

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP U LYMPHO TẾ BÀO T/NK TẠI HẠCH VỚI EBV DƯƠNG TÍNH

Tiêu Ngọc Kim Ngân¹, Nguyễn Đắc Quỳnh Anh¹,
Đặng Hoàng Thiên¹, Nguyễn Oanh Thùy Linh¹

TÓM TẮT.

U lympho tế bào T/NK tại hạch với EBV dương tính (EBV+ nPTCL) là một phân nhóm mới trong phân loại đồng thuận quốc tế về u lympho năm 2022 (ICC 2022) và phiên bản thứ 5 của phân loại bệnh lý hệ tạo máu của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO-HAEMS5). Trước đây, những trường hợp này được coi là biến thể của u lympho tế bào T ngoại biên, không đặc hiệu (PTCL, NOS). Tuy nhiên các nghiên cứu đã cho thấy EBV+ nPTCL là một thực thể riêng biệt, biểu hiện phân tử gây độc tế bào, tế bào u không điển hình về mặt hình thái, diễn tiến rất nhanh và không đáp ứng với hóa trị liệu thông thường. Vì vậy, EBV+ nPTCL cần được tách biệt với các PTCL, NOS khác để có chiến lược điều trị và tiên lượng bệnh phù hợp. Chúng tôi báo cáo một trường hợp EBV+ nPTCL ở một phụ nữ 50 tuổi. Hình thái mô học và kiểu hình miễn dịch ban đầu không khác biệt so với các PTCL, NOS khác. Tuy nhiên tế bào u dương tính với EBER và biểu hiện marker T gây độc hướng đến chẩn đoán EBV+ nPTCL. Trường hợp này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc khảo sát EBER thường quy trên các trường hợp PTCL để tránh phân loại nhầm sang PTCL, NOS.

Từ khóa: U lympho tế bào T/NK tại hạch EBV dương tính, U lympho tế bào T ngoại biên.

SUMMARY

EBV-POSITIVE NODAL T- AND NK-CELL LYMPHOMA: A CASE REPROT

In the 2022 International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms and the 5th edition of the World Health Organization's classification of hematolymphoid tumors, EBV-positive nodal T-/NK-cell lymphoma (EBV+ nPTCL) has been identified as a new provisional entity. This is a change from its previous classification as a variant of peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL, NOS). EBV+ nPTCL is known for its aggressive clinical course, with a short median overall survival and no standard treatment. Therefore, it's important to distinguish EBV+ nPTCL from PTCL, NOS for appropriate treatment and prognosis. We present a case of EBV+ nPTCL in a 50-year-old female. Initially, the histological morphology and immunophenotype did not differ from other PTCL, NOS. However, the tumor cells tested positive for EBER and expressed cytotoxic markers, leading to the diagnosis of EBV+ nPTCL. This case highlights the significance of screening for EBER in PTCL.

Keywords: EBV-positive nodal T-/NK-cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma.

¹Bệnh viện Truyền máu - Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Tiêu Ngọc Kim Ngân

SĐT: 0902345003

Email: ngantnk@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 04/9/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo phân loại WHO-HAEMS4 và các phân loại u lympho trước đây, u lympho tế bào T ngoại biên nguyên phát tại hạch được chia làm 3 phân nhóm chính bao gồm U lympho tế bào lớn thoái sản (Anaplastic large cell lymphoma), U lympho tế bào T tại hạch với kiểu hình TFH (Nodal T-follicular helper (TFH) cell lymphoma) và U lympho tế bào T ngoại biên khác (Other peripheral T-cell lymphomas – PTCL, NOS). U lympho tế bào T/NK tại hạch với EBV dương tính (EBV+ nPTCL) là một phân nhóm mới được cập nhật trong phân loại ICC 2022 và WHO-HAEMS5. Trước đây, những trường hợp này được coi là biến thể của u lympho tế bào T ngoại biên, không đặc hiệu (PTCL, NOS) (1). Tuy nhiên các nghiên cứu đã cho thấy EBV+ nPTCL là một thực thể riêng biệt, biểu hiện phân tử gây độc tế bào, tế bào u không điển hình về mặt hình thái, diễn tiến rất nhanh và không đáp ứng với hóa trị liệu thông thường. Vì vậy, EBV+ nPTCL được tách biệt với các PTCL, NOS khác để có chiến lược điều trị và tiên lượng bệnh phù hợp hơn.

