

## LES LYMPHOMES NASO-SINUSIENS ETUDE RÉTROSPECTIVE À PROPOS DE 31 CAS

K. KHAMASSI, H. JAAFOURA, R. LAHIANI, Y. MELLOULI, L. JENDOUBI, D. NEJAH,  
M. BEN SALAH, N. KAFFEL, M. MAALEJ\*, A. MEZLINI\*\*, M. FERJAOUI

SERVICE D'ORL ET DE CHIRURGIE CERVICO-FACIALE, HOPITAL CHARLES NICOLLE,  
\*SERVICE DE RADIOTHERAPIE, \*\*SERVICE DE CARCINOLOGIE MEDICALE,  
INSTITUT SALAH AZAIEZ  
FACULTÉ DE MEDECINE DE TUNIS, UNIVERSITÉ TUNIS EL MANAR

### RESUME

**Objectif** : Le but de ce travail est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des lymphomes primitifs naso-sinusiens, de préciser leurs particularités anatomopathologiques et de discuter leurs différentes modalités thérapeutiques en comparant nos résultats à ceux de la littérature.

**Matériel et méthodes** : Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de 31 patients colligés entre 1975 et 2009. Tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique, d'une TDM du massif facial, d'une biopsie avec examen anatomopathologique et d'un bilan d'extension général. Le traitement était basé sur la radio et la chimiothérapie. La surveillance a été clinique et radiologique avec un recul moyen de 33 mois.

**Résultats** : L'obstruction nasale (64,5%) et l'épistaxis (48,4%) étaient les signes fonctionnels les plus fréquents. L'endoscopie nasale a objectivé une tumeur des fosses nasales chez 29 patients (93,5%) et une simple hypertrophie de la muqueuse chez les 2 autres. Six patients avaient des adénopathies cervicales associées. La TDM du massif facial a montré une extension au sinus maxillaire homolatéral (25,8%), à l'ethmoïde antérieur (22,6%) et à l'orbite (6,5%). L'anatomopathologie a révélé un lymphome de haut grade (51,6%), de grade intermédiaire (22,6%) et de faible grade (25,8%). Les patients étaient classés stade I d'Ann Arbor (61,2 %), stade II (19,4 %), stade III (6,5 %) et stade IV (12,9%). Après traitement initial, le taux de rémission globale était de 71%. Une récurrence ou une poursuite évolutive ont été notées chez 9 patients (29%), dont 1 cas classé stade I, 3 cas stade II, 1 cas stade III et 4 cas stade IV. Chez 5 de ces patients, une chimiothérapie de rattrapage a été administrée, avec rémission dans un seul cas. Pour les 4 autres, un patient était décédé, un autre perdu de vue, et l'abstention thérapeutique était préconisée chez les deux autres devant l'âge avancé et l'altération de l'état général. Au total, le taux de rémission finale était de 100% pour les patients classés stade I et de 33,3% pour les autres stades.

**Conclusion** : Les lymphomes primitifs naso-sinusiens sont rares. Leur traitement donne des résultats variables et leur pronostic dépend essentiellement du stade tumoral et du grade histologique.

**Mots-clés** : lymphome, fosse nasale, tomodensitométrie, radiothérapie, chimiothérapie

### SUMMARY

**Objective** : The aim of this study is to analyse epidemiological, clinical and paraclinical features of primary sinonasal lymphomas, to precise their histopathological particularities and to discuss their different therapeutic modalities with comparing our results to those of the literature.

**Materials and methods** : We carry a retrospective study about 31 patients treated between 1975 and 2009. All patients had had clinical examination, sinonasal CT scan, biopsy with anatomopathological examination and staging investigations. Treatment was based on radio and chemotherapy. Follow-up was clinical and radiological with a mean period of 33 months.

