

Chłoniak nosowy T/NK-komórkowy — opis przypadku

Nasal T/NK-cell lymphoma — case report

Ewa Kalinka-Warzocha¹, Krzysztof Warzocha²

¹Oddział Chorób Rozrostowych, Regionalny Ośrodek Onkologiczny,
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, Łódź

²Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

W pracy przedstawiono opis przebiegu klinicznego chłoniaka nosowego T/NK-komórkowego, rozpoznanego na podstawie badania histopatologicznego zmiany guzowatej u nasady nosa (IIA wg klasyfikacji Ann Arbor). Chorego leczono według schematów CN3OP (cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon) oraz IVAC (etopozyd, ifosfamid, cytarabina), ale mimo początkowej dobrej odpowiedzi na chemioterapię szybko doszło do progresji choroby w postaci uogólnionych zmian skórnych i zajęcia płuc. Chory zmarł po 7 miesiącach od rozpoznania z objawami niewydolności oddechowo-krążeniowej. Przypadek ilustruje trudności diagnostyczne i terapeutyczne w bardzo rzadko występującym chłoniaku nosowym z komórek T/NK.

Słowa kluczowe: chłoniak nosowy, rozpoznanie, leczenie, rokowanie

Hematologia 2010; 1: 87–92

Abstract

In the present paper we describe clinical course of nasal T/NK cell lymphoma diagnosed on the basis of histopathologic examination of tumor lesion within the base of nose (Ann Arbor IIA). The patient received chemotherapy according to CN3OP (cyclophosphamide, mitoxantrone, vincristine, prednisone) and IVAC (etoposide, ifosfamide, cytarabine) protocols. His initial response to chemotherapy was good, but rapid disease progression within skin and lungs subsequently occurred. The patient died due to cardio-pulmonary insufficiency 7 months after lymphoma diagnosis. This report reveals diagnostic and therapeutic difficulties of the very rare nasal T/NK cell lymphoma.

Key words: nasal lymphoma, diagnosis, treatment, prognosis

Hematologia 2010; 1: 87–92

Wstęp

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) z limfocytów T i komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killers*) są rzadką i heterogenną grupą chorób rozrostowych układu chłonnego, występującą endemicznie w Azji oraz Ameryce Środkowej i Południowej [1]. Dominuje w nich lokalizacja pozawęzłowa; rzadziej zajęte są węzły chłonne. Charakterystyczne dla komórek NK są antygeny CD16, CD56 i CD57; od limfocytów T odróżnia je brak receptora limfocytów T (TCR, *T-cell receptor*) i powierzchniowej cząsteczki CD3 (sCD3–), zwykle też brak CD5. Wspólne dla komórek NK i limfocytów T są antygeny: CD2, CD7, CD3, CD45 i CD43. Przeprowadzenie badań immunofenotypowych w chwili rozpoznania pozwala na sklasyfikowanie danego chłoniaka do podtypu histopatologicznego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), a w przypadku skórnych chłoniaków T-komórkowych — zgodnie z podziałem zaproponowanym przez WHO-EORTC (*European Organization for the Research and Treatment of Cancer*).

Chłoniaki nieziarnicze z obwodowych komórek T i NK można podzielić — w zależności od obrazu klinicznego — na chłoniaki, których charakterystyczną cechą od początku choroby jest obraz białaczkowy, chłoniaki pierwotnie zlokalizowane w węzłach chłonnych i chłoniaki o pierwotnie pozawęzłowej lokalizacji. Do ostatniej grupy zalicza się chłoniaki o pierwotnej lokalizacji skórnej, w tym: ziarniniak grzybiasty, zespół Sézary'ego, chłoniak T-komórkowy tkanki podskórnej, skórno-śluzówkowy $\gamma\delta$ chłoniak T-komórkowy i chłoniaki T/NK-komórkowe nosowe i typu nosowego (NTCL, *nasal/nasal-type T/NK-cell lymphoma*) oraz NHL zajmujące inne narządy, takie jak enteropatyczny chłoniak T-komórkowy i wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy (tab. 1).

