



Universidad
Internacional
de Andalucía

TÍTULO

LINFOMA DE CÉLULAS T/NK EXTRANODAL NASAL.
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

=

NASAL EXTRANODAL NK/T CELL LYMPHOMA.
LITERATURE REVIEW

AUTORA

Ana Gutiérrez Gallardo

Tutor	Esta edición electrónica ha sido realizada en 2024
Institución	Dr. D. José María Palacios García
Curso	Universidad Internacional de Andalucía
©	<i>Máster de Formación Permanente en Rinología Avanzada y Base de Cráneo Anterior (2021/22)</i>
©	Ana Gutiérrez Gallardo
Fecha documento	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
	2023



Universidad
Internacional
de Andalucía

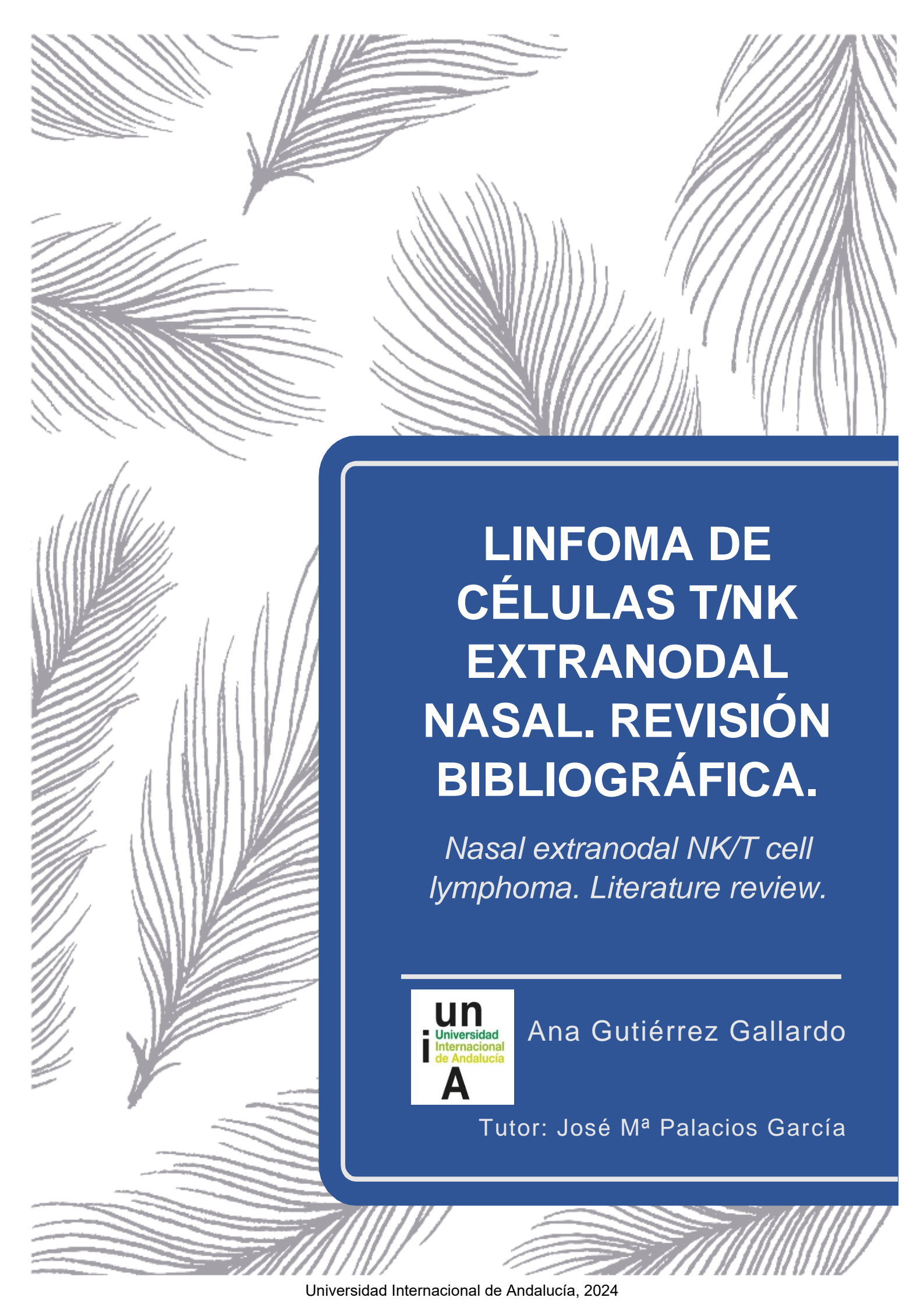


**Atribución-NoComercial-SinDerivadas
4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)**

Para más información:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>



LINFOMA DE CÉLULAS T/NK EXTRANODAL NASAL. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

