

A limfoproliferatív daganatok sugárkezelésének kérdéses területei

LÖVEY JÓZSEF

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Lövey József, Országos Onkológiai Intézet,
Sugárterápiás Központ, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.
Tel.: +36 1 2248600, e-mail: lovey@oncol.hu

Közlésre érkezett:

2016. december 20.

Elfogadva:

2017. január 27.

A sugárkezelés régóta fontos szerepet játszik a limfoproliferatív daganatos betegségek kezelésében. A nyiroksejtes daganatok diagnosztikájában és kezelésében hatalmas fejlődés tapasztalható az elmúlt évtizedekben. A molekuláris diagnosztika egyre pontosabban tipizálja a különféle daganatokat, és lehetőséget nyit a célzott kezelések bevezetésére és egyre szélesebb körű alkalmazására. A képalkotás, különösen a funkcionális képalkotás fejlődése pedig egyre inkább befolyásolja a kezelés stratégiáját. A sugárterápiában is fontos technikai fejlődés ment végbe. Ennek következményeként a sugárterápia helye, dózisa, technikája folyamatosan változik. Ebben a rövid összefoglaló tanulmányban azokat az aktuális kérdéseket tekintjük át, amelyekkel a betegek kezelésében részt vevő hematológus vagy sugárterápiás szakemberek rendszeresen szembekerülhetnek. Ezek a következők: a korai Hodgkin-kór sugárkezelése: a dózis csökkentésének lehetősége, a besugárzott térfogat csökkentésének lehetősége, a PET-CT vezérelt, rizikóadaptált sugárkezelés; az előrehaladott Hodgkin-kór konszolidációs sugárkezelése; a sugárkezelés szerepe a diffúz-nagysejtes non-Hodgkin-limfómában a rituximabéra idején; a modern sugárterápiás eljárások (intenzitásmodulált sugárkezelés, protonbesugárzás etc.) szerepe a nyiroksejtes daganatok kezelésében. *Magy Onkol 61:97–104, 2017*

Kulcsszavak: limfóma, sugárkezelés, involvált nyirokcsomó, PET-CT

Radiation therapy traditionally plays a major role in the treatment of lymphoproliferative diseases. Diagnostics and treatment of these tumors improved tremendously in the recent decades. Molecular diagnostics is able to discriminate its subtypes more precisely than ever and opens the possibility of the introduction of targeted medicines. Imaging, especially functional imaging now has an established role in forming treatment strategy. Radiation therapy showed substantial technical development too. As a consequence of these, the role, dose and technique of radiotherapy changes instantly. In this short review we discuss situations which clinicians, both hemato-oncologists and radiation oncologist may face day by day. These are: the changing role of radiation therapy in early Hodgkin's disease, including dose and field size reduction and PET-driven radiation therapy; the use of radiation in advanced Hodgkin's disease; the role of radiation therapy of diffuse large B-cell lymphoma in the light of the use of rituximab; and finally the use of modern radiation therapy techniques like intensity-modulated radiation therapy or particle therapy.

*Lövey J. Current questions in the radiotherapy of lymphoproliferative tumors. *Magy Onkol* 61:97–104, 2017*

Keywords: lymphoma, radiotherapy, involved node, PET-CT

BEVEZETÉS

A sugárkezelés régóta fontos szerepet játszik a limfoproliferatív daganatos betegségek kezelésében. A nyiroksejtes daganatok diagnosztikájában és kezelésében hatalmas fejlődés tapasztalható az elmúlt évtizedekben. Ennek következményeként a sugárterápia helye, dózisa, technikája is sokat változott. A molekuláris diagnosztika lehetőséget nyitott a célzott kezelésekre bevezetésére és egyre szélesebb körű alkalmazására. A képalkotás, különösen a funkcionális képalkotás fejlődése pedig egyre inkább befolyásolja a kezelés stratégiáját. A sugárterápiában is fontos technikai fejlődés ment végbe. Mindez oda vezetett, hogy a sugárkezelés alkalmazásában számos új kérdés merült fel. Egy rövid áttekintő dolgozat keretében nem lehet a limfómák sugárkezelésének egészét áttekinteni, ezért csak azokat az aktuális problémákat érintem, amelyekkel a klinikus rendszeresen szembekerülhet: a korai Hodgkin-kór sugárkezelése: a dózis csökkentésének lehetősége, a besugárzott térfogat csökkentésének lehetősége, a PET-CT-vezérelt, rizikóadaptált sugárkezelés; az előrehaladott Hodgkin-kór konszolidációs sugárkezelése; a sugárkezelés szerepe a diffúz-nagysejtes non-Hodgkin-limfómában a rituximabera idején; a modern sugárterápiás eljárások (intenzitásmodulált sugárkezelés, protonbesugárzás etc.) szerepe a nyiroksejtes daganatok kezelésében.

KORAI HODGKIN-KÓR

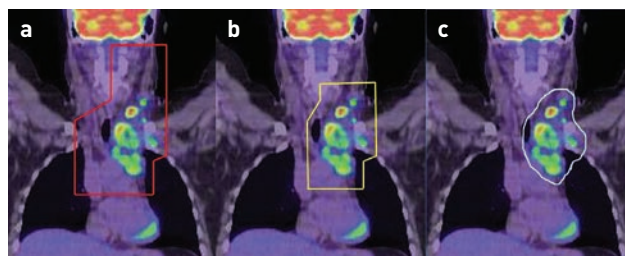
A besugárzott térfogat csökkentése

A korai Hodgkin-kór kezelése évtizedek óta kemoterápia és sugárkezelés kombinációjából áll, melyet számos randomizált vizsgálat eredménye támaszt alá [1]. A különböző kemoterápiás protokollok (MOPP, COPP, Stanford V, BEACOPP) vizsgálata után ma Európában standardnak az ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblasztin, dakarbazin) tekinthető.

