

# Radiotherapie voor maligne lymfomen: recente ontwikkelingen

Radiation therapy for malignant lymphoma: recent developments

P. Poortmans

## Samenvatting

Uitgebreid onderzoek bij maligne lymfomen in de afgelopen 2 decennia heeft geleid tot een toename van nieuwe therapieën, leidend tot een verbetering van de resultaten. Radiotherapie blijft een cruciale rol spelen bij de behandeling van maligne lymfomen, hetzij als definitieve therapie, als consolidatie na chemotherapie, als onderdeel van beenmergtransplantatieprotocollen of in de palliatieve sfeer. In deze periode vond een aanzienlijke vooruitgang in de radiotherapie plaats, met inbegrip van de ontwikkeling van de 'involved-node'-radiotherapie en de invoering van geïndividualiseerde driedimensionale conformatietechnieken. We verwachten dat deze moderne technieken het risico op langetermijnbijwerkingen gerelateerd aan stralingsgebaseerde behandelingen sterk zullen verminderen zonder aan effectiviteit in te boeten.

*(Ned Tijdschr Hematol 2013;10:132-8)*

## Summary

Extensive research in malignant lymphoma over the past 2 decades has led to an increase of new therapies resulting in improvement in outcomes. Radiation therapy continues to play a paramount role in the therapy of malignant lymphoma, whether as definitive therapy, as consolidation after chemotherapy, as part of bone marrow transplantation protocols, or as palliation. During this period, significant advances in radiation therapy have occurred, including the development of involved-node radiation therapy and the adoption of conformal radiation administration. It is expected that modern techniques will reduce the long-term sequelae associated with radiation-based treatments.

## Inleiding

Maligne lymfomen behoren tegenwoordig tot een van de meest succesvol behandelbare maligne aandoeningen dankzij de toename van de kennis van de biologische aard in combinatie met de vooruitgang in stadiëring en behandeling. Dit ging gepaard met het voorkomen van niet-verwachte ernstige effecten op lange termijn met een duidelijke invloed op zowel de levenskwaliteit als op de sterftekans.<sup>1</sup> Het afgelopen decennium werd daarom besteed aan onderzoek gericht op een afname van de kans op late toxiciteit zonder afname van de effectiviteit.<sup>2</sup> Deze ontwikke-

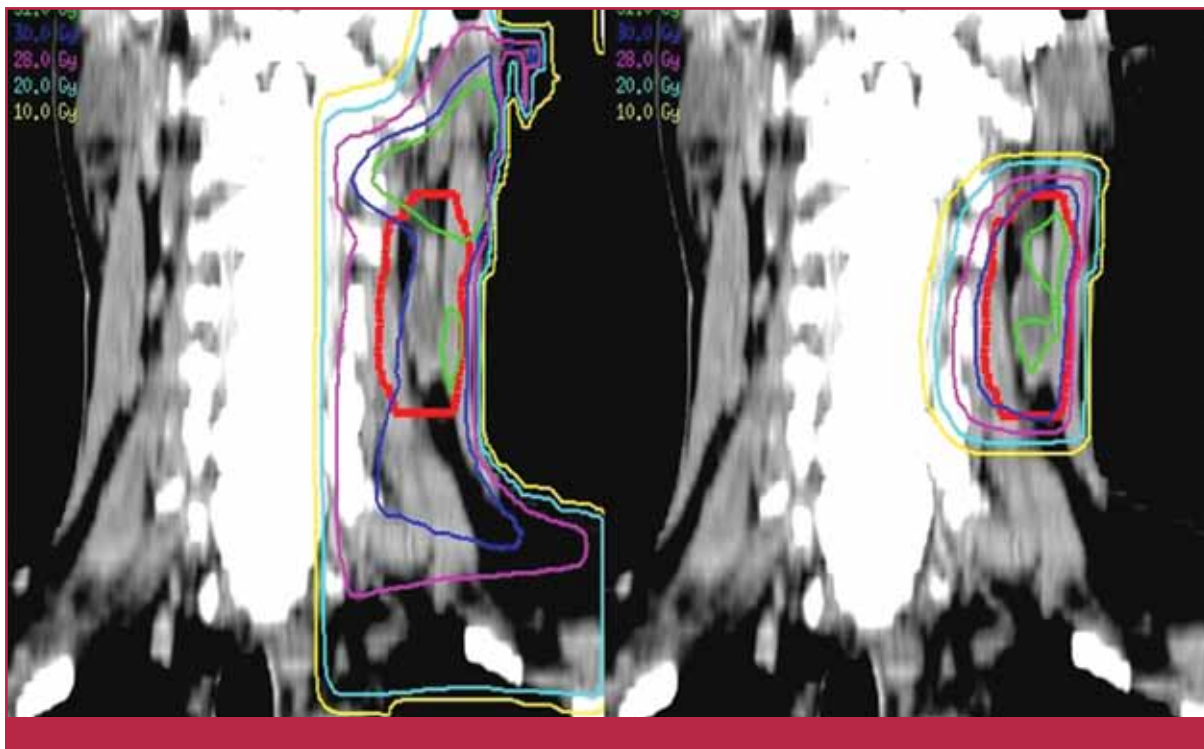
lingen vonden vooral plaats bij het hodgkinlymfoom, terwijl het gebruik van radiotherapie bij het non-hodgkinlymfoom geleidelijk afnam. Omdat de verschillen ten aanzien van radiotherapie bij hodgkin- en non-hodgkinlymfomen geleidelijk afnemen, wordt verder gesproken over maligne lymfomen. Dit artikel beschrijft de huidige rol van radiotherapie bij de behandeling van volwassen patiënten met een maligne lymfoom. De focus ligt met name op een beschrijving van de mogelijkheden van moderne geïndividualiseerde radiotherapietechnieken die worden gebruikt in combinatie met chemotherapie.

