

Linfoma “Natural Killer” orbitario: A propósito de un reporte de caso

Autores:

Dra. Natalia Londoño De Vivero¹, Dra. Diana Ariza², Dra. María Margarita García Güete³, Dr. Luis Alberto Ruíz⁴, Dra. Maddy Mejía⁵, Dra. Mónica Arévalo⁶

¹ Residente de primer año del servicio de Oftalmología del Hospital Universitario San Ignacio - Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

² Residente de tercer año del servicio de patología del Hospital Universitario San Ignacio - Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

³ Residente de tercer año del servicio de medicina interna del Hospital Universitario San Ignacio, Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

⁴ Oftalmólogo subespecialista en órbita, oncología y oculoplástica - Docente del servicio de Oftalmología del Hospital Universitario San Ignacio.

⁵ Patóloga subespecialista en dermatopatología - Docente del servicio de Patología del Hospital Universitario San Ignacio.

⁶ Hematóloga, Unidad Hematología y Trasplante de Médula Ósea del Hospital Universitario San Ignacio.

Contacto: n_londono@javeriana.edu.co

Recibido: 14/1/2025

Aceptado: 30/3/2025

Disponible en www.sao.org.ar

Arch. Argent. Oftalmol. 2025; 28: 32-39



Resumen

Objetivo: Visibilizar la importancia de sospechar clínicamente el linfoma NK en la órbita, independientemente de ser un simulador de patologías orbitarias infecciosas, particularmente en pacientes sudamericanos, dada su asociación al virus del Epstein Barr.

Observaciones: Se trata una mujer de 52 años, con trauma cortante y contundente zoonótico en la región orbitaria izquierda, quien consultó por

aparente cuadro infeccioso, con pobre respuesta al manejo antibiótico. Se realizó una descompresión de tejidos blandos orbitarios y biopsia dada sospecha de proceso neoplásico de evolución agresiva. Después del análisis histopatológico y molecular se concluyó el diagnóstico de un linfoma T/Natural Killer (NK) orbitario izquierdo.

Conclusiones: El linfoma NK podría sospecharse en pacientes con inflamación orbitaria y ocular, con hallazgos tomográficos de edema de tejidos blandos, sin otros hallazgos que sugieran una etiología diferente.

Importancia del caso: Demostrar que se trata de una patología desafiante cuyo pronóstico depende del abordaje asertivo y eficiente.

Abstract

Objective: *To highlight the importance of clinically suspecting NK lymphoma in the orbit, despite its ability to mimic infectious orbital pathologies, particularly in South American patients due to its association with the Epstein-Barr virus.*

Observations: *A 52-year-old woman with zoonotic blunt trauma to the left orbital region presented with an apparent infectious condition, showing poor response to antibiotic treatment. An orbital soft tissue decompression and biopsy were performed due to suspicion of an aggressive neoplastic process. Histopathological and molecular analyses confirmed the diagnosis of left orbital T/Natural Killer (NK) lymphoma.*

Conclusions: *NK lymphoma should be considered in patients with orbital and ocular inflammation, along with tomographic findings of soft tissue edema, especially when no other findings suggest a different etiology.*

Case importance: *To demonstrate that this is a challenging pathology, where prognosis depends on prompt and effective management.*

Palabras clave: Linfoma NK; Epstein Barr; Necrosis; Órbita; Patología; Inmunohistoquímica

Key words: Lymphoma - Epstein Barr - Necrosis - Orbit - Pathology - Immunohistochemistry

Introducción

Los linfomas de linfocitos T natural-killer (NK) (linfoma T/NK) son muy poco prevalentes y se asocian a altas tasas de mortalidad (1). Son más frecuentes en pacientes asiáticos y sudamericanos, teniendo una asociación fuerte con la seropositividad para el virus del Epstein-Barr (EBV) (1). La mayoría de linfomas que comprometen la órbita y el globo ocular son linfomas no-Hodgkin de células B (1). Aunque la mayoría de linfomas orbitarios y oculares son no-Hodgkin, los linfomas NK de tipo nasal ocasionalmente invaden el globo o los anexos ocu-

lares y representan entre 1-3% de todas las lesiones linfoproliferativas en esta ubicación (1). Adicionalmente, los linfomas T/NK se consideran tumores altamente agresivos, con tasas de recaída cercanas al 50%, siendo las terapias de rescate todo un reto (1). Suelen surgir primariamente de la mucosa nasal, por lo que se divide en nasal y extranasal, siendo el primero el más frecuente (hasta el 80 % de los casos) y el segundo más agresivo (2).