**Results** : Nasal obstruction (64.5%) and epistaxis (48.4%) were the most frequent symptoms. Nasal endoscopy showed nasal fossa tumor in 29 patients (93.5%) and mucosa hypertrophy in the 2 others. Six patients had associated cervical lymphadenopathies. Sinonasal CT showed extension to the homolateral maxillary sinus (25.8%), to the anterior ethmoid (22.6%) and to the orbit (6.5%). Anatomopathology revealed a high (51.6%), moderate (22.6%) and low grade (25.8%) lymphoma. According to the Ann Arbor staging system, patients were classified stage I (61.2%), stage II (19.4%), stage III (6.5%) and stage IV (12.9%). After initial treatment, global remission rate was 71%. A relapse or a refractory disease was noted in 9 patients (29%), in which we had 1 case stage I, 3 cases stage II, 1 case stage III and 4 cases stage IV. Salvage chemotherapy was administrated to 5 of these patients, with a recovery in one only case. For the 4 others, one was died, another lost to follow-up, and abstention was considered for the 2 others because of advanced age and general status alteration. At the end, final remission rate was 100% for stage I patients and 33% for other stages.

**Conclusion** : Sinonasal lymphomas are rare. Their treatment achieves variable results and their prognosis depends essentially on the tumoral stage and the histological grade.

**Keywords** : lymphoma, nasal fossa, computed tomography, radiotherapy, chemotherapy



## INTRODUCTION

Les lymphomes naso-sinusiens sont rares, représentant 0,17 à 2% des lymphomes non hodgkiniens (1,2,3). Leurs signes révélateurs sont peu spécifiques et trompeurs. Les lymphomes de bas grade de malignité se révèlent souvent par des signes obstructifs, alors que ceux de haut grade présentent souvent des signes d'agressivité et d'invasion loco-régionale. Leur diagnostic histologique s'est actuellement enrichi de l'apport de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire. Leur traitement, reposant sur la chimio-radiothérapie, est basé aujourd'hui sur des indications bien codifiées.

Le but de ce travail est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des lymphomes naso-sinusiens, de préciser leurs particularités histopathologiques, de discuter les différentes modalités thérapeutiques et nos résultats en les comparant à ceux de la littérature.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de 31 patients colligés au service d'ORL de l'hôpital Charles Nicolle entre 1975 et 2009 et traités aux services de carcinologie médicale et de radiothérapie de l'Institut Salah Azaïez. Tous les patients ont bénéficié d'un examen ORL avec endoscopie nasale, examen de l'oropharynx, de la cavité orale et de l'endolarynx. Une biopsie avec examen anatomopathologique a été pratiquée dans tous les cas. Le bilan d'extension comportait essentiellement une radiographie du thorax, une TDM du massif facial et thoraco-abdominale, et une biopsie médullaire. Nous avons effectué une relecture des lames histologiques en utilisant la classification de Kiel actualisée (4,5). L'extension tumorale a été stadifiée selon la classification d'Ann Arbor (6). Le traitement était basé sur la radiothérapie exclusive (17 patients), l'association radio-chimiothérapie (12 patients) et la chimiothérapie seule (2 patients). La radiothérapie (RT) a été délivrée à la dose moyenne de 45 Gy (30-55 Gy) sur le volume tumoral et ses extensions, l'anneau de Waldeyer et les chaînes ganglionnaires cervicales. Pour la chimiothérapie (CT), nous avons utilisé chez 13 patients le protocole CHOP (adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, prédnisone) et chez un autre le protocole MOPP (cyclophosphamide, doxorubicine, etoposide, prédnisone, méthotrexate), avec une moyenne de 3 cycles (2-6 cycles). La surveillance après traitement a été clinique et radiologique avec un recul moyen de 33 mois (6 mois-65 mois).

## RESULTATS

L'âge moyen était de 48 ans (18-78 ans) et sex-ratio de 6,5. Un patient a été traité 10 ans auparavant par radiochimiothérapie pour un sarcome de Kaposi, et un autre 9 ans auparavant par radiothérapie exclusive pour un lymphome de l'amygdale. Le délai moyen de consultation

était de 7 mois (1-18 mois). L'obstruction nasale était le motif de consultation le plus fréquent (64,5%). Elle était unilatérale (75%) ou bilatérale (25%). Les autres signes révélateurs étaient dominés par l'épistaxis (48,4%), les algies faciales (35,5%) et la rhinorrhée (25,8%). Par ailleurs, deux patients (6,5%) avaient une anosmie et deux autres avaient une cécité unilatérale. Des signes généraux (fièvre prolongée, sueurs nocturnes, amaigrissement) étaient rapportés par 6 patients (19,4%).

