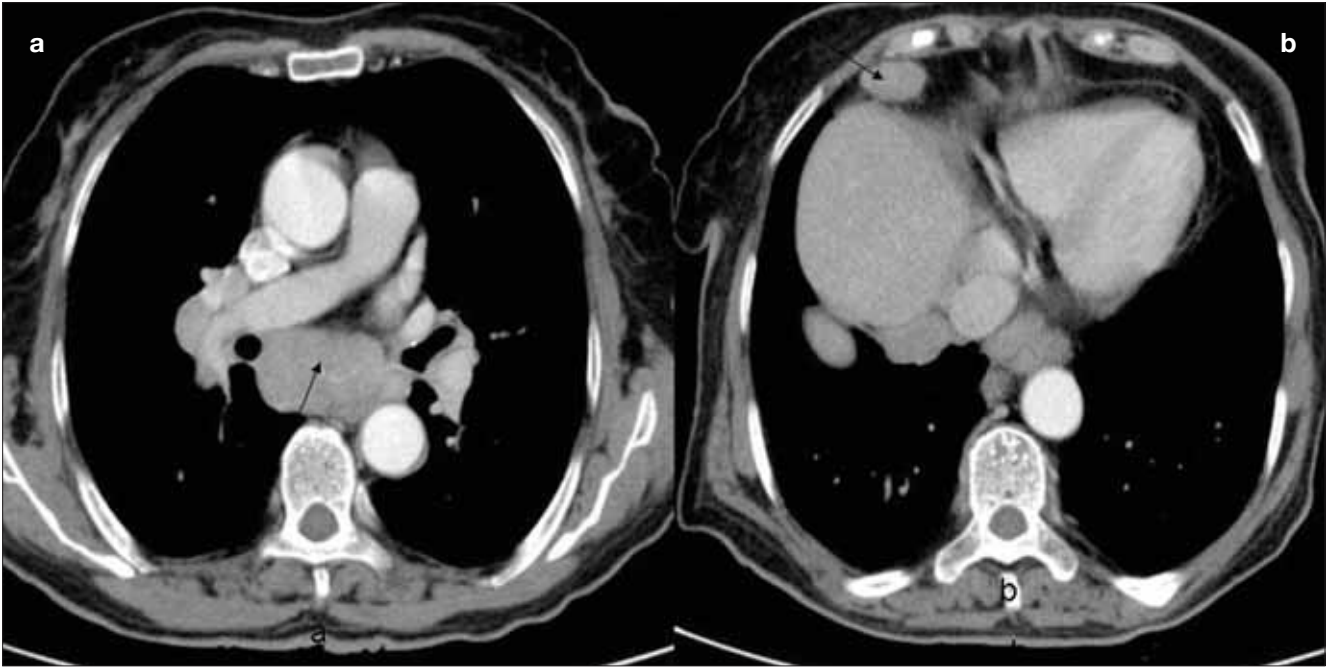
Lenfoid Neoplasmlar

- Prekürsör lenfoid lösemiler
 - Prekürsör B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
 - Prekürsör T-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
- Mature B-hücreli neoplasmlar
 - Mantle hücreli lenfoma
 - B-hücreli prolenfositik lösemi
 - Kronik lenfositik lösemi/ küçük lenfositik lenfoma
 - Foliküler lenfoma
 - Diffüz büyük B-hücreli lenfoma
 - Burkitt lenfoma
 - Marginal zone B-hücreli lenfoma
 - Hairy cell lösemi
 - Lenfoplasmasitik lenfoma
 - Plasma hücreli lenfoma
 - AL (primer) amiloidoz
- Hodgkin lenfoma
 - Noduler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma
 - Klasik Hodgkin lenfoma
 - Noduler sklerozan klasik
 - Miks sellüler klasik
 - Lenfositten zengin klasik
 - Lenfositten yoksun klasik
- Mature T-hücreli veya NK hücreli neoplasmlar
 - T- hücreli prolenfositik lösemi
 - Periferel T-hücreli lenfoma
 - Anaplastik büyük hücreli lenfoma
 - Primer kutanöz periferel T-hücreli lenfoma
 - Adult T-hücreli lenfoma/lösemi
 - T-hücreli büyük granuler lenfositik lösemi
 - Natural killer hücreli büyük granüler lenfosit lösemi
 - Agresif nötral killer hücreli lösemi

