

## MANIFESTATIONS THORACIQUES REVELATRICES DE LYMPHOMES : A PROPOS DE 17 CAS.

Sameh Msaad, Ilhem Yangui, Wajdi Ketata, Hajer Ayadi, Abdelkader Ayoub.

*Service de Pneumo-allergologie - CHU Hédi Chaker - Sfax - Tunisie*

*S. Msaad, I. Yangui, W. Ketata, H. Ayadi, A. Ayoub.*

MANIFESTATIONS THORACIQUES REVELATRICES DE LYMPHOMES : A PROPOS DE 17 CAS.

LA TUNISIE MEDICALE - 2008 ; Vol 86 (n°02) : 105- 113

*S. Msaad, I. Yangui, W. Ketata, H. Ayadi, A. Ayoub.*

THORACIC INVOLVEMENT REVELATING LYMPHOMAS : ABOUT 17 CASES

LA TUNISIE MEDICALE - 2008 ; Vol 86 (n°02) : 105- 113

### R É S U M É

**Pré-requis :** Les manifestations thoraciques des lymphomes malins sont fréquentes et très variées. Elles sont habituellement d'apparition secondaire rarement révélatrices.

**Buts :** Etudier les caractéristiques cliniques, radiologiques et pronostiques des manifestations thoraciques révélatrices des lymphomes, en mettant en exergue la diversité de ces manifestations et les difficultés diagnostiques et thérapeutiques qui en découlent.

**Méthodes :** Nous rapportons une analyse rétrospective des atteintes thoraciques révélatrices de lymphomes ainsi que les différents aspects radiologiques observés chez 17 patients hospitalisés au service de pneumologie de Sfax durant 17 ans entre 1989 et 2005.

**Résultats :** Il s'agit de 10 cas de lymphome non Hodgkiniens (LNH) et de 7 cas de maladie de Hodgkin (MH). Chez les patients atteints de LNH, l'atteinte médiastinale était présente dans 8 cas. L'atteinte parenchymateuse était notée chez 2 patients, sous forme de nodules ou de masses associées à des adénopathies (ADP) médiastinales. L'atteinte pleurale sous forme de pleurésie ou de masse solide était présente dans 3 cas. Les atteintes péricardique et pariétale étaient notées dans un seul cas. Chez les patients atteints de MH, les ADP médiastinales étaient présentes chez 6 patients. L'atteinte parenchymateuse était notée dans un seul cas, à type de micronodules sous pleuraux. Un cas de lymphome primitif thymique et un cas de lymphome trachéal étaient notés. Aucun cas d'atteinte pleurale n'a été relevé.

**Conclusion :** Les manifestations thoraciques révélatrices des lymphomes, rarement décrites, sont caractérisées par leur diversité et leur manque de spécificité. Leur diagnostic, souvent délicat, a largement bénéficié des progrès de l'imagerie médicale et des explorations endoscopiques. En revanche, la prise en charge thérapeutique aurait besoin d'être optimisée, afin d'améliorer le pronostic qui demeure encore réservé notamment pour les LNH

### S U M M A R Y

**Background :** Thoracic manifestations of lymphomas are frequent and various. They are frequently described in secondary than as a primary manifestation.

**Aim :** This work aims to analyze the clinical, radiological, and prognostic characteristics of initial thoracic features of lymphomas. The authors stress the diagnosis and therapeutic difficulties which they encountered.

**Methods :** We report a retrospective work of initial thoracic involvement of lymphomas and their radiologic features observed in 17 patients hospitalized in pneumology service of Sfax.

**Results :** There were 10 cases of non Hodgkin's lymphoma and 7 cases of Hodgkin disease. For the patients with non Hodgkin's lymphoma, the mediastinal involvement was present in 8 cases. The parenchymal involvement was noted among 2 patients such as nodules or masses, with concomitant mediastinal lymph nodes. The pleural effusion such as pleurisy or solid mass was seen in 3 cases. Pericardial and parietal involvements were noted in one case. For the patients with Hodgkin's disease, the mediastinal lymph nodes were seen among 6 patients. The parenchymal involvement was noted in one case. One case of primary thymic lymphoma involvement and one case of tracheal involvement were noted. No case of pleural effusion was reported.

**Conclusion :** Initial thoracic involvements, rarely described, cause a variety of features which are often nonspecific. The diagnosis, often difficult, has benefited, from imaging and endoscopy's progress. However, treatment should be optimized in order to improve the prognosis which is also reserved particularly in non Hodgkin lymphoma.

### M O T S C L É S

Lymphome non Hodgkinien, maladie de Hodgkin, thorax.

### KEY WORDS

Non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, chest.

**الإصابات الصدرية الكاشفة على الورم اللمفي : حول 17 حالة**

الباحثون : س. مساعد، إ. يانقي، و. قطاطة، هـ. عياد، عـ. أيوب

**المقدمة :** إن الإصابات الصدرية الناتجة عن الورم اللمفي كثيرة و متنوعة. و هي غالبا ما تظهر في مرحلة ثانوية من تطور المرض. في قليل من الأحيان تكون هذه الإصابات الصدرية من بين العلامات الأولية الكاشفة عن الورم.

**الأهداف :** يهدف المؤلفون من خلال هذا البحث إلى تحليل مختلف الخصائص السريرية و الإشعاعية للإصابات الصدرية الكاشفة عن الورم اللمفاوي. كما يبحثون في مآل المرضى والصعوبات التشخيصية و العلاجية التي تتولد عن هذا.

**الطرق :** يبين المؤلفون في هذا العمل أهم الإصابات الصدرية الكاشفة على الورم اللمفي مركزين على الخصائص السريرية و الشعاعية لهذه الإصابة من خلال متابعة 17 مريض في قسم الأمراض الصدرية بصفاقس.

**النتائج :** في 10 حالات كانت الإصابات من النوع اللمفومي الاهدجيني و في السبع الحالات المتبقية كانت من النوع اللمفومي اللاهدجيني. في اللمفوم اللاهدجيني مثلت إصابة المنصف 8 حالات بينما مثلت إصابة الرئة 20% في شكل إما عقيدة أو كتلة مرافقة لتضخم العقد المنصفية. لوحظت إصابة الجنبية في 30% و إصابة التامور في 10% من الحالات الجملية لللمفوم اللاهدجيني. في اللمفوم الاهدجيني مثل تضخم العقد المنصفية أهم الأعراض (86%) بينما لم تمثل إصابة الرئة إلا 14% من الحالات و كانت خاصة في شكل عقيدات صغيرة تحت الجنبية. إصابة التوتة وقع اكتشافها عند مريض واحد كذلك كان الحال بالنسبة للرماعي

**الخلاصة :** الإصابات الصدرية للورم اللمفاوي تتميز بندرتها، تنوعها و غياب العلامات الخصوصية و هو ما يجعل عملية التشخيص مهمة دقيقة. غير أن تطور التقنيات الإشعاعية و الفحص بالمنظار قد أسهم في تذليل هذه الصعوبات. أما بالنسبة للعلاج، فيبدو أنه مازال يتطلب مزيدا من التطوير بهدف تحسين النتائج التي مازالت غير كافية لا سيما في حالات اللمفوم اللاهدجيني.