Par ailleurs, une tuméfaction jugale homolatérale a été notée chez 4 patients, associée à une tuméfaction de l'angle interne de l'œil et périorbitaire dans 2 cas et à une exophtalmie dans 1 cas (Figure 1).



Fig. 1 : Tuméfaction nasale latéralisée à droite, avec œdème jugal et périorbitaire homolatéral

L'endoscopie nasale a objectivé une tumeur des fosses nasales chez 29 patients (93,5%), unilatérale dans 23 cas et bilatérale dans 6 cas. Elle était bourgeonnante dans 26 cas et ulcéro-bourgeonnante dans 3 cas. Une simple hypertrophie de la muqueuse nasale a été notée chez 2 patients. Une extension au cavum a été observée chez 1 patient. Deux patients avaient un envahissement du voile, dont une associée à une atteinte du palais dur. Des adénopathies cervicales étaient retrouvées dans 6 cas; elles étaient localisées dans le secteur I chez 4 patients, et dans le secteur II chez les 2 autres. L'examen des aires ganglionnaires périphériques autres que cervicales n'a pas objectivé d'adénopathies. L'examen abdominal a montré une hépatomégalie chez 2 patients et une splénomégalie chez un autre.

La TDM du massif facial a montré une extension au sinus maxillaire homolatéral dans 8 cas (25,8%), à l'ethmoïde antérieur dans 7 cas (22,6%), et une extension orbitaire par envahissement de la lame papyracée chez les 2 patients (6,5%) ayant une cécité unilatérale (Tableau I, Figures 2, 3).



	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Sinus maxillaire homolatéral	8	25,8
Sinus ethmoïdal homolatéral	7	22,6
Fosse nasale controlatérale	6	19,4
Orbite	2	6,5
Palais	2	6,5
Cavum	1	3,2
Adénopathie cervicale	6	19,4

Tableau I : Extension tumorale à la TDM



Fig. 2 : Comblement tissulaire avec lyse de cloison nasale (flèche)



Fig. 3 : Comblement tissulaire naso-ethmoïdal gauche (flèche noire) associé à une rétention liquidienne maxillaire homolatérale (flèche blanche)

La biopsie avec examen anatomopathologique de la tumeur nasale (29 cas) ou après méatotomie moyenne sous anesthésie générale (2 cas) a révélé un lymphome de haut grade dans 16 cas (51,6%), de grade intermédiaire dans 7 cas (22,6%) et de faible grade dans 8 cas (25,8%). L'étude immunohistochimique a révélé un lymphome T/NK dans 16 cas (51,6%), un lymphome T dans 10 cas (32,3%) et un lymphome B dans 5 cas (16,1%). Un bilan d'extension a été réalisé chez tous les patients. La biopsie médullaire a montré une moelle envahie dans 2 cas. La radiographie du thorax et la TDM thoraco-abdominale ont objectivé une atteinte pulmonaire chez 2 patients, associée à une atteinte hépatique dans 1 cas. Une atteinte hépatique isolée a été notée chez 2 patients. La biologie a montré une VS élevée (13 cas), une LDH

élevée (9 cas) et une sérologie du virus d'Epstein Barr (EBV) positive (1 cas).

Les patients étaient classés stade I d'Ann Arbor dans 19 cas (61,2 %), stade II dans 6 cas (19,4 %), stade III dans 2 cas (6,5 %) et stade IV dans 4 cas (12,9%).

