

Extranodal NK/T-cell Lymphoma, Nasal Type

Extranodal NK/T-cell lymphoma (ENKTL), nasal type ถูกจัดโดย WHO classification of lymphoid neoplasms 2016 revision ให้อยู่ในกลุ่ม mature T and natural killer (NK) neoplasms เมื่อแรกวินิจฉัย ร้อยละ 70-80 ของผู้ป่วยจะอยู่ใน stage I, II โดยพบรอยโรคในบริเวณโพรงจมูก และ upper aerodigestive tract ได้แก่ nasopharynx, paranasal sinus, tonsils, hypopharynx และ larynx ผู้ป่วยส่วนน้อยจะมีการแพร่กระจายออกนอกโพรงจมูก (extranasal involvement) ตั้งแต่แรก โดยตำแหน่งที่พบได้บ่อย คือ ผิวหนัง อذنทะและทางเดินอาหาร Pathogenesis ของโรค ENKTL มีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับ Epstein Barr virus (EBV) infection ระดับ EBV DNA ในเลือดจึงเป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคที่สำคัญ (ตารางที่ 1) รวมทั้งสามารถใช้ติดตามผลการรักษาโรคได้ด้วย

แนวทางการรักษา

Radiotherapy มีความสำคัญมากในการรักษาผู้ป่วย ENKTL, nasal type โดยเฉพาะในผู้ป่วยระยะเริ่มต้น (stage IE)¹⁻⁴ ผู้ป่วย stage IE ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงเลยตามตารางที่ 1 ถือว่าเป็นผู้ป่วยที่มีพยากรณ์โรคดีมาก¹⁻³ สามารถให้การรักษาโดยการให้รังสีรักษาเฉพาะที่เพียงอย่างเดียวโดยขนาดของรังสีรักษาที่ไม่ควรน้อยกว่า 54 Gy¹⁻⁵

ผู้ป่วย stage IE ที่มีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 ข้อตามตารางที่ 1¹⁻³ หรือ stage IIE with cervical lymphadenopathy ร่วมกับมีสภาวะร่างกายแข็งแรง ไม่มี significant co-morbidity การรักษาที่สำคัญคือ การให้ combination chemoradiotherapy (CMT) เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า CMT ให้ผลการรักษาดีกว่า chemotherapy อย่างเดียว¹⁻⁴ แนะนำให้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัดซึ่งไม่ใช่ CHOP เนื่องจากพบว่าเซลล์มะเร็งของ ENKTL, nasal type มีการแสดงออกของ p-glycoprotein สูง ทำให้เกิดมี multidrug resistance มักไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย anthracycline based regimen (เช่น CHOP หรือ CHOEP เป็นต้น)^{6,7} จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ combination chemotherapy ที่ประกอบด้วย L-asparaginase มักมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี สำหรับตัวอย่างสูตรการรักษานี้แนะนำให้แสดงไว้ในตารางที่ 2 โดยสามารถเลือกใช้เป็น concurrent chemoradiation คือการใช้รังสีรักษาไปพร้อมกับเคมีบำบัด หรือเลือกใช้เป็น sequential chemoradiation คือการใช้รังสีรักษาและเคมีบำบัดต่อกัน

สำหรับผู้ป่วย stage IIE-IVE หรือผู้ป่วยที่มี systemic involvement หรือ extranasal manifestation ที่แข็งแรงดี ไม่มี significant co-morbidity แนะนำให้การรักษาด้วย combination chemotherapy ซึ่งประกอบด้วย L-asparaginase เป็นส่วนประกอบตามตารางที่ 3 อาจพิจารณาให้รังสีรักษาร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้แล้วแต่ความเหมาะสม หากประเมินผลการรักษาแล้วได้ CR ควรพิจารณาทำ high-dose chemotherapy และตามด้วย autologous stem cell transplant⁸⁻¹²