Miyeloid ve lenfoid differansiyasyonlu neoplasmlar

- Eozinofili ve PDGFRA, PDGFRB veya PGFR 1 anormalliği olan miyeloid/lenfoid neoplasmlar
- Belirsiz serili akut lösemiler

Histiyoitik / dendritik neoplasmlar



Resim 2. Hodgkin lenfomalı hastaya ait lenf nodu tutulumu

Tablo 2. Ann Arbor evreleme sistemi; Cotswolds modifikasyonu
Evre I: Tek lenf nodu bölgesi tutulmuş (örnek, servikal, aksiller, inguinal, mediastinal)
Evre II: Diyafragmanın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesi tutulmuş, tüm mediasten tek bölge sayılırken hiler bölge farklı grup sayılır
Evre III: Diyafragmanın her iki tarafındaki bölgeler tutulmuş. Evre III-1 veya III-2 diye ikiye ayrılır. Evre III-1, dalak, splenik hiler, çölyak veya portal node tutulumunu gösterirken, III-2, paraaortik, inguinal, mesenterik veya iliak tutulumu gösterir
Evre IV: Difüz veya disemine ektranodal bir veya daha fazla organ tutulumu veya doku tutulumu 'E' olarak belirtilir. Lenf nodu tutulumu olabilir veya olmayabilir
Ayrıca vakalar, sistemik semptomlarına göre, 'A'yok, 'B' var diye tespit edilir
Yaygın ektranodal tutulum Evre IV olarak adlandırılır
X bulky hastalığı gösterir
Lister, TA, Crowther, D, Sutcliffe, SB, et al, J Clin Oncol 1989; 7:1630

mu olanlarda ve kan tetkiklerinde kemik iliği tutulum şüphesi olanlarda yapılması önerilir (27). Yıllar önce rutin yapılan laparotomi ve splenektomi, ancak sınırlı seçilmiş vakalara uygulanmalıdır. Minimal rezidüel ve mikroskopik hastalık haricinde FDG PET oldukça duyarlıdır. PET'in kullanımı gallium-67 sintigrafisinin kullanımını azaltmıştır.

Tedavi için Ann Arbor sınıflandırması ve Cotswolds revizyonu kullanılır, (Tablo 2) (28). Lenf nodu örnekleme ve splenektomi "patolojik evrelendirme"yi kapsarken, fizik muayene ve radyolojik inceleme "klinik evrelendirme" adını alır. Radyolojik tekniklerin gelişmesi ve kemoterapinin yaygın etkin kullanımı arttıkça patolojik evrelendirmeye ihtiyaç azalmıştır. Erken evreler hariç, kemoterapi Hodgkin lenfomanın temel tedavisi haline gelmiştir.

Evre IA –IIA'ya kadar erken evrelerde kemoterapi ve etkilenen alana uygun radyoterapi güncel tedavi olarak yerini korumaktadır (29). Büyük mediastinal lenfadenopati, dört veya fazla lenf nodu bölgesinin tutulumu, yaşın 50'den büyük olması, veya B semptomlarının olması ve sedimantasyonun yüksek olması kötü prognoz kriteri olarak bulunmuştur (30). Kemoterapi rejimi olarak MOPP (meclorothamine, vincristine, procarbazine, prednisone) veya ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) kullanılır (29, 31). Erken evrede tek başına kemoterapi sadece radyoterapi için kontrendikasyon olanlara ve radyoterapi istemeyenlere uygulanmalıdır (32).

İleri evrelerde kemoterapi temel tedavidir. ABVD, MOPP, Stanford V (doxorubicin, vinblastine, mechlorethamine, vincristine, bleomycine, etoposide, predni-

sone) veya BEACOPP (bleomycine, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine ve prednisone) kemoterapi protokolleri kullanılır. Canellos ABVD ile 10 yıllık %60 survey saptamışken MOPP ile %40 sağ kalım elde etmiştir (33). ABVD infertilite ve sekonder malignensileri azaltırken, kardiyak ve pulmoner toksisiteyi artırmıştır. ABVD şu an için en fazla önerilen tedavi seçeneğidir.

Relaps ve tedaviye direnç durumunda yüksek doz kemoterapi ve otolog hematopoetik hücre transplantasyonu önerilir (34).