*Nasal extranodal NK/T cell
lymphoma. Literature review.*



Ana Gutiérrez Gallardo

Tutor: José M^a Palacios García

ÍNDICE

1.- RESUMEN.....	3
2.- INTRODUCCIÓN.....	5
3.- MATERIAL Y MÉTODO.....	7
4.- RESULTADOS.....	8
5.- EPIDEMIOLOGÍA.....	9
6.- ETIOPATOGENIA.....	9
7.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	10
8.- CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS.....	11
9.- DIAGNÓSTICO.....	11
10.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	12
11.- PAPEL DEL VEB EN SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO.....	13
12.- ESTADIAJE.....	14
13.- TRATAMIENTO EN ENFERMEDAD LOCALIZADA.....	14
14.- TRATAMIENTO EN ENFERMEDAD AVANZADA.....	16
15.- OTROS TRATAMIENTOS Y NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS.....	16
16.- CONCLUSIONES.....	17
17.- BIBLIOGRAFÍA.....	18

1.- RESUMEN

El linfoma extraganglionar de células T/ natural killer tipo nasal (LTNKN) es una patología infrecuente, localmente agresiva y de mal pronóstico global con una mayor incidencia y prevalencia en Asia y América del Sur. En su etiología, juega un papel fundamental el Virus del Epstein-Barr (VEB). La mayoría de pacientes presentan enfermedad localizada a nivel del tracto aerodigestivo superior con clínica habitual de obstrucción nasal, rinorrea y epistaxis además de lesiones ulceronecroticas a la exploración nasosinusal.

El diagnóstico se realiza en base a un estudio microscópico e inmunohistoquímico de una muestra tras biopsia de la zona afecta que se caracteriza por un infiltrado linfoide polimorfo con morfología variable angiodestructiva, produciendo habitualmente una ulceración y necrosis extensa. Inmunofenotípicamente, resulta indispensable la demostración de marcadores de células NK/T (típicamente CD2+, CD56+ y CD3+ citoplasmático), además de la confirmación de la presencia de VEB mediante hibridación in situ. El ADN de VEB cuantificado en plasma mediante PCR también resulta de gran utilidad como marcador tumoral para el pronóstico, respuesta al tratamiento y en el seguimiento de la enfermedad.

El diagnóstico diferencial incluye patologías banales como la rinitis o sinusitis crónica, enfermedades infecciosas, afecciones que ocasionan destrucción de tejidos o aparición de úlceras a nivel centrofacial, otras neoplasias malignas hematológicas de células NK o linfocitos T y tumoraciones o lesiones asociadas al VEB.

Para el estadiaje y tratamiento, distinguimos entre enfermedad localizada (estadio I y II) y enfermedad avanzada (estadio III y IV). En pacientes con enfermedad localizada en los que sea posible por su situación basal, se recomienda terapia combinada (TC) sin antraciclinas, basada en platino o L-asparaginasa. En aquellos con enfermedad avanzada, se recomienda la TC con

un régimen intensivo de QT basado en asparaginasa que ha demostrado resultados superiores con una toxicidad aceptable en estos pacientes.

En LTNKN avanzado, recidivante o refractario también pueden ser beneficiosos otros enfoques terapéuticos alternativos como la inmunoterapia, linfocitos T citotóxicos específicos del VEB y el trasplante de células hematopoyéticas. En este sentido, enfatizar el papel de los inhibidores de puntos de control inmunitario como dianas terapéuticas prometedoras, aunque con necesidad de mayor investigación y resultados para desarrollar enfoques de tratamiento más efectivos y tolerables.

2.- INTRODUCCIÓN

El linfoma extraganglionar de células T/ natural killer tipo nasal (LTNKN) es una patología infrecuente en el mundo occidental, agresiva y de mal pronóstico global debido a su agresividad locorregional y metástasis a distancia. Presenta una mayor incidencia en hombres, además de una predilección geográfica y racial, siendo común en el este de Asia y en América Latina (1,2). Se ha reconocido que la infección por el virus de Epstein Barr (VEB) está involucrada en la etiopatogenia de este tipo de tumores (3,4). Habitualmente, la presentación clínica se traduce en una necrosis que afecta en la mayoría de los casos a las fosas nasales o tracto aerodigestivo superior y se extiende a estructuras medifaciales de forma progresiva, produciendo destrucción centrífuga del macizo facial. En raras ocasiones, puede presentarse en localizaciones extranasales como la piel, tejidos blandos, testículos o tracto gastrointestinal entre otros (2,4).