Presentación del caso

Mujer de 52 años de edad, procedente de área rural, con historia de síntomas y signos de inflamación orbitaria de un mes de evolución, interpretado como celulitis orbitaria de difícil manejo con evento traumático previo relacionado de mecanismo cortante y contundente de origen zoonótico en la región orbitaria izquierda, quien consultó múltiples ocasiones por aparente cuadro inflamatorio infeccioso, con pobre respuesta al manejo antibiótico instaurado, el cual fue escalado a antibióticos de gran cobertura y amplio espectro. Antecedentes relevantes: resección de lesión en mama izquierda de etiología no clara y obesidad mórbida. Durante sus atenciones extrainstitucionales, además del manejo médico se le realiza procedimiento de descompresión de tejidos blandos orbitarios y aparente toma de biopsia sin reporte conocido. Es remitida a institución de cuarto nivel por mayor compromiso anatómico y pérdida funcional visual.

El examen ocular derecho estaba dentro de la normalidad. En el examen oftalmológico izquierdo la agudeza visual sin percepción de luz, oftalmoplejía, proptosis, quemosis y edema a tensión que no permitía la apertura palpebral espontánea ni asistida. Con evidencia de incisiones en área periorbitaria superior e inferior de intervención previa. El resto del examen físico era normal, y no presentaba adenopatías palpables en ninguna zona.

Se realizó una tomografía de senos paranasales y resonancia magnética de cara evidenciando marcados cambios inflamatorios de los tejidos blandos periorbitarios izquierdos de extensión preseptal, postseptal, intraconal, extraconal, al dorso nasal y a la región frontal. Sin evidencia de colecciones organizadas, con proptosis izquierda asociada. La resonancia reportaba además un síndrome com-

partimental orbitario con neuritis óptica de probable etiología isquémica.

Dada la respuesta fallida al tratamiento antimicrobiano previo, se sospecha compromiso neoplásico maligno y se realiza biopsia, toma de cultivos y cantotomía y cantolisis.

Estudios bacteriológicos

Los cultivos fueron positivos para *Trichosporon asahii* y *Corynebacterium amycolatum*, con lo cual se ajusta el manejo antibiótico con cefepime, vancomicina más ivermectina dada etiología zoonótica de trauma previo. Con lo cual, no se evidenció una respuesta favorable.

Estudio anatomopatológico

En el estudio microscópico, el tejido enviado correspondía a piel, tejido celular subcutáneo y glándulas con amplios cambios por necrosis, como se ilustra en la imagen 1. El tejido viable estaba representado por vasos sanguíneos y anexos cutáneos comprometidos por una neoplasia, con marcado angiocentrismo y angiodestrucción. Las células neoplásicas son de tamaño intermedio a grande, con alta relación núcleo citoplasma, aclaramiento citoplasmático, núcleos redondos, con membranas nucleares irregulares y cromatina heterogénea; se identificaron frecuentes figuras mitóticas y apoptosis. Así como linfocitos y polimorfonucleares neutrófilos acompañantes.

El abordaje diagnóstico inicial confirmó la estirpe de las células neoplásicas, con positividad para CD45 y CD3; negatividad con CKAE1/AE3, SOX-10, S100 y Melan-A. Con estos hallazgos, se completó el estudio inmunofenotípico el cual demostró reactividad para CD56, CD2, CD7, CD30, TIA-1, Granzima B y perforina, con un índice de proliferación celular Ki67 superior al 90 %, tal como se ilustra en la imagen 2C. Finalmente, se realizó detección de ARN del virus de Epstein Barr mediante test de hibridación *in situ* (EBER ISH) el cual fue positivo en los núcleos de las células neoplásicas. Confirmando el diagnóstico de linfoma T NK.