**الكلمات الأساسية :** اللمفوم اللاهدجيني، اللمفوم الاهدجيني، الصدر.

Les lymphomes malins représentent plusieurs groupes de désordres néoplasiques du système lymphatique qui se différencient par leurs manifestations cliniques, leurs réponses aux traitements et leurs pronostics [1]. Les manifestations respiratoires des lymphomes malins sont fréquentes pouvant intéresser jusqu'à 85% des sujets souffrant de maladie de Hodgkin (MH) [2] et 66% des sujets atteints de lymphomes non Hodgkiniens (LNH) [3]. Ces manifestations sont habituellement d'apparition tardive chez des patients connus porteurs de lymphomes, elles sont plus rarement révélatrices [5, 6]. Nous dégageons dans ce travail les caractéristiques cliniques, radiologiques et pronostiques des manifestations thoraciques révélatrices de lymphomes et à travers une étude rétrospective concernant 17 dossiers.

**PATIENTS ET METHODES**

Ont été inclus dans l'étude les patients atteints de MH ou de LNH révélés par une manifestation thoracique. Il s'agit d'une étude rétrospective concernant 17 dossiers colligés au service de Pneumologie du CHU Hédi Chaker de Sfax, sur une période de 17 ans, entre 1989 et 2005. Une fiche a été établie et remplie en précisant pour chaque observation les données anamnestiques, cliniques, biologiques, radiologiques et endoscopiques ainsi que le protocole thérapeutique préconisé et les résultats obtenus. Les critères d'inclusion étaient une atteinte thoracique radiologique initiale et/ou une symptomatologie fonctionnelle thoracique avant la confirmation histologique de la maladie et l'institution de tout traitement. L'origine lymphomateuse des lésions thoraciques a été établie par une preuve histologique par la biopsie de ces lésions ou par une biopsie d'un organe à distance tel qu'une adénopathie (ADP).

**RESULTATS**

**1- Age et sexe**

Nous avons recensé 10 cas de LNH et 7 cas de MH. L'âge moyen des patients a été de 45 ans pour les LNH et de 28 ans

pour la MH. Les deux types de lymphomes ont touché les deux sexes avec une prédominance masculine plus nette en cas de LNH (sex-ratio = 4) contre un sex-ratio à 1,3 dans la MH.

**2- Signes cliniques**

Les signes respiratoires (toux, dyspnée, douleur thoracique) ont été les signes fonctionnels les plus fréquents. Un seul cas de MH a été découvert fortuitement (tableau n°I).

**Tableau n°1 : Symptômes révélateurs de LNH et de MH**

	LNH	MH
Symptômes	Nombre	Nombre
Toux	7	5
Dyspnée	7	4
Douleur thoracique	5	3
Syndrome cave supérieur	3	1
Hémoptysie	1	2
Fièvre	4	3
Altération de l'état général	8	4
Sueurs nocturnes	2	0
Découverte fortuite	0	1

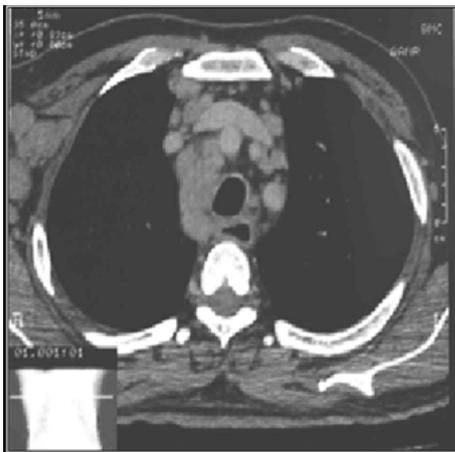
Le syndrome cave supérieur a été fréquent (8/17 cas). L'hémoptysie a été révélatrice dans trois cas (1 cas de MH et 2 cas de LNH). L'altération de l'état général a été plus manifeste et plus fréquente en cas de LNH, 8/10 cas contre 4 cas /7 pour la MH.

**3- Principales localisations thoraciques**

L'atteinte ganglionnaire a été, de loin, la localisation thoracique la plus fréquente (8/10 des cas de LNH et 6/7 des cas de MH). Les ADP ont prédominé au niveau du médiastin antérieur. L'atteinte ganglionnaire compressive (comprimant la trachée et/ou les gros vaisseaux) a été fréquente (3/10 des cas dans les LNH et 3/7 des cas dans la MH). La radiographie standard a représenté l'examen de base dans l'exploration des lymphomes

à localisation thoracique, en particulier chez les malades vus à des stades évolués avec des masses tumorales souvent importantes. En cas de LNH, l'aspect radiologique de loin le plus fréquent a été celui de l'élargissement médiastinal en cheminée (4 cas / 8). Chez les patients porteurs de MH, les adénopathies médiastinales ont réalisé des opacités arrondies ou polycycliques dans 4 cas / 6. La TDM thoracique a permis de révéler une atteinte ganglionnaire, non vue sur la radiographie standard, chez un patient atteint de LNH et deux patients atteints de MH (fig. n°1). Cet examen, pratiqué pour 7 patients porteurs de LNH, a permis de révéler une masse au dépend du médiastin antéro-supérieur et/ou moyen dans 4 cas. Il s'agissait, dans les 3 autres d'ADP intéressant toutes les chaînes médiastinales. L'atteinte hilare n'a été notée que dans un seul cas. Pour les patients porteurs de MH, la TDM thoracique a montré une atteinte médiastinale antérieure et/ou moyenne dans tous les cas.

**Figure n°1 :** Coupe scannographique montrant des adénopathies hilaires et médiastinales bilatérales



L'atteinte du parenchyme pulmonaire a été observée chez deux patients porteurs de LNH sous forme de masse parenchymateuse et chez un patient porteur de MH à type de micronodules sous pleuraux. Cette atteinte pulmonaire a été associée, dans tous les cas, à des ADP médiastinales. La plèvre a été le siège d'un épanchement liquidien chez tous les patients atteints de LNH. La pleurésie a été associée à un épaississement nodulaire de la plèvre dans un cas et à une masse pleurale volumineuse dans un autre cas (fig. n°2).

