



# Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello

www.revista.acorl.org.co



## Revisión de tema

# Linfoma de células T/Natural Killer extranodal, tipo nasal Extranodal Natural Killer /T-cell lymphoma, nasal type

Jorge Luis Alfredo Herrera Ariza\*, Perla Villamor Rojas\*\*

\* Otorrinolaringólogo, Jefe de Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de San José. Bogotá, Colombia - Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

\*\* Residente de Otorrinolaringología, II año, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital de San José. Bogotá, Colombia.

Forma de Citar: Herrera Ariza JL, Villamor Rojas P. Linfoma de células T/Natural Killer extranodal, tipo nasal. Acta otorrinolaringol. cir. cabeza cuello. 2015;43(3):216-221.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido: 22 de septiembre de 2014

Revisado: 03 de febrero de 2015

Aceptado: 30 de marzo de 2015

### Palabras clave:

Linfoma Extranodal de Células NK-T, Granuloma Letal de la Línea Media, Neoplasias de Oído, Nariz y Garganta.

## RESUMEN

**Introducción:** El linfoma de células T/Natural Killer (T/NK) extranodal, tipo nasal, es un linfoma extra-ganglionar poco frecuente, con extensión a lo largo de la línea media facial, rápidamente progresivo, catastrófico y de mal pronóstico, por lo que también se le conoce como “granuloma letal de la línea media”. **Objetivo:** El propósito de este artículo es revisar la literatura disponible y actualizada sobre el linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal: manifestaciones clínicas, estándares de enfoque, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. **Diseño:** Revisión Narrativa de la literatura. **Metodología:** Revisión de la literatura mediante búsqueda selectiva por términos MeSH: Extranodal Natural Killer /T cell lymphoma, nasal type, lethal midline granuloma, de las bases de datos: MEDLINE, Current Contents, Cochrane, Pubmed y Scielo, entre los años 2000 y 2014. **Resultados:** Se revisaron 36 artículos según los requerimientos de los objetivos. El linfoma de células T/NK es una neoplasia rápidamente progresiva, destructiva y de mal pronóstico excepto en los casos donde el diagnóstico ha sido oportuno. **Conclusiones:** El diagnóstico y tratamiento tempranos del linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal, son las únicas herramientas para mejorar el mal pronóstico y gran afectación en la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad.

### Correspondencia:

Perla Villamor Rojas

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital de San José

Bogotá, Colombia

Dirección: Calle 10 # 18-75

Teléfono: 3118538866 / 353 8000 Ext:140

Correo electrónico: perlviro@hotmail.com, pvillamayor@fucsulud.edu.co

---

## ABSTRACT

### Key words:

Lymphoma, Extranodal NK-T-Cell. Granuloma, Lethal Midline. Otorhinolaryngologic Neoplasms.

**Introduction:** Extranodal nasal Natural Killer (NK) /T-cell lymphoma, nasal type, is an extranodal lymphoma, infrequent, with extension along facial midline, rapidly progressive, catastrophic and with poor prognosis, also known as “lethal midline granuloma”. **Objectives:** The purpose of this article is to review the current literature available about Extranodal nasal NK/T-cell lymphoma, nasal type: Clinical manifestations, approach standards, diagnosis, prognosis and treatment. **Methodology:** Literature review by selective MeSH search terms: Extranodal Natural Killer / T cell lymphoma, nasal type, lethal midline granuloma of databases: MEDLINE, Current Contents, Cochrane, PubMed and SciELO, between 2000 and 2014. **Results:** 36 articles were reviewed according to the requirements of the objectives. Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type, is a rapidly progressive neoplasia, destructive and with poor prognosis except in cases where diagnosis has been timely. **Conclusions:** Early diagnosis and treatment of Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type, are the only tools to improve the poor prognosis and high impairment in quality of life of patients with this disease.