Estudios de extensión

Se realizaron tomografías de cuello, tórax, y abdomen sin evidencia de compromiso nodal. Finalmente se realiza la siguiente estadificación: T4N0M0 - Estadio III, por el compromiso tumoral orbitario, según la clasificación TNM para linfoma NK/T nasal.

Intervención terapéutica

Se inicia tratamiento de inducción con el régimen DDGP (Cisplatino, Dexametasona, Gemcitabina y peg-asparaginasa) con modificación por L-asparaginasa por no disponibilidad en nuestro medio para el uso de la versión pegilada, con miras a realización de radioterapia posteriormente.

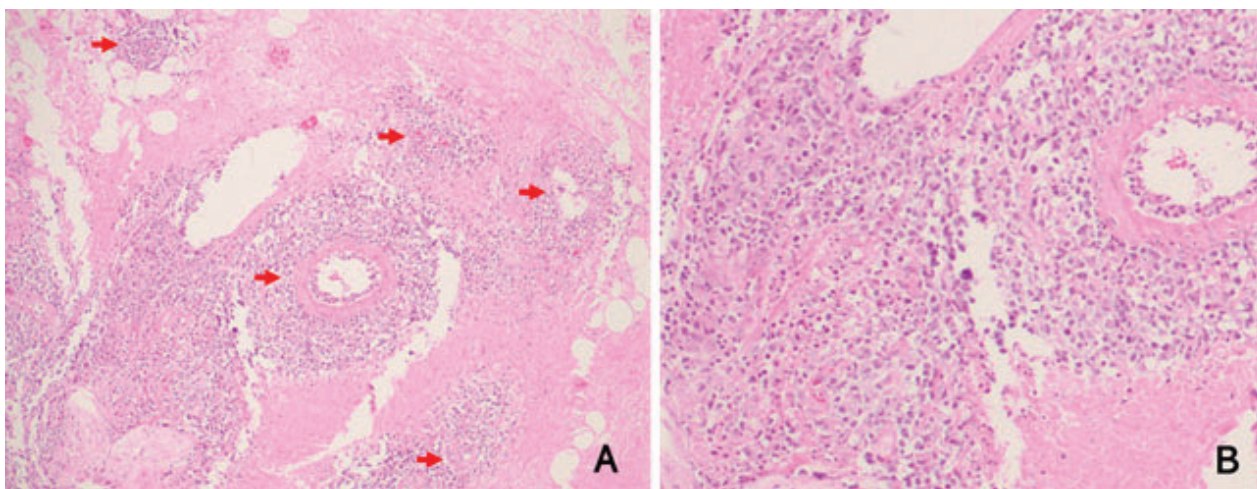


Imagen 1. Hallazgos microscópicos. A. Hematoxilina-eosina, 10X: La microfotografía muestra amplios cambios de necrosis, con ocasionales adipocitos y filetes nervioso conservados, hay importante angiocentrismo y angiodestrucción (flechas rojas). B. Hematoxilina-eosina, 40X: Detalle citológico de las células neoplásicas, las cuales se distribuyen alrededor de la pared vascular.

Seguimiento y desenlaces

La paciente presentó una adecuada evolución clínica inicialmente y a pesar de la agresividad del linfoma, respondió de manera aceptable al manejo quimioterapéutico, con una evidente disminución de los cambios inflamatorios a nivel periorbitario y orbitario (imagen 3D). Sin embargo, luego de una semana de vigilancia en hospitalización domiciliaria, presentó disnea y desaturación, por lo cual fue ingresada nuevamente al hospital en donde se documentó un tromboembolismo pulmonar con una trombocitopenia severa secundaria a CID (estado procoagulante del cáncer, uso de quimioterapia reciente, uso de L-asparaginasa). Requirió manejo en la unidad de cuidado intensivo con mejoría y

estabilidad clínica. Se suspendió el manejo quimioterapéutico y se indicó manejo radioterapéutico hasta lograr estabilidad pulmonar. Desafortunadamente, la paciente presenta deterioro neurológico de origen no claro, requirió intubación orotraqueal y falleció 24 horas después.