Chłoniak T/NK nosowy (*nasal T/NK-cell lymphoma*) charakteryzuje się predylekcją do zajmowania jamy nosowej i zatok obocznych nosa, wtórnie natomiast może naciekać inne tkanki, w tym skórę i drogi oddechowe. Chłoniak T/NK typu nosowego (*nasal type T/NK lymphoma*) ma podobny obraz histologiczny, ale wywodzi się z innych tkanek niż struktury nosa, w tym: ze skóry, przewodu pokar-

Tabela 1. Klasyfikacja chłoniaków nieziarniczych T/NK-komórkowych według WHO i chłoniaków skórnych T/NK-komórkowych według WHO-EORTC

Table 1. Classification of T/NK-cell non-Hodgkin lymphoma according to WHO and cutaneous lymphoma of T/NK origin according to WHO-EORTC

Klasyfikacja WHO	Klasyfikacja WHO-EORTC
Chłoniaki T-komórkowe prekursorowe ostra białaczka/chłoniak T-limfoblastyczny (T-ALL/LBL)	Chłoniaki powolne: - ziarniniak grzybiasty (MF) - choroby limfoproliferacyjne CD30+ - chłoniak anaplastyczny T-komórkowy (ATL) <i>Lymphomatoid papulosus</i> - chłoniak T-komórkowy tkanki podskórnej (SCPTL) - chłoniak z małych/średniej wielkości limfocytów T CD4+
Chłoniaki T/NK-komórkowe dojrzałe (obwodowe): - białaczka prolimfocytowa T-komórkowa (T-PLL) - białaczka z dużych ziarnistych limfocytów (T-LGL) - agresywna białaczka z komórek NK (ANCL) - chłoniak/białaczka T-komórkowa dorosłych (ATLL) - chłoniak angioimmunoblastyczny (AITL) - chłoniak anaplastyczny T-komórkowy (ATL) - chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony (PTLU) - ziarniniak grzybiasty (MF) - zespół Sézary'ego (SS) - chłoniak T-komórkowy tkanki podskórnej (SCPTL) - skórno-śluzówkowy $\gamma\delta$ chłoniak T-komórkowy (CGD-TCL) - chłoniak T/NK-komórkowy nosowy i typu nosowego (NTCL) - enteropatyczny chłoniak T-komórkowy (ETTCL) - wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy (HSTCL)	Chłoniaki agresywne: - zespół Sézary'ego (SS) - skórny agresywny chłoniak T-komórkowy CD8+ - skórno-śluzówkowy $\gamma\delta$ chłoniak T-komórkowy (CGD-TCL) - skórny chłoniak z obwodowych komórek T - chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony (PTLU) - skórny chłoniak T/NK-komórkowy typu nosowego (NTCL)

NK (*natural killers*) — komórki naturalnej cytotoksyczności; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia; EORTC — *European Organization for the Research and Treatment of Cancer*; T-ALL — *T-cell acute lymphoblastic leukemia*; LBL — *lymphoblastic lymphoma*; PLL — *T-cell prolymphocytic leukemia*; T-LGL — *T-cell large granular lymphocytic leukemia*; ANCL — *aggressive natural killer cell leukemia*; ATLL — *adult T-cell leukemia*; AITL — *angioimmunoblastic T-cell lymphoma*; ATL — *anaplastic T-cell leukemia*; PTLU — *peripheral T-cell lymphoma, unspecified*; MF — *mycosis fungoides*; SS — *Sézary's syndrome*; SCPTL — *subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*; CGD-TCL — *cutaneous $\gamma\delta$ T-cell leukemia*; NTCL — *nasal T-cell lymphoma*; ETTCL — *enteropathy-type T-cell lymphoma*; HSTCL — *hepatosplenic T-cell lymphoma*

mowego, jąder, nerek, górnych dróg oddechowych, rzadko ze struktur oka lub oczodołu. Chłoniak typu nosowego może wtórnie zajmować struktury nosa i zatok [2, 3]. Charakterystyczną cechą chłoniaków nosowych i typu nosowego jest obecność genomu wirusa Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), co stwierdza się u 80–100% pacjentów z chłoniakami nosowymi oraz u 15–40% chorych z chłoniakami typu nosowego [4, 5].