Après traitement, nous avons constaté une rémission complète chez 18 patients classés stade I traités par radiothérapie exclusive (14 cas) ou radio-chimiothérapie (4 cas). Une rémission a été également notée chez 3 patients classés stade II et 1 patient classé stade III, traités par radio-chimiothérapie. Le taux de rémission global après traitement initial était donc de 71%. (Tableau II)

Une récurrence ou une poursuite évolutive ont été notés chez 9 patients (29%), dont 1 cas classé stade I, 3 cas stade II, 1 cas stade III et 4 cas stade IV (Tableau II). Il s'agissait dans 8 cas d'un lymphome de haut grade de malignité et dans un cas d'un grade intermédiaire. Chez 5 de ces 9 patients, une chimiothérapie de rattrapage a été administrée, avec rémission dans un seul cas (patient classé stade I) et échec dans 4 cas. Pour les 4 autres patients (parmi les 9), un était décédé en cours de chimiothérapie à cause d'une leuco-neutropénie ayant entraîné un sepsis grave, un autre perdu de vue après la fin de la chimiothérapie, et l'abstention thérapeutique a été préconisée chez les deux autres, devant l'âge avancé et l'altération de l'état général.

Au total, le taux de rémission final (après traitements initial et de rattrapage) était de 100% pour les patients classés stade I (19 cas) et de 33,3% pour les autres stades (4 cas parmi 12). Le taux de rémission final, tous stades confondus était de 74,2%.

	Rémission	Récidive/Poursuite	Décès
Stade I	18	1	-
Stade II	3	3	-
Stade III	1	1	-
Stade IV	0	4	1
<b>Total</b>	<b>22 (71%)</b>	<b>9 (29%)</b>	<b>1 (3,2%)</b>

Tableau II : Résultats après traitement initial

## DISCUSSION

La région cervico-faciale représente la deuxième localisation la plus fréquente des lymphomes extra-ganglionnaires, après le tube digestif. Parmi les lymphomes du nez, le lymphome NK/T de type nasal est majoritairement retrouvé, représentant 45% des lymphomes primitifs nasaux, alors que le lymphome à lymphocytes T en représente 21% et celui à lymphocytes B, 34% (7). Le lymphome à cellules NK/T de type nasal est une entité clinico-pathologique distincte relativement récente dans la classification de l'OMS (8). Ces lymphomes sont rares, atteignant surtout la cavité nasale, les sinus et les voies aéro-digestives supérieures (9,10,11). Ils touchent essentielle-



ment des sujets de la quatrième et la cinquième décade. L'atteinte de l'enfant est exceptionnelle (12). La prédominance masculine est souvent rapportée (1,13).

Bien qu'aucune étiologie n'ait pu être mise en évidence, certains facteurs sont reconnus comme étant prédisposant à leur survenue. Le rôle de l'EBV a été démontré par plusieurs études immuno-phénotypiques et génotypiques (13,14). Les déficits immunitaires constitutionnels ou acquis et des anomalies génétiques associées ont été aussi incriminés (mutation du gène Fas ou de la p53, délétion au niveau du chromosome 6q, méthylation excessive de la p73) (15,16).

Le mode de révélation de ces lymphomes est peu spécifique et parfois banal. L'obstruction nasale représente le signe d'appel le plus fréquent (deux tiers de nos patients), plus rarement associée à une rhinorrhée et à des épistaxis (17). Une ulcération avec nécrose de la cavité nasale ou une extériorisation à la face traduit habituellement une malignité de haut grade (2). L'extension tumorale peut être à l'origine d'autres signes cliniques (douleurs de l'hémiface, exophtalmie, atteinte bucco-dentaire). Les signes généraux sont plus rares (10% des cas) (3).

L'aspect endoscopique typique est celui d'une masse polypoïde, non ulcérée, friable et hémorragique (93,5% de nos patients). Plus rarement, il s'agit d'un polype banal. L'atteinte ganglionnaire associée survient chez 20 à 25% des cas (19,4% dans notre série) et serait proportionnelle à l'extension locale de la tumeur (17). Le secteur I est le premier relais atteint (18).

Le diagnostic des lymphomes naso-sinusiens, reposant sur la biopsie avec examen anatomopathologique, est particulièrement difficile. Ceci est généralement dû aux phénomènes infectieux surajoutés et à la nature même de la tumeur qui prête à confusion avec les carcinomes peu différenciés. L'infiltrat néoplasique polymorphe avec angio-invasion et angio-destruction représente leur principale caractéristique histologique (19). Actuellement et grâce à l'immunohistochimie, la quasi-totalité des lymphomes non hodgkiniens est rattachée à une origine lymphocytaire B, T ou NK/T. La biologie moléculaire permet en plus l'étude de la clonalité d'une population lymphoïde, la recherche de translocations spécifiques et la mise en évidence de génomes viraux tel que l'EBV.