Discusión

Los linfomas de linfocitos T natural-killer (NK) (linfoma T/NK) son poco prevalentes y se asocian a altas tasas de mortalidad (1). Son más frecuentes en pacientes asiáticos y sudamericanos, teniendo una asociación fuerte con la seropositividad para

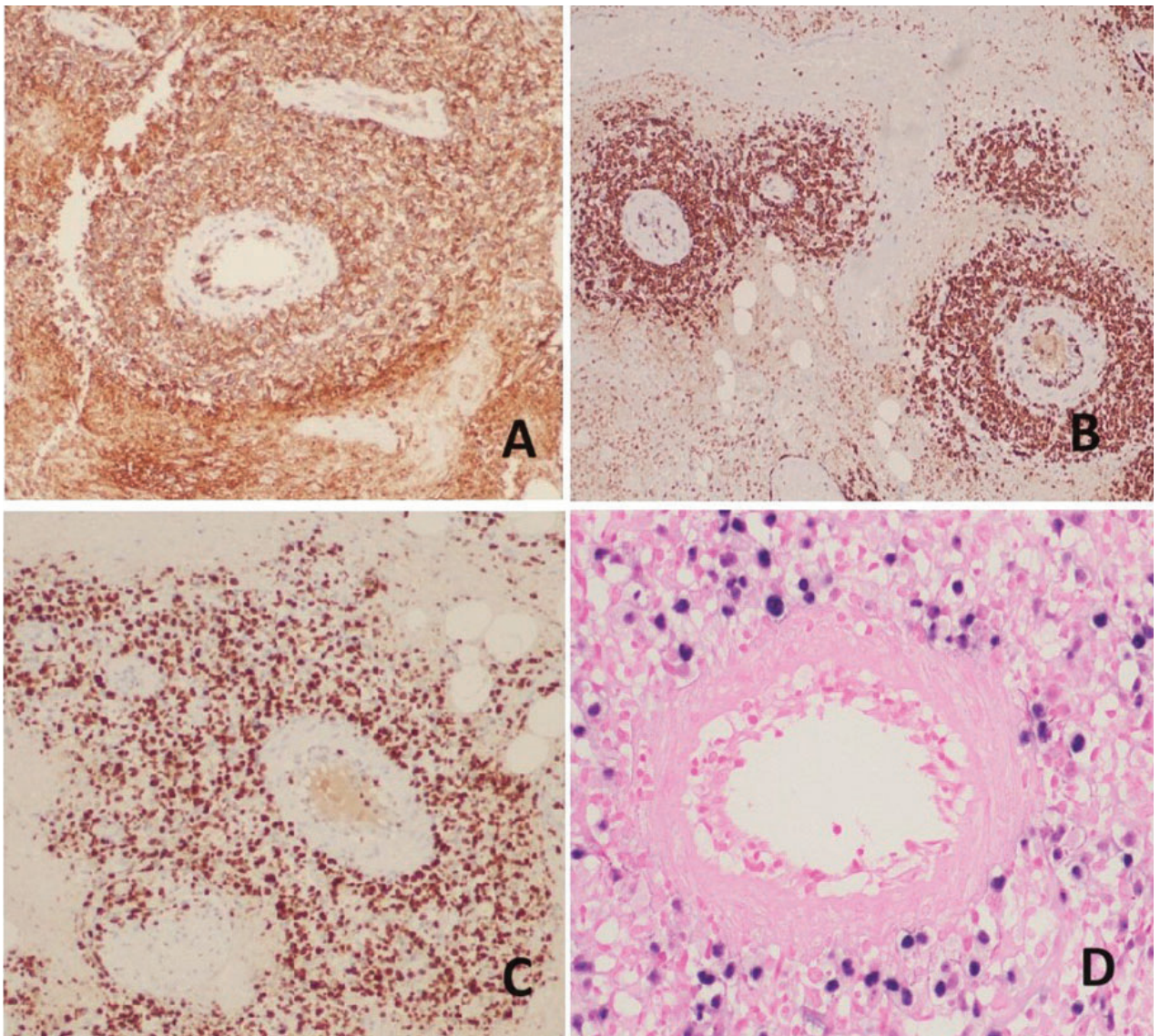


Imagen 2. Estudios adicionales de inmunohistoquímica e hibridación in situ. A. CD56, 10X: Positividad en las células neoplásicas. B. CD30, 10X: Positividad en las células neoplásicas de gran tamaño. C. Índice de proliferación celular Ki67, 10X: Superior al 90 %. D. EBER ISH, 40X: Positividad en los núcleos de las células neoplásicas, comprometiendo un vaso sanguíneo.

el virus del Epstein-Barr (EBV) (1). La mayoría de linfomas que comprometen la órbita y el globo ocular son linfomas no-Hodgkin de células B (1). Adicionalmente, los linfomas T/NK se consideran tumores altamente agresivos, con tasas de recaída cercanas al 50%, siendo las terapias de rescate un verdadero reto (1). Suelen surgir primariamente de la mucosa nasal, por lo que se dividen en nasales y extranasales, siendo el primero el más frecuente (hasta el 80 % de los casos) y el segundo más agresivo (2).

La presentación clínica es variable, pero se debe considerar en pacientes con signos inflamatorios orbitarios asociados a signos inflamatorios oculares que pueden ser inespecíficos, de rápida progresión y asociados a sintomatología sistémica (1). Los síntomas y signos más comunes al inicio de la presentación son el edema y palpebral, dolor y disminución de la visión (3). El gran diagnóstico simulador es la celulitis orbitaria como lo fue en el caso de la paciente previamente reportada (1). En la literatura más reciente se establece que la edad