Przebieg kliniczny nowotworów wywodzących się z komórek T i NK jest zwykle bardzo agresywny [6–8]. Jak dotąd, nie ustalono dla nich wytycznych postępowania leczniczego, co wynika głównie z różnorodności kliniczno-morfologicznych i rzadkiego występowania. W większości badań stosowano chemioterapię opartą na antracyklinach, a w przypadku choroby zlokalizowanej — radioterapię (tab. 2). Poniżej przedstawiono opis przebiegu klinicznego i leczenia chłoniaka nosowego T/NK-komórkowego, który potwierdza trudności terapeutyczne tego bardzo rzadko występującego nowotworu układu chłonnego.

Opis przypadku

Chory, 58-letni, zgłosił się do Regionalnego Ośrodka Onkologicznego w Łodzi w celu diagnostyki zmiany guzowatej u nasady nosa. W wywiadzie podawał nawracające krwawienia z nosa i narastające od kilku tygodni upośledzenie jego drożności. Pacjent negował obecność objawów ogólnych. W badaniu przedmiotowym stwierdzano 10-centymetrową zmianę guzową u nasady nosa z brunatnym zabarwieniem na obrzeżach i owrzodzeniem części centralnej oraz guzek w tkance podskórnej w okolicy prawej brodawki sutkowej z ciemnym zabarwieniem skóry nad zmianą, o wielkości około 2 cm. Zmianom skóry nie towarzyszyło powiększenie węzłów, śledziony ani obwodowych węzłów chłonnych. W momencie rozpoznania chory był w dobrym stanie ogólnym (ECOG-1), a w badaniach dodatkowych stwierdzono: niewielką względną neutropenię (43%) i względną monocytosę (14%) we krwi obwodowej, prawidłową aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) oraz zwiększone stężenie β_2 -mikroglobuliny. W badaniu cytologicznym szpiku kostnego nie wykazano nacieczenia komórek chłoniakowych. Tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) twarzoczaszki ujawniała: pogrubienie tkanek miękkich nosa do 15–18 mm, naciek obejmujący komórki sitowe po prawej stronie i prawą jamę nosową, bez cech destrukcji kostnej. W CT klatki piersiowej i jamy

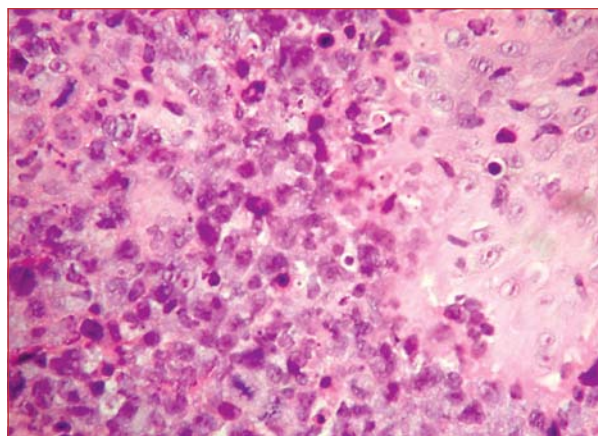
brzuszej stwierdzono jedynie nieznacznie powiększone węzły chłonne śródpiersia (do 13 mm). Na podstawie badania histopatologicznego wycinka nasady nosa rozpoznano chłoniaka T/NK nosowego, o fenotypie CD20(–), CD3(+), CD5(–), CD56(+), Ki67(+) w 60% komórek, LMP(–) (ryc. 1). Stopień zaawansowania klinicznego oceniono na IIA według klasyfikacji *Ann Arbor* i niskiego ryzyka (1 niekorzystny czynnik rokowniczy) według Międzynarodowego Indeks Prognostycznego (MIP).