---



---

## Introducción

Los linfomas son un conjunto de enfermedades neoplásicas que se desarrollan en el sistema linfático, clasificados clásicamente en Hodgkin y no Hodgkin. El linfoma de Hodgkin fue descrito por primera vez por Thomas Hodgkin en 1832, se caracteriza por la presencia de células de Reed-Sternberg, y su incidencia va en descenso desde 1990, a diferencia de los linfomas no Hodgkin que incluyen más de 30 linfomas diferentes con incidencia en aumento (1). La clasificación actualizada de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los síndromes linfoproliferativos los divide en cinco categorías que incluyen: Neoplasias de células B, neoplasias de células T y células Natural Killer (NK), linfoma de Hodgkin, neoplasias de células dendríticas e histiocitos y trastornos linfoproliferativos postrasplante (2). Tanto los linfomas como las leucemias linfoides se encuentran bajo esta nueva clasificación puesto que tanto las fases sólidas como las circulantes subsisten simultáneamente en muchas neoplasias linfoides. El linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal, es un linfoma extraganglionar perteneciente a la categoría de neoplasias de células T y células NK.

---

## Historia

El linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal, fue mencionado por primera vez por Mc Bride, quien describió un paciente con compromiso necrótico rápidamente progresivo de tejidos blandos de la línea media facial. Posteriormente Stewart, en 1933, describió la primera serie de casos, nombrando a la enfermedad como “síndrome de Stewart”. En 1949 Williams introdujo la denominación “granuloma letal de la línea media” (3). Sin embargo, en 1970 gracias a la introducción de los estudios de inmunohistoquímica y genética molecular, se identificó esta patología como un linfoma

no Hodgkin extranodal (4). En 1994, el Grupo Internacional para el Estudio del Linfoma, realizó la primera unificación internacional de criterios de categorización de los linfomas, introduciendo la clasificación REAL (*Revised European-American Lymphoma Classification*). En 2001 se instituyó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud basada en la REAL, con una actualización de la misma en el 2008 (2-5).

---

## Epidemiología

Aunque es una patología poco frecuente, representa el 0.17 a 1.5% de los linfomas no Hodgkin, afectando más a hombres que a mujeres con una relación 3:2 y con un pico de incidencia entre la cuarta y quinta década de la vida (6). La prevalencia de la enfermedad aumenta de 2.6% a 8% en el este de Asia y América Latina, en especial en países como México, Guatemala y Perú (7). En Colombia se presentan entre 12 y 15 casos nuevos casa año, predominando en las regiones de Antioquia, Bogotá y Valle del Cauca (8).

El 75% de los linfomas que afectan nariz y senos paranasales consisten en un linfoma de células T/NK, tipo nasal. Por otra parte, el 80% de todos los linfomas de células NK extranodales debutan con compromiso de fosas nasales, senos paranasales y tracto aerodigestivo superior (6).

---

## Etiopatogenia

Las células NK, son una población de linfocitos, disímiles a los B y T. Corresponden al sistema inmune innato, derivan de la médula ósea y es posible encontrarlas en la sangre y órganos linfáticos, especialmente el bazo (9). Las células NK son en su mayoría linfocitos grandes con gránulos citoplasmáticos, cuyas principales funciones son la citotoxicidad: Citotoxicidad natural y dependiente de anticuerpos, secre-

ción de agentes citotóxicos como perforinas y granzimas, y apoptosis mediada a través de la interacción Fas-FasL, activándose al contacto con células blanco o por la acción de mediadores inmunológicos (10).

Dos neoplasias derivan de las células NK maduras: La leucemia agresiva de células NK y el linfoma de células NK, tipo nasal (9). Dicha transformación patológica de las células NK parece derivarse de la influencia de una infección por virus de Epstein Barr (EPBV). Wing-Yan Au y Col, en el 2004, encontraron un prueba para EPBV positiva en 34 de los 39 pacientes estudiados con linfoma de células NK al momento del diagnóstico, transformándose en indetectable en pacientes en remisión, y perdurando niveles elevados en los pacientes con enfermedad refractaria a tratamiento (11). Shaoying Li y col (12), en el 2013, estudiaron 73 pacientes con linfoma NK nasal, encontrándose positividad para EPBV en el 100% de los casos.