กรณีที่โรคกลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา พิจารณาให้ chemotherapy ที่ผู้ป่วยไม่เคยรับมาก่อนดังตารางที่ 3 หรือการรักษาด้วยยากกลุ่ม immune checkpoint inhibitors หรือให้การรักษาแบบประคับประคองตามความเหมาะสม ในกรณีที่ผู้ป่วยได้ CR/PR สภาพร่างกายพร้อม และมี HLA-matched donors แนะนำให้พิจารณาทำ myeloablative allogeneic stem cell transplant¹²⁻¹⁶

สรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วย ENKTL, nasal type

1. ผู้ป่วย stage IE without risk factor
 - RT alone (50-54 Gy)(IIA)¹
2. ผู้ป่วย stage IE with at least 1 risk factor or stage II with cervical LN involvement

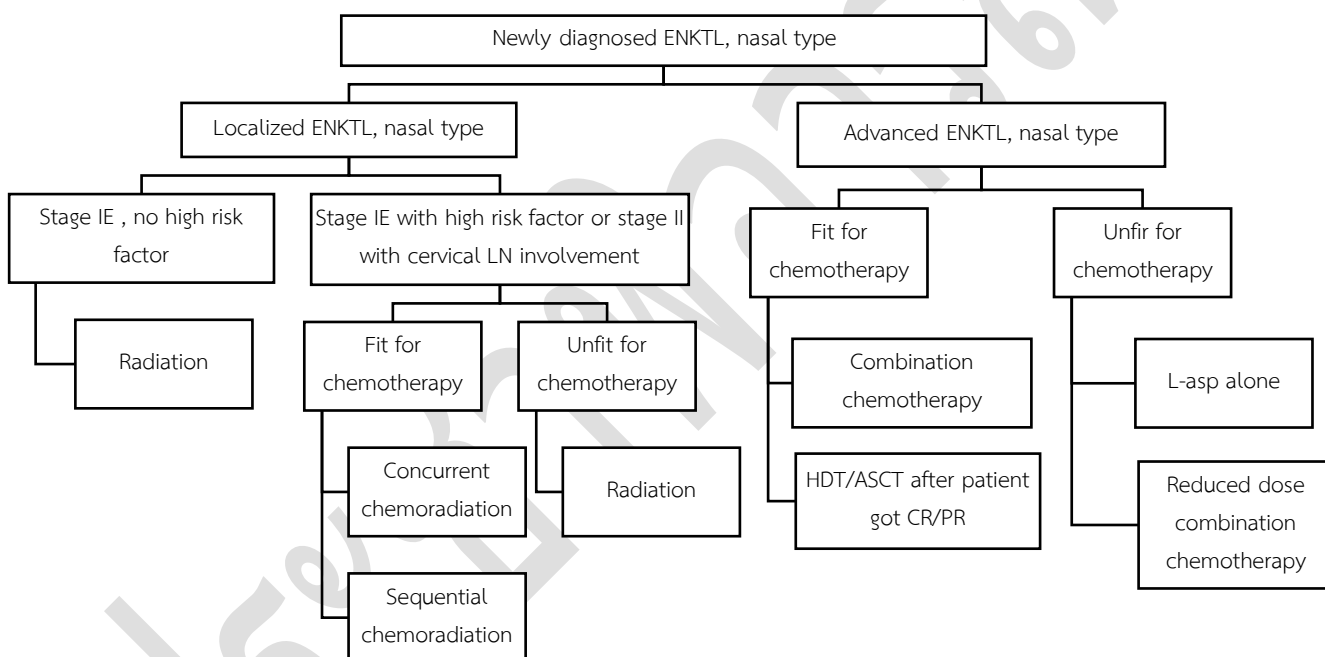
- ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 70 ปี และมี preserve organ function พิจารณา concurrent chemoradiation หรือ sequential chemoradiation
 - ในกรณีของ concurrent chemoradiation สามารถใช้เป็น chemotherapy or weekly cisplatinum
 - Concurrent 2/3 DeVIC x 3 cycles + RT (50 Gy)(IIA)^{17,18}
 - Concurrent cisplatinum + RT (40 Gy) followed by VIPD x 3 cycles (IIA)¹⁹
 - Concurrent cisplatinum + RT (36-44 Gy) followed by VIDL x 2 cycles (IIA)²⁰
 - Concurrent cisplatinum + IMRT (56 Gy) followed by GDP x 3 cycles (IIA)²¹
 - Concurrent cisplatinum and L-asparaginase + RT (36-44 Gy) followed by MIDLE x 2 cycles (IIC)²²
 - Concurrent DEP x 2 cycles + RT (50.4 Gy) followed by DVIP x 2 cycles (IIC)²³
 - Concurrent modified ESHAP x 2 cycles + RT (40 Gy) followed by modified ESHAP x 2 cycles (IIC)²⁴
 - ในกรณีของ sequential chemoradiation
 - Sequential LVP x 2 cycles + RT (56 Gy)+ LVP x 4 cycles (IIA)^{25,26}
 - Sequential GELOX x 2 cycles + RT (56 Gy) + GELOX x 4 cycles (IIA)²⁷
 - Sequential SMILE x 2-3 cycles + RT (50 Gy) + SMILE x 3-4 cycles total 6 cycles (IIB)²⁸
 - Sequential RT (50-54 Gy) + AspaMetDex x 4 cycles (VB)
 - Sequential IMRT (50-56 Gy) + GDP x 4 cycles (IIB)²⁹
 - Sequential LVDP x 2 cycles + RT (56 Gy) with cisplatin x 2 cycles + LVDP x 2 cycles (IIB)³⁰
 - ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้ complete remission ให้พิจารณาทำ biopsy ตำแหน่งที่เหลือ ถ้ายังพบลักษณะของ lymphoma involvement จากตำแหน่งที่ส่งตรวจ ให้พิจารณารักษาผู้ป่วยในลักษณะ relapse/refractory diseases ตามหัวข้อที่ 4 (IIB)
- ผู้ป่วยอายุมากกว่า 70 ปี หรือมีโรคประจำตัวที่ไม่พร้อมต่อการได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูง
 - RT alone (50-54 Gy)(IIA)