Inicialmente, suele manifestarse con una clínica imprecisa como son la rinitis crónica o sinusitis refractaria, produciendo un retraso diagnóstico en la mayoría de los casos (1,2). El diagnóstico de certeza se realiza a través del estudio histopatológico tras toma de biopsia del tejido afecto cuya característica es la presencia de un infiltrado linforeticular polimorfo y angiocéntrico aunque resulta complicado en muchas ocasiones por confusión con enfermedad inflamatoria o enmascaramiento por necrosis. Su valoración también se encuentra limitada por los hallazgos inespecíficos en las pruebas de laboratorio y de imagen, aunque destaca frecuentemente la aparición de destrucción ósea (2,5).

En las últimas décadas existen estudios y datos novedosos en relación a esta patología, sobre todo acerca de vías moleculares y anomalías genéticas implicadas en su etiopatogenia que abren paso a nuevos esquemas de tratamiento y dianas terapéuticas que podrían modificar el pronóstico de estos pacientes, especialmente en estadios iniciales (4).

El objetivo de este estudio es proporcionar una revisión actualizada del LTNKN tipo nasal que incluya sus características clínicas, patológicas, etiopatogenia, diagnóstico y protocolos de tratamiento actuales.

3.- MATERIAL Y MÉTODO

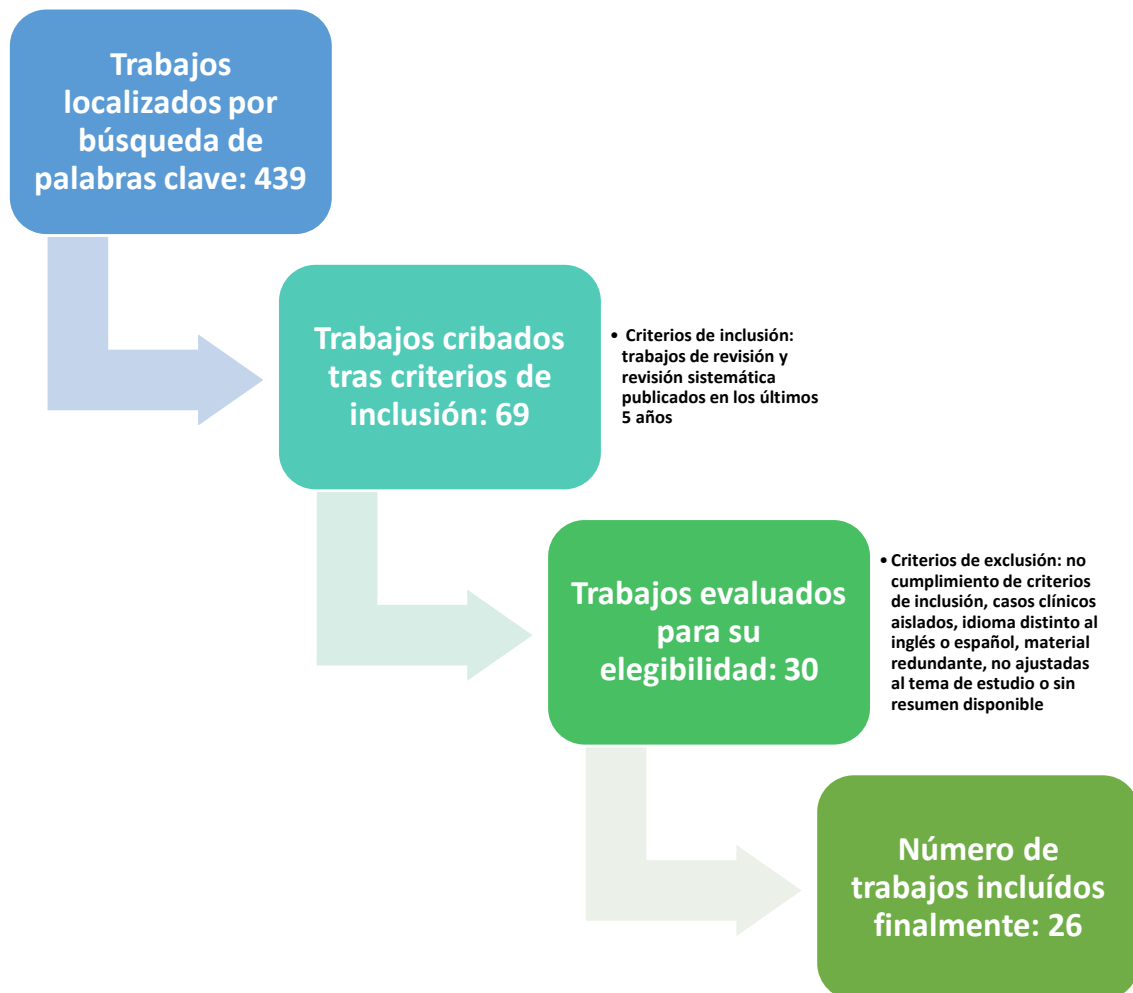
Se llevó a cabo una revisión de la literatura sobre el LTNKN. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura existente en las bases de datos Pubmed y BVS (Bibliotera Virtual en Salud). Los términos utilizados en nuestra investigación fueron *NK lymphoma*, *NK/T cell lymphoma* y *nasal*. La ecuación de búsqueda en Pubmed fue la siguiente: “NK”[All Fields] AND (“lymphoma”[MeSH Terms] OR “lymphoma”[All Fields] OR “lymphomas”[All Fields] AND (“nasalance”[All Fields] OR “nasality”[All Fields] OR “nasalization”[All Fields] OR “nasalized”[All Fields] OR “nose”[MeSH Terms] OR “nose”[All Fields] OR “nasal”[All Fields] OR “nasals”[All Fields])).