L'imagerie permet de préciser la localisation tumorale et l'extension éventuelle aux structures de voisinage. Sur la TDM, les lymphomes apparaissent sous forme de tumeurs solides peu ou pas rehaussées. L'atteinte osseuse est tardive et modérée. L'atteinte du sinus maxillaire est la plus fréquemment associée à l'atteinte nasale (jusqu'à 42% des cas) (17). La TDM ne permet pas cependant de distinguer la tumeur, des phénomènes inflammatoires associés, d'où l'intérêt de l'IRM. Celle-ci montre généralement une tumeur iso-intense en T1 et iso ou

hyper-intense en T2, se réhaussant après injection de gadolinium. Elle permet surtout d'étudier l'extension vers les parties molles, l'orbite et l'endocrâne. La visualisation des structures osseuses représente sa limite principale. Chez nos patients, la TDM était suffisante dans l'évaluation de l'envahissement loco-régional.

Lorsque le diagnostic est posé, un bilan d'extension est indispensable. Il comprend à côté de l'examen clinique complet, une radiographie du thorax, une TDM thoraco-abdominale, une fibroscopie digestive et une biopsie ostéo-médullaire (20). La ponction lombaire est réalisée lorsqu'il s'agit d'un lymphome de haut grade ou lorsqu'il y a une atteinte associée de la base du crâne (21). La scintigraphie osseuse est réalisée s'il existe des signes cliniques orientant vers une localisation osseuse (17). Ce bilan permet de classer les patients selon la classification d'Ann Arbor. Dans les lymphomes naso-sinusiens, les formes localisées sont les plus fréquentes (19). En effet, le stade I représente 70 à 75% des cas, les stades III et IV sont observés dans moins de 20% des cas (3,17). Dans notre série, 80,6% des patients étaient classés stade I et II, et 19,4% stade III et IV.

Le traitement des lymphomes naso-sinusiens repose sur la radio-chimiothérapie. En cas d'irradiation exclusive, une dose de 50 Gy est utilisée avec un fractionnement classique (2 Gy par séance, 5 séances par semaine) (21,22). En cas d'irradiation palliative, on utilise une radiothérapie dite "contractée" ou "en flash". Pour la chimiothérapie, plusieurs protocoles sont utilisés (23). Dans les lymphomes naso-sinusiens, il s'agit classiquement d'une polychimiothérapie de première génération, de type CHOP. Actuellement, la plupart des auteurs adoptent, une chimiothérapie néo-adjuvante comportant 4 à 6 cures de CHOP suivie d'une radiothérapie à la dose de 40 Gy (24,25). En cas de résistance primaire ou de rechute précoce, des méthodes plus lourdes sont préconisées, faisant appel à des chimiothérapies intensives de deuxième ou de troisième génération. Certaines études récentes rapportent une grande efficacité des molécules telles que la L-asparagine, la méthotrexate et les agents alkylants dans les stades avancés et dans les rechutes (19,26).

Les indications thérapeutiques dépendent du stade de la maladie et donc du bilan d'extension.

La radiothérapie exclusive est préconisée pour les lymphomes naso-sinusiens strictement localisés (stade I) (3,17,27). L'association radio-chimiothérapie est classiquement le traitement des stades avancés (stade II à IV), ou des stades précoces lorsqu'il s'agit histologiquement d'un grade intermédiaire ou d'un haut grade de malignité (3,15,19,28).

Les résultats de ces traitements sont très variables dans la littérature. En effet, les taux de rémission complète varient entre 40 et 100% (12,29,30,31). Ce taux était de



71% dans notre série. Ces résultats dépendent du grade histologique, mais surtout du stade de la maladie au moment de l'instauration du traitement. Dans notre étude, 94,7% des patients classés stade I, étaient en rémission complète après traitement initial, alors que ce taux était de 50% pour les stades II et III et de 0% pour les stades IV. Les échecs de traitement ont concerné surtout les patients ayant un stade avancé de la maladie. Ceci est confirmé dans la littérature, où la médiane de survie des patients classés stade III et IV ne dépasse pas 120 jours dans certaines études (32,33).

