

De veranderende rol van bestraling bij de behandeling van het hodgkinlymfoom: gooien wij het kind met het badwater weg?

Auteurs E.M. Noordijk, B.M.P. Aleman en R.W.M. van der Maazen

Trefwoorden combinatiebehandeling, hodgkinlymfoom, late effecten, minder radiotherapie

Samenvatting

Bij de behandeling van het hodgkinlymfoom heeft radiotherapie altijd een belangrijke rol gespeeld. Sinds de start in de jaren 60 van de vorige eeuw als in opzet curatieve monotherapie met grote velden en relatief hoge doses is, na de komst van effectieve cytostatica, een geleidelijke reductie in volume en dosis van de bestraling opgetreden. Tegenwoordig wordt bestraling meestal ingezet als consolidatiebehandeling na een complete of partiële remissie door chemotherapie, waarbij wordt

uitgegaan van het involved-nodeprincipe. Radiotherapie kan late effecten veroorzaken, zoals hartschade en secundaire tumoren. Om deze reden wordt in lopende klinische studies onderzocht of bestraling weggelaten kan worden. Het is voornamelijk de vraag of de voordelen van het achterwege laten van radiotherapie bij de behandeling van patiënten met het hodgkinlymfoom opwegen tegen de nadelen.

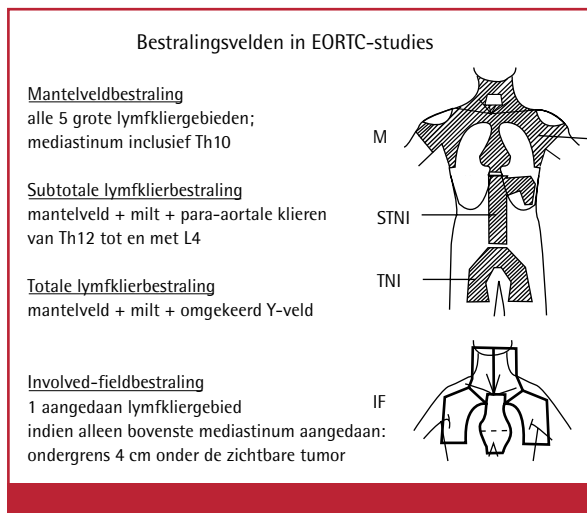
(Ned Tijdschr Hematol 2008;5:278-83)

Inleiding

De behandeling van het hodgkinlymfoom is voor elk stadium curatief van opzet. Voor het stadium I of II is de 10-jaarsoverleving, afhankelijk van een aantal prognostische factoren, tussen de 90 en 98%, en voor het stadium III of IV, afhankelijk van een aantal andere prognostische factoren, meer dan 80%. Deze hoge curatiegetallen zijn bereikt door jarenlang klinisch vergelijkend onderzoek, onder andere door grote onderzoeksgroepen in Europa als de 'European Organisation for Research and Treatment of Cancer' (EORTC), de 'Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte' (GELA) en de 'German Hodgkin Study Group' (GHSG).

Radiotherapie heeft bij het hodgkinlymfoom altijd een belangrijke rol gespeeld. In de jaren 60 van de vorige eeuw was bestraling nog de enige curatieve optie. De oorspronkelijk palliatieve locale röntgenbestraling werd door onderzoekers als Kaplan omgezet in megavoltbestraling met

zogenoemde 'extended fields', waarbij ook aanliggende lymfkliergebieden electief werden bestraald, omdat daar, zoals bleek, veel recidieven optraden.¹ Zo ontstonden de in de EORTC-gebruikte mantelveldbestraling, subtotale lymfklierbestraling, omgekeerd Y-veldbestraling en totale lymfklierbestraling, waarmee patiënten met hodgkinlymfoom konden worden genezen (zie *Figuur 1*). Omdat toch nog veel recidieven optraden, werd met de komst van effectieve cytostatica (vinblastine, procarbazine, mitoxine, vincristine) in klinische onderzoeken de waarde van chemotherapie getest. De stadiëring van de ziekte werd verbeterd door de stadiëringslaparotomie, later de CT-scan. Er werden prognostische factoren ontdekt, gunstige en minder gunstige, waaraan de zwaarte van de therapie werd aangepast (zie *Tabel 1* op pagina 280). Voor de ongunstige groep werd al snel naast radiotherapie combinatiechemotherapie ingezet, eerst de mitoxine, vincristine, procarbazine en



Figuur 1. Bestralingsvelden in 'European Organisation for Research and Treatment of Cancer' (EORTC)-studies.