Hodgkin lenfomada tedaviden 15 yıl sonra ikinci kanser oranı 13 kez artmıştır (35). En sık görülen ikinci kanserler; nonlenfoblastik lösemi, non-hodgkin lenfoma ve solid tümörlerdir (35).

Radyoterapi sonrası kardiyak aritmiler, koroner arter hastalıkları, perikardit, myokardit, perikardiyal efüzyon saptanmıştır (36). İnfertilite ABVD tedavisine geçildikten sonra azalmıştır.

Non-Hodgkin Lenfoma

Primer Mediastinal B-Hücreli Lenfoma

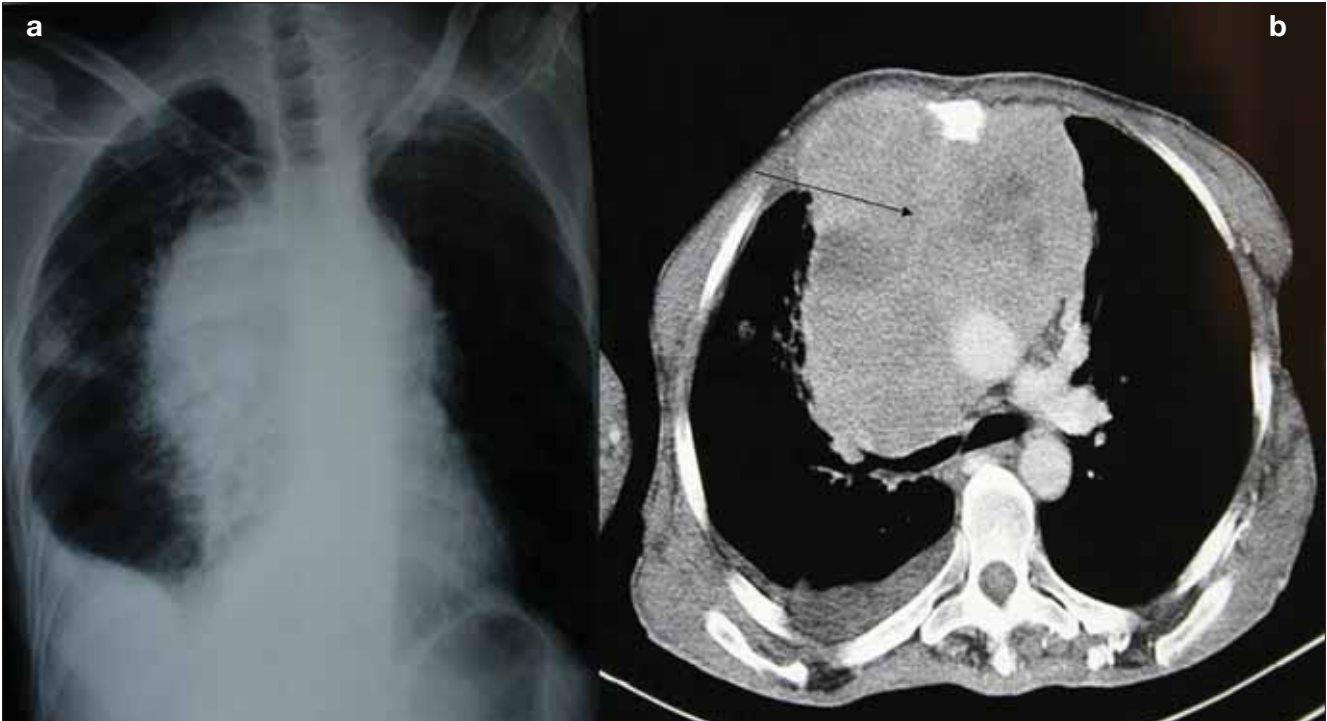
Primer mediastinal B-hücreli lenfoma, difüz büyük B hücreli non-hodgkin lenfomanın bir alt grubudur ve daha çok otuzlu yaşlarda görülür. İntratic B-hücre populasyonundan köken alır (36). Kadınlarda daha fazla görülür. Patolojik olarak diğer difüz büyük B-hücreli lenfomadan ayrımı zor olmakla beraber baş-

vuru kliniği tamamen farklıdır. Ön ve üst mediasteni hızlıca dolduran etraf dokuları saran kitle ile karşımıza çıkarlar (Resim 3a, b). Mediastene bası semptomlarından dolayı erken tanı konulur. İlk başvuru anında vakaların %30'unda vena kava sendromu görülür. Frenik sinir invazyonu yapıp, bu iki taraflı olduğunda solunum yetmezliğine yol açabilir. Disfaji, kısıklığı, kısıklığı, kadınlarda meme salgısının artması, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı (B semptom), göğüs ağrısı ve öksürük görülebilir (19). B-semptomları vakaların üçte birinde görülür. Tüm NHL içinde %5 oranında görülür (37). Diğer lenfomaların aksine kromozomal bozukluk veya moleküler markır bulunamamıştır.

