

การรักษาบรรเทาอาการผู้ป่วยมะเร็งชนิด indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma ระยะที่ 3-4 ด้วยรังสีรักษา 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง

Palliative radiation 2Gy x 2Fx in indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma stage 3-4

ทัศนพงศ์ รวยยาว

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

1873 ถ.พระราม 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

อีเมล: t_a_s_s_a@hotmail.com

Tassapong Raiyawa

Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society

Email: t_a_s_s_a@hotmail.com

Submitted: Apr 3, 2020

Revised: May 7, 2020

Accepted: May 14, 2020

บทคัดย่อ

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองบีเซลล์ที่ไม่ใช่ฮอดจกินชนิดที่โตช้าๆ ตอบสนองดีต่อการรักษาทั้งรังสีรักษาและเคมีบำบัด แต่ข้อเสียคือพบการกำเริบได้บ่อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งในระยะที่ 3-4 ส่งผลให้อัตราการรอดชีวิตจากโรคที่ 10-15 ปีค่อนข้างต่ำ กรณีที่ร่อยโรครุนแรงแต่ไม่สามารถรักษาด้วยเคมีบำบัดได้ เนื่องจากสาเหตุต่างๆ การรักษาบรรเทาอาการด้วยปริมาณรังสี 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง ได้ผลการรักษาที่ดี คือ มีการตอบสนองที่สมบูรณ์ (complete response) 61% และมีการตอบสนองบางส่วน (partial response) 27% โดยมีผลข้างเคียงน้อย ไม่จำเป็นต้องใช้เทคนิคฉายรังสีที่ซับซ้อนเนื่องจากปริมาณรังสีต่ำ สะดวกสำหรับผู้ป่วยและผู้ปฏิบัติงานในสถาบันที่มีทรัพยากรจำกัด นอกจากนี้ยังสามารถยืดระยะเวลาควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ยาวนานประมาณ 2 ปี

คำสำคัญ: มะเร็งต่อมน้ำเหลือง, 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง

Abstract

Indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma is highly responsive to chemotherapy and radiotherapy. However, many patients experience multiple relapse, especially in stage III-IV. Therefore, 10-year and 15-year overall survival are very low. In case of high tumor burden but not suitable for chemotherapy, palliative low-dose radiotherapy using 2 Gray for 2 fractions produces promising results (complete response 61% and partial response 27%). Side effects of radiotherapy are sparse. Sophisticated radiotherapy techniques are unnecessary due to low-dose radiation. This radiotherapy schedule is convenient for patients and technicians, especially in the limited-resource institutions. Furthermore, the schedule prolongs time to local progression for about 2 years.

Keywords: lymphoma, 2 Gray for 2 fractions

J Thai Assoc Radiat Oncol 2020; 26(2): O19-O27

บทนำ

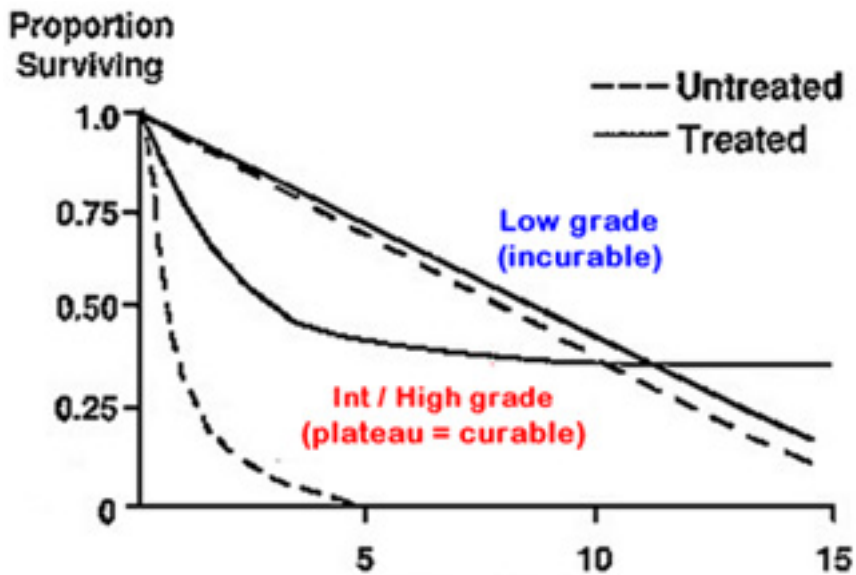
Non-Hodgkin lymphoma (NHL) แบ่งเป็นหลาย subtypes ประกอบไปด้วย B-cell และ T-cell ดังการแบ่งประเภทของ REAL (1994) และ WHO (2001, 2008, 2016)^[1] ซึ่งการรักษาโรคขึ้นกับพยาธิวิทยาของแต่ละรายการรักษาประกอบไปด้วยเคมีบำบัด ยารักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) และการฉายรังสี ในปี ค.ศ.1995 Longo DL ได้เสนอให้แบ่ง subtypes เป็นกลุ่มตามลักษณะการดำเนินโรค โดยประกอบไปด้วย indolent มีอัตราการรอดชีวิตเป็นหลักปี aggressive มีอัตราการรอดชีวิตเป็นหลักเดือน และ very aggressive มีอัตราการรอดชีวิตเป็นหลักสัปดาห์^[2] ถึงแม้ว่าจะผ่านมา 25 ปีแล้ว การแบ่ง subtypes ดังกล่าวก็ยังเป็นที่นิยมใช้ในการรักษาโรค Indolent B-cell NHL เป็นมะเร็งชนิดที่โตช้าๆ ตอบสนองดีต่อการรักษาทั้งรังสีรักษาและเคมีบำบัด แต่ข้อเสียคือพบเกิดการกำเริบได้บ่อย ส่งผลให้อัตราการรอดชีวิตจากโรคที่ 10-15 ปีก่อนข้างต่ำในยุคนก่อน Rituximab