**Auteur:** dhr. dr. P. Poortmans, radiotherapeut-oncoloog, Instituut Verbeeten, afdeling Radiotherapie, Postbus 90120, 5000 LA Tilburg, tel.: 013 594 77 65 of 013 594 30 07 (op woensdag), e-mailadres: poortmans.ph@bvi.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** gecombineerde behandeling, Hodgkin, maligne lymfoom, radiotherapie

**Key words:** combined modality treatment, Hodgkin, involved node, malignant lymphoma, radiation therapy



**Figuur 1.** Bestralingsdosisverdeling volgens het ‘involved-field’- (links) en het ‘involved-node’ (rechts)-principe bij een halsklierlokalisatie (reproductie met toestemming van referentie 8).

### (R)evolutie van de radiotherapie bij maligne lymfomen

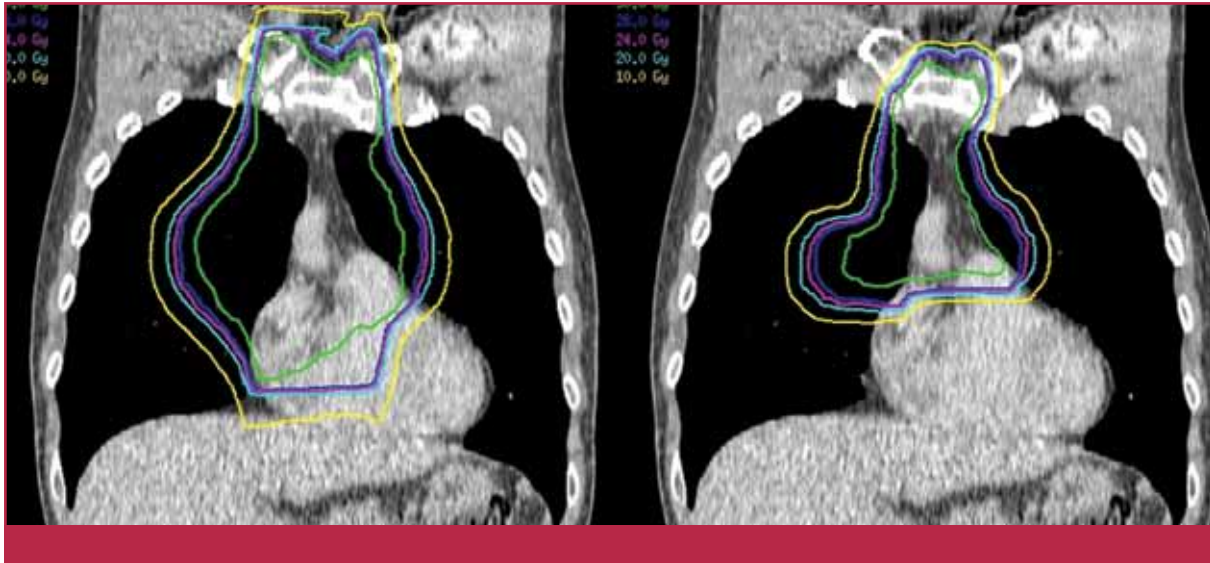
Het optreden van late bijwerkingen na radiotherapie is gerelateerd aan het bestraalde gebied met als meest bekende cardiale toxiciteit na mediastinale bestraling; secundaire tumoren zoals borstkanker na bestraling van de borstregio en hypothyroïdie na bestraling van de halsbasis ([www.beternahodgkin.nl](http://www.beternahodgkin.nl)). Naar aanleiding hiervan maakte radiotherapie bij maligne lymfomen de laatste jaren een ware revolutie door, waarbij het oude ‘one size fits all’ stapsgewijs werd vervangen door een sterk geïndividualiseerde behandeling.<sup>3,4</sup> Deze evolutie kende met name bij de behandeling van patiënten met vroege stadia van het hodgkinlymfoom 3 belangrijke componenten.

1. *Evolutie van standaard uitgebreide velden naar selectieve keuze van aangedane gebieden tot het specifiek richten op de (macroscopische) pathologie*

Dankzij een systematische bestraling van alle mogelijk aangedane lymfekliergebieden, zoals met (sub)-totale nodale radiotherapie, kon vanaf de jaren 50 van de vorige eeuw genezing worden bereikt bij vooral patiënten met een vroeg stadium hodgkinlymfoom.<sup>5</sup>