EBV+ nTNKL là một phân nhóm u lympho tế bào T gây độc hoặc tế bào NK dương tính với EBV, biểu hiện chủ yếu ở hạch lympho và thường gặp ở người lớn. Bệnh hiếm gặp, ghi nhận chủ yếu ở các nước Đông Á. Bệnh thường gặp ở người lớn tuổi (độ tuổi trung bình 60 tuổi) mặc dù các trường hợp ở người trẻ tuổi cũng đã được báo cáo. Bệnh biểu hiện chủ yếu ở các hạch lympho (phổ biến nhất là cổ, bẹn và nách) nhưng cũng có thể liên quan đến một số vị trí ngoài hạch. Gan và/hoặc lách to thường gặp ở 24-60% trường hợp; các vị trí ngoài hạch khác như da và đường tiêu hóa ít gặp hơn. Không có báo cáo liên quan đến mũi được ghi nhận. Bệnh nhân thường biểu hiện hạch to, giai đoạn tiến triển (86-88%), triệu chứng B (72-80%), giảm tiểu cầu (53-62%). Hạch

mất cấu trúc do sự xâm nhập lan tỏa của các tế bào u kích thước trung bình đến lớn, thường không kèm hoại tử và tăng sinh mạch máu. Các tế bào u có dạng nguyên tâm bào (centroblast), giống như u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). Tế bào u biểu hiện các marker dòng T (như CD3 và CD2), các marker gây độc tế bào (TIA1, Granzyme B và Perforin). CD8 và CD56 dương tính lần lượt ở 63-72% và 7-22% trường hợp. CD4 và CD5 thường âm tính. Phần lớn tế bào u dương tính với EBER-ISH.(2, 3)

Chúng tôi báo cáo một trường hợp EBV+ nPTCL với hình thái mô học và kiểu hình miễn dịch ban đầu không khác biệt so với các PTCL, NOS khác. Tuy nhiên tế bào u dương tính với EBER và biểu hiện marker T gây độc hướng đến chẩn đoán EBV+ nPTCL.

