

# Uloga radioterapije u liječenju limfoma – klinička iskustva Klinike za tumore KBC-a Rijeka

## The Role of Radiotherapy in the Treatment of Lymphoma: Clinical Experience of the Clinic for Tumors, University Hospital Centre Rijeka

Sanja Ropac<sup>1,2</sup>, Ivana Mikolašević<sup>1,2</sup>, Tihana Salopek<sup>1</sup>, Đeni Smilović Radojčić<sup>2,3</sup>, Damir Vučinić<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za tumore, Rijeka, Hrvatska

<sup>2</sup> Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

<sup>3</sup> Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za medicinsku fiziku i zaštitu od zračenja, Rijeka, Hrvatska

**Sažetak. Cilj:** Cilj je ovog stručnog rada prikazati jednogodišnje iskustvo našeg radioterapijskog centra u liječenju limfoma. **Ispitanci i metode:** Uključili smo pacijente s dijagnozom Hodgkinova (HL) ili ne-Hodgkinova limfoma (NHL) koji su započeli liječenje radioterapijom između kolovoza 2022. i rujna 2023. godine. Svi su pacijenti prethodno liječeni kemoterapijom. Podatci su uključivali dob, spol, vrstu i lokalizaciju limfoma, propisanu ukupnu dozu radioterapije, tehniku zračenja i radiološki odgovor nakon završetka liječenja. **Rezultati:** Prema anatomskoj lokalizaciji, kod većine pacijenata provedena je radioterapija supradijafragmalno, najčešće područja glave i vrata, potom pazušne jame i medijastinuma. Kod otprilike jedne trećine pacijenata radilo se o infradijafragmalnom limfomu, najčešće ingvinalne lokalizacije. Većina radioterapijskih tretmana provedena je 3D konformalnom tehnikom. Radioterapija zahvaćenog mjesta (ISRT) češće se provodila u odnosu na radioterapiju zahvaćenog polja (IFRT). Medijan ukupne doze radioterapije u ISRT grupi iznosio je 32,4 Gy, a u IFRT grupi 33 Gy. Medijan dnevne doze u objema grupama bio je 1,8 Gy. Kod IFRT grupe jednako su bile zastupljene IMRT i 3D CRT tehnika, dok je u ISRT grupi zastupljenija bila tehnika 3D CRT. Kod dvaju pacijenata IFRT grupe zabilježene su nuspojave gradusa I, i to kod obaju stomatitis. Dva pacijenta u ISRT grupi razvila su nuspojavu gradusa I u vidu eritema kože. Kompletan odgovor imalo je trideset pacijenata (86 %), četvero pacijenata (11 %) imalo je parcijalni odgovor, a jedna pacijentica (3 %) bila je bez odgovora na radioterapiju. **Zaključci:** Radioterapija i dalje ima važnu ulogu u liječenju limfoma. Smanjenje doza i volumena zračenja dovelo je do bolje lokalne podnošljivosti uz održane izvrsne stope odgovora.

**Ključne riječi:** limfom; radioterapija; radioterapija moduliranog intenziteta; terapijski odgovor

**Abstract. Aim:** This paper presents the one-year experience of our radiotherapy center in treating lymphoma. **Patients and methods:** We included patients diagnosed with HL or NHL who began radiotherapy treatment between August 2022 and September 2023. All patients had previously received chemotherapy. Data collected included age, sex, type and location of lymphoma, prescribed total dose of radiotherapy, radiation technique, and radiological response after the treatment completion. **Results:** Based on anatomical localization, most patients underwent supradiaphragmatic radiotherapy, primarily targeting the head and neck region, followed by the axillary region and mediastinum. Approximately one-third of patients presented with infra-diaphragmatic lymphoma, most often in the inguinal region. The most used radiation therapy technique was 3D conformal radiotherapy. Involved site radiotherapy (ISRT) was performed more frequently than involved field radiotherapy (IFRT). The median irradiation dose in the ISRT group was 32.4 Gy, compared to 33 Gy in the IFRT group. The median daily dose in both groups was 1.8 Gy. IMRT and 3D CRT techniques were equally represented in the IFRT group, while the 3D CRT technique was more prevalent in the ISRT group. Grade I side effects were noted in two patients in the IFRT group, with both cases reporting stomatitis. Two patients in the ISRT group experienced a grade I side effect in the form of skin erythema. Thirty patients (86%) achieved a complete response, four

**\*Dopisni autor:**

Dr. sc. Damir Vučinić, dr. med.

Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za tumore

Krešimirova ul. 42, 51000, Rijeka, Hrvatska

E-mail: damir.vucinic@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

patients (11%) had a partial response, and one patient (3%) showed no response to radiotherapy. **Conclusions:** Radiotherapy remains a crucial modality for lymphoma treatment. Reducing doses and radiation volumes enhances local tolerability while maintaining excellent response rates.

**Keywords:** intensity-modulated radiotherapy; lymphoma; radiotherapy; treatment outcome

## UVOD

Više od jednog stoljeća radioterapija (RT) ima važnu ulogu u liječenju limfoma, potaknuta opažanjima nedugo nakon samog otkrića rendgenskih zraka. Već se tada pokazalo da one mogu proizvesti značajnu regresiju kod Hodgkinova limfoma (HL). Naknadne studije otkrile su da su, u usporedbi sa solidnim zloćudnim tumorima, limfomi izrazito radiosenzitivni što opravdava ranu upotrebu RT pristupa palijativnom liječenju. Danas je zlatni standard kod ranog stadija HL-a kombinirano liječenje koje uključuje kratke režime kemoterapije i iradijaciju zahvaćenog mjesta (engl. *involved site radiation therapy*; ISRT) u dozi 20 – 30 Gy, na temelju inicijalne procjene rizika<sup>1,2</sup>. Ovaj pristup omogućuje izvrsnu kontrolu bolesti s ukupnim 10-godišnjim preživljavanjem 91 – 94 %, što u literaturi potvrđuju podatci iz “stvarnog svijeta”<sup>3,4</sup>. U suvremenom liječenju ne-Hodgkinova limfoma (NHL) radioterapija ima ulogu u liječenju agresivnih i indolentnih podtipova. Za mnoge lokalizirane indolentne ne-Hodgkinove limfome radioterapija ostaje standard i jedini oblik liječenja, dok se većina agresivnih NHL-a liječi sistemskom terapijom uz konsolidacijsku radioterapiju. Suvremene smjernice preporučuju ISRT za liječenje NHL-a, ali ako se radioterapija koristi kao definitivno liječenje, treba razmotriti veća polja zračenja kako bi se obuhvatila mikroskopska bolest<sup>1,5</sup>. Takva metoda u radioterapiji limfoma naziva se radioterapija zahvaćenog polja (engl. *involved-field radiation therapy* – IFRT). Napredak u tehnologijama poboljšao je našu sposobnost točnog ocrtavanja volumena bolesti, olakšavajući precizno planiranje radioterapije i njezinu isporuku. Radioterapija snopovima promjenjivog intenziteta (engl. *intensity modulated radiation therapy*; IMRT) jedan je od naprednih oblika trodimenzionalne konformalne radioterapije (3D CRT). U radioterapiji limfoma IMRT zauzi-

ma mjesto zlatnog standarda u tehnici iradijacije. IMRT koristi snopove koji imaju mogućnost mijenjanja intenziteta zračenja tijekom radioterapije. Ovo se postiže pomicanjem višelisnih kolimatora tijekom zračenja čime se omogućuje isporuka visoko prilagođene doze zračenja odgovarajućem tkivu uz maksimalnu zaštitu okolnih tkiva<sup>6</sup>. Tehnika koja se osobito koristi za infradijafragmalne limfome jest volumetrijski modulirana lučna terapija (engl. *volumetric modulated arc therapy*; VMAT). VMAT koristi poseban algoritam i napred-

Radioterapija ostaje ključna u liječenju Hodgkinova i ne-Hodgkinova limfoma. ISRT je danas dominantan pristup upravo zbog izražene deeskalacije ciljnih volumena i doza zračenja. Rezultat je takvog pristupa smanjena akutna i trajna toksičnost, često kod mladih pacijenata s dijagnozom limfoma.

ni linearni akcelerator kako bi omogućio i do osam puta brže IMRT tretmane. Za razliku od konvencionalnih IMRT tretmana, za vrijeme kojih se stroj mora okretati nekoliko puta oko pacijenta uz zaustavljanja i ponovna pokretanja kako bi se tumor liječio iz različitih kutova, VMAT omogućuje kontinuirani tretman cijelog tumora u samo jednom luku. Prema klasičnim radiobiološkim načelima, sve kurativne tretmane treba davati u malim dozama ( $\leq 2$  Gy) po frakciji kako bi se smanjio rizik od dugotrajne toksičnosti u zdravim tkivima<sup>7,8</sup>. Modernim visoko konformalnim tehnikama strmi gradijenti doze oko cilja osiguravaju da zdrava tkiva prime ne samo niže ukupne doze nego i niže doze po frakciji. Takav pristup osigurava smanjenje incidencije akutnih i kasnih nuspojava radioterapije.