Los criterios de inclusión fueron trabajos de revisión y revisión sistemática publicados en los últimos 5 años (2019-2023) que incorporasen datos de epidemiología, clínica, etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento del LTNKN. Además, sólo se tuvieron en cuenta artículos en idioma español e inglés y que se llevaran a cabo en seres humanos. Se excluyeron los artículos que no cumplieran dichos criterios, además de aquellas publicaciones de casos clínicos aislados, aunque incluyeran revisión, con un idioma distinto al inglés o español, material redundante, no ajustadas al tema de estudio o sin resumen disponible.

4.- RESULTADOS

En primer lugar, se localizaron un total de 439 trabajos mediante la búsqueda de palabras clave previamente descrita.

Tras ello, se cribaron 69 artículos siguiendo los criterios de inclusión. De estos 69 que encontramos se eliminaron 39 por criterios de exclusión. De esta manera se obtuvieron 30 escritos evaluados para su elegibilidad y finalmente, se incluyeron un total de 26 artículos en nuestra revisión (1-26). El resumen de la secuencia de selección de los artículos se esquematiza en la siguiente figura:



5.- EPIDEMIOLOGÍA

El LTNKN presenta una mayor incidencia y prevalencia en Asia y América Latina, sobre todo en México, Guatemala, Perú y Brasil; concretamente, en estas áreas geográficas, esta patología representa aproximadamente un 10% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) y un 30% de los linfomas extraganglionares. Por el contrario, en Europa, Canadá, EEUU, Medio Oriente y África es infrecuente, constituyendo menos del 1,5% de los LNH (1, 5,19,25). Aunque no se conoce de forma certera la causa de esta distribución geográfica, se especula que se debe a la predisposición genética de los individuos, la cepa involucrada de VEB o factores ambientales como la exposición a pesticidas o solventes químicos (2,4,6).

La mayoría de pacientes afectados son adultos con una mediana de edad de 52 años, aunque se han informado algunos casos de forma excepcional en la infancia. Además, existe un predominio masculino, aproximadamente entre un 55 – 78 % en la mayoría de los estudios (1).

6.- ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia del LTNKN aún no está aclarada, pero se ha reconocido su estrecha asociación con la infección por VEB en estos pacientes; las células tumorales contienen ADN monoclonal del VEB y se expresan proteínas codificadas por dicho virus, entre ellas, la proteína latente de membrana LMP-1 que es oncogénica y puede contribuir en la linfoma génesis mediante mecanismos de evasión inmune entre otros (6,7,8,9).

Sin embargo, la infección del VEB por sí sola no causa una transformación maligna de las células Natural Killer o Linfocitos T, pudiendo estar involucradas mutaciones del propio virus y antecedentes o anomalías genéticas como son la sobreexpresión del p53 o alteraciones de la vía JAK/STAT (7,8,10,11). El estilo de vida y los factores ambientales también podrían estar relacionados en la

carcinogénesis; la ocupación laboral con uso de plaguicidas y productos químicos se ha sugerido como factor de riesgo (1,6). En este sentido, a pesar de los avances y la presencia de técnicas de alto rendimiento para una secuenciación genética completa, son necesarios más estudios para aclarar los mecanismos etiopatogénicos de esta entidad (8,9).