Imagen 3. A: imagen de ingreso. B: tomada en el día 7 del segundo POP. C: tomada 3 días después del inicio de la quimioterapia. D: tomada 8 días después del inicio de la quimioterapia.

de presentación de los pacientes es de 14-73 años, teniendo una edad promedio de 51 años, siendo además más común la presentación unilateral de la enfermedad (3).

En el estudio microscópico de esta patología, se observa un infiltrado comúnmente acompañado de necrosis y ulceración. Hay una distribución difusa, densa, con o sin ulceración, epidermotropismo, angiotropismo y angiodestrucción. Se acompaña de células inflamatorias, lo cual puede confundirse con un proceso inflamatorio o reactivo. Las células neoplásicas presentan una citología diversa, de tamaño pequeño intermedio o grande; presentan núcleos hendidos, cromatina granular, moderado

citoplasma claro e incluso anaplasia. Frecuentemente hay figuras mitóticas y apoptosis (4-5).

Las células neoplásicas expresan más comúnmente CD2, CD56, CD7, CD38 y moléculas citotóxicas como TIA-1, Granzima B y perforina; hasta el 20 % de los casos pueden ser CD56 negativos (5-6). Es fundamental demostrar la presencia de EBV en la mayoría de las células viables del linfoma mediante hibridación *in situ* de ARN codificado por el virus de EBV (7).