3. ผู้ป่วย stage IIE-IVE และ ENKTL, extranasal type (stage IE-IVE)

- Combination chemotherapy (AspaMetDex (IIA)³¹, SMILE (IB)³², GDP (IIB)²⁹, GELOX (IIA)²⁷ ± RT
- พิจารณาทำ RT ในกรณีที่มี bulky disease เมื่อแรกวินิจฉัย หรือการตอบสนองหลังจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดได้เพียง partial remission ร่วมกับอยู่ในตำแหน่งที่สามารถทำ RT ได้ (IIA)
- พิจารณาทำ high-dose chemotherapy ตามด้วย autologous stem cell transplant ทันทีหลังจากที่ผู้ป่วยได้ complete remission (IIA)
- ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้ complete remission พิจารณาทำ biopsy ตำแหน่งที่เหลือ ถ้ายังพบมี lymphoma involvement พิจารณารักษาในลักษณะ relapse/refractory case ตามหัวข้อที่ 4 (IIB)

4. Relapse/refractory patients

- Combination chemotherapy (SMILE, AspaMetDex, GDP, GELOX, IMEP plus L-asparaginase³⁴ โดยพิจารณาใช้ยาที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับมาก่อน (IIA)
- Immune checkpoint inhibitors เช่น pembrolizumab* (IIC), nivolumab* (IIC)
- ในกรณีผู้ป่วยที่มี matched sibling donor ร่วมกับมีความเสี่ยงต่ำในการทำ allogeneic stem cell transplantation แนะนำทำ myeloablative allogeneic stem cell transplantation ทันทีหลังจากที่ผู้ป่วยได้ complete หรือ partial remission จากยาเคมีบำบัด (IIB)
- ในกรณีผู้ป่วยไม่มี matched sibling donor หรือมีความเสี่ยงสูงจากการทำ allogeneic stem cell transplantation สามารถพิจารณาการใช้ high-dose chemotherapy ตามด้วย autologous stem cell transplantation ทันทีหลังจากที่ผู้ป่วยได้ complete หรือ partial remission จากยาเคมีบำบัด (IIB)



