

Primer Mediastinal Büyük B Hücreli Lenfoma Hastalarımızın Tedavi Sonuçlarının Geriye Dönük Değerlendirilmesi*

Retrospective Evaluation of Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma Treatment Results

* Bu çalışma 42. Ulusal Hematoloji Kongresi'nde Tartışmalı Poster olarak sunulmuştur.

Erden ATİLLA^{1,2}, Pinar ATACA ATİLLA^{1,2}, Güldane CENGİZ SEVAL¹, Selami Koçak TOPRAK¹, Osman İLHAN¹, Önder ARSLAN¹, Günhan GÜRMAN¹, Taner DEMİRER¹, Muhit ÖZCAN¹

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

² Baylor College of Medicine, Center for Gene and Cell Therapy, Houston, TX, ABD

ÖZET

Amaç: Primer mediastinal büyük B hücreli lenfomalar (PMBBHL), timüs medüller B hücrelerinden köken aldığı bilinen, agresif, nadir görülen lenfomalardır. Hodgkin dışı lenfomaların yaklaşık %2'sini oluşturan PMBBHL'de başvuru genelde kitlesel hastalık ile olmaktadır. Bu çalışmada, kliniğimizde PMBBHL tanısı alan ve tedavi edilen hastaların karakteristik özellikleri, tedavi süreçleri ve sağkalımları özetlenmiştir.

Hastalar ve Yöntem: Merkezimize 2006-2017 tarihleri arasında başvuran 16 hastanın dosyaları ve elektronik bilgisayar kayıtları geriye dönük olarak taranmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 16 hastadan 10(% 63)'ü kadındır. Tanı anındaki yaş ortalaması 30.8 (aralık, 19-61)'dir. Hastaların 11 (%69)'i evre I, 4 (%25)'ü evre II hastalıkla prezente olmuş olup erken tanı almışlardır. On iki (%75) hastanın ECOG performans skoru 3'ün altındadır. Sadece bir hastanın IPI skoru 3'ün yukarisındadır. Hastaların 9 (%56)'una ilk sıra tedavi olarak altı kür rituk-simab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve metilprednizolon (R-CHOP) verilmiş, 7 (%44) hastaya ise pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) değerlendirmesine göre R-CHOP sonrasında yoğunluk ayarlı mediastinal radyoterapi (IMRT) uygulanmıştır. R-CHOP tedavisi alan 6 (%67) hastada tam yanıt 2 (%22) hastada kısmi yanıt gelişmiştir. R-CHOP ve IMRT tedavisi uygulanmış 4 (%57) hastada tam yanıt, 2 (%29) hastada kısmi yanıt, bir hastada ise progresyon gelişmiştir. Bir hastada ise nüks gelişmiş; hasta iki kür R-ICE tedavisi verildikten sonra otolog hematopoietik kök hücre nakli (OKHN) ile tam remisyona girmiştir. Hastaların tümü yaşamaktadır ve ortalama takip süresi 57 (aralık, 13-129 ay) aydır.

Sonuç: PMBBHL genç yaşta görülen ve genellikle kitlesel hastalık varlığıyla ortaya çıkan nadir görülen agresif bir lenfomadır. Çalışmaya dahil olan hastaların büyük çoğunluğu R-CHOP kemo-terapisine yanıt vermiştir. Radyoterapi hastanın rezidüel hastalık durumuna göre tedavi seçenekleri arasında değerlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Primer mediastinal büyük hücreli lenfomalar; R-CHOP; Radyoterapi

ABSTRACT

Objective: Primary mediastinal large B cell lymphomas (PMLBCL) are aggressive, rare lymphomas known to originate from the thymus medullary B cells. In PMLBCL, which accounts for about 2% of non-Hodgkin's lymphomas, the referral is usually due to bulky disease. This study summarizes the characteristics, prognosis and survivals of PMLBCL patients with diagnosed and treated in our clinic.