Cilj je ovog stručnog rada prikazati jednogodišnje iskustvo našeg radioterapijskog centra te istražiti utječu li različite vrste, stadiji, lokalizacije limfoma i tehnika radioterapije na inicijalni odgovor na ovu vrstu liječenja, kao i na njezine nuspojave.

## ISPITANICI I METODE

### Ispitanici

Uključili smo pacijente s dijagnozom HL-a ili NHL-a koji su započeli liječenje radioterapijom između

kolovoza 2022. i rujna 2023. u našoj ustanovi. Svi su pacijenti prethodno liječeni kemoterapijom. Svi su pacijenti podvrgnuti inicijalnom PET/CT-u radi određivanja stadija bolesti. Demografske i kliničke karakteristike, kao i podatci o praćenju izdvojeni su iz elektroničkih bolničkih kartona. Uključivali su dob, spol, vrstu i lokalizaciju limfoma, propisanu ukupnu dozu radioterapije, tehniku zračenja i odgovor na prvoj kontrolnoj obradi nakon završetka iradijacije. Akutna i kasna toksičnost ocjenjivane su prema kriterijima bodovanja Grupe za onkologiju radijacijske terapije (engl. *The Radiation Therapy Oncology Group*; RTOG). Svi su pacijenti pregledavani jednom tjedno tijekom liječenja zračenjem. Akutne kožne, gastrointestinalne i/ili hematološke toksičnosti koje su se pojavile tijekom liječenja, izdvojene su iz kartona pacijenata.

U ovoj su analizi svi podatci pacijenata bili anonimni, a istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom i svim relevantnim EU i međunarodnim zakonima i propisima.

## Metode

### Radioterapija limfoma

U svrhu početka planiranja radioterapije svaki je pacijent bio upućen na CT simulator (*Siemens Somatom Open CT simulator, Erlangen, Germany*) koji daje volumnu informaciju o anatomiji od interesa. Podatci dobiveni skeniranjem na CT simulatoru koristili su se za planiranje radioterapije. Na CT presjecima anatomskeg područja od interesa određivao se ciljni volumen zračenja kojem je propisana apsorbirana doza potrebna za postizanje kontrole limfoma, kao i volumen svih organa od rizika. U sklopu protokola izrade plana koristio se interni protokol Zavoda za radioterapiju o ocrtavanju organa rizika i njihovim doznim ograničenjima. U svrhu ocrtavanja volumena i planiranja radioterapije koristio se sustav za planiranje liječenja *Elekta Monaco 5.51 (Elekta, Crawley, UK)*. Planovi radioterapije izvedeni su tehnikom primjene fotonskih snopova 6MV IMRT ili tehnikom 3D CRT (engl. *three-dimensional conformal radiation therapy*). Također, kod kožnih limfoma korištena je radioterapija direktnim elektronskim snopom. Računalni algoritam za optimizaciju i izračun apsorbirane doze IMRT tehnikom

ugrađen u *Elekta Monaco* TPS temelji se na simulaciji Monte Carlo (MC), dok se kod 3D CRT koristio analitički algoritam *Collapsed Cone*.

## Statistika

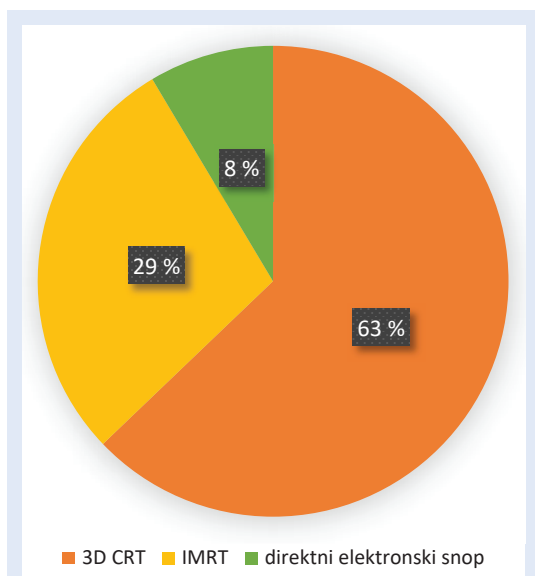
Statistička obrada prikupljenih podataka odrađena je pomoću osobnog računala. Baza podataka oblikovana je u programu *MS Excel*, a obrada i analiza izvršila se korištenjem statističkih programskih paketa *Dell Statistica v.12 (Dell Inc. 2015, software.dell.com)* i *MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2018)*. Podatci su uneseni u proračunsku tablicu, a ovisno o pripadanju određenoj mjernoj ljestvici, ovisnosti i broju skupina, raspodjeli podataka i veličini uzorka, prikazani su apsolutnim i relativnim učestalostima te odgovarajućim mjerama središnjice (aritmetička sredina ili medijan). Pri izradi ovog stručnog rada korištena je deskriptivna statistika.

