

Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 6 septembre 2019

Par Sammara CHAUBARD

Née le 7 mars 1987 à Bordeaux

EFFICACITE D'UN TRAITEMENT COURT PAR MGAD AVEC RADIOTHERAPIE EN SANDWICH EN 1^{ERE} LIGNE DES LYMPHOMES NK/T LOCALISES

Thèse dirigée par Arnaud JACCARD

Examineurs :

Pr Arnaud JACCARD, PU-PH, CHU Limoges

Pr Dominique BORDESSOULE, PU-PH, CHU Limoges

Dr David RIZZO, MCU-PH, CHU Limoges

Dr Dominique DEVESA-MANSOUR, PH, CH Guéret

Dr Lucile COURONNE, Post doctorante, Institut Imagine, Paris

Directeur de thèse

Présidente du jury

Juge

Juge

Membre invité



Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 6 septembre 2019

Par Sammara CHAUBARD

Née le 7 mars 1987 à Bordeaux

**EFFICACITE D'UN TRAITEMENT COURT PAR MGAD AVEC
RADIOTHERAPIE EN SANDWICH EN 1^{ERE} LIGNE DES LYMPHOMES
NK/T LOCALISES**

Thèse dirigée par Arnaud JACCARD

Examineurs :

Pr Arnaud JACCARD, PU-PH, CHU Limoges

Pr Dominique BORDESSOULE, PU-PH, CHU Limoges

Dr David RIZZO, MCU-PH, CHU Limoges

Dr Dominique DEVESA-MANSOUR, PH, CH Guéret

Dr Lucile COURONNE, Post doctorante, Institut Imagine, Paris

Directeur de thèse

Présidente du jury

Juge

Juge

Membre invité



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES
MEDICALES**

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
(Retraite au 31-07-2018)

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille

GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel (Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique (du 1^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)

PREVOST Martine (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

BONNAUD François du 01.09.2017 au 31.08.2019

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

DENIS François du 01.09.2017 au 31.08.2019

GAINANT Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} janvier 2018

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE
EVARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
GOUDELIN Marine	REANIMATION
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
JASMIN Michèle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (à compter du 1er janvier 2018)
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE

LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B
VITALE Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin
CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1er mai 2014 au 31 octobre 2018)

LERAT Justine

O.R.L. (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

Pour ce qui est de l'avenir, il ne s'agit pas de le prévoir mais de le rendre possible
Antoine de Saint-Exupéry

Remerciements

A Madame le Professeur Dominique BORDESSOULE,

Merci de m'avoir guidée tout au long de mon internat, sur la voie de l'hématologie et des soins palliatifs. Merci de m'avoir transmis cette double réflexion, précieuse dans de nombreuses situations. Merci de me faire l'honneur d'être la Présidente de mon jury, l'aboutissement de ces années passées dans le service.

A Monsieur le Professeur Arnaud JACCARD,

Merci de m'avoir offert toutes ces opportunités, dans la clinique comme dans la recherche. Merci pour la transmission de votre savoir, de votre intérêt à m'éclairer sur les pathologies rares, un attrait de plus pour l'internat d'hématologie à Limoges. Merci de votre soutien et votre confiance tout au long de mon internat et de m'offrir l'opportunité de poursuivre mon travail au sein de votre équipe. Merci de me faire l'honneur de diriger cette thèse, sur l'un de vos sujets de prédilection et de continuer à me guider pour me perfectionner sur cette pathologie.

A Madame Lucile COURONNE,

Merci pour ton aide et ton soutien immenses, les lymphomes NK/T n'auraient pas été les mêmes sans toi. Notre collaboration a tellement enrichi ma pratique, mes connaissances et ma réflexion. Merci pour tout le temps que tu as passé à m'expliquer patiemment toutes les subtilités de nos travaux et à corriger ma thèse. Merci de me faire l'honneur de juger mon travail et de venir parmi nous à Limoges pour l'occasion. J'espère que notre collaboration se poursuivra pour de nouvelles pistes d'exploration sur les lymphomes NK/T.

A Monsieur le Docteur David RIZZO,

Merci à mon « référent » question de biologie. Merci pour ta gentillesse pendant mon stage au laboratoire ainsi que ta patience, notamment pour expliquer et réexpliquer les bases à une novice de la biologie et du NGS. Merci d'être toujours disponible pour répondre à mes questions, toujours dans la bonne humeur et de me faire l'honneur de faire partie de mon jury.

A Madame le Docteur Dominique DEVESA-MANSOUR,

Dominique, tu es la 1^{ère} à m'avoir montré les pas de l'hématologie en tant qu'interne. J'ai pu, grâce à toi, m'épanouir dans cette spécialité, avec ta bienveillance et ton accompagnement, toujours là en cas de difficultés, tout en me laissant l'autonomie nécessaire pour progresser. Cette année passée à Guéret restera toujours un merveilleux souvenir, au sein d'une équipe formidable, au soutien sans faille. Merci de partager ce moment important avec moi en me faisant l'honneur de faire partie de mon jury.

A mes collègues,

Merci au docteur Cédric DUCLOS, tu m'as fait découvrir l'hématologie en 5^{ème} année et m'a transmis la passion de cette spécialité. Je suis très heureuse de t'avoir revu et d'avoir pu te raconter mon parcours. Merci pour ton inspiration et de m'avoir permis de trouver ma voie.

Merci au docteur Stéphane MOREAU, tu as également partagé avec moi ta vision des soins palliatifs et cette double approche que je trouve si précieuse dans notre spécialité. Merci pour ton soutien et ta confiance, depuis le 1^{er} jour où tu as dû accueillir une interne débutante en hématologie jusqu'à aujourd'hui, avec, je l'espère, encore une longue collaboration. Merci de tous ces moments de travail, de plaisanterie, dans la bonne humeur et la bienveillance. Dans l'attente de retrouver l'HDJ en novembre.

Merci aux docteurs ABRAHAM, GIRAULT, KENNEL, GOURIN, REMENIERAS, PENOT, DMYTRUK, TURLURE, FARGEAS, SIGNOL et TOUATI de m'avoir formée durant toutes ces années, merci pour votre soutien et votre bonne humeur. J'ai énormément appris grâce à vous et attend avec impatience de vous retrouver bientôt.

Merci à David LAVERGNE, d'être toujours disponible pour m'aider avec ces statistiques, de me réexpliquer sans fin toutes les subtilités, qu'il faudra surement reprendre encore longtemps, promettant encore de nombreux moments ensemble avec Fabienne. Merci à vous deux pour votre bonne humeur et votre aide inconditionnelle.

Merci à Sophie TRARIEUX-SIGNOL pour la super collaboration que nous avons développé autour des soins palliatifs, qui s'est muée petit à petit vers une amitié. C'est toujours un plaisir de se voir, travail ou non.

Merci à Larbi MANSOUR, pour ton accompagnement depuis le début de mon internat. J'ai survécu plus facilement à mon 2^{ème} jour à l'USIC grâce à toi. Notre rencontre à tous les 3 avec Dominique restera le reflet de cette année à Guéret, un énorme changement avec la rencontre de très belles personnes.

Merci au professeur FAUCHAIS de m'avoir permis d'intégrer son équipe, aux docteurs LIOZON, PALAT et COLOMBIE de m'avoir expliqué tant de choses sur leurs spécialités respectives, avec patience et bienveillance. Merci au Pr LY, aux docteurs AZAIS-VERGNENEGRE, GONDRAN, BEZANAHARY, LACOSTE et NADALON pour leur accompagnement durant ce semestre passé dans le service, j'ai beaucoup appris grâce à vous tous.

Merci mille fois aux médecins du service d'hématologie à Lyon-Sud pour ces 6 mois au sein du service.

Merci à Gilles SALLES de m'avoir permis de découvrir la vie lyonnaise, dans son équipe de recherche puis de clinique.

Merci à Manu BACHY de m'avoir transmis ton savoir sur les lymphomes T, en poursuivant ton travail au labo puis en clinique, merci de ces moments de bonne humeur et de partage.

Merci à Lionel KARLIN de m'avoir si bien supportée pendant ces 4 mois en HDS, je t'attends à Limoges pour te faire visiter tous les sites incontournables du Limousin.

Merci à Gabriel BRISOU de m'avoir guidée à travers les méandres de l'hématologie, une équipe du tonnerre pour les gestes.

Merci à tous mes collègues Manu, Violaine, Pierre, Hervé, Fadhela, Anne, Hélène, Dana, Florence, Marie, Fiorenza, Marie-Virginie, Hélène, Sophie, Gaëlle, Sandrine, de m'avoir accueillie parmi vous.

Merci à mes co-internes de Lyon, ces 6 mois passés ensemble étaient top ! Zofia, les cafés et thés du matin me manquent déjà !

Merci aux différentes équipes paramédicales que j'ai rencontré au cours de mon internat, de cardiologie et de médecine à Guéret, d'hématologie et de médecine interne à Limoges, d'hématologie à Lyon. Mon parcours s'est enrichi au contact de chacun de vous.

Enfin, merci à toute l'équipe de Laurent GENESTIER à Lyon-Sud.

Merci à toi d'abord Laurent, de m'avoir épaulée durant cette année de master, expliquée tant de fois, toujours avec gentillesse les subtilités de la recherche.

A Emilie, ma binôme mais surtout mon amie, je suis très heureuse de t'avoir rencontrée et j'espère que l'on se reverra très vite.

A Nat et Amel, pour votre bonne humeur et vos explications patientes.

A Chloé et Camille Golfier, c'était un privilège de vous avoir rencontrées, dans l'attente de se retrouver en septembre pour un passage à Lyon.

Merci à Dimitri, Loric, Sarah, Camille et Aurélie de m'avoir fait découvrir tous ces aspects de la recherche.

Merci à tous de m'avoir si bien accueillie, vous m'avez permis de découvrir ce qu'était la recherche, avec ses joies comme ses difficultés, au sein d'une équipe bienveillante et au top. Vous me manquez tous, on se reverra bientôt pour une session sushis ou Ninkasi.

A ma famille et mes amis,

A ma maman, pour ton amour et ton soutien indéfectible durant toutes ces années. Merci d'avoir été à mes côtés constamment, dans les moments heureux ou non, d'avoir tout fait pour que je réussisse, dans tous les aspects de ma vie. C'est grâce à toi que j'en suis là et que j'ai pu réaliser tous mes projets et construire ma vie. Je ne peux que te dire à quel point je te suis reconnaissante et si fière d'être ta fille. Je t'aime fort.

A Lucas, mon amour, j'ai eu la chance de croiser ta route il y a maintenant 3 ans. Et, depuis, tu ne cesses de m'émerveiller par ton soutien et ton accompagnement constants, tu m'as encouragée dans mes projets, même si cela signifiait être loin l'un de l'autre, tu as parcouru tous ces kilomètres pour rester le plus possible avec moi, organisé le plus beau retour à Limoges que je pouvais avoir, avec tous mes amis pour m'accueillir. Quoi dire à part merci pour tout le bonheur que tu m'apportes chaque jour, je t'aime tellement.

A mon oncle Jean-Claude, pour ton inspiration et ta présence tout au long de ma vie, personnelle et professionnelle. Tu as été le 1^{er} à me montrer le chemin de la médecine, tu es mon inspiration. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi depuis que je suis née, je serai toujours là pour toi et je vous souhaite tout le bonheur possible à Chantal et toi.

A ma Mamie, merci de ton amour et ton soutien. Papi et Toi avaient été des grands-parents si présents et aimants, j'ai passé tellement de bons moments avec vous en famille.

A ma sœur Ophélie, tu es devenue une jeune femme merveilleuse, te construisant petit à petit, ton courage et ta persévérance me rendent très fière. Continue ta route, épanouis-toi, réalise tes rêves, je serai toujours là pour toi.

A mon Parrain Roger et ma Marraine Bilou, un grand merci, vous êtes devenus ma famille de façon si naturelle, toujours présents depuis ces nombreuses années, je suis très fière d'être votre filleule.

A ma famille, Mamou, Françoise, Michèle, Marc, Manu, Jean-Philippe, Christelle et Manon, merci pour votre soutien et votre affection. Même si la distance ne nous réunit pas souvent, vous êtes toujours dans mes pensées.

A Carmen et Yann, merci de m'avoir soutenue dans les moments difficiles comme heureux, de venir, comme à Fouras il y a 5 ans, partager ce moment important. Carmen, merci de m'avoir guidée dans les pas de la médecine, mon modèle médical féminin.

Un grand merci à mes amis,

Marine, le temps passe, et 30 ans après, on s'est toujours suivies, toujours aussi proches, en route pour encore de nombreuses années. Tu es et resteras ma plus ancienne (et non vieille) amie, celle qui me connaît le plus.

Cindy, pour toutes ces années, toujours là malgré la distance et le temps qui passe, merci de faire le chemin pour partager avec moi ces instants importants, qui tournent une page que l'on a commencé ensemble, prêtes pour de nouvelles aventures (nouveau voyage avec Marine l'an prochain pour clôturer l'internat aussi bien qu'il a commencé ?)

Alice, la distance nous a séparé au fil des années, mais toujours aussi proches quand on se retrouve. Tu m'as fait l'honneur d'être témoin pour ton mariage et de partager ton bonheur, tu auras toujours la même place dans mon cœur, toi, ma complice depuis l'adolescence et plus encore.

Camille, tellement heureuse que l'hématologie nous ait réunies, tu resteras toujours ma super co-interne, mon amie, ma coloc, ma référente Pina colada ! Je te souhaite que du bonheur sur la nouvelle route qui t'attend à Paris.

A mes copains de Bordeaux, Candice, Alex, Fred, Véro, il me tarde de vous retrouver pour fêter la fin de cette période de ma vie et les supers moments à venir ! Vous me manquez !

A mes copains de Guéret, Amélie, Aymeric, Eve-Marie, vous rencontrer a été le plus de cette année passée à Guéret, avec tellement de souvenirs : cuisine, vacances, soirées improbables !

Enfin, aux mousquetaires, Edouard, Bertrand, notre amitié a été une très belle surprise de l'internat. Tant de moments partagés, de joies, de difficultés (jogging, Munich, le jarret...). Plus le choix, maintenant on restera mousquetaires pour la vie. Merci d'être toujours là pour moi.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

I. INTRODUCTION	26
I.1. Généralités sur les lymphomes	26
I.2. Les lymphomes NK/T extraganglionnaires	28
I.2.1. Généralités sur les lymphomes NK/T	28
I.2.2. Epidémiologie des lymphomes NK/T	29
I.2.3. Cellules d'origine des lymphomes NK/T	29
I.2.4. Physiopathologie des lymphomes NK/T	30
I.2.5. Diagnostic des lymphomes NK/T	32
I.2.5.1. Clinique	32
I.2.5.1.1. Lymphome NK/T extraganglionnaire de type nasal	32
I.2.5.1.2. Lymphome NK/T extraganglionnaire de type extra-nasal	33
I.2.5.2. Biologie	34
I.2.5.2.1. Sang	34
I.2.5.2.2. Moelle osseuse	35
I.2.5.2.3. Analyses moléculaires	36
I.2.5.3. Histologie	37
I.2.5.3.1. Prélèvements histologiques	37
I.2.5.3.2. Analyses immunohistochimiques	38
I.2.5.4. Iconographie	39
I.2.6. Classifications et scores pronostiques des lymphomes NK/T	40
I.2.6.1. Classification d'Ann Arbor	40
I.2.6.2. Index Pronostique International	41
I.2.6.3. Index Pronostique International modifié	43
I.2.6.4. Scores PINK et PINK-E	43
I.2.6.5. Korean Prognostic Index	44
I.3. L'asparaginase	45
I.3.1. Cycle de l'asparagine	45
I.3.2. Utilisation thérapeutique de l'asparaginase	46
I.3.2.1. Les différents types d'asparaginase	46
I.3.2.2. Mécanismes de résistance à l'asparaginase	46
I.3.2.3. Monitoring de l'activité asparaginase	47
I.4. Prise en charge thérapeutique en 1 ^{ère} ligne des lymphomes NK/T	48
I.4.1. Historique des traitements des lymphomes NK/T localisés	48
I.4.1.1. Radiothérapie	48
I.4.1.2. Chimiothérapie	48
I.4.1.3. Tournant thérapeutique depuis l'utilisation de l'asparaginase	50
I.4.2. Protocole MGAD	52
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE	53
III. RESULTATS	54
IV. DISCUSSION	71
IV.1. Amélioration du pronostic des NKTCL avec l'association radio-chimiothérapie	71
IV.2. Comparaison d'un traitement court ou long dans les NKTCL	72
IV.3. Dans l'avenir	75
IV.4. Résistance au traitement par asparaginase	76

IV.5. Facteurs pronostiques dans les NKTCL.....	77
V. CONCLUSION	79
Références bibliographiques	80
Serment d'Hippocrate.....	94

Table des illustrations

Figure 1 : Distribution géographique mondiale des lymphomes T périphériques.	27
Figure 2 : Répartition des différents sous-types de lymphomes T périphériques.	28
Figure 3 : Physiopathologie des lymphomes NK/T.	31
Figure 4 : Lymphome NK/T extraganglionnaire, type nasal (PET-scan).....	33
Figure 5 : Atteintes d'un lymphome NK/T extraganglionnaire, type extra-nasal (PET-scan).	34
Figure 6 : Localisation médullaire d'un lymphome NK/T, avec phase circulante.	35
Figure 7 : Principales anomalies moléculaires retrouvées dans les lymphomes NK/T.	37
Figure 8 : Analyse histologique d'un lymphome NK/T.....	38
Figure 9 : Analyse moléculaire d'un lymphome NK/T.....	39
Figure 10 : Lymphome NK/T extraganglionnaire de type nasal (PET-scan).....	40
Figure 11 : Survie des hémopathies dérivant des cellules NK/T.	49

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification 2016 selon l'Organisation Mondiale de la Santé, des lymphomes dérivant de cellules T matures ou NK.	26
Tableau 2 : Classification Ann Arbor des lymphomes.	41
Tableau 3 : Index Pronostique International (IPI).	42
Tableau 4 : Survies selon l'Index Pronostique International (IPI).	42
Tableau 5 : Index Pronostique International modifié (IPI _m).	43
Tableau 6 : Survies selon l'Index Pronostique International modifié (IPI _m).....	43
Tableau 7 : Index Pronostiques des lymphomes NK/T (PINK et PINK-E).	44
Tableau 8 : Survies selon les Index pronostiques des lymphomes NK/T PINK et PINK-E. ...	44
Tableau 9 : Korean Pronostic Index (KPI) des lymphomes NK/T.	44
Tableau 10 : Survies selon le Korean Pronostic Index (KPI) des lymphomes NK/T.	45
Tableau 11 : Principaux protocoles utilisés dans les lymphomes NK/T localisés.	51
Tableau 12 : Principaux protocoles utilisés dans NKTCL localisés en 1 ^{ère} ligne, associant CT et RT en sandwich.....	74

Liste des abréviations

AA : Activité Asparaginase
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AITL : Lymphome T Angio-Immunoblastique,
ALCL : Lymphome Anaplasique à grandes Cellules
ALK : Kinase du Lymphome Anaplasique
ARN : Acide RiboNucléique
ARNm : Acide RiboNucléique messenger
ASNS : Asparagine Synthétase
ASPA : Asparaginase
ATLL : Lymphome/Leucémie à cellules T de l'adulte
ATP : Adénosine Tri-Phosphate
C-ALCL : Lymphome Cutané primitif Anaplasique à grandes Cellules
CAR T-cell : Chimeric Antigen Receptor T-cell
CCRT : Radio-Chimiothérapie Concomitante
CD : Cluster de Différenciation
CHOP : Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone
CR : Rémission Complète
CT : Chimiothérapie
DLBCL : Lymphome B diffus à Grandes Cellules
EBER : ARN du virus de l'EBV
EBNA : Epstein-Barr Nuclear Antigen
EBV : Epstein-Barr Virus
ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performans Status
E. coli : Escherichia coli
ENKTL-NT : Lymphome à cellules NK/T extraganglionnaire de type nasal
ENKTL-NNT : Lymphome à cellules NK/T extraganglionnaire de type extranasal
ERW : Erwinia chrysanthemi asparaginase
GELOX : Gemcitabine, L-asparaginase, Oxaliplatine
Gy : Gray
HAP1 : Protéine associée à l'Huntingtin
HLA : Human Leukocyt Antigen
HSTL : Lymphomes T Hépatospléniques
IFN gamma : Interféron gamma
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
IL2R α : Récepteur alpha à l'Interleukine 2
InVS : Institut de Veille Sanitaire
IPI : Index Pronostique International
IPI_m : Index Pronostique International modifié
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
KPI : Index Pronostique Coréen
LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique
L-ASN : L-Asparagine
L-ASPA : L-asparaginase
LDH : Lactate Déshydrogénase

L-DVP : L-asparaginase, Cisplatine, Etoposide, Dexaméthasone
LH : Lymphome de Hodgkin
LMP : Protéines de latence membranaires
LNH : Lymphome Non Hodgkinien
MDR1 : MultiDrug Resistance 1
MESA : Méthotrexate, Etoposide, Dexaméthasone, Peg-aspargase
MGAD : Méthotrexate, Gemcitabine, L-Asparaginase, Dexaméthasone
MIDDLE : Méthotrexate, Ifosfamide, Dexaméthasone, L-asparaginase, Etoposide
MOGAD : Méthotrexate, Oxaliplatine, Gemcitabine, Asparaginase, Dexaméthasone
NK : Cellules Natural Killer
NKTCL : Lymphome à cellules NK/T extraganglionnaire
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds ratio
ORL : Oto-Rhino-Laryngologique
OS : Survie globale
PD-1 : Programmed cell death 1
PD-L1 : Programmed death-ligand 1
PEG-ASPA : Asparaginase pégylée
PET-scan : Tomographie par Emission de Positons
PFS : Survie sans progression
P-GEMOX : Peg-aspargase, Gemcitabine, Oxaliplatine
P-GP : Glycoprotéine P
PINK : Index Pronostique des Lymphomes NK/T
PINK-E : Index Pronostique des Lymphomes NK/T avec l'EBV
PR : Réponse Partielle
PTCL-NOS : Lymphome T Périphérique Non Spécifié
PTCLs : Lymphomes T Périphériques
RT : Radiothérapie
SD : Maladie Stable
TCR : Récepteur des cellules T
TIA-1 : Antigène 1 Intracellulaire des cellules T
VIDL : Etoposide, Ifosfamide, L-asparaginase, Dexaméthasone

I. INTRODUCTION

I.1. Généralités sur les lymphomes

Les lymphomes représentent environ 50% des hémopathies malignes, avec une incidence croissante ces 30 dernières années (environ 30 000 nouveaux cas en France métropolitaine en 2018 selon l'Institut de Veille Sanitaire (inVS)). Il existe différents types de lymphomes, répartis en deux groupes principaux : les lymphomes de Hodgkin (LH) dans environ 15% des cas et les lymphomes non hodgkiniens (LNH) dans 75% des cas.

Les LNH sont constitués de nombreuses formes histologiques différentes (plus de 80 décrites à ce jour), dont 10 à 15% de lymphomes T périphériques (PTCLs), parmi lesquels sont retrouvés les lymphomes dérivant de cellules T matures ainsi que de cellules NK (Tableau 1) (1,2).