M=mantelveldbestraling, *STNI*=subtotale lymfklierbestraling, *TNI*=totale lymfklierbestraling, *IF*=involved-fieldbestraling.

prednison (MOPP)-kuren, later de adriamycine, bleomycine, vinblastine en dacarbazine (ABVD)-kuren, de epirubicine, bleomycine, vinblastine en prednison (EBVP)-kuren en het hybride MOPP/ABV-schema. Voor de prognostisch gunstige groep bleef tot ver in de negentiger jaren de subtotale lymfklierbestraling de standaardbehandeling. Alle genoemde ontwikkelingen droegen bij aan het hoofddoel: verbetering van de overleving. In de EORTC-studies nam de 10-jaarsoverleving toe van 70% in de H1-studie (1964-1971) naar 92% in de H8-studie (1993-1998).

Late gevolgen van bestraling nopen tot reductie

In de jaren 80 van de vorige eeuw werd steeds duidelijker, dat een deel van de overlevingswinst teniet werd gedaan door late gevolgen van de bestraling, zoals cardiale toxiciteit en het ontstaan van secundaire, door de bestraling geïnduceerde tumoren, zoals mammacarcinoom en bronchuscarcinoom.²⁻⁴ De totale sterfte aan Hodgkinlymfoom zelf was in een analyse van Mauch et al. 8%, maar de sterfte aan secundaire maligniteiten was na 15-20 jaar hoger.⁵ Ook chemotherapie kende late gevolgen, zoals geïnduceerde leukemie, doch deze bleek voornamelijk veroorzaakt door de MOPP- en niet door de ABVD-kuren. Het leek daarom logisch te trachten het aandeel van de radiotherapie in de curatieve behandeling te verminderen door de bestralingsvelden

te verkleinen. In de EORTC H7-studie (1988-1993) werd deze door chemotherapie voorafgegangene involved-fieldbestraling voor het eerst vergeleken met de subtotale lymfklierbestraling bij prognostisch gunstige patiënten.⁶ In de prognostisch ongunstige groep werd de mantelveldbestraling, die vroeger naast de chemotherapie werd gegeven, eveneens vervangen door involved-fieldbestraling. In de HD8-studie van de GHSG (1993-1998) werd dit beleid gevalideerd; bij prognostisch ongunstige patiënten bleek involved-fieldbestraling even effectief te zijn als extended-fieldbestraling, maar minder toxisch.⁷ Ten gevolge van deze accentverschuiving van de radiotherapie naar de chemotherapie verbeterde de ziektevrije overleving, terwijl uiteindelijk in de EORTC/GELA H8-studie ook de totale overleving toenam.⁸

In de EORTC/GELA H9-studie werd bij prognostisch gunstige patiënten voor het eerst onderzocht of de bestralingsdosis kon worden verlaagd of zelfs weggelaten nadat met chemotherapie (EBVP-kuren) een complete remissie was verkregen. De voorlopige resultaten waren niet gunstig: in de arm zonder radiotherapie traden na alleen chemotherapie bij 30% van de patiënten recidieven op, met name in het oorspronkelijke tumorgebied.⁹ Inmiddels werd gepoogd het bestralingsvolume nog verder te reduceren door over te gaan op het concept van de 'involved lymph node' bestraling. Hierbij wordt uitsluitend bestraald op de oorspronkelijk aangedane lymfklieren, waarbij rekening wordt gehouden met de reactie op chemotherapie.¹⁰ Deze vorm van minimale radiotherapie wordt in de EORTC/GELA/Intergruppo Italiano di Linfomi (IIL) H10-studie voor het eerst in sommige armen gebruikt. In andere armen wordt opnieuw geprobeerd om de radiotherapie geheel te laten vervallen, nu na (goede) reactie op ABVD-kuren.