Na de introductie van chemotherapie werd in eerste instantie gewerkt aan de combinatie van beide behandelingen met een duidelijke toename van zowel de genezingskans als de toxiciteit. Nadat de effectiviteit van chemotherapie voldoende werd gedocumenteerd, vond de overstap plaats naar een selectievere radiotherapie gericht op uitsluitend oorspronkelijk aangedane lymfeklierregio's (het ‘involved-field’-principe).<sup>6,7</sup> Het eenvoudig combineren van radiotherapie met chemotherapie verschoof geleidelijk naar radiotherapie in een consoliderende positie. Hierbij kon gebruik worden gemaakt van het voordeel van tumorreductie met chemotherapie, zodat de radiotherapievelen kleiner konden zijn in vergelijking met radiotherapie alleen of met radiotherapie voorafgaand aan de chemotherapie. Dit voordeel bleek vooral interessant bij uitgebreide mediastinale lokalisaties.

Een volgende stap bestond uit het vermijden van de zogenoemde risico-organen (speekselklieren, hart en later ook borstklierweefsel), indien dat deel van het ‘involved field’ oorspronkelijk niet was aange-tast. Dit luidde een periode in waarbij de rol van de radiotherapeut-oncoloog werd gherwaardeerd dankzij de vereiste dat patiënten voorafgaand aan het starten van de chemotherapie werden gezien voor



**Figuur 2.** Bestralingsdosisverdeling volgens het ‘involved-field’- (links) en het ‘involved-node’ (rechts)-principe bij een lokalisatie ter hoogte van het bovenste deel van het mediastinum (reproductie met toestemming van referentie 8).

het vastleggen van de oorspronkelijke lymfeklieraan-tasting, meer specifiek in bestralingshouding.