Tanı anında supraklavikular bölgede tümör palpe edilebilir. Tümör sıklıkla akciğer, plevra ve perikardi invaze eder. Kemik iliği tutulumu ve ekstratorasik tutulum sık değildir. Rekürens anında beyin, karaciğer ve böbreğe yayılım görülebilir (38).

Tanı için, Hodgkin lenfomada olduğu gibi uygun büyüklükte bir dokunun alınıp, histolojik, immunofenotipik ve moleküler çalışmanın yapılması gerekir. Evrelendirme yapılmalıdır. Plevral veya perikardiyal efüzyonlar, lenfomatoz invazyon veya lenfatik dönüşün engellenmesi sonucu oluşur.

Evrelendirme ve takipte, PET yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. PET'in negatif prediktif değeri %85 olarak bulunmuştur. Yanlış pozitif oranları %20-30 arasında olması devam eden problemler arasındadır.



Resim 3 a, b. Non-Hodgkin lenfoma (Primer Mediastinal B- hücreli lenfoma)



Resim 4. Mediasten ve ekstratorasik lenf nodu tutulumu (Non-hodgkin lenfoma)

Vena kava superior sendromu, radyoterapiye gerek kalmadan kemoterapiyle tedavi edilebilir (39). Kemoterapiyle %80 komplet remisyon sağlanmıştır (38).

Lenfoblastik Lenfoma

Non-hodgkin lenfomanın nadir bir formudur, tüm NHL içinde %1-5 arasındadır (40). En sık çocukluk yaş grubunda görülür ve çocuklarda tüm NHL lerin %30-50'sini kapsar (41). Ortalama görülme yaşı 9 civarındadır ve erkek çocuklarında daha sık görülür. Çocuk hastaların %75'inde mediastinal kitle vardır. Çoğu hasta yaygın hastalık ile başvurur. Mediasten dışında, ekstra torasik lenf nodları, kemik iliği, santral sinir sistemi, baş ve boyun, akciğer, plevra, karaciğer, perikard, periton, cilt ve gonadlar tutulabilir (Resim 4). Lenfoblastik lenfoma akut lenfoblastik lösemi ile ilişkilidir (42). Hastada bariz kemik iliği tutulumu mevcutsa lösemi tanısı konabilir. Olağandışı olarak hastalık sadece mediastenle sınırlıdır, ve tanı için biyopsi gerekir. Çoğu vakada kemik iliği biyopsisi ve periferik inceleme ile tanı konur. Lenfoblastik lenfoma hızlı büyüyen tümörlerdendir. Hızlı yayıldığından zaman kaybedilmemeli santral sinir sistemi yayılımını tespit etmek için lomber ponksiyon yapılmalıdır. Keza vakaların %10'unda tanı anında santral sinir sistemi tutulumu mevcuttur (19).

Tedavide multiajanlarla kemoterapi yapılır. Komplet cevap oranı %80, uzun survey %45 civarındadır.

KAYNAKLAR

1. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76:832.
2. American Thoracic Society. Clinical staging of primary lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:659-64.
3. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997;111:1718-23.
4. Rusch V, Crowley JJ, Goldstraw P, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the N