7.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La mayoría de pacientes presentan enfermedad localizada con sintomatología que afecta al tracto aerodigestivo superior y tercio medio del macizo facial, siendo la obstrucción nasal, rinorrea y epistaxis la clínica más frecuente. A la exploración, se suele visualizar edema y lesiones ulceronecroticas que se inician sobre todo en piel facial y mucosa nasal, senos paranasales, septum nasal y nasofaringe. Dichas lesiones avanzan de forma destructiva en regiones contiguas como son las mejillas, labio superior, órbitas, paladar y orofaringe (1,2,5,7).

La enfermedad diseminada se muestra en un 10 – 20 % de los enfermos; otras áreas extraganglionares pueden estar dañadas por la extensión del tumor primario como son la piel, testículos, pulmones, tracto gastrointestinal e incluso sistema nervioso central. Por otro lado, es poco frecuente el compromiso ganglionar en esta patología y la afectación medular o síntomas B ocurre aproximadamente en el 10 y 35 % de los pacientes, respectivamente (1,2).

Especialmente en aquellos enfermos con repercusión medular, resulta importante señalar la posibilidad de síndrome hemofagocítico que ensombrece drásticamente el pronóstico y se caracteriza por la activación descontrolada del sistema inmunitario con clínica de fiebre elevada, citopenias, hepatoesplenomegalia, coagulopatía, alteración de enzimas hepáticas, niveles muy elevados de ferritina, erupción maculopapular y sintomatología del sistema nervioso central (1,12).

8.- CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

El estudio histopatológico de esta neoplasia muestra una ulceración y necrosis extensa con proliferación linfoide atípica con un patrón de crecimiento angiocéntrico/ angiodestructivo (11). Se aprecia un infiltrado polimorfo de linfocitos con tamaño variable y mitosis junto con varias células inflamatorias (células plasmáticas y ocasionalmente, eosinófilos y macrófagos) que dificulta su distinción de un proceso inflamatorio. También se pueden visualizar los gránulos azurófilos en las preparaciones teñidas con Giemsa (7,11)

Inicialmente, se pensó que se originaba solamente a partir de células *natural killer* (NK) pero posteriormente, se han observado algunos linajes que proceden de células T citotóxicas. Es por ello que, en un porcentaje de los casos, se observa el reordenamiento del gen TCR o antígeno TCR (7,11). Inmunofenotípicamente, las células tumorales suelen ser similares a las células asesinas NK y expresan CD2, CD56 y CD3 citoplasmático, pero no de superficie. También son positivas para proteínas granulares citotóxicas (granzima- B, TIA-1 y perforina) (11,12). Además de la inmunohistoquímica, la positividad para VEB por hibridación in situ es necesaria para confirmar el diagnóstico y realizar un adecuado diagnóstico diferencial (1,9).

9.- DIAGNÓSTICO

Resulta imprescindible un diagnóstico precoz de esta patología dada la naturaleza agresiva de este tumor, aunque en muchas ocasiones puede ser un auténtico desafío, sobre todo en áreas geográficas no endémicas (1). La confirmación del LTNKN se realiza mediante un estudio microscópico, inmunohistoquímico e hibridación in situ positiva de VEB tras toma de biopsia de la región anatómica afectada, generalmente el macizo medifacial. Señalar que, para la muestra, preferiblemente se obtiene material de la región palatina si está comprometida ya que suele presentar menos necrosis, infiltrado inflamatorio o

infecciones concomitantes que a nivel nasal o piel perinasal. Es por ello que en algunas ocasiones se precisa de múltiples biopsias para alcanzar su diagnóstico (5,7,13).

Los hallazgos mediante pruebas de imagen convencionales como son la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) suelen resultar inespecíficos, aunque destaca con frecuencia la destrucción ósea; son aceptables para obtener información sobre la invasión tumoral local. Para detección sobre metástasis subclínicas o afectación a distancia, puede ser necesaria la realización de una tomografía por emisión de positrones junto a TC (PET/TC). De esta manera, actualmente se recomienda que todos los pacientes sean evaluados mediante PET/CT al diagnóstico para una estadificación precisa dado el potencial riesgo de metástasis a distancia (1,4,7).

Asimismo, dentro de la evaluación previa al tratamiento también debemos incluir una biopsia o aspirado de médula ósea con hibridación in situ para VEB además de una gastroscopia, descartando infiltración en ambas localizaciones (1,13).

10.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Su clínica inespecífica puede ocasionar un diagnóstico y tratamiento erróneo, sobre todo al confundirla con otras entidades benignas como cuadros de rinitis o rinosinusitis crónica, así como con enfermedades infecciosas el rinoscleroma o la micosis (1). También se deben considerar otras afecciones que ocasionan destrucción de tejidos o aparición de úlceras a nivel centrofacial, como es el uso de tóxicos inhalados, granulomatosis de Wegener, leishmaniasis o sífilis entre otras (1).

