

Postavení radioterapie v léčbě maligních lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny

The Role of Radiotherapy in the Treatment of Malignant Lymphomas – Recommendations of the Czech Lymphoma Study Group

Dědečková K.¹, Móciková H.², Belada D.³, Janíková A.⁴, Dolečková M.⁵, Malinová B.⁶, Feltl D.⁷, Vošmik M.⁸, Svoboda T.⁹, Marková J.², Trněný M.¹⁰

¹ Ústav radiační onkologie 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

² Interní hematologická klinika, FN Královské Vinohrady, 3. LF UK, Praha

³ Interní klinika, FN Hradec Králové

⁴ Interní hematoonkologická klinika, FN Brno-Bohunice

⁵ Onkologické oddělení, Nemocnice České Budějovice

⁶ Radioterapeuticko-onkologické oddělení, FN Motol, Praha

⁷ Klinika onkologická, FN Ostrava

⁸ Klinika radioterapie a onkologie, FN Hradec Králové

⁹ Onkologické a radioterapeutické oddělení, FN Plzeň

¹⁰ I. interní – klinika hematologie, VFN Praha

Souhrn

Východiska: Indikace radioterapie (RT) u maligních lymfomů je důležitým strategickým rozhodnutím a vyžaduje velmi komplexní znalost problematiky. Tato práce vznikla z potřeby kliniků lépe definovat pozici radioterapie v léčbě maligních lymfomů na základě aktuálních poznatků medicíny založené na důkazech a klinických zkušenostech. **Materiál a metody:** Předkládaný konsensus vznikl jako výsledek jednání mezi obcí hematoonkologů a radiačních onkologů počátkem roku 2012. Jednání probíhala i v rámci odborných společností obou specializací (Kooperativní lymfomová skupina za sekci hematoonkologie, Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky za sekci radiační onkologie). **Výsledky:** Přehledná forma indikací RT u maligních lymfomů včetně doporučených celkových dávek RT je prezentována v tomto sdělení. **Závěr:** Publikovaná doporučení týkající se postavení RT v léčbě maligních lymfomů doplní 7. aktualizované vydání Diagnostických a léčebných postupů u nemocných s maligními lymfomy chystané na polovinu roku 2013.

Klíčová slova

radioterapie – involved field – Hodgkinův lymfom – non-Hodgkinův lymfom – konsensus

Summary

Background: Indication of radiotherapy in lymphoma treatment is an important strategic decision requiring comprehensive expertise. It also calls for a better definition of the position of radiotherapy in clinical practice. **Design:** This position paper represents a consensus between hematooncologists and radiation oncologists on the role of RT in treatment of different histological types and stages of malignant lymphomas. The discussion was underway within professional societies of both specializations (Czech Lymphoma Study Group for the hematooncologists and the Society of Radiation Oncology, Biology and Physics for the radiation oncologists). **Results:** The consensus presented here was reached in early 2012 and draws on evidence-based medicine and clinical practice. Besides defining the role of radiotherapy in lymphoma treatment, this paper also gives specific recommendations on total doses of radiotherapy in lymphoma treatment. **Conclusion:** These recommendations will supplement 7th edition of "Diagnostic and treatment guidelines in patients with malignant lymphoma" scheduled for publication in 2013.

Key words

radioterapie – involved field – Hodgkin lymphoma – non-Hodgkin lymphoma – consensus

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Kateřina Dědečková
Ústav radiační onkologie
1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce
Nemocnice Na Bulovce
Budínova 67/2
180 81 Praha 8-Libeň
e-mail:
katerina.dedeckova@bulovka.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 1. 2013

Přijato/Accepted: 29. 1. 2013

Východiska

Maligní lymfomy patří mezi jedny z nejvíce radiosenzitivních zhoubných nádorů [1], ovšem role lokální RT u tohoto primárně systémového onemocnění zůstává v celé řadě indikací nejasná. Prokazatelným efektem RT je vynikající lokální kontrola onemocnění, na druhou stranu zlepšení lokální kontroly onemocnění se nemusí vždy odrážet ve zlepšení celkového přežití. Díky relativně nízkým celkovým dávkám pohybujícím se většinou v rozmezí 20–40 Gy nebývá akutní toxicita RT limitujícím faktorem. U dlouhodobě přežívajících pacientů (5 let a více) však nabývá na významu pozdní a velmi pozdní toxicita léčby (kardiovaskulární onemocnění, sekundární malignity, thyreopatie atd.). Tato skutečnost může v některých případech znehodnotit přínos léčebného efektu RT.

Při diskuzi o postavení RT v léčbě maligních lymfomů narážíme na několik komplikujících skutečností:

1. Často nebývá hodnocen přínos RT ke standardně současně užívaným schémům systémové léčby (hlavně imunochemoterapie) a nedá se předpokládat vznik randomizovaných studií zkoumajících přínos RT v budoucnu.
2. Publikovaná zralá data většinou nehodnotí přínos užití moderních technik radioterapie.
3. Zavedení nových kritérií hodnotících efekt léčby pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) – tzv. revidovaná Chesonova kritéria z roku 2007 [2], přičemž velká část studií se zralými daty užívala při hodnocení léčebné odpovědi původní International Workshop Criteria (IWC kritéria) [3] a hodnotila efekt léčby dle velikostní odpovědi nádoru (dle počítačové tomografie – CT), a nikoli dle metabolické odpovědi. Dodatečná RT tak byla často indikována podle léčebné odpovědi charakterizované zmenšením nádoru (např. v případě lokalizované parciální remise).

I vzhledem k výše uvedeným skutečnostem se situace kolem indikací RT u maligních lymfomů znepřehlednila a doporučení různých studijních skupin pro jednotlivé typy a stadia maligních

lymfomů se často liší [4–6]. V aktuálním českém Doporučení pro léčbu maligních lymfomů [7] je role RT definována ne vždy dostatečně pro potřeby klinické praxe.

Problematické jsou nejen indikace RT, ale i vlastní provedení radioterapie (hlavně definice velikosti ozařovaných objemů a celkových dávek). Problematika vlastního provedení RT přesahuje rámec tohoto textu – tématu bude věnováno samostatné sdělení v časopisu Klinická onkologie.

Materiál a metody

Mezioborová diskuze týkající se postavení RT v léčbě maligních lymfomů vznikla z klinické potřeby lépe definovat postavení a provedení radioterapie u lymfomů v České republice. Cílem debaty bylo vytvoření vhodného konsenzu, který by pomohl zpřehlednit a zkvalitnit léčbu a přesněji definovat současné postavení a provedení RT.

Jednání byli přítomni hematooonkologové a radiační onkologové z různých pracovišť České republiky, debata probíhala i v rámci odborných společností obou specializací (Kooperativní lymfomová skupina – KLS – za sekci hematooonkologie, Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky za sekci radiační onkologie).

V tomto článku budou prezentována doporučení pro indikace RT u jednotlivých histologických podtypů maligních lymfomů, která byla finalizována při workshopu KLS, který se konal dne 21. 3. 2012 v rámci zasedání KLS.

Výsledky

Indikace radioterapie u pacientů s Hodgkinovým lymfomem (HL) Klasický Hodgkinův lymfom – časná stadia (st. I + II) bez rizikových faktorů

Radioterapie involved field (IF) u časných stadií HL po chemoterapii ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) se stala standardní součástí prvoliniové léčby na základě studie HD8 německé studijní skupiny pro Hodgkinův lymfom (German Hodgkin Study Group – GHSG) [8]. Celkem 1 204 pacientů bylo léčeno 2 cykly COPP (cyklofosamid, vinkristin, pro-

karbazin, prednison) a 2 cykly ABVD s následnou randomizací do ramene s radioterapií extended field (EF) nebo do ramene s IF. 5leté přežití bez selhání léčby (freedom from treatment failure – FFTF) pro skupinu pacientů léčených radioterapií EF ve srovnání s IF se nelišilo (85,8 % vs 84,2 %). Podobně nebyl rozdíl v 5letém celkovém přežití (overall survival – OS) v obou skupinách (90,8 % vs 92,4 %).