ตารางที่ 1 Risk factors ในผู้ป่วย extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type stage IE¹⁻³

Risk factor
Age ≥60 years
Presence of B symptoms
ECOG ≥2
Regional node involvement

Elevated serum LDH,
 Primary tumor invasion* (PTI)
 Histological evidence of high Ki-67 staining
 Serum EBV DNA 6.1×10^7 /copies/ML

* Primary tumor invasion (PTI) was defined as the presence of primary disease that extended into neighboring structures or organs (eg, primary tumor in the nasal cavity with extension of the paranasal sinuses and/or nasopharynx) or the involvement of multiple, contiguous primary sites (eg, primary tumor involving the nasopharynx and oropharynx; primary tumor involving the nasal cavity, nasopharynx, and oropharynx), regardless of the stage or primary site.

ตารางที่ 2 Recommended combination chemotherapy and radiotherapy for high-risk extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type stage IE

Regimen	Protocol	ORR (CR)	Survival	Adverse events
Concurrent 2/3DeVIC x 3 cycles + RT (50 Gy) (n = 27) ^{17, 18}	Dexamethasone: 40 mg IV, days 1-3 Etoposide: 67 mg/m ² IV, days 1-3 Ifosfamide: 1000 mg/m ² IV, days 1-3 Carboplatin: 200 mg/m ² IV, day 1 GCSF	81% (77%)	5-y OS 70% 5-y PFS 63%	Gr 3/4 neutropenia 93% Gr 3 radiation-related mucositis 30%
Concurrent DEP x 2 + RT (50.4 Gy) followed by DVIP x 2 cycles (n = 33) ²³	Etoposide: 75 mg/m ² IV, days 1-3 Dexamethasone: 20 mg IV, days 1-3 Cisplatin: 75 mg/m ² IV, days 1 GCSF	81% (63%)	2-y PFS 64% 2-y OS 73% 5-y PFS 60% 5-y OS 66%	Gr 3/4 leucopenia 85%
Concurrent modified ESHAP x 2 + RT (40 Gy) + consolidation modified ESHAP x 2 (n=13) ²⁴	Level 1 Etoposide: 75 mg/m ² /d IV, days 1-3 Cisplatin 20 mg/m ² /d, IV days 1-5 Ara-C 1 g/m ² /d, IV days 1-2 Dexamethasone 40 mg/day, IV days 1-4 GCSF *Dose reduction if patient develop grade IV toxicities	92% (92%)	2-yr OS 72% 2-yr FFP 90%	One patient died of pulmonary embolism
Concurrent cisplatinum + RT (40 Gy) followed by VIPD x 3 cycles	Etoposide: 100 mg/m ² IV, days 1-3 Ifosfamide: 1200 mg/m ² IV, days 1-3 Cisplatin: 33 mg/m ² IV, days 1-3 Dexamethasone: 40 mg IV or orally, days 1-4 GCSF	83% (80%).	3-y OS 86% 3-y PFS 85% Local relapse 6.6% Systemic relapse	Two patients died of infections