Mature T and NK neoplasms
T-cell prolymphocytic leukemia
T-cell large granular lymphocytic leukemia
Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells
Aggressive NK-cell leukemia
Systemic EBV ⁺ T-cell lymphoma of childhood*
Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder*
Adult T-cell leukemia/lymphoma
Extranodal NK-/T-cell lymphoma, nasal type
Enteropathy-associated T-cell lymphoma
Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*
Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract*
Hepatosplenic T-cell lymphoma
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Mycosis fungoides
Sézary syndrome
Primary cutaneous CD30 ⁺ T-cell lymphoproliferative disorders
Lymphomatoid papulosis
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma
Primary cutaneous CD8 ⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
Primary cutaneous acral CD8 ⁺ T-cell lymphoma*
Primary cutaneous CD4 ⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder*
Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Follicular T-cell lymphoma*
Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype*
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK ⁺
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK ⁻ *
Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma*

Tableau 1 : Classification 2016 selon l'Organisation Mondiale de la Santé, des lymphomes dérivant de cellules T matures ou NK.

D'après Swerdlow et al. Blood, 2016

Ces différents sous-groupes se distinguent par leurs présentations cliniques, leurs physiopathologies, leurs caractéristiques moléculaires, leurs pronostics et leurs traitements (3,4).

L'incidence des PTCLs a fortement augmenté ces trente dernières années, de plus de 280% dans l'étude d'Abouyabis *et al.* portant sur les PTCLs recensés entre 1992 et 2005 aux Etats-Unis (5).

Leur distribution géographique est très hétérogène, influencée par différents critères comme l'origine ethnique des patients ou encore l'épidémiologie virale de la zone géographique (Figure 1).

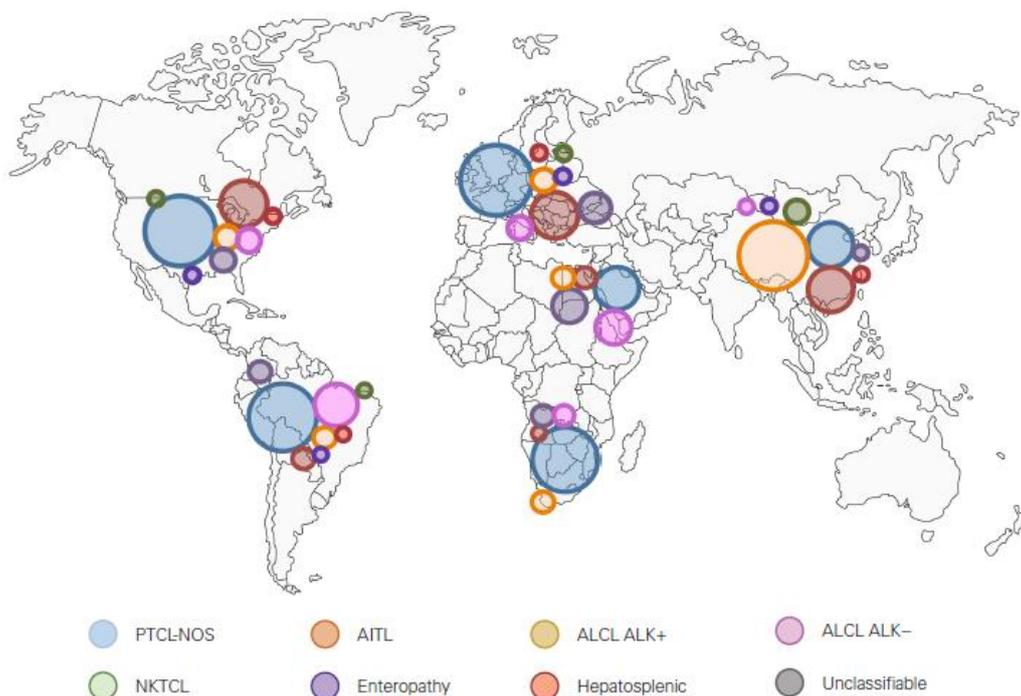


Figure 1 : Distribution géographique mondiale des lymphomes T périphériques.

Abréviations : AITL, Lymphome T Angio-Immuno-blastique ; ALCL, Lymphome Anaplasique à grandes Cellules ; ALK, Kinase du Lymphome Anaplasique ; NK/TCL, Lymphome à cellules NK/T ; PTCL-NOS, Lymphome T Périphérique Non Spécifié

D'après Zing et al. Oncology, 2018

I.2. Les lymphomes NK/T extraganglionnaires

I.2.1. Généralités sur les lymphomes NK/T

Les lymphomes à cellules NK/T extraganglionnaires (NKTCL) représentent moins de 1% des LNH dans les pays occidentaux et environ 10% des PTCLs (Figure 2).

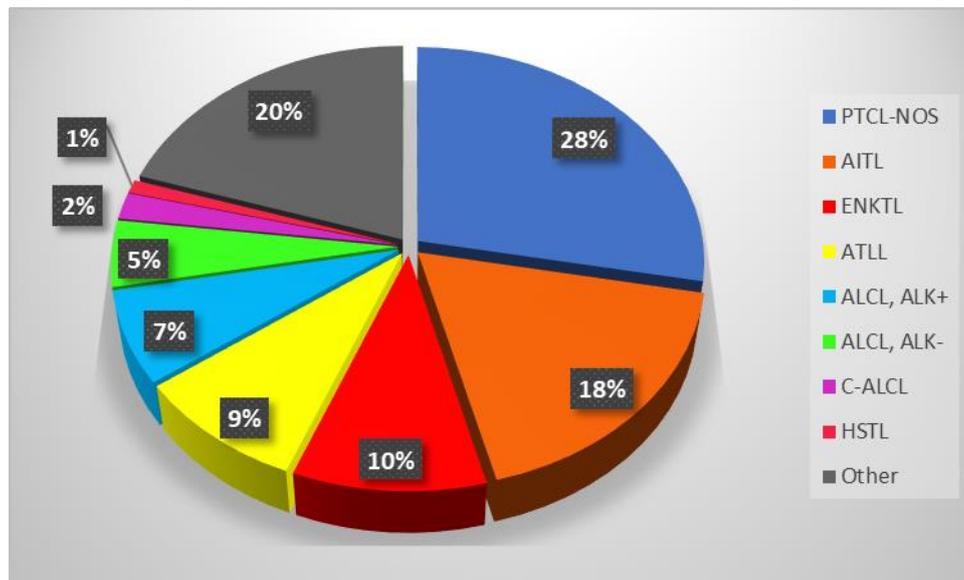


Figure 2 : Répartition des différents sous-types de lymphomes T périphériques.

Abréviations : AITL, Lymphome T Angio-Immunoblastique ; ALCL, Lymphome Anaplasique à grandes Cellules ; ALK, Kinase du Lymphome Anaplasique ; ATLL, Lymphome/Leucémie à cellules T de l'adulte ; C-ALCL, Lymphome Cutané Primitif Anaplasique à grandes cellules ; ENKTL, Lymphome à cellules NK/T ; HSTL, Lymphomes T Hépatospléniques ; PTCL-NOS, Lymphome T Périphérique Non Spécifié

D'après Swerdlow et al. Blood, 2016

Leurs premières descriptions datent de 1992 par les équipes de Wong (6) et de Kern (7). Ils étaient initialement considérés comme des hémopathies malignes lymphoïdes agressives et hétérogènes, exprimant le marqueur CD56 et plutôt de localisation extraganglionnaire. A ensuite été décrite une autre forme d'hémopathie dérivant de cellules *natural killer* (NK) : la leucémie agressive à cellules NK (8).

I.2.2. Épidémiologie des lymphomes NK/T

Ils atteignent de façon prédominante les hommes, principalement aux alentours de la 5^{ème} décade, même s'ils peuvent également se développer chez les enfants (9–11).

Leur prévalence est plus importante dans les populations d'Asie (Chine, Corée) et d'Amérique du Sud (Mexique, Pérou), moindre dans les pays européens ou aux États-Unis. Ils représentent environ 6 à 11% des LNH dans les populations chinoises (12,13), 5 à 10% dans l'est de l'Asie et en Amérique centrale et du sud (14) et moins de 1% dans les populations nord-américaines et européennes (15–17). En France, ils représentent 0,7% des lymphomes avec environ 35 nouveaux cas par an.

Ils sont systématiquement associés à l'*Epstein-Barr Virus* (EBV) et leur répartition géographique peut en partie être expliquée par l'épidémiologie de l'EBV dans ces différentes régions (18).

I.2.3. Cellules d'origine des lymphomes NK/T

Les NKTCL dérivent de cellules T cytotoxiques, NK matures ou de leurs précurseurs. Les cellules NK sont de grands lymphocytes, appartenant au système immunitaire inné, jouant un rôle dans le contrôle des infections microbiennes et dans la croissance des cellules tumorales. Ils ne sont ni de type B ni de type T et diffèrent de ceux-ci par leur capacité cytotoxique, non restreinte à un complexe majeur d'histocompatibilité spécifique. Ils se développent à partir d'un progéniteur lymphoïde commun aux lignées B, T, NK et aux cellules dendritiques plasmacytoïdes (19,20) et sécrètent de nombreuses molécules (interleukine 10, facteurs de croissance, chimiokines...).

Ils jouent également un rôle dans la réponse immunitaire adaptative, par la sécrétion d'interféron (IFN) gamma. En effet, lors d'une infection, les cellules NK vont lyser les cellules infectées et sécréter des cytokines pro-inflammatoires, favorisant l'activation des cellules dendritiques, qui vont pouvoir ensuite, en présentant des antigènes aux lymphocytes T, les activer.

I.2.4. Physiopathologie des lymphomes NK/T

De nombreux travaux ont étudié la lymphomagenèse NK/T (1,21,22) mais celle-ci reste toujours mal connue.

Les cellules des lymphomes NK/T sont toutes EBV positives, suggérant un rôle majeur de l'EBV dans la lymphomagenèse, et ce, de façon précoce, puisqu'il est retrouvé sous forme d'épisome monoclonal, donc avant l'expansion clonale tumorale. Contrairement à d'autres lymphocytes T, les cellules NK normales n'expriment pas le récepteur membranaire à l'EBV. Certains auteurs suggèrent que le lymphocyte B activé, va pouvoir, via un mécanisme de trogocytose, transmettre son récepteur CD21, à la fois récepteur du complément (CR2) et de l'EBV, aux cellules NK, qui vont à leur tour pouvoir être infectées par l'EBV, puis proliférer. D'autres études rapportent le rôle d'une molécule HLA (Human Leukocyte Antigen) de classe II complexée avec un récepteur à l'EBV, autre que le CD21.

Les NKTCL sont souvent associés à un programme de latence de type II, exprimant les protéines virales telles que l'antigène EBV-determined Nuclear (EBNA) et les protéines de membrane LMP-1, -2a et -2b, qui participent à la division et à la différenciation des cellules infectées par l'EBV en cellules mémoires (23). L'étude de Peng *et al.* (24) a montré que l'EBV pouvait s'intégrer dans le génome de la cellule hôte. LMP-1 est décrite comme la plus oncogénique par son rôle dans l'inhibition de l'apoptose, dans la progression du cycle cellulaire, la prolifération, la migration et l'invasion cellulaires. Elle participe également à l'activation de nombreuses voies de signalisation (JAK-STAT, PI3K-AKT, NF-kB, MAPK...) aboutissant à la surexpression de plusieurs protéines comme PD-L1, survivine, IL2R α . Cette prolifération des lymphocytes NK/T infectés reste dépendante de cytokines (IL2), suggérant que l'infection par l'EBV est nécessaire mais non suffisante à la transformation cellulaire. Divers mécanismes moléculaires somatiques (mutations, activation de voies de signalisation...) détaillés par la suite, vont stimuler la prolifération incontrôlable puis la transformation tumorale de ces cellules (Figure 3) (25).

Cette cascade d'évènements va permettre l'évasion immunitaire des cellules infectées, par divers mécanismes : des techniques de séquençage haut débit ont montré la présence de délétions focales dans le génome de l'EBV, aboutissant à des modifications dans la séquence protéique des épitopes des protéines de membranes du virus, les rendant moins immunogènes et donc moins sensibles à la réponse des lymphocytes cytotoxiques (24,26). D'autres travaux ont retrouvé des anomalies moléculaires spécifiques conduisant à la

surexpression de PD-L1 (27). Ces différents évènements, associés à l'inhibition de gènes suppresseurs de tumeurs, vont aboutir à la transformation tumorale (28–31).

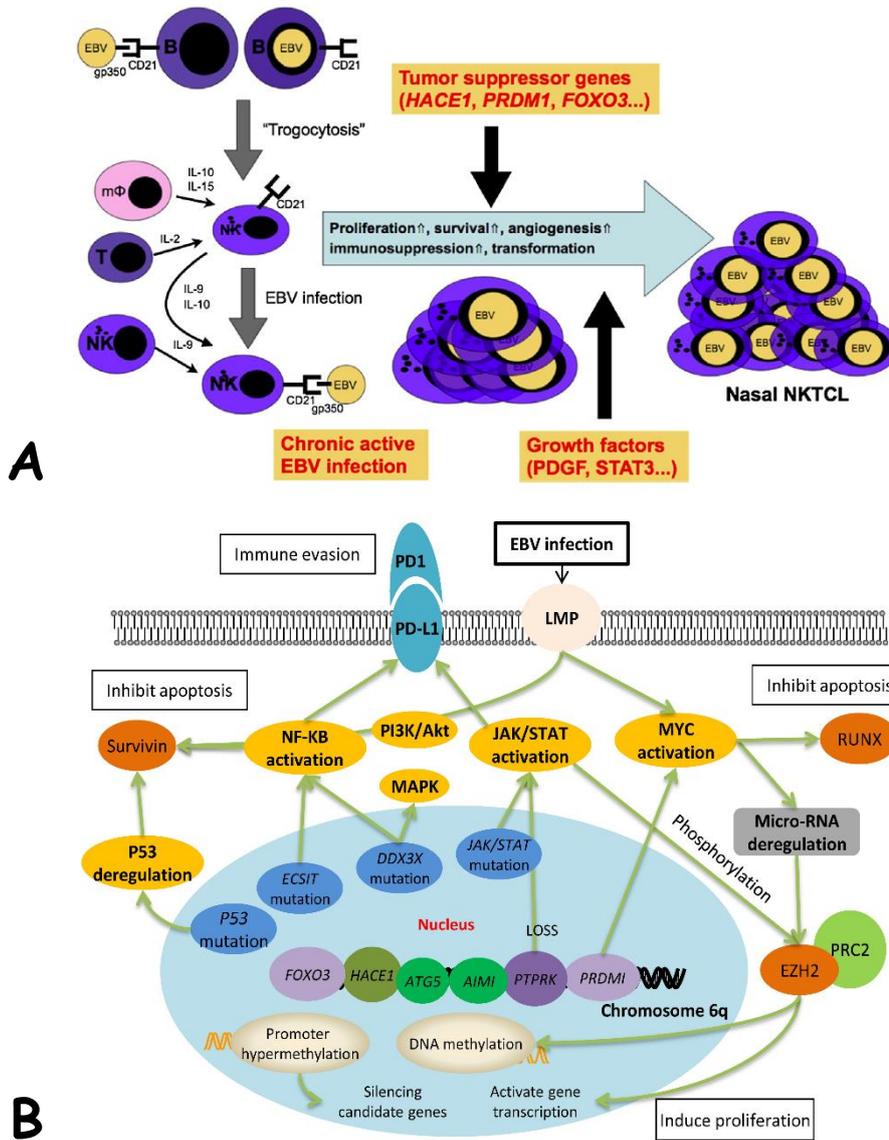


Figure 3 : Physiopathologie des lymphomes NK/T.

D'après Huang et al., *Best Pract Res Clin Haematol*, 2013 (A)

D'après Cai et al., *Front Oncol*, 2019 (B)

I.2.5. Diagnostic des lymphomes NK/T

I.2.5.1. Clinique

Retrouvées dans la classification de 2016 selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (32), deux entités sont décrites d'après leurs présentations cliniques, leurs traitements et pronostics (33–35): les lymphomes NK/T extraganglionnaires de type nasal (ENKTL-NT) et extra-nasal (ENKTL-NNT), avec des formes localisées ou disséminées.

I.2.5.1.1. Lymphome NK/T extraganglionnaire de type nasal

Ce sous-type représente environ 60 à 80% des NKTCL avec une atteinte localisée au niveau de la sphère ORL dans plus de 75% des cas (36,37) : cavité nasale, cavum, sinus paranasaux, amygdales, hypopharynx et larynx (Figures 4A et 4B). La pathologie se révèle souvent par une obstruction nasale, une rhinorrhée purulente ou encore des épistaxis. La croissance tumorale peut mener à un œdème facial, une exophtalmie ou un blocage des mouvements oculaires. En cas d'extension de la tumeur nasale, une perforation médiane caractéristique au niveau du palais dur peut apparaître (Figures 4C et 4D) (11).

L'envahissement médullaire par le lymphome est rare, de même que les atteintes extranasales associées, souvent localisées au niveau de sites retrouvés dans le type extranasal. Il atteint majoritairement les hommes, avec une médiane d'âge de 50 à 60 ans.

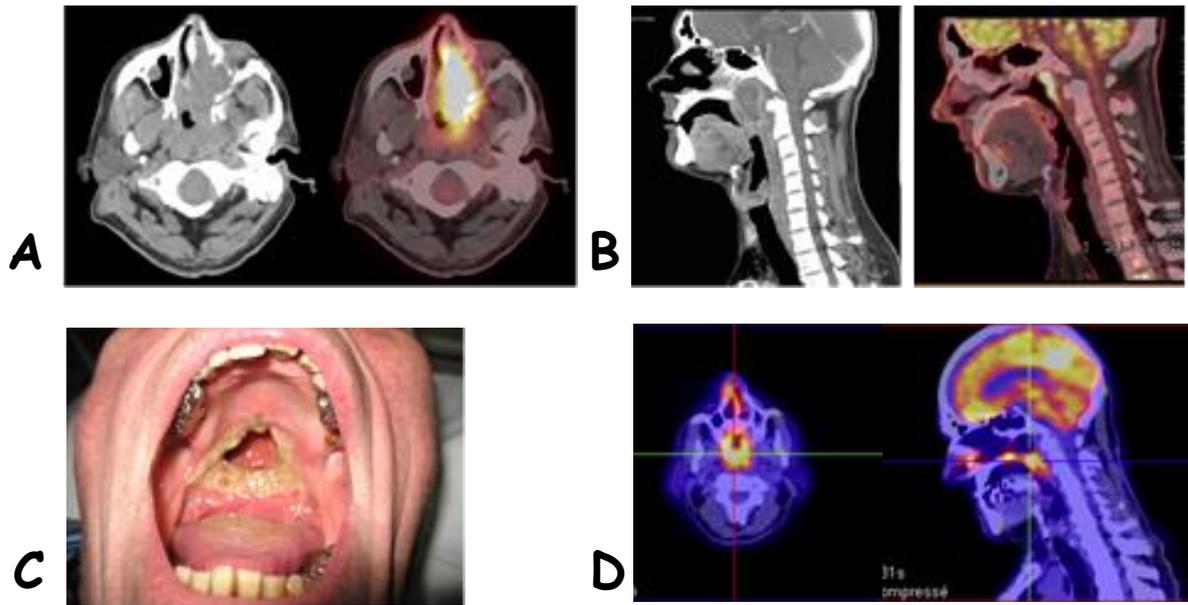


Figure 4 : Lymphome NK/T extraganglionnaire, type nasal (PET-scan).

A, Atteinte de la cavité nasale ; B, Atteinte du cavum ; C et D, Atteinte nasale avec perforation du palais.
CHU Limoges

I.2.5.1.2. Lymphome NK/T extraganglionnaire de type extra-nasal

Il peut se manifester à tout endroit du corps : peau, tractus gastro-intestinal, glandes salivaires, rate, poumons, reins, pancréas, système nerveux, muscles, utérus et testicules (8,35). Les atteintes sont souvent multifocales, et ce de façon précoce, se présentant fréquemment sous forme ulcérée (Figure 5).

Quelques études ont également décrit des cas de lymphomes NK/T de localisation intravasculaire (38–42).

Il touche également les hommes de façon prédominante avec une médiane d'âge de 50 à 60 ans. Le pronostic est plus sombre avec, dans une étude de Kim *et al.* (43) datant de 2008, une survie globale à 5 ans de 22 vs 41% dans le type nasal ($p=0,001$) et, dans une étude de Liu *et al.* (44) datant de 2019, une survie globale à 5 ans de 34,7 vs 64,2% ($p<0,001$).

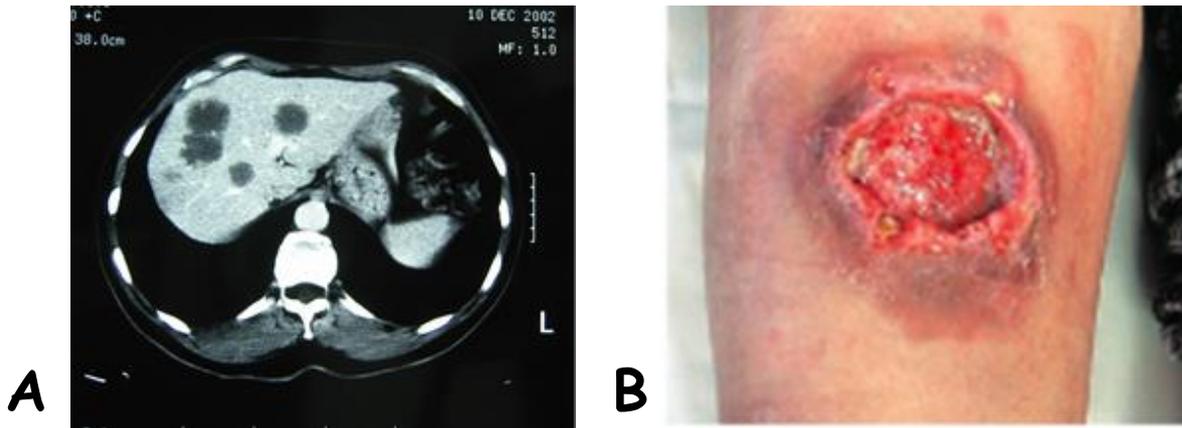


Figure 5 : Atteintes d'un lymphome NK/T extraganglionnaire, type extra-nasal (PET-scan).

A, Atteinte hépatique; B, Atteinte cutanée.

CHU Limoges

I.2.5.2. Biologie

I.2.5.2.1. Sang

Un bilan biologique complet est réalisé au diagnostic à la recherche de cytopénies (anémie, thrombopénie, neutropénie, lymphopénie), d'une insuffisance rénale (créatinine, débit de filtration glomérulaire) ou d'une anomalie du bilan hépatique (cytolyse) pouvant contre-indiquer certains produits de chimiothérapie. Un syndrome d'activation macrophagique (hyperferritinémie, hypofibrinogénémie, hypertriglycéridémie) est souvent considéré comme un marqueur d'agressivité de la maladie.

La quantification de la charge virale de l'EBV circulante est utilisée pour le diagnostic et le suivi de la maladie au cours du traitement (45–48). Elle est de préférence évaluée dans le plasma, pour ne pas fausser le dosage en cas de réactivation virale, avec augmentation de la virémie non liée à la tumeur mais à la présence de lymphocytes B porteurs de l'EBV. L'augmentation de la charge virale peut être due à la réactivation du virus lors d'une immunodépression sévère ou à la libération de l'ADN viral de la tumeur par apoptose ou prolifération des cellules tumorales (46,49). Une charge virale EBV initiale fortement augmentée a déjà été décrite comme un facteur de mauvais pronostic de la survie, de même que l'absence de diminution voire de négativation au cours du traitement, en faisant un biomarqueur intéressant pour le diagnostic, le pronostic et le suivi de la maladie. Dans une cohorte de 21 patients atteints d'un NKTCL, l'évolution de la charge virale de l'EBV était

corrélée à la réponse au traitement, avec une charge virale indétectable pour les 7 patients présentant une réponse complète et élevée de façon persistante pour les 14 patients réfractaires (46).