Yazışma Adresi

Uzm. Dr. Erden ATİLLA

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

Geliş: 10.09.2018 - Kabul: 26.09.2018

E-posta: erdenatilla@gmail.com

Patients and Methods: The files and electronic computer records of 16 patients who were treated at our center between 2006-2017 were retrospectively evaluated.

Results Of the 16 patients included in the study, 10 were females (63%). The mean age at diagnosis was 30.8 (range, 19-61). Eleven of the patients (69%) were stage I, 4 (25%) were stage II disease. Twelve (75%) patients had an ECOG performance score below 3. Only 1 patient's IPI score was above 3. Nine patients were treated with 6 cycles of R-CHOP (56%) and 7 patients (44%) underwent intensity-adjusted mediastinal radiotherapy (IMRT) after R-CHOP according to PET / CT evaluation. In 6 patients with R-CHOP treatment, 4 patients had complete response (67%) and 2 patients (22%) had partial response. In 4 patients (57%) treated with R-CHOP and IMRT, complete response was obtained, 2 patients (29%) had partial response and 1 patient had progression. In one patient, relapse was occurred; patient underwent complete remission with autologous hematopoietic stem cell transplant (OKHN) after 2 cycles of R-ICE treatment. All patients were alive and the median follow-up was 57 months (range, 13-129 months).

Conclusion: PMLBCL is a rare aggressive lymphoma of young age and usually associated with a bulky disease. The vast majority of patients included in the study responded to R-CHOP chemotherapy. Radiotherapy should be evaluated among the treatment options according to the residual disease status of the patient.

Key Words: Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma; R-CHOP; Radiotherapy

GİRİŞ

Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma (PMBBHL), klinik, patolojik ve genetik özellikleriyle 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) lenfoid malignite sınıflandırmasında büyük B hücreli lenfomaların alt tipi olarak gösterilmiştir (1). Tüm non-hodgkin lenfomaların %2-4'ü, difüz büyük B hücreli lenfomaların ise %6-10'u PMBBHL'dir (2). Sıklıkla 30-40'lı yaşlarda kadın hastalarda görülmektedir (3). Hastalar genellikle ön mediastende hızlıca büyüyen "bulky" hastalık ile başvururlar. Kitlenin basısına bağlı olarak hastaların yarısında öksürük, dispne veya superior vena kava sendromu gelişebilmektedir. Tanı anında kemik iliği tutulumu seyrek olsa da özellikle nüks gelişen hastalarda ektranodal tutulum görülebilmektedir (4). Son yıllarda yapılan mikroarray analizlerinde PMBBHL'nin difüz büyük B hücreli lenfomadan çok nodüler sklerozan tip klasik Hodgkin lenfomaya daha çok benzerlik gösterdiği kanıtlanmıştır (5). Histolojik olarak her iki tümöre de pleomorfik inflamatuvar infiltrat ile çevrelenmiş büyük polimorfik hücreler ve belirgin fibrozis ile tanı konur (6). Moleküler olarak PMBBHL patolojisinden 9p24.1 bölgesinin amplifikasyonu sonucunda hastalığa özgü PD-L1 ve JAK2 artışı sorumlu tutulmuştur (7).