Huidige behandeling Hodgkinlymfoom

Het doel van de state-of-the-artbehandeling van het Hodgkinlymfoom wordt door Connors omschreven als: een hoog niveau van effectiviteit, door maximalisering van de genezingskans met tegelijkertijd minimalisering van de toxiciteit.¹¹

Buiten onderzoeksverband wordt door de EORTC het volgende beleid geadviseerd:

Stadium I en II zonder risicofactoren (gunstige groep, zie *Tabel 1* op pagina 280):

- 3 kuren ABVD, gevolgd door involved-nodebestraling 30-36 Gy

Tabel 1. Prognostische factoren 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) Lymfomengroep.

	Gunstige groep	Ongunstige groep
leeftijd	<50 jaar	≥50 jaar
geslacht	vrouw	man
histologisch subtype	LP/NS	MC/LD
B-symptomen + ↑ BSE	A + BSE <50 mm B + BSE <30 mm	A + BSE ≥50 mm B + BSE ≥30 mm
aangedane gebieden	1, 2 of 3	4 of 5
mediastinum-thorax (MT) ratio	<0,35	≥0,35

LP='lymphocytic predominance', NS='nodular sclerosis', MC='mixed cellularity', LD='lymphocytic depletion', BSE=bezinkingssnelheid erythrocyten (normaalwaarde <10 mm na 1 uur).

Stadium I en II met risicofactoren (ongunstige groep, zie *Tabel 1*):

- 4 kuren ABVD, gevolgd door involved-nodebestraling 30-36 Gy

Stadium III-IV:

- 6-8 kuren ABVD; bij complete remissie geen radiotherapie; bij partiële remissie involved-nodebestraling 24-30 Gy

Het is echter wenselijk om patiënten met hodgkinlymfoom zoveel mogelijk in studieverband te behandelen.

State of the art van de radiotherapie

Er bestaat inmiddels een wereld van verschil tussen de door Kaplan gepropageerde extended-fieldradiotherapie en de huidige involved-nodebestraling.^{1,10} Op vele punten zijn veranderingen (en naar onze vaste overtuiging: verbeteringen) doorgevoerd.

Bestralingsvelden

In de jaren 60 van de vorige eeuw moesten de bestralingsvelden alle potentiële gebieden met hodgkinlokalisaties omvatten, omdat bestraling de enige curatieve modaliteit was. Toen het mantelveld effectief bleek bij de electieve bestraling van aanliggende lymfkliergebieden boven het diafragma, bleek de grootste recidiefkans zich te verplaatsen naar lymfklieren in de bovenbuik en naar de milt. Hiervoor werden de subtotaal en zelfs de totale lymfklierbestraling ontworpen: mantelveld + omgekeerd Y-veld + miltveld (zie *Figuur 1* op pagina 279).

Toen de chemotherapie effectief genoeg bleek in het controleren van microscopische ziekte, kon worden teruggeschakeld naar de kerntaak van de radiotherapie: de bestraling van de aangedane lymfklierge-

bieden. Bij de involved-fieldbestraling werden die regio's bestraald, waarbinnen zich bij presentatie macroscopische hodgkinlokalisaties hadden bevonden. Technisch gezien was deze bestraling geen vereenvoudiging: de 'extended fields', zoals het mantelveld, hadden min of meer een standaardvorm, die nauwelijks afhankelijk was van de plaats van de aanwezige lokalisaties. Daarentegen waren er vele varianten van het 'involved field'.

Via een tussenfase met al wat reductie van het 'involved field' (geen bestraling meer van hoge hals of mediastinum inferius als deze niet macroscopisch waren aangedaan) zijn wij momenteel beland bij de involved-(lymph)-nodebestraling, waarbij rekening wordt gehouden met de oorspronkelijke plaats van de aangedane lymfklieren en met de regressie door de chemotherapie. Longen, hart en bloedvaten worden niet meer onnodig bestraald. Technisch gezien is dit type bestraling aanzienlijk gecompliceerder en tijdrovender. Een conditio sine qua non is het vastleggen door middel van een planning CT-scan van de ziekte-uitbreiding vóór de start van de chemotherapie. Als dit niet gebeurt, dan is involved-nodebestraling eigenlijk onmogelijk en kan men beter involved-fieldbestraling geven ter vermindering van lokale recidieven, ondanks alle extra toxiciteit van dien.

Er is geen gerandomiseerde vergelijking tussen involved-field- en involved-nodebestraling uitgevoerd. Wel is bekend uit een Engels onderzoek naar het recidiefpatroon na uitsluitend chemotherapie voor patiënten met een stadium I- of II-hodgkinlymfoom dat de recidieven vrijwel altijd gezien werden in oorspronkelijk aangedane klieren.¹² Verder stellen de resultaten van een retrospectief onderzoek uit Canada, waar de reductie in veldgrootte veilig lijkt, gerust.¹³

Dosis en fractionering

Omdat in de jaren 60 van de vorige eeuw de bestraling ook de macroscopische ziekte moest controleren, werden aanvankelijk doses van 40 Gy, met een surdosage tot 45 Gy en soms wel 50 Gy gegeven. In sommige centra werd daarbij 3 of 4 x per week bestraald, resulterend in fractiedoses van 3,33-2,5 Gy. Het behoeft geen betoog, dat dit kon resulteren in ernstige bijwerkingen op gezonde organen als het hart, de longen en de huid. Later werd een fractie-dosis van 1,8-2 Gy standaard, terwijl de totaaldosis (bij bestraling alleen) geleidelijk werd teruggebracht tot 36 Gy voor microscopische en 40 Gy voor macroscopische ziekte.

Sinds de start van gecombineerde chemo- en radiotherapie daalde de bestralingsdosis naar 30 Gy, met eventueel een boost tot 36 Gy. In studies van EORTC/GELA en GHSG werd de dosis van 20 Gy onderzocht, vanuit de EORTC/GELA H9-studie wordt gewacht op het langetermijnresultaat van de vergelijking 36-20 Gy, terwijl de dosis van 20 Gy al standaard is in sommige GHSG-studies.¹⁴

Techniek

De grote ontwikkeling van de technische mogelijkheden van de radiotherapie in de afgelopen 40 jaar is uiteraard ook doorgedrongen in de behandeling van het hodgkinlymfoom. De onregelmatige 'extended fields' werden altijd opponerend voorachterwaarts-achtervoorwaarts gegeven, waarbij kritieke organen met lood konden worden afgeschermd. Ook bij de involved-fieldbestraling werd van dit principe uitgegaan. Bij de involved-nodebestraling kan ook nog steeds opponerend bestraald worden, maar door het exact vastleggen van de klierposities op de planning CT-scan zijn inmiddels bestralingstechnieken mogelijk, waarbij, door gebruik te maken van vele bestralingsvelden uit verschillende richtingen, de gezonde weefsels beter gespaard kunnen worden. Zeker bij lastige situaties als doorgroei vanuit het mediastinum in de thoraxwand kan dit van voordeel zijn. In de EORTC Lymfomengroep is inmiddels veel expertise met de involved-nodebestralingstechniek verkregen.^{15,16}

Behandeling van hodgkinlymfoom zonder radiotherapie?

Er lijkt momenteel een beweging gaande, om radiotherapie als een soort vergif voor patiënten met een hodgkinlymfoom te beschouwen, dat uit alle macht vermeden moet worden. Longo noemt in zijn kruis-

tocht tegen de mantelveldbestraling wel argumenten tegen bestraling, maar laat na iets te zeggen over locale recidieven na en late effecten van de ABVD-kuren.¹⁷ Het is de vraag, of ABVD-kuren lokaal even effectief zijn als radiotherapie. Uit studies, waarin ABVD gerandomiseerd is vergeleken met ABVD + radiotherapie, blijkt dat de ziektevrije overleving beter was in de arm met radiotherapie.^{18,19} Verder zou de hartschade ten gevolge van bestraling wel eens vergelijkbaar kunnen zijn met de late hartschade door méér chemotherapie, zoals door Moser en collega's werd gevonden bij de met CHOP behandelde non-hodgkinpatiënten in de EORTC Lymfomengroep.²⁰

Bij late effecten van de behandeling kijkt men per definitie naar de gevolgen van de therapie uit een vorige generatie.²¹ De mantelveldbestraling kan inderdaad mammacarcinoom induceren, maar gebeurt dit daarom ook door involved-fieldbestraling?² Koontz et al. vergeleken hun radiotherapie-alleen en 'combined modality' hodgkinpopulaties en vonden 9 in-field tweede maligniteiten in de radiotherapiegroep (n=111) en geen in de 'combined modality' therapiegroep (n=70), terwijl ziektevrije overleving en overleving in de laatste groep beter waren.²² Gezien de aangetoonde dosis-effectrelatie voor het risico op mammacarcinoom bij vrouwen die op jonge leeftijd bestraald zijn, is de verwachting dat het risico op mammacarcinoom lager zal zijn bij gebruik van een lagere bestralingsdosis.^{23,24} Zo is het uiteraard ook aannemelijk dat een dosis van ≥ 40 Gy meer hartschade zal veroorzaken dan een dosis van 30 Gy of minder.

Alleen gerandomiseerd onderzoek met een lange observatieperiode kan uiteindelijk de voor- en nadelen van het weglaten van radiotherapie bepalen. De voorlopige resultaten uit de EORTC/GELA H9 'favourable' (F)-studie, waarin na een complete remissie door 6 kuren EBVP werd gerandomiseerd tussen 36, 20 en 0 Gy involved-fieldradiotherapie stemmen niet erg hoopvol: in de arm zonder bestraling traden 30% locale recidieven op.⁹ Weliswaar werd door salvagetherapie een 4-jaarsoverleving van vrijwel 100% behaald, maar een recidiefpercentage van 30% is niet acceptabel in een tijd, waarin we streven naar een ziektevrije overleving van boven 90%. In de beide armen met 0 Gy in de EORTC/GELA/ILL H10 F- en 'unfavourable' (U)-studies zal moeten blijken of de waarschijnlijk effectievere ABVD alléén een betere locale controle geeft dan de EBVP alléén uit de EORTC/GELA H9 F-studie.

Aan een aantal zaken wordt bij het geven van ABVD

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij de curatieve behandeling van patiënten met stadium I of II hodgkinlymfoom bestaat de standaardbehandeling uit 3-4 kuren met adriamycine, bleomycine, vinblastine en dacarbazine (ABVD), gevolgd door bestraling.
2. Deze bestraling is in de loop der jaren teruggebracht tot kleine volumina, omvattende de gebieden van de oorspronkelijk aangedane lymfklieren; ook de dosis is teruggebracht en bedraagt vaak niet meer dan 30 Gy.
3. Omdat de grote bestralingsvelden uit het verleden secundaire tumoren, zoals borst- en longkanker bleken te veroorzaken, is er een beweging op gang gekomen om bestraling geheel weg te laten en alleen chemotherapie te geven.
4. De uitkomsten van lopende klinische studies zullen moeten aangeven, of bij het weglaten van bestraling de voordelen (minder geïnduceerde tumoren) opwegen tegen de nadelen (meer locale recidieven, die herbehandeling noodzakelijk maken).

zonder radiotherapie aan patiënten met een stadium I- of II-hodgkinlymfoom voorbijgegaan:

- de veelal langere behandelduur,
- de toegenomen kans op chemotherapiegerelateerde hartschade bij meer kuren chemotherapie,
- de toenemende kans op toxische doden ten gevolge van acute infecties en bleomycine-longfibrose bij meer kuren chemotherapie, en
- de mogelijk slechtere locale controle, met meer noodzaak tot intensieve salvagebehandeling.

Sinds de EORTC H34-studie bij stadium III en IV staat vast, dat na 6-8 MOPP/ABV-kuren (en waarschijnlijk dus ook na 6-8 ABVD-kuren) involved-fieldbestraling na een complete remissie geen toegevoegde waarde heeft.²⁵ Strikt genomen heeft de studie dit niet bewezen voor alleen bestraling op plaatsen met bulk of slechte regressie (zogenoemde ijsbergbestraling). Wel staat vast, dat involved-fieldradiotherapie op plaatsen met een partiële remissie zinvol is.²⁶

Conclusie

De rol van de radiotherapie bij de behandeling van het hodgkinlymfoom staat ter discussie, met name door de late effecten, zoals hartschade en secundaire tumoren. Deze effecten zijn ontstaan bij patiënten, die in het verleden met uitgebreide bestralingsvelden, hogere dan nu gebruikelijke bestralingsdoses en verouderde bestralingsapparatuur waren behandeld.

Het is zeer de vraag of dezelfde effecten zichtbaar zullen worden na involved-field- en involved-nodebestraling met lagere dosis, na voorafgaande chemotherapie. Het netto-effect (toxiciteit versus effectiviteit) van het afschaffen van radiotherapie dient in klinische studies onderzocht te worden. Voorlopig is er reden om aan te nemen, dat het geven van chemotherapie alleen minstens zoveel bezwaren zal hebben als het handhaven van involved-noderadiotherapie in de combinatietherapie.

Referenties

1. Kaplan H. *Radiology* 1962;78:553-61.
2. Aleman BM, Van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, Van 't Veer MB, Baaijens MH, De Boer JP, et al. *Blood* 2007;109:1878-86.
2. Travis LB, Hill D, Dores GM, Gospodarowicz M, Van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1428-37.
4. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Clarke EA, Andersson M, Glimelius B, et al. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:182-92.
5. Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC, Shulman LN, Krill E, Tarbell NJ, et al. *Cancer J Sci Am* 1995;1:33-42.
6. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol AD, Kluin-Nelemans JC, et al. *J Clin Oncol* 2006;24:3128-35.
7. Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, et al. *J Clin Oncol* 2003;21:3601-8.
8. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J,

- Berger F, et al. *N Engl J Med* 2007;357:1916-27.
9. Noordijk EM, Thomas J, Fermé C, Van 't Veer MB, Brice P, Diviné M, et al. *J Clin Oncol* 2005;23(Suppl 16):561.
10. Girinsky T, Van der Maazen RW, Specht L, Aleman BM, Poortmans P, Lievens Y, et al. *Radiother Oncol* 2006;79:270-7.
11. Connors JM. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:239-44.
12. Shahidi M, Kamangari N, Ashley S, Cunningham D, Horwich A. *Radiother Oncol* 2006;78:1-5.
13. Campbell B, Voss N, Pickles T, Morris J, Connors JM. *Eur J Cancer Suppl* 2007;5:345 (abstract 6002).
14. Loeffler M, Diehl V, Pfreundschuh M, Rühl U, Hasenclever D, Nisters-Backes H, et al. *J Clin Oncol* 1997;15:2275-87.
15. Girinsky T, Pichenot C, Beaudre A, Ghalibafian M, Lefkopoulos D. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:218-26.
16. Aleman BM, Van der Maazen RW. *Tijdschr Kanker* 2008;32:12-5.
17. Longo DL. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1394-5.
18. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Bezjak A, Wells WA, et al. *J Clin Oncol* 2005;23:4634-42.
19. Straus DJ, Portlock CS, Qin J, Myers J, Zelenetz AD, Moskowitz C, et al. *Blood* 2004;104:3483-9.
20. Moser EC, Noordijk EM, Van Leeuwen FE, Le Cessie S, Baars JW, Thomas J, et al. *Blood* 2006;107:2912-9.
21. Yahalom J. *J Clin Oncol* 2006;24:544-8.
22. Koontz BF, Kirkpatrick JP, Clough RW, Prosnitz RG, Gockerman JP, Moore JO, et al. *J Clin Oncol* 2006;24:605-11.
23. Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, Van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. *JAMA* 2003;290:465-75.
24. Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, Van 't Veer MB, Noordijk EM, et al. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:971-80.
25. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, Bortolus R, Van 't Veer MB, Lybeert ML, et al. *N Engl J Med* 2003;348:2396-406.
26. Aleman BM, Raemaekers JM, Tomšić R, Baaijens MH, Bortolus R, Lybeert ML, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:19-30.

Ontvangen 27 mei 2008, geaccepteerd 14 juli 2008.

Correspondentieadres

Dhr. prof. dr. E.M. Noordijk, radiotherapeut-oncoloog

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Klinische Oncologie
Subafdeling Radiotherapie
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Tel.: 071 526 30 57
E-mailadres: e.m.noordijk@lumc.nl

Mw. dr. B.M.P. Aleman, radiotherapeut-oncoloog

Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
Afdeling Radiotherapie
Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam

Dhr. dr. R.W.M. van der Maazen, radiotherapeut-oncoloog

Universitair Medisch Centrum St Radboud
Afdeling Radiotherapie
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.