Ainsi, les principaux facteurs pronostiques de ces lymphomes sont représentés par l'importance de la masse tumorale (stade d'extension, nombre de sites extra-ganglionnaires) et le caractère histologique de la tumeur (9,32). L'immunophénotype joue également un rôle majeur; le lymphome NK/T de type nasal ayant le plus

mauvais pronostic que le lymphome B ou T (34). Le taux élevé de la LDH et la présence de l'EBV représentent aussi des facteurs pronostiques défavorables (1,2,12,13). Les études récentes montrent que chimiothérapie à forte dose associée à la greffe de cellules souches hématopoïétiques lors de la rémission peut être bénéfique chez les patients ayant un mauvais pronostic (19,35).

## CONCLUSION

Les lymphomes primitifs naso-sinusiens, dominés par le lymphome NK/T de type nasal, sont rares et se manifestent cliniquement par des signes peu spécifiques. Leur traitement, basé sur la radiothérapie seule ou associée à la chimiothérapie, donne des résultats variables en matière de rémission et de survie. Leur pronostic dépend essentiellement du stade d'extension, du phénotype immunologique et du grade histologique.

## REFERENCES

- (1) Abbondanzo SL, Bruce M, Wenig MD. Non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract. *Cancer* 1995;75:1281-91.
- (2) Lachiver X, Salf E, Baglin AC, Drewski P, Baumelou E, Cudenneq PY, et al. Les lymphomes non hodgkiniens primitifs des fosses nasales et des sinus: A propos de 8 cas. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1995;112:234-40.
- (3) Logsdon MD, Ha CS, Kavadi VS, Cabanillas F, Hess MA, Cox JD. Lymphoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: improved outcome and altered prognosis factors with combined modality therapy. *Cancer* 1997;80:477-88.
- (4) Brousse N, Solal-Celigny P. Classifications histologiques des lymphomes non hodgkiniens. In: *Lymphomes non hodgkiniens, Maladie de Hodgkin*. Paris: Ed. Flammarion 1997;4:152-63.
- (5) Diebold J. La classification des lymphomes malins. Proposition internationale par l'OMS. *Ann Pathol* 1998;18:361-7.
- (6) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1.
- (7) Forcioli J, Meyer B, Fabiani B. Granulome malin centrofacial ou lymphome nasal T/NK. *EMC ORL* 2005;2:390-400.
- (8) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC Press, 2001.
- (9) Ikeda T, Kanaya T, Matsuda A, Motohashi K, Tanaka H, Kohno N, et al. Clinicopathologic study of non-Hodgkin lymphoma in sinonasal and hard palate regions in 15 Japanese cases. *J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005;67:23-9.
- (10) Cheung MM, Chan JK, Wong KF. Natural killer cell neoplasms: a distinctive group of highly aggressive lymphomas/leukemias. *Semin Hematol* 2003;40:221-32.
- (11) O'Connor RM, Vasey M, Smith JC. Diffuse large B-cell lymphoma of the maxillary sinus. *Ear Nose Throat J* 2010;89:8-10.
- (12) Cuadra-Garcia I, Proulx GM, Wu CL, Wang ML, Pilch BZ, Harris NL, et al. Sinusal lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1356-69.
- (13) Harabuchi Y, Yamanaka N, Kataura A, Imai S, Kinoshita T, Mizuno F, et al. Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. *Lancet* 1990;335:128-30.
- (14) Chiang AK, Tao Q, Srivastava G, Ho FC. Nasal NK- and T-cell lymphomas share the same type of Epstein-Barr virus latency as nasopharyngeal carcinoma and Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 1996;68:285-90.
- (15) Al-Hakeem DA, Fedele S, Carlos R, Porter S. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Oral Oncol* 2007;43:4-14.
- (16) Aozasa K, Zaki MA. Epidemiology and pathogenesis of nasal NK/T-cell lymphoma: a mini-review. *Scientific World J* 2011;14:11:422-8.
- (17) Li YX, Coucke PA, Li JY, Gu DZ, Liu XF, Zhou LQ, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nasal cavity. *Cancer* 1998;83:449-56.
- (18) Ko YH, Lee JD, Kim CM, Kim IS, Lee MJ. Malignant lymphomas of the nasal cavity and Waldeyer's ring: clinicopathologic and immunohistochemical study. *J Kor Med Sci* 1992;7:314-24.
- (19) Ishida F, Kwong YL. Diagnosis and management of natural killer-cell malignancies. *Expert Rev Hematol* 2010;3:593-602.
- (20) Liang R. Diagnosis and management of primary nasal lymphoma of T-cell or NK-cell origin. *Clin Lymphoma* 2000;1:33-7.
- (21) Koom WS, Chung EJ, Yang WI, Shim SJ, Suh CO, Roh JK, et al. Angiocentric T-cell and NK/T-cell lymphomas: radiotherapeutic viewpoints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1127-37.
- (22) Ribrag V, Eil HM, Janot F, Girinsky T, Domenge C, Schwaab G, et al. Early locoregional high-dose radiotherapy is associated with long-term disease control in localized primary angiocentric lymphoma of the nose and nasopharynx. *Leukemia* 2001;15:1123-6.
- (23) Bonadonna G, Molinari R, Banfi A. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma presenting in the head and neck. In: *Cancer of the head and neck*. New York: Ed. Churchill Livingstone 1989;877-96.
- (24) Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339:21-6.
- (25) Yu KH, Yu SC, Teo PM, Chan AT, Yeo W, Chow J. Nasal lymphoma: results of local radiotherapy with or without chemotherapy. *Head Neck* 1997;19:251-9.
- (26) Suzuki R. Treatment of advanced extranodal NK/T cell lymphoma, nasal-type and aggressive NK-cell leukemia. *Int J Hematol* 2010;92:697-701.
- (27) Quraishi MS, Bessel EM, Clark D, Jones NS, Bradley PJ. Non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract. *Laryngoscope* 2000;110:1489-92.
- (28) Glick JH, Kim K, Earl J, O'Connell M. An ECOG randomised phase III trial of CHOP vs CHOP plus radiotherapy for intermediate grade early stage non-Hodgkin's lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:391.
- (29) Ribrag V, Eil HM, Janot F, Girinsky T, Domenge C, Schwaab G, et al. Early locoregional high-dose radiotherapy is associated with long-term disease control in localized primary angiocentric lymphoma of the nose and nasopharynx. *Leukemia* 2001;15:1123-6.
- (30) Hongyo T, Hoshida Y, Nakatsuka S, Syaifudin M, Kojya S, Yang WI, et al. p53, K-ras, c-kit and beta-catenin gene mutations in sinonasal NK/T-cell lymphoma in Korea and Japan. *Oncol Rep* 2005;13:265-71.
- (31) Kim WS, Song SY, Ahn YC, Ko YH, Baek CH, Kim DY, et al. CHOP followed by involved field radiation: is it optimal for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma? *Ann Oncol* 2001;12:349-52.
- (32) Altermani A, Barbosa AC, Kulka M, Takahashi T, Endo L, Vassallo J, et al. Characteristics of nasal T/NK-cell lymphoma among Brazilians. *Neoplasma* 2002;49:55-60.
- (33) Ko YH, Cho EY, Kim JE, Lee SS, Huh JR, Chang HK, et al. NK and NK-like T-cell lymphoma in extranasal sites: a comparative clinicopathological study according to site and EBV status. *Histopathology* 2004;44:480-9.
- (34) Kim GE, Koom WS, Yang WI, Lee SW, Keum KC, Lee CG, et al. Clinical relevance of three subtypes of primary sinonasal lymphoma characterized by immunophenotypic analysis. *Head Neck* 2004;26:584-93.
- (35) Kim SJ, Kim WS. Treatment of localized extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. *Int J Hematol* 2010;92:690-6.