(n = 30) ¹⁹			6.6%	
Concurrent cisplatin x 4 weeks + RT (36-44 Gy) followed by VIDL x 2 cycles ²⁰	Etoposide: 100 mg/m ² IV, days 1-3 Ifosfamide: 1200 mg/m ² IV, days 1-3 Dexamethasone: 40 mg IV or orally, days 1-3 L-asparaginase: 4,000 unit/m ² IM every other day from days 8 to 20 GCSF	90% (87%)	5-yr OS 60% 5-yr PFS 73%	Gr 3/4 leucopenia 85%
Concurrent cisplatin weekly x 3-5 + IMRT (56 Gy) followed by GDP x 3 cycles (n=32) ²¹	Cisplatin 30 mg/m ² weekly x 3-5 weeks Gemcitabine 1000 mg/m ² IV on days 1 and 8 Dexamethasone 40 mg orally on days 1-4 Cisplatin 75 mg/m ² IV on day 1	91% (80%)	3-yr OS 87.5% 3-yr PFS 84.4%	Gr 3/4 leucopenia 6.3%
Concurrent cisplatin + triweekly L-asparaginase + RT (36-44 Gy) followed by MIDLE x 2 cycles ²²	Cisplatin 30 mg/m ² weekly L-asparaginase 4,000 unit/m ² IM on day 1, 3 and 5 in each week Methotrexate IV 3 g/m ² on day 1 Etoposide: 100 mg/m ² IV, days 2-4 Ifosfamide: 1,000 mg/m ² IV, days 2-4 Dexamethasone 40 mg orally on days 2-4	86% (57%)	3-yr OS 81.5% 3-yr PFS 74.1%	Gr 3/4 neutropenia 91.3% 1 patient develop acute kidney injury and pneumonia
Sequential LVP x 2 cycles + RT (56 Gy)+ LVP x 4 cycles (n = 26) ^{25, 26}	L-asparaginase: 6000 IU/m ² IV, days 1-5 Vincristine: 1.4/m ² IV, day 1 Prednisolone: 100 mg orally, days 1-5	89% (81%)	2-y OS 88.5% 2-y PFS 80.6% 5-y OS 64% 5-y PFS 64%	Gr 3 leucopenia 2.7% Gr 3 radiation-related mucositis 23.1%
Sequential LVDP x 2 cycles + RT (56 Gy) with cisplatin x 2 cycles + LVDP x 2 cycles (n=66) ³⁰	L-asparaginase: 5,500 IU/m ² IV, days 1-5 Etoposide 80 mg/m ² IV, days 1-3 Cisplatin 25 mg/m ² IV, days 1-3 Dexamethasone 40 mg IV, days 1-4	86% (83%)	3-yr OS 70.1% 3-yr PFS 67.4%	Gr 3/4 leucopenia 17%

Sequential IMRT (50 Gy) + GDP x 4 cycles (n=44) ²⁹	Gemcitabine 1000 mg/m ² IV on days 1 and 8 Dexamethasone 20 mg orally or IV on days 1-4 Cisplatin 25 mg/m ² IV on days 1-3	95% (89%)	3-yr OS 85% 3-yr PFS 77%	Gr 3/4 leucopenia 37% Gr 3/4 neutropenia 34%
Sequential GELOX x 2 cycles + RT (56 Gy) + GELOX x 4 cycles (n = 27) ²⁷	Gemcitabine: 1000 mg/m ² IV, days 1 and 8 L-asparaginase: 6000 units/m ² IM, days 1-7 Oxaliplatin: 130 mg/m ² IV, day 1	96% (74%),	2-yr OS 86% 2-yr PFS 86% 5-yr OS 85% 5-yr PFS 74% Local relapse 15% Systemic relapse 11%.	Gr 3/4 leucopenia 33% Gr 3 radiation related mucositis 15%
Sequential SMILE x 2-3 cycles + RT (50 Gy) + SMILE x 3-4 cycles total 6 cycles (n = 43) ²⁸	Dexamethasone: 40 mg IV or orally, days 2-4 Methotrexate: 2000 mg/m ² IV, day 1 Ifosfamide: 1500 mg/m ² IV, days 2-4 L-asparaginase: 6000 U/m ² IV, days 8, 10, 12, 14, 16, 18, and 20 Etoposide: 100 mg/m ² IV, days 2-4	89.7% (69%)	90% in CR during follow up period	Gr 3/4 neutropenia 61% Treatment-related mortality 7%

ตารางที่ 3 Recommended combination chemotherapy regimens สำหรับ advanced stage หรือ relapse/refractory extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type และ extra-nasal type^{14,16,17}