En revanche, dans les NKTCL, l'évaluation de l'infiltration neuroméningée ou une prophylaxie systématique n'est pas recommandée en routine (50).

I.2.5.2.2. Moelle osseuse

Une analyse médullaire (myélogramme ou biopsie ostéoméduleuse) est nécessaire au diagnostic, à la recherche d'une infiltration lymphomateuse, d'une hémophagocytose ou d'une infiltration par l'EBV (51). L'infiltration médullaire lymphomateuse est rare, entre 0,4 à 15% des cas (11,52) (Figure 6). La présence d'EBV dans la moelle par la recherche des ARN de l'EBV (EBER) par hybridation in situ, est retrouvée dans moins de 20% des cas, parfois sans infiltration médullaire lymphomateuse visualisée, permettant alors, en cas de positivité, de prouver l'infiltration médullaire *a minima*. Plusieurs équipes dont celle de Huang *et al.* (53) ont déjà montré son intérêt comme facteur pronostique influençant la survie globale ($p=0,027$), avec une médiane de survie non atteinte en cas de négativité de l'EBER dans la moelle (54).

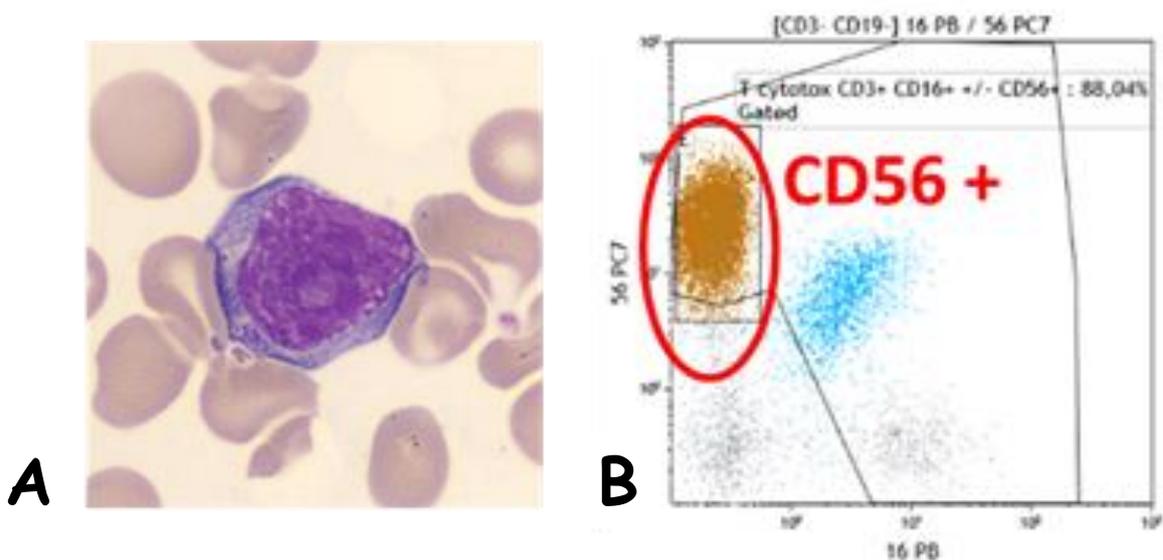


Figure 6 : Localisation médullaire d'un lymphome NK/T, avec phase circulante.
A, Myélogramme ; B, Immunophénotypage médullaire : cellules sCD3- CD19- CD56+.

Dr Guerin, CHU de Limoges

I.2.5.2.3. Analyses moléculaires

Sur le plan moléculaire, les anomalies chromosomiques les plus fréquemment retrouvées dans les NKTCL concernent le chromosome 6 (55,56):

- Délétion au niveau du bras long du chromosome 6 (del(6)(q21q25)) dans 40 à 50% des cas aboutissant à l'inactivation de certains gènes suppresseurs de tumeurs comme PRDM1 chez plus de 80% des patients ou à la délétion de HACE1 chez 33% des patients.
- Délétions au niveau des chromosomes 11, 13 ou 17, plus rarement retrouvées.

De récentes études pangénomiques ont mis en évidence de nombreuses mutations récurrentes de divers gènes (25,27,28,44,57–69) :

- **Voies de signalisation:** JAK-STAT chez 20 à 30% des patients (STAT1, STAT3, STAT5B, JAK1, JAK3, IL6R, TYK2), NF-kB, PDGF, PI3-AKT, NOTCH, WNT.
- **Suppresseurs de tumeurs:** TP53 (10-60%), MGA (7%), HACE1 (33%), PRDM1 (88%), ATG5, AIM1, FOXO3 (7%).
- **Méthylation de promoteurs de gènes du cycle cellulaire (50%):** TP73, CDKN2A/p16, CDKN2B/p15, CDKN1A/p21.
- **Régulateurs épigénétiques:** TET2, MLL2 (6%), MLL3, ARID1A (5%), ASXL3 (<5%), HDAC6, EP300 (<5%).
- **Apoptose:** FAS.
- **Evasion immune:** PD-1/PD-L1.
- **Autres:** BCOR, DDX3X (20%).

Les 3 gènes les plus fréquemment mutés sont BCOR (17%), TP53 (16%) et STAT3 (13%).

Les principales anomalies moléculaires retrouvées dans les NKTCL sont schématisées dans la Figure 7.



Figure 7 : Principales anomalies moléculaires retrouvées dans les lymphomes NK/T.

D'après De Mel et al. J Hematol Oncol, 2019

I.2.5.3. Histologie

I.2.5.3.1. Prélèvements histologiques

Pour les formes atteignant la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL), une nasofibroscopie ou une pan-endoscopie des voies aériennes supérieures sera réalisée afin de localiser la tumeur et d'effectuer de multiples biopsies pour établir le diagnostic histologique. En cas d'absence de localisation ORL, des biopsies au niveau d'un organe atteint seront faites (biopsies cutanées, ganglionnaires, pulmonaires, hépatiques...). Les prélèvements sont fréquemment nécrotiques et la répétition des biopsies, souvent nécessaire.

Les NKTCL se manifestent sur le plan histologique de façon similaire, quel que soit le type (nasal ou extra-nasal) ou le site atteint (35). On observe un infiltrat polymorphe composé de cellules tumorales lymphomateuses, plutôt de taille intermédiaire, entourées par un microenvironnement inflammatoire composé de petits lymphocytes, de cellules plasmiques, de polynucléaires éosinophiles ou encore d'histiocytes. L'infiltrat peut être diffus ou angiocentrique et angiodestructif, avec des plages de nécrose et des corps apoptotiques (Figure 8).

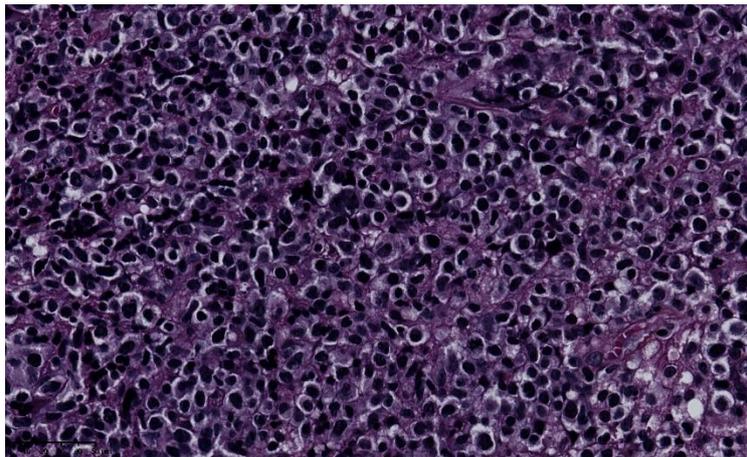


Figure 8 : Analyse histologique d'un lymphome NK/T.

Dr Guyot, CHU de Limoges

I.2.5.3.2. Analyses immunohistochimiques

Sur le plan phénotypique, des techniques d'immunohistochimie permettent de mettre en évidence dans la majorité des cas un marquage positif pour le CD2, CD3 ϵ cytoplasmique, CD7, CD16, CD57 et CD56 (expression inconstante), les autres marqueurs T et NK étant habituellement négatifs (CD3 de surface, CD4, CD5). On ne retrouve pas de réarrangement du récepteur des cellules T (TCR) dans 50% des cas, car dérivant de cellules NK (25,70), un phénotype T cytotoxique peut néanmoins être retrouvé (marquage CD8 positif) (60,71). Les cellules lymphomateuses expriment également au moins un des marqueurs de cytotoxicité activée : perforine, granzyme B et TIA-1 (T-cell intracytoplasmic antigen 1) et sont toujours infectées par l'EBV (LMP1 pouvant être absent en immunohistochimie, EBER systématiquement positif par technique d'hybridation in situ) (1) (Figure 9).

Ce phénotype typique est habituellement retrouvé dans les ENKTL-NNT mais certaines formes d'ENKTL-NT peuvent présenter les mêmes caractéristiques phénotypiques hormis une négativité pour le CD56, parfois associée à un réarrangement du TCR, rendant alors le diagnostic plus délicat.

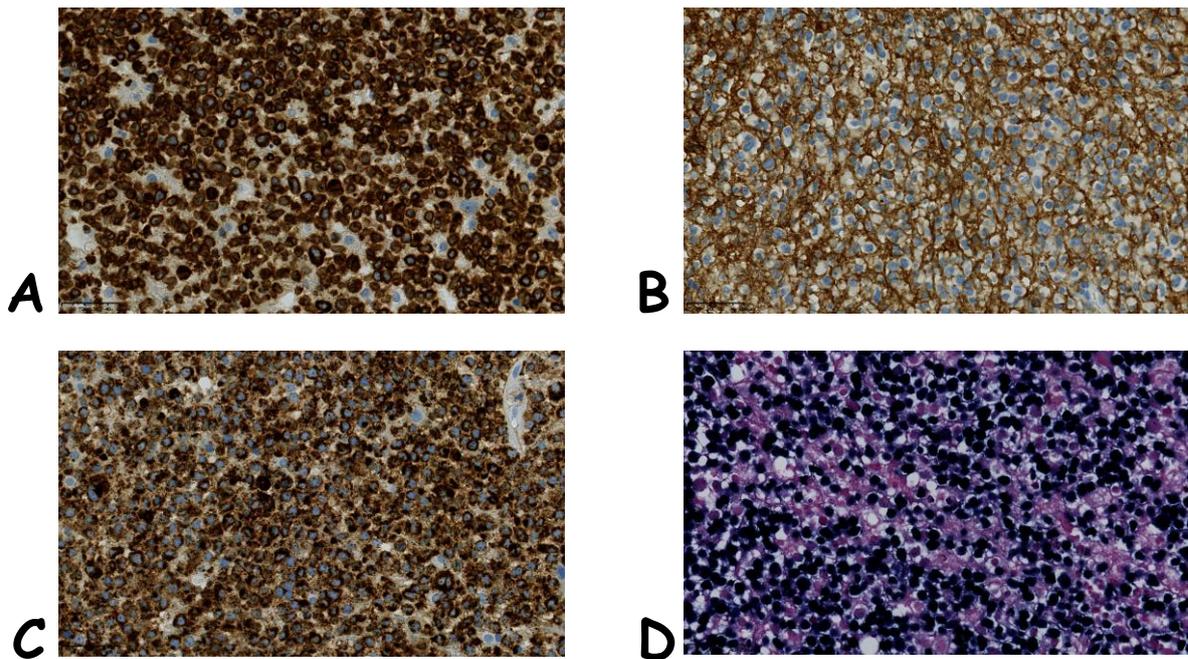


Figure 9 : Analyse moléculaire d'un lymphome NK/T.

A, Marquage anti-CD3E cytoplasmique (IHC, x400) ; B, Marquage anti-CD56 (IHC, x400) ; C, Marquage anti-granzyme (IHC, x400) ; D, Marquage anti-EBER (HIS, x400)

Dr Guyot, CHU de Limoges

I.2.5.4. Iconographie

Un scanner et/ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) de la face ou sur point d'appel clinique, permettent souvent d'évoquer le diagnostic en mettant en évidence une lésion tumorale. Un PET-scan est cependant nécessaire afin d'évaluer la totalité des atteintes lymphomateuses, notamment extra-ORL, de classer la maladie, ainsi que de définir les zones à irradier en cas d'indication à une radiothérapie (Figure 10). Au cours du suivi, l'association PET-scan et souvent IRM permettront d'évaluer l'efficacité thérapeutique.

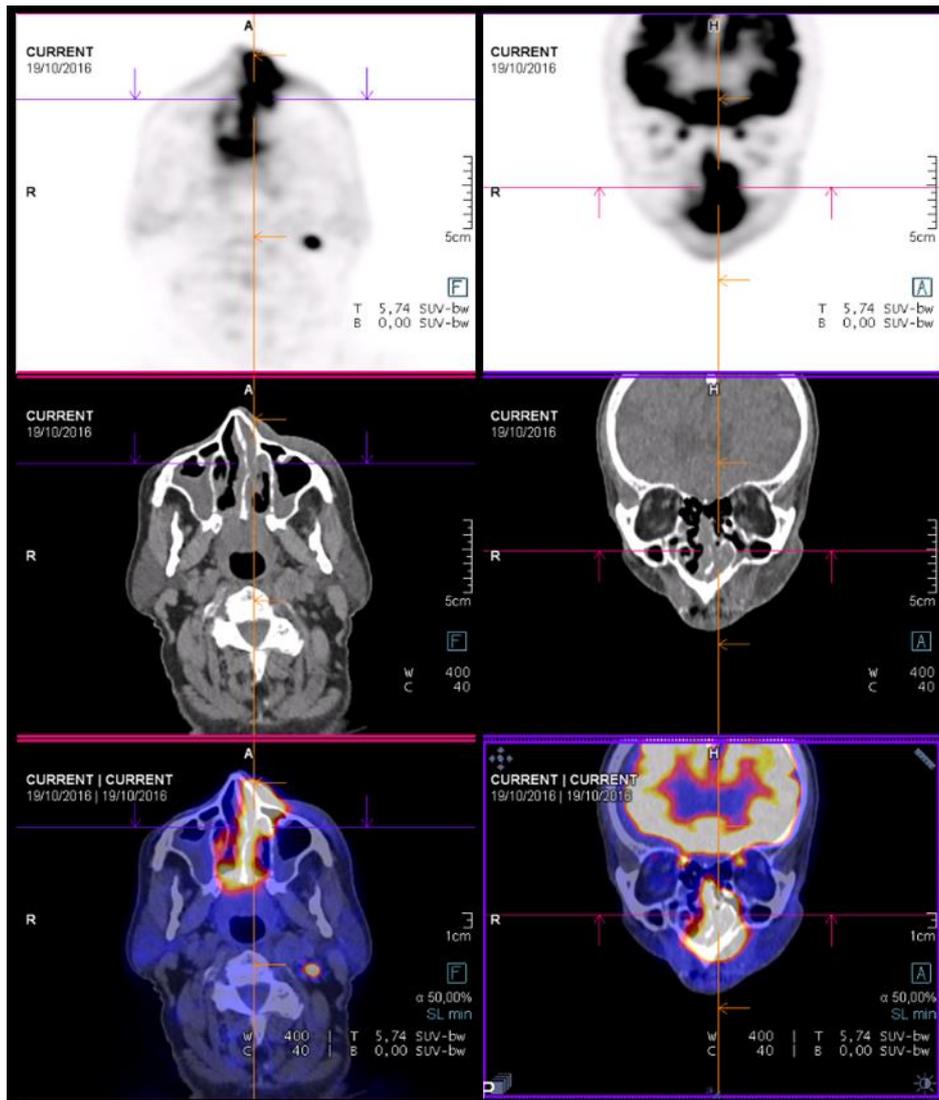


Figure 10 : Lymphome NK/T extraganglionnaire de type nasal (PET-scan).

CHU de Limoges

I.2.6. Classifications et scores pronostiques des lymphomes NK/T

I.2.6.1. Classification d'Ann Arbor

La classification d'Ann Arbor permet de répartir les lymphomes en quatre stades, selon la localisation des atteintes ganglionnaires et d'organes. Initialement décrite en 1971 pour classer les LH (72), son utilisation pose quelques difficultés pour classer les lymphomes NK/T, notamment lors d'atteintes du tube digestif, des poumons, de la peau... (Tableau 2).

La plupart des patients (>75%) présente un lymphome de stade IE ou IIE, avec une localisation souvent ORL (35,43,71,73).

Classification Ann Arbor	
Stade	Localisation
I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1, cervical gauche = 1, rate = 1, anneau de Waldeyer = 1)
II	Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des « régions » ganglionnaires). Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice (II _n)
III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
III 1	Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions cœliaques ou du tronc porte
III 2	Atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III 1
IV	Atteinte extra-ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse
A B	Absence de signes généraux Au moins un signe parmi : - Perte de $\geq 10\%$ du poids corporel dans les 6 mois - Fièvre $\geq 38^\circ\text{C}$ depuis plus de 2 semaines - Sueurs nocturnes
X	Importante masse tumorale : - Masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (sur un cliché thoracique de face) - Masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10cm dans son diamètre maximum
E	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint

Tableau 2 : Classification Ann Arbor des lymphomes.

D'après Lister et al, J Clin Oncol, 1989

I.2.6.2. Index Pronostique International

L'Index Pronostique International (IPI) a été décrit dans les années 1990 (74), afin de répartir les patients selon leur caractéristiques clinico-biologiques dans différents groupes pronostiques et pouvoir ainsi adapter l'attitude thérapeutique. Il sépare les patients en 4 groupes selon leur risque de décès : faible, intermédiaire faible, intermédiaire haut et haut risque, chacun associé à une survie différente (Tableaux 3 et 4).

Il est couramment utilisé dans les lymphomes B diffus à grandes cellules (DLBCL) et autres LNH mais controversé dans les NKTCL, la discrimination entre les risques intermédiaire élevé et élevé étant parfois compliquée (75). En effet, dans une étude de Lee *et al.* (73), plus de 80% des patients ayant une maladie localisée ont un IPI < 2 tout en ayant un mauvais pronostic (survie globale à 5 ans à 49,5%).

Une étude de Chim *et al.* (76) avait cependant montré l'intérêt de l'IPI pour classer 57 patients ayant un NKTCL en 2 groupes différents (IPI≤1 vs IPI≥2), ayant une survie globale à 20 ans significativement moindre en cas d'IPI élevé (57,4 vs 27,6%, p=0,012), comme le travail de Au *et al.* (35) dans les ENKTL-NT.

Index pronostique international (IPI)	
Age	> 60 ans
Stade Ann Arbor	> 2
ECOG Performans status	≥ 2
LDH	> Normale
Atteintes extra-ganglionnaires	> 1

Tableau 3 : Index Pronostique International (IPI).

D'après International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, N Engl J Med, 1993

Nombre de facteurs	Risque	Fréquence	Survie à 2 ans	Survie à 5 ans
0-1	Faible	35%	84%	73%
2	Intermédiaire faible	27%	66%	51%
3	Intermédiaire haut	22%	54%	43%
4-5	Haut	16%	34%	26%

Tableau 4 : Survies selon l'Index Pronostique International (IPI).

D'après International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, N Engl J Med, 1993

I.2.6.3. Index Pronostique International modifié

L'équipe de Wang *et al.* (77) a décrit en 2015 un nouveau score pronostique dans les NKTCL localisés : l'IPI modifié (IPI_m), comprenant 5 paramètres permettant d'obtenir 3 groupes de survies différentes : bas risque, intermédiaire et haut risques (Tableaux 5 et 6).

Index pronostique international modifié (IPI _m)	
Age	> 60 ans
Stade Ann Arbor	> 1
ECOG Performans status	≥ 2
LDH	> Normale
Hémoglobine avant traitement	<120g/L

Tableau 5 : Index Pronostique International modifié (IPI_m).

D'après Wang et al., Leuk Lymphoma, 2015

Nombre de facteurs	Risque	Fréquence	Survie à 5 ans
0	Bas	19,3%	90,6%
1-2	Intermédiaire	62,3%	61,8%
≥3	Haut	18,4%	33,4%

Tableau 6 : Survies selon l'Index Pronostique International modifié (IPI_m)

D'après Wang et al., Leuk Lymphoma, 2015

I.2.6.4. Scores PINK et PINK-E

En 2016, des travaux de Kim *et al.* (78) ont permis de définir deux nouveaux index pronostiques : le score PINK et son dérivé le score PINK-E dans lequel la présence ou l'absence d'EBV au diagnostic est également prise en compte (Tableaux 7 et 8). Ces scores permettent de séparer les patients en plusieurs groupes : risque faible, risque intermédiaire et haut risque, en différenciant les maladies localisées et disséminées, afin de définir le traitement le plus adapté. Par exemple, un ENKTL-NT avec une atteinte ganglionnaire distale recevra un traitement intensif identique aux maladies disséminées.

Index pronostiques des lymphomes NK/T		
	PINK	PINK-E
Age	> 60 ans	> 60 ans
Stade Ann Arbor	> 2	> 2
Type d'ENKTL	Extra-nasal	Extra-nasal
Envahissement ganglionnaire	Distal	Distal
EBV (ADN)	/	Présent

Tableau 7 : Index Pronostiques des lymphomes NK/T (PINK et PINK-E).

Abréviations : PINK, Index Pronostique des lymphomes NK/T ; PINK-E, Index Pronostique des lymphomes NK/T avec l'EBV

D'après Kim, Lancet Oncol, 2016

PINK			PINK-E		
Nombre de facteurs	Risque	Survie à 3 ans	Nombre de facteurs	Risque	Survie à 3 ans
0	Faible	81%	0-1	Faible	81%
1	Intermédiaire	62%	2	Intermédiaire	55%
≥2	Haut	25%	≥3	Haut	28%

Tableau 8 : Survies selon les Index pronostiques des lymphomes NK/T PINK et PINK-E.

Abréviations : PINK, Index Pronostique des lymphomes NK/T ; PINK-E, Index Pronostique des lymphomes NK/T avec l'EBV

D'après Kim, Lancet Oncol, 2016

I.2.6.5. Korean Prognostic Index

L'Index Pronostique Coréen (KPI) a été proposé en 2006 par Lee *et al.* (73), pour définir un score pronostique spécifique des NKTCL. Il permet de stratifier les patients en 4 groupes selon le nombre de facteurs de risque, chacun présentant une survie différente (Tableaux 9 et 10).

Korean Prognostic Index (KPI) des lymphomes NK/T	
Symptômes B	Présents
Stade Ann Arbor	> 2
LDH	> 1 fois la limite supérieure de la normale
Envahissement ganglionnaire	Régional

Tableau 9 : Korean Prognostic Index (KPI) des lymphomes NK/T.

D'après Lee, J Clin Oncol, 2006

KPI			
Nombre de facteurs	Groupe selon le nombre de facteurs de risque	Fréquence	Survie à 5 ans
0	1	27%	80,9%
1	2	31%	64,2%
2	3	20%	34,4%
3 ou 4	4	22%	6,6%

Tableau 10 : Survies selon le Korean Pronostic Index (KPI) des lymphomes NK/T.

D'après Lee, J Clin Oncol, 2006

I.3. L'asparaginase

I.3.1. Cycle de l'asparagine

L'asparagine synthétase (ASNS) humaine est considérée comme une glutamine amidotransférase de classe 2, responsable de la production intracellulaire de L-asparagine (L-ASN). Elle est composée de deux sites catalytiques et hydrolyse le L-aspartate et la L-glutamine grâce à son domaine N-terminal en L-ASN et L-glutamate, selon une réaction ATP-dépendante. L'ASNS est présente dans la plupart des organes chez les mammifères, mais son expression basale est très variable et augmente de façon significative en réponse à un stress cellulaire ou à une privation en L-ASN dans les cellules normales (79).