Por otro lado, también debemos incluir en su diagnóstico diferencial otras neoplasias malignas hematológicas de células NK o linfocitos T, además de tumoraciones o lesiones asociadas al VEB. Entre todas ellas, destacan la leucemia de células NK, la granulomatosis linfomatoide, la úlcera mucocutánea

positiva para VEB de curso benigno, el linfoma difuso de células B grandes positivo para VEB, el linfoma de células T periféricas, el linfoma anaplásico de células grandes, el linfoma de células T hepatoesplénicas, la linfocitosis hemofagocítica positiva para VEB y el carcinoma nasofaríngeo (3,6,11,14).

De entre las patologías a diferenciar, la leucemia de células NK merece especial atención dado que no está claro si se trata de una patología diferente respecto al LTNKN o si son dos presentaciones clínicas distintas de una misma patología. Su inmunofenotipo es prácticamente idéntico y la presencia del VEB es común para ambos, aunque como diferencia, destacamos que las células NK de la leucemia expresan con frecuencia CD16 y en el LTNKN, es negativo. La leucemia presenta una progresión fulminante que conduce a un fallo multiorgánico con una supervivencia menor a los 2 meses (3,11,14).

11.- PAPEL DEL VEB EN SEGUIMIENTO Y

PRONÓSTICO

Como mencionamos previamente, la positividad para VEB por hibridación in situ es necesaria para confirmar el diagnóstico y realizar un adecuado diagnóstico diferencial del LTNKN (1,9). A medida que las células del linfoma experimentan apoptosis, se liberan fragmentos de ADN de este virus. Por lo tanto, la cuantificación mediante PCR del ADN del VEB circulante en plasma proporciona una medición objetiva de la carga tumoral, siendo de utilidad como marcador pronóstico. Además, su valoración periódica también es útil para evaluar la respuesta al tratamiento y como seguimiento de la enfermedad, permitiendo una detección de recurrencias de forma precoz. En este sentido, es importante resaltar que el estudio del ADN del VEB debe realizarse de forma aislada en plasma, no en sangre completa ya que de forma variable están presentes células B de memoria que pueden estar infectadas por VEB y llevar a confusión (4,5,7).

12.- ESTADIAJE

Para el estadiaje y tratamiento, distinguimos entre enfermedad localizada (estadio I y II) y enfermedad avanzada (estadio III y IV). El sistema de estadificación actual recomendado para el linfoma no Hodgkin en adultos es la clasificación de Lugano, la cual se basa en el antiguo sistema de Ann Arbor (7):

- **ENFERMEDAD LOCALIZADA**
 - **Estadio I:** afectación de una sola localización extralinfática con o sin compromiso de estructuras anatómicas contiguas (en caso del tipo nasal podrían ser la cavidad nasal, senos maxilares y órbita entre otros).
 - **Estadio II:** compromete una única localización extralinfática y ganglios cervicales contiguos.

- **ENFERMEDAD AVANZADA**
 - **Estadio III:** Además de la afectación de un área extralinfática única tenemos enfermedad no contigua como puede ser la implicación de ganglios linfáticos supra e infra diafragmáticos u otras regiones no colindantes del tracto aerodigestivo superior como la orofaringe o hipofaringe. También se incluyen en este estadio aquellos pacientes que presentan compromiso del bazo.
 - **Estadio IV:** existe afectación extranodal a distancia, del hígado o médula ósea.

13.- TRATAMIENTO EN ENFERMEDAD

LOCALIZADA

En primer lugar, decir que se recomienda una terapia individualizada teniendo en cuenta el estado físico, comorbilidades asociadas, efectos adversos y preferencias del paciente (15,16,17).

Para aquellos que presentan enfermedad localizada con buen estado general y sin comorbilidades que lo impidan, se aconseja tratamiento combinado en la mayoría de los trabajos, es decir, quimioradioterapia (QTRT) con intención curativa. Varios estudios indican que proporciona mejores tasas de respuesta completa, supervivencia global y libre de enfermedad, así como un mayor control local de la enfermedad en comparación con radioterapia (RT) o quimioterapia (QT) aislada, con efectos adversos aceptables. No obstante, la RT sola sigue siendo una opción válida para pacientes con enfermedad localizada que no son subsidiarios de recibir QTRT e incluso algunos autores, también la recomiendan en casos seleccionados de bajo riesgo. Sin embargo, señalar que no existe consenso con respecto al manejo óptimo del paciente con enfermedad localizada que no sea candidato a terapia combinada con QTRT (15,17,18,19,20).