Las células NK neoplásicas proliferan agresivamente de forma angiocéntrica y angioinvasiva, y su efecto de moléculas citotóxicas liberando perforina y granzima ocasiona necrosis con destrucción local de tejidos blandos, cartílago y hueso. Por otra parte, el lumen vascular es ocluido por las células linfoides atípicas y microtrombos secundarios al proceso inflamatorio tumoral, generando más daño tisular por isquemia y necrosis (13).

### Manifestaciones clínicas

Clínicamente, el linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal, se presenta clásicamente en la quinta década de la vida, en un inicio con síntomas inespecíficos localizados en la región nasosinusal, los cuales pueden incluir obstrucción nasal unilateral, rinorrea purulenta y epistaxis recurrente (14). Debido a la poca especificidad de los síntomas, los pacientes con esta enfermedad suelen recibir múltiples ciclos antibióticos para sinusitis aguda sin mejoría y los síntomas suelen ser cada día mas agresivos. Al examen físico, los pacientes presentan típicamente una rinoscopia anormal con afectación mucosa importante: edema, friabilidad del tejido, presencia de costras y en ocasiones se puede evidenciar una masa ulcerativa en las fosas nasales que puede extenderse hacia la piel, con destrucción de los tejidos de la línea media facial. El examen de la cavidad oral es importante ya que frecuentemente coexisten úlceras mucosas en el paladar duro y blando, cuya extensión progresiva termina frecuentemente en fistulas oroantrales (15) (Fig 1). Otros sitios extranodales que pueden estar involucrados por extensión directa del tumor primario incluyen: Vía aérea superior, tejido del anillo de Waldeyer, órbitas, tracto gastrointestinal, piel y sistema nervioso central o periférico (16). Los hallazgos nasoendoscópicos pueden incluir desde una inflamación leve de la mucosa nasal hasta formaciones tumorales en fosas nasales con áreas necróticas y destrucción del cartílago septal (9).

La tomografía computarizada es una guía de diagnóstico útil, evidenciándose a menudo engrosamiento mucoso con o



**Figura 1.** Imagen cortesía del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de San José. Paciente masculino de 48 años con Linfoma de células T/Natural Killer, con lesión ulcerativa y necrótica de paladar blando con fistula oronasal secundaria.

sin evidencia de un tumor sólido, el cual presenta poca o ninguna captación con el medio de contraste y destrucción ósea asociada que se extiende hacia la porción anterior facial (17). La resonancia magnética nuclear apoya la evaluación de la extensión de estructuras adyacentes, diferenciando el compromiso tumoral de los procesos inflamatorios asociados (18).

### Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas por si solas, deben conducir al clínico a la sospecha de la enfermedad. Sin embargo, el diagnóstico histológico es esencial para la confirmación de esta entidad. Frente al estudio anatomopatológico se presentan problemas frecuentes como una cantidad de material a menudo pequeña, asociado a extensos tejidos necróticos que hacen difícil la identificación histológica de las células tumorales. Por lo anterior, es importante tomar múltiples biopsias aleatorias, de forma generosa y en los casos de alta sospecha, una nueva toma de biopsia, incluso derivación a patología terciaria puede ser prudente (19).

Los hallazgos histológicos se caracterizan por un patrón de crecimiento angiocéntrico y angioinvasivo con zonas de necrosis e isquemia. El infiltrado linfoide típico consiste en una mezcla de linfocitos pequeños de apariencia normal y células atípicas de tamaño variable, incluyendo células plasmáticas y ocasionalmente eosinófilos e histiocitos, con figuras mitóticas abundantes y comunes. En el estudio inmunohistoquímico, la mayoría de los casos expresan CD2, CD56, y CD3 citoplásmico, pero no expresan superficie CD3. La mayoría expresan proteínas de gránulos citotóxicos como granzima B, TIA-1, y perforina, y carecen de la superficie del receptor de células T. Casos poco frecuentes pueden expresar CD4, CD8, y/o CD7 (20).

## Diagnóstico diferencial

**Leucemia de células NK:** Aunque poco frecuente, no está claro si se trata de dos presentaciones clínicas diferentes de una sola entidad, el inmunofenotipo es casi idéntico excepto por la expresión de CD16 (14).