In dezelfde periode werd onderzoek verricht naar het aantal kuren en de vereiste intensiteit van de chemotherapie. Daarbij bleek dat zeker voor patiënten zonder risicofactoren de behandelintensiteit kon worden gereduceerd. De logische volgende, en voorlopig ook laatste, stap in de radiotherapie was dan ook het verder terugbrengen van het doelgebied tot louter en alleen de oorspronkelijk als pathologisch te duiden gebieden.<sup>8,9</sup> Hiermee kunnen de risico-organen maximaal worden gespaard. Deze sterke individualisatie vereiste een verdere toename van de betrokkenheid van de radiotherapeut-oncoloog bij de eerste stappen van het behandelproces, omdat deze zogenoemde ‘involved-node’-radiotherapie alleen op een correcte wijze kan worden gegeven, indien patiënten een planning-CT-scan krijgen voorafgaand aan het starten van de chemotherapie ten behoeve van latere beeldfusie bij de definitieve bestralingsplanning (zie *Figuur 1* en *2*).

## 2. Mag het wat minder zijn: geleidelijke dosisreductie

Oorspronkelijk was het gebruikelijk om een dosis van ruim 45 Gy op aangetaste gebieden en 40 Gy op electieve gebieden toe te dienen. Vaak werd de dosis tijdens de behandeling nog aangepast op basis van de palpabele reactie op de radiotherapie. Vanaf de jaren 80 van de vorige eeuw werd het duidelijk dat

– zeker in combinatie met chemotherapie – een dosis van 36-40 Gy op macroscopische afwijkingen en 30-36 Gy elders voldoende was. Dankzij de H9F-studie van de ‘European Organisation for Research and Treatment of Cancer’ (EORTC) (met 6 kuren EBVP-chemotherapie) en de HD10-studie van de ‘German Hodgkin Study Group’ (GHSG) (met 2 of 4 kuren ABVD) weten we dat een dosis van 20 Gy voldoende is bij prognostisch gunstige patiënten in een combinatiebehandeling met minstens 2 kuren ABVD of 6 kuren van de minder effectieve EBVP-chemotherapie.<sup>10</sup> Dat dit wellicht aan de ondergrens van de benodigde radiotherapiedosis ligt, blijkt uit de resultaten van de GHSG-HD10-studie bij prognostisch ongunstige patiënten met een vroeg stadium hodgkinlymfoom (met 4 kuren ABVD of het iets potentere BEACOPP-‘baseline’), waarbij een dosisreductie van 30 naar 20 Gy tot een hogere recidiefkans leidde bij patiënten die werden behandeld in combinatie met ABVD. Patiënten die 4 kuren ABVD kregen met 30 Gy radiotherapie en diegene waarbij het BEACOPP-schema werd gegeven, onafhankelijk van de dosis radiotherapie, hadden een lagere recidiefkans.<sup>11</sup> Bovendien werd dit onderzoek vooralsnog uitsluitend uitgevoerd in combinatie met minstens het ‘involved-field’-principe en nog niet volgens het beperktere ‘involved-node’-principe. Momenteel groeit dan ook een consensus dat in een combinatiebehandeling met op risicofactoren afgestemde chemotherapie een dosis van

maximaal 30 Gy voldoende moet zijn.

### 3. *Van voorachterwaartse bestraling naar een geïndividualiseerde en zo nodig intensiteitgemoduleerde radiotherapie*

Met het kleiner worden van de radiotherapievelen en het gebruik van de planning-CT-scan werd het mogelijk om af te stappen van het oude principe van eenvoudige voorachterwaartse velden naar een volledig geïndividualiseerde instelling. Reeds in de jaren 90 van de vorige eeuw werd dit geleidelijk geïntroduceerd in 2 omstandigheden. De eerste was de zogenoemde 'boost'-bestraling op de macroscopische en/of restafwijkingen na 30-36 Gy. Het tweede voorbeeld is de individualisatie zoals bijvoorbeeld bij patiënten waarbij de ring van Waldeyer of uitgebreide afwijkingen in het mediastinum dienden te worden bestraald en na een dosis van 20-24 Gy een geïndividualiseerde planning werd uitgewerkt voor de dosis daarboven om op deze wijze de tolerantie van de speekselklieren of de longen niet te overschrijden.