Další zásadní studii, která se zabývala léčbou časných stadií HL, byla GHSG studie HD10. Ve studii HD10 pro časná stadia HL (st. I a II bez rizikových faktorů) se potvrdila účinnost kombinace 2 cyklů chemoterapie ABVD se sníženou dávkou radioterapie z 30 Gy na 20 Gy [9]. Rozdíl 4 cyklů a 2 cyklů ABVD nebyl signifikantní: 5leté OS (97,1 % a 96,6 %), FFTF (93,0 % a 91,1 %), přežití bez progresse (progression free survival – PFS) (93,5 % a 91,2 %). Ramena s RT IF 30 Gy a 20 Gy se signifikantně nelišila v 5letém OS (97,7 % vs 97,5 %), FFTF (93,4 % a 92,9 %) a progression free survival (PFS) (93,7 % vs 93,2 %). Byla prokázána mírná redukce akutní toxicity gr. III a IV u ramene s 20 Gy (8,7 % vs 2,9 %, $p < 0,001$). Data ohledně pozdní toxicity v rameni s RT IF 20 Gy vs RT IF 30 Gy zatím neprokázala signifikantní snížení výskytu sekundárních malignit u ramene s nižší dávkou záření, data o ostatních typech pozdní toxicity zatím nejsou k dispozici.

Dlouhodobé výsledky studie HD10 ještě nebyly zhodnoceny. Aktuálně nejsou k dispozici data ohledně četnosti pozdních a velmi pozdních relapsů u pacientů zářených 20 Gy a zároveň není patrný jednoznačný benefit vlivu redukce dávky záření na rizika postradiační toxicity (kromě mírného snížení akutní toxicity). Proto některá zahraniční doporučení ponechávají pro časná stadia i nadále dávku 30 Gy [4,10]. RT zůstává dle Cochrane Database of Systematic Reviews z roku 2011 stále velmi důležitou součástí léčby časných stadií HL [11].

Konsenzus a doporučení hematooonkologů a radiačních onkologů pro léčbu časných stadií HL:

- indikace ke kombinované léčbě: **2 cykly ABVD + RT IF v celkové**

dávce 20 Gy/10 frakcí/2 týdny nebo 30 Gy/15 frakcí/3 týdny. Nižší dávku RT IF 20 Gy možno aplikovat na podkladě výsledků 1 randomizované kontrolované studie (GHSG HD10),

- doporučené zahájení RT: 2–6 týdnů po ukončení chemoterapie,
- zhodnocení léčebné odpovědi po skončení RT pomocí pozitronové emisní tomografie v kombinaci s počítačovou tomografií (CT), tj. PET/CT indikováno až s odstupem minimálně 4–6 týdnů po ukončení radioterapie [12].

Klasický Hodgkinův lymfom – intermediární stadia (tj. st. I + II s některým z rizikových faktorů, kromě st. IIB s MMT či extranodálním postižením, tato skupina pacientů již léčena jako pokročilá stadia)

U pacientů s HL v intermediárním stadiu byla provedena randomizovaná studie HD14, která vyhodnotila 1 528 pacientů léčených buď režimem 2krát eskalovaný BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison) + 2krát ABVD (tj. 2 + 2) + RT IF 30 Gy, nebo režimem 4krát ABVD + RT IF 30 Gy. Pacienti léčení režimem 2 + 2 + RT IF 30 Gy IF dosáhli lepšího 5letého FTFF ve srovnání se 4krát ABVD + 30 Gy IF ($p < 0,0001$, HR = 0,44; 95% CI, 0,30–0,66), s rozdílem 7,2 % po 5 letech (95% CI, 3,8–10,5). Rozdíl v 5letém PFS byl 6,2 % (95% CI, 3,0–9,5 %) [13]. Výsledky této randomizované studie byly základem pro doporučení KLS.

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu intermediárních stadií HL:

- u pacientů ≤ 60 let je indikována kombinovaná léčba: **2 cykly eskalovaný BEACOPP + 2 cykly ABVD + RT IF 30 Gy/15 frakcí/3 týdny**,
- u pacientů > 60 let je doporučena kombinovaná léčba: 4 cykly ABVD + RT IF 30 Gy/15 frakcí/3 týdny,
- doporučené zahájení radioterapie: 2–6 týdnů po ukončení chemoterapie,
- zhodnocení léčebné odpovědi po RT: PET/CT je indikováno s minimálním odstupem 4–6 týdnů po ukončení radioterapie [12].

Klasický Hodgkinův lymfom – pokročilá stadia (st. IIB s masivním mediastinálním tumorem a/nebo s extranodálním postižením, st. III, st. IV)

U pacientů s pokročilým stadiem HL byly provedeny randomizované studie GHSG HD9, HD12 a HD15, které prokázaly vysokou účinnost režimu eskalovaný BEACOPP. Tento režim je účinnější než schéma COPP/ABVD [14–16]. Ve studii HD15 bylo randomizováno 2 126 pacientů (705 pacientů do ramene s 8 cykly eskalovaný BEACOPP – dále jen 8Besk., 711 pacientů do ramene s 6 cykly eskalovaný BEACOPP – dále jen 6Besk., a 710 pacientů do ramene s 8 cykly BEACOPP14 – dále jen 8B14). RT byla indikována pouze u pacientů s PET pozitivní parciální remisí. 5letý FTFF byl 84,4 % ve skupině 8Besk., 89,3 % ve skupině 6Besk. a 85,4 % ve skupině 8B14. 5leté OS bylo 91,9 %, 95,3 % a 94,5 %. Celkové přežití bylo lepší ve skupině 6Besk. ve srovnání s 8Besk. (97,5% CI, 0,2–6,5 %). Výsledky PFS byly srovnatelné s FTFF. PET po chemoterapii byla vyhodnocena u 739 pacientů v parciální remisi (PR) s reziduální nádorovou masou $\geq 2,5$ cm. 4letý PFS byl srovnatelný u pacientů v kompletní remisi a u pacientů s PET negativní morfologickou parciální remisí (92,6 % vs 92,1 %). Pouze 11 % pacientů ve studii HD15 mělo následnou radioterapii. Režim 6 cyklů BEACOPP eskal. byl shledán jako účinnější a méně toxický než 8 cyklů BEACOPP eskal. Dle výsledků této studie je radioterapie 30 Gy indikována pouze u pacientů s PET pozitivním reziduem po ukončení chemoterapie [16]. Studie HD15 je jedinou publikovanou studií, ve které je indikována RT na základě hodnocení léčebné odpovědi pomocí PET/CT. U pacientů, kteří dosáhli PET negativní parciální remise, je možné RT vynechat. Vzhledem k dosud nepublikované analýze dlouhodobých dat této studie, která by se věnovala hodnocení léčebných výsledků u pacientů s PET negativní morfologickou parciální remisí, některá zahraniční Doporučení radí nadále zvážit RT i pro pacienty s PET negativním reziduem [5].

Další možnou indikací RT je konsolidace místa původního bulky postižení [4]. Otázkou konsolidační RT se stu-

die HD15 nezabývala, neboť indikace RT se řídila dle léčebné odpovědi, a nikoli dle stavu před zahájením terapie. Vzhledem k tomu, že většina pacientů s původním bulkem má tendenci při suboptimální odpovědi vykazovat přítomnost rezidua, a RT u těchto pacientů je tedy indikována na oblast rezidua v místě původního bulku, není tato samostatná indikace zmiňována v konsenzu prezentovaném KLS. Pro pacienty po aplikované standardní systémové léčbě, v iničiálním pokročilém stadiu a s úvodním bulkem je dle KLS doporučováno indikovat ozáření dle charakteru léčebné odpovědi.

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu pokročilých stadií HL:

- u pacientů ≤ 60 let je indikována: chemoterapie **6krát eskalovaný BEACOPP** s provedením PET po ukončení chemoterapie, indikace RT 30 Gy/15 frakcí/3 týdny na oblast rezidua je fakultativní (řídíme se výsledkem léčebné odpovědi po skončení CHT):
 - RT doporučena u pacientů s PET pozitivním reziduem nebo s nejasně PET pozitivním reziduem,
 - u pacientů s PET negativním reziduem $\geq 2,5$ cm je možné zvážit vynechání RT, při stanovení léčebné strategie by v úvahu měla být brána například možnost provedení kurativní záchrané terapie v případě selhání či relapsu onemocnění a ostatní skutečnosti (klinický význam rizika pozdních efektů RT),
- u pacientů > 60 let je indikována: chemoterapie 6–8krát ABVD s provedením PET po ukončení chemoterapie, indikace RT je fakultativní dle léčebné odpovědi po skončení CHT. Indikace RT rezidua 30 Gy/15 frakcí/3 týdny se řídí dle doporučení, jak uvedeno výše, s důrazem na zvážení RT u PET negativního rezidua $\geq 2,5$ cm vzhledem k limitovaným možnostem kurativní záchrané chemoterapie v tomto věku a snížení klinického významu rizika pozdní a velmi pozdní toxicity RT u pacientů nad 60 let věku,
- u pacientů > 60 let se závažnou komorbiditou (zejména kardiální) je indikována: chemoterapie 6–8krát COPP s následnou RT rezidua 30 Gy/15 frakcí/3 týdny dle doporučení, jak uvedeno výše,

- zahájení RT doporučeno s odstupem 4–6 týdnů po posledním cyklu chemoterapie, resp. po úpravě počtu leukocytů a trombocytů v krevním obrazu,
- zhodnocení léčebné odpovědi před RT: PET/CT je doporučeno provést s odstupem 4–6 týdnů po posledním cyklu chemoterapie.