Un épanchement pleural, sans atteinte médiastinale ni pulmonaire, a été noté chez un seul patient. Cependant, il s'est associé à une ADP sus-claviculaire gauche. La thoracoscopie, pratiquée chez ce patient, a révélé un aspect bourgeonnant irrégulier des deux feuillets pleuraux dont la biopsie a été en faveur d'une infiltration pleurale par un lymphome. La cytologie pleurale a été négative chez tous les patients. La biopsie pleurale a été réalisée chez 6 patients, mais la confirmation histologique n'a été obtenue que chez 3 patients seulement (2 à l'aiguille et 1 par thoracoscopie). Un épanchement péricardique compressif a été observé chez une

patiente ayant un LNH ayant entraîné son décès 15 jours après le diagnostic. Une atteinte pariétale a été colligée dans un seul cas de LNH. Il s'agissait d'une masse tumorale au dépend des parties molles avec extension médiastinale, mise en évidence par la TDM thoracique. Une atteinte thymique a été observée chez un patient atteint de MH. Cette localisation a été observée en l'absence d'ADP médiastinales réalisant ainsi une atteinte thymique primitive (fig. n°3).

**Figure n°2 :** Coupe scannographique montrant une lésion tumorale de densité tissulaire à base d'implantation pleurale.

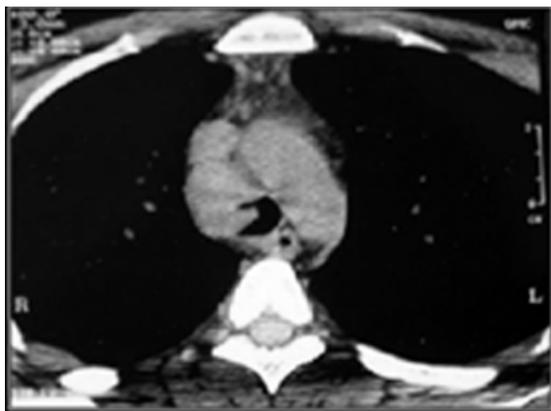


**Figure n°3 :** Coupe scannographique montrant une masse thymique.



Une localisation trachéale de MH a été recensée. Celle-ci s'est déclarée par une dyspnée asthmatiforme non améliorée par le traitement broncho-dilatateur et par une hémoptysie de faible abondance. A l'endoscopie, il y avait un aspect infiltré à type de varicosités s'étendant sur 2 cm au niveau de la face latérale de la trachée, obstruant la bronche souche droite à chaque cycle respiratoire réalisant un effet de soupape (fig. n°4).

**Figure n°4 :** Coupe scannographique montrant une masse médiastinale antérieure comprimant la trachée avec présence d'un bourgeon endo-trachéal.



#### 4- Diagnostic histologique

Le diagnostic histologique a été établi par médiastinoscopie chez 1 patient, par ponction biopsie pulmonaire trans-partiétale (PBTP) chez 5 patients (pratiquée chez 6 patients), par biopsie bronchique chez 1 patient, par biopsie pleurale à l'aiguille chez 2 patients, par biopsie pleurale par thoracoscopie chez 1 patient, par biopsie ganglionnaire périphérique chez 4 patients et par biopsie ostéo-médullaire chez 1 patient. La thoracotomie a été préconisée chez deux patients devant l'absence de lésions périphériques accessibles dans un cas et devant la suspicion d'un

kyste bronchogénique dans un autre cas. Parmi les MH diagnostiquées, le type histologique le plus fréquemment rencontré a été le type « scléronodulaire » (4 cas/7 cas). Dans le groupe des LNH, les types histologiques ont été souvent de haut grade de malignité, essentiellement les lymphomes à grandes cellules (3 cas/10) et les lymphomes lymphoblastiques (2 cas/10). Le lymphome de type B a été retrouvé chez 8 patients alors que deux patients seulement avaient un lymphome de type T.

#### 5- Traitement et évolution (Tableau n°II et III)

Une chimiothérapie a été préconisée pour 7 malades atteints de LNH (70% des cas). Les protocoles les plus utilisés ont été ACVBP (doxorubicine, cyclophosphamide, vindesine, bléomycine, prednisone) utilisé chez 4 malades et CHOP (doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone) utilisé chez 2 malades. Elle a été préconisée également pour 5 malades atteints de MH. Le protocole ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) a été utilisé chez 4 patients. La radiothérapie n'a été réalisée que pour 5 patients atteints de MH mis en rémission complète ou partielle par la chimiothérapie. Pour les patients atteints de LNH, aucune rémission complète n'a été obtenue. Le traitement n'a abouti qu'à une rémission partielle chez 2 patients encore en vie avec un recul respectivement de 5 et 37 mois. La médiane de survie a été de 3 mois. Pour les patients atteints de MH, 3 malades ont eu une rémission complète avec un recul respectivement de 27, 46 et 62 mois, un malade a présenté une rémission partielle et une patiente a été perdue de vue.

**Tableau n°2 :** Evolution des patients porteurs de LNH selon le protocole thérapeutique

OBSERVATION	STADE	TRAITEMENT	EVOLUTION
N° 1	IV	Symptomatique (AEG)	Décès un mois et demi après le diagnostic (AD**)
N° 2	IV	8 cures CT* : CHOP	Progression tumorale Décès 14 mois AD
N° 3	IV	Symptomatique (AEG)	Décès 2 mois AD
N° 4	IV	2 cures CT : EORTC	Neutropénie, insuffisance hépatique Décès 5 mois AD
N° 5	IV	6 cures CT : CVP	Rémission partielle Recul 37 mois
N° 6	IV	1 cure CT : ACVBP	Décès 1 mois AD par septicémie à Escherchia Coli
N° 7	IV	3 cures CT : ACVBP	Décès 3 mois AD par choc septique d'origine digestive
N° 8	III	4 cures CT : ACVBP	Rémission partielle Recul 5 mois
N° 9	IV	2 cures CT : ACVBP puis CHOP (AEG)	Stabilité tumorale Recul de 3 mois
N° 10	IV	Drainage péricardique pour tamponnade	Décès 15 jours AD