## REZULTATI

U istraživanoj skupini pacijenata ( $n = 35$ ) bilo je 20 (57 %) muškaraca te 15 žena (43 %) uz medijan dobi od 57 godina u trenutku dijagnoze (raspon 16 – 88 godina). Podjela neoplazmi zrelih limfocita B i T, kao i HL-a prikazana je u Tablici 1. Prema anatomske lokalizaciji radioterapija je provedena supradijafragmalno na limfome kod 24 (68 %) pacijenta. U toj skupini zračenje je provedeno kod 11 (46 %) pacijenata na lokalizaciju

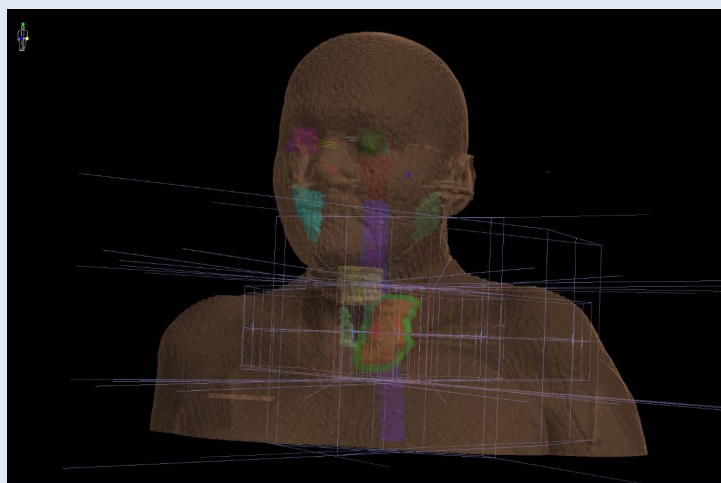
**Tablica 1.** Patohistološka podjela limfoma ispitivane skupine pacijenata liječenih radioterapijom

	n	(%)
<b>NEOPLAZME ZRELIH B-LIMFOCITA</b>	<b>21</b>	
Difuzni limfom velikih B-stanica (DLBCL)	16	76
Folikularni limfom	4	19
Limfom rubne zone (MZL)	1	5
<b>NEOPLAZME ZRELIH T-LIMFOCITA</b>	<b>3</b>	
Kutani T-limfom	1	33
Anaplastični limfom velikih stanica	2	67
<b>HODGKINOV LIMFOM</b>	<b>11</b>	
Nodularna skleroza	8	73
Limfocitima bogat oblik	2	18
Mješovita celularnost	1	9