Nodulární Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí – časné stadium (st. I) bez rizikových faktorů + ostatní stadia

U pacientů s Hodgkinovým lymfomem s nodulární lymfocytární predominancí (NLPHL) ve stadiu IA bez rizikových faktorů byla provedena retrospektivní analýza 131 pacientů, kteří byli randomizováni do ramene s IF (45 pacientů), EF (45 pacientů) nebo do ramene s kombinací chemoterapie a radioterapie (41 pacientů). V mediánu sledování 43 měsíců byla radioterapie IF stejně účinná jako EF a kombinace chemoterapie s radioterapií (kompletní remise: 100 %, 98 % a 95 %), zrelabovalo 5 % pacientů a zemřeli 3 pacienti [17]. Léčba samostatným rituximabem 375 mg/m² à týden celkem 4krát nebyla účinnější než radioterapie nebo kombinace chemoterapie s radioterapií [18].

Ostatní stadia NLPHL jsou léčena podle protokolů platných pro klasický Hodgkinův lymfom. Přežívání i prognóza těchto stadií NLPHL jsou shodné s klasickým Hodgkinovým lymfomem [19].

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu NLPHL:

- u pacientů ve stadiu IA bez rizikových faktorů je indikována léčba samostatnou radioterapií IF 30 Gy/15 frakcí/3 týdny,
- léčba ostatních stadií NLPHL (časných, intermediárních a pokročilých) se řídí doporučeními pro klasický HL – viz výše. Vzhledem k CD20 pozitivitě NLPHL je možné zvážit kombinaci chemoterapie s rituximabem.

Relabující Hodgkinův lymfom a role radioterapie

Léčba relapsu může záviset do jisté míry i na tom, zdali byla v první linii léčby podána samostatná radioterapie, chemoterapie nebo kombinace chemoterapie

a radioterapie. Samostatná RT ve druhé linii léčby může být účinná u vybrané skupiny pacientů s relapsem HL ve stadiu I nebo II. Tito pacienti by měli splňovat následující charakteristiky: relaps je v lokalitách dříve neozařovaných, onemocnění je bez B symptomů a bez rizikových faktorů. V retrospektivní studii se 100 pacienty byl 5letý FFTF 28 %, 5letý OS ve stadiu I byl 68 % a ve stadiu III/IV 27 % [20].

Indikace samostatné RT v léčbě relapsu má být vzhledem k suboptimálním léčebným výsledkům vyhrazena jen pro pacienty, u kterých by bylo obtížné aplikovat záchrannou systémovou léčbu (vzhledem ke komorbiditám či celkovému stavu) nebo kteří systémovou léčbu odmítli. U pacientů s časným relapsem nebo progresí HL po první linii chemoterapie je bez ohledu na předchozí RT indikována záchranná léčba 2 cykly DHAP (dexametason, vysokodávkovaný cytarabin, cisplatina) s autologní transplantací periferních kmenových buněk (ASCT) po přípravném režimu BEAM (karmustin, etoposid, cytarabin, melfalan) [21,22]. RT je možné použít před nebo po ASCT (časování RT podle individuálního zvážení) v případě dosažení parciální remise (PR), a to na oblast PET pozitivního rezidua a dále jako součást přípravného režimu. Moscowitz et al použili u pacientů s relabovaným/refrakterním HL zvýšené nebo vysoké dávky ICE (ifosfamid, karboplatina, etoposid). Chemosenzitivní pacienti byli léčeni kombinací vysokodávkované chemoterapie, radioterapie (buď jako ozáření všech lymfatických uzlin – total nodal irradiation – TNI, nebo jako IF) s následnou ASCT. V mediánu sledování 43 měsíců byla odpověď na ICE a IF RT 88 % a event free survival (EFS) po vysokodávkované terapii s ASCT 68 % [23,24]. Ozáření všech lymfatických uzlin jako součást přípravného režimu je možné většinou použít jen u těch pacientů, kteří nebyli ozáření při předcházející léčbě.

U vysoce rizikových pacientů, u pacientů rezistentních na chemoterapii nebo pacientů v parciální remisi po záchranné chemoterapii je možné individuálně zvážit tandemovou ASCT s použitím celotělového ozáření jako součásti druhého přípravného režimu. Na základě

vyhodnocení výsledků francouzské prospektivní multicentrické studie GELA/SFGM H96 byl ve skupině s vysokým rizikem 5letý FFTF 46 % a OS 57 %. U chemorezistentních pacientů byl 5letý OS 46 % [25].

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu relapsu HL:

- radioterapie 30 Gy/15 frakcí/3 týdny je indikována u lokalizovaného PET pozitivního rezidua před ASCT nebo po ASCT,
- ostatní indikace je nutno zvážit individuálně:
 - samostatná radioterapie při lokalizovaném relapsu ve stadiu I a II bez B symptomů a bez rizikových faktorů,
 - radioterapie na oblasti původního bulk.

Paliativní radioterapie v léčbě Hodgkinova lymfomu

Samostatná RT bývala před érou systémové léčby jedinou potenciálně kurativní léčebnou metodou HL. Později se samostatná RT stala možností volby v léčbě časných stadií Hodgkinova lymfomu bez rizikových faktorů. V 80. a 90. letech 20. století se stala samostatná RT v této indikaci předmětem dvou klinických studií srovnávajících samostatnou RT s kombinovanou léčbou (studie EORTC H8-F, studie HD7) [26,27]. V obou studiích bylo prokázáno zhoršení kontroly onemocnění (EORTC H8-F 5letý EFS 98 % vs 74 % v rameni se samostatnou RT, HD7 7letý DFS 88 % vs 67 % v rameni se samostatnou RT). Vliv na celkové přežití již nebyl tak výrazný, ve studii EORTC H8-F bylo 10leté OS 97 %, resp. 92 %, ve studii HD7 bylo 7leté přežití v obou ramenech bez rozdílu 92 % vs 91 %. Závěrečným doporučením z těchto studií je upřednostnění kombinované léčby i pro časná stadia klasického HL bez rizikových faktorů. Samostatná RT by měla být indikována jen u pacientů nevhodných k systémové léčbě, tato terapie přináší zhoršení lokální kontroly onemocnění.

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu relapsu HL:

- primární samostatná radioterapie: u pacientů kontraindikovaných k systémové chemoterapii je možno podat

samostatnou paliativní radioterapii IF nebo EF (preferována) v dávce 30–36 Gy/15–18 frakcí/3–3,5 týdne,

- samostatná radioterapie v léčbě relabujícího HL: možno zvážit na dosud neozářené oblasti (dávka 30–36 Gy/15–18 frakcí/3–3,5 týdne, technika IF nebo EF).

Radioterapie v léčbě ne Hodgkinových lymfomů (NHL)

V indikacích RT u NHL se obecně můžeme opřít o daleko méně tzv. „evidence based“ dat než u Hodgkinova lymfomu. Přístup k indikacím RT se odlišuje u agresivních i indolentních lymfomů, a proto budou jednotlivé skupiny NHL probrány samostatně.

Radioterapie u vysoce agresivních non-Hodgkinových lymfomů

Lymfoblastový lymfom (LBL)

Vzhledem k relativně vzácnému výskytu LBL u dospělých pacientů máme k dispozici minimum validních dat týkajících se jednoznačného postavení RT v léčbě tohoto lymfomu u dospělých. Diskutované indikace RT v léčbě LBL jsou profylaktická RT CNS a konsolidační RT mediastina.

T-LBL vzhledem k podobnému biologickému chování bývá léčen dle protokolů pro T-akutní lymfoblastovou leukemii [28].

Role profylaktické RT na oblast CNS zůstává nejasná. Vzhledem k aplikaci účinných profylaktických intratekálních a systémově aplikovaných režimů a riziku navýšení neurotoxicity se od této indikace většinou ustupuje [29,30].

V léčbě T-LBL je při iniciálním postižení mediastina doporučováno zvážit provedení konsolidační RT na mediastinum [28] k snížení rizika mediastinálního relapsu, a to v minimální dávce 30 Gy/15 frakcí/3 týdny. Někteří autoři však udávají, že role RT je u LBL obecně nejasná [29,30].

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu lymfoblastového lymfomu:

- v případě iniciálního postižení mediastina zvážit konsolidační RT na mediastinum v dávce 30 Gy/15 frakcí/3 týdny,
- individuálně zvážit nutnost profylaktické RT CNS 24 Gy/12 frakcí/2,5 týdne.