ดังภาพที่ 1^[3] แต่มีอัตราการรอดชีวิตจากโรคที่ 5-10 ปีสูงขึ้นในยุค Rituximab ดังภาพที่ 2^[4] จากภาพพบว่าในผู้ป่วย follicular lymphoma (ทุกระยะ) จะมีผู้ป่วยบางส่วนหายขาดได้จากการรักษา กราฟมีลักษณะ plateau เช่นเดียวกับ diffuse large B-cell lymphoma (ทุกระยะ) ในขณะที่ marginal zone lymphoma (ระยะที่ 3-4) จะไม่มีลักษณะ plateau แต่อย่างไรก็ตาม ถ้างานวิจัยนี้ติดตามผลการรักษาต่อไปอาจพบผู้ป่วยบางส่วนในระยะที่ 3-4 หายขาดได้ เนื่องจากการรักษาที่ดีขึ้น ทั้งสูตรเคมีบำบัด ยารักษาแบบมุ่งเป้า และการฉายรังสี

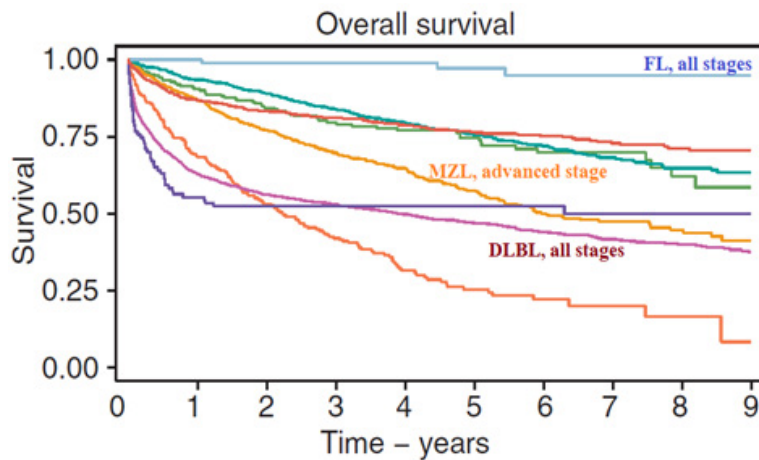
NCCN guidelines version 1.2020 แนะนำให้ฉายรังสีเพื่อบรรเทาอาการในผู้ป่วย indolent B-cell NHL ระยะที่ 3-4 ด้วยปริมาณรังสี 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง หรือ 4 เกรย์ จำนวน 1 ครั้ง หรืออาจพิจารณาให้ปริมาณรังสีสูงถึง 30 เกรย์ได้ในบางกรณี ซึ่งการใช้ปริมาณรังสีต่ำนั้นได้ผลการรักษาดี มีผลข้างเคียงน้อย ไม่จำเป็นต้องใช้เทคนิคฉายรังสีที่ซับซ้อน และสะดวกสำหรับผู้ป่วยและ

ผู้ปฏิบัติงานในสถาบันที่มีทรัพยากรจำกัด แต่เนื่องจากมีผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวนน้อย แพทย์รังสีรักษาจึงไม่คุ้นเคยและ