PMBBHL'de uygulanacak ilk sıra indüksiyon tedavisi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Birçok çalışmada ilk sıra tedavi sonrasında remisyona ulaşmanın hastalık kontrolündeki önemi vurgulanmıştır. Rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve metilprednizolon (R-CHOP) ilk sıra tedavi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (8). R-CHOP dışındaki tedavilerin prospektif ve retrospektif çalışmalarda çelişkili sonuçları mevcuttur. Radyoterapinin konsolidasyon tedavisinde kullanımı tartışmalıdır. Bu çalışmada kliniğimize başvuran PMBBHL hastalarının karakteristik özellikleri, tedavi yanıtları, sağkalımları sunulmuştur.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya 2006-2017 tarihleri arasında merkezimizde tanı alan ve takipleri kliniğimizde devam eden 16 hasta geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastaların özelliklerine, hastalık evrelerine, aldıkları tedavilere, tedavi yanıtlarına, nüks durumlarına ve sağkalımlarına elektronik bilgisayar sistemi üzerinden veya hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Tanı anındaki hasta performansları ECOG performans skorlamasına göre değerlendirilmiştir (9). Hastalık evrelendirilmesinde Ann Arbor Sınıflandırılması kullanılmıştır (10). Kitleli (bulky) hastalık, tümör boyutunun 10 cm'den büyük olduğu durumları tanımlamaktadır. Non-Hodgkin lenfoma için geliştirilen prognostik belirteç olarak International Prognostic Index (IPI) ile hastalar skorlandırılmıştır (11). Hastaların yanıt değerlendirilmesinde ise Lugano Sınıflandırmasından yararlanılmıştır (12). Tüm hastalar tedavileri süresince uygun aralıklarla PET ile rezidü hastalık açısından değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan tüm hastalardan çalışmaya katılım onamları alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 16 (%63) hastadan 10'u kadındır. Tanı anındaki yaş ortalaması 30.8 (aralık, 19-61)'dir. Hastaların 11 (%69)'i evre I, 4 (%25)'ü evre II hastalıkla prezente olmuş olup erken tanı almışlardır. Yalnız bir hastada ekstralatenfatik tutulum mevcut olup evre IV hastalıkla tanı almıştır. Hastaneye ilk başvurularında 14 (%88) hastada ön mediastende semptomatik kitleli (bulky) hastalık mevcuttur. Tanı anındaki ortalama hemoglobün (g/dL), lökosit ($\times 10^9/L$), nötrofil ($\times 10^9/L$) ve trombosit sayıları ($\times 10^9/L$): 11.8 (aralık, 9.8-15.8), 7.89 (aralık, 1.9-11.3), 5.7 (aralık, 0.5-10.1), 365 (aralık, 186-750). On iki hastanın (%75) ECOG performans skoru 3'ün altındadır. Sadece bir hastanın IPI skoru 3'ün yukarısidir.

Hastaların 9 (%56)'una ilk sıra tedavi olarak altı kür R-CHOP verilmiş, 7 (%44) hastaya ise PET/BT değerlendirilmesine göre R-CHOP sonrasında yoğunluk ayarlı mediastinal radyoterapi (IMRT) uygulanmıştır. R-CHOP tedavisi alan 6 (%67) hastada tam yanıt, 2 (%22) hastada kısmi yanıt gelişmiştir. Kısmi yanıt gelişen bir hasta pembrolizumab, bir hasta otolog hematopoietik kök hücre nakli (OKHN) ile tam remisyona girmiştir. R-CHOP sonrası bir hastada hastalık progresse olmuş, iki kür GDP (gemsitabine, sisplatin, deksametazon) ve pembrolizumab tedavisiyle yanıt alınmıştır. R-CHOP ve IMRT tedavisi uygulanmış 4 (%57) hastada tam yanıt, 2 (%29) hastada kısmi yanıt, bir hastada ise progresyon gelişmiştir. Kısmi yanıt gelişen bir hastaya nivolumab-ibrutinib tedavisi başlanmış diğer hastaya OKHN tedavisi yapılmış ve yanıt alınmıştır. Progresyon gelişen tedaviye dirençli diğer hastaya iki kür rituksimab, deksametazon, yüksek doz sitarabin ve sisplatin (R-DHAP) sonrası iki kür GDP ve iki kür rituksimab-bendamustin tedavisi verilmesine rağmen yanıt alınamadığından pembrolizumab verilmiş, yanıt değerlendirilmesi yapılacaktır. Bir hastada R-CHOP ve IMRT ile tam yanıt sonrası tedavinin 16. ayında böbrekte nüks gelişmiştir. Hasta iki kür rituksimab, ifosfamid, karboplatin ve etoposid (R-ICE) tedavisi verildikten sonra OKHN ile tam remisyona girmiştir.