Imagenológicamente existen distintos hallazgos que no son patognomónicos de la enfermedad, pero que deben ser tenidos en cuenta sumado a la clínica, para sospechar un NK en los pacientes:

Región anatómica	Tomografía computarizada	Resonancia magnética	Tomografía por emisión de positrones
Nasofaringe	Engrosamiento asimétrico de los tejidos blandos nasofaríngeos, que puede extenderse a las cavidades paranasales y estructuras adyacentes. Se observa una masa heterogénea con realce tras la administración de contraste.	Lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, con realce heterogéneo tras la administración de gadolinio. Puede mostrar mejor la extensión a tejidos blandos y la invasión de estructuras adyacentes.	Altamente sensible para detectar linfoma NK. Captación intensa del radiofármaco en las áreas afectadas, lo que ayuda en la evaluación de la extensión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.
Seno paranasal	Masas heterogéneas, con destrucción ósea y posible invasión de las estructuras cercanas, como la órbita y la base del cráneo.		
Tórax	Masa mediastinal anterior, consolidaciones pulmonares, engrosamiento de la pleura o linfadenopatías hiliares y mediastínicas.	Lesiones con señal heterogénea en T1 y T2, con realce después de contraste. La RM puede ser útil para evaluar la extensión de la enfermedad en tejidos blandos y la médula ósea.	
Abdomen	Engrosamiento de la pared intestinal, linfadenopatías mesentéricas o retroperitoneales y masas en órganos sólidos como el hígado o el bazo.		

Tabla 1. Recopilación de hallazgos imagenológicos.

Las células NK expresan altos niveles de glicoproteína P, lo que conlleva altos niveles de resistencia a múltiples medicamentos o drogas. Esto nos hace saber que los esquemas de tratamiento basados

en antraciclinas (comunes en linfomas B) no son efectivos. Por esto, se ha orientado el tratamiento con un enfoque similar al de los tumores sólidos, con esquemas basados en quimioterapia-radiote-

rapia, concomitantes o secuenciales, los cuales han tenido un mayor éxito, dado que estos tipos de linfoma se comportan como un tumor con invasión principalmente locorregional (8). Teniendo esto en cuenta, se han propuesto esquemas de tratamiento basados en platinos como radiosensibilizador o asparaginasa, la cual induce apoptosis *in vitro* de las células NK.

Si los linfomas NK se diagnostican en estadios iniciales, hay una buena respuesta al tratamiento y se consideran curables (1). Sin embargo, en estadios diseminados o refractarios, la supervivencia es menor al 10% a 5 años (1). En los estadios iniciales (I/II), como se expuso anteriormente, el manejo se basa en agentes quimioterapéuticos y radioterapia. No existen experimentos clínicos aleatorizados que evalúen cuál es la mejor estrategia; sí la radioterapia concomitante o secuencial, pero se conoce que ambas estrategias tienen buenos resultados (9) (1). La estrategia de radioterapia de intensidad modulada (IMRT), que disminuye la exposición de los tejidos circundantes a la radiación en comparación con la radioterapia conformacional 3D, tiene una mejor supervivencia libre de progresión y una mejor supervivencia global (9). Si existe diseminación, la estrategia de tratamiento estará enfocada hacia la quimioterapia sistémica (1).

En los pacientes con enfermedad avanzada (estadio III/IV) el estándar de tratamiento es la quimioterapia intensiva basada en la asparaginasa (SMILE, P-GEMOX, DDGP, AspaMetDex). Ningún régimen específico ha demostrado ser superior a otro en cuanto a efectividad, y todos se relacionan con una tasa similar de efectos adversos importantes. El régimen preferido dependerá de la institución, pero en general el régimen SMILE se prefiere por su experiencia acumulada (9). Los pacientes con mayor compromiso funcional y médico en general no toleran regímenes intensivos de quimioterapia, por lo cual es poco probable que el tratamiento pueda controlar la enfermedad a largo plazo. Este se debe individualizar teniendo en cuenta la severidad de la enfermedad, los síntomas, las comorbilidades, los efectos adversos y las preferencias del paciente; y debe tener como objetivo aliviar los síntomas, prolongar la supervivencia en la medida de lo posible, minimizando los efectos adversos. Las alternativas de tratamiento incluyen la quimioterapia basada en asparaginasa de menor intensidad o regímenes no basados en asparaginasa. El pronóstico es malo, con una me-

diana de supervivencia de 4-7 meses en los pacientes con estadio IV (11).