Burkittův lymfom

- Role RT v léčbě Burkittova lymfomu je velmi okrajová, nejčastěji se diskutuje o indikaci profylaktické RT na oblast CNS.

Vzhledem k dostupnosti velmi účinné intratekální a systémové léčby je od profylaktické RT upuštěno po užití režimů Hyper-CVAD, CODOX-M/IVAC, německých režimů Berlin-Frankfurt-Munster (BFM), Stanford protokolu [31] i po léčbě režimem analogickým s protokolem CALGB 9251 (zde je od roku 2004 přípustná indikace profylaktické RT CNS 24 Gy/12 frakcí/2,5 týdne jen u pacientů s iniciálním postižením kostní dřeně). RT zůstává léčbou volby při perzistujícím postižení CNS po chemoterapii I. linie v rámci záchranné léčby.

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu Burkittova lymfomu:

- zvážit RT na oblast perzistujícího CNS postižení v rámci záchranné léčby v dávce 24 Gy/12 frakcí/2,5 týdne.

Radioterapie v léčbě agresivních NHL

Při léčbě agresivních NHL přináší RT předaná ke stávající systémové léčbě v některých případech nejasný benefit, neboť máme k dispozici minimum validních dat. Je důležité zmínit, že často vycházíme z výsledků studií z doby před zavedením monoklonální protilátky anti CD20 (rituximabu) do léčby B lymfomů a před zavedením hodnocení léčebné odpovědi dle PET. Dalšími faktory přispívajícími k omezené výpovědní hodnotě studií s radioterapií u NHL jsou též možné nejasnosti v provedení a kvalitě RT [32]. Posledním problémem je pak design některých studií, které mívaly často v rameni s RT zařazenu co do intenzity suboptimální systémovou léčbu, a potenciál RT je tak zkoumán spíše z pozice možnosti nahrazení části systémové léčby RT než z pozice přínosu RT ke standardní kompletní systémové léčbě [33].

Současně probíhající studie jsou většinou koncipovány tak, aby prokázaly účinnost nového typu systémové léčby (chemoterapie či cílené léčby), a role přidávané hodnoty moderní RT u NHL jako nástroje pro zlepšení léčebných vý-

sledků nebývá předmětem hlavního zájmu těchto klinických studií.

Úloha RT u aktuálně používaných standardních režimů systémové léčby tedy zůstane i nadále ve velkém počtu případů nejasná, neboť chybí data z validních klinických studií, která by zařadila RT jako standardní léčebnou metodu k systémové terapii. Protože nelze v některých případech prokázat jasný přínos RT k systémové léčbě NHL, sestává část prezentovaných doporučení konsenzu z možnosti individuálního zvážení RT hematologem a radiačním onkologem.

Důležitým faktorem, který by měl být brán v úvahu při indikaci RT u NHL, je věk a biologický stav pacienta. S vyšším věkem a kratší předpokládanou dobou života (tzv. „life expectancy“) klesá klinický význam velmi pozdní toxicity RT. Týká se to zejména indukce sekundárních malignit, u kterých je riziko rozvoje v intervalu 3–20 let po léčbě NHL 21 %, přitom předpokládané očekávané kumulativní populační riziko je 15 % [34]. Tato skutečnost by favorizovala užití RT u těchto pacientů (pokud je zde možnost pro indikaci RT), neboť obava z pozdní a velmi pozdní toxicity je jedním z hlavních argumentů, proč nebývá RT zařazována do léčebného procesu. Dále je důležité vzít v úvahu, že u starších pacientů jsou limitované možnosti záchranné terapie. Z výše uvedených důvodů je kombinovaný přístup se zařazením obou léčebných modalit u starších pacientů ke zvážení.

Teoretické možnosti indikací RT u NHL:

- RT IF na oblast původního postižení u lokalizovaných stadií NHL st. I + II (jako samostatná kurativní terapie nebo jako součást kombinované terapie),
- RT na lokalizované reziduum u pokročilých stadií NHL,
- RT na místo největšího rizika relapsu – tj. oblast původního bulky postižení,
- paliativní indikace RT.

Indikace radioterapie u difuzního velkobuněčného ne Hodgkinova B lymfomu (DLBCL)

Časná stadia DLBCL (st. I + II)

Při indikacích RT u časných stadií DLBCL vycházíme v současné době z výsledků

4 randomizovaných studií, které se zabývaly vlivem RT na zlepšení léčebných výsledků. Všechny tyto randomizované studie pocházejí z doby před érou rituximabu. Bohužel pouze jedna z těchto studií (ECOG 1484) [35] se zabývala přidáním hodnotou RT k tehdy aktuální systémové léčbě (8krát CHOP). V této studii bylo zjištěno 12% zlepšení léčebných výsledků v 6 letech v rameni s RT, ale toto zlepšení nedosáhlo statistické významnosti, neboť studie byla designována k průkazu 20% přínosu RT.

V ostatních studiích byla RT zařazena do ramene se suboptimální systémovou léčbou se záměrem prokázat možnost a účinnost nahrazení několika cyklů systémové léčby radioterapií. Jednalo se o 3 následující studie: GELA LNH93-1 [36], SWOG 8736 [37] a GELA LNH93-4 [38]. GELA LNH93-1 srovnávala samostatnou intenzivní CHT ACVBP a zkrácený režim s RT (3krát CHOP + RT IF). Studie SWOG 8736 se zabývala možností zkrácení systémové léčby a nahrazení chybějících cyklů zařazením RT (3krát CHOP + RT IF vs 8krát CHOP). V této studii bylo prokázáno, že po 5 letech mizí benefit kombinované léčby, neboť bylo zjištěno více pozdních relapsů ve skupině s kratší CHT. Po subanalýze této studie však bylo zjištěno, že podskupina nejméně rizikových pacientů (st. I, bez RF) dosáhla velmi dobrých léčebných výsledků (5leté OS 94 %). Vzhledem k dobrým léčebným výsledkům je u této podskupiny starších pacientů bez mediastinálního postižení doporučeno zvážit kratší režim s následnou RT. Vzhledem k uložení ozařovacích polí mimo mediastinum lze očekávat menší riziko vzniku hlavně kardiovaskulární toxicity. U těchto pacientů má totiž vyšší kumulativní dávka antracyklinů aplikovaná při delší CHT (v této studii 8 cyklů CHOP) prokazatelně vyšší kardiotoxicitu. Studie GELA LNH93-4 se zabývala léčbou pacientů nad 60 let, kdy použita léčebná schémata byla 4krát CHOP vs 4krát CHOP + RT IF 40 Gy. Nebyl prokázán rozdíl v 5letém OS či EFS.

Efekt RT přidané k současnému léčebnému standardu 6–8krát R-CHOP se zabývala retrospektivní studie publikovaná v roce 2010 [39]. Byl zjištěn signifikantní profit z RT IF po CHT u pacientů všech stadií v CR a uCR. Pacienti

v PR nebyli ozařováni, byli indikováni k záchranné systémové léčbě. Pacienti st. I + II prokázali 5leté OS 92 % (rameno s RT) vs 73 % (rameno bez RT), 5leté PFS 82 % (rameno s RT) vs 68 % (bez RT). Pacienti st. III + IV prokázali 5leté OS 89 % (rameno s RT) vs 66 % (rameno bez RT), 5leté PFS 76 % (rameno s RT) vs 55 % (bez RT).

Poznámka k hodnocení léčebné odpovědi: rozhodující pro zhodnocení odpovědi na léčbu první linie je PET/CT, v případě PET pozitivitu a zvažování další systémové léčby je indikována biopsie.

Časná stadia podtypů DLBCL (primární testikulární B-NHL, primární mediastinální B-NHL, primární lymfomy vedlejších dutin nosních, primární lymfom v oblasti Waldeyerova mizního okruhu, primární kožní DLBCL a primární kožní DLBCL-leg type) a role RT

U primárního limitovaného DLBCL testes je doporučována RT skrota a kontralaterálního varlete [40,41].

Role RT je u primárního mediastinálního B-NHL kontroverzní, pokud je na konci prvoliniové léčby PET/CT negativní, pacient většinou zůstává v observaci. Pokud se pacient úvodně prezentoval bulk postižením, je možno zvážit konsolidační RT na mediastinum.

U všech ostatních výše uvedených lokalizací extranodálních DLBCL je doporučeno zvážení konsolidační RT IF po ukončení systémové léčby.