Met de EORTC 20051 (H10)-studie (van 2006-2010) en de introductie van het 'involved-node'-principe bleek het niet langer houdbaar om een aandoening, waarbij een hoge curatiekans kon worden bereikt, op een veel eenvoudigere manier te behandelen dan bijvoorbeeld bij het longcarcinoom. De technieken die ondertussen waren ontwikkeld voor behandeling tot veel hogere doses voor solide tumoren werden dan ook in toenemende mate toegepast bij patiënten met een maligne lymfoom om de dosis op de gevoelige organen te reduceren.<sup>12</sup>

De combinatie van deze 3 processen leidde dus tot een radiotherapie die niet meer vergelijkbaar is met die van vroeger. Tegenwoordig heeft de chemotherapie in het kader van een combinatiebehandeling het doel een tumorale sterilisatie te bereiken van de oorspronkelijk uitsluitend microscopisch en wellicht ook beperkt macroscopisch aangedane gebieden, met daarnaast het bereiken van een volumereductie van de oorspronkelijk macroscopisch aangedane klieren en organen. Daarna zorgt een gerichte radiotherapie voor een consolidatie van de hoogrisicogebieden, rekening houdend met individuele risicofactoren van de patiënt en de nabij gelegen gevoelige organen (speekselklieren, schildklier, borstklierweefsel, longen, hart, enzovoort).

### **Kwaliteit van radiotherapie is belangrijk**

In de radiotherapie wordt sinds vele jaren uitvoerig gebruik gemaakt van kwaliteitscontroles, zowel bij de voorbereiding als bij de uitvoering. De invloed van afwijkingen tijdens het uitvoeren van de behandeling hebben een aantoonbare invloed op de recidiefkans, zoals is aangetoond door de GHSG.<sup>13</sup> Eén van de zaken die we hierbij hebben geleerd is dat steeds rekening moet worden gehouden met een dagelijkse variatie van het positioneren van de patiënt op de bestralingstafel, zodat veiligheidsmarges onontbeerlijk zijn. Terugkijkend naar de bestralingen van de jaren 80 en 90 wordt het nu duidelijk dat de radiotherapievelen vaak te krap om de lymfadenopathiën waren ingesteld, vooral in het mediastinale gebied. De verklaring waarom desondanks behoorlijk goede resultaten op het gebied van ziektecontrole konden worden bereikt, schuilt in de combinatie van een te hoge dosis met een reductie van het tumorvolume tijdens de behandeling, en met een dagelijkse positioneringsvariatie in alle richtingen, zodat uiteindelijk het grootste deel van het doelgebied in de meeste gevallen een afdoende dosis kreeg. Om dezelfde reden lijkt het op dit ogenblik veiliger om de combinatie van een dosisreductie tot bijvoorbeeld 20 Gy tezamen met een volumereductie tot het 'involved-node'-concept niet zomaar te combineren. Voorafgaand aan deze volgende logische stap moeten de veiligheidsmarges van het te bestralen gebied tot de grenzen van de bestralingsvelden nauwkeurig worden gedefinieerd. Dit proces wordt niet alleen beïnvloed door ervaring en fixatiemiddelen, maar varieert ook van de ene patiënt tot de andere, van het te bestralen gebied en op basis van de gebruikte behandelings-techniek.

### **Radiotherapie op restafwijkingen bij patiënten met een uitgebreid stadium van een maligne lymfoom**

Indien bij patiënten met een maligne lymfoom na uitgebreide chemotherapie nog steeds restafwijkingen overblijven, is het in eerste instantie van belang om, bijvoorbeeld door functionele beeldvorming zoals PET-CT, onderscheid te maken tussen benigne restafwijkingen en actief lymfoomweefsel, zoals momenteel wordt aanbevolen voor het hodgkinlymfoom en het diffuus grootcellig B-cellymfoom.<sup>14,15</sup> Bij ver-



dachte restafwijkingen kan, in het kader van een in opzet curatieve behandeling, worden gekozen voor lokale radiotherapie, met name indien het een beperkt aantal restafwijkingen betreft, maar ook afhankelijk van de lokalisatie ervan en van het type lymfoom. In dat geval wordt niet volgens het 'involved-node'-principe gewerkt, maar wordt de radiotherapie alleen op de restafwijkingen gegeven. Het is onbekend welke dosis nodig is, maar op basis van volume-dosis-ziektecontrolesresultaten van het verleden lijkt een dosis van 30 Gy bij macroscopische restafwijkingen na uitgebreide chemotherapie aan de lage kant.<sup>16</sup>