La L-asparaginase (L-ASPA) circulante est une enzyme entraînant l'hydrolyse rapide de la L-ASN plasmatique/sérique en acide L-aspartique et ammonium, suivie d'un efflux de L-ASN intracellulaire. Elle induit ainsi la déplétion en L-ASN des cellules ayant une faible expression basale d'ASNS, aboutissant à une inhibition rapide de la synthèse protéique et plus tardivement des synthèses d'ADN et d'ARN dans les lymphocytes (80). La plupart des tissus contient assez d'ASNS ou la surexprime en cas de déplétion en L-ASN, mais les cellules pauvres en ASNS, comme les cellules tumorales et notamment les cellules tumorales des NKTCL, dans lesquelles le taux d'ASNS varie peu, vont dépendre exclusivement de l'apport extracellulaire d'asparagine pour survivre, et vont donc rentrer en apoptose en réponse à cette déplétion en asparagine, suite au traitement (81). Ces caractéristiques métaboliques expliquent donc la sensibilité des cellules tumorales au traitement par asparaginase (ASPA).

I.3.2. Utilisation thérapeutique de l'asparaginase

I.3.2.1. Les différents types d'asparaginase

L'asparaginase utilisée en thérapeutique dérive de deux sources bactériennes différentes : *Escherichia coli* (E. coli) et *Erwinia chrysanthemi* (ERW). E. coli ASPA peut être utilisée sous forme native (L-ASPA) ou sous forme pégylée (PEG-ASPA). Ces différentes formes pharmaceutiques peuvent être injectées par voie intraveineuse utilisée couramment, ou intramusculaire. Elles peuvent provoquer des réactions allergiques, que ce soit avec les formes dérivées d'E. coli (5 à 15% pour les formes pégylées et jusqu'à 75% pour les formes natives dans les leucémies aiguës lymphoblastiques) ou avec les formes dérivées d'*Erwinia chrysanthemi* (22 à 30%) (82,83). Les effets secondaires sont variés : réactions d'hypersensibilité (hyperthermie, urticaire, détresse respiratoire, angioœdème, choc anaphylactique...), hyperglycémie/diabète, pancréatite aiguë et hépatite, hypoalbuminémie, troubles de la coagulation (thrombose veineuse majoritairement). Sur le plan biologique, on peut retrouver une augmentation des IgE et des IgG4 anti-ASPA sériques, non dosées en routine.

I.3.2.2. Mécanismes de résistance à l'asparaginase

Ces dernières années, plusieurs travaux ont observé que des patients, initialement sensibles aux protocoles de traitement contenant de l'ASPA, ont secondairement résister au traitement. Des études ont montré que le développement d'anticorps anti-asparaginase, se manifestait parfois cliniquement par des réactions d'hypersensibilité ou des réactions allergiques, asymptomatiques dans 30% des cas dans les études sur les LAL (84), et surtout, était responsable d'une survie globale et sans progression significativement abaissées par rapport aux patients ne développant pas d'anticorps ($p=0,045$ et $p=0,041$ respectivement) (85). Les techniques de dépistage de ces mécanismes de résistance à l'ASPA ont d'abord consisté à doser les anticorps anti-asparaginase neutralisant l'effet du traitement puis, plus récemment, à monitorer l'activité asparaginase au cours du traitement. Des études réalisées dans les LAL ont montré que le risque d'allergie et le développement d'anticorps anti-asparaginase sont moins fréquents avec les formes pégylées (1 à 15%) qu'avec les formes natives (25 à 75%). Il est donc souhaitable d'utiliser la PEG-ASPA en 1^{ère} intention plutôt que de passer d'une forme native à une forme pégylée en cas

d'immunisation, puisqu'un taux élevé d'anticorps dirigé contre l'E-coli-asparaginase inhibe également sa forme pégylée (84,86).

L'expression de l'ASNS est également beaucoup étudiée, afin de comprendre sa participation dans la résistance à l'ASPA. Li *et al.* ont montré de faibles taux d'expression d'ASNS dans les cellules lymphomateuses issues de NKTCL par rapport à des cellules non tumorales, en accord avec la littérature disponible sur l'expression d'ASNS par les cellules tumorales. Leur travail a également montré une survie moindre chez les patients exprimant fortement l'ASNS (87). Liu *et al.* ont, quant à eux, montré *in vitro*, dans des lignées cellulaires de NKTCL, une corrélation négative entre le niveau d'expression d'ASNS (ARNm et protéine) et la sensibilité au traitement par ASPA (88).

I.3.2.3. Monitoring de l'activité asparaginase

Pour optimiser le traitement par asparaginase, un monitoring de l'activité asparaginase peut être effectué, permettant ainsi de vérifier l'absence d'anticorps anti-asparaginase, l'activité étant le reflet indirect de la déplétion d'asparagine. Cela permet ainsi de limiter les risques d'allergie ou d'inefficacité en cas d'inactivation silencieuse, traduisant une réponse immunitaire pouvant inhiber l'action de l'asparaginase.

Les dosages doivent être effectués 48h après la dernière injection de L-ASPA ou ERW et 14 jours après celle de PEG-ASPA. Des travaux de Riccardi *et al.* considéraient comme activité minimale efficace pour dépléter en asparagine le liquide céphalo-rachidien, donc passer la barrière hémato-encéphalique, un dosage de celle-ci supérieur à 0,1UI/mL (89). Actuellement, une activité asparaginase supérieure à 100UI/L est considérée comme optimale (90). En cas d'activité insuffisante ou de réaction allergique, il est important de changer de forme d'asparaginase, puis de contrôler à nouveau le dosage afin de vérifier l'efficacité thérapeutique.

I.4. Prise en charge thérapeutique en 1^{ère} ligne des lymphomes NK/T

I.4.1. Historique des traitements des lymphomes NK/T localisés

Initialement, le traitement de 1^{ère} ligne des lymphomes NK/T localisés était constitué d'une radiothérapie, associée ou non à une polychimiothérapie.

I.4.1.1. Radiothérapie

Les patients atteints d'un ENKTL-NT localisé, ont tout d'abord été traités par radiothérapie seule avec, une dose totale de rayons de 30 à 60 Grays permettant d'obtenir une réponse dans 80 à 100% des cas, complète dans 60 à 80% des cas. La survie globale à 5 ans était de 40 à 59% avec environ 25 à 40% de rechute, souvent dans l'année suivant le traitement, sur un mode systémique dans 20 à 30% des cas, avec alors une survie globale à 5 ans de 30 à 66% (91–98). Une radiothérapie de sauvetage permettait d'obtenir une réponse thérapeutique dans environ 50% des cas d'ENKTL-NT ne répondant pas à la chimiothérapie (1,94).

La radiothérapie a peu été utilisée dans les ENKTL-NNT, qui se présentent en général sous une forme disséminée, et n'était proposée qu'en association à une chimiothérapie ou à visée palliative.

I.4.1.2. Chimiothérapie

Plusieurs travaux ont montré qu'une chimiothérapie seule était associée à un mauvais pronostic et à une survie globale inférieure à celle obtenue lors d'une radio-chimiothérapie, dans les maladies localisées (43,94,96,97,99–101).

Ce pronostic pouvait en partie être expliqué par l'utilisation initiale de protocoles de chimiothérapies comprenant des anthracyclines, de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) avec un taux de réponse variant de 40 à 60% selon les études, pour les stades localisés (76). Peu de patients présentaient une réponse complète et 30 à 40% rechutaient.

Ce fort taux a été relié par plusieurs équipes au gène MDR1 (MultiDrug Resistance), responsable de l'expression de hauts niveaux de glycoprotéine P (p-GP). Cette protéine transmembranaire participe en effet au phénomène de résistance au traitement par son rôle dans l'absorption des médicaments, en entraînant l'export hors de la cellule de divers agents cytotoxiques, comme les alcaloïdes et les anthracyclines. Une étude de Wang *et al.* de 2008, portant sur 30 patients ayant un NKTCL traité par CHOP, a en effet montré un taux de réponse complète inférieur chez les patients MDR1+ par rapport aux MDR1- (20 vs 60%, $p=0,45$) (102).

Le pronostic des NKTCL était l'un des plus sombres parmi les lymphomes T: une étude de Cheung *et al.* a montré que les NKTCL avaient le plus mauvais pronostic avec une survie sans maladie et globale de 31 et 43% respectivement, contre 52 et 62% dans les PTCLs (103).

Même si le pronostic variait selon le stade et le sous-type de la pathologie et malgré la fréquence des stades localisés (environ 2/3 des cas), avant 2010, le pronostic des NKTCL restait sombre avec une médiane de survie initialement inférieure à 12 mois pour le type nasal, inférieure à 4 mois pour le type extranasal (Figure 11) (1,104–106).

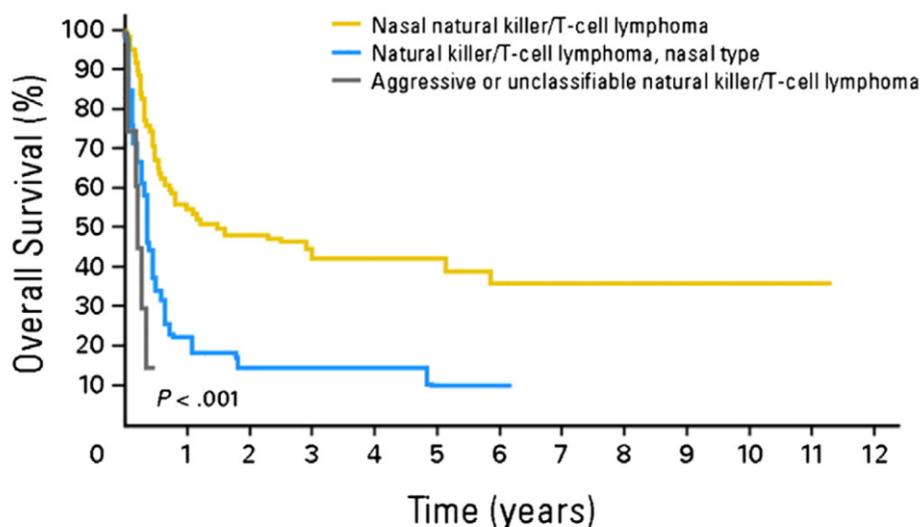


Figure 11 : Survie des hémopathies dérivant des cellules NK/T.

D'après William *et al.* *Best Pract Res Clin Haematol.* 2013

I.4.1.3. Tournant thérapeutique depuis l'utilisation de l'asparaginase

Développer de nouvelles thérapies, dont le mécanisme d'action n'était pas affecté par la glycoprotéine P, est donc devenu un enjeu majeur de la prise en charge de ces lymphomes.

De nombreuses études ont montré l'efficacité de l'asparaginase dans les lymphomes NK/T, ce qui a conduit à l'associer dans plusieurs protocoles de chimiothérapies, améliorant considérablement le pronostic des NKTCL (85,107–110). En effet, avant 2010, la survie globale était de 63% à 5 ans pour les stades localisés contre 79% après 2010, et de 30% à 2 ans pour les stades disséminés contre 41% (111).

Les 1^{ères} études rapportées dans la littérature datent de 2001, par Yong *et al.* et Nagafuji *et al.* (112,113). L'asparaginase a été utilisée pour la 1^{ère} fois en France en 2003 (114), d'abord chez les patients ayant un lymphome NK/T en rechute ou réfractaires au traitement de 1^{ère} ligne, avec parfois plus de 80% de réponses (51,113,115–117) puis dans les NKTCL nouvellement diagnostiqués (77,110,118–120).

Plusieurs études ont également montré l'efficacité de la radiothérapie, plus ou moins précédée d'une polychimiothérapie incluant de l'asparaginase (115,121,122), mais les avis restent partagés, quant à la différence en termes de survie, entre radio-chimiothérapies séquentielles ou concomitantes (123,124).

La radiothérapie seule peut être envisagée dans les maladies localisées chez les patients susceptibles de mal tolérer la chimiothérapie, en cas de masse tumorale limitée, chez des patients âgés avec des marqueurs biologiques normaux (LDH). Certaines études ont tenté de stratifier le type de traitement en fonction des facteurs de risque de mauvais pronostic des patients, préconisant une radiothérapie seule dans les ENKTL-NT localisés de bas risque, et une association radio-chimiothérapie en cas de haut risque (125).

De nouveaux protocoles composés de radio-chimiothérapies concomitantes ou en sandwich ont vu le jour, avec une efficacité prouvée en 1^{ère} ligne des NKTCL localisés (122,126–129).

Le Tableau 9 résume les principaux protocoles associant radio et chimiothérapies, utilisés dans les NKTCL localisés (50).

Traitement	Patients	Radiothérapie	Réponse complète	Neutropénie de grade 3/4	Survie sans progression
Radio-chimiothérapies concomitantes					
Simultanées					
DeVIC	27	50 Gy	77%	90,9%	67% à 5 ans
ESHAP	13	40 Gy	92%	92%	72% à 2 ans
DEP/DVIP	33	50,4 Gy	63%	85%	60% à 5 ans
Cisplatine hebdomadaire et radiothérapie puis chimiothérapie					
VIPD	30	40 à 52,8 Gy	80%	46,7%	85% à 3 ans
VIDL	30	40 à 44 Gy	87%	80%	73% à 5 ans
MIDLE	28	36 à 44 Gy	82%	91,3%	74% à 3 ans
GDP	32	56 Gy	84,4%	41%	84% à 3 ans
Séquentielles					
SMILE	17	>40 Gy	69%	Non disponible	Non disponible
DICE-L	33	45 Gy	90,9%	Non disponible	89% à 5 ans
Sandwich					
GELOX/PGEMOX	27	56 Gy	74,1%	33,3%	86% à 2 ans
GELOXD/GEMOXD	167	50 Gy	88,6%	23,4%	72,8% à 3 ans

Tableau 11 : Principaux protocoles utilisés dans les lymphomes NK/T localisés.

D'après Kim, J Hematol Oncol, 2018

Les protocoles actuels en France reposent soit sur une radiothérapie précoce de 50 grays ou 40 grays potentialisée par cisplatine associée à une polychimiothérapie contenant de l'asparaginase et de la gemcitabine dans les formes localisées, soit sur une polychimiothérapie, de type asparaginase, gemcitabine, méthotrexate, oxaliplatine, dexaméthasone (MOGAD) pendant 3 ou 4 cycles suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en l'absence de contre-indication dans les formes disséminées. La place de l'allogreffe reste encore controversée, préconisée par certaines équipes en cas de réponse partielle après traitement de rattrapage (130).

I.4.2. Protocole MGAD

Le protocole thérapeutique de type MGAD a été mis en place en France depuis 2013 (131). Il est composé d'une radiothérapie en sandwich entre deux cures de chimiothérapie, associant méthotrexate, gemcitabine, L-asparaginase et dexaméthasone, aucune de ces drogues n'étant affectées par la p-GP (50). Comme précisé précédemment, l'asparaginase a montré une efficacité depuis déjà de nombreuses années dans les NKTCL localisés, de même que les autres molécules du protocole (85,107,118,132–140):

- Gemcitabine : il s'agit d'un médicament cytotoxique appartenant à la classe des anti-métabolites. Il fait partie des analogues pyrimidiques, inhibant la synthèse de l'ADN et des déoxyribonucléotides, de façon prolongée et irréversible.
- Méthotrexate : il s'agit d'un médicament cytotoxique appartenant également à la classe des anti-métabolites. Il fait partie des antifolates, inhibant la dihydrofolate réductase donc la synthèse des bases puriques et par conséquent celle de l'ADN.

En France, les formes localisées sont traitées par deux cures de polychimiothérapies de type MGAD avec radiothérapie en sandwich (50 grays ou 40 grays potentialisés par 30mg par semaine de cisplatine). La forme de l'asparaginase est adaptée dans l'idéal au résultat du dosage de l'activité asparaginase au cours du 1^{er} cycle de chimiothérapie ou en cas d'allergie.

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique, portant sur les patients majeurs atteints d'un NKTCL localisé (stade Ann Arbor I ou II), nouvellement diagnostiqué, inclus dans l'observatoire national des lymphomes NK/T (Autorisation de la CNIL : DR-2011-135). Les patients inclus ont reçu un traitement par chimiothérapie selon le protocole MGAD (méthotrexate, gemcitabine, asparaginase, dexaméthasone) associée à une radiothérapie en sandwich entre deux cures de chimiothérapie.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le taux de réponse du traitement de 1^{ère} ligne associant deux cycles de chimiothérapie selon le protocole MGAD et radiothérapie en sandwich, dans les lymphomes NK/T extra-ganglionnaires localisés.

Les objectifs secondaires comprennent l'évaluation de la survie globale et sans progression, du profil de toxicité ainsi que l'analyse de l'activité asparaginase au cours du traitement, afin d'optimiser l'efficacité thérapeutique et de diminuer la toxicité des protocoles contenant de l'asparaginase.

III. RESULTATS

Efficacy of “sandwich” MGAD (methotrexate, gemcitabine, L-asparaginase, dexamethasone) chemotherapy combined with radiotherapy in localized newly diagnosed extranodal NK/T-cell lymphoma

S. Chaubard (1) ; L. Couronné (2) ; D. Lavergne (1) ; C. Laurent (3) ; F. Lemonnier (4) ; J. Rossignol (5) ; A. Clavert (6) ; S. Park (7) ; R. Gressin (8) ; G. Cartron (9) ; S. Auger-Quittet (10) ; A. Waultier (11) ; M. Alexis (12) ; K. Le Dû (13) ; J. Vargaftig (14) ; G. Salles (15) ; E. Bachy (15) ; H. Ghesquieres (15) ; O. Dolléans (16) ; A. El Yamani (16) ; A. Chauchet (17) ; P. Carassou (18) ; L. Filliatre (19) ; S. Le Gouill (20) ; C. Sortais (20) ; O. Allangba (21) ; V. Launay (21) ; E. Reboursière (22), A. Lebouvier (22) ; L. Fornecker (23), C. Sonntag (23) ; L. Mannone (24) ; V. Delwail (25) ; P. Gaulard (26) ; JF. Benoist (27) ; O. Hermine (5) ; A. Jaccard (1)

(1) Hématologie clinique, CHU de Limoges, Limoges, France; (2) U1163, Institut Imagine, Université de Paris, Paris; (3) Bioinformatique, CALYM / LYSARC, Paris; (4) Hématologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil; (5) Hématologie clinique, Hôpital Necker-Enfants malades, Université de Paris, Paris; (6) Maladies du sang, C.H.U - CHU Angers, Angers; (7) Hématologie, Hôpital Couple Enfant, La Tronche; (8) Hématologie, CHU de Grenoble, Grenoble; (9) Hématologie clinique, CHRU Saint Eloi, Montpellier; (10) Onco-Hématologie, Clinique Clémentville, Montpellier; (11) Hématologie clinique, C.H.U de Nîmes, Fédération hospitalo-universitaire d'hématologie Montpellier-Nîmes, Nîmes; (12) Hématologie, C.H. Départemental Georges Daumezon, Fleury-les-Aubrais; (13) Hématologie, Centre Jean Bernard Le Mans, Le Mans; (14) Hématologie, Institut Curie, Saint-Cloud ; (15) Hématologie clinique, CHU Lyon, Lyon; (16) Hématologie, C.H. de Blois, Blois; (17) Hématologie, CHRU Jean Minjoz Besançon, Besançon; (18) Hématologie, C.H. Régional Metz-Thionville C.H.R-Hôpital Félix Maréchal, Metz; (19) Hématologie, CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, Vandoeuvre-lès-Nancy, France, Vandoeuvre-lès-Nancy; (20) Hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes; (21) Onco-Hématologie Clinique, Hôpital Yves Le Foll, Saint-Brieuc; (22) Hématologie, CHU Côte de Nacre, Caen; (23) Hématologie, CHU de Strasbourg, Strasbourg; (24) Hématologie Clinique, Groupe hospitalier l'Archet, Nice; (25) Hématologie, CHU Poitiers, Poitiers ; (26) U955, Hôpital Henri Mondor, Créteil (27) Biochimie-hormonologie, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière – Charles Foix, Paris.

Extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type is rare and aggressive, historically with a poor prognosis. We report here the results of a French retrospective descriptive study evaluating the efficacy of MGAD (methotrexate, gemcitabine, asparaginase, dexamethasone) treatment combined with sandwich radiotherapy in 35 patients with localized newly diagnosed NK/T-cell lymphoma. With a median follow-up of 23 months, thirty-two patients (91%) were in complete remission at the end of treatment, including 25 (78%) durable responses. Two patients (6%) didn't respond to treatment. Two-years overall survival was 81% (95% CI: 69-96) and 2-years progression-free survival was 77% (95% CI: 63-94), with a median time of relapse of 12 months. Side-effects were manageable and main stage 3/4 adverse events were cytopenia (50%), mucositis (24%) and infection (21%). One death was related to treatment (septicemia). Monitoring of asparaginase activity was performed in 13 patients. Our results indicate that a short therapy by sandwich MGAD chemoradiotherapy is a safe and effective first-line treatment in newly diagnosed localized extranodal NK/T-cell lymphoma patients.

Introduction

Extranodal NK/T-cell lymphoma (ENKTCL), nasal type is a rare and aggressive disease, representing less than 1% of non-hodgkin lymphomas in Western populations (1–5). Most of patients (60 to 80%) present with a disease localized in the upper aerodigestive tract (stage I/II) (6,7). Treatment of localized ENKTCL was originally based on radiotherapy alone, leading to response in most cases (80 to 100%) but associated with a high relapse rate (25 to 40%) (8,9). These first results indicated that radiotherapy was able to control localized ENKTCL but was not sufficient to induce persistent remission in all patients.

Polychemotherapy containing anthracycline (CHOP regimen) was also evaluated in this indication but a high proportion of patients did not respond due to P-glycoprotein expression by tumoral cells, leading to export of chemotherapeutic agents, including anthracycline (10). Recently, L-asparaginase (L-aspa)-based regimens, including SMILE and AspaMetDex, have dramatically changed the prognosis of ENKTCL patients, particularly for patients with disseminated diseases, resulting in 3-years OS of 56 to 67% and 3-years PFS of 36 to 39% (11–13). Based on these results and other studies, the current treatment for localized ENKTCL usually includes radiotherapy and chemotherapy with Asparaginase but the optimal combination treatment modality has not been defined. Both sequential chemotherapy and radiotherapy and concurrent chemoradiotherapy (CCRT) have indeed shown efficacy in

patients with localized disease (14–22). In addition, new chemotherapeutic protocols including gemcitabine have given promising results, with improved overall response rate and survival with tolerable toxicity (13,23–26).

We therefore developed a new therapeutic strategy in localized ENKTCL including L-asparaginase and gemcitabine based-regimens, associated with sequential and concurrent chemoradiotherapy. Our study aimed to retrospectively evaluate the efficacy and safety of a « sandwich » protocol based on adjuvant MGAD (methotrexate, gemcitabine, asparaginase, dexamethasone) chemotherapy followed by CCRT (radiotherapy administered with weekly cisplatin) and subsequent MGAD chemotherapy in 35 patients with newly diagnosed stage I/II ENKTCL. Prognostic and predictive markers of response to treatment were also investigated.

Methods

Patients

Patients analyzed in this retrospective observational multicentric study were extracted from the French observational national database of NK/T-cell lymphoma (Hôpital Dupuytren, Limoges, PI Pr Arnaud Jaccard, CNIL approval: DR-2011-135). We selected all the patients ≥ 18 years diagnosed with localized ENKTCL (Ann Arbor stage I or II) who received as first-line treatment MGAD sandwich protocol between May 2013 and October 2018.