5. Leong SP, Cady B, Jablous DM, et al. Clinical patterns of metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2006;25:221-32.
6. Blaszyk H, Hartmann A, Bjornsson J. Cancer of unknown primary: clinicopathologic correlations. *APMIS* 2003;111:1089-94.
7. Dabbs D. Immunohistology of metastatic carcinoma of unknown primary in *Diagnostic Immunohistochemistry*. Churchill Livingstone, second edit. 2006.
8. Sève P, Billotey C, Broussolle C, Dumontet C, Mackey JR. The role of 2-deoxy-2-f-18 fluoro-D-glucose Positron Emission Tomography in disseminated carcinoma of Unknown primary site. *Cancer* 2007;109:292-9.
9. iquet M, Banu E, Foucault C. Unknown primary malignancy metastatic to thoracic lymph nodes. In Shields TW, LoCicero J, Reed Carolyn E, Feins RH.ed *General Thoracic Surgery* vol 2, 7th.ed.Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009;1435-40.
10. Pavlidis N, Briasoulis E, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;5:228-31.
11. Riquet M, Badoual C, Le Pimpec Barthes F, et al. Metastatic thoracic lymph node carcinoma with unknown primary site. *Ann Thorac Surg* 2003;75:244-9.
12. Mahon TG, Libshitz HI. Mediastinal metastases of infradiaphragmatic malignancies. *Eur J Radiol* 1992;15:130-4.
13. Kohdono S, Ishida T, Fukuyama Y, et al. Lymph node cancer of the mediastinal or hilar region with an unknown primary site. *J Surg Oncol* 1995;58:196-200.
14. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, et al. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985;55:805-28.
15. Cho KR, Epstein JI. Metastatic prostatic carcinoma to supradiaphragmatic lymph nodes. A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1987;11:457-63.
16. Duwe BV, Serman DH, Musani AI. Tumors of the mediastinum. *Chest* 2005;128:2893-9.
17. Swerdlow, SH, Campo, E, Harris, NL, et al. (Eds). *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IARC Press, Lyon 2008.
18. Vardiman, JW, Thiele, J, Arber, DA, et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114:937.
19. Smith S, Besien K. Diagnosis and Treatment of Mediastinal Lymphomas. In Shields TW, LoCicero J, Reed Carolyn E, Feins RH.ed *General Thoracic Surgery* vol 2, 7th.ed.Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009;2379-88.
20. Medeiros LJ, Greiner TC. Hodgkin's disease. *Cancer* 1995;75:357-69.
21. Ries, LA, Kosary, CL, Hankey, BF, et al. (Eds). *SEER cancer statistics review: 1973-1994*, NIH publ no. 97-2789, National Cancer Institute, Bethesda 1997.

22. Cozen W, Katz J, Mack TM. Risk patterns of Hodgkin's disease in Los Angeles vary by cell type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1:261-8.
23. Hjalgrim H, Askling J, Sorensen P, et al. Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1522-8.
24. Chang ET, Zheng T, Weir EG, Borowitz M, Mann RB, Spiegelman D, Mueller NE. Aspirin and the risk of Hodgkin's lymphoma in a population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:305-15.
25. Nieters A, Rohrmann S, Becker N, et al. Smoking and lymphoma risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*. 2008;167:1081-9.
26. Grulich AE, Li Y, McDonald A, et al. Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS*. 2002;16:1155-61.
27. Mahoney DH Jr, Schreuders LC, Gresik MV, McClain KL. Role of staging bone marrow examination in children with Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:175-7.
28. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-6.
29. Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. *International Hodgkin's Disease Collaborative Group. J Clin Oncol* 1998;16:830-43.
30. Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, et al. The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1992; 28A:1847.
31. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993;11:2258-72.
32. Olweny, CL, Ziegler, JL. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2008;358:742.
33. Canellos GP, Niedzwiecki D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med* 2002;346:1417-8.
34. Josting A, Reiser M, Wickramanayake PD, et al. DEXA-BEAM: an effective regimen for cytoreduction prior to high-dose chemotherapy with autologous stem cell support for patients with relapsed/refractory mantle Leuk Lymph 2000;37:185-7.
35. Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, et al. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1988; 318:76-81.
36. 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.
37. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
38. Todeschini G, Ambrosetti A, Meneghini G, et al. Mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 21 patients. *J Clin Oncol* 1990;8:804-8.
39. Yahalom Y. Oncologic emergencies. In De Vita F, Hellman S, Rosenberg AS, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;2469-76.
40. Simon R, Durlleman S, Hoppe RT, et al. The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project: long term follow-up of 1153 patients with non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Intern Med* 1988;109:939-45.
41. Griffith RC, Kelly DR, Nathwani BN, et al. A morphologic study of childhood lymphoma of the lymphoblastic type: the Pediatric Oncology Group experience. *Cancer* 1987;59:1126-31.
42. Uckun FM, Sensel MG, Sun L, et al. Biology and treatment of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998;91:735-46.