### Meest voorkomende indicaties voor radiotherapie

De therapeutische mogelijkheden dienen steeds binnen een multidisciplinair oncologisch overleg en met de patiënt te worden besproken. Het ziekteverloop bij patiënten met een maligne lymfoom wordt in hoge mate beïnvloed door een aantal factoren inclusief het histologische type. De voornaamste omstandigheden waarbij een lokale behandeling (wat radiotherapie bij uitstek is) een logisch onderdeel vormt bestaat uit:

1. Vroeg stadium hodgkinlymfoom: veel ervaring werd opgedaan met de combinatie van 3 tot 4 kuren chemotherapie met aanvankelijk 'involved-field'- en nu 'involved-node'-radiotherapie.<sup>17-21</sup> Deze combinatie, die niet alleen moet worden geïndividualiseerd op basis van patiënt- en tumor-gebonden factoren, maar ook op basis van de macroscopische tumorlokalisatie(s), leidt tot zowel een uitstekende ziektecontrole als een beperkte kans op bijwerkingen. Enkele voorbeelden waaruit de individualisatie kan blijken:
  - Axillaire lokalisatie bij jongere vrouwen. Bij het maken van een CT-scan in radiotherapiehouding voorafgaand aan de chemotherapie dient een optimale houding van de patiënt te worden gezocht waarbij de afstand tussen het doelgebied en het mammaklierweefsel zo groot mogelijk wordt. Mogelijkheden hiertoe zijn het gebruik van een tafelwig (zoals bij radiotherapie voor het mammacarcinoom), de positie van de armen (naast het lichaam of boven het hoofd) en het al dan niet dragen van een beha. Indien desondanks een overlap blijft bestaan tussen het doelgebied en het borstklierweefsel kan

met patiënt worden afgesproken om de consoliderende radiotherapie te vervangen door consoliderende chemotherapie (bijvoorbeeld 6 in plaats van 3 of 4 kuren).

- Tonsillaire lokalisatie. Na 3 of 4 kuren chemotherapie kan met gelokaliseerde radiotherapie op uitsluitend de tonsillokalisatie een uitstekende sparing van de speekselklieren worden verkregen. In combinatie met tijdelijke fluorbescherming ter preventie van tandcariës ten gevolge van de voorbijgaande en zeer partiële xerostomie wordt daarmee de kans op late complicaties geminimaliseerd.
  - Bij mediastinale lokalisaties dient optimaal gebruik te worden gemaakt van tumorvolume-reductie met chemotherapie. Indien dit onvoldoende is en de dosis op hart en/of longen te hoog blijft, kan worden besproken om meer kuren chemotherapie, afhankelijk van de reactie al dan niet gevolgd door lokale radiotherapie op uitsluitend de restafwijkingen, te geven.
2. Gevorderde stadia van hodgkinlymfoom: bij restafwijkingen na 6 tot 8 kuren kunnen met radiotherapie uitstekende resultaten worden verkregen, zoals onder andere aangetoond in de EORTC-H34-studie.<sup>22,23</sup> Niet aangetoond maar wel logisch is om radiotherapie in dit geval niet meer volgens het 'involved-field'-, maar eerder volgens het principe van uitsluitend behandeling van de restafwijkingen toe te passen. Campbell et al. besloten eveneens dat salvageradiotherapie effectief is voor geselecteerde patiënten met een hodgkinlymfoom die residuele of recidief ziekte vertonen na chemotherapiefalen.<sup>24</sup>
  3. Agressief non-hodgkinlymfoom (voornamelijk diffuus grootcellig B-cel): vooral bij de vroege stadia lijkt het bijna vanzelfsprekend dezelfde basisprincipes als bij het hodgkinlymfoom te hanteren, zowel voor wat betreft de combinatie van chemotherapie met radiotherapie als voor wat betreft de dosisreductie tot 30 Gy (al dan niet gevolgd door 6 Gy 'boost' bij hoogrisicopatiënten op uitsluitend de restafwijkingen) als voor wat betreft het 'involved-node'-principe.<sup>25</sup> Voor dit laatste ontbreekt wetenschappelijke bewijslast. In een studie bij Instituut Verbeeten bij de consecutieve behandeling van de naar ons

### Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** Bij patiënten met een vroeg stadium van een hodgkin- of non-hodgkinlymfoom moet een op risicofactoren aangepaste behandeling worden voorgesteld.
- 2.** In vele gevallen bestaat de beste behandeling uit een combinatie van (een beperkt aantal kuren) chemotherapie voor de systemische ziektecomponent, gevolgd door (lokale) consoliderende radiotherapie voor de macroscopische lokalisaties.
- 3.** Radiotherapie is uitsluitend een lokale behandeling, zodat eventuele langetermijneffecten op basis van het doelgebied kunnen worden ingeschat. Bij het opstellen van het behandelingsplan dient daarmee rekening te worden gehouden.
- 4.** De radiotherapeut-oncoloog moet vanaf het begin worden betrokken bij de multidisciplinaire bespreking van de behandeling van de patiënt met een maligne lymfoom. Alle patiënten bij wie lokale radiotherapie na een systemische behandeling mogelijk is geïndiceerd, kunnen baat hebben bij beeldvorming in bestralingshouding voorafgaand aan de behandeling.

verwezen patiënten met een vroeg stadium non-hodgkinlymfoom vonden we geen verschil in uitkomst van ziektecontrole tussen patiënten die werden bestraald volgens het 'involved-field'- en diegene die werden bestraald volgens het 'involved-node'-principe, terwijl de levenskwaliteit bij de tweede groep beter was. De enige patiënt waarbij we een recidief hebben vastgesteld in het weefsel dat zich binnen een 'involved field', maar buiten een 'involved node' bevindt, was een patiënte met een mesenteriale lokalisatie waarbij het 'involved-field'-principe een totale buikbestraling zou hebben betekend.<sup>26</sup> Om de hierboven genoemde redenen passen we sinds enkele jaren het 'involved-node'-principe ook toe bij non-hodgkinlymfoompatiënten die worden behandeld met een combinatiebehandeling inclusief chemotherapie.

- 4.** Vroege stadia indolente lymfomen: aangezien bij deze patiënten standaard geen chemotherapie wordt gegeven, blijft voornamelijk het 'involved-field'-principe overeind.<sup>27</sup> De voorgeschreven dosis toont een duidelijk dalende trend waarbij in vele gevallen nog slechts 24-30 Gy wordt gegeven op het gehele gebied, al dan niet in combinatie met een 'boost'-dosis van 6 Gy op de macroscopische afwijkingen.

- 5.** Palliatieve radiotherapie: met een lage dosis van 1 x 4 Gy of 2 x 2 Gy wordt bij ruim 90% van vrijwel alle subtypen maligne lymfoom een goed lokaal effect bereikt.<sup>28,29</sup> Afhankelijk van het type lymfoom kan dit maanden tot jaren aanhouden. In sommige gevallen kan het zelfs worden gecombineerd met een curatieve behandeling door voorafgaand aan de chemotherapie lokaal te bestralen om symptomen te bestrijden en op die wijze tijd te winnen voor het uitvoeren van alle diagnostische onderzoeken of voor herstel van bijvoorbeeld de voedingstoestand of van een infectie die een patiënt minder geschikt maakte voor het meteen starten van chemotherapie.

### Conclusie

Dankzij de sterke vooruitgang in de radiotherapie bij maligne lymfomen kunnen we spreken over een hernieuwd vertrouwen in de combinatiebehandeling van een kleiner aantal kuren chemotherapie met gelocaliseerde en geïndividualiseerde radiotherapie. Hiermee worden dezelfde uitstekende lokale controle-resultaten en ziektespecifieke overlevingscijfers bereikt als met meer intensieve behandelingen in combinatie met een lagere acute toxiciteit en een sterk gereduceerde kans op late complicaties. De bijdrage van de radiotherapeut-oncoloog vanaf het begin van de behandeling is daarbij uiteraard onontbeerlijk.