Ponieważ pacjent w przeszłości przeżył zawał serca, zdecydowano o podaniu kursu polichemioterapii według schematu CN3OP (cyklofosfamid, winkrystyna, mitoksantron, prednizon), a następnie intensyfikacji leczenia według schematu IVAC (etopozyd, ifosfamid, cytarabina). Po podaniu pierwszego cyklu chemioterapii według schematu CN3OP uzyskano udrożnienie nosa i ustąpienie zmiany guzowatej w tkance podskórnej prawego sutka. W 20. dniu po chemioterapii obserwowano ponowne pojawienie się zmian w pierwotnych lokalizacjach. Ponieważ utrzymywała się jeszcze wówczas głęboka neutropenia (III stopień wg WHO), rozpoczęto podawanie prednizonu, co spowodowało zmniejszenie zmian skórnych. Po ustąpieniu neutropenii podano II cykl chemioterapii według schematu IVAC, po którym uzyskano całkowite ustąpienie zmian skórnych. Chemioterapia była powikłana głęboką małopłytkowością (IV stopień wg WHO), agranulocytozą i gorączką neutropeniczną. Kolejne trzy kursy IVAC podawano w odstępach 3–4-tygodniowych. Po piątym kursie chemioterapii stwierdzono nawrót chłoniaka w postaci brunatnych zmian skórnych w pierwotnych lokalizacjach i nowych licznych zmian w skórze w okolicy lewego barku oraz objawów ogólnych. Zmieniono chemioterapię na CN3OP, nie uzyskując poprawy. Po trzecim kursie CN3OP chory, w ciężkim stanie ogólnym, został przyjęty do szpitala. W badaniu przedmiotowym stwierdzono masywne brunatne zmiany plamiste na skórze całego ciała oraz zaburzenia świadomości bez innych istotnych odchyleń w badaniu neurologicznym i zmiany śródmiąższowe w radiogramie klatki piersiowej bez klinicznych cech infekcji. W morfologii krwi obserwowano neutropenię, głęboką niedokrwistość (III stopnia wg WHO) i małopłytkowość (IV stopnia wg WHO). Z uwagi na małopłytkowość i zły stan ogólny chorego odstąpiono od diagnostyki inwazyjnej i podania chemioterapii. Chory zmarł z powodu niewydolności oddechowo-kръżeniowej w 4. dobie od momentu przyjęcia do szpitala — po 7 miesiącach od rozpoznania.

Tabela 2. Schematy leczenia stosowane w chłoniakach nosowych/typu nosowego z komórek T/NK**Table 2.** Therapeutic options used in nasal/nasal-type T/NK cell lymphoma

	Typ chłoniaka (liczba chorych)	Lokalizacja chłoniaka	Rodzaj chemioterapii	Radioterapia (liczba chorych)	Efekty leczenia (liczba chorych)
Au W.Y. i wsp. [9]	Chłoniak NK/T typu nosowego (56)	Jama nosowa Uogólniona Skóra Mięśnie Jelita Węzły chłonne Jądra	PromaceCytaBOM CEOP m-BACOP DHAP ASCT	52	CR (22) NR (34) Długotrwałe przeżycie (8)
Kim K. i wsp. [1]	Angiocentryczny chłoniak T-komórkowy i chłoniak T/NK-komórkowy typu nosowego (53)	Jama nosowa Zatoki oboczne nosa Nosogardło Jama ustna	CHOP COPBLAM-V IMVP-16	53	Radioterapia: CR (23) PR (17) PD (7) Przeżycie ponad 74 miesięcy (30)
You J.Y. i wsp. [7]	Chłoniak z komórek NK typu nosowego (46)	Jama nosowa Nosogardło Węzły chłonne	CHOP CEOP m-BACOP PromaceCytaBOM	22	CR (33) Przeżycie ponad 5 lat: po radioterapii (83,3%) po chemioterapii (23,0%) po chemioradioterapii (37,5%)
Au W.Y. i wsp. [10]	Chłoniak z komórek NK typu nosowego (18)	Jama nosowa Nosogardło Węzły chłonne Uogólniona	Chemioterapia przed przeszczepieniem: m-BACOP PromaceCytaBOM IMVP CEOP DHAP	18	CR (12) PR (4) NR (2) ASCT w CR1 (7) ASCT w CR2 (5) Przeżycie ponad 12 miesięcy (9), w tym u 7 chorych utrzymuje się CR