\* CT : Chimiothérapie / \*\* AD : Après diagnostic

**Tableau n°3 :** Evolution de patients porteurs de MH selon le protocole thérapeutique

OBSERVATIONS	STADE	TRAITEMENT	EVOLUTION
N°1	IV Bb	4 cures MOPP puis 4 cures ABVD puis RT* médiastinale 40 gray	RC* PDV***
N°2	I AE	3 cures CT : ABVD puis RT thoracique 36 gray	RC Recul de 5 ans 2 mois
N°3	III Bb	6 cures CT : ABVD + RT thoracique 40 gray	RC Recul de 3 ans 1 mois
N°4	IV Bb	4 cures BEACOPP puis RT médiastinale 30 gray	RP Recul de 33 mois
N°5	II BbE	6 cures CT : ABVD + RT thoracique de 36 gray	RC Recul de 27 mois
N°6	II Bb	Refusé	Décès 3 mois AD
N°7	IV Bb	Refusé	Décès 4 mois AD

\* RC : Rémission complète \*\* RT : Radiothérapie thoracique \*\*\* PDV : Perdu de vue

## DISCUSSION

### 1- Epidémiologie- histologie

L'atteinte thoracique initiale est plus courante au cours de la MH (31 à 71% des cas) [7,8] comparativement aux LNH (13 à 23 % des cas) [7, 9, 10]. Les types histologiques retrouvés dans les localisations thoraciques des LNH sont généralement de haut grade de malignité essentiellement les lymphomes à grandes cellules (47%) et les lymphomes lymphoblastiques (33%) [16]. Dans la MH, toutes les séries notent la prédominance du type histologique « scléronodulaire » [17-23]. Nos résultats confirment ces données.

### 2- Principales localisations médiastinales

L'atteinte des ganglions intrathoraciques se voit chez 47 à 99% des patients atteints de MH avec atteinte thoracique [2, 4, 6, 7, 17, 23], ce qui est nettement supérieur aux chiffres rapportés au cours des LNH (19 à 87% des cas) [6, 7, 24, 25, 26]. Il s'agit de la manifestation thoracique la plus couramment rapportée au cours des lymphomes. Ce fait est parfaitement illustré par notre série où l'atteinte ganglionnaire médiastinale a été, de loin, la localisation thoracique la plus fréquente. L'atteinte médiastinale siège le plus souvent au niveau du médiastin supérieur, [7, 9, 10, 27]. Les autres localisations sont moins fréquentes : sous carinaires (13%), médiastinales postérieures (2 à 10%), hilaires (9%) et de l'angle cardio-phrénique (5 à 7%) [7, 9, 27]. Les ganglions mammaires internes sont rarement atteints (1%). Dans notre série, les adénopathies médiastinales étaient nettement prédominantes au niveau des compartiments antérieur et moyen en particulier pour la maladie de Hodgkin. On note par ailleurs, la rareté de l'atteinte hilare qui n'a été constatée que dans un seul cas. Par ailleurs, l'atteinte d'un seul groupe ganglionnaire est nettement plus fréquente au cours des LNH (40%) qu'au cours de la MH (15%) [1, 28]. Enfin, les atteintes isolées des ganglions médiastinaux postérieurs et paracardiaques sont plus couramment détectées au cours des LNH [4, 7, 28].

La radiographie thoracique de face et de profil est souvent

parlante au cours des LNH. En effet, les lésions sont habituellement volumineuses et évidentes [28]. L'atteinte ganglionnaire se traduit sur les clichés radiographiques par des opacités latéro-trachéales hautes droites et gauches réalisant la classique image « en cheminée » paratrachéale [29], par une image médiastinale polycyclique ou par une voussure arrondie d'un des bords du médiastin, réalisant un aspect pseudo-tumoral. La TDM thoracique est plus sensible que la radiographie standard dans la détection des ADP. Dans notre série, l'exploration scannographique du thorax a permis de révéler une atteinte médiastinale infraradiologique chez un patient atteint de LNH et deux autres porteurs de MH. L'atteinte parenchymateuse n'est pas fréquente au stade de début puisqu'elle n'est présente que dans 4 à 26% des cas au moment du diagnostic [4, 7, 9, 21, 30, 31]. Elle se manifeste sur le plan radiologique sous trois principaux aspects :

- L'atteinte nodulaire constitue la manifestation radiologique la plus fréquente. Il s'agit d'opacités nodulaires de taille variable, à limites floues avec de fins prolongements dans le parenchyme adjacent [29]. Elles peuvent être uniques ou multiples [4], uni ou bilatérales [9]. Cette présentation radiologique a été retrouvée chez tous nos patients ayant une atteinte parenchymateuse.

- La lymphangite bronchovasculaire est responsable d'un flou des contours vasculaires et bronchiques traduisant soit une stase lymphatique, soit un mode de dissémination reliant les nodules pulmonaires et les ADP médiastinales [7].

- Les opacités alvéolaires peuvent simuler un foyer de pneumonie bactérienne. Elles peuvent être segmentaires ou lobaires, uni ou bilatérales [4]. Ce type d'atteinte parenchymateuse a été constaté chez 2 patients ayant un LNH. Cette atteinte a été associée à des ADP médiastinales dans les deux cas. Pour les patients porteurs de MH, l'atteinte parenchymateuse n'a été relevée que dans un seul cas, à type de micronodules sous pleuraux siégeant au niveau de la ventrale du lobe supérieur droit avec une atteinte médiastinale associée. L'atteinte pleurale survient chez 9 à 48% des patients atteints de LNH [6, 7, 24, 26, 27, 32], faisant le plus souvent