ไม่แน่ใจในประสิทธิภาพของการรักษาด้วยปริมาณรังสีต่ำ จึงเป็นวัตถุประสงค์ของการเขียนบทฟื้นฟูวิชาการนี้



ภาพที่ 1 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย NHL เมื่อได้รับการรักษา ในยุคก่อน Rituximab^[3]



ภาพที่ 2 Rituximab era: อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย NHL เมื่อได้รับการรักษา^[4]

ตัวย่อ: FL = follicular lymphoma; MZL = marginal zone lymphoma; DLBL = diffuse large B-cell lymphoma

ชนิดของ Indolent B-cell NHL^[2]

ประกอบไปด้วย localized characteristics และ disseminated characteristics

Localized characteristics

1. Follicular lymphoma grade 1 – 3A (low-grade FL)
2. Marginal zone lymphoma
 - Mucosal-associated lymphoid (MALT) lymphoma
 - Nodal marginal zone lymphoma (NMZL)
3. Small lymphocytic lymphoma (SLL) stage I

Disseminated characteristics

1. Splenic marginal zone lymphoma
2. Small lymphocytic lymphoma stage II-IV, Chronic lymphocytic leukemia
3. Lymphoplasmacytic lymphoma

ในปีค.ศ. 2007-2009 Bunworasate U รายงานผู้ป่วยใหม่ NHL 939 ราย จาก 11 สถาบันในประเทศไทย พบผู้ป่วย indolent B-cell NHL ชนิด MALT lymphoma 7% และ low-grade FL 6%^[5]

แนวทางการรักษา Indolent B-cell NHL ระยะที่ 3-4

เนื่องจากพบการกำเริบได้บ่อย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยต่างๆ ดังนี้ ต่อมาน้ำเหลืองโตกว่า 6 เซนติเมตร มีรอยโรคในไขกระดูก อายุเกิน 60 ปี beta2-micro globulin สูงกว่าปกติ และฮีโมโกลบินต่ำกว่า 12 g/dl^[6] ส่งผลให้อัตราการรอดชีวิตค่อนข้างต่ำ ดังนั้นการเฝ้าติดตามอาการโดยยังไม่เริ่มการรักษาจะทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับผลข้างเคียงจากการรักษาโดยไม่จำเป็น

ในปี 2012 Solal-Céligny P^[7] ได้รายงานผลการวิจัยแบบ retrospective ในผู้ป่วยใหม่โรค low-grade FL จำนวน 349 คน โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ 80% เป็นผู้ป่วยระยะที่ 3-4 แต่มีรอยโรคไม่มากนัก ทำการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ กลุ่มเฝ้าตรวจติดตามอาการ และกลุ่ม

ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Rituximab พบว่า 4-year freedom from treatment failure rate ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (79% และ 69% ตามลำดับ, p=.103) ส่วนการเฝ้าตรวจติดตามอาการผู้ป่วยสามารถยืดระยะเวลาที่เริ่มให้การรักษาผู้ป่วยด้วยยาเคมีบำบัดได้ โดย median time คือ 55 เดือน ในปี 2014 Ardeshna KM^[8] ได้รายงานผลการวิจัยแบบ randomize ในผู้ป่วยใหม่โรค low-grade FL ระยะที่ 2-4 จำนวน 379 คนโดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ 80% เป็นผู้ป่วยระยะที่ 3-4 แต่มีรอยโรคไม่มากนัก ทำการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วย 3 กลุ่ม คือ กลุ่มเฝ้าตรวจติดตามอาการ กลุ่ม induction Rituximab และกลุ่ม induction+maintenance Rituximab พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในด้านอัตราการรอดชีวิต แต่กลุ่มเฝ้าตรวจติดตามอาการมี time to start of new treatment ต่ำกว่าอีกสองกลุ่ม ส่วนการเฝ้าตรวจติดตามอาการผู้ป่วยสามารถยืดระยะเวลาที่เริ่มให้การรักษาผู้ป่วยด้วยยาเคมีบำบัดได้ โดย median time คือ 31.1 เดือน ดังนั้นในกรณีที่มีรอยโรคไม่มากนักตามหลักเกณฑ์ของ Groupe D'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF criteria)^[9] ดังภาพที่ 3 การเฝ้าตรวจติดตามอาการผู้ป่วยจึงเป็น ทางเลือกสำหรับผู้ป่วยระยะที่ 3-4 ที่ไม่มีอาการ แต่อาจมีข้อด้อยในด้านคุณภาพชีวิตและความวิตกกังวลของผู้ป่วย