Por su mal pronóstico, es importante tener un alto índice de sospecha en miras de realizar un diagnóstico oportuno y temprano, considerando el diagnóstico de linfoma T/NK en pacientes con inflamación periorbitaria asociada a inflamación ocular y quejas sistémicas (1). En dicho grupo de pacientes, quienes además presenten hallazgos imagenológicos patológicos como los descritos previamente en la tabla 1, se debe realizar una biopsia orbitaria, más aún en contexto de uveítis crónica y biopsias de humor vítreo previas no concluyentes (1).

Respecto del caso reportado, en cuanto al manejo, inicialmente se continuó el cubrimiento antibiótico, considerando probable un cuadro infeccioso, teniendo en cuenta el trauma reportado por la paciente a su ingreso. Posteriormente, se brindó manejo quirúrgico con escarectomía de párpado inferior izquierdo más escarectomía de canto interno en ojo izquierdo con posterior exploración y descompresión de órbita izquierda por cantotomía y cantolisis más toma de biopsias por síndrome orbitario compartimental ipsilateral. Procedimiento que fue fundamental para disminuir y aliviar la sintomatología presentada por la paciente. Además, con la toma de biopsias fue posible hacer el diagnóstico oncológico posterior.

Al contar con el diagnóstico histopatológico, se tomaron tomografías de estadificación, sin evidencia de compromiso neoplásico secundario en cuello, tórax, y abdomen, y sin evidencia de compromiso nodal. Se estadificó el tumor como un T4N0M0 - Estadio III, por el compromiso tumoral orbitario, según la clasificación TNM para linfoma NK/T nasal. De acuerdo con esto, se escogió el régimen DDGP con modificación por L-asparaginasa como tratamiento de inducción, previa radioterapia. Teniendo en cuenta el extenso compromiso local que abarcaría un gran campo de radioterapia y que la paciente tenía un único ojo funcional (derecho), se decidió iniciar el tratamiento con quimioterapia, para posteriormente evaluar la reducción del tamaño tumoral y con esto planear la radioterapia, intentando que el ojo derecho quedara por fuera del campo de radiación y así preservar su funcionalidad.

Es importante considerar el riesgo trombótico que confiere el régimen DDGP, dado por su capacidad de interferir con la síntesis de factores de

coagulación dependientes de la proteína C y S, lo que puede predisponer al desarrollo de hiperfibrinólisis. Por otro lado, se debe sopesar también el riesgo hemorrágico, secundario a la disminución de los factores de coagulación, la trombocitopenia inducida por quimioterapia y la coagulopatía por consumo que se puede generar. Estos dos factores fueron los causantes del desenlace fatal de la paciente reportada en este artículo, ya que ocasionaron el desarrollo de un tromboembolismo venoso.

En la paciente del actual reporte de caso, es importante mencionar, como hallazgo adicional, que, dado el tiempo de evolución y la constante compresión nerviosa, se evidenciaron al fondo de ojo izquierdo cambios atróficos en la retina, mostrando palidez generalizada en ella, asociada a pliegues en su totalidad, con un disco óptico de bordes regulares con hemorragia peripapilar inferotemporal asociada. Siendo los hallazgos al fondo de ojo un hallazgo adicional de importancia a reportar en la literatura asociado a las complicaciones secundarias al linfoma NK.

Es importante la experticia del patólogo para hacer un adecuado enfoque desde la morfología y los estudios de inmunohistoquímica. Cabe resaltar la importancia de la demostración mediante biología molecular (EBER ISH) de la infección de las células neoplásicas con el virus Epstein-Barr como criterio diagnóstico esencial (7).

Este caso representó un reto diagnóstico debido a que inicialmente fue enfocado como una patología infecciosa haciendo que se perdiera tiempo relevante sobre todo en términos de pronóstico. Al obtener un cultivo positivo para gérmenes atípicos, aumentó la sospecha diagnóstica de que todo fuera secundario a un cuadro infeccioso. Adicionalmente, en términos del manejo, la paciente fue un caso particular debido a que hubo que sopesar el riesgo-beneficio de la quimioterapia en términos de eventos y riesgo trombótico, dificultando y haciendo aún más tórpida la evolución.