partie du tableau initial. Dans notre série, l'épanchement pleural liquidien était présent chez tous les patients porteurs de LNH. Cependant, la preuve histologique de l'origine lymphomateuse n'a été établie que dans 3 cas, malgré la pratique de biopsies pleurales dans six cas. Ce résultat devrait justifier le recours à la thoroscopie médicale afin d'augmenter la rentabilité des biopsies pleurales. En effet, les lésions néoplasiques siègent, volontiers, au niveau du cul de sac costo-diaphragmatique postérieur et échappent assez souvent aux prélèvements à l'aiguille. Ainsi, la biopsie pleurale à l'aiguille ne permet d'apporter la preuve histologique que dans 16% des cas [33]. D'ailleurs dans notre série, la biopsie pleurale à l'aiguille, pratiquée chez 5 patients, n'a été positive que dans 2 cas. La recherche des cellules néoplasiques dans le liquide pleural est souvent décevante [4, 35] ce qui est parfaitement illustré par notre série. Quant aux pleurésies inaugurales au cours de la MH, elles sont exceptionnelles. En fait, il s'agit le plus souvent de manifestations secondaires. Dans notre série aucun cas de pleurésie révélatrice de MH n'a été relevé. L'apparition d'un épanchement pleural au cours d'un lymphome peut être due soit à un envahissement pleural direct [4, 33] ou à un blocage du drainage lymphatique de la plèvre [34] ou enfin à une atteinte du canal thoracique, responsable de la constitution d'un chylothorax [4]. En outre, l'aspect macroscopique du liquide pourrait orienter vers le mécanisme en cause. En effet, un liquide sérohématique ou franchement hématisé est presque synonyme d'envahissement pleural [29], alors qu'un épanchement chyleux, noté dans 16% des cas, oriente vers une lésion du canal thoracique ou d'une de ses collatérales [33]. L'atteinte bronchique est rare. Dans une série portant sur 469 patients atteints de MH, seuls 9 patients avaient une atteinte endobronchique [36]. L'atteinte trachéale est plus exceptionnelle. Elle représente moins de 2% de l'ensemble des tumeurs primitives de la trachée [37]. En fait, nous n'avons retrouvé dans la littérature que 16 observations de lymphome Hodgkinien se manifestant par une atteinte trachéale [37, 38]. Plusieurs mécanismes sont avancés [39, 40] pour expliquer la pathogénie de cette localisation qui peut être secondaire soit à une invasion bronchique directe à partir d'une masse parenchymateuse ou médiastinale ou à une propagation lymphatique vers le tissu péribronchique ou enfin par métastase hémotogène. Comme pour toutes les tumeurs trachéales, le mode de présentation est assez stéréotypé avec une dyspnée asthmatiforme, une toux sèche et un wheezing dans les formes évoluées [38]. Le retard diagnostique est fréquent, car la normalité de la radiographie thoracique standard et l'efficacité initiale de la corticothérapie n'incitent pas à proposer d'emblée une endoscopie bronchique [39, 40]. Cependant, la survenue d'hémoptysie, symptôme inhabituel au cours des atteintes thoraciques de la MH, doit faire suspecter une localisation trachéo-bronchique. Dans notre observation, le caractère inspiratoire de la dyspnée et la présence d'hémoptysie nous ont incité à pratiquer une fibroscopie bronchique. L'aspect endoscopique retrouvé a été alors celui d'une infiltration hyper-vascularisée de la muqueuse trachéale, n'ayant aucune particularité évoquant l'origine lymphomateuse. Ceci est parfaitement concordant avec les données de la littérature [38,

41]. L'atélectasie est l'aspect radiologique le plus fréquent, retrouvée dans les 2/3 des cas. Dans les autres cas, il s'agit d'un emphysème obstructif ou d'une masse hilare isolée. Les ADP médiastinales sont pratiquement constantes. Notre observation se distingue par la normalité de la radiographie thoracique standards. Toutefois, la TDM thoracique a révélé des ADP médiastinales et a détecté l'atteinte endotrachéale. L'atteinte thymique est fréquente au cours de la MH, estimée à environ 25 à 56% des cas [20, 23, 42], alors qu'elle est rare au cours des LNH [4, 43]. Cette atteinte peut être primitive en l'absence d'autres localisations de la maladie, comme elle peut être secondaire à une atteinte ganglionnaire médiastinale [42]. Les patients sont généralement asymptomatiques jusqu'à ce qu'une localisation extra-thymique se développe. Dans notre observation, l'atteinte thymique s'est déclarée par une toux sèche, dyspnée d'effort, douleur thoracique et amaigrissement, malgré l'absence d'autres localisations associées. La radiographie thoracique montre un élargissement du médiastin supérieur, sans pouvoir prédire l'origine thymique. Les anomalies scannographiques peuvent être identiques à celles des autres types de tumeurs médiastinales. Cependant, la présence d'ADP médiastinales, l'infiltration de la paroi thoracique et l'envahissement du sternum sont évocateurs de MH. Dans notre série, l'origine Hodgkinienne de la masse thymique n'a pu être évoquée sur les données scannographiques vu l'absence d'envahissement pariétal et d'ADP médiastinales associées. Les lymphomes cardiaques sont parmi les tumeurs cardiaques les plus rares (1,3%) [45,46]. L'atteinte cardiaque est retrouvée chez 4 à 18% des patients ayant un LNH [7, 26, 27] et 4 à 7% des patients atteints de MH [2, 7]. Cette fréquence peut atteindre 25% à l'autopsie [45, 47]. Il s'agit le plus souvent de localisations secondaires d'un LNH systémique plutôt que de lymphome cardiaque primitif [45, 47, 48]. La symptomatologie clinique est fonction de leur localisation au sein du cœur. Selon le cas il peut s'agir d'une crise d'angor, d'une péricardite, d'une insuffisance cardiaque, de troubles du rythme ou de mort subite [45, 49, 50, 51]. Les signes cliniques sont discrets voire absents dans les LNH cardiaques secondaires, expliquant la discordance entre la fréquence de l'atteinte anatomique (à l'autopsie) et la rareté de la description clinique de ces localisations [48]. Dans notre série, une patiente porteuse de LNH avait développé une péricardite de grande abondance d'évolution rapidement fatale. L'atteinte pariétale est exceptionnelle au cours des lymphomes (1 à 6% des cas) [1, 2, 7, 21]. Elle est confirmée ou découverte par l'examen TDM en montrant une lyse costale avec infiltration des parties molles adjacentes [7]. Un cas similaire a été recensé dans notre série.

### 3- Diagnostic

Les symptômes présents au moment du diagnostic ne sont pas spécifiques [11, 12]. Ils sont en rapport avec une compression médiastinale, notamment de la veine cave supérieure, mais également des autres organes du médiastin, ou en rapport avec l'envahissement de la paroi thoracique [4, 13, 14]. Parfois, l'atteinte thoracique est découverte de façon fortuite surtout en cas de MH [15] comme c'était le cas de l'une de nos observations. La fibroscopie bronchique est habituellement