Regimen	Protocol	ORR (CR)	Survival	Adverse events
AspaMetDex (n = 19) ³¹	L-asparaginase: 6000 U/m ² IM, days 2, 4, 6, and 8 Methotrexate: 3000 mg/m ² IV, day 1 Dexamethasone: 40 mg orally, days 1-4	78% (61%)	2 y-OS 40% 2 y-PFS 40%	Gr 3/4 leucopenia 44% Mucositis-not report Treatment-related mortality 0%

	GCSF			
SMILE (n = 44) ²⁸ (n = 38) ³² (n = 21) ³³	Dexamethasone: 40 mg IV or orally, days 2-4 Methotrexate: 2000 mg/m ² IV, day 1 Ifosfamide: 1500 mg/m ² IV, days 2-4 L-asparaginase: 6000 U/m ² IV, days 8, 10, 12, 14, 16, 18, and 20 Etoposide: 100 mg/m ² IV, days 2-4 GCSF	Stage IV 80% (40%) 1 st relapse 93% (64%) Primary refractory 25% (0%)	Stage IV 1-y OS 45% 1-y PFS 45% 1 st relapse 1-y OS 79% 1-y PFS 71% Primary refractory 1-y OS 25% 1-y PFS 25%	Gr 3/4 leucopenia 100% Serious infection 66% Treatment-related mortality 5.3%
GDP (n=41) ²⁹	Gemcitabine 1,000 mg/m ² IV on days 1 and 8 Dexamethasone 20 mg/day orally on days 1-4 and 11-14 Cisplatin 25 mg/m ² IV on days 1-3 GCSF	Stage IV 100% R/R 73.1%	Stage IV 1-y OS 84.4% 1-y PFS 63.8% R/R case 1-y OS 65.2% 1-y PFS 48.7%	Grade 3/4 neutropenia 34.1%
IMEP + L-asp (n=22) ³⁴	Ifosfamide 1,500 mg/m ² IV, days 1-3 Etoposide 100 mg/m ² IV, days 1-3 Prednisolone 60 mg/m ² PO, days 1-5 Methotrexate 30 mg/m ² IV, days 4 L-asparaginase 6,000 IU/m ² on days 1,3,5,7,9 and 11	Stage IV 90% (65%)	Stage IV 1-y OS 75.6% 1-y PFS 43.3%	41% developed grade 3/4 febrile neutropenia

เอกสารอ้างอิง

1. Huang MJ, Jiang Y, Liu WP, Li ZP, 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;70(1):166-74.
2. Yang Y, Zhu Y, Cao JZ, Zhang YJ, Xu LM, Yuan ZY, et al. Risk-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: analysis from a multicenter study. *Blood.* 2015;126(12):1424-32; quiz 517.

3. Kohrt H, Lee M, Advani R. Risk stratification in extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10(9):1395-405.
4. Li YX, Yao B, Jin J, Wang WH, Liu YP, Song YW, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(1):181-9.
5. 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;106(3):609-15.
6. Yamaguchi M, Kita K, Miwa H, Nishii K, Oka K, Ohno T, et al. Frequent expression of P-glycoprotein/MDR1 by nasal T-cell lymphoma cells. *Cancer.* 1995;76(11):2351-6.
7. Kim WS, Song SY, Ahn YC, Ko YH, Baek CH, Kim DY, et al. CHOP followed by involved field radiation: is it optimal for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma? *Ann Oncol.* 2001;12(3):349-52.
8. Lee J, Au WY, Park MJ, Suzumiya J, Nakamura S, Kameoka J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal natural killer/T cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(12):1356-64.
9. Au WY, Lie AK, Liang R, Kwong YL, Yau CC, Cheung MM, et al. Autologous stem cell transplantation for nasal NK/T-cell lymphoma: a progress report on its value. *Ann Oncol.* 2003;14(11):1673-6.
10. Suzuki R, Suzumiya J, Nakamura S, Kagami Y, Kameoka JI, Sakai C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for natural killer-cell lineage neoplasms. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(4):425-31.
11. Kim HJ, Bang SM, Lee J, Kwon HC, Suh C, Kim HJ, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in extranodal NK/T-cell lymphoma: a retrospective comparison with non-transplantation cases. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(9):819-24.
12. Ritsuro Suzuki SK, Rie Hyo, Koji Izutsu, Toshiro Ito, Katsuji Shinagawa, Tomoyuki Endo, Hisashi Sakamaki, Junji Suzumiya,. Comparison of Autologous and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Extranodal NK/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: Analysis of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) Lymphoma Working Group. *Blood.* 2011;118(12):503.
13. Ennishi D, Maeda Y, Fujii N, Kondo E, Shinagawa K, Ikeda K, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(7):1255-61.
14. Li M, Gao C, Li H, Wang Z, Cao Y, Huang W, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a salvage strategy for relapsed or refractory nasal NK/T-cell lymphoma. *Med Oncol.* 2011;28(3):840-5.
15. Murashige N, Kami M, Kishi Y, Kim SW, Takeuchi M, Matsue K, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a promising treatment for natural killer-cell neoplasms. *Br J Haematol.* 2005;130(4):561-7.

16. Yokoyama H, Yamamoto J, Tohmiya Y, Yamada MF, Ohguchi H, Ohnishi Y, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant following chemotherapy containing l-asparaginase as a promising treatment for patients with relapsed or refractory extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(8):1509-12.
17. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, Ishizuka N, Kobayashi Y, Isobe Y, et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5594-600.
18. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, Ishizuka N, Kobayashi Y, Isobe Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan clinical oncology group study JCOG0211. *J Clin Oncol*. 2012;30(32):4044-6.
19. Kim SJ, Kim K, Kim BS, Kim CY, Suh C, Huh J, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):6027-32.
20. Kim SJ, Yang DH, Kim JS, Kwak JY, Eom HS, 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;93(11):1895-901.
21. Ke QH, Zhou SQ, 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;4:e267.
22. Yoon DH, Kim SJ, Jeong SH, Shin DY, Bae SH, Hong J, et al. Phase II trial of concurrent chemoradiotherapy with L-asparaginase and MIDL chemotherapy for newly diagnosed stage I/II extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (CISL-1008). *Oncotarget*. 2016;7(51):85584-91.
23. Tsai HJ, Lin SF, Chen CC, Chen TY, Su WC, Hwang WL, et al. Long-term results of a phase II trial with frontline concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation chemotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2015;94(2):130-7.
24. Michot JM, Mazon R, Danu A, Lazarovici J, Ghez D, Antosikova A, et al. Concurrent Etoposide, Steroid, High-dose Ara-C and Platinum chemotherapy with radiation therapy in localised extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2386-95.
25. 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;118(13):3294-301.
26. Zhang L, Jiang M, Xie L, Zhang H, Jiang Y, Yang QP, 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;5(1):33-40.
27. Wang L, Wang ZH, Chen XQ, Wang KF, Huang HQ, Xia ZJ. 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;10(2):1036-40.

28. Kwong YL, 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;120(15):2973-80.
29. Wang JJ, Dong M, He XH, Li YX, Wang WH, Liu P, et al. GDP (Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin) Is Highly Effective and Well-Tolerated for Newly Diagnosed Stage IV and Relapsed/Refractory Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(6):e2787.
30. Jiang M, Zhang L, Xie L, Zhang H, Jiang Y, Liu WP, 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;8(30):50155-63.
31. 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;117(6):1834-9.
32. Yamaguchi M, Kwong YL, 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*. 2011;29(33):4410-6.
33. 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;22(21):5223-8.
34. Kim M, Kim TM, Kim KH, Keam B, Lee SH, Kim DW, et al. Ifosfamide, methotrexate, etoposide, and prednisolone (IMEP) plus L-asparaginase as a first-line therapy improves outcomes in stage III/IV NK/T cell-lymphoma, nasal type (NTCL). *Ann Hematol*. 2015;94(3):437-44.