Conclusiones

Este es un caso interesante en el cual el abordaje inicial fue orientado hacia un cuadro clínico agudo infeccioso de rápida evolución presentando pobre respuesta al manejo y teniendo imágenes con evidencia de lesiones sólidas. Cuadro clínico que

debe despertar la sospecha de lesiones linfoproliferativas tipo NK. Teniendo en cuenta, además, la importancia de hacer el diagnóstico oportuno de esta entidad para mejorar el pronóstico del paciente.

Los autores no tienen intereses comerciales en ningún material de los presentados en este artículo.

REFERENCIAS

1. Lyons LJ, Vrcek I, Somogyi M, Taheri K, Admirand JH, Chexal S, Loukas DF, Nakra T. Natural killer/T-cell lymphoma invading the orbit and globe. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017 Oct;30(4):447-449. doi: 10.1080/08998280.2017.11930224. PMID: 28966461; PMCID: PMC5595391.
2. Kim SJ, Kim WS, Ko YH, Kim K, Oh SY, Choi WH, *et al*. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2016 Mar;17(3):389-400.
3. Li J, Ren T, Liu R, Zhang H, Wang N, Guo Q, *et al*. Orbital natural killer/T-cell lymphoma: a comprehensive case series and literature review. *BMC Cancer* 2025 -02-28;25(1).
4. Hasserjian RP, Harris NL. NK-cell lymphomas and leukemias: a spectrum of tumors with variable manifestations and immunophenotype. *Am J Clin Pathol*. 2007 Jun;127(6):860-8. doi: 10.1309/2F39NX1AL3L54WU8. PMID: 17509983.
5. Plaza JA, Gru AA, Sangueza OP, Lourenco SV, Puccio FB, Sanches JA, *et al*. An update on viral-induced cutaneous lymphoproliferative disorders. *CME Part I. J Am Acad Dermatol*. 2023 May;88(5):965-80.
6. Pongpruttipan T, Sukpanichnant S, Assanasen T, Wannakrairot P, Boonsakan P, Kanoksil W, *et al*. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, includes cases of natural killer cell and $\alpha\beta$, $\gamma\delta$, and $\alpha\beta/\gamma\delta$ T-cell origin: a comprehensive clinicopathologic and phenotypic study. *Am J Surg Pathol*. 2012 Apr;36(4):481-99. doi: 10.1097/PAS.0b013e31824433d8. PMID: 22314189.
7. Takata K, Hong ME, Sitthinamsuwan P, Loong F, Tan SY, Liao JY, *et al*. Primary cutaneous NK/T-cell lymphoma, nasal type and CD56-positive peripheral T-cell lymphoma: a cellular lineage and clinicopathologic study of 60 patients from Asia. *Am J Surg Pathol*. 2015 Jan;39(1):1-12. doi: 10.1097/PAS.0000000000000312. PMID: 25188863.
8. Yamaguchi M, Kita K, Miwa H, Nishii K, Oka K, Ohno T, *et al*. Frequent expression of P-glycoprotein/MDR1 by nasal T-cell lymphoma cells. *Cancer*. 1995;76(11):2351-6.
9. Tse E, Zhao WL, Xiong J, *et al*. How we treat NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol*. 2022;15:74. doi: 10.1186/s13045-022-01293-5.
10. Wu T, Yang Y, Zhu SY, Shi M, Su H, Wang Y, *et al*. Risk-adapted survival benefit of IMRT in early-stage NKTCL: a multicenter study from the China Lymphoma Collaborative Group. *Blood Adv*. 2018 Sep 25;2(18):2369-77. doi: 10.1182/bloodadvances.2018021311. PMID: 30242098; PMCID: PMC6156886.
11. *J Oncol Pract*. 2019 Oct;15(10):513-20. doi: 10.1200/JOP.18.00719.