normale. Des anomalies allant d'une muqueuse inflammatoire à une sténose bronchique peuvent s'observer [52]. Cordier [52], dans une étude rétrospective portant sur 70 patients, a retrouvé une atteinte inflammatoire chez 33 malades (48% des cas) et cette atteinte est de type lymphomateuse bronchique chez 17 patients. Cette atteinte endobronchique est d'autant plus suspecte qu'il existe à l'endoscopie un aspect de sténoses bronchiques étagées. Dans notre série, la fibroscopie bronchique a été pratiquée chez 10 patients montrant un aspect de compression extrinsèque dans 3 cas et un bourgeon tumoral dans un autre cas. Elle n'a permis d'établir le diagnostic de certitude que chez un seul patient. Les biopsies bronchiques et surtout transbronchiques sont d'autant plus rentables qu'elles sont réalisées sur des lésions endobronchiques ou guidées par la topographie des anomalies radiologiques [53]. Cette rentabilité est de l'ordre de 10% [54]. L'apport du lavage broncho-alvéolaire (LBA) reste discuté. Toutefois, il peut contribuer au diagnostic en retrouvant une prédominance de la population lymphocytaire analogue à celle des biopsies bronchiques [12]. Le développement des techniques de biologie moléculaire, en particulier la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) a permis la détection d'une population monoclonale de lymphocytes sur la base de détection de réarrangement de gènes [12]. La rentabilité du LBA est estimé à 4% [54]. Aucun de nos patients n'a bénéficié de cet examen. Globalement, la sensibilité des ponctions biopsies pulmonaires transpariétales (PBTP) pour les lymphomes serait inférieure à celle des PBTP dans les autres pathologies malignes avec une rentabilité oscillant respectivement entre 65 et 75% contre 80 à 95% selon les études [1]. Cette sensibilité est moindre dans la MH que dans les LNH et le problème majeur reste, dans certains cas, le typage du lymphome [55]. Dans notre série, la PBTP a contribué au diagnostic positif chez 5 patients. Elle a constitué ainsi la modalité de prélèvement la plus fréquemment préconisée. Sa rentabilité était satisfaisante puisqu'elle s'est révélée positive dans 5 cas sur 6. La biopsie des ganglions périphériques, lorsqu'ils sont présents au moment de l'examen initial du malade, permet d'éviter les méthodes diagnostiques plus invasives. Macroscopiquement, les ganglions envahis par les lymphomes sont augmentés de volume, atteignant un diamètre de 2 cm, et sont constitués d'un tissu de consistance ferme et élastique et de couleur blanc rosâtre [56]. La cytologie ganglionnaire par cytoponction seule ne permet pas de confirmer le diagnostic, mais elle reste très utile permettant d'orienter le diagnostic lorsqu'elle retrouve quelques cellules de Reed Sternberg mêlées à des cellules du granulome et, de confirmer l'atteinte d'un ganglion douteux lors du bilan d'extension ou de la surveillance après traitement [57]. La biopsie ganglionnaire reste indispensable pour confirmer le diagnostic et surtout pour préciser le type histologique. La médiastinoscopie a été réalisée dans un seul cas et nous a permis d'avoir la certitude diagnostique. Enfin, le recours à la thoracotomie voire à la sternotomie ne se fera qu'après échec des autres méthodes diagnostiques. Sa sensibilité est excellente, proche de 100%. L'examen macroscopique de la pièce opératoire oriente parfois vers le diagnostic grâce à la couleur blanchâtre, l'aspect homogène, la consistance élastique de la

masse, classiquement comparée à la « chair de poisson ». Les contours de la tumeur sont flous et souvent interrompus par des coulées péribronchovasculaires [59]. Seul l'examen microscopique permet d'affirmer la nature de la prolifération et l'atteinte éventuelle des ganglions péribronchiques ou hilaires. Dans notre série, cette technique a été préconisée chez deux patients, devant l'absence de lésions accessibles aux méthodes non invasives dans un cas et devant la suspicion scannographique d'un kyste bronchogénique dans un autre cas. Ce sont plutôt les PBTP et les biopsies ganglionnaires périphériques qui ont eu une place privilégiée dans notre stratégie diagnostique.

#### 4- Traitement et évolution

La chimiothérapie permet d'obtenir des chances substantielles de guérison dans les lymphomes. De nombreux protocoles de polychimiothérapie sont utilisés [1]. Le protocole CHOP est devenu le standard de la chimiothérapie de première intention des LNH agressifs permettant d'obtenir des taux de rémission complète est de 45 à 60%. L'efficacité du CHOP reste globalement équivalente à celle des chimiothérapies de 2ème et 3ème générations qui exploraient l'adjonction d'autres médicaments, avec une toxicité souvent plus importante. Dans notre série, nous avons opté, dans plus de la moitié des cas, pour des protocoles agressifs à base de ACVBP. Cette stratégie peut être expliquée par le stade le plus souvent avancé de la maladie et les types histologiques agressifs retrouvés dans notre étude. Dans la MH, les associations les plus courantes sont ABVD et MOPP. Le choix du protocole est guidé par le meilleur rapport efficacité/toxicité. Le protocole MOPP a, désormais, des indications limitées en raison du risque leucémogène et des conséquences sur la fertilité. L'ABVD et ses dérivés ne présentent pas ces inconvénients mais plutôt une toxicité cardio-pulmonaire à partir des doses cumulatives supérieures à 6 cures et en combinaison avec la radiothérapie. De ce fait, le protocole ABVD constitue le standard international de 1ère ligne [1]. C'est d'ailleurs ce protocole qui a été le plus souvent préconisé dans notre série (80% des cas). Il est difficile du fait du nombre limité de nos patients de juger de l'efficacité des protocoles utilisés. La radiothérapie thoracique constitue le deuxième pilier du traitement des lymphomes. Les irradiations en mantelet, lombo-aorto-splénique et l'irradiation en Y inversé, longtemps utilisées dans la MH, tendent à être abandonnées en raison des risques à long terme (seconds cancers) et de la place désormais importante de la chimiothérapie dans le traitement des lymphomes Hodgkiniens. Les doses sont habituellement de 40 Gray pour les LNH et de 36 Gray après rémission complète pour la MH [1]. Dans notre étude, aucun des patients atteints de LNH n'a bénéficié d'une radiothérapie thoracique. En effet, tous nos patients présentaient une maladie avancée et/ou des types histologiques agressifs pour lesquels la radiothérapie ne semble pas avoir un bénéfice significatif. Le pronostic des patients atteints de LNH avec localisation thoracique varie en fonction du type histologique : la survie à 5 ans est de 70 à 88% dans les lymphomes à petites cellules alors qu'elle est plus basse dans les lymphomes à grandes cellules [4]. Ce mauvais pronostic est

lié au type histologique agressif, à la dissémination précoce et à la résistance au traitement [60]. L'apparition d'une pleurésie au cours d'un LNH serait, dans certains cas, de mauvais pronostic en particulier lorsque des cellules néoplasiques sont retrouvées dans le liquide pleural [61] avec une médiane de survie de deux ans [4]. Dans notre série, la médiane de survie a été estimée à 3 mois. Ce résultat concorde avec les constatations de la littérature faisant état du mauvais pronostic des LNH révélés par des manifestations thoraciques. Cette survie médiocre observée dans notre étude, pourrait être expliquée par la dissémination déjà au moment du diagnostic de la maladie et la prédominance des types histologiques agressifs. La résistance à la chimiothérapie pourrait également expliquer ces mauvais résultats puisque aucune rémission complète n'a été observée malgré les protocoles agressifs utilisés. Quant à la MH dans ses formes localisées, certains auteurs pensent que les ADP hodgkiniennes, particulièrement quand elles sont volumineuses, constituent un élément de bon pronostic à long terme, en dépit des syndromes de compression médiastinale qu'elles peuvent engendrer et qui sont exceptionnellement cause de décès, grâce

à l'efficacité remarquable de la radiothérapie entreprise d'urgence [18]. Dans notre série, la médiane de survie a été nettement supérieure à celle observée au cours des LNH.