กรณีที่รอยโรครุนแรง การเฝ้าตรวจติดตามอาการผู้ป่วยอาจมิใช่ทางเลือกที่เหมาะสม เพราะอาจไม่สามารถยืดระยะเวลาที่เริ่มให้การรักษาผู้ป่วยด้วยยาเคมีบำบัดได้นานเท่างานวิจัยที่ได้กล่าวไป และรอยโรคอาจก่อให้เกิดอาการต่างๆ สร้างความทุกข์ทรมานและลดคุณภาพชีวิตผู้ป่วยได้ ยาเคมีบำบัดที่นิยมใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่

1. Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone (R-CVP)^[10]
2. Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone (R-CHOP)^[11]
3. Rituximab, Bendamustine (R-B)^[12]

Low tumor burden
- Nodal or extranodal tumor mass with a diameter less than 7 cm
- Involvement of fewer than three nodal sites with a diameter greater than 3 cm
- Absence of systemic symptoms
- No substantial splenic enlargement
- No serous effusion
- Absence of local risk of compression (epidural, ureteral, etc)
- No leukemia or blood cytopenia

ภาพที่ 3 Low tumor burden ตาม GELF criteria^[9]

กรณีที่มีรอยโรคมามาก แต่ไม่สามารถรักษาด้วยเคมีบำบัดได้ เนื่องจากสาเหตุต่างๆ เช่น โรคต่อเยื่อหุ้มสมองหลายสูตร (refractory), ผู้ป่วยสูงอายุ, ผู้ป่วยมีสภาพร่างกายไม่เหมาะกับการรักษาด้วยเคมีบำบัด, ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่อันตราย, ผู้ป่วยที่ปฏิเสธการรักษาด้วยเคมีบำบัด รวมถึงผู้ป่วยที่มีรอยโรคไม่มากนักตาม GELF criteria แต่ผู้ป่วยและแพทย์เห็นสมควรให้รับการรักษาด้วยวิธีการที่มีผลข้างเคียงน้อย การฉายรังสีปริมาณต่ำเพียง 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง จะมีบทบาทในกรณีดังกล่าวเพื่อบรรเทาอาการ และยืดระยะเวลาการเติบโตของก้อนมะเร็งเฉพาะที่ (local progression) ได้ โดยมีผลข้างเคียงน้อย

ความเป็นมาของการรักษาด้วยปริมาณรังสี 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง

เม็ดเลือดขาวเป็นเซลล์ที่ตอบสนองต่อรังสีได้ไวที่สุดในร่างกาย ปริมาณรังสี 5 roentgen (ประมาณ 0.05 เกรย์ ในเนื้อเยื่อ) ก็สามารถสลายพันธะ DNA ของเซลล์เม็ดเลือดขาวได้ด้วยกระบวนการ apoptosis ในขณะที่ DNA ของเซลล์อื่นๆยังอยู่ในสภาพปกติ^[13] Sellins KS^[14] พบว่า thymocyte ในต่อมไทมัส มีอัตราส่วนการสลายพันธะ DNA เพิ่มขึ้น เมื่อได้รับการฉายรังสีปริมาณเพิ่มขึ้น จาก 100 rad เป็น 600 rad แต่อัตราส่วนการสลายพันธะ

DNA จะไม่เพิ่มขึ้นอีกเมื่อเพิ่มปริมาณรังสีจาก 600 rad เป็น 2,000 rad กลไกการเกิด apoptosis จากปริมาณรังสีต่ำอาศัย intrinsic pathway คือกระตุ้น p53 ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งมะเร็ง ยับยั้ง bcl-2 ที่ปกป้องเซลล์มะเร็ง FL และเพิ่ม mitochondrial membrane permeabilization นอกจากนั้นยังอาศัย extrinsic pathway คือมีการเพิ่มขึ้นของ immune-modulated genes และ cell membrane death receptors^[15]