Diagnosis of ENKTCL was made according to the latest version of the World Health Organization classification (27) and biopsies were all reviewed by an expert panel of pathologists from the French national Lymphopath program (28).

Clinical patient's characteristics (age, ethnic origin, ECOG performance status, Ann Arbor stage, B symptoms), as well as biological features (hemoglobin level, platelets and white blood-cells counts, creatinine, lactate dehydrogenase, Epstein-Barr virus (EBV) viral load) were collected at diagnosis. Anemia was defined by a rate of less than 12g/dL, leukopenia less than 4G/L and thrombocytopenia less than 150G/L. International Prognostic Index (IPI) (29) and Prognostic Index of NK/T cell lymphoma (PINK and PINK-E) (30) were calculated for each patient. Anatomopathological characteristics of the tumor, including expression of cytotoxicity markers and EBV infiltration, were reported for the entire cohort. Final follow-ups were performed in March 2019.

Treatment

Patients received one cycle of MGAD chemotherapy (methotrexate 3000mg/m² iv at day 1, gemcitabine 1000mg/m² iv at day 1, L-asparaginase Kidrolase 6000UI/m² iv at days 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 and 16, and dexamethasone 40mg per os from day 1 to day 4).

Radiotherapy (40 grays (Gy) with weekly cisplatin 30mg/m² iv or 50Gy alone) was administered at day 28 of the first cycle of chemotherapy, followed by a second cycle of MGAD. Kidrolase could be switched for *Erwinia* asparaginase (25000UI/m² iv on the same days as kidrolase) or PEG-asparaginase (2500UI/m² iv on day 2) in case of low asparaginase activity.

Clinical examinations, routine complete blood counts, and biochemical tests were performed before each new treatment cycle for toxicity evaluation. Toxicities were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.

Asparaginase activity (AA) was monitored 48 hours after the last injection of native *E. coli* asparaginase or *Erwinia* asparaginase, or 14 days after the last injection of pegylated *E. coli* asparaginase. An Asparaginase activity level higher than 100UI/L was considered as optimal. In contrast, a value below 100UI/L motivated a switch towards an alternative form of asparaginase.

Efficacy endpoints

The primary endpoint was the overall response rate at the end of treatment. Responses were assessed by CT-scan, MRI or PET-scan, within 4 to 6 weeks of the second course of MGAD. Complete remission (CR) was defined as no evidence of the disease. Partial response (PR) was defined as at least 50% reduction of the target lesions compared to diagnosis. Stable disease (SD) does not meet criteria for complete response, partial response and progression.

Secondary endpoints were overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). Overall survival (OS) was defined as the time from the beginning of treatment until death from any cause or until the date of the last follow-up. Progression-free survival (PFS) was defined as the time from the beginning of treatment until disease progression, death or final follow-up.

Prognostic factors

The following factors were assessed: gender, ethnic origin (Caucasian vs non-Caucasian), age at diagnosis (≤ 60 years vs > 60 years), ECOG Performance Status (0/1 vs 2/3), LDH level

(normal vs increased), Ann Arbor stage (I vs II), B symptoms (absence vs presence), EBV viral load at the end of treatment (negative vs positive), asparaginase activity (normal vs low).

Statistical analysis

Statistical analysis were performed using Jmp version 10.0.0 from SAS Institute Inc.. Quantitative variables were described using median and min-max range. Qualitative variables were described using frequencies. Survival (OS and PFS) curves were plotted using the Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test.

To identify prognostic factors, univariate and multivariate analyses were performed using the log-rank test and the Cox proportional hazard regression model, respectively. Comparison of qualitative values was performed using Fisher's exact test.

P values <0.05 were considered statistically significant.

Results

Patient characteristics

Thirty-five stage I/II ENKTCL patients were enrolled from 21 French institutions between May 2013 and October 2018. Patient characteristics are presented in Table 1. Median age was 56 years (range, 19-73 years), with a sex ratio M/F of 1.92. Most of patients (26/35, 74%) were of Caucasian origin. Whereas all patients included present at diagnosis with localized disease (stage I/II), B symptoms were observed in 57% (20/35), LDH level was elevated in 23% (8/35) and cytopenia were detected in 50% (17/34) of the cases. Nearly all the patients had a low or intermediate risk IPI (34/35, 97%) and PINK (33/35, 94%) scores. EBV was detected in blood of all but 6 patients (negative in 5 cases and not available in one case) at diagnosis.

Treatment

Thirty-three patients (94%) completed the planned treatment. All except two patients received two cycles of MGAD. One died prematurely from septicemia and one progressed during the first cycle, leading to salvage treatment. One patient was treated with two additional courses of MGAD. Thirty-three patients received radiotherapy as follows: 40Gy with weekly cisplatin in 18 patients, 46Gy with weekly cisplatin in one patient, 50Gy with weekly cisplatin in 8 patients and 50Gy alone in 6 patients.

Response rates

Thirty-two patients (91%) achieved complete remission, two patients (6%) were progressive and one patient was not evaluated because of his premature death due to septicemia at the beginning of first cycle of chemotherapy. Among patients who achieved complete response, 7/32 (22%) relapsed, with a median time of relapse of 12 months (range, 1.3-38.9 months) (Table 2). All patients received a second-line of treatment (Nivolumab (n=1), Pembrolizumab (n=2), Asparaginase-containing regimens (n=4)). Five of them died, with a median time of survival of 16 months (range, 13-49 months).

Survival

With a median follow-up of 23 months (range, 0.6-65.3 months), the 2-years overall survival (OS) was 81% (95% CI 69–96) (Figure 1A) and the 2-years progression-free survival (PFS) was 77% (95% CI 63–94) (Figure 1B). Twenty-seven patients (77%) are still alive, all in complete remission but 2 had salvage treatments after relapsing, including allogenic stem cell transplantation for both of them, in second and third line respectively. Eight patients (23%) died since diagnosis, 7 (88%) of disease's progressions, and one (12%) prematurely during treatment because of septicemia.

Asparaginase activity

Thirteen of 35 patients (37%) were monitored for asparaginase activity (AA) during treatment. Seven (54%) had low activity and 6 (46%) optimal activity. All 13 patients achieved complete remission at the end of treatment. Among those with low activity, 6 of 7 (86%) switched from native *E. coli* asparaginase to *Erwinia* asparaginase. Two of them relapsed with a median time of relapse of 14 months and subsequently died. Among those with optimal activity, one relapsed and died.

Prognostic factors

In univariate analysis, the only predictor of poor overall survival was increased LDH level at diagnosis (RR: 4.43 (95% CI: 1.04-18.92), p=.05). Undetectable EBV viral load at the end of treatment tends to be associated with better survival (OS: RR: 0.16 (95% CI: 0.01-1.24), p=.08 and PFS: RR: 0.14 (95% CI: 0.01-1.12), p=.06) (Table 3). No prognostic factor was identified in multivariate analysis (data not shown).

In addition, no significant difference was observed between patients with durable response and relapsed/refractory patients regarding clinical (age<60 vs >60 years, absence vs presence of B symptoms, low vs high risk IPI and PINK score), and biological (normal vs increased LDH level, negative vs positive EBV load at the end of treatment, optimal vs low

asparaginase activity) features. A positive EBV viremia at the end of treatment tends however to be associated with relapse or refractory disease ($p=.08$).

Toxicity

Toxicities were evaluable in 34/35 (97%) patients. The most common grade 3/4 adverse effects were: cytopenia, mucositis and infection. One death related to treatment (septicemia during the first cycle of MGAD) was reported. Twenty patients (59%) had antithrombin level less than 60% of normal and received antithrombin infusions. Twelve patients (35%) presented allergic reaction to asparaginase, including 4 of grade 3/4, leading in all patients to a switch toward *Erwinia* asparaginase. Table 4 summarizes the toxicity profile of MGAD sandwich protocol.

Discussion

NK/T-cell lymphomas are peripheral T-cell lymphoma that were associated with poor prognosis (31). The recent combination of concurrent or sequential radiotherapy (RT) with asparaginase-based chemotherapy for localized stage has significantly improved clinical outcomes. Huang *et al.* reported an improved ORR (89 vs 65.6%) and complete response rate (68.8 vs 50%) with extended survival (3-years OS and PFS of 87.5 vs 62.5%, $p=.006$ and 79.2 vs 50%, $p=.007$) of localized ENKTCL patients treated with RT and L-asparaginase-containing regimen vs anthracycline-containing regimen (32).

In our study, short treatment with 2 cycles of chemotherapy (MGAD) and sandwich radiotherapy showed a complete response rate of 91%, with durable response in 78% of cases. With a median follow-up of 23 months, 2-years OS and PFS were 81 and 77%, respectively. Our results are comparable to results from recent chemotherapy and sandwich radiotherapy-based protocols that demonstrated overall response rate of 86 to 96%, complete response rate of 70 to 81%, 2-years OS of 60 to 92% and 2-years PFS of 77 to 89% (26,33–36). Altogether, these observations confirm the remarkable efficacy of combination of radiotherapy with asparaginase-containing chemotherapy, with relatively manageable side effects (37–39).

However, MGAD sandwich protocol resulted in a relapse incidence of 20% (7/35), with 4 (57%) late relapses occurring 2 years after the diagnosis. This type of event has not been reported in other studies (35–39) except the study of Wei *et al.* (26). The higher number of

patients with high-risk clinical features in our cohort may explain this difference. It may also be due to the smaller number of chemotherapy cycles in our strategy compared to other.

Comparison of durable responders with relapsed/refractory patients failed to identify any predictive factor of sustained response to our treatment combining a short course of chemotherapy and irradiation but the small number of patients in our series was a limiting factor to perform such analysis. Then, further studies with larger sample sizes and molecular investigations are probably needed to answer this question.

Asparaginase's resistance may be due to the development of anti-asparaginase antibodies, which can be indirectly assessed by asparaginase activity. This monitoring is routinely performed in acute lymphoblastic leukemia and is an important tool to guide asparaginase molecules use (40–42), in contrast to NK/T-cell lymphomas, in which correlation between response to treatment and asparaginase activity remains difficult in localized diseases, probably because of the efficacy of irradiation (43). In our study, asparaginase activity was indeed evaluated in only 13 patients (37%), despite its importance to optimize the treatment and reduce toxicity. It was low in 7 patients (54%) and optimal in 6 (46%), all in complete remission. All patients with low activity were switched to *Erwinia*. Our results show no significant difference between patients with optimal and low activity, likely due to the size of our population and also to the switch to another asparaginase molecule without cross-reactivity. This high percentage of immunization with native form of E-coli asparaginase lead us to use the pegylated form which has been associated with a much lower percentage of immunization in ALL treatment (44–46).

Contradictory results been published concerning the best dose of irradiation, 50 grays or 40 grays with cisplatin, in our small cohort of patients results seems to be better with 50 grays, but most of the patients received also cisplatin with this high dose of irradiation (18,37,38,47–49).

ENKTLs are aggressive lymphomas, with few reliable prognostic scores (29,30,50,51). Factors associated with outcome of ENKTCL especially in the context of Asparaginase-based treatment need to be identified. We showed that EBV viral load negativation with treatment tends to result in with better survival (OS, $p=.08$; PFS, $p=.06$) and persistent complete response ($p=.08$), which was consistent with data from previous studies (52–55). Positive EBV viral load at the end of treatment is indeed associated with an elevated risk of relapse (52–54,56). Altogether, these observations confirm that monitoring of EBV viremia during treatment and follow-up is absolutely required, in ENKTCL patients.

In conclusion, we demonstrated here that short treatment based on sandwich MGAD radiochemotherapy shows rapid and long-term efficacy in localized NK/T-cell lymphoma, with manageable toxicity. Impact of monitoring of asparaginase activity should be evaluated in larger series of ENKTCL patients receiving asparaginase-containing regimens, given the possibility for early switch to another form of Asparaginase.

Acknowledgments

The authors thank all members of the Tenomic program.

Authorship

Contribution: A.J and O.H design the study; S.C and L.C collected the data; C.L and D.L analyzed the data; S.C and L.C interpreted the data. S.C, L.C, O.H and A.J wrote the manuscript. J.V, J.R, A.M, A.C, O.D, A.E, A.C, F.L, R.G, S.P, K.L, G.S, E.B, H.G, P.C, G.C, L.F, S.G, C.S, A.W, S.A, M.A, O.A, V.L, E.R, A.L, L.F, C.S, O.H and A.J included patients in this study. J.B performed biochemical analysis.

Conflict-of-interest disclosure:

The authors declare no competing financial interests.

Correspondence:

Sammara Chaubard, Service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire, 1 av ML-King, CHU Limoges, France; e-mail: sammara.chaubard@chu-limoges.fr;

1. Au W-Y, Ma S-Y, Chim C-S, Choy C, Loong F, Lie AKW, et al. 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 Feb 1;16(2):206–14.
2. Liang R. Advances in the management and monitoring of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Br J Haematol*. 2009 Oct;147(1):13–21.
3. Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol*. 2014 Feb;164(4):536–45.
4. Suzuki R, Takeuchi K, Ohshima K, Nakamura S. Extranodal NK/T-cell lymphoma: diagnosis and treatment cues. *Hematol Oncol*. 2008 Jun;26(2):66–72.
5. Bellei M, Chiattoni CS, Luminari S, Pesce EA, Cabrera ME, de Souza CA, et al. T-cell lymphomas in South america and europe. *Rev Bras Hematol E Hemoter*. 2012;34(1):42–7.
6. Oshimi K, Kawa K, Nakamura S, Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, et al. NK-cell neoplasms in Japan. *Hematol Amst Neth*. 2005 Jun;10(3):237–45.
7. Pagano L, Gallamini A, Trapè G, Fianchi L, Mattei D, Todeschini G, et al. NK/T-cell lymphomas “nasal type”: an Italian multicentric retrospective survey. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2006 May;17(5):794–800.
8. Ribrag V, Hajj Me, 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 Jul;15(7):1123.
9. Li Y-X, Yao B, Jin J, Wang W-H, Liu Y-P, Song Y-W, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Jan 1;24(1):181–9.
10. Wang B, Li X-Q, Ma X, Hong X, Lu H, Guo Y. Immunohistochemical expression and clinical significance of P-glycoprotein in previously untreated extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Am J Hematol*. 2008 Oct;83(10):795–9.
11. Yong W, Zheng W, Zhu J, Zhang Y, Wang X, Xie Y, et al. L-asparaginase in the treatment of refractory and relapsed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Ann Hematol*. 2009 Jul;88(7):647–52.
12. Ji J, Liu T, Xiang B, Liu W, He C, Chen X, et al. A study of gemcitabine, l-asparaginase, ifosfamide, dexamethasone and etoposide chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed or refractory extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Leuk Lymphoma*. 2014 Dec;55(12):2955–7.
13. Wang J-H, Wang L, Liu C-C, Xia Z-J, Huang H-Q, Lin T-Y, et al. Efficacy of combined gemcitabine, oxaliplatin and pegaspargase (P-gemox regimen) in patients with newly diagnosed advanced-stage or relapsed/refractory extranodal NK/T-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2016 May 17;7(20):29092–101.
14. Zhang L, Jiang M, Xie L, Zhang H, Jiang Y, Yang Q, et al. Five-year analysis from phase 2 trial of “sandwich” chemoradiotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer Med*. 2016 Jan;5(1):33–40.
15. Bi X, Xia Y, Zhang W, Sun P, Liu P, Wang Y, et al. Radiotherapy and PGEMOX/GELOX regimen improved prognosis in elderly patients with early-stage extranodal NK/T-cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2015 Sep;94(9):1525–33.

16. Wang H-Y, Niu S-Q, Yang Y-Y, Li Y-Y, Chen H-B, Zhang Y-J. Promising clinical outcomes of sequential and “Sandwich” chemotherapy and extended involved-field intensity-modulated radiotherapy in patients with stage IE /IIE extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer Med.* 2018 Dec;7(12):5863–9.
17. Zang J, Li C, Luo S-Q, Wang J-H, Xu M, Zhao L-N, et al. Early radiotherapy has an essential role for improving survival in patients with stage I-II nasal-type of NK/T cell lymphoma treated with L-asparaginase-containing chemotherapy--a single institution experience. *Ann Hematol.* 2015 Apr;94(4):583–91.
18. Oh D, Ahn YC, Kim SJ, Kim WS, Ko YH. Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy for Localized Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Nov 1;93(3):677–83.
19. Kim SJ, Yoon SE, Kim WS. Treatment of localized extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: a systematic review. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol.* 2018 Dec 20;11(1):140.
20. Li J, Li Y, Zhong M, Liu W, Liu X, Li J, et al. A Multicenter Retrospective Comparison of Sequential versus Sandwich Chemoradiotherapy for Stage IE-II E Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type. *J Cancer.* 2018;9(9):1598–606.
21. Kwong YL, Kim SJ, Tse E, Oh SY, Kwak JY, Eom HS, et al. Sequential chemotherapy/radiotherapy was comparable with concurrent chemoradiotherapy for stage I/II NK/T-cell lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2018 01;29(1):256–63.
22. Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood.* 2018 07;131(23):2528–40.
23. Liu T, Zhu F, Xiao Y, Li Q, Liu X, Yang K, et al. Pegaspargase, gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (P-GDP) combined chemotherapy is effective for newly diagnosed extranodal NK/T-cell lymphoma: a retrospective study. *Cancer Manag Res.* 2018;10:5061–9.
24. Ahn HK, Kim SJ, Hwang DW, Ko YH, Tang T, Lim ST, et al. Gemcitabine alone and/or containing chemotherapy is efficient in refractory or relapsed NK/T-cell lymphoma. *Invest New Drugs.* 2013 Apr;31(2):469–72.
25. Zhou Z, Li X, Chen C, Li X, Zhang L, Li L, et al. Effectiveness of gemcitabine, pegaspargase, cisplatin, and dexamethasone (DDGP) combination chemotherapy in the treatment of relapsed/refractory extranodal NK/T cell lymphoma: a retrospective study of 17 patients. *Ann Hematol.* 2014 Nov;93(11):1889–94.
26. Wei W, Wu P, Li L, Zhang Z-H. Effectiveness of pegaspargase, gemcitabine, and oxaliplatin (P-GEMOX) chemotherapy combined with radiotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal-type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Hematol Amst Neth.* 2017 Jul;22(6):320–9.
27. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016 19;127(20):2375–90.
28. Laurent C, Baron M, Amara N, Haioun C, Dandoit M, Maynadié M, et al. Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients From the French Lymphopath Network. *J Clin Oncol.* 2017 May 1;35(18):2008–17.
29. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin’s Lymphoma. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):987–94.
30. Kim SJ, Yoon DH, Jaccard A, Chng WJ, Lim ST, Hong H, 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.

31. Au W, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, Nakamura S, Kim W-S, Sng I, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2009 Apr 23;113(17):3931–7.
32. Huang L, Yuan B, Wu H, Chu H, Liu Y, Wu S, et al. Comparative Study of L-Asparaginase-Based LOP Regimen Over CHOP Regimen Before Radiotherapy for Stage IIE Extranodal Nasal Type NK/T Cell Lymphoma: A Study of 2 Centers. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(3):152–8.
33. Wang L, Xia Z, Huang H, Lu Y, Zhang Y. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) in the treatment of stage IE/IIE extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type: 13-year follow-up in 135 patients. *Int J Hematol*. 2012 Nov;96(5):617–23.
34. Jiang M, Zhang H, Jiang Y, Yang Q, Xie L, Liu W, et al. Phase 2 trial of “sandwich” L-asparaginase, vincristine, and prednisone chemotherapy with radiotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer*. 2012 Jul 1;118(13):3294–301.
35. Xu P-P, Xiong J, Cheng S, Zhao X, Wang C-F, Cai G, et al. A Phase II Study of Methotrexate, Etoposide, Dexamethasone and Pegaspargase Sandwiched with Radiotherapy in the Treatment of Newly Diagnosed, Stage IE to IIE Extranodal Natural-Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal-Type. *EBioMedicine*. 2017 Nov;25:41–9.
36. WANG L, WANG Z-H, CHEN X-Q, WANG K-F, HUANG H-Q, XIA Z-J. First-line combination of GELOX followed by radiation therapy for patients with stage IE/IIE ENKTL: An updated analysis with long-term follow-up. *Oncol Lett*. 2015 Aug;10(2):1036–40.
37. Jiang M, Zhang L, Xie L, Zhang H, Jiang Y, Liu W-P, et al. A phase II prospective study of the “Sandwich” protocol, L-asparaginase, cisplatin, dexamethasone and etoposide chemotherapy combined with concurrent radiation and cisplatin, in newly diagnosed, I/II stage, nasal type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2017 Jul 25;8(30):50155–63.
38. Kim SJ, Yang D-H, Kim JS, Kwak J-Y, Eom H-S, Hong DS, et al. Concurrent chemoradiotherapy followed by L-asparaginase-containing chemotherapy, VIDL, for localized nasal extranodal NK/T cell lymphoma: CISL08-01 phase II study. *Ann Hematol*. 2014 Nov;93(11):1895–901.
39. Yoon DH, Kim SJ, Jeong SH, Shin D-Y, Bae SH, Hong J, et al. Phase II trial of concurrent chemoradiotherapy with L-asparaginase and MIDDLE chemotherapy for newly diagnosed stage I/II extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (CISL-1008). *Oncotarget*. 2016 Dec 20;7(51):85584–91.
40. Silverman LB, Supko JG, Stevenson KE, Woodward C, Vrooman LM, Neuberg DS, et al. Intravenous PEG-asparaginase during remission induction in children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010 Feb 18;115(7):1351–3.
41. Salzer W, Bostrom B, Messinger Y, Perissinotti AJ, Marini B. Asparaginase activity levels and monitoring in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(8):1797–806.
42. Huynh VT, Love A, English M, Lin CH. Drug Monitoring of Asparaginase Activity to Detect Silent Inactivation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Receiving Peg-Asparaginase. *Blood*. 2018 Nov 21;132(Suppl 1):3968–3968.
43. Jaccard A, Chaubard S, Benoist J-F, Couronne L, Philippe L, Gyan E, et al. Monitoring Asparaginase Activity in 21 Patients with Extranodal NK/T-Cell Lymphoma Shows a Very High Proportion of Asparaginase Inactivation. *Blood*. 2018 Nov 21;132(Suppl 1):5351–5351.