Le nombre limité de nos patients ne permet pas de dégager des conclusions concernant les facteurs pronostiques. Nous remarquons, cependant, que les meilleurs résultats ont été obtenus chez les patients ayant une forme « scléronodulaire » et/ou un stade précoce de la maladie. Nous soulignons également une meilleure efficacité de la chimiothérapie comparativement aux LNH.

## CONCLUSION

Les lymphomes révélés par des manifestations thoraciques sont rarement décrits. Leur diagnostic, souvent délicat, doit être évoqué en présence d'une atteinte médiastinale associée. L'imagerie thoracique est d'un grand apport aussi bien pour la stadification que pour la décision thérapeutique et la surveillance. Le pronostic, amélioré par la chimiothérapie et la radiothérapie, reste réservé en particulier pour les LNH.

## REFERENCES

- Carette MF, Bazot M, Khalil A. Imagerie thoracique des lymphomes. *Feuillets de Radiologie* 1997 ; 38 :184-197.
- Castellino RA, Blank N, Hoppe RT, Cho C. Hodgkin's disease: contributions of chest in the initial staging evaluation. *Radiology* 1986 ; 160 : 603-5.
- Khouri MB, Godwin JD, Halvorsen R, Hanun y, Putman CE. Role of chest CT in non Hodgkin's lymphoma. *Radiology* 1986 ; 158 : 659-62.
- Berkman N, Breuer R. Pulmonary involvement in lymphoma. *Respiratory Medicine* 1993 ; 87 : 85-92.
- Costa MB, Siqueira SA, Saldiva PH, Rabe KF, Manad T. Histologic patterns of lung infiltration of B-cell, T cell, and Hodgkin lymphomas. *Am J Clin Pathol* 2004 ; 121 : 718-26.
- Lewis ER, Caskey CI, Fishman EK. Lymphome pulmonaire. Aspect TDM chez 31 patients. *AJR* 1991 ; 156 :711-4.
- Essadki O, El Wady N, El Abassi Skalli A. Aspects radiologiques des localisations thoraciques des lymphomes. *Bull Cancer* 1996 ; 83 : 929-36.
- Manoharan A, Pitney WR, Schonell ME, Bader LV. Intrathoracic manifestation in non Hodgkin's lymphomas. *Thorax* 1979 ; 34 : 29-32.
- Filly R, Blank N, Castellino RA. Radiographic distribution of intrathoracic disease in previously untreated patients with Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma. *Radiology* 1976 ; 120 : 277-81.
- Virginia Au, Leung AN. Radiologic manifestations of lymphoma in the thorax. *AJR* 1997 ; 168 : 93-8.
- Lee KS, Kim Y, Primak SL. Imaging of pulmonary lymphoma. *AJR* 1997 ; 168 : 339-45.
- Zompi S, Couderc LJ, Cadranel J, Antoine M, Popa N, Santoli F. Clonality analysis of alveolar B lymphocytes contributes to the diagnostic strategy in clinical suspicion of pulmonary lymphoma. *Blood* 2004 ;103 : 3208-15.
- Reechaipichitkul W, Thongpean S. Etiology and outcome of superior vena cava obstruction in adults. *Southeast Asian J Trop Med public Health* 2004 ; 35 : 453-7.
- Yellin A, Mandel M, Rechavi G, Neuman Y, Ramot B, Lieberman Y. Superior vena cava syndrome associated with lymphoma. *Am J dis Child* 1992 ; 146 : 1060-3.
- Brune J, Loire R, Revel D. Diagnostic topographique des tumeurs du médiastin et conduite à tenir. *Encycl Méd Chir (Paris), Pneumologie*, 6-090-C30, 1994 ; 18p.
- Elis A, Blickstein D, Mulchaov I et al. Pleural effusion in patients with non Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1998 ; 83 :1607-11.
- Diederich S, Link TM, Steinmeyer E, Wormanns D, Heindel W. Pulmonary manifestations of Hodgkin's disease: radiographic and CT findings. *Eur Radiol* 2001 ; 11 : 2295-305.
- Douglass W, Johnson MD, Richard DT et al. Hodgkin's disease limited to intrathoracic sites. *Cancer* 1983 ; 52 : 8-13.
- Goodman KA, Toner S, Hunt M, Wu EJ, Yahalom J. Intensity modulated radiotherapy for lymphoma involving the mediastinum. *Int J Radiation Oncology Biol p*2005 ; 62 : 198-206.
- Heron CW, Husband JE, Williams MP. Hodgkin Disease : CT of the thymus. *Radiology* 1988 ; 167 : 647-51.
- Hodgson DC, Tsang RW, Pintilie M, Sun A, Wells W, Crump M. Impact of chest wall and lung invasion on outcome of stage I, II Hodgkin's lymphoma after combined modality therapy. *Int J Radiation Biol Phys* 2003 ; 57 : 1374-81.
- Loyer E, Fuller L, Libschatz HI, Palmer L. Radiographic appearance of the chest following therapy for Hodgkin disease. *European Journal of Radiology* 2000 ; 35 : 136-148.
- Luker GD, Siegel MJ. Mediastinal Hodgkin disease in children : response to therapy. *Radiology* 1993 ; 189 : 737-40.
- Aquino SL, Chen MYM, Kuo WT, Chiles C. The CT appearance of pleural and extrapleural disease in lymphoma. *Clinical Radiology* 1999 ; 54 : 647-50.
- Hwang GL, Leung AN, Zinck SE, Berry GJ. Recurrent lymphoma of the lung : Computed tomography appearance. *J Comput Assist Tomogr* 2005 ; 29 : 228-30.
- Okada F, Ando Y, Kondo Y, Matsumoto S, Maeda T, Mori H. Thoracic CT findings of adult T-cell leukemia or lymphoma. *AJR* 2004 ; 182 : 761-7.
- Castellino RA, Hilton S, O'Brien JP, Portlock CS. Non Hodgkin lymphoma: contribution of chest in the initial staging evaluation. *Radiology* 1996 ; 199 : 129-32.
- Grenier Ph. Imagerie thoracique de l'adulte 2<sup>ème</sup> édition. Paris : Médecine-Sciences Flammarion 1996.