Hastaların tümü yaşamaktadır ve ortanca takip süresi 57 (aralık, 13-129 ay) aydır. Hastaların özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

PMBBHL önceleri standart antrasiklin bazlı tedavilere (CHOP ve benzeri) yanıt vermeyen, erken nüks eden Non-Hodgkin lenfoma alt tipi olarak düşünülse de monoklonal antikorların tedaviye eklenmesiyle yanıt oranında belirgin iyileşme görülmüştür (13,14). Rituksimabın difüz büyük B hücreli lenfomada kemoterapiye eklenmesinin etkinliğinin araştırıldığı 824 hastalık MInT çalışmasında 87 hasta PMBBHL alt grubunda incelenmiştir. Tedaviye rituksimab eklenmesiyle PMBBHL'de tam yanıt %54'ten %80'e çıktığı ($p=0.015$), hastalık progresyonun gerilediği (%2.5 ile %24, $p<0.001$) gösterilmiştir. Ortanca takip süresinin 34 ay olduğu çalışmada 3 yıllık olaysız sağkalım rituksimab alanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artarken (%78 ile %52, $p=0.012$) genel sağkalım benzer olarak saptanmıştır. Çalışmanın en önemli sonucu genç ve düşük IPI skorlu PMBBHL hastalarında R-CHOP tedavisinin etkin bir tedavi olduğudur (15). Vassilakopoulos ve arkadaşları rituksimab alan hastalarda IPI skorundan bağımsız olarak 5 yıllık olaysız sağkalım ve genel sağkalım rituksimab almayanlara göre arttığını göstermişlerdir (%80 ile %47, $p<0.0001$; %89 ile %69, $p=0.003$) (16). Bu doğrultuda çalışmamızda ilk sıra tedavi olarak tüm hastalara ulaşılabiliirliği kolay ve yaygın olarak kullanılan R-CHOP verilmiştir. R-CHOP-etoposid ile doz ayarlanmış rituksimab, etoposid, vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid, prednison

Tablo 1. Hastaların özellikleri

Hasta no	Yaş/Cinsiyet	Evre/IPI skoru	Tedavi	1. sıra tedavi yanıt	Takep süresi (ay)
1	31/Kadın	I/0	R-CHOP	TY	47
2	61/Erkek	II/II	R-CHOP	TY	64
3	28/Kadın	I/0	R-CHOP	TY	73
4	52/Kadın	II/I	R-CHOP + IMRT/ nivolumab-ibrutinib	KY	49
5	26/Kadın	I/II	R-CHOP	TY	108
6	24/Kadın	I/I	R-CHOP + IMRT	TY	61
7	23/Erkek	I/II	R-CHOP + IMRT/ R-ICE/OKHN	KY	129
8	23/Erkek	I/II	R-CHOP + IMRT	TY	64
9	19/Erkek	IV/IV	R-CHOP + IMRT	TY	56
10	25/Kadın	II/I	R-CHOP	TY	45
11	34/Erkek	II/II	R-CHOP/OKHN	KY	69
12	22/Erkek	I/I	R-CHOP	TY	57
13	33/Kadın	I/0	R-CHOP + IMRT/R-DHAP/GDP/ R-Benda/Pembrolizumab	Progresyon	43
14	34/Kadın	I/0	R-CHOP/GDP/Pembrolizumab	Progresyon	24
15	30/Kadın	I/0	R-CHOP/Pembrolizumab	KY	20
16	29/Kadın	I/0	R-CHOP + IMRT	TY	13

IMRT: Yoğunluk ayarlı radyoterapi, GDP: Gemsitabine, sisplatin, deksametazon, KY: Kısmi yanıt, OKHN: Otolog kök hücre nakli, R-benda: R-bendamustin, R-CHOP: Rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve metilprednizolon, R-DHAP: Rituksimab, deksametazon, yüksek doz sitarabin ve sisplatin, R-ICE: Rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid, TY: Tam yanıt.