44. Liu W, Wang H, Wang W, Zhu M, Liu C, Wang J, et al. Use of PEG-asparaginase in newly diagnosed adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia compared with E. coli-asparaginase: a retrospective single-center study. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Dec 21 [cited 2019 Aug 8];6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5175128/>
45. Vyas C, Jain S, Kapoor G, Mehta A, Takkar Chugh P. Experience with generic pegylated L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia and monitoring of serum asparaginase activity. *Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Sep;35(5–6):331–40.
46. Heo Y-A, Syed YY, Keam SJ. Pegaspargase: A Review in Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Drugs*. 2019;79(7):767–77.
47. Yang CW-C, Wang C-W, Hong R-L, Tsai C-L, Yao M, Tang J-L, et al. Treatment outcomes of and prognostic factors for definitive radiotherapy with and without chemotherapy for Stage I/II nasal extranodal NK/T-cell lymphoma. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2017 Jan;58(1):114–22.
48. Sakata K, Fuwa N, Kodaira T, Aratani K, Ikeda H, Takagi M, et al. Analyses of dose-response in radiotherapy for patients with mature T/NK-cell lymphomas according to the WHO classification. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2006 May;79(2):179–84.
49. Isobe K, Uno T, Tamaru J, Kawakami H, Ueno N, Wakita H, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: the significance of radiotherapeutic parameters. *Cancer*. 2006 Feb 1;106(3):609–15.
50. Wang H, Wuxiao Z-J, Zhu J, Wang Z, Wang K-F, Li S, et al. Comparison of gemcitabine, oxaliplatin and L-asparaginase and etoposide, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide and prednisone as first-line chemotherapy in patients with stage IE to IIE extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a multicenter retrospective study. *Leuk Lymphoma*. 2015 Apr;56(4):971–7.
51. Lee J, Suh C, Park YH, Ko YH, Bang SM, Lee JH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Feb 1;24(4):612–8.
52. Kimura H, Kwong Y-L. EBV Viral Loads in Diagnosis, Monitoring, and Response Assessment. *Front Oncol*. 2019;9:62.
53. Au W-Y, Pang A, Choy C, Chim C-S, Kwong Y-L. 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 Jul 1;104(1):243–9.
54. Wang L, Wang H, Wang J, Xia Z, Lu Y, Huang H, et al. Post-treatment plasma EBV-DNA positivity predicts early relapse and poor prognosis for patients with extranodal NK/T cell lymphoma in the era of asparaginase. *Oncotarget*. 2015 Jul 3;6(30):30317–26.
55. Wang X-X, Li P-F, Bai B, Gao Y, Rong Q-X, Cai Q-Q, et al. Differential clinical significance of pre-, interim-, and post-treatment plasma Epstein-Barr virus DNA load in NK/T-cell lymphoma treated with P-GEMOX protocol. *Leuk Lymphoma*. 2019 Jan 16;1–9.
56. Liu Z-L, Bi X-W, Liu P-P, Lei D-X, Jiang W-Q, Xia Y. The Clinical Utility of Circulating Epstein-Barr Virus DNA Concentrations in NK/T-Cell Lymphoma: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2018;2018:1961058.

Patients Characteristics (N=35)		
Characteristics	Patients	
	No.	%
Age, years	N=35	
≤ 60	26	74
> 60	9	26
Range	19-73 yrs	
Median	56 yrs	
Gender	N=35	
Male	23	66
Female	12	34
Ratio M/F	1,92	
Ethnic origin	N=35	
Caucasian	26	74
Non-caucasian	9	26
Arab	5	14
Asian	3	9
African	1	3
Ann Arbor stage	N=35	
I	17	49
II	18	51
Serum LDH level	N=35	
Normal	27	77
Increased	8	23
B symptoms	N=35	
Absent	15	43
Present	20	57
ECOG Performans status	N=35	
0-1	31	88
2	2	6
3	2	6
4	0	0
IPI	N=35	
Low risk	29	83
Low intermediate risk	5	14
High intermediate risk	1	3
High risk	0	0
PINK	N=35	
Low risk	30	86
Intermediate risk	3	9
High risk	2	5
PINK-E	N=35	
Low risk	27	77
Intermediate risk	5	14
High risk	3	9
Cytopenia	N=33	
Leukopenia	0	0
Thrombocytopenia	5	15
Anemia	12	36
EBV viremia	N=34	
Presence	29	85
Absence	5	15

Table 1. Patients characteristics at diagnosis.

LDH, Lactate Dehydrogenase; IPI, International Prognostic Index; PINK, Prognostic Index of Natural Killer lymphoma; PINK-E, Prognostic Index of Natural Killer lymphoma-Epstein-Barr virus.

Response to MGAD-RT-MGAD		
	All Patients (N=35)	
Response	No.	%
Complete Response	32	91
Persistent	25	78
Progression	2	6
Non evaluable	1	3

Table 2. Response to sandwich MGAD protocol.

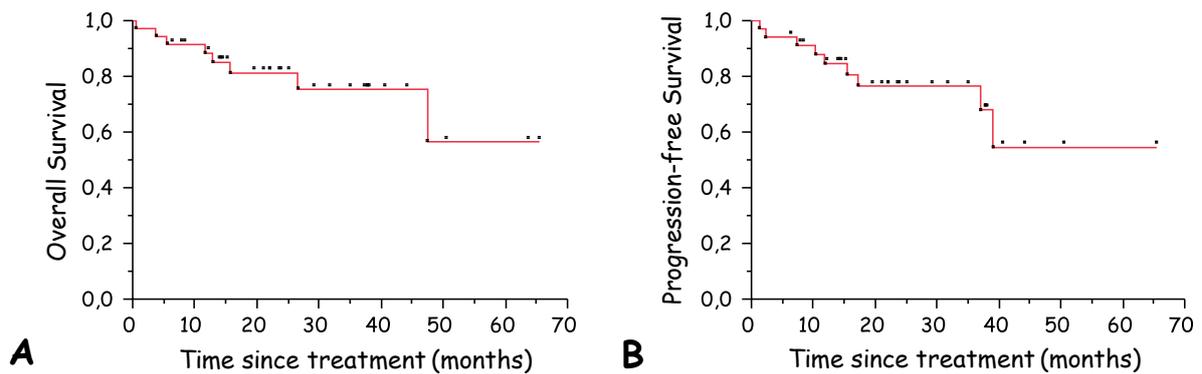


Figure 1. Kaplan-Meier estimates of overall survival (OS) (A) and progression-free survival (PFS) (B) of patients treated with sandwich MGAD protocol.

	Univariate analysis			
	Overall survival		Progression-free survival	
	RR [95% IC]	P value	RR [95% IC]	P value
Age<60 vs >60 years	3.32 [0.75-4.49]	0.11	1.64 [0.34-6.33]	0.50
Male vs female	1.22 [0.29-6.30]	0.79	0.45 [0.11-1.72]	0.24
Non-caucasian vs Caucasian	2.21 [0.43-10.18]	0.32	3.26 [0.76-14.06]	0.11
ECOG PS 2-3 vs 1-2	2.46 [0.35-11.07]	0.32	2.35 [0.35-9.91]	0.33
Increased vs normal LDH level	4.43 [1.04-18.92]	0.05	1.91 [0.40-7.42]	0.39
Ann Arbor stage II vs stage I	1.15 [0.25-5.86]	0.85	0.44 [0.09-1.67]	0.23
Presence vs absence of B symptoms	0.04 [0.08-1.65]	0.20	0.32 [0.07-1.23]	0.10
Low vs optimal AA	1.17 [0.10-26.33]	0.90	1.44 [0.14-31.01]	0.76
Positive vs negative EBV viral load at the end of treatment	6.32 [0.81-127.81]	0.08	6.99 [0.89-141.24]	0.06

Table 3. Univariate analysis of prognostic factors associated with overall survival and progression-free survival.

AA, Asparaginase activity; EBV, *Epstein Barr Virus*; LDH, Lactate Dehydrogenase; PS, Performans Status; RR, Relative Risk.

Incidence of Adverse Events			
Toxicity	All grades	Grade 3/4 (n, %)	Grade 5 (n, %)
Cytopenia	49	17 (50)	0 (0)
Anemia	25	5 (15)	0 (0)
Thrombocytopenia	12	3 (9)	0 (0)
Neutropenia	12	9 (26)	0 (0)
Mucositis	17	8 (24)	0 (0)
Hepatic	14	4 (12)	0 (0)
Allergy to asparaginase	12	4 (12)	0 (0)
Digestive	11	6 (18)	0 (0)
Infection	10	7 (21)	1 (3)
Pancreatic	6	3 (9)	0 (0)
Renal	5	1 (3)	0 (0)
Thrombosis	5	1 (3)	0 (0)
Hemorrhagic	2	2 (6)	0 (0)
Thyroid	1	0 (0)	0 (0)
Ocular	1	1 (3)	0 (0)
Cardiac	1	1 (3)	0 (0)

Table 4. Toxicity profile of sandwich MGAD protocol.

IV. DISCUSSION

L'utilisation de l'asparaginase en association à une polychimiothérapie représente le traitement de référence dans les NKTCL depuis plusieurs années. En effet, les traitements antérieurs basés sur l'utilisation de protocoles contenant une anthracycline montraient une efficacité thérapeutique très aléatoire et des rechutes fréquentes avec une survie à long terme sombre, particulièrement dans les formes disséminées.

IV.1. Amélioration du pronostic des NKTCL avec l'association radio-chimiothérapie

Plusieurs études avaient déjà démontré l'intérêt d'associer radio (RT) et chimiothérapie (CT) plutôt que chimiothérapie seule (76). Une étude de Cao *et al.* a montré qu'une association RT-CT séquentielle ou une radio-chimiothérapie concomitante (CCRT) permettaient d'avoir une meilleure réponse qu'une chimiothérapie seule de type CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, and prednisone), avec une réponse complète de 70 et 77 vs 60% et une survie globale à 5 ans de 42 et 71 vs 35%, respectivement (141). L'équipe de Huang *et al.* (142) a montré chez 44 patients traités par gemcitabine, cisplatine, dexaméthasone après une RT par modulation d'intensité (50 grays sur la tumeur primitive et *boost* de 3 à 6 grays sur les zones tumorales résiduelles), une réponse globale de 95% dont 89% de réponses complètes et une survie globale et sans progression à 3 ans de 85 et 77% respectivement ; résultats comparables à ceux de l'étude de Ke *et al.* (143).

De nombreux travaux ont également montré la supériorité d'une RT-CT, avec une polychimiothérapie contenant de l'asparaginase par rapport aux anciens protocoles de type CHOP-like, que ce soit en termes de réponse ou de survie. Une étude de Bi *et al.* comparant RT seule ou associée à une CT a montré un taux de réponse complète plus élevé en cas d'association RT-CT (100 vs 57,1%, $p < 0,001$) et une survie globale et sans progression à 5 ans prolongées (55,3 vs 18%, $p < 0,001$ et 51 vs 6,3%, $p < 0,001$) (127). L'équipe de Dong *et al.* a montré que l'association L-asparaginase, cisplatine, étoposide, ifosfamide, dexaméthasone (DICE) et RT vs RT seule, ne retrouvait pas de différence significative en termes de réponse globale (90,9 vs 77,8%, $p = 0,124$) mais les survies globale et sans progression à 5 ans étaient très supérieures dans le groupe RT-CT (89,2 vs 49,6%, $p = 0,024$ et 82,9 vs 48%, $p = 0,039$, respectivement) (144). L'équipe de Huang *et al.* a retrouvé lors

d'un traitement par L-asparaginase-vincristine-dexaméthasone (LOP) vs CHOP, associé à une radiothérapie dans les 2 cas, une réponse globale de 89,6 vs 65,6% dont 68,8 vs 50% de réponse complète et des survies globale et sans progression à 3 ans significativement augmentées avec le traitement LOP de 87,5 vs 62,5% ($p=0,006$) et 79,2 vs 50% ($p=0,007$), respectivement (145).

En ce qui concerne la dose délivrée au cours de la radiothérapie, les 1^{ères} études avaient montré une meilleure survie à long terme avec des doses supérieures à 50 grays (135,146–149) avec un contrôle locorégional de la maladie de 91 vs 62% à 5 ans dans l'étude de Deng *et al.* (150). D'autres équipes ont ensuite démontré qu'une potentialisation par perfusions hebdomadaires de cisplatine (96,151,152), avait une efficacité équivalente avec des doses moins importantes de rayons (40 grays) : l'étude de Oh *et al.* (129) retrouvait une réponse globale de 97% et complète de 90% permettant ensuite de poursuivre par une chimiothérapie de consolidation, avec une survie globale et sans progression à 3 ans de 83 et 77%. Certains auteurs (153) ont tenté d'harmoniser les pratiques mais les doses délivrées restent variables, notamment par les différentes localisations possibles des NKTCL nécessitant une radiothérapie, ce que l'on retrouve également dans notre cohorte, 18 patients (55%) ayant reçu 40 grays avec cisplatine, 1 (3%) 46 grays avec cisplatine, 8 (24%) 50 grays avec cisplatine et 6 (18%) 50 grays seulement.

IV.2. Comparaison d'un traitement court ou long dans les NKTCL

Dans notre étude, un traitement court associant 2 cures de CT de type MGAD avec une RT en sandwich a permis d'obtenir un taux de réponse complète de 91%, persistante dans 78% des cas et des survies globales et sans progression à 2 ans de 81 et 77% respectivement, avec un suivi médian de 23 mois. Les patients ont rechuté pour la majorité dans la 1^{ère} année avec un délai médian de 12 mois, ce qui concorde avec les données décrites dans la littérature, les rechutes survenant habituellement dans les 2 premières années.

Si l'on compare avec une étude rétrospective de Wang *et al.* qui retrouvait une supériorité en termes de réponse et de survie du traitement par GELOX (gemcitabine, L-asparaginase et oxaliplatine) vs EPOCH (étoposide, vincristine, doxorubicine, cyclophosphamide et prednisone) vs CHOP avec des réponses globales de 87 vs 69 vs 63% et des réponses

complètes de 68 vs 43 vs 32%, on observe effectivement des réponses globales et complètes plus élevées dans notre cohorte, mais une survie légèrement inférieure par rapport au traitement par GELOX (OS et PFS à 3 ans de 87 vs 54 vs 54% et 72 vs 50 vs 43% pour les groupes GELOX, EPOCH et CHOP respectivement) (154).

D'autres protocoles de CT avec RT en sandwich ont déjà démontré leur efficacité dans les lymphomes NK/T localisés en 1^{ère} ligne (Tableau 12).

Ces études comprenaient quasiment toutes un traitement prolongé, avec un minimum de 4 cures de chimiothérapie, contrairement à notre protocole, hormis deux (139,152). En comparant les résultats de ces différents protocoles, on constate des taux de réponses globale et complète au moins comparables voire meilleures dans notre cohorte, avec un profil de toxicités acceptable. La survie globale était comparable, mais parfois associée à une survie sans progression inférieure.

Une étude de Li *et al.* a comparé des protocoles thérapeutiques associant RT-CT de durée courte ou longue (médiane de 4 ou 6 cycles), incluant de l'asparaginase, chez 236 patients ayant un NKTCL localisé nouvellement diagnostiqué. Le taux de réponse n'était pas différent entre les 2 groupes : réponse globale de 93 vs 96%, avec 82 vs 89% de réponses complètes ($p=0,132$), et 7 vs 4% de progression pour le traitement court et long respectivement. Avec un suivi médian de 30,9 mois, la survie globale à 3 ans était prolongée avec le traitement long (90 vs 77%, $p=0,007$) et sans différence significative pour la survie sans progression à 3 ans (84 vs 74%, $p=0,155$). Comme attendu, les effets secondaires hématologiques de grade 3/4 étaient plus fréquents avec le traitement long (25 vs 14%, $p=0,038$) (155).

Etude	Traitement	Patients	Réponse globale	Réponse complète	Survie globale	Survie sans progression	Toxicité de grade ≥3
Chaubard <i>et al.</i>	MGAD (2 cures) + RT	35	91%	91%	2 ans : 81%	2 ans : 77%	Hématologique 50%, Mucite 24%, Infectieuse 21% dont 1 grade 5 Allergie tous grade 35%
Wang H. <i>et al.</i> (156)	CHOP (moyenne 3 cures) + RT	135	86%	70%	2 ans : 60%	Non disponible	Non comparable
Jiang M. <i>et al.</i> (157)	L-aspa, vincristine, prednisone (>4 cures) + RT	26	89%	81%	2 ans : 89%	2 ans : 81%	Non comparable
Wei W. <i>et al.</i> (135)	P-GEMOX (4 cures) + RT	33	94%	80%	2 ans : 83%	2 ans : 77%	Hématologique 54%
Xu P. <i>et al.</i> (158)	MESA (4 cures) + RT	40	92%	71%	2 ans : 92%	2 ans : 89%	Hématologique 65%, Absence d'allergie, Infection tous grade 15%, Mucite 23%
Wang L. <i>et al.</i> (159)	GELOX (>4 cures) + RT	27	96%	74%	2 ans : 86%	2 ans : 86%	Non comparable
Jiang M. <i>et al.</i> (151)	L-DVP (moyenne 5 cures) + CCRT	66	86%	83%	3 ans : 70%	3 ans : 67%	Hématologique 22%, Allergie tous grade 46%
Kim S. <i>et al.</i> (152)	CCRT + VIDL (2 cures)	30	90%	87%	5 ans : 73%	5 ans : 60%	Hématologique 80%
Yoon D. <i>et al.</i> (139)	MIDDLE (2 cycles) + CCRT (cisplatine et 3 perfusions L-aspa par semaine)	28	86%	82%	3 ans : 82%	3 ans : 74%	Non comparable

Tableau 12 : Principaux protocoles utilisés dans NKTCL localisés en 1^{ère} ligne, associant CT et RT en sandwich.

Abréviations : CCRT, Radio-Chimiothérapie Concomitante ; CHOP, Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, Prednisone ; GELOX, Gemcitabine, L-asparaginase, Oxaliplatine ; L-DVP, L-asparaginase, Cisplatine, Etoposide, Dexaméthasone ; MESA, Méthotrexate, Etoposide, Dexaméthasone, Pegaspargase ; MGAD, Méthotrexate, Gemcitabine, Asparaginase, Prednisone ; MIDDLE, Méthotrexate, Ifosfamide, Dexaméthasone, L-asparaginase, Etoposide ; P-GEMOX, Peg-aspargase, Gemcitabine, Oxaliplatine ; RT, Radiothérapie ; VIDL, Etoposide, Ifosfamide, L-asparaginase, Dexaméthasone

Le protocole de notre étude permet donc d'avoir une efficacité et une survie globalement comparables aux traitements connus mais avec une durée plus courte de traitement. La survie sans progression de notre cohorte est parfois inférieure à certaines études, il serait donc intéressant dans de futurs protocoles, d'essayer d'identifier les facteurs prédictifs de mauvaise réponse au traitement et les patients susceptibles de rechuter de façon tardive (plus de 2 ans après le traitement). Actuellement, devant les difficultés croissantes pour obtenir les molécules d'asparaginase, la L-asparaginase initialement utilisée dans le protocole MGAD, est remplacée lors de la 1^{ère} cure par de la PEG-ASPA, avec possibilité de changer de forme pour de l'erwiniasé, en cas d'activité asparaginase effondrée ou d'allergie.

Plusieurs travaux ont déjà montré l'efficacité de la PEG-ASPA dans les NKTCL (107,108,127,135,160). La meilleure survie sans progression retrouvée avec certains protocoles utilisés par les équipes chinoises pourrait être liée à l'utilisation systématique de PEG-ASPA, moins inductrice d'immunisation, rendant inefficace le traitement par asparaginase (160,161).

IV.3. Dans l'avenir

Depuis le développement des techniques de biologie moléculaire, la lymphomagenèse NK/T est de mieux en mieux connue, permettant d'identifier de nouveaux facteurs pronostiques moléculaires, pouvant ensuite être ciblés de façon spécifique (28,162). De nombreux essais sont en cours, notamment dirigé sur l'axe PD-1/PD-L1, comme l'essai Acsé Pembrolizumab en France, qui a actuellement inclus 10 patients. Les anticorps anti-PD-1 semblent actuellement être les traitements les plus intéressants chez les patients ayant rechuté après un protocole contenant de l'asparaginase ou réfractaires.

Un essai a été ouvert par l'équipe chinoise du Dr Mingzhi Zhang testant l'efficacité d'un CAR-T cells anti-CD7 après conditionnement par endoxan, associé ou non à de la fludarabine, sur la survie de patients ayant un NKTCL CD7+ ou un lymphome T lymphoblastique en rechute ou réfractaire (NCT04004637). Un autre essai teste un anticorps anti-CD30 dans de nombreuses hémopathies lymphoïdes en rechute ou réfractaires, incluant les NKTCL (NCT04008394).

IV.4. Résistance au traitement par asparaginase

Notre travail étudiait également les mécanismes de résistance des cellules lymphomateuses des NKTCL au traitement par asparaginase.

Le 1^{er} mécanisme identifié a été la formation d'anticorps neutralisant anti-asparaginase, décrits depuis plus de 20 ans dans la leucémie aiguë lymphoblastique, quelle que soit la forme utilisée d'asparaginase (163,164). D'abord mise en évidence par le dosage de ces anticorps, il est conseillé maintenant de monitorer l'activité asparaginase, reflet indirect de la déplétion en asparagine. Ce test est déjà réalisé en routine dans les LAL (82,165,166), mais beaucoup moins fréquemment dans les NKTCL, et, analyser la corrélation entre la réponse au traitement et l'activité asparaginase dans de larges séries de lymphomes NK/T s'avère difficile (167). Dans notre étude, l'activité a été monitorée seulement chez 13 patients (37%), pourtant, elle constitue un outil facilement utilisable pour optimiser le traitement, avec un switch précoce de forme d'ASPA en cas d'inefficacité. Dans notre population, elle était basse chez 7 patients (54%) et optimale chez 6 (46%), tous en rémission complète. Aucun des patients réfractaires au traitement n'avait eu de dosage. Tous les patients ayant une activité basse ont eu un switch de forme d'asparaginase pour l'erwiniasse. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation entre l'activité asparaginase et la réponse au traitement, ce, probablement dû à l'effectif de notre population analysée. Une étude ultérieure sera réalisée, avec un plus grand échantillon de patients atteints d'un NKTCL, quel que soit le stade, en comparant les patients en 1^{ère} ligne de traitement ou en rechute.

La lymphomagenèse NK/T et notamment les différences de sensibilité à l'asparaginase ne sont pas totalement élucidées, mais plusieurs études ont montré que l'expression élevée d'asparagine synthétase (ASNS) dans la tumeur était associée à un plus mauvais pronostic, ainsi qu'une corrélation négative entre l'expression de l'ASNS et la sensibilité à l'asparaginase (87,88). Ces résultats avaient déjà été retrouvés dans les LAL ainsi que dans certaines tumeurs où l'expression élevée de l'ASNS au niveau des cellules tumorales était associée à une résistance au traitement par ASPA (168,169). Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre l'expression d'ASNS et la réponse au traitement, probablement du fait du faible échantillon analysé (n=18/35) ou de l'efficacité de l'irradiation, pouvant masquer des différences de réponses à la chimiothérapie. En effet, l'expression de l'ASNS était retrouvée chez 22% des patients analysés, tous en réponse complète et n'avait pas été étudiée chez les patients réfractaires ou en rechute. Des études complémentaires sur un échantillon plus large de patients sont également en cours, afin de

mieux définir le rôle de l'ASNS dans la réponse au traitement par asparaginase dans les NKTCL.

Récemment, l'équipe de Lee *et al.* a décrit un nouveau mécanisme de résistance à l'asparaginase, dans la leucémie aiguë lymphoblastique, par la perte d'expression de la protéine HAP1 (Huntingtin Associated Protein) (170). HAP1 est déjà considérée comme un marqueur pronostique dans les cancers du pancréas et du sein (171,172). Il s'agirait d'une nouvelle voie de signalisation pro-apoptotique de l'ASPA, via l'activation de la voie PAR2/InsP3R, dépendant du calcium 21. HAP1 est nécessaire pour former le trio huntingtin-InsP3R-HAP1 et la perte de HAP1 empêche l'augmentation du calcium 21 cytosolique médiée par l'ASPA, nécessaire à l'apoptose. La perte de la protéine HAP1 est facilement identifiable par des techniques simples en laboratoire et pourrait alors être utilisée, à la fois comme marqueur de résistance à l'asparaginase et comme cible thérapeutique potentielle, sous réserve d'études complémentaires.