NK (*natural killers*) — komórki naturalnej cytotoksyczności; CR (*complete remission*) — całkowita remisja; PR (*partial remission*) — częściowa remisja; NR (*no remission*) — brak remisji; ASCT (*autologous stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych; CEOP (*cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone*) — cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon; CHOP (*cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone*) — cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; COPBLAM-V — cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, natulan, prednizon, bleomycyna; DHAP (*dexamethasone, cytarabine and cisplatin*) — deksametazon, cisplatyna, arabinozyd cytozyny; IMVP (*ifosfamide, methotrexate, etoposide*) — ifosfamid, metotreksat, etopozyd; m-BACOP — cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, bleomycyna, deksametazon, metotreksat; PromaceCytaBOM — cyklofosfamid, adriamycyna, etopozyd, prednizon, winkrystyna, bleomycyna, arabinozyd cytozyny, metotreksat

**Rycina 1.** Chłoniak NK/T-komórkowy nosowy (barwienie hematoksylina/eozyną, powiększenie 500 ×)**Figure 1.** NK/T-cell nasal lymphoma (hematoxyline/eosine staining, × 500)

Dyskusja

Chłoniaki z komórek T i NK występują rzadko i stanowią około 12% wszystkich NHL w Polsce. W Azji oraz Ameryce Środkowej i Południowej chłoniaki pozawęzłowe NK/T-komórkowe stanowią większość chłoniaków innych niż wywodzące się z limfocytów B [1]. Do najczęstszych, chociaż bardzo rzadko występujących w naszej szerokości geograficznej, należy chłoniak nosowy/typu nosowego NK/T-komórkowy. Jego charakterystyczną cechą histologiczną jest angiocentryczny wzrost komórek nowotworowych, ze strefową martwicą i destrukcją naczyń [2]. Komórki chłoniakowe są polimorficzne; dominują komórki olbrzymie z hiperchromatycznym lub pęcherzykowatym jądrem. Zwykle komórkom nowotworowym towarzyszą komórki odczynowe. Chłoniak NK/T nosowy nacieka jamę nosową i za-

toki oboczne nosa, a wtórnie może się również rozwinąć w skórze, układach pokarmowym i oddechowym oraz w innych rzadszych lokalizacjach. Taki przebieg kliniczny dotyczył opisanego chorego, u którego pierwotna zmiana była zlokalizowana w obrębie nasady nosa, natomiast w okresie progresji chłoniaka pojawiły się liczne nacieki skórne i w obrębie płuc.

W różnicowaniu chłoniaków T/NK nosowych należy brać pod uwagę chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B cell lymphoma*), które jeśli zajmują zatoki oboczne nosa, to zwykle bez zajęcia jamy nosowej, co jest charakterystyczną cechą chłoniaków nosowych. Badaniem rozstrzygającym jest immunohistochemia, która w przypadku chłoniaków DLBCL wykazuje na komórkach nowotworowych obecność antygenów charakterystycznych dla limfocytów B, w tym: CD19, CD20, CD22, CD79a [2].