II. CA LÂM SÀNG

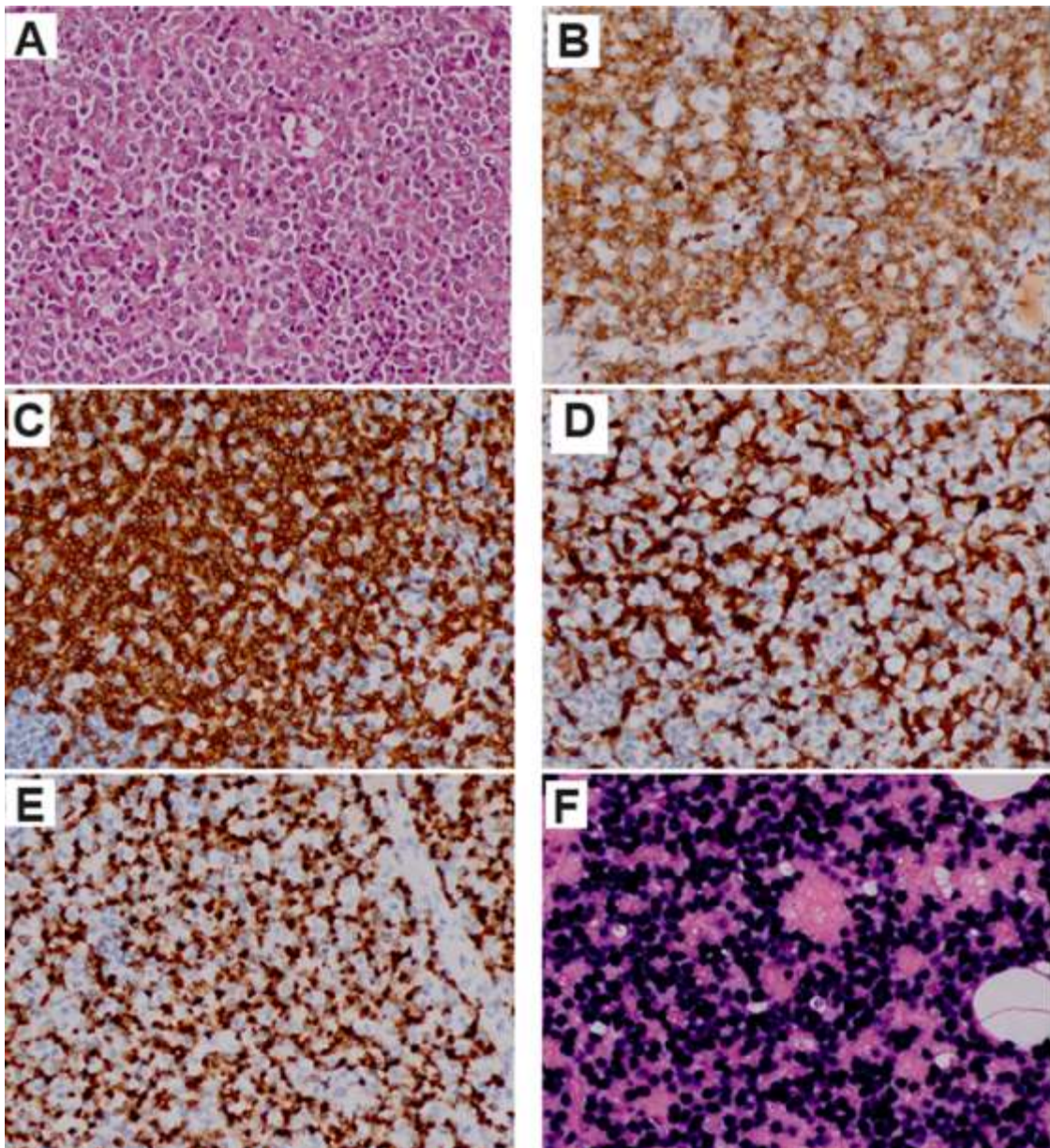
Bệnh nhân nữ 50 tuổi. Tiền sử khỏe mạnh không ghi nhận bất thường về nội khoa lẫn ngoại khoa. Không có tiền căn sử dụng thuốc ức chế miễn dịch kéo dài. Cách nhập viện khoảng 1 tháng, bệnh nhân cảm thấy mệt mỏi, sốt, đổ mồ hôi đêm, ăn uống kém. Khám lâm sàng ghi nhận thể trạng suy kiệt (BMI = 16 kg/m²), niêm mạc mắt nhạt, không ghi nhận tình trạng xuất huyết. Gan to, lách to độ 2. Hạch to vùng nách, bẹn, kích thước 2x2 cm, không đau, không di động, giới hạn rõ.

Tổng phân tích tế bào máu: huyết sắc tố (Hemoglobin) 7,4 g/dl, tổng số lượng bạch cầu (White blood cell) 10,1 x 10⁹/L: 20% tế bào lympho, 20% bạch cầu hạt trung tính (Neutrophil), 50% tế bào lớn không xác định (Large unstained cells), số lượng tiểu cầu (Platelet cell) 72 x 10⁹/L. Phết máu ngoại vi ghi nhận 50% tế bào lympho không điển hình. Kiểm tra huyết thanh học cho thấy không có bằng chứng nhiễm HIV, viêm gan siêu vi B, viêm gan siêu vi C.

Bệnh nhân được tiến hành sinh thiết hạch cổ trái. Trên lam nhuộm Hematoxylin và Eosin (H&E) ghi nhận hạch mất cấu trúc; hiện diện lan tỏa các tế bào u kích thước trung bình, nhân tròn, nhiễm sắc chất phân tán, hạt nhân rõ, trên nền các tế bào phản ứng (bạch cầu hạt ái toan, tương bào, lympho nhỏ). Tế bào u biểu hiện marker dòng T (CD3, CD2, CD7), marker dòng NK (CD56),

marker gây độc (TIA1, Granzyme B, Perforin), chỉ số Ki67+ khoảng 80%. Tế bào u không biểu hiện CD4, CD5, CD8, CD30. CISH-EBER dương tính khoảng 80% (Hình 1)

Bệnh nhân được xét nghiệm định lượng EBV bằng kỹ thuật Polymerase Chain Reaction (PCR) ghi nhận EBV DNA 73.000 copies/ml.



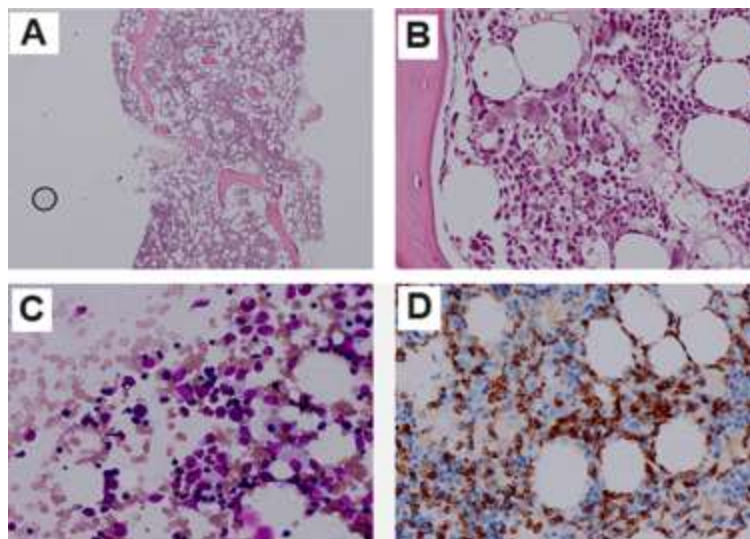
Hình 1: Sinh thiết hạch cổ Trái

A: Hạch mất cấu trúc. Hiện diện lan tỏa các tế bào u kích thước trung bình, trên nền các tế bào phản ứng gồm bạch cầu hạt ái toan, tương bào, lympho nhỏ (Lam nhuộm Hematoxylin và Eosin, 400x). B: Marker CD2 dương tính (IHC, 400x). C: Marker CD3 dương tính (IHC, 400x). D: Marker CD4 âm tính (IHC, 400x). E: Marker TIA1 dương tính (IHC, 400x). F: CISH-EBER dương tính (IHC, 400x).

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định EBV+ nPTCL và tiến hành sinh thiết tủy xương và đếm tế bào dòng chảy mẫu tủy để đánh giá xâm nhập tủy xương. Sinh thiết tủy xương cho thấy mật độ tế bào tủy khoảng 50%. Ba dòng tế bào máu gồm mẫu tiểu cầu, hồng cầu và bạch cầu hạt trưởng thành đầy đủ. Hiện diện quần thể tế bào u lympho kích thước trung bình, nhân đa hình dạng, nhiễm sắc chất hơi mịn, không có hạt nhân, bào tương trung bình đến rộng, bắt màu kiềm (khoảng 60%). Tế bào u phân bố chủ yếu dạng mô kê, biểu hiện marker CD3 (Hình 2). Đếm tế bào dòng chảy mẫu tủy ghi nhận 64% quần thể lympho T/NK bất thường. Mang các dấu ấn: CD45^{Bright}, cyCD3, CD7, CD2, CD56, CD57, CD38. Không mang các

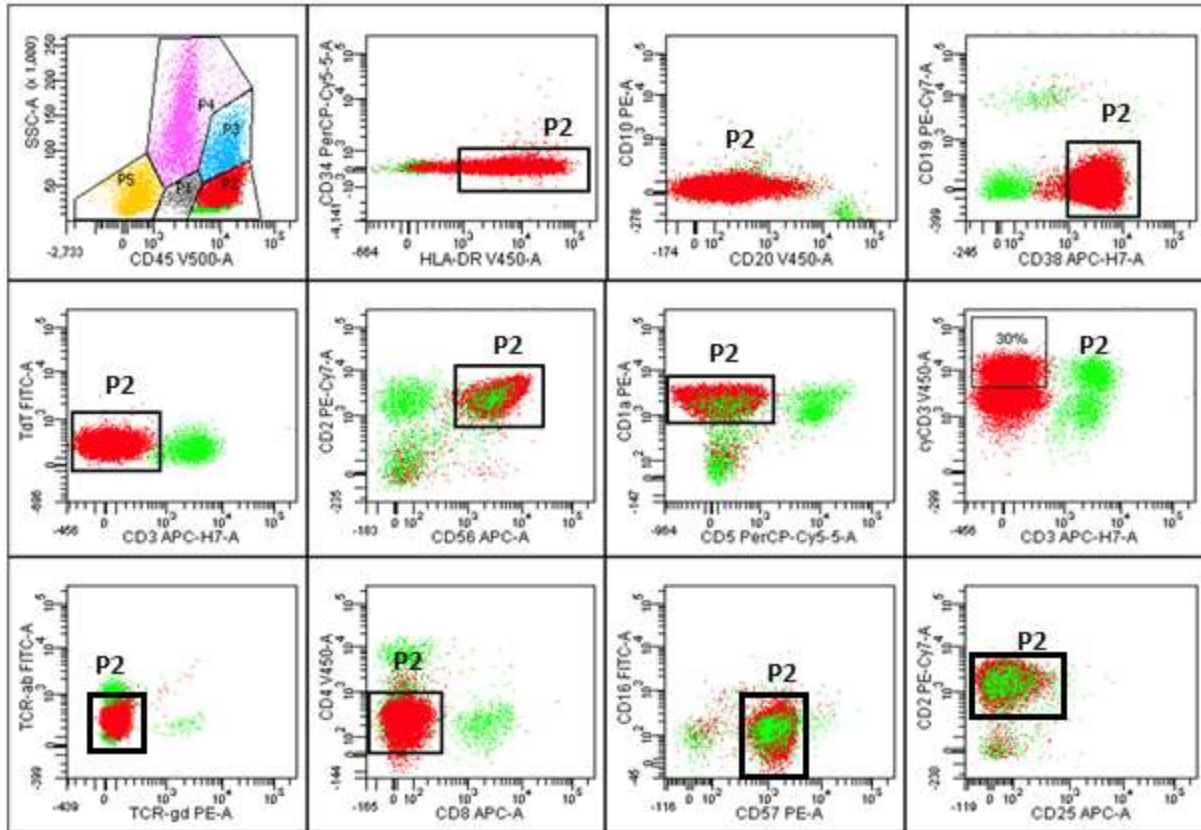
dấu ấn: sCD3, CD4, CD8, TCR $\gamma\delta$, TCR $\alpha\beta$, CD16, CD1a. Không mang các dấu ấn non: CD34, CD10, TdT (Hình 3). Bệnh nhân được xác định có hiện diện tế bào u trong tủy xương, tương ứng giai đoạn IV theo Ann Arbor.

Ngoài ra, bệnh nhân đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán hội chứng thực bào máu thứ phát sau lymphoma, gây tổn thương gan, rối loạn đông máu, kèm viêm phổi. Bệnh nhân sau đó được khởi động điều trị ngay với Dexamethasone để kiểm soát biến chứng và điều trị nâng đỡ kiểm soát đông máu và tình trạng nhiễm trùng. Song song đó, sau khi hội chẩn chúng tôi thống nhất chọn SMILE là phác đồ đầu tay (steroid, methotrexate, ifosfamide, l-asparaginase và etoposide). Sau khi hoàn tất chu kì 1, các biến chứng do lymphoma như hội chứng thực bào máu và viêm phổi, rối loạn đông máu đều đã được kiểm soát, huyết học bệnh nhân hồi phục hoàn toàn. Bệnh nhân được tiếp tục điều trị chu kì hóa trị thứ 2. Tuy nhiên, do biến chứng nhiễm trùng huyết không đáp ứng với kháng sinh phổ rộng, người bệnh tử vong sau 20 ngày điều trị.



Hình 2: Sinh thiết tủy xương

A và B: Tế bào u lympho phân bố mô kẽ (Lam nhuộm Hematoxylin và Eosin, 40x và 400x). C: Tế bào u lympho kích thước trung bình, nhân đa hình dạng, nhiễm sắc chất hơi mịn, không có hạt nhân, bào tương trung bình đến rộng, bắt màu kiềm, chiếm khoảng 60% (Lam nhuộm Wright-Giemsa, 400x). D: Marker CD3 phân bố dạng mô kẽ (IHC, 400x).



Hình 3: Đếm tế bào dòng chảy mẫu tủy ghi nhận 64% quần thể T/NK bất thường (quần thể P2 màu đỏ)

Mang các dấu ấn: CD45Bright, cyCD3, CD7, CD2, CD56, CD57, CD38. Không mang các dấu ấn: sCD3, CD4, CD8, TCR $\gamma\delta$, TCR $\alpha\beta$, CD16, CD1a. Không mang các dấu ấn non: CD34, CD10, TdT.

III. BÀN LUẬN

Trên đây chúng tôi báo cáo một trường hợp EBV+ nPTCL với hình thái mô học và kiểu hình miễn dịch ban đầu không khác biệt so với các PTCL, NOS khác. Tuy nhiên tế bào u dương tính với EBER và biểu hiện marker T gây độc hướng đến chẩn đoán EBV+ nPTCL. Trên ca bệnh này, bệnh nhân

khởi phát với triệu chứng B (sốt, sụt cân, đổ mồ hôi đêm). Khám lâm sàng ghi nhận hạch to toàn thân. Bệnh nhân được tiến hành sinh thiết hạch cổ trái. Trên lam nhuộm Hematoxylin và Eosin (H&E) ghi nhận hạch mất cấu trúc; hiện diện lan tỏa các tế bào u kích thước trung bình, nhân tròn, nhiễm sắc chất phân tán, hạt nhân rõ, trên nền các tế bào phản ứng (bạch cầu hạt ái toan, tương bào, lympho nhỏ). Hình thái mô học gợi ý chẩn đoán u lympho nên chúng tôi thực hiện xét nghiệm hóa mô miễn dịch CD3, CD20 và Ki67 để phân dòng tế bào và đánh giá chỉ số phân bào. Kết quả ghi nhận tế bào u biểu

hiện marker dòng T/NK (CD3), không biểu hiện marker dòng B (CD20) và chỉ số phân bào Ki67 cao khoảng 80%. Hướng đến chẩn đoán u lympho tế bào T/NK, chúng tôi tiếp tục thực hiện khảo sát các marker dòng T khác (CD2, CD4, CD5, CD7, CD8), marker dòng NK (CD56) và marker CD30. Kết quả cho thấy tế bào u biểu hiện các marker dòng T (CD2, CD3, CD7), marker dòng NK (CD56) và không biểu hiện CD4, CD5, CD8, CD30. Chúng tôi không ghi nhận sang thương ở các cơ quan lympho khác ngoài hạch nên nghĩ đến u lympho tế bào T ngoại biên nguyên phát tại hạch. Theo các phân loại trước đây, u lympho tế bào T ngoại biên nguyên phát tại hạch gồm 3 phân nhóm chính: U lympho tế bào lớn thoái sản, U lympho tế bào T tại hạch với kiểu hình TFH và U lympho tế bào T ngoại biên, không đặc hiệu (PTCL, NOS). Trên ca bệnh này, không ghi nhận tế bào u dạng thoái sản điển hình kèm marker CD30 âm tính nên chẩn đoán u lympho tế bào lớn thoái sản hầu như không được nghĩ tới. Mô học không thấy tế bào u dạng tế bào sáng (clear cell), không có tăng sinh tĩnh mạch nội mô cao mao mạch (High endothelial venules), không hiện diện nguyên bào miễn dịch (immunoblast), tế bào u không phân bố dạng nang nên chúng tôi không hướng đến chẩn đoán U lympho tế bào T tại hạch với kiểu hình TFH. Chẩn đoán PTCL, NOS được hướng đến. Tuy nhiên, tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học chúng tôi đang áp dụng phân loại WHO-HAEMS5 trong chẩn đoán bệnh lý ác tính hệ tạo máu nói chung và u lympho tế bào T/NK nói riêng. Theo hướng dẫn WHO-HAEMS5, xét nghiệm EBER sẽ được thực hiện thường quy trên tất cả các trường hợp PTCL để không bỏ sót EBV+ nTNKL. Kết quả xét nghiệm CISH-EBER cho thấy khoảng 80% tế bào u

dương tính. Nghi ngờ đây là một trường hợp EBV+ nTNKL, chúng tôi tiếp tục khảo sát marker gây độc tế bào (TIA1, Granzyme B, Perforin) và kết quả cho thấy tế bào u dương tính với cả 3 marker gây độc. EBV+ nTNKL được cho là có nguồn gốc từ tế bào T gây độc hoặc tế bào bào NK nên đa số các trường hợp sẽ mang kiểu hình CD8+. Trên ca bệnh này, chúng tôi ghi nhận tế bào u có kiểu hình CD4-/CD8-. Theo nghiên cứu của tác giả Jeon và cộng sự trên 15 trường hợp PTCL, NOS có kèm EBER dương tính, ghi nhận CD8+ trên 66,7% trường hợp; tỉ lệ phân bố kiểu hình CD4/CD8 lần lượt là 53,4% CD4+/CD8- (8/15); 13,3% CD4+/CD8- (2/15); 20,0% CD4-/CD8- (3/15) và 13,3% CD4+/CD8+ (2/15) (4). Đặc điểm này cho thấy kiểu hình CD8+ chiếm đa số trường hợp bệnh, kiểu hình CD4-/CD8- như ca bệnh của chúng tôi tương đối ít gặp hơn nhưng vẫn ghi nhận ở 13,3% trường hợp theo nghiên cứu của tác giả Jeon. Ngoài ra, trên ca bệnh này chúng tôi cũng ghi nhận marker dòng lympho NK CD56+. EBV+ nTNKL với CD56+ chiếm 7-22% theo tác giả Quintanilla-Martinez, tỉ lệ này theo nghiên cứu của tác giả Jeon là 13,3% (3). Tác giả Jeon cũng ghi nhận 2/15 ca bệnh có kiểu hình tương tự như ca lâm sàng của chúng tôi với kiểu hình CD4-/CD8-/CD56+ (2). Bệnh nhân được xét nghiệm định lượng EBV bằng kỹ thuật xét nghiệm Phản ứng chuỗi polymerase (Polymerase Chain Reaction - PCR) ghi nhận EBV DNA 73.000 copies/ml. Đối chiếu với tiêu chuẩn chẩn đoán EBV+ nTNKL theo WHO-HAEMS5, chúng tôi chẩn đoán xác định đây là một trường hợp EBV+ nTNKL.

Trước khi EBV+ nTNKL được chính thức đưa vào phân loại WHO-HAEMS5, nhiều nghiên cứu về EBV trên PTCL, NOS

đã được thực hiện. Tác giả Hsi ghi nhận sự hiện diện virus Epstein-Barr (EBV) trong khoảng 21% PTCL-NOS. Ảnh hưởng của EBV đối với PTCL đã được tranh luận từ lâu. Một số nghiên cứu đã báo cáo tiên lượng xấu hơn ở những bệnh nhân PTCL nhiễm EBV được phát hiện bằng xét nghiệm PCR hoặc phương pháp lai tại chỗ gắn màu xác định EBV (EBER-ISH) so với các trường hợp PTCL không kèm EBV. Gần 90% người trưởng thành bị nhiễm EBV, vì vậy EBV là một loại virus phổ biến. Tuy nhiên, trong một số ít trường hợp, EBV gây ra nhiều loại bệnh ác tính, bao gồm cả u lympho và ung thư biểu mô (5). Cơ chế bệnh sinh của bệnh u lympho Burkitt khá rõ ràng, EBV lây nhiễm vào tế bào B trung tâm mầm thông qua thụ thể CD21. Ngược lại, cơ chế bệnh sinh của u lympho tế bào T/NK liên quan đến EBV vẫn chưa được hiểu đầy đủ. Ví dụ, cách EBV lây nhiễm vào tế bào NK và T vẫn chưa được làm rõ, vì tế bào NK và T không biểu hiện phân tử thụ thể CD21. Tác giả Okuno đưa ra giả thuyết EBV có thể lây nhiễm vào các tế bào đầu dòng lympho (Common Lymphoid Progenitor cells) có biểu hiện CD21, do đó thường gây bệnh ở cả dòng lympho T và NK (6). Bên cạnh đó, tỉ lệ tế bào u dương tính với EBER-ISH rất đa dạng. Ngưỡng cắt (Cut-off) EBER-ISH dương tính > 30% hiện đang được chấp thuận rộng rãi (2). Trước đây, EBV+ nPTCL được xem là một biến thể của PTCL, NOS. Tuy nhiên các nghiên cứu đã cho thấy EBV+ nPTCL là một thực thể riêng biệt, biểu hiện phân tử gây độc tế bào, tế bào u không điển hình về mặt hình thái, diễn tiến rất nhanh và không đáp ứng với hóa trị liệu thông thường. Vì vậy, EBV+ nPTCL cần được tách biệt với các u lympho tế bào T/NK khác để có chiến lược điều trị và tiên lượng bệnh phù hợp. Tầm soát EBV,

đặc biệt là xét nghiệm EBER-ISH nên được chỉ định thường quy trên tất cả các trường hợp u lympho tế bào T/NK để không chẩn đoán nhầm EBV+ nPTCL sang nhóm PTCL, NOS.