งานวิจัยเกี่ยวกับการรักษามะเร็ง indolent B-cell NHL ระยะที่ 3-4 หรือ refractory / relapse ด้วยปริมาณรังสี 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง เพื่อบรรเทาอาการ และยืดระยะเวลาการเติบโตของก้อนมะเร็งเฉพาะที่ได้ถูกตีพิมพ์เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ.1994 โดย Ganem G^[16] หลังจากนั้นก็มีงานวิจัยออกมารวมทั้งสิ้น 9 งานวิจัยใน indolent B-cell NHL^[17-24] ทำในผู้ป่วย 10-127 คน โดยมี overall response rate (ORR) 81-96% ผู้นิพนธ์ได้รวบรวมงานวิจัยและสรุปไว้ในตารางที่ 1 มีผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 441 คน จุดที่รับการฉายรังสี 842 จุด พบ ORR 745 จุด (88%) จำแนกเป็น complete response (CR) 512 จุด (61%) และ partial response (PR) 233 จุด (27%) นอกจากนี้การฉายรังสียังสามารถยืดระยะเวลาการเติบโตของก้อนมะเร็งเฉพาะที่ได้ประมาณ 2 ปี ซึ่งสามารถฉายรังสี

เพิ่มเติมในจุดดังกล่าวได้โดยมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับการฉายรังสีครั้งแรกและมีผลข้างเคียงน้อย ดังงานวิจัยของ Saleh K^[25] ในผู้ป่วย 33 คน ที่ได้รับการฉายรังสี 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง เป็นจำนวนมากกว่า 1 คอร์ส พบ ORR 96% (CR 84%, PR 12%) จากการฉายรังสีคอร์สแรก และ 88% (CR 73%, PR 15%) จากการฉาย

รังสีคอร์สที่สอง (p=.31) โดย 1-year local control ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (94% และ 91% ตามลำดับ, p=.39) ในปีค.ศ.2020 Imber BS^[26] ทำงานวิจัยในผู้ป่วย FL grade 3A 10 ราย พบ ORR 100% (CR 60%, PR 40%) ซึ่งใกล้เคียงกับงานวิจัยอื่นๆ ใน indolent B-cell NHL

ตารางที่ 1 การรักษามะเร็ง indolent B-cell NHL ระยะที่ 3-4 หรือ refractory / relapse ด้วยปริมาณรังสี 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง

Authors	Year	Patients	Sites	OR sites (%)	CR sites (%)	PR sites (%)	Median time to local progression
Ganem ^[16]	1994	27	27	24 (89%)	10 (37%)	14 (52%)	-
Sawyer ^[17]	1997	11	16	15 (94%)	6 (38%)	9 (56%)	-
Girinsky ^[18]	2001	48	135	109 (81%)	77 (57%)	32 (24%)	46 months
Johannson ^[19]	2002	22	31	27 (87%)	20 (65%)	7 (22%)	22 months
Haas ^[20]	2003	109	304	293 (96%)	203 (66%)	90 (30%)	25 months
Ng ^[21]	2006	10	14	13 (93%)	11 (79%)	2 (14%)	-
Luthy ^[22]	2008	33	43	41 (95%)	36 (84%)	5 (11%)	-
Chan ^[23]	2011	54	85	69 (81%)	42 (49%)	27 (32%)	24 months
Russo ^[24]	2013	127	187	154 (82%)	107 (57%)	47 (25%)	-
Total		441	842	745 (88%)	512 (61%)	233 (27%)	ประมาณ 2 ปี

ตัวย่อ: OR = overall response, CR = complete response, PR = partial response

เนื่องจาก ORR สูงจากการฉายรังสีปริมาณต่ำ และการฉายรังสีรักษา indolent B-cell NHL ระยะที่ 1-2 ในบางบริเวณ เช่น ตา และปอด ด้วยปริมาณรังสี 24-30 เกรย์ อาจเกิดผลข้างเคียง เช่น ตาแห้ง ต้อกระจก ปอดอักเสบได้ มีรายงานการฉายรังสีด้วยปริมาณรังสีต่ำ 3 งานวิจัยใน MALT lymphoma ที่ตา พบ CR 85-100% และ 2-year local progression-free survival 75-100%^[27-29] และ 1 งานวิจัยใน MALT lymphoma

ที่ปอด พบ CR 60% และ 5-year progression-free survival 87.5%^[30] อย่างไรก็ตามการรักษาโรคระยะที่ 1-2 นั้นหวังผลการรักษาหายขาด สมควรได้รับการฉายรังสีอย่างน้อย 24 เกรย์ จากงานวิจัย FORT trial ซึ่งเป็นงานวิจัยแบบ randomize พบว่าการฉายรังสี 24 เกรย์ มี progression-free survival ที่ดีกว่าการฉายรังสี 4 เกรย์ แต่ overall survival ไม่แตกต่างกัน^[31] การรักษาโรคระยะที่ 1-2 จะไม่ได้กล่าวละเอียดในบทความนี้

