

บทบาทของรังสีรักษาในการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ชนิด Non - Hodgkin's lymphoma

■ รศ.น.พ.วิชาญ หล่อวิทยา

หน่วยรังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รังสีรักษา มีบทบาทในการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) มาเป็นเวลานาน มีการเปลี่ยนแปลงวิธีการให้รังสีรักษาเป็นระยะ ขึ้นอยู่กับการศึกษาที่ออกมาในวารสารการแพทย์

โดยทั่วไปแล้ว NHL จะเป็นโรคที่ sensitive ต่อรังสีรักษา รังสีรักษาขนาดน้อยๆ 30 Gray ก็สามารถควบคุมก้อนที่ไม่ใหญ่มาก หรือ microscopic disease ได้ แต่ถ้าก้อนใหญ่อาจต้องเพิ่มเป็น 40-45 Gray

ดังนั้นจุดมุ่งหมายของรังสีรักษาก็คือการให้รังสีรักษาในปริมาณพอเหมาะที่จะไปควบคุมมะเร็งต่อมน้ำเหลืองให้ได้ อาจให้ได้หลายแบบคือ

Involved field เป็นการให้รังสีรักษาไปที่ก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองบริเวณแรกที่มะเร็งชอบกระจายไป (first - echelon lymph nodes)

Extended field เป็นการให้แบบเดียวกับ Involved field แต่เพิ่มบริเวณต่อมน้ำเหลืองไปอีกระดับหนึ่ง (second - echelon lymph nodes)

Total lymphoid irradiation เป็นการฉายรังสีของต่อมน้ำเหลืองที่สำคัญๆ ทั้งหมด ซึ่งไม่ค่อยใช้ในการรักษา NHL ปัจจุบันนี้

การใช้รังสีรักษาใน NHL แบ่งออกเป็น 2 อย่างคือ

1. ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดใน NHL ระยะต้นๆ
2. ใช้เป็นการรักษาในผู้ป่วยที่รักษาใน NHL ระยะที่เป็นมากแล้ว ในระยะ III, IV ซึ่งอาจจะเป็นการให้บริเวณที่มีก้อนใหญ่มาก หลังให้ยาเคมีบำบัด หรือการให้แบบประคับประคองในรายที่มีอาการมาก

การให้รังสีรักษาใน NHL ระยะต้น

ก่อนปี 1980 ส่วนใหญ่แล้ว NHL ระยะ I, II ที่เป็น Intermediate หรือ high grade ⁽¹⁻⁴⁾ จะได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษา ซึ่งได้ผลดีพอสมควร คือ Relapse-free survival (RFS) สูงถึง 70-80% เฉพาะในรายที่ได้รับการวินิจฉัยระยะของโรคโดยการทำ Laparotomy ร่วมด้วย แต่ถ้าการวินิจฉัยระยะของโรคโดยไม่ได้ทำ Laparotomy ร่วมด้วย RFS จะลดลงมาเหลือเพียง 30% ^(2,5)

ต่อมายาเคมีบำบัดเข้ามามีบทบาทใน NHL ระยะต้นมากขึ้น และพบว่าการให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียวก็ได้ผลดี พอๆกับรังสีรักษาที่ทำการตรวจวินิจฉัยระยะของโรคโดยทำ Laparotomy ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้นคือ 84-90% ⁽⁶⁻⁸⁾ ข้อดีก็คือ ผู้ป่วยเหล่านี้ไม่จำเป็นต้องทำ Laparotomy

การให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด

ในระหว่างปี 1970-1980 มีรายงานหลายฉบับที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาดีกว่าการให้รังสีรักษาเพียงอย่างเดียวใน NHL ระยะต้นๆ ⁽⁹⁻¹¹⁾ และมีรายงานที่พยายามจะเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว เทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดและฉายรังสีด้วย ⁽¹²⁻¹⁵⁾