Konsenzus a doporučení hematologů a radičních onkologů pro léčbu časných stadií DLBCL:

- standardní léčebnou metodou je systémová léčba: 6krát R-CHOP + 2krát R + fakultativně indikovaná RT,
- RT v indikacích:
 - lokalizované PET+ reziduum u pacientů neindikovaných k záchranné systémové léčbě,
 - zvážit na oblast úvodního bulku nad 7,5 cm i při dosažení PET negativity po terapii nebo při sporné PET negativitě po léčbě (nutno vzít v úvahu např. omezené možnosti záchranné „salvage“ systémové léčby u starších pacientů a ostatní faktory jako např. klinicky nižší význam pozdní toxicity RT u starších nemocných),

- RT druhostranného varlete jako součást konsolidační RT u pacientů s primárním lymfomem testes,
- zvážení konsolidační RT IF po ukončení systémové léčby u ostatních extranodálních limitovaných stadií DLBCL (primární lymfomy vedlejších dutin nosních, primární lymfom v oblasti Waldeyerova mizního okruhu, primární kožní DLBCL a primární kožní DLBCL-leg type),
- RT krania jako součást konsolidační léčby u pacientů s primárním CNS lymfomem (viz kapitola PCNS),
- **u starších nemocných st. I, nízké riziko: 3krát R-CHOP + obligatorně RT IF.**

Pokročilá stadia DLBCL (st. III + IV)

Indikace RT u pokročilých stadií mohou být zvažovány: v rámci konsolidace místa původního bulk postižení (bulk nad 7,5 či 10 cm) nebo RT na lokalizované PET pozitivní reziduum u pacientů, kteří nejsou indikováni k záchranné systémové léčbě. Pokud se týká indikací RT na místa původního bulku, máme k dispozici data z 2 randomizovaných klinických studií s CHOP-like režimy bez přidání rituximabu [42,43] – bohužel opět v éře před zavedením PET vyšetření. V těchto studiích se u pacientů st. IV s úvodním bulky postižením nad 10 cm a dosažením CR po CHT indikovala buď RT 40–50 Gy, nebo pouze observace. V obou studiích byl zjištěn benefit jak v OS, tak i v PFS. Ve studii s 88 pacienty st. IV s úvodním bulky tumorem ≤ 10 cm a dosažením CR po chemoterapii (cyklofosamid, epirubicin, vinkristin, prednison, bleomycin alternováno s dexame-tasonem, cytarabinem a cisplatinou) a RT 40–50 Gy nebo observací bylo dosaženo lepšího 5letého PFS v rameni s RT (72 % vs 35 %, $p < 0,01$) i lepšího 5letého OS (81 % vs 55 %, $p < 0,01$).

Další prospektivní studii, která se zabývala problematikou konsolidační RT na místo původního bulku, byla studie DSHNL (German High-Grade Non-Hodgkin-Lymphoma Study Group). V této studii byla aplikována konsolidační RT na místo původního bulku nad 7,5 cm po chemoterapii 6krát R-CHOP-14. Nebyl pozorován rozdíl v EFS a OS, ale publikovaná doba sledování byla velmi krátká (17 měsíců) [44].

Indikací konsolidační RT u DLBCL při bulky (nad 10 cm) a semibulky (6–10 cm) onemocnění se zabývala též retrospektivní studie italských autorů [45]. Bylo zjištěno, že konsolidační RT u bulky onemocnění statisticky signifikantně snižuje riziko relapsu a prodlužuje OS (73 % vs 57 %, $p = 0,05$), tento předpoklad však nebyl prokázán u semibulk postižení (59 % vs 41 %, $p = 0,09$).

Studie z M. D. Anderson [46] zkoumala vliv konsolidační RT 40 Gy na oblast prim. bulku (nad 4 cm). Bylo prokázáno prodloužení doby do progresse (freedom from progression – FFP) (85 % vs 51 %, $p = 0,003$).

Studie Duke University [47] hodnotila vliv konsolidační RT po CHOP-like režimu (z toho 63 % R-CHOP) na OS. Léčebná odpověď po systémové léčbě byla stanovována dle PET/CT u 73 % pacientů. Ve studii bylo zařazeno 76 pacientů, byla zde pozorována tendence ke zlepšení OS 85 % (RT) vs 78 % (bez RT), nebylo však dosaženo statisticky signifikantního výsledku (malý počet pacientů). Byla prokázána lepší lokální kontrola onemocnění v ozařovacím poli a přežití bez události (event free survival – EFS).

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu pokročilých stadií DLBCL:

- standardní léčebnou metodou je systémová léčba: 6krát R-CHOP + 2krát R + fakultativně indikovaná RT,
- RT v indikacích:
 - lokalizované PET+ reziduum u pacientů neindikovaných k záchranné systémové léčbě,
 - zvážit na oblast úvodního bulku nad 7,5 cm (vzít v úvahu např. omezené možnosti salvage systémové léčby u starších pacientů a ostatní faktory, např. nižší význam pozdní toxicity RT u starších nemocných, nižší význam rizika pozdní toxicity u pacientů s předpokládanou kratší dobou přežití).

Perzistující a relabující DLBCL a role radioterapie

RT může být užita jako samostatná léčebná metoda pro pacienty s dobrou odpovědí dle PET vyšetření po léčbě v případě, kdy nelze provést některý typ záchranné systémové léčby. V tomto pří-

padě je RT indikována na oblast lokalizovaného PET pozitivního rezidua [48]. Dle výsledků této publikované studie přináší přidání RT u pacientů PET+ po primární systémové léčbě dobré výsledky. 5letá lokální kontrola nádoru v místě jeho ozáření byla 71 %, EFS 65 % a OS 73 %. RT tedy může být vhodnou léčebnou metodou u pacientů, kteří dosáhli dobré, ale ne úplné kompletní odpovědi zjištěné na PET.

Postavení RT v souvislosti s léčbou relapsu DLBCL – konkrétně při autologní transplantaci kmenových buněk – je nejasné, neboť pro tuto indikaci nemáme k dispozici žádná data z randomizovaných studií [49]. Vzhledem k tomu, že většina selhání po transplantaci se objeví v místě původně postižených oblastí, a to nejčastěji v místě původního bulk postižení [50], doporučuje se individuálně zařadit RT do léčebného cyklu. Několik retrospektivních studií prokázalo, že přidání konsolidační RT před transplantací či po ní zlepšuje lokální kontrolu a často též PFS a OS [50]. Z praktického hlediska se jeví jako vhodnější užití ozáření až po provedení transplantace.

Indikace radioterapie u primárního CNS lymfomu (HIV negativní)

Radioterapie jako součást první linie léčby primárního lymfomu CNS

V současnosti jsou standardem léčby primárního CNS lymfomu (PCNSL) vysoké dávky metotrexátu, které pronikají přes hematoencefalickou bariéru v kombinaci s konsolidační RT. Tato kombinace zlepšuje celkové přežití [51].

V prospektivní studii bylo léčeno 30 pacientů 5 cykly imunochemoterapie R-MPV (rituximab, metotrexát 3,5 g/m², prokarbazin, vinkristin). Pacienti, kteří nedosáhli po 5 cyklech R-MPV kompletní remise, byli dále léčeni 2 cykly R-MPV. Pacienti, kteří dosáhli kompletní remise po 5 nebo 7 cyklech R-MPV, byli dále léčeni radioterapií na oblast celého mozku 23,4 Gy a všichni ostatní pacienti 45 Gy. Po RT byly u všech pacientů podány 2 cykly vysokodávkovaného cytarabinu. 2leté OS bylo 67 % a PFS 57 % [51]. Randomizovaná studie fáze II prokázala vyšší účinnost podání vysokodávkovaného metotrexátu (HD MTX) v kombinaci s vy-

sokými dávkami cytarabinu (HD ARA C) ve srovnání se samotným vysokodávkovaným metotrexátem. Celková odpověď byla v rameni s HDMTX/HD ARA C 69 % ve srovnání s HD MTX 46 % [52]. Pokud byla dosažena kompletní remise, pacienti byli dále léčeni RT v celkové dávce 36 Gy (s redukcí dávky nebo vynecháním RT u pacientů ve věku nad 60 let). U pacientů v parciální remisi byla dávka radioterapie 36 Gy navýšena o boost 9 Gy na ložisko tumoru. Pacienti se stabilní nemocí nebo v progresi po chemoterapii byli léčeni radioterapií v dávce 40 Gy + boost 9 Gy na ložisko tumoru. 3leté přežití bez selhání léčby (FFS) bylo 38 % a 3letý OS byl 46 %.

Samostatná RT u PCNSL dosahuje celkové odpovědi 60–97 % a medián přežití je 14 měsíců. 5leté celkové přežití je 3–26 %. I když je dosaženo vysokého počtu kompletních remisí po úvodní RT, prakticky všichni pacienti relabují, a to i při použití vyšších dávek RT [53,54]. Hyperfrakcionace a akcelerovaná radioterapie nezlepšuje přežití, ale zvyšuje toxicitu [54,50]. Samostatná RT nadále zůstává léčebnou možností u pacientů, kteří jsou kontraindikováni k systémové chemoterapii.