## Referenties

- Aleman BM, Van den Belt-Dusebout AW, Klokmans WJ, et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003;21:3431-9.
- Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:640-52.
- Hoppe RT, Coleman CN, Cox RS, et al. The management of stage I-II Hodgkin's disease with irradiation alone or combined modality therapy: the Stanford experience. *Blood* 1982;59:455-65.
- Lee CK, Aeppli DM, Bloomfield CD, et al. Curative radiation therapy for laparotomy-staged IA, IIA, IIIA Hodgkin's disease: an evaluation of the gains achieved with radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:547-59.
- Kaplan HS. The radical radiation therapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology* 1962;78:553-61.
- Campbell BA, Voss N, Pickles T, et al. Involved-nodal radiation therapy as a component of combination therapy for limited-stage Hodgkin's lymphoma: a question of field size. *J Clin Oncol* 2008;26:5170-4.
- Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiation therapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiation therapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3601-8.
- Girinsky T, Van der Maazen R, Specht L, et al. Involved-node radiation therapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006;79:270-7.
- Girinsky T, Specht L, Ghalibafian M, et al. The conundrum of Hodgkin lymphoma nodes: to be or not to be included in the involved node radiation fields. The EORTC-GELA lymphoma group guidelines. *Radiother Oncol* 2008;88:202-10.
- Noordijk EM, Thomas J, Fermé C, et al. First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). *J Clin Oncol*, ASCO Annual Meeting Proceedings. 2005;23(No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement)):6505.
- Eich HT, Diehl V, Görge H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4199-206.
- Goodman KA, Toner S, Hunt M, et al. Intensity-modulated radiation therapy for lymphoma involving the mediastinum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:198-206.
- Dühmke E, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Low-dose radiation is sufficient for the noninvolved extended-field treatment in favorable early-stage Hodgkin's disease: long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. *J Clin Oncol* 2001;19:2905-14.
- Hutchings M, Barrington SF. PET/CT for therapy response assessment in lymphoma. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):21S-30S.
- Picardi M, De Renzo A, Pane F, et al. Randomized comparison of consolidation radiation versus observation in bulky Hodgkin's lymphoma with post-chemotherapy negative positron emission tomography scans. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1721-7.
- Vijayakumar S, Myriantopoulos LC. An updated dose-response analysis in Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1992;24:1-13.
- Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2006;24:3128-35.
- Engert A, Franklin J, Eich HT, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiation therapy is superior to radiation therapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3495-502.
- Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357:1916-27.
- Macdonald DA, Ding K, Gospodarowicz MK, et al. Patterns of disease progression and outcomes in a randomized trial testing ABVD alone for patients with limited-stage Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2007;18:1680-4.
- Herbst C, Rehan FA, Brillant C, et al. Combined modality treatment improves tumor control and overall survival in patients with early stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2010;95:494-500.
- Johnson PW, Sydes MR, Hancock BW, et al. Consolidation radiation therapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol* 2010;28:3352-9.
- Aleman BM, Raemaekers JM, Tomisic R, et al. Involved-field radiation therapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:19-30.
- Campbell B, Wirth A, Milner A, et al. Long-term follow-up of salvage radiation therapy in Hodgkin's lymphoma after chemotherapy failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1538-45.
- Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiation therapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339:21-6.
- Poortmans P, Verhappen M, Raemaekers J, et al. Field size reduction to involved node radiotherapy as part of combined modality treatment is safe for aggressive NHL. *Proceedings ESTRO 31*, May 2012. Abstract 127.
- Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiation therapy 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.
- Haas RL, Poortmans P, De Jong D, et al. Effective palliation by low dose local radiation therapy for recurrent and/or chemotherapy refractory non-follicular lymphoma patients. *Eur J Cancer* 2005;41:1724-30.
- Haas RL, Poortmans P, De Jong D, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiation therapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol* 2003;21:2474-80.

Ontvangen 6 januari 2013, geaccepteerd 26 maart 2013.