สรุป

เนื่องจากผู้ป่วย indolent B-cell NHL ระยะที่ 3-4 หรือ refractory / relapse มีปริมาณไม่มาก ดังนั้นจึงไม่สามารถทำงานวิจัยแบบ randomize ได้ แต่อย่างไรก็ตามงานวิจัยแบบ

retrospective ทั้ง 9 เรื่อง ก็ให้ผลคล้ายคลึงกัน เห็นสมควรให้การฉายรังสีด้วยปริมาณรังสี 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง เป็นทางเลือกสำหรับโรคนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Expert Rev Hematol.* 2017;10:405-415.
2. Longo DL. The REAL Classification of lymphoid neoplasms: one clinician's view. In: Rosenberg S, editors. *PPO Updates.* Philadelphia: Lippincott, 1995. P. 1-12.
3. Grogan TM, Miller TP, Fisher RI. A South west Oncology Group perspective on the Revised European-American Lymphoma classification. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1997;11:819-46.
4. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 2015;112:1575-84.
5. Bunworasate U, Siritanaratanakul 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.
6. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol.* 2009;27:4555-62.
7. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol.* 2012;30:3848-53.
8. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:424-35.
9. 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;1:1110-7.

10. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005;105:1417-23.
11. Federico M, Luminari S, Dondi A, Tucci A, Vitolo U, Rigacci L, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2013;31:1506-13.
12. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381:1203-10.
13. Cohen JJ, Duke RC, Chervenak R, Sellins KS, Olson LK. DNA fragmentation in targets of CTL: An example of programmed cell death in the immune system. *Adv Exp Med Biol* 1985;184:493-508.
14. Sellins KS, Cohen JJ. Gene induction by gamma-irradiation leads to DNA fragmentation in lymphocytes. *J Immunol*. 1987;139:3199-206.
15. Knoops L, Haas R, de Kemp S, Majoor D, Broeks A, Eldering E, et al. In vivo p53 response and immune reaction underlie highly effective low-dose radiotherapy in follicular lymphoma. *Blood*. 2007;110:1116-22.
16. Ganem G, Lambin P, Socié G, Girinsky T, Bosq J, Pico JL, et al. Potential role for low dose limited-field radiation therapy (2 x 2 grays) in advanced low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol Oncol*. 1994;12:1-8.
17. Sawyer EJ, Timothy AR. Low dose palliative radiotherapy in low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol*. 1997;42:49-51.
18. 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.
19. Jóhannsson J, Specht L, Mejer J, Jensen BA. Phase II study of palliative low-dose local radiotherapy in disseminated indolent non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:1466-70.
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. Ng M, Wirth A, Ryan G, MacManus M, Davis S. Value of low-dose 2 x 2 Gy palliative radiotherapy in advanced

- low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Australas Radiol.* 2006;50:222-7.
22. Luthy SK, Ng AK, Silver B, Degnan KO, Fisher DC, Freedman AS, et al. Response to low-dose involved-field radiotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2008;19:2043-7.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Saleh K, Michot JM, Schernberg A, Lazarovici J, Chahine C, Danu A, et al. Repeated courses of low-dose 2 x 2 Gy radiation therapy in patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Cancer Med.* 2020. doi: 10.1002/cam4.2796. [Epub ahead of print]
 26. Imber BS, Chau K, Goldberg E, Joffe E, Yahalom J. Grade 3A follicular lymphoma can be effectively controlled with very low-dose radiation therapy. *Leuk Lymphoma.* Epub 2020 Feb 9:1-4. doi: 10.1080/10428194.2020.1716222.
 27. Fasola CE, Jones JC, Huang DD, Le QT, Hoppe RT, Donaldson SS. Low-dose radiation therapy (2 Gy x 2) in the treatment of orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:930-5.
 28. König L, Stade R, Rieber J, Debus J, Herfarth K2. Radiotherapy of indolent orbital lymphomas: Two radiation concepts. *Strahlenther Onkol.* 2016;192:414-21.
 29. Pinnix CC, Dabaja BS, Milgrom SA, Smith GL, Abou Z, Nastoupil L, et al. Ultra-low-dose radiotherapy for definitive management of ocular adnexal B-cell lymphoma. *Head Neck.* 2017;39:1095-1100.
 30. Girinsky T, Paumier A, Ferme C, Hanna C, Ribrag V, Leroy-Ladurie F, et al. Low-dose radiation treatment in pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a plausible approach? A single-institution experience in 10 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:e385-9.
 31. Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, Smith P, Robinson M, Gallop-Evans E, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:457-63.