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu primárních CNS lymfomů:

- RT jako součást kombinované léčby:
 - pokud bylo dosaženo kompletní remise po chemoterapii, je indikována RT do celkové dávky 24–36 Gy, velikost frakce 1,8–2,0 Gy/den, 5 frakcí/týden (po léčbě R-MPV CLD 24 Gy/12 frakcí/2,5 týdne, u pacientů léčených 4 cykly HD MTX/HD ARA C zvážit podání vyšší dávky 36 Gy/18 frakcí/3,5 týdne),
 - pokud bylo dosaženo parciální remise, stabilního onemocnění nebo progresse po chemoterapii, je indikována RT na oblast celého mozku v dávce 36 Gy/18 frakcí/3,5 týdne + boost na ložisko tumoru 9 Gy/5 frakcí/1 týden do celkové dávky 45 Gy (pokud je možné provést dosycení ložiska),
 - u pacientů nad 60 let po CHT v kompletní remisi zvážit vynechání RT mozku vzhledem ke zvýšenému riziku neurotoxicity,
 - zahájení RT: do 4 týdnů od poslední chemoterapie,

- samostatná radioterapie: v celkové dávce 36–40 Gy/18–20 frakcí/3,5–4 týdny je možné podat při kontrindikaci systémové chemoterapie.

Radioterapie v léčbě relapsu primárního lymfomu CNS

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu primárních CNS lymfomů v relapsu:

- u pacientů, kteří byli v první linii léčby radioterapií: při relapsu nebo při progresi PCNSL podat systémovou chemoterapii, alternativou je i vysokodávkovaná chemoterapie s ASCT, u pacientů ve špatném celkovém stavu je indikována pouze nejlepší podpůrná léčba,
- u pacientů v relapsu po chemoterapii HD MTX v první linii je možné podat znovu stejnou chemoterapii (pokud remise trvala minimálně 1 rok), popř. radioterapii na oblast celého mozku. V případě kratšího trvání remise nebo progresu po první linii chemoterapie je indikována radioterapie na oblast celého mozku. Je možno zvážit i vysokodávkovanou chemoterapii s ASCT. U pacientů ve špatném celkovém stavu je indikována pouze nejlepší podpůrná léčba.

T-NHL

Postavení RT v léčbě ne Hodgkinových T lymfomů je ještě více nejasné než u ostatních typů lymfomů, neboť pro jejich vzácnější výskyt většinou chybí data z randomizovaných studií fáze III.

Jasnou indikací kurativní RT je léčba lokalizovaných stadií kožního T lymfomu (především mycosis fungoides), výbornou paliaci zajišťuje RT i pro pokročilá stadia kožních T lymfomů. Obligatorní součástí léčby je RT také u NK/T lymfomu nasálního typu. V ostatních případech je indikace RT na individuálním zvážení ošetřujícího lékaře. Zvažována by měla být RT u pacientů s původním bulkem a PET nejasným či pozitivním reziduem, pokud není indikována následná systémová záchraná léčba.

Mycosis fungoides a ostatní typy kožních T lymfomů

Samostatná RT má zásadní postavení v léčbě kožních T lymfomů, je nej-

efektivnější léčbou mycosis fungoides [56–59,61]. V léčbě mycosis fungoides a dalších typů kožních T lymfomů je používána technika celotělového elektronového ozáření (total skin electron irradiation – TSEI), kdy je ozářen celý povrch těla pacienta s možným navýšením dávky na tumorózní infiltráty kůže (boost treatment) a k dozáření poddávkových míst z anatomických důvodů (patch treatment) [56]. EORTC Cutaneous Lymphoma Project Group ve spojení s experty z radioterapeutických center Severní Ameriky dosáhla v roce 2002 konsensu týkajícího se akceptace této metody a klinických indikací pro TSEI v léčbě mycosis fungoides [56].

TSEI má kurativní účinek u časných stadií onemocnění (st. I + IIA) a její včasné zařazení v této indikaci významně ovlivňuje dlouhodobé léčebné výsledky. U pokročilejších stadií má TSEI významný paliativní efekt, neboť dochází k ovlivnění svědění, bolesti, sekrece, kosmeticky zlepšuje vzhled i psychický stav pacienta nebo hemostypticky ovlivňuje krvácející kožní léze.

Kompletní remise u časného onemocnění je dosaženo u 90 % pacientů, u pokročilého onemocnění u 60 % pacientů, ostatní mají parciální odpověď. Délka trvání kompletní odpovědi je ovlivněna typem první léčby, nízkým stadiem, intenzivní TSEI a zřejmě i adjuvantní léčbou. Progression free survival (PFS) v 15 letech u časného onemocnění je kolem 25 %, a méně než 10 % u pokročilého onemocnění ($p < 0,0001$) [60]. Celkové přežití po léčbě TSEI v 5 letech a 10 letech je udáváno u st. IA 98 % a 64 %, u st. IB 75 % a 57 %, u st. II 43 % a 43 %, u st. III a IV 40 % a 0 % [57]. Jones et al uvádějí u T2 (generalizované plaky) 5leté přežití 72–81 % po TSEI, specifické přežití v 10 letech 83–85 %, u T3 (tumory) 5leté přežití 44–53 % po TSEI, specifické přežití v 10 letech 49–60 % [61].

Doporučená dávka TSEI se pohybuje v rozmezí 30–40 Gy, přičemž nejlepší výsledky jsou dosahovány při dávce 40 Gy. Léčba TSEI se pro její náročnost soustředí jen do několika radioterapeutických pracovišť v ČR (Onkologické oddělení České Budějovice, Masarykův onkologický ústav Brno). V případě relapsu po TSEI je v indikovaných přípa-

dech možné provést reiradiaci, s protražovanými frakcemi a dlouhými intervaly mezi TSEI je kůže schopna tolerovat relativně vysoké kumulativní dávky, vyšší než 100 Gy (posoudí radiační onkolog) [56,57,59,60].

Všem pacientům hrozí riziko progresu onemocnění či transformace do více agresivního T cell lymfomu.

Indikace RT u mycosis fungoides a ostatních kožních T lymfomů:

- časná stadia mycosis fungoides (st. I–IIA): kurativní indikace TSEI jako primární léčby, jen u minimálního st. IA je doporučeno pouze lokální ozáření nebo PUVA při minimální infiltraci kůže,
- pokročilá stadia (st. IIB–IV): velmi efektivní paliativní metoda, zvážit kombinaci s jinou léčbou, např. systémovou terapií (interferon alfa, bexaroten), u st. IVA kombinaci s involved field RT či event. celotělovým ozářením (total body irradiation – TBI), u Sézaryho syndromu kombinaci s extrakorporální fotochemoterapií, alogenní transplantaci kostní dřeně u relabujícího pokročilého T lymfomu [56,57,60,61],
- opakované užití TSEI (reiradiace po předchozím TSEI s dostatečným časovým odstupem): další možnost paliativní léčby, kritéria pro reiradiaci:
 - dobrá a dostatečně dlouhá odpověď po iniciálním TSEI,
 - relaps po následné léčbě,
 - symptomatické postižení [57],
- TSEI je možno použít jako primární léčbu anebo jako léčbu relapsu po jakékoli předchozí léčbě, jako je například PUVA, kortikoidy lokálně, chemoterapie, interferon alfa, bexaroten, radioterapie lokální (tuto léčbu je také možno použít k prodloužení intervalu mezi relapsem a TSEI) [57].

NK/T lymfom – nasální typ

RT bývá obligatorní součástí kombinované léčby tohoto typu T lymfomu. RT je možné aplikovat před či po CHT, v našich podmínkách bývá RT aplikována častěji po chemoterapii. RT je základem léčby zejména časných stadií NK/T lymfomu [55]. V případě tohoto typu lymfomu je doporučováno užití vyšší dávky RT (44–50, popř. 54 Gy).

Ostatní typy T lymfomů a postavení RT

Zvažována by měla být RT u pacientů s původním bulkem nebo PET nejasným či pozitivním reziduem, pokud není indikována následná záchranná systémová léčba.