**Granulomatosis linfomatoide:** Se trata de un tumor EPBV positivo extranodal, sin embargo, es de origen celular B (20).

**Linfoma difuso de células B de la tercera edad:** Se trata de un tumor EPBV positivo extranodal, angioinvasivo, con células tumorales positivas para marcadores de células B (CD20, CD79a), sin embargo, es una linfoma de células B y su compromiso nasosinusal es inusual (21).

**El linfoma de células T hepatoesplénico:** Neoplasia de células T gamma/delta maduras que se infiltran en los sinusoides del bazo, el hígado y la médula ósea, posee un inmunofenotipo similar al linfoma extranodal T/NK, expresando CD3, sin embargo no tiene expresión típica de granzima B o perforina (20).

**Carcinoma de células escamosas y Carcinoma no queratinizante nasofaríngeo:** Clínicamente similar por la necrosis e isquemia de los tejidos afectados, sin embargo inmunohistoquímicamente se descarta rápidamente.

**Otros:** Linfoma de células T relacionados con el tracto gastrointestinal y positividad de EPBV.

## Tratamiento

Un enfoque terapéutico acertado deberá estar precedido por una adecuada clasificación de la enfermedad, dado que existe una marcada dicotomía en el tratamiento y la supervivencia de los pacientes entre la enfermedad localizada y la diseminada (22,23). La clasificación de Ann Arbor permite estadificar la enfermedad en 4 etapas, dependiendo de las regiones de ganglios linfáticos afectadas y la participación de órganos o sitios extranodales (Tabla 1). Para obtener una adecuada estadificación se requiere de una biopsia confirmatoria, así como, imágenes tomográficas del cuello, tórax, abdomen y pelvis (19).

Aunque se conoce que tanto el tratamiento, como la supervivencia varía entre la enfermedad localizada y diseminada, la literatura actual es escasa sobre los protocolos de manejo. La mayoría de datos se derivan de encuestas retrospectivas y pequeñas series prospectivas, muchas de las cuales provienen de países asiáticos, lo cual conlleva a referencia intrínseca y sesgo de notificación, haciendo que los protocolos de tratamiento no puedan ser estandarizados (24).

Los estudios en la terapéutica de esta entidad demuestran que este linfoma es sensible a la quimioterapia y radioterapia (25). Au WY y Col, en el 2010, y Bossard y Cols (26,27), en el 2007 evaluaron la quimioterapia como monoterapia en el tratamiento de esta enfermedad, encontrando una supervivencia a 5 años libre de enfermedad de tan solo el 25 a 40%. Koom WS y Col (28), en el 2004 realizaron revisiones retrospectivas de radioterapia como monoterapia desde la

Tabla 1. Sistema Ann Arbor de clasificación por etapas del linfoma no Hodgkin

ETAPA I	Participación de una sola región de ganglios linfáticos
	IE: Participación de un solo órgano o sitio extraganglionar.
ETAPA II	Participación de dos o más regiones de ganglios linfáticos o estructuras linfáticas en el mismo lado del diafragma
	IIIE: Extensión extraganglionar localizada con una o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma.
ETAPA III	Compromiso de regiones de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma
	IIIS: con afectación del bazo
	IIIE: con extensión extranodal localizada
ETAPA IV	Participación difusa o diseminada de una o más regiones extraganglionares (hígado, pulmón, médula ósea, hueso) con o sin implicación nodular

década de los setenta, encontrando tasas de respuesta del 70 al 80% y supervivencia a 5 años libre de enfermedad del 50 al 60%. You JY y Col (29), en el 2007 compararon pacientes con quimioterapia como monoterapia versus quimioterapia combinada con radioterapia, encontrando ventajas en los pacientes que recibían terapia combinada con radioterapia, demostrándose en el segundo grupo, tasas de supervivencia mayores y mejor calidad de vida, incluso cuando la radioterapia se usó como terapia paliativa después de la quimioterapia. Por otra parte, se postuló la ausencia de radioterapia como un factor de mal pronóstico.

Una combinación de radioterapia y quimioterapia es el estándar actualmente aceptado en el tratamiento de los pacientes que pueden tolerar el tratamiento sistémico. La monoterapia con radioterapia se reserva para pacientes con edad avanzada o comorbilidades que contraindican el manejo sistémico con quimioterapia. Sin embargo, la dosis óptima, combinación, y secuencia de la radioterapia y la quimioterapia no están definidos todavía (19).

Koom WS y Col (28), en el 2004 determinaron que dosis de manejo de radioterapia de 20 a 54 Gy con un campo adecuado, pueden ser usadas con una morbilidad aceptable.

En cuanto al manejo con quimioterapia, se han descrito múltiples esquemas de tratamiento útiles para el linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal, sin embargo, los dos más conocidos son el esquema VIPD y el SMILE (19).

El esquema VIPD consiste en etoposido a 100mg/m<sup>2</sup> en días 1 a 3, ifosfamida a 1.2g/m<sup>2</sup> en días 1 a 3, mesna a 240mg/m<sup>2</sup> en días 1 a 3, cisplatino a 33mg/m<sup>2</sup> en días 1 a 3 y dexametasona 40mg/m<sup>2</sup> en días 1 a 4 (30). Por otra parte el esquema SMILE radica en etoposido a 100mg/m<sup>2</sup> en días 2 a 4, ifosfamida a 1.5g/m<sup>2</sup> en días 2 a 4, mesna a 900mg/m<sup>2</sup> en días 2 a 4, metotrexato a 2g/m<sup>2</sup> el día 1, dexametasona

40mg/m<sup>2</sup> en días 2 a 4 y asparaginasa a 6000 U/m<sup>2</sup> en días 8,10,12,14,16,18 y 20 (31).

Pacientes con remisión documentada mediante tomografía por emisión de positrones, examen endoscópico, biopsia, y niveles de ADN de EPBV pueden ser considerados libres de enfermedad (19). Au WY, Lie AK, Liang R y Col (32), en el 2003 realizaron un estudio retrospectivo en pacientes que recibieron dosis altas de quimioterapia y posterior trasplante de células madre autólogas en la primera remisión, encontrándose mejores tasas de supervivencia que en aquellos que solo recibían quimioterapia.

### Pronóstico

El pronóstico ha mejorado de manera progresiva para la enfermedad nasal localizada, pero sigue siendo sombrío para aquellos pacientes con compromiso extranasal y lesiones diseminadas. Se consideran factores de mal pronóstico (33,34):

- Estadio de Ann Arbor III ó IV.
- Más de una localización extranodal.
- Mal estado físico del paciente, dado por un periodo total de hospitalización mayor del 50% del tiempo desde el diagnóstico.
- Niveles séricos de lactato dehidrogenasa (LDH) mayores de 200 U/L.
- Glicemia en ayunas mayor de 100mg/dl.

La enfermedad diseminada y extranasal tiende a presentar recaídas ó ser refractaria a tratamiento, con una tasa de supervivencia a 5 años menor al 10%. En general, las recaídas muestran un patrón similar a la presentación inicial, pero son generalmente más agresivas y resistentes a la quimioterapia (35). Se estima que del 30 a 45% de los pacientes con linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal, presenta al menos una recaída de la enfermedad, reportándose recaídas incluso 10 a 30 años después de la remisión de la enfermedad (36).

### Conclusiones

El linfoma de células T/NK extraganglionar, tipo nasal, es un linfoma frecuente en Asia, América Central y del Sur. Generalmente se presenta como una enfermedad localizada que resulta en síntomas inespecíficos como obstrucción nasal y epistaxis. Su diagnóstico definitivo se hace con estudio anatomopatológico que incluya tinciones de inmunohistoquímica, permitiendo diferenciarlo de otras malignidades hematológicas de células NK, T o B asociadas al EPBV. El tratamiento sugerido actual incluye quimioterapia y radioterapia, sin embargo las recaídas de la enfermedad son frecuentes y el pronóstico global de la entidad es malo. Por lo anterior, el diagnóstico y tratamiento tempranos de esta enfermedad, son las únicas herramientas para mejorar el pobre pronóstico y la severa afectación en la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

### REFERENCIAS

1. Molina T, Diebold J, Audouin J. Classification of lymphomas Review. *Rev Prat.* 2002;52(9):951-8.
2. Sharma M, Mannan R, Madhukar M, Navani S, Manjari M, Bhasin TS, Gill KS. Immunohistochemical (IHC) Analysis of Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Spectrum According to WHO/REAL Classification: A Single Centre Experience from Punjab, India. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(1):46-9.
3. Torre Iturraspe A, Llorente Pendás S, de Vicente Rodríguez JC, Junquera Gutiérrez ML, López-Arranz JS. Linfoma nasal de células T/NK. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac.* 2005;27(2):100-108.
4. Borges A, Fink J, Villablanca P, Eversole R, Lufkin R. Midline destructive lesions of the sinonasal tract: simplified terminology based on histopathologic criteria. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(2):331-6.
5. Jakic-Razumovic J, Aurer I. The World Health Organization classification of lymphomas. *Croat Med J.* 2002;43(5):527-34.
6. Hmidi M, Kettani M, Elboukhari A, Touiheme N, Messary A. Sinonasal NK/T-cell lymphoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013;130(3):145-7.
7. Vazquez A, Khan MN, Blake DM, Sanghvi S, Baredes S, Eloy JA. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma: A population-based comparison of sinonasal and extranasal disease. *Laryngoscope.* 2014;124(4):888-95.
8. Instituto Nacional de Cancerología. Empresa Social del Estado. – Colombia Cáncer en cifras. Incidencia por Tipo de Cáncer: incidencia estimada por cáncer, según localización y sexo. Ministerio de Protección Social. 2002-2006-2008.
9. Suzuki R, Takeuchi K, Ohshima K, Nakamura S. Extranodal NK/T-cell lymphoma: diagnosis and treatment cues. *Review. Hematol Oncol.* 2008;26(2):66-72.
10. Yokoyama WM, Riley JK. NK cells and their receptors. *Reprod Biomed Online.* 2008;16(2):173-91.
11. Au WY, Pang A, Choy C, Chim CS, Kwong YL. Quantification of circulating Epstein-Barr virus (EBV) DNA in the diagnosis and monitoring of natural killer cell and EBV-positive lymphomas in immunocompetent patients. *Blood.* 2004;104(1):243-9.
12. Li S, Feng X, Li T, Zhang S, Zuo Z, Lin P, Konoplev S, Bueso-Ramos CE, Vega F, Medeiros LJ, Yin CC. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: a report of 73 cases at MD Anderson Cancer Center. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(1):14-23.
13. Tilhoo MM, Kotu M, Khammissa RA, Bida M, Lemmer J, Feller L. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: 'midline lethal granuloma.' A case report. *Head Face Med.* 2013;9:4.
14. Freedman AS, Aster JC. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. *UpToDate [Internet].* Walters Kluwer 2015. Literature review current through: Apr 2014. [updated: Mar 10, 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
15. Koom WS, Chung EJ, Yang WI, et al. Angiocentric T-cell and NK/T-cell lymphomas: radiotherapeutic viewpoints. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2004;59(4):1127-1137.
16. Türker B, Uz B, Işık M, Bektaş O, Demiroğlu H, Sayınalp N, Uner A, Özcebe Öİ. Nasal Natural Killer/T-cell Lymphoma with Skin, Eye, and Peroneal Nerve Involvement. *Turk J Haematol.* 2012;29(4):413-9.