IV.5. Facteurs pronostiques dans les NKTCL

Les NKTCL sont des lymphomes agressifs et les données de la littérature montrent bien la difficulté de disposer de scores pronostiques fiables et adaptés aux NKTCL pour prédire la survie, classer les patients et adapter les traitements. De nombreuses équipes s'attachent donc à chercher de nouveaux facteurs susceptibles d'influencer le pronostic de ces lymphomes. Dans notre étude, probablement de par le faible échantillon de la population, aucun facteur analysé n'était prédictif de la survie. Malgré l'absence de différence significative, la négativation de la charge virale de l'EBV semble être associée dans notre cohorte à une meilleure survie (OS : RR : 0.16 (95% CI: 0.01-1.24), $p=0.08$ et PFS: RR: 0.14 (95% CI: 0.01-1.12), $p=0.06$).

Plusieurs travaux ont déjà montré une corrélation entre la charge virale de l'EBV, le pronostic et l'obtention d'une réponse complète (46,135,173). Une étude de Liu *et al.* (174) a montré qu'une charge virale EBV élevée au diagnostic et toujours détectable après traitement, était associée à une survie plus courte (OS: HR à 3,45 et 2,42 ; PFS : HR à 2,29 et 2,36, respectivement) et à un taux de réponse moindre, avec un risque de rechute important ; résultats confirmés par plusieurs équipes (47,48). L'étude de Wang *et al.* montrait des résultats similaires aux nôtres, avec un taux de réponse complète supérieur pour les patients ayant une charge virale initiale négative (96 vs 70%, $p=0,023$) (47). Elle a également montré

l'importance de la négativation de la charge virale à la fin du traitement comme facteur prédictif de la survie globale et sans progression ($p < 0,05$). Récemment une étude de Wang *et al.* a confirmé le caractère pronostique de la charge virale de l'EBV, que ce soit lors du diagnostic ou au cours du traitement (175).

Une étude de Suzuki *et al.* a également proposé un classement des patients en 3 groupes pronostiques en fonction de la valeur de la charge virale plasmatique de l'EBV en fin de traitement: négative, moins et plus de 100 copies/ μg d'ADN, avec une survie statistiquement abaissée dans les 2 derniers groupes ($p = 0,001$) (45).

Le dosage de la charge virale de l'EBV est réalisable facilement par des techniques de Q-PCR, à partir d'échantillons plasmatiques, avec une sensibilité élevée et effectuée en routine dans de nombreux centres. Il est donc indispensable de monitorer ce paramètre dès le diagnostic, au cours du traitement et du suivi à long terme, une nouvelle élévation de la charge virale pouvant indiquer une potentielle rechute du lymphome.

Rechercher une infiltration médullaire par l'EBV au moment du diagnostic est également intéressant, pouvant parfois montrer un envahissement lymphomateux, non visualisable à l'échelle cellulaire, constituant un facteur de mauvais pronostic en cas de positivité de l'EBER-1, avec, dans l'étude de Lee *et al.*, une médiane de survie non atteinte contre 16,1 mois ($p = 0,045$) chez les patients ayant un marquage médullaire EBER négatif vs positif (54).

V. CONCLUSION

En conclusion, dans les stades localisés, en 1^{ère} ligne de traitement des lymphomes NK/T, un traitement court par MGAD et RT en sandwich, a montré une bonne efficacité en termes de réponse complète et de survie, avec une toxicité tolérable.

De nouveaux protocoles utilisant la PEG-asparaginase sont maintenant mis en place pour optimiser l'utilisation de l'asparaginase, mais il reste indispensable de monitorer certains paramètres biologiques comme l'activité asparaginase, la charge virale plasmatique de l'EBV lors du diagnostic puis au cours du traitement, afin d'améliorer la prise en charge de ces lymphomes.

Des études complémentaires demeurent toutefois nécessaires pour mieux comprendre la lymphomagenèse NK/T, préciser les mécanismes de résistance à l'asparaginase et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Références bibliographiques

1. Kwong Y-L. Natural killer-cell malignancies: diagnosis and treatment. *Leukemia*. 2005 Dec;19(12):2186–94.
2. Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2017. *Am J Hematol*. 2017 Jul;92(7):706–15.
3. Iqbal J, Wright G, Wang C, Rosenwald A, Gascoyne RD, Weisenburger DD, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. 2014 May 8;123(19):2915–23.
4. Moskowitz AJ, Lunning MA, Horwitz SM. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood*. 2014 Apr 24;123(17):2636–44.
5. Abouyabis AN, Shenoy PJ, Lechowicz MJ, Flowers CR. Incidence and outcomes of the peripheral T-cell lymphoma subtypes in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2008 Nov;49(11):2099–107.
6. Wong KF, Chan JK, Ng CS, Lee KC, Tsang WY, Cheung MM. CD56 (NKH1)-positive hematomalymphoid malignancies: an aggressive neoplasm featuring frequent cutaneous/mucosal involvement, cytoplasmic azurophilic granules, and angiocentricity. *Hum Pathol*. 1992 Jul;23(7):798–804.
7. Kern WF, Spier CM, Hanneman EH, Miller TP, Matzner M, Grogan TM. Neural cell adhesion molecule-positive peripheral T-cell lymphoma: a rare variant with a propensity for unusual sites of involvement. *Blood*. 1992 May 1;79(9):2432–7.
8. Chan JK, Sin VC, Wong KF, Ng CS, Tsang WY, Chan CH, et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood*. 1997 Jun 15;89(12):4501–13.
9. Lai C, Dunleavy K. NK/T-cell lymphomas in children. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013 Mar;26(1):33–41.
10. Phan A, Veldman R, Lechowicz MJ. T-cell Lymphoma Epidemiology: the Known and Unknown. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(6):492–503.
11. Gill H, Liang RHS, Tse E. Extranodal natural-killer/t-cell lymphoma, nasal type. *Adv Hematol*. 2010;2010:627401.
12. Au W-Y, Ma S-Y, Chim C-S, Choy C, Loong F, Lie AKW, et al. 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 Feb 1;16(2):206–14.
13. Sun J, Yang Q, Lu Z, He M, Gao L, Zhu M, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in China: analysis of 4,638 cases according to the World Health Organization classification. *Am J Clin Pathol*. 2012 Sep;138(3):429–34.
14. Liang R. Advances in the management and monitoring of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Br J Haematol*. 2009 Oct;147(1):13–21.

15. Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol*. 2014 Feb;164(4):536–45.
16. Suzuki R, Takeuchi K, Ohshima K, Nakamura S. Extranodal NK/T-cell lymphoma: diagnosis and treatment cues. *Hematol Oncol*. 2008 Jun;26(2):66–72.
17. Bellei M, Chiattoni CS, Luminari S, Pesce EA, Cabrera ME, de Souza CA, et al. T-cell lymphomas in South America and Europe. *Rev Bras Hematol E Hemoter*. 2012;34(1):42–7.
18. Wee J, Nei WL, Yeoh KW, Yeo RM, Loong SL, Qian C-N. Why are East Asians more susceptible to several infection-associated cancers (carcinomas of the nasopharynx, stomach, liver, adenocarcinoma of the lung, nasal NK/T-cell lymphomas)? *Med Hypotheses*. 2012 Dec;79(6):833–42.
19. Liang X, Graham DK. Natural killer cell neoplasms. *Cancer*. 2008 Apr 1;112(7):1425–36.
20. Oshimi K. Progress in understanding and managing natural killer-cell malignancies. *Br J Haematol*. 2007 Nov;139(4):532–44.
21. Kwong YL, Chan AC, Liang RH. Natural killer cell lymphoma/leukemia: pathology and treatment. *Hematol Oncol*. 1997 May;15(2):71–9.
22. Oshimi K. Leukemia and lymphoma of natural killer lineage cells. *Int J Hematol*. 2003 Jul;78(1):18–23.
23. Dolcetti R, Dal Col J, Martorelli D, Carbone A, Klein E. Interplay among viral antigens, cellular pathways and tumor microenvironment in the pathogenesis of EBV-driven lymphomas. *Semin Cancer Biol*. 2013 Dec;23(6):441–56.
24. Peng R-J, Han B-W, Cai Q-Q, Zuo X-Y, Xia T, Chen J-R, et al. Genomic and transcriptomic landscapes of Epstein-Barr virus in extranodal natural killer T-cell lymphoma. *Leukemia*. 2019 Jun;33(6):1451–62.
25. Couronné L, Bastard C, Gaulard P, Hermine O, Bernard O. [Molecular pathogenesis of peripheral T cell lymphoma (2): extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type, adult T cell leukemia/lymphoma and enteropathy associated T cell lymphoma]. *Med Sci MS*. 2015 Nov;31(11):1023–33.
26. Okuno Y, Murata T, Sato Y, Muramatsu H, Ito Y, Watanabe T, et al. Defective Epstein-Barr virus in chronic active infection and haematological malignancy. *Nat Microbiol*. 2019;4(3):404–13.
27. Kataoka K, Miyoshi H, Sakata S, Dobashi A, Couronné L, Kogure Y, et al. Frequent structural variations involving programmed death ligands in Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Leukemia*. 2019 Jan 25;
28. Cai Q, Cai J, Fang Y, Young KH. Epstein-Barr Virus-Positive Natural Killer/T-Cell Lymphoma. *Front Oncol*. 2019;9:386.
29. de Mel S, Tan JZ-C, Jeyasekharan AD, Chng W-J, Ng S-B. Transcriptomic Abnormalities in Epstein Barr Virus Associated T/NK Lymphoproliferative Disorders. *Front Pediatr*. 2018;6:405.

30. Sun L, Zhao Y, Shi H, Ma C, Wei L. LMP-1 induces survivin expression to inhibit cell apoptosis through the NF- κ B and PI3K/Akt signaling pathways in nasal NK/T-cell lymphoma. *Oncol Rep.* 2015 May;33(5):2253–60.
31. Wang L, Bi X-W, Zhu Y-J, He Y-Z, Lai Q-Y, Xia Z-J, et al. IL-2R α up-regulation is mediated by latent membrane protein 1 and promotes lymphomagenesis and chemotherapy resistance in natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer Commun Lond Engl.* 2018 19;38(1):62.
32. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016 19;127(20):2375–90.
33. Kim TM, Heo DS. Extranodal NK / T-cell lymphoma, nasal type: new staging system and treatment strategies. *Cancer Sci.* 2009 Dec;100(12):2242–8.
34. Kwong Y-L. The diagnosis and management of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type and aggressive NK-cell leukemia. *J Clin Exp Hematop JCEH.* 2011;51(1):21–8.
35. Au W, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, Nakamura S, Kim W-S, Sng I, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood.* 2009 Apr 23;113(17):3931–7.
36. Oshimi K, Kawa K, Nakamura S, Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, et al. NK-cell neoplasms in Japan. *Hematol Amst Neth.* 2005 Jun;10(3):237–45.
37. Pagano L, Gallamini A, Trapè G, Fianchi L, Mattei D, Todeschini G, et al. NK/T-cell lymphomas “nasal type”: an Italian multicentric retrospective survey. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2006 May;17(5):794–800.
38. Fujikura K, Yamashita D, Sakamoto R, Ishikawa T, Chuang S-S, Itoh T, et al. Intravascular NK/T-cell lymphoma: clinicopathological and integrated molecular analysis of two cases provides a clue to disease pathogenesis. *J Clin Pathol.* 2019 May 23;
39. Alegría-Landa V, Manzarbeitia F, Salvatierra Calderón MG, Requena L, Rodríguez-Pinilla SM. Cutaneous intravascular natural killer/T cell lymphoma with peculiar immunophenotype. *Histopathology.* 2017 Dec;71(6):994–1002.
40. Okonkwo L, Jaffe ES. Intravascular large cell lymphoma of NK/T-cell type, EBV positive. *Blood.* 2017 Aug 10;130(6):837–837.
41. Elshiekh M, Naresh KN. A rare case of renal intravascular NK/T-cell lymphoma. *Blood.* 2018 Sep 20;132(12):1354–1354.
42. Zanelli M, Mengoli MC, Del Sordo R, Cagini A, De Marco L, Simonetti E, et al. Intravascular NK/T-cell lymphoma, Epstein-Barr virus positive with multiorgan involvement: a clinical dilemma. *BMC Cancer.* 2018 Nov 15;18(1):1115.
43. Kim TM, Lee S-Y, Jeon YK, Ryoo B-Y, Cho GJ, Hong YS, et al. Clinical heterogeneity of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: a national survey of the Korean Cancer Study Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2008 Aug;19(8):1477–84.
44. Liu Z-L, Bi X-W, Zhang X-W, Lei D-X, Liu P-P, Yang H, et al. Characteristics, Prognostic Factors and Survival of Patients with NK/T-Cell Lymphoma of Non-upper

- Aerodigestive Tract: A 17-Year Single Center Experience. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc.* 2019 Apr 1;
45. Suzuki R, Yamaguchi M, Izutsu K, Yamamoto G, Takada K, Harabuchi Y, et al. Prospective measurement of Epstein-Barr virus-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood.* 2011 Dec 1;118(23):6018–22.
 46. Au W-Y, Pang A, Choy C, Chim C-S, Kwong Y-L. 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 Jul 1;104(1):243–9.
 47. Wang L, Wang H, Wang J, Xia Z, Lu Y, Huang H, et al. Post-treatment plasma EBV-DNA positivity predicts early relapse and poor prognosis for patients with extranodal NK/T cell lymphoma in the era of asparaginase. *Oncotarget.* 2015 Jul 3;6(30):30317–26.
 48. Kimura H, Kwong Y-L. EBV Viral Loads in Diagnosis, Monitoring, and Response Assessment. *Front Oncol.* 2019;9:62.
 49. Chan KCA, Zhang J, Chan ATC, Lei KIK, Leung S-F, Chan LYS, et al. Molecular characterization of circulating EBV DNA in the plasma of nasopharyngeal carcinoma and lymphoma patients. *Cancer Res.* 2003 May 1;63(9):2028–32.
 50. Kim SJ, Yoon SE, Kim WS. Treatment of localized extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: a systematic review. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol.* 2018 Dec 20;11(1):140.
 51. Jaccard A, Hermine O. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma: advances in the management. *Curr Opin Oncol.* 2011 Sep;23(5):429–35.
 52. Li S, Feng X, Li T, Zhang S, Zuo Z, Lin P, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: a report of 73 cases at MD Anderson Cancer Center. *Am J Surg Pathol.* 2013 Jan;37(1):14–23.
 53. Huang W-T, Chang K-C, Huang G-C, Hsiao J-R, Chen H-HW, Chuang S-S, et al. Bone marrow that is positive for Epstein-Barr virus encoded RNA-1 by in situ hybridization is related with a poor prognosis in patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Haematologica.* 2005 Aug;90(8):1063–9.
 54. Lee J, Suh C, Huh J, Jun HJ, Kim K, Jung C, et al. Effect of positive bone marrow EBV in situ hybridization in staging and survival of localized extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal-type. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2007 Jun 1;13(11):3250–4.
 55. Siu LL, Wong KF, Chan JK, Kwong YL. Comparative genomic hybridization analysis of natural killer cell lymphoma/leukemia. Recognition of consistent patterns of genetic alterations. *Am J Pathol.* 1999 Nov;155(5):1419–25.
 56. Wong KF, Chan JK, Kwong YL. Identification of del(6)(q21q25) as a recurring chromosomal abnormality in putative NK cell lymphoma/leukaemia. *Br J Haematol.* 1997 Sep;98(4):922–6.
 57. Huang Y, de Reyniès A, de Leval L, Ghazi B, Martin-Garcia N, Travert M, et al. Gene expression profiling identifies emerging oncogenic pathways operating in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood.* 2010 Feb 11;115(6):1226–37.

58. Schmitt C, Sako N, Bagot M, Huang Y, Gaulard P, Bensussan A. Extranodal NK/T-cell lymphoma: toward the identification of clinical molecular targets. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:790871.
59. Somasundaram N, Lim JQ, Ong CK, Lim ST. Pathogenesis and biomarkers of natural killer T cell lymphoma (NKTL). *J Hematol OncolJ Hematol Oncol*. 2019 Mar 15;12(1):28.
60. Tse E, Kwong Y-L. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas. *J Hematol OncolJ Hematol Oncol*. 2017 14;10(1):85.
61. Yamaguchi M, Oguchi M, Suzuki R. Extranodal NK/T-cell lymphoma: Updates in biology and management strategies. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018;31(3):315–21.
62. Huang Y, de Leval L, Gaulard P. Molecular underpinning of extranodal NK/T-cell lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013 Mar 1;26(1):57–74.
63. Lee S, Park HY, Kang SY, Kim SJ, Hwang J, Lee S, et al. Genetic alterations of JAK/STAT cascade and histone modification in extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type. *Oncotarget*. 2015 Apr 25;6(19):17764–76.
64. Sim SH, Kim S, Kim TM, Jeon YK, Nam SJ, Ahn Y-O, et al. Novel JAK3-Activating Mutations in Extranodal NK/T-Cell Lymphoma, Nasal Type. *Am J Pathol*. 2017 May 1;187(5):980–6.
65. Bouchekioua A, Scourzic L, de Wever O, Zhang Y, Cervera P, Aline-Fardin A, et al. JAK3 deregulation by activating mutations confers invasive growth advantage in extranodal nasal-type natural killer cell lymphoma. *Leukemia*. 2014 Feb;28(2):338–48.
66. de Mel S, Hue SS-S, Jeyasekharan AD, Chng W-J, Ng S-B. Molecular pathogenic pathways in extranodal NK/T cell lymphoma. *J Hematol OncolJ Hematol Oncol*. 2019 Apr 2;12(1):33.
67. Jiang L, Gu Z-H, Yan Z-X, Zhao X, Xie Y-Y, Zhang Z-G, et al. Exome sequencing identifies somatic mutations of DDX3X in natural killer/T-cell lymphoma. *Nat Genet*. 2015 Sep;47(9):1061–6.
68. Song TL, Nairismägi M-L, Laurensia Y, Lim J-Q, Tan J, Li Z-M, et al. Oncogenic activation of STAT3 pathway drives PD-L1 expression in natural killer/T cell lymphoma. *Blood*. 2018 Jan 1;blood-2018-01-829424.
69. Küçük C, Jiang B, Hu X, Zhang W, Chan JKC, Xiao W, et al. Activating mutations of *STAT5B* and *STAT3* in lymphomas derived from $\gamma\delta$ -T or NK cells. *Nat Commun*. 2015 Jan 14;6:6025.
70. Hong M, Lee T, Young Kang S, Kim S-J, Kim W, Ko Y-H. Nasal-type NK/T-cell lymphomas are more frequently T rather than NK lineage based on T-cell receptor gene, RNA, and protein studies: lineage does not predict clinical behavior. *Mod Pathol*. 2016 May;29(5):430–43.
71. Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, Nakamura S, Kameoka J, Kojima H, et al. Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2010 May;21(5):1032–40.

72. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1989 Nov;7(11):1630–6.
73. Lee J, Suh C, Park YH, Ko YH, Bang SM, Lee JH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Feb 1;24(4):612–8.
74. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):987–94.
75. Avilés A, Díaz NR, Neri N, Cleto S, Talavera A. Angiocentric nasal T/natural killer cell lymphoma: a single centre study of prognostic factors in 108 patients. *Clin Lab Haematol*. 2000 Aug;22(4):215–20.
76. Chim C-S, Ma S-Y, Au W-Y, Choy C, Lie AKW, Liang R, et al. Primary nasal natural killer cell lymphoma: long-term treatment outcome and relationship with the International Prognostic Index. *Blood*. 2004 Jan 1;103(1):216–21.
77. Wang H, Wuxiao Z-J, Zhu J, Wang Z, Wang K-F, Li S, et al. Comparison of gemcitabine, oxaliplatin and L-asparaginase and etoposide, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide and prednisone as first-line chemotherapy in patients with stage IE to IIE extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a multicenter retrospective study. *Leuk Lymphoma*. 2015 Apr;56(4):971–7.
78. Kim SJ, Yoon DH, Jaccard A, Chng WJ, Lim ST, Hong H, 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.
79. Lomelino CL, Andring JT, McKenna R, Kilberg MS. Asparagine synthetase: Function, structure, and role in disease. *J Biol Chem*. 2017 08;292(49):19952–8.
80. Yong W, Zheng W, Zhang Y, Zhu J, Wei Y, Zhu D, et al. L-Asparaginase—Based Regimen in the Treatment of Refractory Midline Nasal/Nasal-Type T/NK-Cell Lymphoma. *Int J Hematol*. 2003 Aug 1;78(2):163–7.
81. Su N, Pan Y-X, Zhou M, Harvey RC, Hunger SP, Kilberg MS. Correlation between asparaginase sensitivity and asparagine synthetase protein content, but not mRNA, in acute lymphoblastic leukemia cell lines. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Feb;50(2):274–9.
82. Silverman LB, Supko JG, Stevenson KE, Woodward C, Vrooman LM, Neuberg DS, et al. Intravenous PEG-asparaginase during remission induction in children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010 Feb 18;115(7):1351–3.
83. Matsumoto Y, Nomura K, Kanda-Akano Y, Fujita Y, Nakao M, Ueda K, et al. Successful treatment with Erwinia L-asparaginase for recurrent natural killer/T cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003 May;44(5):879–82.
84. Douer D, Aldoss I, Lunning MA, Ramezani L, Burke P, Mark L, et al. Pharmacokinetics-Based Modification of Intravenous Pegylated Asparaginase Dosing in the Context of a “Pediatric-inspired” Protocol in Adults with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Blood*. 2012 Nov 16;120(21):1495–1495.