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro indikace RT u T NHL:

- **RT v indikacích:**
 - **samostatná RT:** kožní T lymfomy – kurativní indikace TSEI u časných stadií, jen u minimálního st. IA je doporučeno pouze lokální ozáření nebo PUVA, významná paliativní role RT u pokročilých stadií (i v indikaci opakovaného celotělového elektronového ozáření – tj. reiradiace s dostatečným časovým odstupem jako další možnost paliativní léčby),
 - **RT jako obligatorní součást kombinované léčby s CHT:** NK/T lymfom, kdy RT před či po CHT,
 - **individuální zvážení u:**
 - lokalizovaného PET+ rezidua u pacientů neindikovaných k záchranné systémové léčbě,
 - RT oblasti úvodního bulku nad 7,5 cm (vzít v úvahu např. omezené možnosti salvage systémové léčby u starších pacientů a ostatní faktory, např. klinicky nižší význam pozdní a velmi pozdní toxicity RT u starších nemocných).

Indolentní lymfomy

V případě indolentních lymfomů jako onemocnění s chronickým průběhem a nemožností faktického vyléčení onemocnění v pokročilých stadiích III a IV je na místě zvážit samotné zahájení terapie. V případě indikace zahájení léčby je nutné mít na mysli cíl terapie, kterým je dosažení maximálního efektu při akceptovatelném riziku toxicity léčby. RT u lokalizovaných stadií indolentních lymfomů přináší často velmi dobrý lokální léčebný efekt a vzhledem k současně doporučovaným nízkým celkovým dávkám RT i nízké riziko postradiační toxicity.

Nodální indolentní lymfomy – časná stadia I + II, nízké riziko a postavení RT

Samostatná RT je potenciálně kurativní léčebnou metodou v léčbě čas-

ných stadií indolentních NHL s nízkým rizikem. RT zajistí remisi onemocnění prostřednictvím dlouhodobé lokální kontroly pacientů u cca 50 % pacientů st. I a u 25 % pacientů st. II. Bohužel nejsou k dispozici žádná „evidence based“ data o efektivitě samostatné RT oproti systémové léčbě s rituximabem (současný standard léčby většiny indolentních B-NHL). Při indikaci RT u časných stadií indolentních lymfomů vycházíme hlavně z dat studií se samostatnou RT a retrospektivní analýzy dat ze SEER databáze [63] s 6 568 pacienty st. I + II folikulárního lymfomu s časným zahájením RT oproti skupině pacientů jen sledovaných. V rámci této analýzy bylo pozorováno výrazně zlepšené celkové přežití (OS) v 5, 10, 15 a 20 letech (81 %, 62 %, 45 % a 35 %) v rameni s časným ozářením oproti skupině bez RT (71 %, 48 %, 34 % a 23 %). Multivariátní analýzou bylo zjištěno, že časně indikovaná RT je nezávisle asociována se zlepšením přežití souvisejícím se základním onemocněním (disease specific survival – DSS) ($p < 0,0001$, Cox HR 0,65, 95% CI, 0,57–0,72) a OS ($p < 0,0001$, Cox HR 0,73, 95% CI, 0,67–0,79).

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu časných stadií indolentních lymfomů, nízké riziko:

- samostatná RT IF.

Nodální indolentní lymfomy – časná stadia I + II s vyšším rizikem + pokročilá stadia (st. III + IV) a postavení RT

V případech, kdy pacient splňuje kritéria pro zahájení léčby, je upřednostňována léčba systémová. RT může být zařazena jako součást kombinované léčby v případě PET pozitivního rezidua (u folikulárního lymfomu) nebo jako konsolidační RT na oblast místa původního bulku [63]. Data z randomizovaných klinických studií fáze III však nejsou k dispozici ani v jedné zmiňované indikaci. Zajímavé je zmínění indikace samostatné RT extended field [EF] s kurativním potenciálem u pacientů st. III [64,65]. Tato indikace byla diskutována a její role by mohla být v léčbě chemorezistentních pacientů s omezenými možnostmi systémové léčby při

relapsu či perzistenci choroby. V našich podmínkách se ale tato metoda prakticky nepoužívá.

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu časných stadií (st. I + II) vyššího rizika nebo pokročilá stadia (st. III + IV):

- **při indikaci zahájení léčby je standardní léčebnou metodou systémová léčba:** 4–6krát R-CHOP/COP + 2krát R + + fakultativně indikována RT,
- **RT v indikacích:**
 - zvážit na lokalizované PET+ reziduum,
 - zvážit na oblast úvodního bulku nad 7,5–10 cm.

Extranodální indolentní lymfomy st. IE–IIE (kůže, podkoží, orbita, žaludek, lymfom štítné žlázy)

Samostatná RT IF je potenciálně kurativní léčebnou metodou v léčbě extranodálních lymfomů časných stadií, nízkého rizika.

Relabující a perzistující indolentní lymfomy a postavení RT

U selektované skupiny relabujících a chemorezistentních pacientů je možné zvážit samostatnou velkoobjemovou RT charakteru extended field RT-EF [64]. RT může být s dobrým paliativním efektem aplikována i na oblasti již dříve ozářené, neboť byla prokázána účinnost redukováné dávky RT v celkové ložiskové dávce (CLD 4 Gy), která umožňuje ve většině případů znovu ozářit postiženou oblast.

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu relabujících či perzistujících indolentních NHL:

- individuální zvážení indikace samostatné RT při lokalizovaném relapsu st. I + II,
- zvážit RT EF 24–30 Gy u st. III zejména po selhání několika linií systémové léčby,
- paliativní RT do nízké dávky (2×2 Gy nebo jednorázově 4 Gy) pro již dříve neozářené i ozářené oblasti, popř. pro pacienty neschopné podstoupit systémovou léčbu,
- ostatní indikace individuálně zvážit (např. lokalizované PET+ reziduum, RT oblasti úvodního bulku).

Doporučené dávky RT pro léčbu NHL – souhrn:

Indolentní NHL, primární lymfom CNS (PCNSL) + mantle cell lymfom

- **nodální lokalizace, samostatná kurativní RT st. I + II:** 24–30 Gy/12–15 frakcí/2,5–3 týdny,
- **lymfom z marginální zóny žaludku typu MALT lymfomu:** 30 Gy/15 frakcí/3 týdny, ostatní extranodální lokalizované indolentní lymfomy: 24–30 Gy/12–15 frakcí/2,5–3 týdny (kůže, orbita...),
- **primární lymfom CNS:** dávka na celý mozek (vč. lamina cribiformis, zadní oční segment, dolní hranice C3/C4): 24–36 Gy/12–18 frakcí/2,5–3,5 týdne, v případě CR po CHT, u pacientů v CR po CHT ve věku nad 60 let RT možno vynechat, pokud po CHT nebylo dosaženo CR a je to možné, pak eskalace dávky na makroskopický tumor/y + + lem 9 Gy/5 frakcí/1 týden, CLD 45 Gy/23 frakcí/4,5 týdne,
- **časná stadia mantle cell lymfomu:** 30–36 Gy/15–18 frakcí/3–3,5 týdne,
- **minipaliativní dávka (reiradiace, celkový špatný stav):** 2 frakce po 2 Gy, CLD 4 Gy/2 dnech, popř. 1 × 4 Gy/1 frakce/1 den.

Agresivní NHL

- **RT jako součást kombinované léčby, dávka stanovována dle léčebné odpovědi po CHT:** pokud dosaženo CR, dop. 30–36 Gy/15–18 frakcí/3–3,5 týdne (pokud původní tumor nebyl větší než 10 cm),
- **RT jako součást kombinované léčby, dávka stanovována dle léčebné odpovědi po CHT:** pokud dosaženo nejisté CR či PR či oblast původního postižení charakteru bulk (nad 7,5–10 cm), dop. 36–40 Gy/18–20 frakcí/3,5–4 týdny, vyšší dávku dop. zvážit u NK/T NHL,
- **samostatná kurativní RT:** dop. 44–50 Gy/22–25 frakcí/4,5–5 týdnů, pro histologii NK/T NHL dop. vždy zvážit vyšší dávku, tj. 50 Gy,
- **minipaliativní dávka (reiradiace, celkový špatný stav):** 2 frakce po 2 Gy, CLD 4 Gy/2 dnech, popř. 1 × 4 Gy/1 frakce/1 den.

Závěr

Tato práce prezentuje doporučení KLS pro indikace RT v léčbě jednotlivých

typů a stadií lymfomů. Doporučení vzniklo jako výsledek mezioborové diskuze tuzemských hematologů a radičních onkologů. Hlavním důvodem pro vznik tohoto konsenzu byla snaha o aktualizaci a zpřehlednění indikací RT. Prezentovaná doporučení týkající se postavení RT v léčbě maligních lymfomů doplní 7. aktualizované vydání Diagnostických a léčebných postupů u nemocných s maligními lymfomy, jehož publikace je plánována na polovinu roku 2013. K doplnění problematiky týkající se RT lymfomů dojde prostřednictvím připravovaného článku, který se bude zabývat vlastním provedením RT u jednotlivých stadií a histologických typů lymfomů.