29. Lejonc JL, Estopa R, Breau JL. Formes thoraciques des hématosarcomes. *Revue du praticien* 1976 ;24 :1435-8.
30. Harousseau JL, Tricot G, Gisselbrecht C, Asselain B, Flandrin G. Les lymphomes médiastinaux de l'adulte. Etude clinique et histologique de 30 cas. *Nouv Presse Méd* 1982 ;11 :1393-6.
31. Maturen KE, Blanc CE, Strouse PJ, Fitzgerald JT. Pulmonary involvement in pediatric lymphoma. *Pediatr Radiol* 2004 ; 34 :120-4.
32. Ahmed S, Kussick SJ, Siddiqui AK et al. Bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma: a clinical study of a rare disease. *European Journal of Cancer* 2004;40:1320-6.
33. Celikoglu F, Alvin S, James AS. Pleural effusion in non Hodgkin's lymphoma. *Chest* 1992;101:1357-60.
34. Xaubet A, Diumenjo MC, Marin A. Characteristics and prognostic value of pleural effusions in non Hodgkin's lymphomas. *Eur J Respir Dis* 1985 ;66 :135-40.
35. Spriggs AI, Vanhegan RI. Cytological diagnosis of lymphoma in serous effusions. *J Clin Pathol* 1981;34:1311-25.
36. Tredaniel J, Peillon I, Ferme C, Brice P, Gisselbrecht C, Hirsch A. Endobronchial presentation of Hodgkin's disease : a report of nine cases and review of the literature. *Eur respir J* 1994;7:1852-5.
37. Zenny JC, Grenier PH, Favier H, Bernard JF, Nahum H. Fistule oeso-trachéale révélatrice d'une maladie de Hodgkin. *J Radiol* 1981;62:191-5.
38. Davidson NG. Tracheal infiltration causing stridor : a rare presentation of stage I Hodgkin's disease. *Br J Clin Pract* 1990 ; 44 : 677-8.
39. Roden S, Homasson JP, Renault P. Lymphome malin non hodgkinien à localisations trachéo-bronchiques. *Rev Pneumol Clin* 1988 ; 44 : 132-5.
40. Stern OS, Tulgan H, Budnitz A, Haidak G. Endobronchial presentation of malignant lymphoma. *Am Rev Respir dis* 1968 ; 98 : 872-4.
41. Hammond AE. Perforation of the trachea by a mediastinal tumor (Hodgkin's disease). *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1941 ; 50 : 929-35.
42. Wernecke K, Vassalo P, Rutsch F, Peters EP, Richard P. Thymic involvement in Hodgkin disease: CT and sonographic findings. *Radiology* 1991;181: 375-83.
43. Mc Cluggage WG, Mc Manus K, Quieshi R, Mc Aleer S, Wotherspoon AC. Low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) of thymus. *Hum Pathol* 2000 ; 31 : 255-9.
44. Kosugi M, Ono T, Yanagushi H et al. Successful treatment of primary cardiac lymphoma and pulmonary tumor embolism with chemotherapy. *International Journal of Cardiology* 2005 ; 6 : 54.
45. Rolta G, Bertero MT, Postera G et al. Primary lymphoma of the heart: a case report and review of the literature. *Leukemia Research* 2002 ; 26 : 117-20.
46. Sootome M, Yoshitomi Y, Kojima S, Kuramochi M. Primary cardiac lymphoma: a case report. *Angiology* 2002 ; 53 : 239-41.
47. Timperley J, Mitchell ARJ, Becher H. Primary cardiac lymphoma. *Eur J Echocardiography* 2003 ; 4 : 327-30.
48. Mikdame M, Ennibi K, Bahrouch L, Benyass A, Dreyfus F, Toloune F. Localisations cardiaques du lymphome non Hodgkinien: à propos de 4 cas. *Revue de Médecine Interne* 2003 ; 24 : 459-63.
49. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair GM, Catton C, Yan T. Cardiac tumors: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2005 ; 6 : 219-28.
50. Chaves FP, Quillen K, Xu D. Pericardial effusion : a rare presentation of adult T-cell leukemia / lymphoma. *Am J Hematol* 2004 ; 77 : 381-3.
51. Haverkamp MCP, Scholte AJHA, Holman ER et al. Contrast echocardiography as a useful additional diagnostic tool in evaluating a primary cardiac tumor. *Eur J Echocardiography* 2005 ; 6 : 388-91.
52. Cordier JF, Chailleux E, Lauque D. Primary pulmonary lymphomas: a clinical study of 70 cases in non-immunocompromised patients. *Chest* 1993;103: 201-8.
53. Wislez M, Bernier C, Antoine M, Cadranet J. Lymphome pulmonaire. *Encycl Méd Chir. Pneumologie* 6-002-H-05 ; 9p.
54. Ferraro P, Trastek VF, Harkiran A. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2000 ; 69 : 993-7.
55. Hughes JH, Katz RL, Fonseca GA, Cabanillas FF. Fine needle aspiration cytology of mediastinal non Hodgkin's non lymphoblastic lymphoma. *Cancer Cytopathology* 1998 ; 84 : 26-35.
56. Stevens A, Lowe J. Anatomie pathologique générale et spéciale. De Boeck Université 1997.
57. Roger B, Cochand-Priollet B, Katz M, Leduc A, Boccon-Gibod L, Bléry M. Lymphographie et cytoponction à l'aiguille fine dans l'étude des bilans d'extension ganglionnaire. A propos de 207 cas. *J Radiol* 1985 ; 66 : 519-26.
58. Kuwabara M, Matsubara Y. Endoscopic approach to pulmonary disease : usefulness of the mediastinoscopy. *Kekkaku* 2000 ; 75 : 57-63.
59. Lebreuil G, Garbel L, Daumas B, Payan H. Déterminations pulmonaires multifocales d'un lymphosarcome. *Arch Anat Path* 1970 ;18 : 131-6.
60. Lichtenstein AK, Levine A, Taylor CR. Primary mediastinal lymphoma in adults. *The American Journal of Medicine* 1980 ; 68 : 509-14.
61. Weick JK, Kiely JM, Harissoon EG, Scanlon PW. Pleural effusion in lymphoma. *Cancer* 1973 ;31 : 848-53.