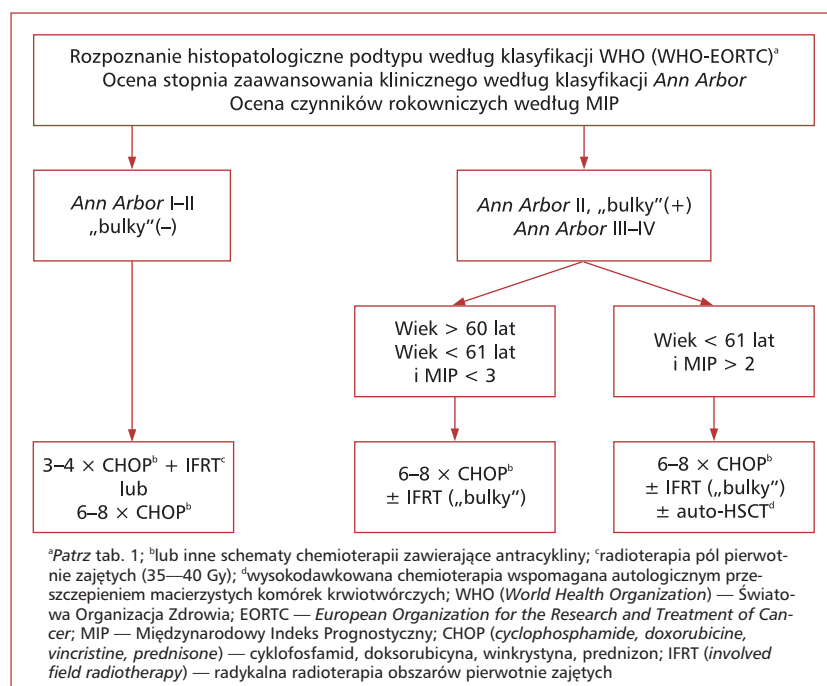
Większość chorych z chłoniakiem nosowym jest we wczesnym okresie zaawansowania choroby według klasyfikacji *Ann Arbor* i w grupie niskiego ryzyka według MIP, ale tylko 30–60% osiąga długotrwałe przeżycie bez objawów nawrotu choroby (tab. 2). Podobna była sytuacja u opisanego pacjenta, u którego — po początkowej dobrej odpowiedzi na leczenie cytostatyczne — w krótkim czasie do-

szło do uogólnionej progresji choroby, odpornej na chemioterapię drugiej i trzeciej linii.

Pierwotną lub szybko narastającą oporność na leczenie stwierdza się także w innych chłoniakach z komórek T i NK, w tym na leczenie systemowe oparte na chemioterapii zawierającej antracykliny. W przypadku choroby zlokalizowanej, w tym — w chłoniakach nosowych, dobre efekty przynosi radioterapia [1, 11, 12]. Powoduje całkowitą remisję u 60–70% chorych, ale u około 50% odpowiedź jest tylko przejściowa. Wznowa chłoniaka następuje często w obszarach niepoddanych napromienianiu [6]. W opublikowanych w 2009 roku wynikach jedynego prospektywnego badania I/II fazy u chorych w stadium IE i IIE udokumentowano wysoką skuteczność jednoczasowej polichemioterapii i radioterapii w dawce 50 Gy, co znalazło odzwierciedlenie w wydłużeniu czasu do progresji choroby i czasu przeżycia całkowitego względem doniesień historycznych [13].

U chorych obciążonych wysokim ryzykiem zajęcia ośrodkowego układu nerwowego zaleca się profilaktyczne podawanie cytostatyków do kanałowo.

Nie ma jasno określonych rekomendacji dotyczących zastosowania wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych [14]. Wczesną



Rycina 2. Strategia leczenia agresywnych T/NK-komórkowych chłoniaków nieziarniczych (podtypy: ANCL, ATLL, AITL, ATL, PTLU, CGD-TCL, ETCL, HSCTL, NTCL; patrz tab. 1)

Figure 2. Treatment strategy in aggressive T/NK-cell non-Hodgkin lymphoma (subtypes: ANCL, ATLL, AITL, ATL, PTLU, CGD-TCL, ETCL, HSCTL, NTCL; see Table 1)

transplantację, jako konsolidację leczenia pierwszej linii można rozważać u chorych z zaawansowanym klinicznie nowotworem (III–IV wg klasyfikacji *Ann Arbor*) i wyjściowo zagrożonych wysokim ryzykiem według MIP [10, 14]. Alternatywą dla przeszczepienia autologicznego jest przeszczepienie komórek krwiotwórczych od dawców zgodnych w zakresie antygenów leukocytów ludzkich (HLA, *human leukocyte antigens*) [15]. Poszukuje się również nowych cytostatyków, które byłyby skuteczne w chłoniakach opornych na standardowe leczenie cytostatyczne. Badane są między innymi schematy z topotekanem [16], paklitakselem [17] i L-asparaginazą [18]. Wartość terapeutyczna i odległy efekt zastosowania tych leków, w tym także terapii celowanej ukierunkowanej na metaboliczne szlaki komórkowe specyficzne dla nowotworowych limfocytów T i komórek NK, wymagają jednak dalszych badań [19]. Do czasu udokumentowania ich skuteczności klinicznej postępowanie w zaawansowanych i nawrotowych postaciach NTCL powinno być analogiczne do postępowania w innych agresywnych chłoniakach T i NK-komórkowych (ryc. 2).