85. Jaccard A, Gachard N, Marin B, Rogez S, Audrain M, Suarez F, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood*. 2011 Feb 10;117(6):1834–9.
86. Stock W, Douer D, DeAngelo DJ, Arellano M, Advani A, Damon L, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. *Leuk Lymphoma*. 2011 Dec;52(12):2237–53.
87. Li Y, Zhang X, Hu T, Han L, Li R, Wen J, et al. Asparagine synthetase expression and its potential prognostic value in patients with NK/T cell lymphoma. *Oncol Rep*. 2014 Aug;32(2):853–9.
88. Liu W, Wang H, Peng X, Wang W, Liu N, Wang Y, et al. Asparagine synthetase expression is associated with the sensitivity to asparaginase in extranodal natural killer/T-cell lymphoma in vivo and in vitro. *OncoTargets Ther*. 2018 Oct 8;11:6605–15.
89. Riccardi R, Holcenberg JS, Glaubiger DL, Wood JH, Poplack DG. L-asparaginase pharmacokinetics and asparagine levels in cerebrospinal fluid of rhesus monkeys and humans. *Cancer Res*. 1981 Nov;41(11 Pt 1):4554–8.
90. Rizzari C, Zucchetti M, Conter V, Diomede L, Bruno A, Gavazzi L, et al. L-asparagine depletion and L-asparaginase activity in children with acute lymphoblastic leukemia receiving i.m. or i.v. Erwinia C. or E. coli L-asparaginase as first exposure. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2000 Feb;11(2):189–93.
91. Shikama N, Izuno I, Oguchi M, Gomi K, Sone S, Takei K, et al. Clinical stage IE primary lymphoma of the nasal cavity: radiation therapy and chemotherapy. *Radiology*. 1997 Aug;204(2):467–70.
92. Li YX, Coucke PA, Li JY, Gu DZ, Liu XF, Zhou LQ, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nasal cavity: prognostic significance of paranasal extension and the role of radiotherapy and chemotherapy. *Cancer*. 1998 Aug 1;83(3):449–56.
93. Koom WS, Chung EJ, Yang W-I, 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 Jul 15;59(4):1127–37.
94. Ribrag V, Hajj Me, 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 Jul;15(7):1123.
95. Li C-C, Tien H-F, Tang J-L, Yao M, Chen Y-C, Su I-J, et al. Treatment outcome and pattern of failure in 77 patients with sinonasal natural killer/T-cell or T-cell lymphoma. *Cancer*. 2004;100(2):366–75.
96. Li Y-X, Yao B, Jin J, Wang W-H, Liu Y-P, Song Y-W, et al. Radiotherapy As Primary Treatment for Stage IE and IIE Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 1;24(1):181–9.
97. Vargo JA, Patel A, Glaser SM, Balasubramani GK, Farah RJ, Marks SM, et al. The impact of the omission or inadequate dosing of radiotherapy in extranodal natural killer

- T-cell lymphoma, nasal type, in the United States. *Cancer*. 2017 Aug 15;123(16):3176–85.
98. Kim GE, Cho JH, Yang WI, Chung EJ, Suh CO, Park KR, et al. Angiocentric Lymphoma of the Head and Neck: Patterns of Systemic Failure After Radiation Treatment. *J Clin Oncol*. 2000 Jan 1;18(1):54–54.
 99. Cheung MMC, Chan JKC, Lau W, Ngan RKC, Foo WWL. Early stage nasal NK/T-cell lymphoma: clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Sep 1;54(1):182–90.
 100. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2001 Mar;12(3):349–52.
 101. You J-Y, Chi K-H, Yang M-H, Chen C-C, Ho C-H, Chau W-K, et al. Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2004 Apr;15(4):618–25.
 102. Wang B, Li X-Q, Ma X, Hong X, Lu H, Guo Y. Immunohistochemical expression and clinical significance of P-glycoprotein in previously untreated extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Am J Hematol*. 2008 Oct;83(10):795–9.
 103. Cheung MM, Chan JK, Lau WH, Foo W, Chan PT, Ng CS, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol*. 1998 Jan 1;16(1):70–7.
 104. Lim ST, Hee SW, Quek R, Lim LC, Yap SP, Loong E-L, et al. Comparative analysis of extra-nodal NK/T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma: significant differences in clinical characteristics and prognosis. *Eur J Haematol*. 2008 Jan;80(1):55–60.
 105. William BM, Armitage JO. International analysis of the frequency and outcomes of NK/T-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013 Mar;26(1):23–32.
 106. Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Sep 1;26(25):4124–30.
 107. Liu T, Zhu F, Xiao Y, Li Q, Liu X, Yang K, et al. Pegaspargase, gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (P-GDP) combined chemotherapy is effective for newly diagnosed extranodal NK/T-cell lymphoma: a retrospective study. *Cancer Manag Res*. 2018;10:5061–9.
 108. Reyes VE, Al-Saleem T, Robu VG, Smith MR. Extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type: efficacy of pegaspargase. Report of two patients from the United States and review of literature. *Leuk Res*. 2010 Jan;34(1):e50-54.
 109. Yang L, Liu H, Xu X, Wang X, Huang H, Shi W, et al. Retrospective study of modified SMILE chemotherapy for advanced-stage, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T cell lymphoma, nasal type. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2013 Dec;30(4):720.

110. Yamaguchi M, Kwong Y-L, Kim WS, Maeda Y, Hashimoto C, Suh C, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Nov 20;29(33):4410–6.
111. Suzuki R. NK/T Cell Lymphoma: Updates in Therapy. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(1):7–12.
112. Yong W, Zheng W, Zhang Y. [Clinical characteristics and treatment of midline nasal and nasal type NK/T cell lymphoma]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2001 Jul;81(13):773–5.
113. Nagafuji K, Fujisaki T, Arima F, Ohshima K. L-asparaginase induced durable remission of relapsed nasal NK/T-cell lymphoma after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2001 Dec;74(4):447–50.
114. Jaccard A, Petit B, Girault S, Suarez F, Gressin R, Zini J-M, et al. L-asparaginase-based treatment of 15 western patients with extranodal NK/T-cell lymphoma and leukemia and a review of the literature. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2009 Jan;20(1):110–6.
115. Yong W, Zheng W, Zhu J, Zhang Y, Wang X, Xie Y, et al. L-asparaginase in the treatment of refractory and relapsed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Ann Hematol*. 2009 Jul;88(7):647–52.
116. Obama K, Tara M, Niina K. L-asparaginase-Based induction therapy for advanced extranodal NK/T-cell lymphoma. *Int J Hematol*. 2003 Oct;78(3):248–50.
117. Ji J, Liu T, Xiang B, Liu W, He C, Chen X, et al. A study of gemcitabine, L-asparaginase, ifosfamide, dexamethasone and etoposide chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed or refractory extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Leuk Lymphoma*. 2014 Dec;55(12):2955–7.
118. Wang J-H, Wang L, Liu C-C, Xia Z-J, Huang H-Q, Lin T-Y, et al. Efficacy of combined gemcitabine, oxaliplatin and pegaspargase (P-gemox regimen) in patients with newly diagnosed advanced-stage or relapsed/refractory extranodal NK/T-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2016 May 17;7(20):29092–101.
119. Kwong Y-L, Kim WS, Lim ST, Kim SJ, Tang T, Tse E, et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. *Blood*. 2012 Oct 11;120(15):2973–80.
120. Li L, Zhang C, Zhang L, Li X, Wu JJ, Sun ZC, et al. Efficacy of a pegaspargase-based regimen in the treatment of newly-diagnosed extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Neoplasma*. 2014;61(2):225–32.
121. Li J, Li Y, Zhong M, Liu W, Liu X, Li J, et al. A Multicenter Retrospective Comparison of Sequential versus Sandwich Chemoradiotherapy for Stage IE-II E Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type. *J Cancer*. 2018;9(9):1598–606.
122. Zang J, Li C, Luo S-Q, Wang J-H, Xu M, Zhao L-N, et al. Early radiotherapy has an essential role for improving survival in patients with stage I-II nasal-type of NK/T cell lymphoma treated with L-asparaginase-containing chemotherapy--a single institution experience. *Ann Hematol*. 2015 Apr;94(4):583–91.

123. Moon J-H, Lee B-H, Kim J-A, Lee YJ, Chae YS, Yhim H-Y, et al. Clinical impact of induction treatment modalities and optimal timing of radiotherapy for the treatment of limited-stage NK/T cell lymphoma. *Leuk Res.* 2016 Oct 1;49:80–7.
124. Qian M, Tao H, Xu W, Ji H. A systematic comparison of treatment modalities for nasal extranodal natural killer/T-cell lymphoma in early stages between concurrent chemoradiotherapy and sequential chemotherapy. *OncoTargets Ther.* 2017;10:3617–23.
125. Yang Y, Zhu Y, Cao J-Z, Zhang Y-J, Xu L-M, Yuan Z-Y, et al. Risk-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: analysis from a multicenter study. *Blood.* 2015 Sep 17;126(12):1424–32; quiz 1517.
126. Zhang L, Jiang M, Xie L, Zhang H, Jiang Y, Yang Q, et al. Five-year analysis from phase 2 trial of “sandwich” chemoradiotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer Med.* 2016 Jan;5(1):33–40.
127. Bi X, Xia Y, Zhang W, Sun P, Liu P, Wang Y, et al. Radiotherapy and PGEMOX/GELOX regimen improved prognosis in elderly patients with early-stage extranodal NK/T-cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2015 Sep;94(9):1525–33.
128. Wang H-Y, Niu S-Q, Yang Y-Y, Li Y-Y, Chen H-B, Zhang Y-J. Promising clinical outcomes of sequential and “Sandwich” chemotherapy and extended involved-field intensity-modulated radiotherapy in patients with stage IE /IIE extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer Med.* 2018 Dec;7(12):5863–9.
129. Oh D, Ahn YC, Kim SJ, Kim WS, Ko YH. Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy for Localized Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Nov 1;93(3):677–83.
130. Jeong SH, Song H-N, Park JS, Yang D-H, Koh Y, Yoon S-S, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients with Natural Killer/T Cell Lymphoid Malignancy: A Multicenter Analysis Comparing Upfront and Salvage Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2018;24(12):2471–8.
131. Jaccard A, Philippe L, Couronné L, Benoist J-F, Hermine O. Nk/T-Cell Lymphoma, the French Experience. *Hematol Oncol.* 2017;35(S2):126–7.
132. Lansiaux A. Antimetabolites. *Bull Cancer (Paris).* 2011 Nov;(11):1263–1274.
133. Ahn HK, Kim SJ, Hwang DW, Ko YH, Tang T, Lim ST, et al. Gemcitabine alone and/or containing chemotherapy is efficient in refractory or relapsed NK/T-cell lymphoma. *Invest New Drugs.* 2013 Apr;31(2):469–72.
134. Zhou Z, Li X, Chen C, Li X, Zhang L, Li L, et al. Effectiveness of gemcitabine, pegaspargase, cisplatin, and dexamethasone (DDGP) combination chemotherapy in the treatment of relapsed/refractory extranodal NK/T cell lymphoma: a retrospective study of 17 patients. *Ann Hematol.* 2014 Nov;93(11):1889–94.
135. Wei W, Wu P, Li L, Zhang Z-H. Effectiveness of pegaspargase, gemcitabine, and oxaliplatin (P-GEMOX) chemotherapy combined with radiotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal-type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Hematol Amst Neth.* 2017 Jul;22(6):320–9.

136. Lee K-W, Yun T, Kim D-W, Im S-A, Kim T-Y, Yoon S-S, et al. First-line ifosfamide, methotrexate, etoposide and prednisolone chemotherapy +/- radiotherapy is active in stage I/II extranodal NK/T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2006 Jul;47(7):1274–82.
137. Kim SJ, Park S, Kang ES, Choi JY, Lim DH, Ko YH, et al. Induction treatment with SMILE and consolidation with autologous stem cell transplantation for newly diagnosed stage IV extranodal natural killer/T-cell lymphoma patients. *Ann Hematol*. 2015 Jan;94(1):71–8.
138. Liang J-H, Wang L, Peter Gale R, Wu W, Xia Y, Fan L, et al. Efficacy of pegaspargase, etoposide, methotrexate and dexamethasone in newly diagnosed advanced-stage extra-nodal natural killer/T-cell lymphoma with the analysis of the prognosis of whole blood EBV-DNA. *Blood Cancer J*. 2017 15;7(9):e608.
139. Yoon DH, Kim SJ, Jeong SH, Shin D-Y, Bae SH, Hong J, et al. Phase II trial of concurrent chemoradiotherapy with L-asparaginase and MIDDLE chemotherapy for newly diagnosed stage I/II extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (CISL-1008). *Oncotarget*. 2016 Dec 20;7(51):85584–91.
140. Li X, Cui Y, Sun Z, Zhang L, Li L, Wang X, et al. DDGP versus SMILE in Newly Diagnosed Advanced Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Randomized Controlled, Multicenter, Open-label Study in China. *Clin Cancer Res*. 2016 Nov 1;22(21):5223–8.
141. Cao J, Lan S, Shen L, Si H, Zhang N, Li H, et al. A comparison of treatment modalities for nasal extranodal natural killer/T-cell lymphoma in early stages: The efficacy of CHOP regimen based concurrent chemoradiotherapy. *Oncotarget*. 2016 Nov 25;8(12):20362–70.
142. Huang Y, Yang J, Liu P, Zhou S, Gui L, He X, et al. Intensity-modulated radiation therapy followed by GDP chemotherapy for newly diagnosed stage I/II extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type. *Ann Hematol*. 2017 Sep;96(9):1477–83.
143. Ke Q-H, Zhou S-Q, Du W, Liang G, Lei Y, Luo F. Concurrent IMRT and weekly cisplatin followed by GDP chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell lymphoma. *Blood Cancer J*. 2014 Dec 12;4:e267.
144. Dong L-H, Zhang L-J, Wang W-J, Lei W, Sun X, Du J-W, et al. Sequential DICE combined with l-asparaginase chemotherapy followed by involved field radiation in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal and extranodal NK/T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(7):1600–6.
145. Huang L, Yuan B, Wu H, Chu H, Liu Y, Wu S, et al. Comparative Study of L-Asparaginase-Based LOP Regimen Over CHOP Regimen Before Radiotherapy for Stage IIE Extranodal Nasal Type NK/T Cell Lymphoma: A Study of 2 Centers. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(3):152–8.
146. Yang CW-C, Wang C-W, Hong R-L, Tsai C-L, Yao M, Tang J-L, et al. Treatment outcomes of and prognostic factors for definitive radiotherapy with and without chemotherapy for Stage I/II nasal extranodal NK/T-cell lymphoma. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2017 Jan;58(1):114–22.
147. Sakata K, Fuwa N, Kodaira T, Aratani K, Ikeda H, Takagi M, et al. Analyses of dose-response in radiotherapy for patients with mature T/NK-cell lymphomas according to the WHO classification. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2006 May;79(2):179–84.

148. Huang M-J, Jiang Y, Liu W-P, Li Z-P, Li M, Zhou L, et al. Early or up-front radiotherapy improved survival of localized extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the upper aerodigestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jan 1;70(1):166–74.
149. Isobe K, Uno T, Tamaru J, Kawakami H, Ueno N, Wakita H, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: the significance of radiotherapeutic parameters. *Cancer*. 2006 Feb 1;106(3):609–15.
150. Deng X-W, Wu J-X, Wu T, Zhu S-Y, Shi M, Su H, et al. Radiotherapy is essential after complete response to asparaginase-containing chemotherapy in early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: A multicenter study from the China Lymphoma Collaborative Group (CLCG). *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2018 Oct;129(1):3–9.
151. Jiang M, Zhang L, Xie L, Zhang H, Jiang Y, Liu W-P, et al. A phase II prospective study of the “Sandwich” protocol, L-asparaginase, cisplatin, dexamethasone and etoposide chemotherapy combined with concurrent radiation and cisplatin, in newly diagnosed, I/II stage, nasal type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2017 Jul 25;8(30):50155–63.
152. Kim SJ, Yang D-H, Kim JS, Kwak J-Y, Eom H-S, Hong DS, et al. Concurrent chemoradiotherapy followed by L-asparaginase-containing chemotherapy, VIDL, for localized nasal extranodal NK/T cell lymphoma: CISL08-01 phase II study. *Ann Hematol*. 2014 Nov;93(11):1895–901.
153. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li Y-X, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 May 1;92(1):11–31.
154. Wang L, Wang W, Xia Z, Zhang Y, Xiang J, Lu Y. Combination of gemcitabine, L-asparaginase, and oxaliplatin (GELOX) is superior to EPOCH or CHOP in the treatment of patients with stage IE/IIe extranodal natural killer/T cell lymphoma: a retrospective study in a cohort of 227 patients with long-term follow-up. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2014 Mar;31(3):860.
155. Li J, Li Y, Zhong M, Liu X, Song Y, Li J, et al. Short-Course Versus Long-Course Chemoradiotherapy for Stage IE-IIe Extranodal Natural Killer/T cell Lymphoma, Nasal Type: A Multicenter Retrospective Study. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2018 May 1;24:2683–92.
156. Wang L, Xia Z, Huang H, Lu Y, Zhang Y. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) in the treatment of stage IE/IIe extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type: 13-year follow-up in 135 patients. *Int J Hematol*. 2012 Nov;96(5):617–23.
157. Jiang M, Zhang H, Jiang Y, Yang Q, Xie L, Liu W, et al. Phase 2 trial of “sandwich” L-asparaginase, vincristine, and prednisone chemotherapy with radiotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIe, nasal type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer*. 2012 Jul 1;118(13):3294–301.
158. Xu P-P, Xiong J, Cheng S, Zhao X, Wang C-F, Cai G, et al. A Phase II Study of Methotrexate, Etoposide, Dexamethasone and Pegaspargase Sandwiched with Radiotherapy in the Treatment of Newly Diagnosed, Stage IE to IIe Extranodal Natural-Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal-Type. *EBioMedicine*. 2017 Nov;25:41–9.

159. WANG L, WANG Z-H, CHEN X-Q, WANG K-F, HUANG H-Q, XIA Z-J. First-line combination of GELOX followed by radiation therapy for patients with stage IE/II E NKTL: An updated analysis with long-term follow-up. *Oncol Lett.* 2015 Aug;10(2):1036–40.
160. Kim HJ, Ock C-Y, Kim TM, Lee SH, Lee J-Y, Jung SH, et al. Comparison of Native *Escherichia coli* L-Asparaginase versus Pegylated Asparaginase, in Combination with Ifosfamide, Methotrexate, Etoposide, and Prednisolone, in Extranodal NK/T-Cell Lymphoma, Nasal Type. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc.* 2018 Jul;50(3):670–80.
161. Wang J, Wang H, Wang Y, Xia Z, Huang H, Jiang W, et al. Analysis of the efficacy and safety of a combined gemcitabine, oxaliplatin and pegaspargase regimen for NK/T-cell lymphoma. *Oncotarget.* 2016 Apr 7;7(23):35412–22.
162. Jaccard A, Hermine O. A major turning point in NK/T-cell lymphoma? *Blood.* 2017 27;129(17):2342–3.
163. Woo MH, Hak LJ, Storm MC, Evans WE, Sandlund JT, Rivera GK, et al. Anti-asparaginase antibodies following *E. coli* asparaginase therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1998 Oct;12(10):1527–33.
164. Klug Albertsen B, Schmiegelow K, Schrøder H, Carlsen NT, Rosthøj S, Avramis VI, et al. Anti-*Erwinia* asparaginase antibodies during treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia and their relationship to outcome: a case-control study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2002 Aug;50(2):117–20.
165. Salzer W, Bostrom B, Messinger Y, Perissinotti AJ, Marini B. Asparaginase activity levels and monitoring in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(8):1797–806.
166. Huynh VT, Love A, English M, Lin CH. Drug Monitoring of Asparaginase Activity to Detect Silent Inactivation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Receiving Peg-Asparaginase. *Blood.* 2018 Nov 21;132(Suppl 1):3968–3968.
167. Jaccard A, Chaubard S, Benoist J-F, Couronne L, Philippe L, Gyan E, et al. Monitoring Asparaginase Activity in 21 Patients with Extranodal NK/T-Cell Lymphoma Shows a Very High Proportion of Asparaginase Inactivation. *Blood.* 2018 Nov 21;132(Suppl 1):5351–5351.
168. Cui H, Darmanin S, Natsuisaka M, Kondo T, Asaka M, Shindoh M, et al. Enhanced Expression of Asparagine Synthetase under Glucose-Deprived Conditions Protects Pancreatic Cancer Cells from Apoptosis Induced by Glucose Deprivation and Cisplatin. *Cancer Res.* 2007 Apr 1;67(7):3345–55.
169. Lorenzi PL, Reinhold WC, Rudelius M, Gunsior M, Shankavaram U, Bussey KJ, et al. Asparagine synthetase as a causal, predictive biomarker for L-asparaginase activity in ovarian cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2006 Nov 1;5(11):2613–23.
170. Lee J, Kang S, Wang X, Rosales JL, Gao X, Byun H-G, et al. HAP1 loss confers L-asparaginase resistance in ALL by downregulating the calpain-1-Bid-caspase-3/12 pathway. *Blood.* 2019 Jan 1;blood-2018-12-890236.

171. Tian L, Shihua L, Xiaozhong G, Qiang C, Xiao-Jiang L. Expression and Localization of Huntingtin-Associated Protein 1 (HAP1) in the Human Digestive System. *Dig Dis Sci*. 2019 Jun;64(6):1486–92.
172. Zhu L, Song X, Tang J, Wu J, Ma R, Cao H, et al. Huntingtin-associated protein 1: a potential biomarker of breast cancer. *Oncol Rep*. 2013 May;29(5):1881–7.
173. Zhao Q, Fan S, Chang Y, Liu X, Li W, Ma Q, et al. Clinical efficacy of cisplatin, dexamethasone, gemcitabine and pegaspargase (DDGP) in the initial treatment of advanced stage (stage III-IV) extranodal NK/T-cell lymphoma, and its correlation with Epstein-Barr virus. *Cancer Manag Res*. 2019;11:3555–64.
174. Liu Z-L, Bi X-W, Liu P-P, Lei D-X, Jiang W-Q, Xia Y. The Clinical Utility of Circulating Epstein-Barr Virus DNA Concentrations in NK/T-Cell Lymphoma: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2018;2018:1961058.
175. Wang X-X, Li P-F, Bai B, Gao Y, Rong Q-X, Cai Q-Q, et al. Differential clinical significance of pre-, interim-, and post-treatment plasma Epstein-Barr virus DNA load in NK/T-cell lymphoma treated with P-GEMOX protocol. *Leuk Lymphoma*. 2019 Jan 16;1–9.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

[EFFICACITE D'UN TRAITEMENT COURT PAR MGAD AVEC RADIOTHERAPIE EN SANDWICH EN PREMIERE LIGNE DES LYMPHOMES NK/T LOCALISES]

Le lymphome NK/T extraganglionnaire, de type nasal, est rare, agressif et historiquement de mauvais pronostic. Nous rapportons les résultats d'une étude descriptive rétrospective française portant sur l'efficacité d'un traitement par MGAD (méthotrexate, gemcitabine, L-asparaginase, dexaméthasone) associé à une radiothérapie en sandwich chez 35 patients atteints d'un lymphome à cellules NK/T localisé, nouvellement diagnostiqué. Avec un suivi médian de 23 mois, 32 patients (91%) étaient en rémission complète à la fin du traitement, dont 25 (78%) en rémission complète persistante. Deux patients (6%) n'ont pas répondu au traitement. La survie globale à 2 ans était de 81% (IC 95% : 69-96) et la survie sans progression à 2 ans de 77% (IC 95% : 63-94), avec un délai médian de rechute de 12 mois. Les effets indésirables étaient acceptables et les principaux effets secondaires de stade 3/4 comportaient des cytopénies (50%), des mucites (24%) et des infections (21%). Un décès lié au traitement a été rapporté (septicémie). La surveillance de l'activité de l'asparaginase a été réalisée chez 13 patients, montrant une immunisation anti-asparaginase inhibitrice chez 54% des patients testés. Cette étude confirme l'efficacité d'un traitement court par MGAD avec radiothérapie en sandwich dans le traitement de première ligne des lymphomes NK/T extraganglionnaires localisés, avec une toxicité acceptable.

Mots-clés : Lymphome NK/T, MGAD, radiothérapie en sandwich, activité asparaginase

EFFICACY OF SANDWICH MGAD CHEMOTHERAPY COMBINED WITH RADIOTHERAPY IN LOCALIZED NEWLY DIAGNOSED EXTRANODAL NK/T-CELL LYMPHOMA

Extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type is rare and aggressive, historically with a poor prognosis. We report here the results of a French retrospective descriptive study evaluating the efficacy of MGAD (methotrexate, gemcitabine, asparaginase, dexamethasone) treatment combined with sandwich radiotherapy in 35 patients with localized newly diagnosed NK/T-cell lymphoma. With a median follow-up of 23 months, thirty-two patients (91%) were in complete remission at the end of treatment, including 25 (78%) durable responses. Two patients (6%) didn't respond to treatment. Two-years overall survival was 81% (95% CI: 69-96) and 2-years progression-free survival was 77% (95% CI: 63-94), with a median time of relapse of 12 months. Side-effects were manageable and main stage 3/4 adverse events were cytopenia (50%), mucositis (24%) and infection (21%). One death was related to treatment (septicemia). Monitoring of asparaginase activity was performed in 13 patients, showing an inhibitory anti-asparaginase immunization in 54% of tested patients. Our results indicate that short therapy by sandwich MGAD chemoradiotherapy is a safe and effective first-line treatment in newly diagnosed localized extranodal NK/T-cell lymphoma patients.

Keywords : NK/T-cell lymphoma, MGAD, sandwich radiotherapy, asparaginase activity