En cuanto a la dosis de RT, se recomienda habitualmente una cantidad igual o superior a 50 Gy en la mayoría de análisis, aunque los resultados también dependen de si se aplica concomitantemente con QT y del tipo de quimioterapia utilizada (17,21,22,).

En relación con la QT, la basada en antraciclinas como el régimen CHOP (ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina, sulfato de vincristina y prednisona) o similar resulta inadecuada en este tipo de tumores probablemente debido a la expresión de glicoproteína P/MDR-1 que ocasiona resistencia a múltiples fármacos por parte de las células tumorales. Es por ello que la eficacia del tratamiento mejoró significativamente con el uso de regímenes sin antraciclinas, basados en platino o L- asparaginasa como DeVIC (dexametasona, etopósido, ifosfamida y carboplatino) o SMILE (dexametasona, metotrexato, ifosfamida, L- asparaginasa y etopósido)(15,17,18,19).

14.- TRATAMIENTO EN ENFERMEDAD

AVANZADA

Al igual que en la enfermedad localizada, siempre hay que tener en cuenta las condiciones y estado basal que presenta el paciente. Aquellos que se encuentran aptos médicamente, se recomienda la QTRT con un régimen intensivo de QT basado en L-asparaginasa que ha demostrado resultados superiores, con una toxicidad aceptable. Sin embargo, no existe ningún régimen específico dentro de este grupo claramente superior, variando las preferencias según los distintos centros (16,18,20,23).

En aquellos enfermos que no pueden tolerar pautas intensivas de QT, el tratamiento debe adaptarse, siendo el objetivo el alivio sintomático y aumento de la supervivencia. En este caso, consideraríamos QT basada en asparaginasa de intensidad más baja o no basada en asparaginasa. Al igual que mencionamos en el apartado del tratamiento de la enfermedad localizada, se recomienda no usar CHOP o QT basada en antraciclinas porque son menos eficaces (15,20,23).

Por otro lado, si el paciente es incapaz de tolerar tratamiento con QT, la RT paliativa puede utilizarse para alivio sintomático de la clínica (16,17,23).

15.- OTROS TRATAMIENTOS Y NUEVAS

DIANAS TERAPÉUTICAS

En pacientes con LTNKN avanzado, recidivante o refractario, a pesar del tratamiento previamente propuesto podrían beneficiarse de enfoques terapéuticos alternativos como la inmunoterapia, linfocitos T citotóxicos específicos del VEB y el trasplante de células hematopoyéticas (13,15,22,23).

Los inhibidores de puntos de control inmunitario han cambiado el paradigma de tratamiento en muchos tipos de neoplasias malignas, siendo considerados dianas terapéuticas prometedoras como es el bloqueo de PD-1 con nivolumab y pembrolizumab que muestra una actividad potente en pacientes con diagnóstico de LTNKN. La inhibición de JAK-3 mediante ruxolitinib también reveló actividad antineoplásica en modelos preclínicos y, de hecho, está en curso su estudio en un ensayo clínico (15,18,24,25,26).

Existen otros posibles marcadores o vías de señalización propuestas como objetivos de tratamiento potencial como son el CD30, CD38, CD74, CD52 o vía NF-kB. Sin embargo, se necesitan más estudios para aclarar su valor y seguridad en el tratamiento de esta patología (13,16,24,25,26).

16.- CONCLUSIONES

El LTNKN es una entidad maligna rara que ha sufrido avances en las últimas décadas, sobre todo en su caracterización clínica, histológica, genética y molecular. Los regímenes que contienen antraciclinas son ineficaces en este tipo de linfoma, siendo la QT con asparaginasa el estándar en el tratamiento. Los cambios en las pautas de QTRT han mejorado la supervivencia, principalmente en estadios iniciales; los resultados en enfermedad avanzada, recurrente o refractaria al tratamiento sigue siendo deficiente, siendo imprescindible una mejor comprensión de la patogenia y biología molecular para mejorar los enfoques terapéuticos, sobre todo en terapia dirigida e inmunoterapia que parecen ser líneas prometedoras.

17.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sánchez Romero C, Bologna Molina R, Paes de Almeida O, Santos-Silva AR, Prado Ribeiro AC, Brandão TB, Carlos R. Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: An updated overview. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;159:103237.
- 2.- Harabuchi Y, Takahara M, Kishibe K, Nagato T, Kumai T. Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: Basic Science and Clinical Progress. *Front Pediatr*. 2019; 7:141.
- 3.- Hue SS, Oon ML, Wang S, Tan SY, Ng SB. Epstein-Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach. *Pathology*. 2020;52(1):111-127.
- 4.- Tse E, Kwong YL. Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Natural Killer Cell Malignancies. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(3):597.
- 5.- Tse E, Fox CP, Glover A, Yoon SE, Kim WS, Kwong YL. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma: An overview on pathology and clinical management. *Emin Hematol*. 2022; 59(4):198-209.
- 6.- Shafiee A, Shamsi S, Kohandel Gargari O, Beiky M, Allahkarami MM, Miyanaji AB, Aghajanian S, Mozhgani SH. EBV associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: A comprehensive overview of clinical manifestations and novel therapeutic insights. *Rev Med Virol*.;32(4):e2328.
- 7.- Takahara M, Kumai T, Kishibe K, Nagato T, Harabuchi Y. Extranodal NK/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: Genetic, Biologic, and Clinical Aspects with a Central Focus on Epstein-Barr Virus Relation. *Microorganisms*. 2021; 9(7):1381.
- 8.- de Mel S, Hue SS, Jeyasekharan AD, Chng WJ, Ng SB. Molecular pathogenic pathways in extranodal NK/T cell lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):33.
- 9.- Montes-Mojarro IA, Fend F, Quintanilla-Martinez L. EBV and the Pathogenesis of NK/T Cell Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6):1414.
- 10.- de Mel S, Soon GS, Mok Y, Chung TH, Jeyasekharan AD, Chng WJ, Ng SB. The Genomics and Molecular Biology of Natural Killer/T-Cell Lymphoma: Opportunities for Translation. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(7):1931.
- 11.- Kim H, Ko YH. The Pathologic and Genetic Characteristics of Extranodal NK/T-Cell Lymphoma. *Life (Basel)*. 2022;12(1):73.
- 12.- Kim WY, Montes-Mojarro IA, Fend F, Quintanilla-Martinez L. Epstein-Barr Virus-Associated T and NK-Cell Lymphoproliferative Diseases. *Front Pediatr*. 2019; 7:71.

- 13.- Allen PB, Lechowicz MJ. Management of NK/T-Cell Lymphoma, Nasal Type. *J Oncol Pract.* 2019;15(10):513-520.
- 14.- Syrykh C, Péricart S, Lamaison C, Escudié F, Brousset P, Laurent C. Epstein-Barr Virus-Associated T- and NK-Cell Lymphoproliferative Diseases: A Review of Clinical and Pathological Features. *Cancers (Basel).* 2021;13(13):3315.
- 15.- Reneau JC, Shindiapina P, Braunstein Z, Youssef Y, Ruiz M, Farid S, Hanel W, Brammer JE. Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphomas: Current Approaches and Future Directions. *Clin Med.* 2022;11(10):2699.
- 16.- Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood.* 2018;131(23):2528-2540.
- 17.- Qi SN, Li YX, Specht L, Oguchi M, Tsang R, Ng A, Suh CO, Ricardi U, Mac Manus M, Dabaja B, Yahalom J. Modern Radiation Therapy for Extranodal Nasal-Type NK/T-cell Lymphoma: Risk-Adapted Therapy, Target Volume, and Dose Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;110(4):1064-1081.
- 18.- Yamaguchi M, Oguchi M, Suzuki R. Extranodal NK/T-cell lymphoma: Updates in biology and management strategies. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2018;31(3):315-321.
- 19.- Kim SJ, Yoon SE, Kim WS. Treatment of localized extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: a systematic review. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):140.
- 20.- Tse E, Zhao WL, Xiong J, Kwong YL. How we treat NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):74.
- 21.- Kim SJ, Yoon SE, Kim WS. Treatment of localized extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: a systematic review. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):140.
- 22.- Terro K, Sharrouf L, El Cheikh J. Progress of Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Radiotherapy in the Treatment of Extranodal NK/T Cell Lymphoma. *Front Oncol.* 2022;12:832428.
- 23.- Yi W, Yang T, Lin S, Hao R, Yu J, Wang Y, Tong X. New Approaches for Treatment of Advanced Extranodal NK/T-Cell Lymphoma. *Cancer Manag Res.* 2022;14:401-407.
- 24.- Yamaguchi M, Oguchi M, Suzuki R. Extranodal NK/T-cell lymphoma: Updates in biology and management strategies. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2018;31(3):315-321.
- 25.- Lv K, Li X, Yu H, Chen X, Zhang M, Wu X. Selection of new immunotherapy targets for NK/T cell lymphoma. *Am J Transl Res.* 2020;12(11):7034-7047.

26.- Wang L, Li LR, Zhang L, Wang JW. The landscape of new drugs in extranodal NK/T-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev.* 2020;89:102065.