Conners และคณะ⁽¹⁶⁾ (ตาราง 1) รายงานผลการรักษา NHL ระยะ I + II ที่เป็น Intermediate และ High grade ขนาดน้อยกว่า 10 ซม. ในผู้ป่วย 78 คน โดยใช้ CHOP 3 ชุด แล้วตามด้วยรังสีรักษาแบบ Involved field 45 Gray พบว่าผู้ป่วยมี CR 99%, และอัตราการอยู่รอด 86%

Congo และคณะ⁽¹⁷⁾ (ตาราง 1) รายงานผล

การรักษาในผู้ป่วย 57 รายโดยใช้ PROMACE - MOPP ในผู้ป่วย NHL ระยะที่ 1 แล้วตามด้วยรังสีรักษาแบบ Involved field ผู้ป่วยมี CR 96% อัตราการอยู่รอด 94%

Tonidi และคณะ ⁽¹⁸⁾ (ตาราง 1) รายงานการรักษาในผู้ป่วย 183 คนที่เป็น NHL ระยะ I, II ที่เป็น Aggressive lymphoma โดยรักษาผู้ป่วยที่มีโรคไม่เกินสามบริเวณในตัวผู้ป่วยด้วย CHOP สามชุด (แต่ละเพิ่มเป็น 6 ชุด ในรายที่ได้ผล PR) แล้วตามด้วยรังสีรักษาแบบ Involved field, ผู้ป่วยจะได้รับ 4000-4400 Centigray ผลการรักษาได้ CR 98% ผู้ป่วยมีโรคกลับคืนมาเฉพาะที่เพียง 3% อัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี มี Relapse free 83% และ overall survival 83%

Villikka และคณะ ⁽¹⁹⁾ (ตาราง 1) รักษาผู้ป่วย

ในระยะ I NHL ในผู้ป่วย 58 ราย ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดที่มี Doxorubicin รวมอยู่ด้วย 3-4 ครั้ง แล้วตามด้วยรังสีรักษาแบบ Involved field ผู้ป่วยได้ CR 97% อัตราการอยู่รอดที่ 3 ปี relapse - free survival 94%, และ Overall survival 89%

Freilone และคณะ ⁽²⁰⁾ (ตาราง 1) รักษาผู้ป่วย NHL ระยะ I, II 84 รายที่เป็น Intermediate และ High grade โดยให้ Doxorubicin และ Cyclophosphamide อาทิตย์ที่ 1, 3 และ 5 และ Vincristine, Bleomycin อาทิตย์ที่ 2, 4 และ 6 ร่วมกับ Prednisone (ACOP - B) แล้วตามด้วยรังสีรักษาแบบ Involved field 36 - 40 Gray ปรากฏว่าได้ CR ทุกราย ยกเว้นหนึ่งราย อัตราการอยู่รอดที่ 4 ปี ทั้ง RFS และ OS เท่ากับ 79 และ 90% ตามลำดับ

ตาราง 1 การศึกษาการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาใน NHL Intermediate และ High-grade ระยะ I, II

ผู้รายงาน	จำนวนผู้ป่วย	ระยะ	Median F.U. (ปี)	CR	5-year DFS (%)	5-year OS (%)
Conners และ ¹⁶	78	I - II	2.5	99	84	85
Congo และ ¹⁷	47	I	3.5	96	100	94
Tondini และ ¹⁸	183	I - II	5	95.6	83	83
Villikka และ ¹⁹	58	I	3	97	93	82
Freilone และ ²⁰	84	I-II	4	83	79	90

มีหลายรายงานที่ได้มีการศึกษาโดยเทียบกับผลการรักษาห้วงรังสีรักษาอย่างเดียวกับการใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด

Vander Maazen และคณะ ⁽²¹⁾ ได้ศึกษาย้อนหลังจากหลายสถาบันในประเทศเนเธอร์แลนด์ ในผู้ป่วย ระยะ I /IE 296 คนที่เป็น Intermediate - grade NHL ผู้ป่วย 94 คน ได้รับ CHOP แล้วตามด้วย รังสีรักษาแบบ Involved field ประมาณ 36 Gray และผู้ป่วยอีก 202 คน ให้รังสีรักษาอย่างเดียว

ผลการรักษาที่ 10 ปีพบว่า DFS และ OS

ของกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา ดีกว่ากลุ่มที่ได้รังสีรักษาอย่างเดียว โดย DFS เท่ากับ 83% และ 47% ตามลำดับ

Osterman และคณะ ⁽²²⁾ ศึกษาย้อนหลังผู้ป่วย 213 คน ที่เป็น ระยะ I high - grade NHL โดยผู้ป่วย 23% ได้ CHOP แล้วตามด้วยรังสีรักษาแบบ Involved field, 61% ได้รังสีรักษาเพียงอย่างเดียว, 10% ได้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว และ 5% ผ่าตัดอย่างเดียว ผลการรักษาพบว่า กลุ่มที่ได้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดมีการกลับคืนมาของโรค 15% เมื่อเทียบกับ 29%

ในกลุ่มที่ได้รับรังสีเพียงอย่างเดียว และอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปีก็ดีกว่าในกลุ่มให้ยาและรังสีรักษา มีอัตราการอยู่รอด 74% เทียบกับ 58% ในกลุ่มให้รังสีรักษาอย่างเดียว

Kamath และคณะ⁽²³⁾ จากมหาวิทยาลัย Florida พบว่าในผู้ป่วยที่เป็น NHL ระยะต้น ชนิด Intermediate และ high - grade ผู้ป่วย 92 คนได้รับรังสีรักษาอย่างเดียว อีก 121 คน ได้รับความเคมีบำบัด 4 ชุด ก่อนให้รังสีรักษา ส่วนใหญ่ใช้ CHOP พบว่าถึงแม้การควบคุมโรคเฉพาะที่ให้ผลใกล้เคียงกันแต่อัตราการกระจายของโรคจะสูงกว่าในกลุ่มให้รังสีรักษาอย่างเดียว คือ 40% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาก่อน 25%

Nathu และคณะ⁽²⁴⁾ จากมหาวิทยาลัย Florida ศึกษาผู้ป่วยย้อนหลัง 30 ปี ใน NHL ที่ไม่ใช่ Low grade ของแถว หู คอ จมูก พบว่าการให้ CHOP ตามด้วยรังสีรักษาดีกว่าการให้รังสีรักษาอย่างเดียว (57% VS 41%)

Prospective Randomized Trials ใน NHL (การให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียวเทียบกับยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา)

จากการที่ผู้ป่วย NHL ได้ผลดีต่อยาเคมีบำบัดมาก ทำให้แพทย์ผู้รักษา มีความสงสัยว่าควรจะต้องให้รังสีรักษาใน NHL ระยะต้นที่เป็น Aggressive histology หรือไม่ มีการศึกษาโดยกลุ่ม 2 กลุ่มคือ

1. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)
2. SWOG (South West Oncology Group)

1. **Glick และคณะ**⁽²⁵⁾ (ตาราง 2) รายงานในการศึกษาจากผู้ป่วย NHL 345 คน ที่เป็นระยะ I, II Intermediate - grade โดยผู้ป่วยได้รับ CHOP 8 ชุด โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้รับรังสีรักษาแบบ Involved field อีกกลุ่มหนึ่งไม่ให้รังสี กลุ่มได้รับรังสีรักษาให้ 30 Gy ถ้าพบว่าเป็น PR จะให้เพิ่มอีก 10 Gy หลังการติดตามผู้ป่วยประมาณ 6 ปี พบว่ามี CR 61% ในกลุ่มได้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว แต่พบ CR สูงถึง 89% ในกลุ่มที่ได้ทั้งสองอย่าง ที่มี CR พบว่าอัตราการหายสูงกว่าในกลุ่มที่ได้ทั้งยาและรังสีรักษา อัตราการอยู่รอดในกลุ่มได้รับยาเคมีบำบัดอย่างเดียว 70% เทียบกับ 84% ในกลุ่มที่ได้ทั้งยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา

2. **Miller และพวก**⁽²⁶⁾ (ตาราง 2) รายงานใน New England Journal of Medicine เมื่อปี 1998 เป็น Prospective randomized SWOG trial โดยเปรียบเทียบการให้ยาเคมีบำบัด CHOP อย่างเดียว 8 ชุด 201 คน กับผู้ป่วย 200 คน ซึ่งได้ยาเคมีบำบัด CHOP สามชุด แล้วตามด้วยการให้รังสีรักษาแบบ Involved field 40 Gy ถ้ายังมีโรคเหลือก็สามารถให้ต่อได้ถึง 55 Gy ผลการศึกษาพบว่าอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี สูงกว่าในกลุ่มที่ได้ทั้งยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา (82% vs 70%) Progressive-free Survival ก็สูงกว่าในกลุ่มที่ให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา (77% vs 64%) และพบว่าผลข้างเคียงก็เกิดมากกว่าในกลุ่มที่ให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว โดยมีผลข้างเคียงแบบที่เป็น Life-threatening 61/200 คน ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา ส่วนกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียวเกิดขึ้น 80/201 คน (P = 0.06)

ตารางที่ 2 Prospective Randomized trial เปรียบเทียบการรักษา NHL ระยะ I, II ด้วยยาเคมีบำบัด อย่างเดียวกับยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา

ผู้รายงาน	จำนวนผู้ป่วย	วิธีการรักษา	CR (%)	Disease - free S.R. (%)	Overall S.R. (%)
Glick ²⁵ (ECOG)	345	CHOP x 8	61	58	70
		CHOP x 8 → RT	89	73	84
Miller ²⁶ (SWOG)	401	CHOP x 8	61	64	72
		CHOP x 3 → RT	75	77	82
				P = 0.03	P = 0.06
				P = 0.03	P = 0.02

ดังนั้นจึงแนะนำให้รักษาผู้ป่วยที่เป็น Inter-mediate-grade lymphoma ด้วย CHOP 3 ชุด แล้วตามด้วยรังสีรักษาแบบ Involved field ในผู้ป่วยที่ก้อนไม่ใหญ่มาก ถ้าก้อนใหญ่มาก (>10 cm) ก็ควรใช้ CHOP 8 ชุด ตามปกติแล้วค่อยตามด้วยรังสีรักษา

การใช้รังสีรักษาในผู้ป่วย NHL ที่มีอายุมาก

เนื่องจากผู้ป่วยที่อายุมาก ทนต่อยาเคมีบำบัดมากๆ ไม่ได้ดึ้นัก การให้รังสีรักษาจึงเข้ามามีบทบาท ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ Wylie และคณะ ⁽²⁷⁾ รักษาผู้ป่วยที่เป็น Localized intermediate และ high-grade NHL ด้วยรังสีรักษาอย่างเดียว พบว่ามีอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี 33% และอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ค่อนข้างดี

Oguchi และคณะ ⁽²⁸⁾ จากญี่ปุ่น รักษาผู้ป่วย 215 ราย ด้วยยาต่างๆ ซึ่งมี Doxorubicin อยู่ด้วย แต่ให้ขนาดลดลง 50-70% ร่วมกับรังสีรักษาแบบ Involved field 40 Gy ที่บริเวณก้อนและ 30 Gy บริเวณต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง มีผู้ป่วย 38 รายที่อยู่ในกลุ่มอายุมากกว่า 65 ปี และเป็น Intermediate หรือ high-grade NHL ระยะ I, II ทุกคนสามารถรับการ

รักษาได้ครบถ้วน และอัตราการอยู่รอดที่ 2 ปี 86% และ 5 ปี 80% อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ถึง 98% โดยมีผลข้างเคียงรุนแรงเพียง 3%

การใช้รังสีรักษาใน Low - grade NHL ระยะ I, II

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยระยะ I, II ที่เป็น Follicular lymphoma รักษาด้วยรังสีรักษาอย่างเดียว อัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี ประมาณ 80 -100% ^(29,30) ขึ้นอยู่กับรายงาน โดยปกติแล้ว low-grade NHL จะสามารถรักษาด้วยรังสีรักษาได้ผลดี โดยใช้ปริมาณรังสีต่ำ 25-35 Gy ก็สามารถจะควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ถึง 95% รายงานการรักษา Low-grade NHL ที่เป็น small lymphocyte, follicular small cleve และ follicular cleve พบว่ามี Relapse-free survival 50% ที่ 10-15 ปี และ cause-specific survival ³¹⁻³⁴ 70-75%

ผลการศึกษาผู้ป่วยเป็นระยะเวลานาน จากโรงพยาบาล Princess Margaret ในแคนาดา ระหว่างปี 1967-1968 โดยใช้รังสีรักษาแบบ Involved field ในผู้ป่วย 285 คน มีดังนี้

	10 ปี	15 ปี	20 ปี
Overall survival rate	65%	57%	44%
Cause-specific survival rate	77%	71%	61%
Failure-free survival rate	52%	47%	47%

รังสีรักษาในผู้ป่วย NHL ระยะ III, IV

บทบาทของรังสีรักษาใน NHL ระยะนี้ไม่แน่นอน โดยปกติแล้วรังสีรักษาไม่ได้ช่วยเพิ่มอัตราการอยู่รอดในผู้ป่วยระยะนี้ การใช้รังสีรักษาหลังจากการให้ยาเคมีบำบัดในบริเวณที่เคยมีมะเร็งก้อนใหญ่ยังไม่มีมาตรฐานที่ชัดเจน ถึงแม้จะมีรายงานถึงประโยชน์ของรังสีรักษาในกลุ่มนี้³⁵⁻³⁷ แน่แน่นอนที่สุด รังสีรักษาจะมีประโยชน์ในแง่ของการรักษาแบบประคับประคอง และเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วย NHL ในระยะหลังๆ ได้ดี

References

1. Vokes EE, Ultmann JE, Golomb HM: Long-term survival of patients with localized diffuse histiocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 1985, 3:1309-1317.
2. Bitran JD, Kinzie J, Sweet DL, et al.: Survival of patients with localized histiocytic lymphoma. *Cancer* 1977, 39: 342-346.
3. Kaminski MS, Coleman CN, Colby TV: Factors predicting survival in adults with stage I and II large-cell lymphoma treated with primary radiotherapy. *An Intern Med* 1986, 104:747-756.
4. Longo DL, Hathorn J: Current therapy for diffuse large-cell lymphoma. *Prog Hematol* 1987, 14-115-136.
5. Jones SE, Fuks Z, Kaplan HS, et al: Non-Hodgkin's lymphoma. V. Results of radiotherapy. *Cancer* 1973, 32:682-687.
6. Jones SE, Miller TP, Connors JM: Long term follow-up and analysis for prognostic factors for patients with limited-stage diffuse large-cell lymphoma treated with initial chemotherapy with or without adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* 1989, 7:1186-1191.
7. Cabanillas F, Bodey GP, Freireich EJ: Management with chemotherapy only of stage I and II malignant lymphoma of aggressive histologic types. *Cancer* 1980, 46:2356-2359.
8. Jeffrey GM, Mead GM, Whitehouse JMA, et al: Involved field radiotherapy or chemotherapy in the management of Stage I nodal intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 1991, 64:933-937.
9. Landberg TG, Hakansson LG, Moller TR, et al: CVP-remission maintenance in stage I or II non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*, 1979, 44: 831-838.
10. Monfardini S, Banfi A, Bonadonna G, et al: Improved five year survival after combined radiotherapy and chemotherapy for stage I-II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980, 6:125-134.
11. Nissen NI, Ersboll J, Hansen HS, et al: A randomized study of radiotherapy versus radiotherapy plus chemotherapy in Stage I-II non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1983, 52:1-7.

12. Mauch P, Leonard R, Skarin A, et al: Improved survival following combined radiation therapy and chemotherapy for unfavorable prognosis stage I-II non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1985, 3: 1301-1308.
13. Bajetta E, Valagussa P, Bonadonna G, et al: Combined modality treatment for stage I-II non-Hodgkin's lymphoma: CVP versus BACOP chemotherapy. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1988, 15:3-12.
14. Ibrahim EM, Satti MB, Al-Idrissi HY, et al: Combination chemotherapy only for stage II non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986, 22:199-203.
15. O'Connell MJ, Harrington DP, et al: Chemotherapy followed by consolidation radiation therapy for the treatment of clinical stage II aggressive histologic type non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1988, 61:1754-1758.
16. Connors JM, Klimo P, Fairey RN, et al: Brief Chemotherapy and involved field radiation therapy for limited stage, histologically aggressive lymphoma. *Ann Intern Med* 1987, 107:25-30.
17. Longo DL, Glatstein E, Duffey P, et al: Treatment of localized aggressive lymphomas: combination chemotherapy followed by involved field radiation therapy. *J Clin Oncol* 1989, 7:1295-1302.
18. Tondini C, Zanini M, Lombardi F, et al: Combined modality treatment with primary CHOP chemotherapy followed by locoregional irradiation in stage I or II histologically aggressive non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol* 1993, 11:720-725.
19. Villikka K, Muhonen T, Rsitamaki R, et al: Stage I non-Hodgkin's lymphoma treated with doxorubicin-containing chemotherapy with or without radiotherapy. *Acta Oncol* 1997, 36:619-624.
20. Freilone BB, Vitolo U, Bertini M, et al: Combined modality treatment with a weekly brief chemotherapy (ACOP-B) followed by locoregional radiotherapy in localized-stage intermediate to high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1996, 7:919-924.
21. Van der Maazen RW, Noordijk EM, Raemaekers JM, Meerwaldt JH. Combined modality treatment is the treatment of choice for stage I/IE intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Radiother Oncol* 1998, 49:1-7.
22. Osterman B, Cavallin-Stahl E, Hagberg H, et al: High Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Stage I. *Acta Oncol* 1996, 35:171-177.
23. Kamath SS, Marcus RB, 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, 44:563-568.
24. Nathu RM, Mendenhall NP, et al: Non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck: a 30-year experience at the University of Florida. *Head Neck* 1999, 21:247-254.
25. Glick JH, Kim K, Earle J, O'Connell MJ: An ECOG randomized phase III trial of CHOP vs. CHOP plus radiotherapy for intermediate grade early stage non-Hodgkin's lymphoma [abstract]. *Proc ASCO* 1995, 14:391a.

26. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl Med* 1998, 339:21-26.
27. Wylie JP, Cowan RA, Deakin DP: The role of radiotherapy in the treatment of the localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma in elderly patients. *Radiother Oncol* 1998, 49:9-14.
28. Oguchi M, Izuno I, Taki K, et al: Treatment for Non-Hodgkin's lymphoma (stage I, II) of the elderly: usefulness of local and regional irradiation and reduced dose chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 37:87-92.
29. Chen M, Proznitz L, Gonzalves-Serva A, et al: Results of radiotherapy in control of stage I and II non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1979;43:1245.
30. Sutcliffe SB, Gospodarowicz MK, Bush RS, et al: Role of radiation therapy in localized non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 1985;4:211-223.
31. Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Wells W, et al: Results of involved field radiotherapy in clinical stage I and II low grade lymphoma. Presented at the 34th Annual Meeting of the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology, San Diego, California, 1992.
32. Lawrence TS, Urban WJ, Steinberg SM, et al: Retrospective analysis of stage I and II indolent lymphomas at the National Cancer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:417-424.
33. Paryani SB, Hoppe RT, Cox RS, et al: Analysis of non-Hodgkin's lymphomas with nodular and favorable histologies, stages I and II. *Cancer* 1983;52:2300-2307.
34. Taylor RE, Allan SG, McIntyre MA, et al: Low grade stage I and II non-Hodgkin's lymphoma: Results of treatment and relapse pattern following therapy. *Clin Radiol* 1988;39:287-290.
35. Aviles A, Delgado S, Nambo MJ, et al: Adjuvant radiotherapy to sites of previous bulky disease in patients with stage IV diffuse large cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:799-803.
36. Earle JD: Impact of radiation dose and tumor size on large cell lymphoma patients in complete response after integrated CHOP-Bleo-radiation treatment protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:193-194.
37. Fuller LM, Krasin MJ, Velasquez WS, et al: Significance of tumor size and radiation dose to local control in stage I-III diffuse large cell lymphoma treated with CHOP-Bleo and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:3-11.