17. Kim JW, An JH. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, of the orbit mimicking recurrent orbital cellulitis. *J Craniofac Surg.* 2014;25(2):509-11.
18. Liang RH, et al. Mature nodal and extranodal T-cell and natural killer-cell lymphomas. En: Armitage JO, Mauch PM, Harris NL, et al. (Eds). *Non-Hodgkin Lymphomas*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p.433-453.
19. Au WY. Current management of nasal NK/T-cell lymphoma. *Oncology (Williston Park).* 2010;24(4):352-8.
20. Schwartz EJ, Molina-Kirsch H, Zhao S, Marinelli RJ, Warnke RA, Natkunam Y. Immunohistochemical characterization of nasal-type extranodal NK/T-cell lymphoma using a tissue microarray: an analysis of 84 cases. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(3):343-51.
21. Sato A, Nakamura N, Kojima M, Ohmachi K, Esteban JC, Kikuti YY, Numata H, Ohgiya D, Tazume K, Amaki J, Moriuchi M, Miyamoto M, Aoyama Y, Kawai H, Ichiki A, Hara R, Kawada H, Ogawa Y, Ando K. The clinical outcome of Epstein-Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly in the rituximab era. *Cancer Sci.* 2014;105(9):1170-5.
22. Hmidi M, Kettani M, Elboukhari A, Touiheme N, Messary A. Sinonasal NK/T-cell lymphoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013;130(3):145-7.
23. Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2013. *Am J Hematol.* 2013;88(10):910-8.
24. Liang R. Advances in the management and monitoring of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Br J Haematol.* 2009;147(1):13-21.
25. Kohrt H, Advani R. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma: current concepts in biology and treatment. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(11):1773-84.
26. Au WY, Kim SJ, Yiu HH, Ngan RK, Loong F, Kim WS, Kwong YL. Clinicopathological features and outcome of late relapses of natural killer cell lymphomas 10-29 years after initial remission. *Am J Hematol.* 2010;85(5):362-3.
27. Bossard C, Belhadj K, Reyes F, Martin-Garcia N, Berger F, Kummer JA, Brière J, Baglin AC, Cheze S, Bosq J, Ribrag V, Gisselbrecht C, Mounier N, Gaulard P. Expression of the granzyme B inhibitor PI9 predicts outcome in nasal NK/T-cell lymphoma: results of a Western series of 48 patients treated with first-line polychemotherapy within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. *Blood.* 2007;109(5):2183-9.
28. Koom WS, Chung EJ, Yang WI, Shim SJ, Suh CO, Roh JK, Yoon JH, Kim GE. Angiocentric T-cell and NK/T-cell lymphomas: radiotherapeutic viewpoints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(4):1127-37.
29. You JY, Chi KH, Yang MH, Chen CC, Ho CH, Chau WK, Hsu HC, Gau JP, Tzeng CH, Liu JH, Chen PM, Chiou TJ. Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan. *Ann Oncol.* 2004;15(4):618-25.
30. Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-cell lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):6027-32.
31. Yamaguchi M, Suzuki R, Kwong et al: Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, l-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. *Cancer Sci.* 2008;99(5):1016-20.
32. Au WY, Lie AK, Liang R, Kwong YL, Yau CC, Cheung MM, Ngan KC, Lau WH, Wong KH, Yiu HY, Cheng HC, Au KH, Chan JK. Autologous stem cell transplantation for nasal NK/T-cell lymphoma: a progress report on its value. *Ann Oncol.* 2003;14(11):1673-6.
33. Chim CS, Ma SY, Au WY, Choy C, Lie AK, Liang R, Yau CC, Kwong YL. Primary nasal natural killer cell lymphoma: long-term treatment outcome and relationship with the International Prognostic Index. *Blood.* 2004;103(1):216-21.
34. Cai Q, Luo X, Liang Y, Rao H, Fang X, Jiang W, Lin T, Lin T, Huang H. Fasting blood glucose is a novel prognostic indicator for extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Br J Cancer.* 2013;108(2):380-6.
35. Gill H, Liang RH, Tse E. Extranodal natural-killer/t-cell lymphoma, nasal type. *Adv Hematol.* 2010; Article ID 627401:doi:10.1155/2010/627401.
36. Lee J, Suh C, Park YH, Ko YH, Bang SM, Lee JH, Lee DH, Huh J, Oh SY, Kwon HC, Kim HJ, Lee SI, Kim JH, Park J, Oh SJ, Kim K, Jung C, Park K, Kim WS. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2006;24(4):612-8.