(R-DA-EPOCH) önerilen diğer tedavilerdir (17-19). Dunleavy ve arkadaşları 2013 yılındaki tek kollu randomize olmayan prospektif çalışmasında indüksiyon kemoterapisi olarak R-DA-EPOCH kullanıldığında genel sağkalım %97 olarak saptanmış ve hastaların konsolidatif radyoterapi ihtiyacında azalma kaydedilmiştir (20). 132 hastanın dahil edildiği çok merkezli geriye dönük çalışmada R-DA-EPOCH tedavisiyle R-CHOP'dan daha yüksek tam yanıt oranına ulaşılmış (%84 ile %70, p= 0.046) fakat tedavi ile ilişkili toksisiteler daha yüksek olarak saptanmıştır (21).

PMBBHL'de konsolidasyon tedavisi olarak radyoterapinin (RT) rolü tartışmalıdır. Tek merkezli 153 hastanın dahil edildiği çalışmada RT'nin konsolidatif olarak kullanılmasının sağkalımı etkilemediği kanıtlanmıştır (8). Geriye dönük bir diğer çalışmada ise immünterapi alan hastalara RT uygulandığında tam yanıtı %20 arttırdığı gösterilmiştir (22). Martinelli ve arkadaşları PMBBHL hastalarında immünterapi sonrasında RT'nin PET/BT'ye göre belirlenmesini önermiştir (23). Çalışmamızda 7 (%44) hastaya R-CHOP tedavisi sonrasında PET/BT değerlendirmesine göre RT uygulanmış 4 (%57) hastada tam yanıt, 2 (%29) hastada kısmi yanıt elde edilmiştir. Kemo-radyoterapi sonrası hastalık yanıtlarının iyi olması nedeniyle ilk sıra tedavide OKHN etkinliğini gösteren çalışma sayısı kısıtlıdır (24,25). Bu nedenle hastaların hiçbirinde OKHN ilk sıra tedavi olarak kullanılmamıştır. GEL-TAMO çalışmasında 71 hastaya ilk sıra OKHN uygulandığında çoklu değişkenli analizlerde genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı negatif yönde etkileyen faktörler arasında yüksek IPI skoru, nakil sırasında dirençli hastalık ve radyoterapi almamış olmak gösterilmiştir (24).

Nüks veya refrakter PMBBHL'de tedavi alternatifleri kısıtlıdır. Progresif hastalıkta böbrek, adrenal bezler, karaciğer veya santral sinir sistemi gibi ektranodal bölgelerin tutulumu sıklıkla görülmektedir (6). Literatüre paralel olarak, ilk sıra tedavi sonrası nüks eden hastamızda böbrek tutulumu tespit edilmiştir. Kurtarma tedavisi sonrasında OKHN klinik deneyime göre nüks hastalarda uygulanabilecek yaklaşımdır, nüks eden hastamız tam remisyonda izlenmektedir (26). Nüks ve refrakter PMBBHL hastalarının dahil edildiği çalışmada, kurtarma tedavisi ve OKHN'ye refrakter hastaların hiçbirisi yanıt vermezken, nüks edenlerin sadece %22'si yanıt vermiştir (27). Anti-PD-1 antikor pembrolizumab ile, KEYNOTE-013 faz 1b çalışmasında nüks ve refrakter PMBBHL hastalarında ciddi toksisite oluşturmadan %41 genel yanıt oranına ulaşılmıştır (28). Bu çalışmaya paralel olarak tedaviye dirençli hastalarımıza pembrolizumab uygulanmış ve tedavi yanıtı alınmıştır.

Sonuç olarak, PMBBHL genç yaşta görülen ve genellikle kitlesel hastalık varlığıyla ortaya çıkmakla birlikte iyi prognostik özelliklere sahip nadir görülen agresif bir lenfomadır. R-CHOP halihazırda en sık kullanılmakta olan pro-

tokollerden biridir. Literatürde hastalığın agresif özellikleri nedeniyle tedavide CHOP'tan daha yoğun ve ağır protokollerin kullanılmasının uygun olabileceği, tedaviye rituksimab eklenmesinin ve seçilmiş olgularda RT'nin prognozu olumlu etkilediği bildirilmektedir. Çalışmamızda hasta sayısının az olmasına rağmen R-CHOP ile yeterli süre tedavinin, PET/BT desteği kullanılarak seçilmiş hastalarda RT'nin de tedaviye eklenmesi ile oldukça iyi bir prognoz sağladığı düşünülmektedir. Dirençli hastalarda PD-1 blokörleri önemli bir tedavi alternatifi olarak karşımıza çıkmaktadır.