Poděkování

Poděkování za pomoc při vzniku tohoto článku patří hlavně všem účastníkům workshopu konaného v rámci zasedání Kooperativní lymfomové skupiny (březen 2012), kde byly diskutovány praktické a teoretické otázky týkající se RT lymfomů. Další poděkování zasluží členové výboru Společnosti radiční onkologie, biologie a fyziky a zúčastnění radiční onkologové, kteří svou vstřícností a podporou umožnili tuto užitečnou mezioborovou diskuzi.

Literatura

1. Yahalom J. Radiation therapy in the treatment of lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1999; 11(5): 370–374.
2. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 579–586.
3. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(4): 1244.
4. NCCN.org [online]. National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2012. NCCN Practice Guidelines in Oncology Hodgkin disease/Lymphoma v.2.2012. [updated 2012 April 3; cit. 2012 May 28]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hodgkins.pdf.
5. Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M. ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl 6): 55–58.
6. GHSG.org [online]. [cit. 2012 May 28]. Available from: <http://www.ghsg.org/strahlentherapie>.
7. Belada D, Trněný M. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy. *Lymphoma.cz* [online]. [citováno 2012 květen 28]. Dostupný z: <http://www.lymphoma.cz/docs/KLS-postupy-6vydani-06-2011-ver2.pdf>.
8. Engert A, Schiller P, Josting A et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. 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* 2003; 21(19): 3601–3608.
9. Engert A, Plütschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363(7): 640–652.
10. CANCER.gov [online]. [cited 2012 May 28]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adulthoodgkins/HealthProfessional/page5>.
11. Herbst C, Rehan FA, Skoetz N et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma (Review). *The Cochrane Collaboration* 2011; 2: CD007110. DOI: 10.1002/14651858.CD007110.pub2.
12. Barnes JA, LaCasce AS, Zukotynski K et al. End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in non-bulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2011; 22(4): 910–915.
13. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's Lymphoma: final analysis of the German hodgkin study group HD14 Trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(9): 907–913.
14. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 2003; 348(24): 2386–2395.
15. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29(32): 4234–4242.
16. Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. German Hodgkin Study Group; Swiss Group for Clinical Cancer Research; Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379(9828): 1791–1799. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5.
17. Nogová L, Reineke T, Eich HT et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005; 16(10): 1683–1687.
18. Eichenauer DA, Fuchs M, Plütschow A et al. Phase 2 study of Rituximabin newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group Blood 2011; 118(16): 4363–4365.
19. Nogová L, Reineke T, Brillant C et al. German Hodgkin Study Group. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 434–439.
20. Josting A, Nogová L, Franklin J et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(7): 1522–1529.
21. Josting A, Rudolph C, Mapara M et al. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005; 16(11): 116–123.
22. Josting A, Müller H, Borchmann P et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28(34): 5074–5080.

23. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001; 97(3): 616–623.
24. Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD et al. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. *Br J Haematol* 2010; 148(6): 890–897.
25. Morschhauser F, Brice P, Fermé C et al. GELA/SFGM Study Group. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol* 2008; 26(36): 5980–5987.
26. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. EORTC-GELA H8 Trial. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007; 357(19): 1916–1927.
27. Engert A, Franklin J, Eich HT. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(23): 3495–3502.
28. Hoelzer D, Gökbuğut N. T-cell lymphoblastic lymphoma and T-cell acute lymphoblastic leukemia: a separate entity? *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9 (Suppl 3): S214–S221.
29. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ et al. Lymphoblastic lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 79(3): 330–343.
30. Portell CA, Sweetenham JW. Adult lymphoblastic lymphoma. *Cancer J* 2012; 18(5): 432–438.
31. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 2004; 104(10): 3009–3020.
32. Bekelman JE, Yahalom J. Quality of radiotherapy reporting in randomized controlled trials of Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(2): 492–498.
33. Ng KA, Mauch PM. Role of radiation therapy in localized aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(7): 757–759.
34. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B. Second cancers among long-term survivors of non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(23): 1932–1937.
35. Horning SJ, Weller E, Kim KM 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* 2004; 22(15): 3032–3038.
36. Reyes F, Lepage E, Ganem G et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352(12): 1197–1205.
37. 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* 1998; 339(1): 21–26.
38. Bonnet C, Fillet G, Mounier N et al. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25(7): 787–792.
39. Phan J, Mazloom A, Medeiros JL. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28(27): 4170–4176.
40. Vitolo U, Ferreri AJ, Zucca E. Primary testicular lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65(2): 183–189.
41. Koukourakis G, Kouloulis V. Lymphoma of the testis as primary location: tumour review. *Clin Transl Oncol* 2010; 12(5): 321–325.
42. Avilés A, Delgado S, Nambo MJ et al. Adjuvant radiotherapy to sites of previous bulky disease in patients stage IV diffuse large cell lymphoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1994; 30(4): 799–803.
43. Avilés A, Fernández R, Perez F et al. Adjuvant radiotherapy in stage IV diffuse large cell lymphoma improves outcome. *Leuk Lymphoma* 2004; 45(7): 1385–1389.
44. Ferreri AJ, Dell'Oro S, Reni M et al. Consolidation radiotherapy to bulky or semibulky lesions in the management of stage III–IV diffuse large B cell lymphomas. *Oncol* 2000; 58(3): 219–226.
45. Ziepert M, Reiser M, Poeschel V et al. The role of radiotherapy to bulky disease in the rituximab era: Results of two prospective trials of the German High-Grade Non-Hodgkin-Lymphoma Study Group (DSHNHL) for elderly patients with DLBCL. *Blood* 2008; 112: 219, abstract 584.
46. Schlembach PJ, Wilder RB, Tucker SL et al. Impact of involved field radiotherapy after CHOP-based chemotherapy on stage III–IV, intermediate grade and large-cell immunoblastic lymphomas. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 48(4): 1107–1110.
47. Dorth JA, Broadwater G, Prosnitz LR et al. Impact of consolidative radiation therapy in stage III–IV diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* (Proceedings of ASTRO) 2010; 78: 552.
48. 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 Rad Oncol Biol Phys* 2012; 84(3): 762–767.
49. Kelsey CR, Baven AW, Diehl LF et al. Radiation therapy in the management of diffuse large B-cell lymphoma: still relevant? *Oncol* 2010; 24(13): 1204–1212.
50. Kahn ST, Flowers CR, Lechowicz MJ et al. Refractory or relapsed Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: optimizing involved-field radiotherapy in transplant patients. *Cancer J* 2005; 11(5): 425–431.
51. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC et al. Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002; 20(24): 4643–4648.
52. Shah, GD, Yahalom J, Correa DD et al. Combined immunotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(30): 4730–4735.
53. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M et al. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374(9700): 1512–1520.
54. Reni M, Ferreri AJ, Garancini MP et al. Therapeutic management of primary central nervous lymphoma in immunocompetent patients: results of a critical review of the literature. *Ann Oncol* 1997; 8(3): 227–234.
55. Huang MJ, Jiang Y, Liu WP et al. Early or up-front radiotherapy improved survival of localized extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the upper aerodigestive tract. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008; 70(1): 166–174.
56. Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD et al. Total skin electron radiation in management mycosis fungoides: Consensus of European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(3): 364–370.
57. Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Ther* 2003; 16(4): 347–354.
58. Jones GW, Hoppe RT, Glatstein E. Electron beam treatment for cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9(5): 1058–1073.
59. Navi D, Riaz N, Levin YS et al. The Stanford University experience with conventional-dose, total skin electron-beam therapy in the treatment of generalized patch or plaque (T2) and tumor (T3) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2011; 147(5): 561–567.
60. Jones G, Wilson LD, Fox-Goguen L. Total skin electron beam radiotherapy for patients who have mycosis fungoides. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(6): 1421–1443.
61. Duvic M, Donato M, Dabaja B et al. Total skin electron beam and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 2010; 28(14): 2365–2372.
62. Hoppe RT, Cox RS, Fuks Z et al. Electron-beam therapy for mycosis fungoides: The Stanford University experience. *Cancer Treat Rep* 1979; 63(4): 691–700.
63. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a Surveillance, Epidemiology, and End Results Database Analysis. *Cancer* 2010; 116(16): 3843–3851.
64. Ha CS, Kong JS, Tucker SL et al. Central lymphatic irradiation for stage I–III follicular lymphoma: report from a single-institutional prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(2): 316–320.
65. Ha CS, Tucker SL, Blanco AI et al. Salvage central lymphatic irradiation in follicular lymphomas following failure of chemotherapy: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(5): 1207–1212.
66. NCCN.org [online]. National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2012. NCCN Practice Guidelines in Oncology non-Hodgkin's lymphoma v.3.2012. [updated 2012 September 7]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf.