

การรักษา Non-Hodgkin lymphoma (NHL)

นายแพทย์ทัศนพงศ์ รวยยาว

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา
ภาควิชารังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

สาเหตุของ NHL

• การติดเชื้อโรค

- EBV : สัมพันธ์กับโรค Burkitt's lymphoma, NK/T-cell lymphoma, primary CNS lymphoma
- H. Pylori : สัมพันธ์กับโรค extranodal marginal zone lymphoma
- HCV: สัมพันธ์กับโรค splenic marginal zone lymphoma
- HTLV-1 : สัมพันธ์กับโรค adult T-cell lymphoma/leukemia

การกำจัดเชื้อ H. Pylori, HCV, HTLV-1 เป็นส่วนหนึ่งในการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองดังกล่าว

• ภูมิคุ้มกันบกพร่อง

- Acquired immune deficiency syndrome
- Post-transplant

• การสัมผัสสารก่อมะเร็ง

- สารเคมีต่างๆ
- เคยได้รับเคมีบำบัด หรือการฉายรังสีมาก่อน

ชนิดของ NHL

1. Indolent NHL จะมีการดำเนินโรคช้า และตอบสนองดีมากต่อการรักษา แต่การรักษาไม่ได้ทำให้โรคหายขาด มีโอกาสโรคกลับเป็นซ้ำได้สูง จะเป็นๆหายๆ⁽¹⁻²⁾ (ดังรูปที่ 1-2) และมีโอกาสเปลี่ยนเป็นชนิด aggressive NHL ได้ แบ่งเป็นชนิดต่างๆ เช่น

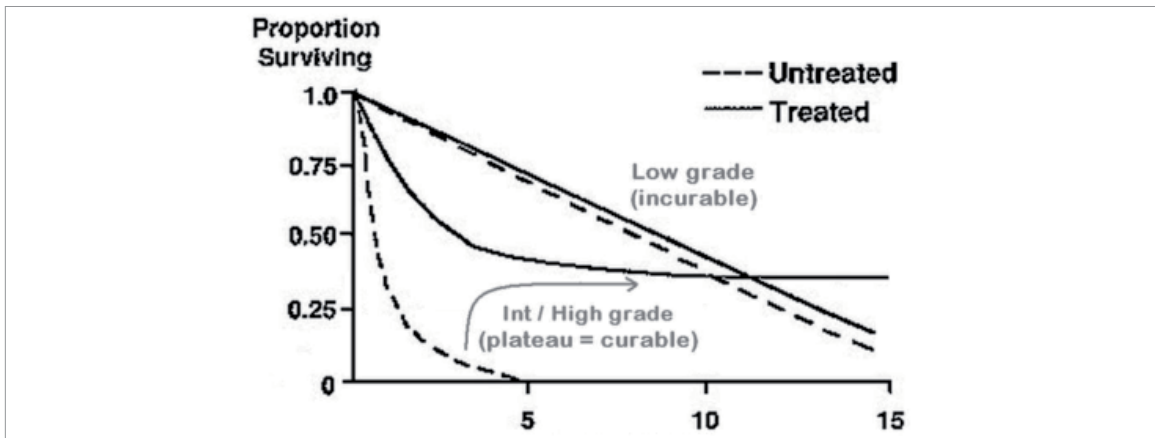
- Follicular lymphoma, grade 1-2
- Marginal zone lymphoma
- Small lymphocytic lymphoma

2. Aggressive NHL จะมีการดำเนินโรคเร็วและรุนแรง ถ้าไม่รักษาจะมีอัตราเสียชีวิตสูง การรักษาทำให้ผู้ป่วยบางส่วนหายขาดได้⁽¹⁻²⁾ (ดังรูปที่ 1-2) ซึ่งต่างจาก indolent NHL แบ่งเป็นชนิดต่างๆ เช่น

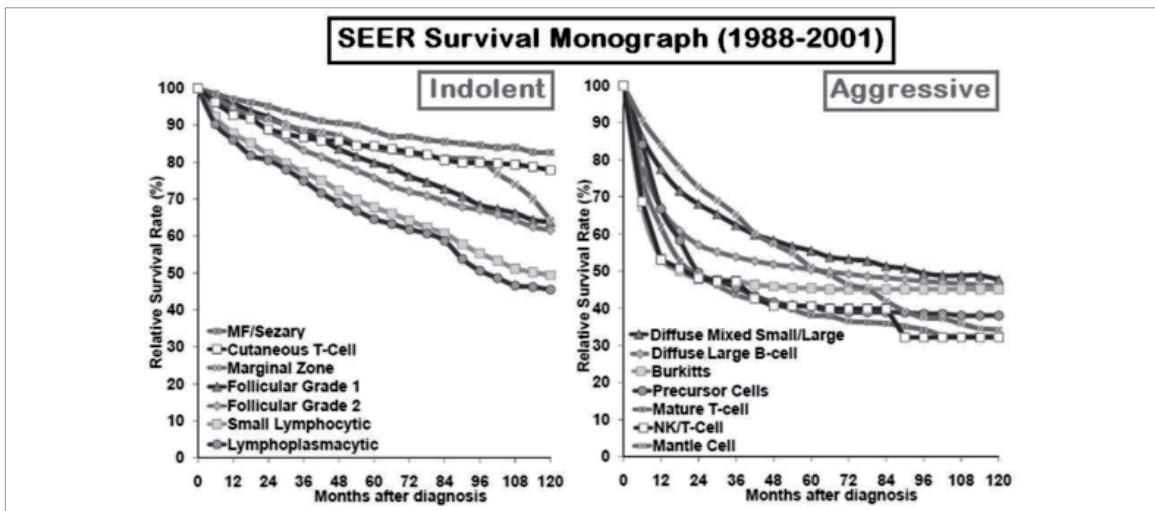
- Large B-cell lymphoma
- Mantle cell lymphoma
- Peripheral (mature) T-cell lymphoma
- NK/T-cell lymphoma

3. Highly-aggressive NHL จะมีการดำเนินโรคเร็วและรุนแรง มักจะกระจายไปสมองและไขสันหลัง รวมถึงไขกระดูกด้วย เซลล์มะเร็งจะตอบสนองต่อเคมีบำบัดอย่างรวดเร็ว จนอาจเกิดภาวะ tumor lysis syndrome ได้ มะเร็งกลุ่มนี้จะมี 2 รูปแบบ คือ lymphoma

รูปที่ 1 : การดำเนินโรคของ indolent lymphoma (low grade) และ aggressive lymphoma (int/high grade)



รูปที่ 2 : อัตราการรอดชีวิตของ non-Hodgkin lymphoma แยกตามชนิด



form และ leukemia form (blast ในไขกระดูก $\geq 20\%$)

แบ่งเป็นชนิดต่างๆ เช่น

- Lymphoblastic lymphoma/leukemia
- Burkitt's lymphoma/leukemia

Extranodal lymphoma

- Extranodal marginal zone lymphoma มักพบที่กระบอกตา ต่อมน้ำลาย ปอด กระเพาะอาหาร

- Diffuse large B-cell lymphoma มักพบที่สมอง ต่อมทอนซิล ไคน์ลิน หลังโพรงจมูก ไชนัส ต่อมไธมัส กระเพาะอาหาร ลำไส้ อวัยวะ กระดูก
- NK/T-cell lymphoma มักพบที่จมูก
- Mycosis fungoides มักพบที่ผิวหนัง

อุบัติการณ์ของ NHL⁽³⁾ ในประเทศไทย

- Diffuse large B-cell lymphoma 67%
- Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma 7%

- Follicular lymphoma 6%
- Mantle cell lymphoma 4%
- Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified 3%
- Nasal NK/T-cell lymphoma 3%

การรักษา NHL

• **Indolent lymphoma** เนื่องจากมีอัตราหายขาดต่ำ มีโอกาสโรคกลับเป็นซ้ำได้สูงและเป็นๆ หายๆ จึงให้รักษาเมื่อมีอาการ และให้การรักษาน้อยที่สุดเพื่อประคับประคองให้ผู้ป่วยอยู่อย่างมีคุณภาพชีวิตที่ดี ยาวนาน

- การฉายรังสี indolent lymphoma ระยะที่ 1-2 จะเพิ่ม local control (LC) และ overall survival (OS) ได้ เนื่องจากผู้ป่วยบางส่วนสามารถหายขาดได้จากการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว⁽⁴⁻⁵⁾ (ดังรูปที่ 3)

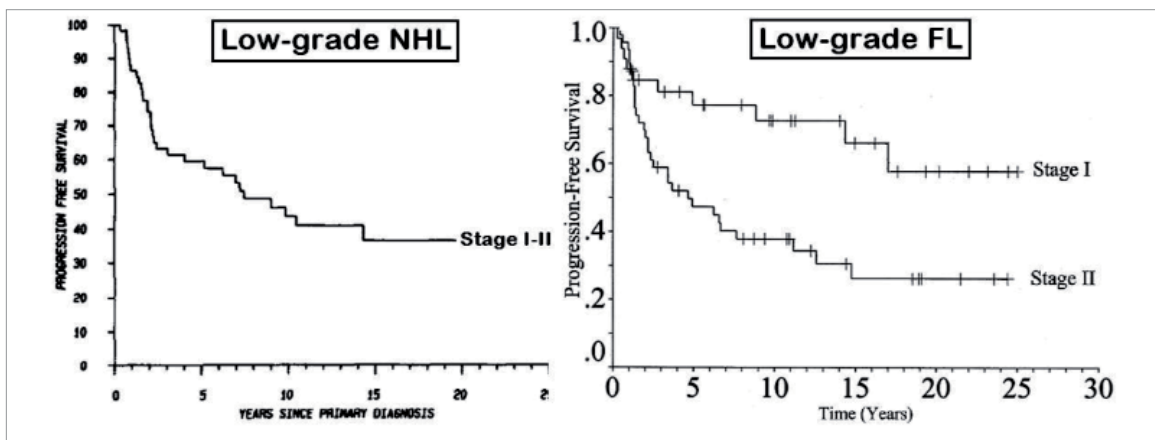
• **Aggressive lymphoma** จะมีการดำเนินโรคเร็ว และรุนแรง และการรักษาทำให้ผู้ป่วยบางส่วนหายขาดได้ โดยอาศัยการรักษาแบบผสมผสาน ดังนี้

- เคมีบำบัด จะเพิ่ม OS
- การฉายรังสี จะเพิ่ม LC ± OS

• **Highly aggressive lymphoma, HIV-related lymphoma, pediatric NHL** จะมีการดำเนินโรคเร็วและรุนแรง มักจะกระจายไปสมองและไขสันหลัง รวมถึงไขกระดูกด้วย การฉายรังสีเพื่อควบคุมโรคเฉพาะที่จึงมีประโยชน์น้อย เหลือแต่เพียงการรักษาด้วยเคมีบำบัด ดังนี้

- เคมีบำบัด จะเพิ่ม OS

รูปที่ 3 : อัตรารอดชีวิตของ indolent lymphoma (ระยะที่ 1-2) ภายหลังฉายรังสีเพียงอย่างเดียว



การรักษา indolent follicular lymphoma

ระยะที่ 1-2

• การฉายรังสี IFRT 30 Gy อย่างเดียว จะได้ 5-year OS สูงถึง 80-90% และ 15-year OS สูงกว่า 40%⁽⁴⁻⁷⁾ นอกจากนั้นยังพบว่า involved-field radiation (IFRT) ให้ผลไม่แตกต่างจาก extended-field radiation

(EFRT) และปริมาณรังสีเพียง 30.8 Gy ก็เพียงพอในการรักษามะเร็งขนาดเล็กกว่า 3 ซม.⁽⁵⁾

งานวิจัยจาก Boston โดยมีผู้ป่วยได้รับการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด 24% ทำให้ 15-year OS สูงกว่า 60%⁽⁸⁾ ซึ่งสูงกว่าการฉายรังสีอย่างเดียวจากงานวิจัยอื่นๆ และงานวิจัยจาก MDACC พบว่าการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด ทำให้ 5-year OS สูงกว่าการฉายรังสีอย่าง

เดียวจากการรักษาผู้ป่วยในอดีต (89% เทียบกับ 76%, $p=.16$)⁽⁹⁾ แต่จากงานวิจัยแบบสุ่มพบว่าไม่ได้มีประโยชน์จากการให้เคมีบำบัดเพิ่มจากการฉายรังสี⁽¹⁰⁻¹¹⁾

- การให้ Rituximab อย่างเดียว พบว่าเกิด complete response (CR) ระดับโมเลกุลสูงกว่า 60% ส่งผลให้ 1-year progression free survival (PFS) 94%⁽¹²⁾

- การเฝ้าระวังอาการ เลือกสำหรับผู้ป่วยที่คิดว่า จะเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาสูงกว่าประโยชน์จากการควบคุมโรค เช่น รอยโรคกว้างและต้องใช้ขอบเขตฉายรังสีขนาดใหญ่ ฉายรังสีบริเวณหูดอกจมูกแล้วอาจเกิดน้ำลายแห้งถาวร เคยฉายรังสีบริเวณนั้นมาก่อนอายุมาก มีโรคประจำตัวอื่นๆ พบว่าผู้ป่วยมากกว่า 60% ไม่มีอาการกำเริบ ส่งผลให้ 15-year OS สูงเกือบ 60% ส่วนในรายที่มีอาการกำเริบนั้น ใช้เวลาเฉลี่ย 1.8 ปี จึงเริ่มการรักษา⁽¹³⁾

การรักษา indolent follicular lymphoma ระยะที่ 3-4

- การเฝ้าระวังอาการ เนื่องจากมีอัตราหายขาดต่ำ มีโอกาสโรคกลับเป็นซ้ำได้สูงและเป็นๆ หายๆ จึงให้การรักษาเมื่อมีอาการ และให้การรักษาน้อยที่สุดเพื่อประคับประคองให้ผู้ป่วยอยู่อย่างมีคุณภาพชีวิตที่ดี ดังเช่นงานวิจัย GELF และ BNLI พบว่าการเฝ้าระวังอาการและให้การรักษาเมื่ออาการกำเริบ ให้ผลการรักษาในด้าน OS ไม่ต่างจากการเริ่มรักษาด้วยเคมีบำบัด แต่จะสามารถยืดระยะเวลาก่อนเริ่มรักษาได้ 2-2.6 ปี⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

- Rituximab, เคมีบำบัด, ฉายรังสี เริ่มให้การรักษาเมื่อมีอาการ ดังเกณฑ์ต่อไปนี้

NCCN • Symptoms

- Threatened end-organ function
- Cytopenia secondary to lymphoma
- Bulky disease
- Steady progression

GELF • B symptoms

- Splenomegaly
- Pleural effusion or peritoneal ascites
- Cytopenia (WBC < 1,000 /mm³ or platelet < 100,000 /mm³)
- Leukemia (malignant cells > 5,000 /mm³)
- Nodal sites ≥ 3 (each ≥ 3 cm)
- Bulky disease ≥ 7 cm

การให้ Rituximab ± maintenance Rituximab มีผลข้างเคียงน้อย และสามารถยืดระยะเวลาการเริ่มให้เคมีบำบัด/ฉายรังสีออกไปได้⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ (ดังรูปที่ 4) แต่ข้อเสียคือราคาแพง

เคมีบำบัดสำหรับมะเร็งชนิดนี้คือ R-CVP (Rituximab + Cyclophosphamide + Vincristine + Prednisolone); R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamide + Hydroxydaunorubicin + Oncovin + Prednisolone); R-Bendamustine

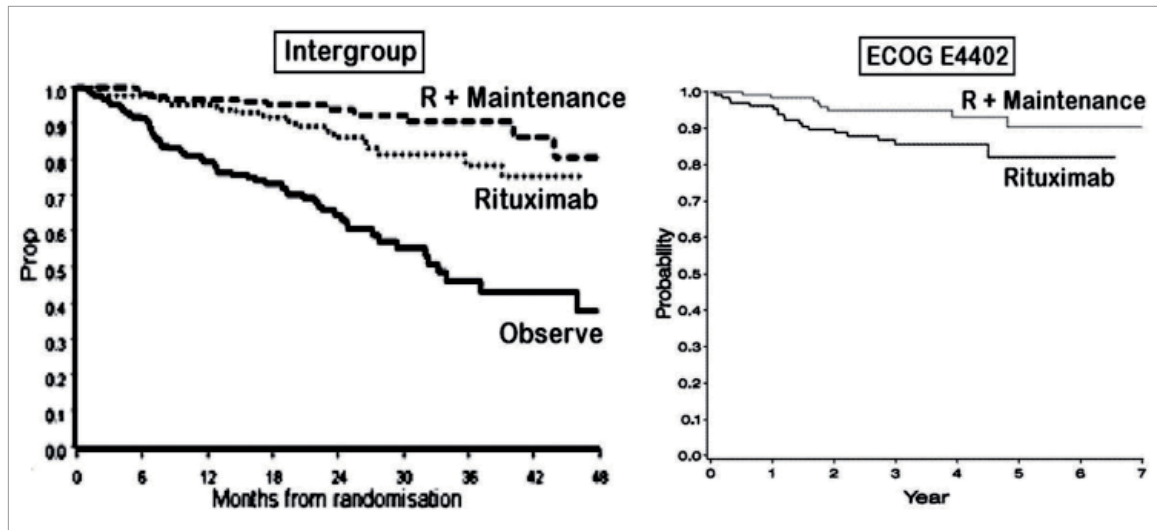
งานวิจัยแบบสุ่มจากเม็กซีโกเริ่มรักษาผู้ป่วยตั้งแต่แรกด้วยการรักษาเต็มที่ พบว่าผู้ป่วยที่ CR หลังได้รับเคมีบำบัด ถ้าฉายรังสี IFRT หรือ EFRT 40 Gy ในกรณี bulky disease จะเพิ่ม EFS และ OS⁽¹⁸⁾

- การฉายรังสีระยะสั้นเพื่อประคับประคองอาการ (2 Gy x 2 ครั้ง) เนื่องจากผู้ป่วยโรคนี้มักจะเป็นๆ หายๆ ต้องมาฉายรังสีอยู่บ่อยครั้ง บางรายเคยฉายรังสีปริมาณสูงแล้ว การฉายรังสีระยะสั้นจะช่วยลดผลข้างเคียงและระยะเวลาของการรักษา อย่างไรก็ตาม การรักษาทำให้เกิด CR สูงถึง 50-60% และยืดระยะเวลากำเริบของโรคได้ 1-2 ปี⁽¹⁹⁻²²⁾ (ดังตารางที่ 1)

การรักษา marginal zone lymphoma

- Extranodal marginal zone lymphoma (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; MALT lymphoma) มักแสดงอาการในระยะที่ 1-2 พิจารณาการรักษาเช่นเดียวกับ indolent lymphoma อื่นๆ โดยการฉายรังสี IFRT 30 Gy ในระยะที่ 1-2 ทำให้

รูปที่ 4 : อัตรารอดชีวิตโดยไม่ได้รับเคมีบำบัด/ฉายรังสีของ indolent follicular lymphoma (ระยะที่ 3-4)



ตารางที่ 1 : การรักษา indolent lymphoma ด้วยการฉายรังสีระยะสั้นเพื่อประคับประคองอาการ (2 Gy x 2 ครั้ง)

	France ⁽¹⁸⁾	Dutch ⁽¹⁹⁾	PMH ⁽²⁰⁾	Boston ⁽²¹⁾
Number of patients	48	109	54	127
Indolent follicular lymphoma	67%	90%	52%	66%
Complete response	57%	61%	49%	57%
Partial response	24%	31%	32%	25%
1-year free from local progression	67%	-	55%	-
2-year free from local progression	56%	-	50%	74%
Time to local progression	-	25 months	19 months	14 months

CR เกือบ 100% และ 10-year OS สูงเกือบ 90% และเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำมักจะไม่มีเกิดบริเวณที่เดิมหรือต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง แต่จะเกิดที่อวัยวะอื่นหรืออวัยวะข้างตรงข้าม (เช่นต่อมน้ำลายฝั่งตรงข้าม)⁽²³⁻²⁵⁾ (ดังตารางที่ 2) นอกจากนั้นการให้เคมีบำบัดเพิ่มเติมหลังฉายรังสีไม่ได้มีประโยชน์^(23,26) กรณีที่เป็นระยะที่ 3-4 จะพิจารณารักษาด้วย Rituximab ร่วมกับเคมีบำบัด เช่น R-CVP; R-Chlorambucil; R-Bendamustine

Gastric MALT lymphoma ระยะที่ 1-2 ควรให้การรักษา H. pylori ก่อน เพราะว่าการรักษาด้วยยาฆ่าเชื้อโดยไม่ต้องฉายรังสีให้ผล CR สูงถึง 70-80% และเมื่อ

โรคกลับเป็นซ้ำค่อยให้การรักษาเพิ่มเติมด้วยการฉายรังสีหรือเคมีบำบัด ซึ่งส่งผลให้ 10-year OS สูงถึง 90%⁽²⁷⁻³⁰⁾ (ดังตารางที่ 3) นอกจากนั้น การฉายรังสีตั้งแต่เริ่มต้นหรือการฉายรังสีเมื่อรอยโรคไม่ตอบสนองต่อยาฆ่าเชื้อก็ให้ผลไม่ต่างกันด้าน CR และ cause-specific survival (CSS)⁽³¹⁾ ส่วนการผ่าตัด total gastrectomy นั้นไม่แนะนำให้ทำแล้ว ดังเช่นผลงานวิจัยแบบสุ่มจากเม็กซีโก พบว่าการผ่าตัด total gastrectomy ไม่มีประโยชน์เหนือกว่าการฉายรังสี whole abdomen 30 Gy + boost 10 Gy นอกจากนั้นการให้เคมีบำบัด CHOP 3 cycles + CVP 4 cycles ให้ประโยชน์เหนือกว่าการฉายรังสี ในด้าน EFS และ OS จึงน่าจะให้เคมี

ตารางที่ 2 : การรักษา MALT lymphoma ระยะที่ 1-2 ด้วยการฉายรังสี IFRT 30 Gy

	PMH ⁽²³⁾	Japan ⁽²⁴⁾	Japan ⁽²⁵⁾
Number of patients	144 (RT), 23 (RT+Chemo)	22	30
Sites of disease	all	gastric	orbital
Complete response	99%	100%	100%
5-year relapse-free rate	81, 82%	84%	96%
10-year relapse-free rate	74, 76% (thyroid 95%, gastric 92%)	-	-
5-year overall survival	94, 95%	91%	100%
10-year overall survival	89, 87%	-	-
Relapse sites	• distant MALT: 65% • contralateral MALT: 29%	-	-

IFRT = involved-field radiation

ตารางที่ 3 : การรักษา Gastric MALT lymphoma ระยะที่ 1-2 ด้วยการให้ยาฆ่าเชื้อ H. pylori

	Japan ⁽²⁹⁾	Italy ⁽³⁰⁾	German ⁽³¹⁾	Switzerland ⁽³²⁾
Number of patients	422	60	120	105
Complete response	77%	70%	80%	76%
Relapse	3%	21%	3%	10%
5-year overall survival	99%	95%	90%	92%
10-year overall survival	95%	-	-	83%

บำบัดเป็นการรักษาแรกใน gastric MALT⁽³²⁾ แต่ผลตรงข้ามกับข้อมูลจาก SEER ใน gastric MALT ระยะที่ 1 พบว่าการรักษาผู้ป่วยด้วยการฉายรังสีจะมีอัตราการตายจาก NHL ต่ำกว่าการให้เคมีบำบัด (HR 0.27) ส่วน OS ไม่แตกต่างกัน (HR 0.73)⁽³³⁾

กรณีผู้ป่วยมาด้วยก้อนที่ปอด หรือเต้านม แล้วทำการผ่าตัด หรือตัดชิ้นเนื้อไปตรวจ แล้วได้ free margin โดยที่ไม่มีรอยโรคที่ตำแหน่งอื่นๆ (ระยะที่ 1-2) อาจจะพิจารณาเฝ้าระวังอาการได้

- Nodal marginal zone lymphoma มักแสดงอาการในระยะที่ 3-4 พิจารณาให้การรักษาแบบเดียวกับ indolent lymphoma ระยะที่ 3-4 คือ ถ้า FLIPI ต่ำ อาจจะเฝ้าระวังอาการ (wait and watch) ส่วนกรณี

FLIPI สูงหรือมีอาการจากโรค พิจารณาให้ Rituximab หรือ Rituximab ร่วมกับเคมีบำบัด

- Splenic marginal zone lymphoma มีรอยโรคในม้าม มักมีรอยโรคในไขกระดูกร่วมด้วย (ระยะที่ 4) สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัส HCV การรักษาเช่นเดียวกับ indolent lymphoma ระยะที่ 3-4 คือการติดตามเฝ้าระวังและเริ่มรักษาเมื่อมีอาการ โดยการตัดม้าม ให้ยาฆ่าเชื้อไวรัส หรือเคมีบำบัด

การรักษา small lymphocytic lymphoma หรือ chronic lymphocytic leukemia

คือ โรคเดียวกันแต่มี 2 รูปแบบคือ lymphoma form และ leukemia form (B-cell ในเลือด > 5,000 /mm³) การดำเนินโรคช้าและเรื้อรัง โดยเริ่มจากต่อมน้ำเหลืองโต

ม้ามโต ฮีโมโกลบินต่ำลง และสุดท้ายคือเกล็ดเลือดต่ำลง

- การรักษา small lymphocytic lymphoma พิจารณาแบบเดียวกับ indolent lymphoma อื่นๆ

- การรักษา chronic lymphocytic leukemia พิจารณาตาม clinical staging และสภาพของผู้ป่วย หากเป็นผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 65 ปี ที่เป็น advanced stage (Binet C) และมีอาการจากโรค ควรให้การรักษาด้วย R-FC (Rituximab + Fludarabine + Cyclophosphamide) แต่ถ้าผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี หรือ มี comorbid ต่างๆ ควรให้การรักษาด้วย R-Chlorambucil; R-Bendamustine แทน

การรักษา diffuse large B-cell lymphoma (DLBL) ระยะที่ 1-2

Large B-cell lymphoma ประกอบด้วย

- Follicular lymphoma, grade 3
- DLBL
- Transformed DLBL
- ALK-positive DLBL
- EBV-positive DLBL
- Primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma
- Intravascular large B-cell lymphoma
- T-cell/histiocytic-rich large B-cell lymphoma

- การให้เคมีบำบัด R-CHOP 3-4 cycles ร่วมกับฉายรังสี IFRT 30-50 Gy ในอดีตการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวได้ CR 80% และ EFS/OS 30-40% ซึ่งโรคมักกลับเป็นซ้ำบริเวณอื่นนอกขอบเขตการฉายรังสี

การให้เคมีบำบัดเพิ่มเติมก่อนฉายรังสีพบว่า CR สูงขึ้นถึง 90% และ EFS/OS สูงขึ้นถึง 60-80% นอกจากนี้การให้ Rituximab เพิ่มเติมจากเคมีบำบัดสามารถเพิ่ม PFS และ OS ได้ทั้งในผู้ป่วยและผู้สูงอายุ⁽³⁴⁻³⁵⁾

(ดังตารางที่ 4) ดังนั้นสูตรเคมีบำบัดมาตรฐานในปัจจุบันคือ R-CHOP

การฉายรังสีเพิ่มเติมหลังเคมีบำบัดจะเพิ่ม PFS และ OS ได้ โดยที่ผลข้างเคียงไม่ได้มากขึ้นแต่อย่างใด จากงานวิจัย SWOG 8736 และ ECOG 1484⁽³⁶⁻³⁷⁾ แต่จากงานวิจัย GELA LNH 93-4 ในผู้สูงอายุพบว่า การฉายรังสีเพิ่มเติมหลังเคมีบำบัดไม่มีประโยชน์⁽³⁸⁾ (ดังตารางที่ 5) ดังนั้นอาจพิจารณาให้เคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยบางราย

ในการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว ปริมาณรังสีที่เพิ่มขึ้นถึง 40 Gy จะควบคุมโรคได้สูงขึ้น และการให้ปริมาณรังสีที่มากกว่านั้นไม่มีประโยชน์⁽³⁹⁾ และมีสัดส่วนโรคที่ดื้อต่อรังสี 20% แม้ว่าจะให้รังสีสูงเท่าใดก็ตาม⁽⁴⁰⁾

ในการฉายรังสีหลังเคมีบำบัด ปริมาณรังสี 30-40 Gy เพียงพอต่อรอยโรคที่ CR และ 40-50 Gy เพียงพอต่อรอยโรคที่ PR^(37, 41-43) (ดังตารางที่ 6)

- การให้เคมีบำบัด R-CHOP 6-8 cycles ± IFRT มักพิจารณาฉายรังสีในรายที่มี bulky disease, extranodal disease, residual disease สำหรับรอยโรคที่ดื้อต่อยาเคมีบำบัดอาจต้องเพิ่มปริมาณรังสีถึง 45-55 Gy

การรักษา diffuse large B-cell lymphoma ระยะที่ 3-4

- การให้เคมีบำบัด RCHOP 6-8 cycles ± IFRT เนื่องจากโรครุนแรง เคมีบำบัดจึงมีบทบาทหลักในการรักษา โดยสามารถเพิ่ม OS ได้ มีการพัฒนาสูตรยาเคมีบำบัดเป็นระยะๆ เช่น งานวิจัยจาก SWOG/ECOG พบว่า CHOP ให้ผลการรักษาไม่ต่างจากยาอื่นอีก 3 สูตร แต่ให้ผลข้างเคียงน้อยที่สุด⁽⁴⁴⁾ งานวิจัย NHL B2 พบว่าการให้ CHOP ทุก 2 สัปดาห์ (CHOP-14) ได้ผลดีกว่า CHOP ทุก 3 สัปดาห์ ในด้าน CR, EFS, OS และผลข้างเคียงไม่ต่างกัน⁽⁴⁵⁾ แต่เมื่อให้ Rituximab ร่วมด้วยจากงานวิจัย GELA LNH03-6B พบว่า R-CHOP-14 ได้ผล

ตารางที่ 4 : การรักษา diffuse large B-cell lymphoma ด้วยการให้ Rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัด

	MIiT ⁽³⁴⁾	GELA LNH 98.5 ⁽³⁵⁾
Number of patients	823	399
Stage	1-4	2-4
Age	< 60 years, aalPI 0-1	> 60 years
Arm 1	R-CHOP-like 6c	R-CHOP 8c
Arm 2	CHOP-like 6c	CHOP 8c
Radiation	IFRT 30-40 Gy (if X, E)	-
Progression-free survival	80, 64% (Sig)	37, 20% (Sig)
Overall survival	90, 80% (Sig)	44, 28% (Sig)
Fatal side effects	Similar	Similar

aalPI = age-adjusted international prognostic index; c = cycles; CHOP = Cyclophosphamide + Hydroxydaunorubicin (Adriamycin) + Oncovin (Vincristine) + Prednisolone; R-CHOP = Rituximab + CHOP; IFRT = involved-field radiation; X = bulky disease; E = extranodal disease

ตารางที่ 5 : การรักษา diffuse large B-cell lymphoma ระยะที่ 1-2 ด้วยการฉายรังสีภายหลังเคมีบำบัด

	SWOG 8736 ⁽³⁶⁾	ECOG 1484 ⁽³⁷⁾	GELA LNH 93-4 ⁽³⁸⁾
Number of patients	401	172 (CR)	576 (elderly)
Arm 1	CHOP 3c + IFRT	CHOP 8c + IFRT	CHOP 4c + IFRT
Radiation dose	40-55 Gy	30 Gy	36-44 Gy
Arm 2	CHOP 8c	CHOP 8c	CHOP 4c
Complete response	75, 73%	100, 100%	91, 89%
Progression-free survival	77, 64% (Sig)	73, 56% (Sig)	61, 64%
Overall survival	82, 72% (Sig)	82, 71%	68, 72%
Fatal side effects	Better (NS)	Similar	Similar

CR = complete response; c = cycles; IFRT = involved-field radiation; CHOP = Cyclophosphamide + Hydroxydaunorubicin (Adriamycin) + Oncovin (Vincristine) + Prednisolone

ไม่ต่างจาก R-CHOP⁽⁴⁶⁾ ดังนั้นสูตรเคมีบำบัดมาตรฐานในปัจจุบัน คือ R-CHOP

จากงานวิจัยพบว่าการฉายรังสีหลังเคมีบำบัดจะได้ประโยชน์ กรณีที่ก้อนขนาดใหญ่ก่อนฉายรังสีในด้าน LC, PFS, OS⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾ (ดังตารางที่ 7) นอกจากนั้น ยังมีประโยชน์ในกรณี extranodal disease, residual disease

การรักษา mantle cell lymphoma

เป็นโรคกลุ่ม aggressive NHL จะมีการดำเนินโรคเร็วและรุนแรง แต่แยกจากชนิดอื่นๆในกลุ่ม เพราะว่าการรักษาไม่ได้ทำให้โรครายขาด และมีโอกาสโรคกลับเป็นซ้ำได้สูงเช่นเดียวกับ indolent NHL พิจารณาการรักษาตาม Mantle cell lymphoma international prognostic index (MIPI) ดังนี้

ตารางที่ 6 : ปริมาณรังสีในการรักษา diffuse large B-cell lymphoma ระยะที่ 1-2 ภายหลังเคมีบำบัด

	Low-dose radiation		High-dose radiation	
MDACC ⁽⁴¹⁾	<3.5cm:	30-40 Gy	> 3.5 cm:	40-50 Gy
ECOG 1484 ⁽³⁷⁾	CR:	30 Gy	PR:	40 Gy
Dutch ⁽⁴²⁾	CR:	26 Gy	PR:	40 Gy
Florida ⁽⁴³⁾	<6 cm and CR:	30 Gy	>6 cm or PR:	40-45 Gy

CR = complete response; PR = partial response

ตารางที่ 7 : การรักษา diffuse large B-cell lymphoma ระยะที่ 3-4 ด้วยการฉายรังสีภายหลังเคมีบำบัด

	MDACC ⁽⁴⁷⁾	Milan ⁽⁴⁸⁾	Mexico ⁽⁴⁹⁾
Number of patients	59	94 (≥ 6 cm ⇒ CR)	341 (≥ 10 cm ⇒ CR)
Arm 1	Chemo + RT	Chemo + RT	Chemo + RT
Radiation dose	30-50 Gy	30-46 Gy	36-44 Gy
Radiation sites	all lesions	≥ 6 cm	≥ 10 cm
Arm 2	Chemo	Chemo	Chemo
5-year local control	89, 52% (Sig)	-	-
Time to progression	-	41, 18 mo (Sig)	-
5-year progression-free survival	85, 51% (Sig)	-	82, 55% (Sig)
5-year overall survival	87, 81%	66, 46% (Sig)	87, 66% (Sig)

CR = complete response

- กรณี MIPI ต่ำ ให้การรักษาแบบ indolent lymphoma อื่นๆ

- กรณี MIPI สูง ให้การรักษาด้วย Rituximab ร่วมกับเคมีบำบัด เช่น R-CHOP หรือ สูตรยาเคมีบำบัดที่มี high-dose Cytarabine ร่วมด้วย (R-CHOP/R-DHAP หรือ R-HyperCVD/R-MA) แล้วตามด้วย Rituximab maintenance หรือ upfront autologous stem cell transplant ยาใหม่ๆ ที่อาจจะมียับยั้งมากขึ้นในอนาคต คือ Bortezomib (proteasome inhibitor), Ibrutinib (BTK inhibitor)

การรักษา Peripheral (mature) T-cell lymphoma

Peripheral (mature) T-cell lymphoma
ประกอบด้วย

- Anaplastic large cell lymphoma, ALK+
- Anaplastic large cell lymphoma, ALK-
- Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
- Enteropathy-associated T-cell lymphoma
- Peripheral T-cell lymphoma, unspecified

การรักษาเช่นเดียวกับ aggressive B-cell lymphoma แต่ไม่ใช้ Rituximab เพราะ T-cell ไม่มี

CD20 ที่ผิวเซลล์ดังเช่น B-cell อย่างไรก็ตาม CHOP 8 cycles นั้นทำให้มี PFS เพียง 30-40% เท่านั้น จึงแนะนำให้ใช้สูตรที่มีขนาดยาสูงขึ้น เช่น CHOEP (Cyclophosphamide + Hydroxydaunorubicin + Oncovin + Etoposide + Prednisone) หรือ EPOCH (Etoposide + Prednisolone + Oncovin + Cyclophosphamide + Hydroxydaunorubicin แล้วตามด้วย upfront stem cell transplant นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่ใช้ Alemtuzumab (anti-CD52), Brentuximab vedotin (anti-CD30), Romidepsin (HDAC inhibitor) ร่วมไปกับ induction chemotherapy ซึ่งพบว่าทำให้ผลการรักษาที่ดีขึ้น แต่ยังคงรอการยืนยันจาก phase III study ในอนาคต

การรักษา NK/T-cell lymphoma

- **Nasal NK/T-cell lymphoma** มีลักษณะที่รุนแรงกว่า peripheral T-cell lymphoma อื่นๆ ดังนี้
 - มีการทำลายเนื้อเยื่อและอวัยวะข้างเคียง เช่น เพดานปาก และถ้ำรอยโรคลูกลามกระดูกและผิวหนังข้างเคียงจะทำให้ CR ต่ำ
 - ตอบสนองช้าต่อเคมีบำบัด แต่ตอบสนองเร็วต่อการฉายรังสี ดังนั้นการรักษาต้องเริ่มต้นด้วยการฉายรังสี (upfront radiation) ซึ่งต่างจาก aggressive NHL อื่นๆ
 - พบโรคกลับเป็นซ้ำบริเวณที่เดิมได้สูง ดังนั้นต้องฉายรังสีด้วยปริมาณรังสีที่สูงกว่า 50-54 Gy(50-52)ซึ่งสูงกว่า aggressive NHL อื่นๆ
 - อาจพบโรคกระจายไปอวัยวะอื่นๆ หรือกลับเป็นซ้ำได้สูง ในกรณีเช่นนั้นต้องรักษาด้วยเคมีบำบัดในขนาดสูง เช่น VIPD (VP-16 + Ifosfamide + Platinum-based + Dexamethasone), DeVIC (Dexamethasone + VP-16 + Ifosfamide + Carboplatin), SMILE (Steroid + Methotrexate + Ifosfamide + L-asparaginase + Etoposide), AspaMetDex

(L-asparaginase + Methotrexate + Dexamethasone)

• Upfront radiation ประกอบไปด้วย

- การฉายรังสีอย่างเดียว ในระยะที่ 1 และไม่มีลักษณะที่ไม่พึงประสงค์ต่างๆ
- การฉายรังสีแล้วตามด้วยเคมีบำบัด
- การฉายรังสีพร้อมกับเคมีบำบัด VIPD หรือ DeVIC⁽⁵³⁻⁵⁴⁾ ซึ่งทำให้ CR, PFS, OS สูง

• **Extranasal NK/T-cell lymphoma** มักพบที่ลำไส้ ผิวน้ำแข็ง อذنทะ จะมีลักษณะที่ไม่พึงประสงค์มากกว่า nasal NK/T-cell lymphoma ส่งผลให้ OS ต่ำกว่า และการฉายรังสีจะได้ประโยชน์น้อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้แม้ว่าจะเป็นระยะที่ 1-2 ก็ตาม⁽⁵⁵⁾ การรักษาลหลักเป็นเคมีบำบัดแต่จำเป็นต้องใช้สูตรเคมีบำบัดในขนาดสูงที่มี L-asparaginase และ methotrexate เป็นส่วนประกอบ เช่น SMILE หรือ AspaMetDex

การรักษา lymphoblastic lymphoma / leukemia

คือโรคเดียวกันแต่มี 2 รูปแบบคือ lymphoma form และ leukemia form (blast cells ในไขกระดูก $\geq 20\%$)

- Lymphoblastic lymphoma พบชนิด T-cell มากกว่า B-cell มักแสดงอาการด้วย mediastinal mass และ pleural effusion
- Acute lymphoblastic leukemia พบชนิด B-cell มากกว่า B-cell

การรักษาเช่นเดียวกับ Acute lymphoblastic leukemia ดังนั้นการฉายรังสีจะมีบทบาทกรณี

- Prophylactic cranial irradiation หลังจาก complete remission
- Total body irradiation ก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูก

การรักษา Burkitt's lymphoma / leukemia

คือโรคเดียวกันแต่มี 2 รูปแบบคือ lymphoma form และ leukemia form (blast cells ในไขกระดูก $\geq 20\%$)

เกิดจากเชื้อไวรัส EBV พบได้เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น ติดเชื้อ HIV ทานยากดภูมิต้านทาน หลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ แต่พบในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติก็ได้

การรักษาหลักเป็นการให้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูง เช่น Hyper-CVAD/MA, CODOX-M/IVAC แต่ผู้ป่วยมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้สูง ในระยะหลังพบว่าการใช้ Rituximab ร่วมไปกับยาเคมีบำบัดดังกล่าว อาจทำให้ DFS ดีขึ้น

การรักษา HIV-related lymphoma

เกิดจากภูมิคุ้มกันต่ำ ส่งผลให้ B-cell ติดเชื้อไวรัส EBV ได้ ชนิดมะเร็งที่มักพบบ่อย ได้แก่ Burkitt's lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, primary effusion lymphoma, plasmablastic lymphoma รักษาด้วยเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว แต่จำเป็นต้องใช้สูตรเคมีบำบัดที่เข้มข้นขึ้น คือ DA-EPOCH $\pm$ Rituximab (กรณี CD20+ และ CD4 > 100) ร่วมกับ highly active antiretroviral therapy และ CNS prophylaxis

นอกจากนี้ ยังพบ Primary CNS lymphoma รักษาโดย High-dose methotrexate ร่วมกับ high-dose Ara-C หรือ ifosfamide หรือใช้ cranial radiation therapy อย่างเดียวเป็น palliative treatment

การรักษาผู้ป่วยเด็ก NHL

การดำเนินโรคมักจะเร็ว พบ extranodal disease การกระจายไปสมอง/ไขสันหลัง และไขกระดูกได้บ่อย มักจะพบ highly aggressive NHL และ aggressive NHL ดังนี้

- Burkitt's lymphoma: 40%
- Lymphoblastic lymphoma: 30%
- Diffuse large B-cell lymphoma: 20%
- Anaplastic large cell lymphoma: 10%

การแบ่งระยะโรคใช้ St. Jude staging system ซึ่งต่างจาก Ann Arbor staging system ดังนี้

- ระยะที่ 1: เหมือนกัน
- ระยะที่ 2: เพิ่ม
completely resected
gastrointestinal disease
- ระยะที่ 3: เพิ่ม
extensive unresectable
intra-abdominal disease,
mediastinal / pleural / thymic disease,
paraspinal / epidural disease
- ระยะที่ 4: เหมือนกัน
รักษาด้วยเคมีบำบัดแบบ acute
lymphoblastic leukemia ส่วนการฉาย
รังสีใช้เพื่อประคับประคองอาการ

การรักษา Primary cutaneous lymphoma

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองบริเวณผิวหนังจะมีการพยากรณ์โรคดีกว่ามะเร็งที่อื่นๆ โดยไม่ขึ้นกับชนิดเซลล์ มักจะมาด้วยรอยโรคเฉพาะที่ผิวหนัง และจะมีการดำเนินโรคช้าและให้การรักษาสั้นเดียวกับ indolent lymphoma ยกเว้น primary cutaneous DLBL ที่ขาจะมีการดำเนินโรครุนแรง โรคระยะต่อมาจะน้ำเหลืองบริเวณผิวหนังประกอบด้วย

- B-cell lymphoma
- Primary cutaneous DLBL, leg type รักษาเช่นเดียวกับ DLBL ที่อื่นๆ (R-CHOP $\pm$ IFRT)
- Primary cutaneous follicle center lymphoma
- Primary cutaneous marginal zone lymphoma
- T-cell lymphoma
- Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
- Mycosis fungoides

เอกสารอ้างอิง

1. Grogan TM, Miller TP, Fisher RI. A Southwest Oncology Group perspective on the Revised European-American Lymphoma classification. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11: 819-46.
2. <http://seer.cancer.gov/publications/survival>
3. Bunworasate U, Siritanaratnakul N, Khuhapinant A, Lekhakula A, Rujirojindakul P, Sirijerachai C, et al. A Nationwide Prospective Multicenter Study of Clinical Features and Outcomes of Non-Hodgkin Lymphoma in Thailand: An Analysis of 939 Cases. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011; 118: 2064 [Abstract].
4. Pendlebury S, el Awadi M, Ashley S, Brada M, Horwich A. Radiotherapy results in early stage low grade nodal non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 1995; 36: 167-71.
5. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 1219-27.
6. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1282-90.
7. Guckenberger M, Alexandrow N, Flentje M. Radiotherapy alone for stage I-III low grade follicular lymphoma: long-term outcome and comparison of extended field and total nodal irradiation. *Radiat Oncol* 2012; 7: 103.
8. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, Ng A, Hua L, Silver B, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 928-34.
9. McLaughlin P, Fuller L, Redman J, Hagemester F, Durr E, Allen P, et al. Stage I-II low-grade lymphomas: a prospective trial of combination chemotherapy and radiotherapy. *Ann Oncol* 1991; 2: 137-40.
10. Yahalom J, Varsos G, Fuks Z, Myers J, Clarkson BD, Straus DJ. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy after radiation therapy in stage I low-grade and intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. Results of a prospective randomized study. *Cancer* 1993; 71: 2342-50.
11. Kelsey SM, Newland AC, Hudson GV, Jelliffe AM. A British National Lymphoma Investigation randomised trial of single agent chlorambucil plus radiotherapy versus radiotherapy alone in low grade, localised non-Hodgkins lymphoma. *Med Oncol* 1994; 11: 19-25.
12. Colombat P, Salles G, Brousse N, Eftekhari P, Soubeyran P, Delwail V, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001; 97: 101-6.

13. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1454-9.
14. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 1997; 15: 1110-7.
15. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 516-22.
16. Ardeschna KM, Smith P, Qian W, Warden J, Stevens L, Pocock CF, et al. An Intergroup Randomised Trial of Rituximab Versus a Watch and Wait Strategy In Patients with Stage II, III, IV, Asymptomatic, Non-Bulky Follicular Lymphoma (Grades 1, 2 and 3a). A Preliminary Analysis. *Blood* 2010; 116: 6 [Abstract].
17. Kahl BS, Hong F, Williams ME, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, et al. Results of Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402 (RESORT): A Randomized Phase III Study Comparing Two Different Rituximab Dosing Strategies for Low Tumor Burden Follicular Lymphoma. *Blood* 2011; 118: LBA-6 [Abstract].
18. Avilés A, Delgado S, Fernández R, Talavera A, Neri N, Huerta-Guzmán J. Combined therapy in advanced stages (III and IV) of follicular lymphoma increases the possibility of cure: results of a large controlled clinical trial. *Eur J Haematol* 2002; 68: 144-9.
19. Girinsky T, Guillot-Vals D, Koscielny S, Cosset JM, Ganem G, Carde P, et al. A high and sustained response rate in refractory or relapsing low-grade lymphoma masses after low-dose radiation: analysis of predictive parameters of response to treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 148-55.
20. Haas RL, Poortmans P, de Jong D, Aleman BM, Dewit LG, Verheij M, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2474-80.
21. Chan EK, Fung S, Gospodarowicz M, Hodgson D, Wells W, Sun A, et al. Palliation by low-dose local radiation therapy for indolent non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e781-6.
22. Russo AL, Chen YH, Martin NE, Vinjamoori A, Luthy SK, Freedman A, et al. Low-dose involved-field radiation in the treatment of non-hodgkin lymphoma: predictors of response and treatment failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 121-7.

23. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, Wells W, Hodgson DC, Sun A, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer* 2010; 116: 3815-24.
24. Okada H, Takemoto M, Kawahara Y, Nasu J, Takenaka R, Kawano S, et al. A prospective analysis of efficacy and long-term outcome of radiation therapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Digestion* 2012; 86: 179-86.
25. Hata M, Omura M, Koike I, Tomita N, Iijima Y, Tayama Y, et al. Treatment effects and sequelae of radiation therapy for orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1387-93.
26. Avilés A, Delgado S, Huerta-Guzmán J. Marginal zone B cell lymphoma of the parotid glands: results of a randomised trial comparing radiotherapy to combined therapy. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 32B: 420-2.
27. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, Iijima K, Ono S, Tajika M, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut* 2012; 61: 507-13.
28. Andriani A, Miedico A, Tedeschi L, Patti C, Di Raimondo F, Leone M, et al. Management and long-term follow-up of early stage *H. pylori*-associated gastric MALT-lymphoma in clinical practice: an Italian, multicentre study. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 467-73.
29. Wündisch T, Thiede C, Morgner A, Dempfle A, Günther A, Liu H, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8018-24.
30. Stathis A, Chini C, Bertoni F, Proserpio I, Capella C, Mazzucchelli L, et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol* 2009; 20: 1086-93.
31. Vrieling C, de Jong D, Boot H, de Boer JP, Wegman F, Aleman BM. Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiother Oncol* 2008; 87: 405-11.
32. Avilés A, Nambo MJ, Neri N, Talavera A, Cleto S. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the stomach: results of a controlled clinical trial. *Med Oncol* 2005; 22: 57-62.
33. Olszewski AJ, Castillo JJ. Comparative outcomes of oncologic therapy in gastric extranodal marginal zone (MALT) lymphoma: analysis of the SEER-Medicare database. *Ann Oncol* 2013; 24: 1352-9.
34. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1013-22.
35. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP

to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 116: 2040-5.

36. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339: 21-6.
37. Horning SJ, Weller E, Kim K, Earle JD, O'Connell MJ, Habermann TM, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3032-8.
38. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, Ganem G, Molina TJ, Thiéblemont C, et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25: 787-92.
39. Bush RS, Gospodarowicz M. The place of radiation therapy in the management of patients with localized non-Hodgkin's lymphoma. In: Rosenberg SA, Kaplan HS, eds. *Malignant lymphomas: etiology, immunology, pathology, treatment*. New York: Academic Press; 1982.
40. Fuks Z, Kaplan HS. Recurrence rates following radiation therapy of nodular and diffuse malignant lymphomas. *Radiology* 1973; 108: 675-84.
41. Wilder RB, Tucker SL, Ha CS, Rodriguez MA, Hess MA, Cabanillas FF, et al. Dose-response analysis for radiotherapy delivered to patients with intermediate-grade and large-cell immunoblastic lymphomas that have completely responded to CHOP-based induction chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 17-22.
42. Krol AD, Berenschot HW, Doekharan D, Henzen-Logmans S, van der Holt B, van 't Veer MB. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone chemotherapy and radiotherapy for stage I intermediate or high grade non-Hodgkin's lymphomas: results of a strategy that adapts radiotherapy dose to the response after chemotherapy. *Radiother Oncol* 2001; 58: 251-5.
43. Kamath SS, Marcus RB Jr, Lynch JW, Mendenhall NP. The impact of radiotherapy dose and other treatment-related and clinical factors on in-field control in stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 563-8.
44. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328: 1002-6.
45. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rübke C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104: 634-41.

46. Delarue R, Tilly H, Mounier N, Petrella T, Salles G, Thieblemont C, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 525-33.
47. Schlembach PJ, Wilder RB, Tucker SL, Ha CS, Rodriguez MA, Hess MA, et al. Impact of involved field radiotherapy after CHOP-based chemotherapy on stage III-IV, intermediate grade and large-cell immunoblastic lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1107-10.
48. Ferreri AJ, Dell'Oro S, Reni M, Ceresoli GL, Cozzarini C, Ponzoni M, et al. Consolidation radiotherapy to bulky or semibulky lesions in the management of stage III-IV diffuse large B cell lymphomas. *Oncology* 2000; 58: 219-26.
49. Avilés A, Fernándezb R, Pérez F, Nambo MJ, Neri N, Talavera A, et al. Adjuvant radiotherapy in stage IV diffuse large cell lymphoma improves outcome. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1385-9.
50. 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: 609-15.
51. 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: 166-74.
52. Koom WS, Chung EJ, Yang WI, Shim SJ, Suh CO, Roh JK, et al. Angiocentric T-cell and NK/T-cell lymphomas: radiotherapeutic viewpoints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 1127-37.
53. 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: 6027-32.
54. P Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, Ishizuka N, Kobayashi Y, Isobe Y, et al. hase 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: 5594-600.
55. Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, Nakamura S, Kim WS, 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; 113: 3931-7.