A sugárterápia sokat változott az utóbbi évtizedekben. Az egyik igen fontos változás a besugárzott térfogatban jött létre. 20 évvel ezelőtt a kiterjesztett mezők alkalmazása volt a standard. A kemoterápia után a supra- vagy infra-diaphragmatikus nyirokrégiókat kezeltük. A Mantle-mező a nyaki, szupraklavikuláris, axilláris, mediasztinális és hiláris nyirokrégiókat foglalta magába, a fordított Y-mezők pedig a paraaortális, parailiakális és inguinális régiókat. Ehhez még általában a lép besugárzása is társult. A betegség kiújulása a kiinduláskor nem érintett nyirokrégiókban igen ritka, ezért indult több randomizált vizsgálat annak bizonyítására, hogy elegendő csak az érintett területeket (involved field, IF) kezelni [2–4]. Ezek hatására a korai Hodgkin-kór sugárkezelésében az involvált mezők besugárzása vált leginkább elfogadott eljárássá. Ez a folyamat folytatódott az utóbbi időkben. A helyi kiújulás adatait elemezve azt találták, hogy a kiújulás leggyakrabban az érintett nyirokcsomókban jelentkezik, tehát ez alapján elegendő lenne csak az érintett nyirokcsomók kezelése (involved

node, IN) [5]. Ezt az elgondolást a technikai kivitelezésre vonatkozó eljárások kidolgozása követte, melyet két nagy multicentrikus kutatócsoport, az EORTC (European Organization on Research and Treatment of Cancer) és a GHSG (German Hodgkin Study Group) tett közzé, illetve a közölt protokollok szerint randomizált vizsgálatokat indítottak (H10 és HD17) [6, 7].

Az IN-sugarkezelés előnye, hogy azonos betegséggel mellett az ép szerveken kialakuló korai és főleg késői (elsősorban a szív, tüdő, pajzsmirigy) mellékhatások aránya jelentősen kedvezőbb. További fontos feltételezés, hogy a besugárzott terület méretének csökkenése mérsékeli a másodlagos daganatok kialakulásának arányát is. A korai klinikai eredmények azt mutatják, hogy a betegségmentes túlélés nem rosszabb az IN-kezelés esetén, a randomizált vizsgálatok eredményére azonban még várni kell [8, 9]. Azt viszont mindenképpen fontos kiemelni, hogy IN-mezős kezelésre csak megfelelő protokollok és minőségbiztosítási előkészítés után szabad áttérni. A legfontosabb, hogy kiindulási PET-CT képek hiányában nem lehet IN-besugárzást végezni. A kiindulási PET-CT képeket az IN-kezelés során a nyirokcsomók kontúrozásához kell felhasználni. Lehetőség szerint a PET-CT és tervezési CT-képeket fuzionálni kell. Ennek megfelelően, ha IN-besugárzásra készülünk a betegnél, a PET-CT vizsgálatot már a sugárkezelésnél is használt egyenes asztalon kell elvégezni, lehetőség szerint ugyanolyan vagy hasonló betegpozícióban, mint magánál a sugárkezelésnél. A felvételek értékeléséhez, az involvált nyirokcsomók meghatározásához nukleáris medicina szakember bevonása szükséges, kérdéses esetekben radiológus közreműködése is fontos. A PET-CT vizsgálat során, ha egyidejűleg kontrasztos CT-t alkalmazunk, tovább lehet növelni a találati arányt. A PET-CT alapú IN-kontúrozás során a csak CT-alapúhoz képest a betegek 86%-ában változtak a bekontúrozott nyirokcsomók [10]. Sajnos gyakran a beteg kivizsgálása nem tökéletes, például nem történik kiindulási PET-CT, így nem lehet meghatározni az involvált nyirokcsomók területét. Erre az esetre hozták létre az involvált terület (involved site, IS) céltérfogatot. Ebben az esetben a nyirokrégióknak azt a részét sugarazzuk be, ahol a kóros nyirokcsomók voltak, de nem feltétlenül az egész régiót [11]. A három megközelítést az 1. ábra mutatja.



1. ÁBRA. a) Involvált mezős (IF), b) involvált terület (IS), c) involvált nyirokcsomó (IN) besugárzás sematikus ábrája

A sugárterápia dózisának csökkentése

Hasonló logika mentén, ahogy a besugárzott terület mérete csökkent, úgy csökkent az elmúlt évtizedekben a korai Hodgkin-kór kezelésében alkalmazott sugárterápiás dózis is. Míg a 80–90-es évek során az összdózis 40–44 Gy-ig terjedt, addig ma a legmagasabb dózis, amit alkalmazunk, 36 Gy, de korai, kedvező prognózisú betegségeknél az alkalmazott dózis akár 20 Gy is lehet. A dóziscsökkentést számos nagy vizsgálat eredménye tette lehetővé, melyben a német Hodgkin-munkacsoport (GHSg) vezető szerepet játszott. A két legfontosabb vizsgálat a GHSg HD10 és 11 volt [12, 13].

A HD10 vizsgálatban korai kedvező prognózisú betegeket vizsgáltak. A kedvező prognózist a következőképp határozták meg: I/A-II/B stádiumú betegek, nem állt fenn bulky betegség, kevesebb mint 3 régió volt érintett, a sülyedés és LDH-értékek normálisak voltak. A négy karra egyenlő arányban randomizálták 2×2 elrendezésben a betegeket. A betegek négy vagy két széria ABVD kemoterápiát kaptak, illetve 30 vagy 20 Gy involvált mezős sugárkezelést. Nyilvánvalóan a legintenzívebb kezelést érdemes a legkevésbé intenzívvel összehasonlítani, ennek megfelelően a 4 ABVD + 30 Gy karon a 8 éves teljes túlélés 94,4% [CI: 90,2–96,8], a progressziómentes túlélés 88,4% [CI: 82,6–92,4], míg a 2 ABVD + 20 Gy karon ugyanezek az értékek 95,1% [CI: 91,7–97,2] és 86,5% [CI: 80,9–90,6] voltak. A korai mellékhatások a dózis csökkentésével együtt csökkentek [Gr III–IV mellékhatás: 8,7% vs. 2,9%]. A követési idő és a 8 éves túlélés még viszonylag korai eredménynek számít Hodgkin-kór esetében, de valószínűleg a korai kedvező betegségben a csökkentett dózisú kemoterápia és sugárkezelés is elégséges. Természetesen a beteg megfelelő kiválasztása, a teljes körű kivizsgálás, beleértve a kiindulási PET-CT vizsgálatot, ebben az esetben is elengedhetetlen.

A HD11 vizsgálatban a korai, de kedvezőtlen prognózisú betegeket vizsgálták. A betegeknél I/A-II/A stádiumú betegség állt fenn legalább egy következő negatív prognosztikai faktoral: bulky vagy extranodális érintettség, magas sülyedés, >3 régió érintett, illetve II/B stádiumú betegek, akiknél magas sülyedés vagy >3 régió volt érintett. Az előző vizsgálatához hasonlóan az 1395 beteget négy karra randomizálták 2×2 eloszlásban. A betegek BEACOPP vagy ABVD kezelést, illetve 30 vagy 20 Gy dózisú involvált mezős besugárzást kaptak. Azt találták, hogy ha a betegek BEACOPP vagy ABVD kezelést és 30 Gy dózisú sugárkezelést kaptak, abban az esetben a túlélésben nem volt lényeges különbség, de a mellékhatások nyilván az intenzívebb BEACOPP kezelés mellett fokozottak voltak. Amennyiben az ABVD kezelés mellett 20 Gy dózist adtak, a relapszusmentes túlélés 4,7%-kal rosszabb volt. A BEACOPP és 20 Gy után az eredmények hasonlóak voltak, mint az ABVD + 30 Gy után. Tekintettel arra, hogy a BEACOPP kezelés nem javította az eredményeket, viszont több mellékhatással jár, mint az ABVD, a korai kedvezőtlen Hodgkin-kórban továbbra is az ABVD a standard kemoterápia. Ezzel párhuzamosan,

tekintettel arra, hogy az ABVD mellett alkalmazott csökkentett dózisú sugárkezelés az eredményeket ronthatja, a sugárkezelés dózisa továbbra is 30 Gy maradt.

A sugárkezelés elhagyása, PET-vezérelt sugárkezelés

A sugárkezelés dózisának legradikálisabb csökkentése nyilván az, ha egyáltalán nem alkalmazunk sugárkezelést. Tekintettel arra, hogy a sugárkezelés dózisa a korai kedvező Hodgkin-kórban már csak 20 Gy, felmerült az a lehetőség, hogy a legjobb prognózisú betegeknél a sugárkezelés esetleg elhagyható lenne. A prognózis megbecsüléséhez az interim PET-CT vizsgálat az, ami jelen pillanatban a legjobb eredményt adja. Az interim (1–2 széria kemoterápia után végzett) PET-vizsgálaton a komplett metabolikus remisszió negatív prediktív értéke nagyon magas (14–17). Korábban már közöltek egy randomizált vizsgálatot, ahol PET-negatív, de reziduális nyirokcsomóval rendelkező betegeket vizsgáltak, és azt találták, hogy negatív PET mellett sem elhagyható a sugárkezelés [18]. Az utóbbi időben két nagy randomizált trial eredményét közölték, a UK NCRI RAPID és az EORTC/LYSA/FIL H10 vizsgálatokét [19, 20].

A H10 vizsgálatban korai, kedvező és kedvezőtlen prognosztikai csoportba tartozó klasszikus Hodgkin-limfómában szenvedő betegeket soroltak be. A standard karon a betegek 3–4 ABVD kemoterápiás kezelést és 30 Gy involvált nyirokcsomó (IN) besugárzást kaptak. A vizsgálati karon, amennyiben 2 széria kemoterápia után az iPET-vizsgálat komplett metabolikus remissziót mutatott, a betegek nem kaptak sugárkezelést, csak 1–2 ciklus további kemoterápiát. A tervezett interim analízis során azt találták, hogy mind a kedvező, mind a kedvezőtlen csoportban a kiújulás szignifikánsan magasabb volt a vizsgálati karon, ezért a vizsgálatot idő előtt leállították.

A RAPID vizsgálatban kedvező prognózisú korai stádiumú betegeket soroltak be. Az iPET 3 ciklus ABVD után történt (mely így kevésbé tekinthető interimnek, inkább kemoterápia utáninak). Negatív PET után a betegeket obszerváció vs. sugárterápia karra randomizálták. Az eredmények szerint a vizsgálati karon a progressziómentes túlélésben az intent-to-treat analízisben nem volt szignifikáns a különbség, bár trend mutatkozott, hogy a sugárterápiás kar jobb volt (HR 1,51, 95% CI: 0,84–2,97; p=0,16). A per protocol analízis alapján a különbség szignifikáns volt (HR 2,36, 95% CI: 1,13–4,95; p=0,02). Végül a tanulmány nem tudta megerősíteni a feltételezést, hogy az obszerváció ebben az esetben nem rosszabb a sugárkezelésnél, bár a szerzők megemlítik, hogy a teljes túlélés a sugárkezelés nélkül is igen kedvező volt.

A GHSg HD16 tanulmánya jelenleg is folyik, ahol a standard kar lényegében a HD10 vizsgálat során igazolt ABVD + 20 Gy sugárkezelés. A betegeket negatív PET-CT után randomizálják a standard kezelésre vagy a további obszervációra, sugárkezelés nélkül. A vizsgálat eredményére még várunk kell. Minden adatot figyelembe véve tehát jelenleg

1. TÁBLÁZAT. A PET-adaptált sugárkezeléssel végzett randomizált vizsgálatok eredményei

	Betegszám	HR	95% CI	p	PFS (%)
Picardi					
Kombinált (KT+RT)	80	3,32	1,13–9,76	0,03	NS
Kemoterápia	80				
H10					1 éves
Kedvező prognózis					
Kombinált (KT+RT)	188	9,36	2,45–35,73	0,017	100
Kemoterápia	193				94,93
Kedvezőtlen prognózis					
Kombinált (KT+RT)	251	2,42		0,026	97,28
Kemoterápia	268		1,35–4,36		94,70
RAPID					3 éves
Kombinált (KT+RT)	209	1,57 (ITT)	0,83–2,97	0,16	94,6
Kemoterápia	201	2,36 (PP)	1,13–4,95	0,02	90,8

HR: hazard ratio, CI: konfidenciaintervallum, PFS: progressziómentes túlélés, KT: kemoterápia, RT: sugárterápia, ITT: intent-to-treat, PP: per protocol

azt lehet mondani, hogy a sugárkezelés elhagyása a korai Hodgkin-kórban a rutin kezelés keretében nem javasolt még negatív PET-CT esetén sem (1. táblázat).

KONSZOLIDÁCIÓS SUGÁRKEZELÉS ELŐREHALADOTT HODGKIN-KÓRBAN

Régebben az előrehaladott III–IV. stádiumú Hodgkin-kórban a kemoterápia hatására kialakuló megfelelő remisszió (CR: komplett remisszió, CRu: nem megerősített komplett remisszió) után a konszolidációs sugárkezelést kiterjedten alkalmazták, hasonlóan a korai betegséghez. Sokakban felmerült azonban, hogy egy disszeminált betegségben milyen haszonnal járhat a lokális sugárkezelés. Az EORTC 2003-ban közölte randomizált vizsgálatát, melyben előrehaladott stádiumú betegeket kezeltek (21). A 431 beteget, akik komplett remisszióba kerültek a kemoterápia után, randomizálták egyenlő arányban 24 Gy dózisú konszolidációs involvált mezős sugárkezelésre vagy obszervációra. Az eseménymentes és teljes túlélés nem különbözött szignifikánsan. A részleges remisszióba került betegeknél konszolidációs sugárkezelést végeztek. Itt a túlélés nem különbözött szignifikánsan a komplett remisszióba került betegeknél (22). Az eredmények alapján a szakmai közvélemény elfogadta, hogy előrehaladott Hodgkin-kórban komplett remisszió esetén a konszolidációs sugárkezelésnek nincs haszna.

Egy évvel később Laskar és munkatársai közöltek egy kisebb vizsgálatot, ahol a komplett remissziót elérő betegeket randomizálták konszolidációs sugárkezelés versus

obszerváció karra (23). Ebben a vizsgálatban I–IV. stádiumú betegeket soroltak be. A multivariációs és alcsoport-analízis szerint a sugárkezelés az előrehaladott stádiumban javította a túlélést, az eseménymentes túlélést 59%-ról 78%-ra, a teljes túlélést 88%-ról 100%-ra. Mivel az eredmények alcsoport-analízisből születtek, az evidencia szintje természetesen alacsonyabb, mint az elsőként említett randomizált vizsgálaté.

Ugyancsak post-hoc analízis a UKLG LY09 vizsgálat eredményeinek elemzése a sugárkezelés szempontjából (24). Ebben a vizsgálatban a standard ABVD kezelést hasonlították össze két közepes dóziseszkálációt jelentő protokollal előrehaladott Hodgkin-kórban. A vizsgálat protokollja szerint a konszolidációs sugárkezelés javasolt volt, de nem volt kötelező parciális remisszió esetén, vagy ha a kiinduláskor a betegség bulky volt. Az eredmények azt mutatták, hogy a progressziómentes túlélés – mely a vizsgálat eredeti végpontja volt – minden betegcsoportban, tehát a teljes és parciális remisszióban és a kiinduláskor bulky betegségben szenvedőkben statisztikailag szignifikánsan kedvezőbb volt, ha betegek konszolidációs sugárkezelést kaptak.

Sajnos, amint a felsorolt adatokból látszik, ebben a kérdésben csak egy randomizált vizsgálat eredménye áll rendelkezésre. További hátrány, hogy az elvégzett vizsgálatok még a PET-CT rutinszerű alkalmazása előtt történtek, tehát a remisszió megítélése nem volt még olyan pontos, mint manapság. A rendelkezésre álló adatok alapján azt a következtetést lehet levonni, hogy előrehaladott Hodgkin-kórban kemoterápia után komplett remisszióban a sugárkezelés

alkalmazása nem javasolt. Ezzel szemben parciális remisszióban, amennyiben nem rezisztens betegségről van szó, a kiegészítő sugárkezelés javítja a túlélést. A már korábban idézett EORTC-vizsgálaton kívül ezt támasztja alá a GHSG HD15 vizsgálata is, melyben a kemoterápia után PET-pozitív betegeket sugárkezelték, és a túlélési eredmények a parciális remisszió és sugárkezelés után hasonlóak voltak a komplett remissziót mutató, csak kemoterápiában részesülő betegekéhez [25].

A DIFFÚZ NAGY B-SEJTES NON-HODGKIN-LIMFÓMA SUGÁRKEZELÉSE A RITUXIMABÉRÁBAN

A diffúz nagy B-sejtés non-Hodgkin-limfóma (DLBCL) sugárkezelése sokban hasonlított a Hodgkin-kóréhoz. Korai stádiumban a kemoterápiát, mely leggyakrabban CHOP protokoll volt, konszolidációs sugárkezelés követte. Ez két nagy randomizált vizsgálat eredményén alapult. Az SWOG 8736 vizsgálatban a korai DLBCL-s betegeket 8 széria CHOP versus 3 széria CHOP + 40–55 Gy involvált mezős sugárkezelésre randomizálták. Az ötéves teljes túlélés 64% vs. 77% volt ($p < 0,03$) [26]. Az ECOG 1484 vizsgálatban 399 beteget randomizáltak, úgy, hogy akik 8 széria CHOP után komplett remisszióba kerültek, azok vagy 30 Gy dózisú sugárkezelést kaptak, vagy csak további obszerváció történt. A 6 éves teljes túlélés a kombinált karon 82%, a kemoterápiás karon 71% volt ($p = 0,24$; a vizsgálatot 20% különbség kimutatására tervezték). A betegségmentes túlélés 73 vs. 56% volt ($p = 0,05$) [27]. A rituximab hozzáadása a standard kemoterápiához a betegek teljes túlélését jelentősen javította, ezért felmerül az a kérdés, hogy a sugárkezelés ezek után hozzá tud-e adni az eredményekhez. Sajnos ennek a kérdésnek a tisztázására randomizált vizsgálat kiforrott eredménye még nem áll rendelkezésre, így randomizált vizsgálatok post hoc analízisére és egyéb alacsonyabb szintű evidenciákra lehet támaszkodni, mint például kohorszvizsgálatok vagy retrospektív elemzések.

A korábbi tapasztalatok alapján a DLBCL-ben a relapszus esélye a bulky betegségben a kiindulási bulk területén a legnagyobb. Ez lehet a sugárkezelés legkézenfekvőbb indikációja. A RICOVER-60 vizsgálatban 60 év feletti betegekben a CHOP protokollhoz adott rituximab hatását vizsgálták [28]. Ebben a vizsgálatban bulky betegség vagy extranodális érintettség esetén a betegek 36 Gy dózisú involvált mezős sugárkezelést is kaptak. A vizsgálatba való beválasztás befejezése után protokollmódosítást követően egy kiegészítő egykarú vizsgálatot végeztek (RICOVER-noRTh), melyben olyan betegeket kezelték, akiknél kezdetben bulky betegség állt fenn, vagy extranodális manifesztációjuk is volt [29]. A betegek csak 6 széria R-CHOP-14 kezelést kaptak, sugárkezelést nem. Az eredményeket a RICOVER vizsgálat 6 R-CHOP + IFRT karához hasonlították. A sugárkezelésben nem részesült betegeknél az eseménymentes, progressziómentes és teljes túlélés is szignifikánsan rosszabb volt (EFS 54% vs. 80%, $p = 0,001$, PFS 62% vs. 88%, $p = 0,001$, OS 65 vs. 90%, $p = 0,001$).

A MabThera International Trialben 18 és 60 év közötti betegeket kezeltek CHOP vagy R-CHOP protokollal. Azt találták, hogy a rituximab hozzáadása nem kompenzálta a bulky betegség negatív prognosztikai hatását. A vizsgálatban megengedett volt a konszolidációs sugárkezelés, de ennek eredményei nem feldolgozhatók még post-hoc analízis formájában sem [30]. A német agresszívlimfóma-kutatócsoport (DSHBHL) UNFOLDER vizsgálatában 18 és 60 év közötti betegeket kezeltek egy négykarú, 2×2 elrendezésű vizsgálatban, ahol az R-CHOP-14 vs. -21 és a konszolidációs sugárkezelés hasznát vizsgálták bulky betegségben. A sugárkezelés nélküli karokat idő előtt le kellett zárni az interim analízis során feltárt jelentősen kedvezőtlenebb eseménymentes túlélési adatok miatt. A vizsgálat eredményeit még nem közölték.

A korai, kedvező prognózisú, nem bulky kiindulású betegekben jelenleg ennyi adat sem áll rendelkezésre. Mivel idős betegekben gondot okozhat a CHOP kardiotoxikus hatása, rövidített kemoterápia és sugárkezelés kombinációját alkalmazták pár nem randomizált vizsgálatban [31, 32]. Az eredmények kedvezőek az egyéb vizsgálatokkal való nem közvetlen összehasonlítás szerint. A LYSA/Goelmans francia csoport korai, nem bulky betegeket kezelt 4–6 széria R-CHOP protokollal, a komplett remisszióba került betegeket randomizálták konszolidációs sugárkezelés versus obszerváció karokra. A korai adatok szerint a túlélési eredményekben nincs szignifikáns különbség, de a vizsgálat végleges eredményeinek közzétételére még várni kell.

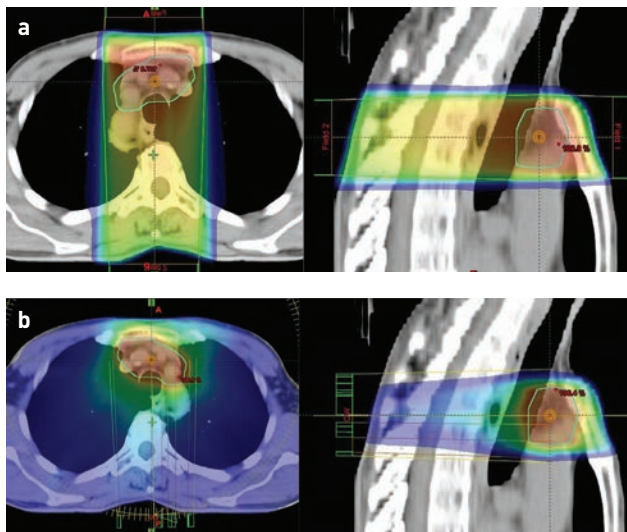
Előrehaladott betegségben több retrospektív vizsgálat eredménye is arra mutat, hogy a konszolidációs sugárkezelés javíthatja a túlélést. A ILSG (Italian Lymphoma Study Group) két klinikai vizsgálatának összevont, post hoc analízise szerint az ötéves eseménymentes túlélés még az R-CHOP után komplett remisszióba került betegeknél is jobb volt a konszolidációs sugárkezelés esetén, és a teljes túlélés is kedvező trendet mutatott (EFS 88% vs. 59%, $p = 0,035$, OS 91% vs. 79%) [33]. Hasonló eredményeket hozott több más egy- és többcentrumos retrospektív felmérés is [34, 35].

Ahogy a Hodgkin-kórban, itt is felmerül, hogy az interim vagy az immun-kemoterápia befejezése után végzett PET-vizsgálat eredménye alapján történjen a sugárkezelés indikációja. Randomizált evidencia itt sincs, a legnagyobb anyagot az MD Anderson központból közölték [36]. Matched-pair analízissel azt találták, hogy mind a korai, mind a késői stádiumokban a komplett metabolikus remissziót mutató betegeknél a konszolidációs sugárkezelés javította a progressziómentes és teljes túlélést. Az immun-kemoterápia után fokálisan PET-pozitív betegeknél a legtöbb központban alkalmaznak sugárkezelést. Ezt az indikációt pár retrospektív vizsgálat támasztja alá, melyek szerint a gyógyszeres kezelés végén PET-pozitív betegek túlélése, akik sugárkezelést kapnak, hasonló a komplett metabolikus remissziót elérő betegekéhez [37]. A németországi OPTIMAL randomizált kontrollált vizsgálat a PET-vezérelt konszolidációs sugárkezelést vizsgálja. A vizsgálat jelenleg is folyik, eredménye később várható.

MODERN SUGÁRTERÁPIÁS TECHNIKÁK

Ahogy a korábbiakból kiderült, a sugárterápia céltérfogata jelentősen változott Hodgkin-kórban, a modern képalkotó technikák segítségével jobban meg lehet határozni a besugárzandó területeket. A modern sugárkezelési technikák, mint az intenzitásmodulált sugárkezelés (IMRT), a nehéz-részecske-besugárzás (proton, nehézion), a beállítás pontosságát növelő eljárások, mint a képvezérelt sugárkezelés (IGRT), légzéskompenzációs technikák, mind azt célozzák, hogy a céltérfogat nagyon pontos besugárzásával a túlélési eredmények javuljanak, viszont az ép szervek, szövetek dózisa a lehető legkisebb legyen, mivel a sugárterápiával kapcsolatosan a legnagyobb félelem mindig a késői mellékhatások kialakulása és a másodlagos daganatok megjelenése volt [38, 39]. Fontos kérdés, hogy nyilvánvaló elvi előnyük mellett is mikor érdemes ezeket a bonyolultabb, anyagi és emberi erőforrásokat jobban igénybe vevő technikákat alkalmazni. Paradox módon a céltérfogat méretének csökkenése a modernebb technika szükségét csökkenti, hiszen kis céltérfogat esetén gyakran nincs érdemi különbség a régebbi 3-dimenziós konformális kezelés és pl. az IMRT között. A magasan konformális technikák a nagy, szabálytalan alakú céltérfogatok esetén nyújtanak jelentős előnyt.

A legtöbb technika esetén az előnyök mellett bizonyos hátrányok is jelentkezhetnek. Ennek kiváló példája a medi-



2. ÁBRA. Előlső mediasztinum sugárkezelése; dóziseloszlás, transzaxiális és longitudinális rekonstrukció. A magas dózisú terület vörös, az alacsony dózisú terület kék színű. a) AP-PA szembenéző mezők; a céltérfogat kellőképpen el van látva, de a céltérfogaton kívül jelentős méretű, magas dózissal besugárzott terület van. A tüdő központi része nagy dózist kap, a perifériás rész gyakorlatilag nem kap sugárdózist. b) Intenzitásmodulált ívterápia (Rapidarc); a céltérfogat kellőképpen el van látva, a céltérfogaton kívül magas dózissal besugárzott terület nincs. A tüdő kicsi, a céltérfogat mellett elhelyezkedő része kap nagyobb dózist, de a perifériás rész a besugárzás magasságában gyakorlatilag teljes egészében alacsony dózisú sugárzásban részesül

asztinális nyirokcsomók besugárzása. A korai mellékhatások kevésbé fontosak, a nyiroksejtes daganatoknál alkalmazott viszonylag alacsony dózis ritkán okoz súlyos korai mellékhatást. A késői mellékhatások közül egyrészt a tüdő és szív sugaras károsodása, másrészt bármelyik szervben kialakuló sugárkezelés okozta másodlagos daganat lehetősége a legfontosabb. A mediasztinum besugárzására klasszikusan szembenéző mezőket alkalmaztunk, mely során a teljes mediasztinomot és mindazt, ami előtte és mögötte van, besugaraztuk. A céltérfogat természetesen megkapta a megfelelő dózist. A tüdő mediasztinummal szomszédos területe viszonylag nagy dózist kapott, viszont a távolabbi perifériás részek érdemi sugárzást nem kaptak. A szív, ha a céltérfogat közelében volt, jelentős dózist kaphatott. Az emlőállomány mediális részének sugárterhelése ugyancsak viszonylag nagyobb volt, az egyéb emlőterületeken pedig alig alakult ki sugárterhelés. Az IMRT alkalmazásával a céltérfogatot ugyanolyan jól besugarazzuk, mint a szembenéző mezőkkel, viszont a szív terhelése csökken, a tüdő és az emlőállomány nagy dózisú terhelése csökken, míg az alacsony dózis jelentősen nagyobb területen oszlik el [40] (2. ábra). Ebben az ellentmondásos helyzetben kellene kiszámolni, hogy mi az előnyösebb. Sajnos mind a tüdő és szív sugaras sérülésére, mind a sugárzás okozta másodlagos daganatok kialakulásának becslésére csak elég pontatlan modelljeink vannak. A konkrét klinikai adatok elemzéséhez pedig évtizedek kellene, hiszen például a sugárzás okozta másodlagos szolid daganatok kialakulásának esélye jellegzetesen a sugárkezelés után 10 évvel kezd el emelkedni. Ilyen rizikóbecslést végeztek el Filippi és munkatársai a mediasztinális besugárzásra [41]. Azt találták, hogy az IMRT alkalmazása esetén a másodlagos tüdődaganatok kialakulásának becsült esélye növekszik, az emlődaganat csökken, míg a szív mellékhatása ugyancsak csökken. A tüdők, a szív és az emlő sugárterhelését csökkenteni lehet további technikákkal, pl. a légzés-visszatartásos kezeléssel, mely kiküszöböli a légzőmozgásból fakadó többletdózist.

Az előzőekből látszik, hogy nem lehet általános szabályt felállítani arra, kit kell bonyolultabb, konformálisabb technikával kezelni, a döntést minden betegnél egyénileg kell meghozni. Az első lépés azt megvizsgálni, hogy a bonyolultabb technika lényegesen előnyösebb dóziseloszlást biztosít-e. Ezt úgy lehet ellenőrizni, hogy ugyanarra a betegre különböző, hagyományos, és újabb technikát alkalmazó besugárzási terveket készítünk, és azokat összehasonlítjuk. Amennyiben a fejlettebb technika jobb eredményt mutat, akkor az ép szövetek sugárterhelését a beteg egyéni érdekeinek megfelelően optimalizálni kell. A mediasztinális besugárzás példájánál maradva, egy idős szívbeteg férfi esetében a legfontosabb tényező a szív sugárterhelése, míg az emlőre jutó dózis lényegében figyelmen kívül hagyható, ugyanakkor egy fiatal nőbetegnél az emlő dózisa legalább akkora súllyal esik a latba, mint a szív terhelése.

Amint látszik, a foton-IMRT-kezelésnél általában valamilyen dozimetria kompromisszumot kell kötni a különböző

ép szervek dózisterhelése és az ép szervek és a másodlagos daganatok kiújulásának esélye között. Ezt támogató algoritmusok kidolgozására már történt kísérlet [42]. A részecskesugárzások, mint a proton, illetve nehézion (szénion, oxigénion) elnyelődése különbözik a ftonsugárzásétól. Ezek a sugárzások energiájuktól függően mélységben egy keskeny sávban nyelődnek el, melyet Bragg-csúcsnak nevezünk. Ez a koncentrált elnyelődés azt jelenti, hogy ezekkel a sugárzásokkal a besugárzás dóziseloszlásának minden paramétere jobb lehet, mint a fotonbesugárzásnál. A céltérfogat ellátása, a sugárzás konformalitása úgy növelhető, hogy közben minden ép szerv és szövet dózisa csökkenthető. Sajnos azonban ez a technika még nem kellőképpen kiforrott. A dózisszámolási algoritmusok kevésbé pontosak, mint a fotonbesugárzásnál. A betegbeállítás pontossága és főleg a sugárkezelés közbeni mozgás (például légzőmozgás) kompenzálása nem megoldott [43]. Az is gond, hogy technikától függően másodlagos neutronsugárzás képződik, és ez az alacsony dózisu neutronkontamináció emelheti a másodlagos daganatok esélyét [44, 45]. Korai közlések igen biztatóak a nehéz részecske-besugárzással, de az előbbi bizonytalanságok miatt alkalmazásuk egyelőre csak klinikai vizsgálat keretében javasolt [46].

MEGBESZÉLÉS

A limfoproliferatív betegségek sugárkezelése mind indikáció, mind besugárzási technika tekintetében jelentősen változott az utóbbi időben. A besugárzás során a céltérfogat meghatározása pontosabbá vált, a besugárzott térfogat és dózis, főleg Hodgkin-kórban, jelentősen csökkent. Az új elvek szerint végzett sugárkezelés, az ISRT és INRT, és a hozzájuk társuló speciális, magasan konformális technikák, mint az IMRT-IGRT és részecskebesugárzás biztató eredményeket mutatnak a korai közlések alapján. A kisebb térfogatra pontosabb technikával kiszolgáltató kisebb dózistól azt várhatjuk, hogy ugyanolyan gyógyulási esélyek mellett a késői, súlyos mellékhatások aránya csökkenjék. A sugárterápiát különösen is körülveszi a késői mellékhatásoktól való félelem, a potenciális veszélyeket igen részletesen tanulmányozták és tanulmányozzák ma is. A sugárkezelés ma is az egyik leghatékonyabb kezelési módszer a limfoproliferatív betegségekben, ezért alkalmazásában jelentős változtatást csak megalapozott klinikai adatok alapján szabad végrehajtani. Sajnos a sugárterápiában ismert okok miatt nehezebb randomizált kontrollált vizsgálatokat végrehajtani, mint például innovatív gyógyszerek esetén. Ennek ellenére, a klinikai gyakorlat meghatározásában törekedni kell arra, hogy az elérhető legjobb tudományos bizonyítékokat vegyük figyelembe. A kedvező túlélés is nehezíti ezt, hiszen a végleges adatokra akár több mint tíz évet is kell várni egy-egy

vizsgálat befejezése után. A késői mellékhatásoktól való félelem nem lehet az elsődleges rendező elv, már csak azért sem, mert az alkalmazott kemoterápiás protollokknak is jelentős késői mellékhatásaik vannak, bár ezeket jóval kevésbé tanulmányozzák, illetve közlik, mint a késői sugaras mellékhatásokat. A modern sugárterápiás eljárások bevezetése is rejt veszélyeket. A nyiroksejtes daganatok jelentős része a kedvező prognózisú daganatok közé tartozik, ami azt jelenti, hogy ha a kezelés nem megfelelő minőségben történik, akkor a betegek gyógyulási esélye csökken. Új, bonyolult sugárkezelési technikát csak akkor szabad bevezetni, ha a megfelelő minőségbiztosítási előkészítés megtörtént, a megfelelő protollokat kidolgozták, a szakemberek megfelelő képzésben részesültek. A betegnek még mindig nagyobb haszna van a régebbi, de helyesen kivitelezett, mint az új, de rossz minőségben végrehajtott kezelésből.

ÖSSZEFOGLALÁS

A korai Hodgkin-kór kezelésében a besugárzás dózisa a kedvező csoportban 20 Gy-re csökkent, a kedvezőtlen csoportban pedig továbbra is 30 Gy. A javasolt besugárzási térfogat ma már inkább az ISRT. Nagy tapasztalattal rendelkező központok, főleg, ha klinikai vizsgálat keretén belül teszik, elindulhatnak az INRT alkalmazásának irányába. A negatív interim vagy kezelés végi PET-vizsgálat egyelőre nem indikációja a sugárkezelés elhagyásának. A korai Hodgkin-kór standard kezelése továbbra is a kombinált (kemo- és sugárterápiás) kezelés. Az előrehaladott Hodgkin-kórban kemoterápia utáni komplett remisszióban a konszolidációs sugárkezelés rutinszerűen nem javasolt, a recidíva szempontjából magas rizikójú (pl. bulky) betegség esetén alkalmazása egyedileg mérlegelhető. Parciális remisszió, fokális reziduum esetén sugárkezelés javasolt. A DLBCL sugárkezelésének indikációja a rituximabkezelés bevezetése után nem tisztázott. A rendelkezésre álló legmagasabb evidenciák alapján korai stádiumban, immun-kemoterápia után, komplett remisszióban, ha kiinduláskor bulky betegség áll fenn, vagy ha parciális remisszió alakul ki, involvált mezős sugárkezelés javasolt. Előrehaladott betegségben a sugárkezelés szerepe még kevésbé tisztázott, de bulky kiindulási betegség esetén, parciális remisszióban, amennyiben fokális reziduum van, vagy ha a betegség extranodális manifesztációval járt, konszolidációs sugárkezelés javasolt. A nyiroksejtes daganatokban a modern sugárterápiás technikák bevezetése javasolt, mert a betegek túlélését javíthatja, a korai és a hosszú távú késői mellékhatások arányát csökkentheti. A modern technikák bevezetése azonban csak kellő előkészítés után, magas szintű minőségbiztosítás alkalmazásával javasolt.

IRODALOM

1. Straus DJ, Portlock CS, Qin J, et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood* 104:3483–3489, 2004
2. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol* 22:2835–2841, 2004
3. Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy 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* 21:3601–3608, 2003
4. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 357:1916–1927, 2007
5. Shahidi M, Kamangari N, Ashley S, et al. Site of relapse after chemotherapy alone for stage I and II Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 78:1–5, 2006
6. Eich HT, Muller RP, Engenhart-Cabillac R, et al. Involved-node radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. Definition and guidelines of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Strahlenther Onkol* 184:406–410, 2008
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-GLA lymphoma group guidelines. *Radiother Oncol* 88:202–210, 2008
8. 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* 26:5170–5174, 2008
9. Paumier A, Khodari W, Beaudre A, et al. [Intensity-modulated radiotherapy and involved-node concept in patients with Hodgkin lymphoma: experience of the Gustave-Roussy Institute]. *Cancer Radiother* 15:709–715, 2011
10. Pommier P, Dussart S, Girinsky T, et al. Impact of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography on treatment strategy and radiotherapy planning for stage I-II Hodgkin disease: a prospective multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:823–828, 2011
11. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89:854–862, 2014
12. Eich HT, Diehl V, Gorgen 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* 28:4199–4206, 2010
13. Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 363:640–652, 2010
14. Cheah CY, Hofman MS, Seymour JF, et al. The utility and limitations of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography in patients with primary mediastinal B-cell lymphoma: single institution experience and literature review. *Leuk Lymphoma* 56:49–56, 2015
15. Ciampella P, Filippi AR, Simontacchi G, et al. Post-ABVD/pre-radiotherapy [18F]-FDG-PET provides additional prognostic information for early-stage Hodgkin lymphoma: a retrospective analysis on 165 patients. *Br J Radiol* 89:20150983, 2016
16. Gallamini A, Borra A. Role of PET in lymphoma. *Curr Treat Options Oncol* 15:248–261, 2014
17. Rigacci L, Puccini B, Zinzani PL, et al. The prognostic value of positron emission tomography performed after two courses (INTERIM-PET) of standard therapy on treatment outcome in early stage Hodgkin lymphoma: A multicentric study by the fondazione italiana linfomi (FIL). *Am J Hematol* 90:499–503, 2015
18. 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* 48:1721–1727, 2007
19. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 372:1598–1607, 2015
20. Raemaekers JM, Andre MP, Federico M, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 32:1188–1194, 2014
21. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 348:2396–2406, 2003
22. Aleman BM, Raemaekers JM, Tomisic R, et al. Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:19–30, 2007
23. Laskar S, Gupta T, Vimal S, et al. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need? *J Clin Oncol* 22:62–68, 2004
24. Johnson PW, Sydes MR, Hancock BW, et al. Consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol* 28:3352–3359, 2010
25. Kriz J, Reinartz G, Dietlein M, et al. Relapse analysis of irradiated patients within the HD15 trial of the German Hodgkin Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92:46–53, 2015
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 J Med* 339:21–26, 1998
27. Horning SJ, Weller E, Kim K, 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* 22:3032–3038, 2004
28. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 9:105–116, 2008
29. Held G, Murawski N, Ziepert M, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 32:1112–1118, 2014
30. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper 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* 12:1013–1022, 2011
31. Shenkier TN, Voss N, Fairey R, et al. Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol* 20:197–204, 2002
32. 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* 11:720–725, 1993
33. Marcheselli L, Marcheselli R, Bari A, et al. Radiation therapy improves treatment outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 52:1867–1872, 2011
34. Dabaja BS, Vanderplas AM, Crosby-Thompson AL, et al. Radiation for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: analysis of the National Comprehensive Cancer Network lymphoma outcomes project. *Cancer* 121:1032–1039, 2015
35. Shi Z, Das S, Okwan-Duodu D, et al. Patterns of failure in advanced stage diffuse large B-cell lymphoma patients after complete response to R-CHOP immunochemotherapy and the emerging role of consolidative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:569–577, 2013
36. Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 28:4170–4176, 2010
37. Dorth JA, Prosnitz LR, Broadwater G, et al. Impact of consolidation radiation therapy in stage III-IV diffuse large B-cell lymphoma with negative post-chemotherapy radiologic imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:762–767, 2012
38. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol* 27:4239–4246, 2009
39. Franklin J, Plutschow A, Paus M, et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol* 17:1749–1760, 2006
40. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemioimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol* 32:1769–1775, 2014
41. Filippi AR, Ragona R, Piva C, et al. Optimized volumetric modulated arc therapy versus 3D-CRT for early stage mediastinal Hodgkin lymphoma without axillary involvement: a comparison of second cancers and heart disease risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92:161–168, 2015
42. Brodin NP, Maraldo MV, Aznar MC, et al. Interactive decision-support tool for risk-based radiation therapy plan comparison for Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88:433–445, 2014
43. Paganetti H. Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. *Phys Med Biol* 57:99–117, 2012
44. Hall EJ. The impact of protons on the incidence of second malignancies in radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat* 6:31–34, 2007
45. Paganetti H. Assessment of the risk for developing a second malignancy from scattered and secondary radiation in radiation therapy. *Health Phys* 103:652–661, 2012
46. Hoppe BS, Tsai H, Larson G, et al. Proton therapy patterns-of-care and early outcomes for Hodgkin lymphoma: results from the Proton Collaborative Group Registry. *Acta Oncol* 55:1378–1380, 2016