Piśmiennictwo

- Kim K., Chie E.K., Kim C.W., Kim I.H., Park C.I. Treatment outcome of angiocentric T-cell and NK/T-cell lymphoma, nasal type: radiotherapy versus chemoradiotherapy. *Jpn J. Clin. Oncol.* 2005; 35: 1–5.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. (red.). World Health Organization Classification of Tumours. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2001.
- Chan J.K.C., Sin V.C., Wong K.F. i wsp. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997; 89: 4501–4513.
- de Bruin P.C., Jiwa M., Oudejans J.J. i wsp. Presence of Epstein-Barr virus in extranodal T-cell lymphomas: differences in relation to site. *Blood* 1994; 83: 1612–1618.
- Chiang A.K.S., Chan A.C., Srivastava G., Ho F.C. Nasal T/natural killer (NK)-cell lymphomas are derived from Epstein-Barr virus-infected cytotoxic lymphocytes of both NK- and T-cell lineage. *Int. J. Cancer* 1997; 73: 332–338.
- Kim G.E., Cho J.H., Yang W.I. i wsp. Angiocentric lymphoma of the head and neck: patterns of systemic failure after radiation treatment. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 54–63.
- You J.Y., Chi K.H., Yang M.H. i wsp. 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: 618–625.
- Chim C.S., Ma S.Y., Au W.Y. i wsp. Primary nasal natural killer lymphoma: long-term treatment outcome and relationship with the International Prognostic Index. *Blood* 2004; 103: 216–221.
- Au W.Y., Ma S.Y., Chim C.S. i wsp. Clinicopathologic features and treatment outcome of mature T-cell and natural killer-cell lymphomas diagnosed according to the World Health Organization classification scheme: a single center experience of 10 years. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 206–214.
- Au W.Y., Lie A.K., Liang R. i wsp. Autologous stem cell transplantation for nasal NK/T-cell: a progress report on its value. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 1673–1676.
- Lee S.H., Ahn Y.C., Kim W.S., Ko Y.H., Kim K., Park K. The effect of pre-irradiation dose intense CHOP on anthracycline resistance in localized nasal NK/T-cell lymphoma. *Haematologica* 2006; 91: 427–428.
- Liang R., Todd D., Chan T.K. i wsp. Treatment outcome and prognostic factors for primary nasal lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 666–670.
- Yamaguchi M., Tobinai K., Oguchi M. i wsp. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5594–5600.
- Kim H.J., Bang S.M., Lee J. i wsp. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in extranodal NK/T-cell lymphoma: a retrospective comparison with non-transplantation cases. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 819–824.
- Nawa Y., Takenaka K., Shinagawa K. i wsp. Successful treatment of advanced natural killer cell lymphoma with high-dose chemotherapy and syngeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23: 1321–1322.
- Coutinho F., Manhani A.R., Velasquez W.S., Del Giglio A. Topotecan, Ara-C, cisplatin and prednisolone (TOPOSHAP) for patients with refractory and relapsing lymphomas: results of a phase I trial. *Acta Haematol.* 2004; 112: 121–125.
- Kahl B.S., Bailey H.H., Smith E.P. i wsp. Phase II study of weekly low-dose paclitaxel for relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma: a Wisconsin Oncology Network Study. *Cancer Invest.* 2005; 23: 13–18.
- Yong W., Zheng W., Zhu J. i wsp. Midline NK/T-cell lymphoma nasal-type: treatment outcome, the effect of L-asparaginase based regimen, and prognostic factors. *Hematol. Oncol.* 2006; 24: 28–32.
- Piccaluga P.P., Agostinelli C., Califano A. i wsp. Gene expression analysis of peripheral T cell lymphoma, unspecified, reveals distinct profiles and new potential therapeutic targets. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 823–834.