Thời gian sống toàn bộ (OS) của EBV+ nPTCL (2,5-8,0 tháng) kém hơn đáng kể so với PTCL, NOS (16-20 tháng). Ngoài ra những bệnh nhân có EBV DNA huyết thanh ban đầu vượt quá 10^5 copies/mL có OS trung bình kém hơn so với những bệnh nhân có EBV DNA huyết tương không quá 10^5 copies/mL (51 ngày so với 188 ngày), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P = 0,159$) (7).

Do sự hiếm gặp của bệnh, dữ liệu thu thập được chủ yếu từ các nghiên cứu nhỏ khiến rất khó đưa ra kết luận về hiệu quả của các phác đồ điều trị nên chưa có một phác đồ tiêu chuẩn trong điều trị bệnh. Đa số các trường hợp PTCL, NOS được chỉ định các phác đồ CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine và prednisone). Tuy nhiên phác đồ CHOP trên những trường hợp EBV dương tính cho thấy tỷ lệ tái phát cao và thời gian sống còn ngắn. Ở một số bệnh nhân, hóa trị liệu với các phác đồ dựa trên L-asparaginase, như phác đồ SMILE (steroid, methotrexate, ifosfamide, l-asparaginase và etoposide) được cho là hiệu quả hơn so với CHOP(8). Trong ca lâm sàng này, chúng tôi chọn SMILE là phác đồ đầu tay.

IV. KẾT LUẬN

EBV+ nPTCL là một phân nhóm mới trong phân loại ICC 2022 và WHO-HAEMS5. Tế bào u thường không điển hình về mặt hình thái, biểu hiện phân tử gây độc, EBER dương tính, diễn tiến lâm sàng rất nhanh và không đáp ứng với hóa trị liệu thông thường. Trường hợp này nhấn mạnh

tầm quan trọng của việc khảo sát EBER thường quy trên các trường hợp PTCL để tránh phân loại nhầm sang PTCL, NOS; qua đó có chiến lược điều trị và tiên lượng bệnh phù hợp cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al.** The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
2. **Jeon YK, Kim JH, Sung JY, Han JH, Ko YH.** Epstein-Barr virus-positive nodal T/NK-cell lymphoma: an analysis of 15 cases with distinct clinicopathological features. *Human pathology*. 2015;46(7):981-90.
3. **Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Tousseyn T, Barrionuevo C, Nakamura S, Jaffe ES.** New concepts in EBV-associated B, T, and NK cell lymphoproliferative disorders. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2023;482(1):227-44.
4. **Kim TY, Min GJ, Jeon YW, Park SS, Park S, Shin SH, et al.** Impact of Epstein-Barr Virus on Peripheral T-Cell Lymphoma Not Otherwise Specified and Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. *Frontiers in oncology*. 2021;11:797028.
5. **Kimura H, de Leval L, Cai Q, Kim WS.** EBV-associated NK and T-cell lymphoid neoplasms. *Current opinion in oncology*. 2022;34(5):422-31.
6. **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. *Nature microbiology*. 2019;4(3):404-13.
7. **Yamashita D, Shimada K, Takata K, Miyata-Takata T, Kohno K, Satou A, et al.** Reappraisal of nodal Epstein-Barr Virus-negative cytotoxic T-cell lymphoma: Identification of indolent CD5(+) diseases. *Cancer science*. 2018;109(8):2599-610.
8. **Kato S, Yamashita D, Nakamura S.** Nodal EBV+ cytotoxic T-cell lymphoma: A literature review based on the 2017 WHO classification. *Journal of clinical and experimental hematopathology: JCEH*. 2020;60(2):30-6.