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 tarama, makale yazımı: EA, PAA; Hasta verileri toplaması: EA, PAA, GCS; Hastaların takibi, makalenin kontrolü: SKT, Oİ, ÖA, GG, TD, MÖ.

KAYNAKLAR

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-90.
2. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997;89:3909-18.
3. Boleti E, Johnson PW. Primary mediastinal B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2007;25:157-63.
4. Petkovic I. Current trends in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Contemp Oncol (Pozn)* 2015;19(6):428-35.
5. Savage KJ, Monti S, Kutok JL, Cattoretti G, Neuberg D, De Laval L, et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003;102:3871-9.
6. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds). *World Health Organization Classification of Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press, 2008;250-1.
7. Green MR, Monti S, Rodig SJ, Juszczynski P, Currie T, O'Donnell E, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2010;116:3268-77.
8. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, Paltiel C, Klasa R, Gascoyne RD, et al. Favourable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann Oncol* 2006;17:123-30.

9. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6):649-55.
10. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, 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(11):1630-6.
11. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329(14):987-94.
12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-68.
13. Todeschini G, Ambrosetti A, Meneghini V, Pizzolo G, Menestrina F, Chilosi M, et al. Mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study with of 21 patients. *J Clin Oncol* 1990;8:804-8.
14. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trnety M, Imrie K, et al. MabThera International Trial Group. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: A randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-91.
15. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, White D, Gill D, Walewski J, et al. 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. *Ann Oncol* 2011;22:664-70.
16. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA, Katsigiannis A, Papageorgiou SG, Costantinou N, Terpos E, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone with or without radiotherapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: the emerging standard of care. *Oncologist* 2012;17:239-49.
17. Wang BJ, Cen XN, Qiu ZX, Ou JP, Wang WS, Liang ZY, et al. Clinical characteristics and longterm follow-up of 29 patients with primary mediastinal large B cell lymphoma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2014;22:1596-602.
18. Dunleavy K, Pittaluga S, Janik J, Grant N, Shovlin M, Steinberg SM, et al. The addition of rituximab to dose adjusted (DA)-EPOCH obviates the need for radiation in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL): A prospective study of 58 patients [Abstract]. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 4):iv96.
19. Schneider T, Tóth E, Lovey J. Standard CHOP immune-chemotherapy for primary mediastinal lymphomas. *Orv Hetil* 2011;152:735-42.
20. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;368:1408-16.
21. Shah NN, Szabo A, Huntington SF, Epperia N, Reddy N, Ganguly S, et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. *Br J Haematol* 2018;180(4):534-44.
22. Zinzani PL, Stefoni V, Finolezzi E, Brusamolino E, Cabras MG, Chiappella A, et al. Rituximab combined with MACOP-B or VA-COP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:381-5.
23. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, Zinzani PL, Ferreri AJ, Vitolo U, et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol* 2014;32:1769-75.
24. Rodríguez J, Conde E, Gutiérrez A, García JC, Lahuerta JJ, Varela MR, et al. Primary mediastinal large cell lymphoma (PMBL): frontline treatment with autologous stem cell transplantation (ASCT). The GEL-TAMO experience. *Hematol Oncol* 2008;26:171-8.
25. Poiré X, van Besien K. Autologous transplant for primary mediastinal B-cell lymphoma. *Expert Rev Hematol* 2009;2:31-6.
26. Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R, Nagy T, Keating A, Crump M. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1329-36.
27. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, Strater 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(4):1646-165.
28. Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot JM, Kuruvilla J, Bala-kumaran A, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2017;130(3):267-70.