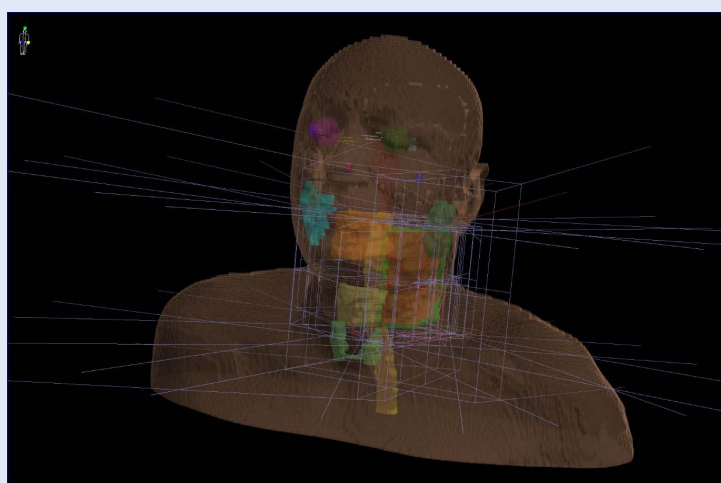


**Slika 1.** Korištene tehnike iradijacije ispitivane grupe pacijenata

glave i vrata, pet (21 %) radioterapija područja pazušne jame i osam (33 %) područja medijastinuma. Infradijafragmalno provedeno je 11 (32 %) tretmana radioterapijom. Dominantno mjesto iradijacije limfoma u toj skupini bili su ingvinalni limfni čvorovi (54 %), dok su pojedinačno liječeni limfomi retroperitoneuma, zdjelice i donjih ekstremiteta. U ispitivanoj grupi većina radioterapijskih tretmana provedena je tehnikom 3D CRT (63 %) (Slika 1). Kod 23 (65 %) pacijenta proveden je ISRT (Slika 2), dok je kod 12 (35 %) proveden IFRT (Slika 3). Medijan ukupne doze radioterapije u IFRT grupi iznosio je 33 Gy (19,8 – 36 Gy). Nadalje, medijan dnevne doze bio je 1,8 Gy (1,6 – 3,3 Gy). Također, zanimljivo je da su kod IFRT grupe jednako bile zastupljene tehnike IMRT i 3D CRT. Kod dvaju pacijenata IFRT grupe zabilježene su nuspojave gradusa I, i to kod obaju stomatitis. U grupi ISRT medijan totalne doze iznosio je 32,4 Gy (24 – 40 Gy). Medijan dnevne doze bio je isti kao u IFRT grupi, 1,8 Gy (1,5 – 3 Gy). Čak je 17 (74 %) pacijenata u ovoj grupi zračeno tehnikom 3D CRT. Dva su pacijenta i u ovoj grupi razvila nuspojavu gradusa I, ali je ovdje bilo riječ o eritemu kože. Na prvoj reevalvaciji slikovnim dijagnostičkim metodama nakon provedene radioterapije verificiran je kompletan odgovor kod 30 pacijenata (86 %), četiri pacijenta (11 %) imala su parcijalni odgovor te je jedna pacijentica (3 %) bila bez odgovora na RT.



**Slika 2.** Prikaz IMRT plana pacijenta s Hodgkinovim limfomom kod kojeg je proveden ISRT – crveno je označen volumen regije pozitivnih limfnih čvorova



**Slika 3.** Prikaz IMRT plana pacijenta s ne-Hodgkinovim limfomom kod kojeg je proveden IFRT – crveno je označen volumen regija pozitivnih limfnih čvorova i onih sa sumnjom na mikroskopsko širenje bolesti

## RASPRAVA

Radioterapija predstavlja važan modalitet u suvremenom liječenju limfoma. U HL-u njezina uloga ovisi o stadiju bolesti. U ranoj fazi povoljnog HL-a RT je bitna komponenta kombiniranog liječenja. U ranom nepovoljnom i uznapredovanom stadiju HL-a RT se može izostaviti ako pacijenti nakon kemoterapije imaju potpun morfološki i metabolički odgovor. Također, RT se može koristiti kao definitivno liječenje indolentnog limfoma<sup>5,9</sup>. U agresivnom NHL-u, uloga RT-a ograničena je na konsolidacijsku terapiju velikih volumena bolesti,

ekstranodalne zahvaćenosti i kao definitivna terapija starijih bolesnika. U HL-u se radioterapija tradicionalno koristi kao primarni način liječenja s izvrsnom kontrolom tumora iako je u povijesti RT liječenja bilo značajnih izazova zbog morbiditeta povezanog s liječenjem<sup>10</sup>. U današnjim smjernicama liječenja radioterapija se koristi upravo u svrhu smanjenja toksičnosti citostatika. U kombinaciji s citostaticima postižu se visoke stope izlječenja.

U jednogodišnjem iskustvu liječenja Hodgkinova i ne-Hodgkinova limfoma ISRT je češće primijenjen od IFRT-a, a 3DCRT je najzastupljenija tehnika. Medijan doze iznosio je 32–33 Gy i 86 % bolesnika postiglo je potpuni odgovor, potvrđujući učinkovit i podnošljiv deeskalirani pristup radioterapiji limfoma.

Zabilježene su petogodišnje relativne stope preživljavanja od 96,4 % i 89,8 % za pacijente kojima je dijagnoza postavljena u dobi od 0 do 19 godina, odnosno u dobi od 20 do 64 godine<sup>11</sup>. U kombiniranom modalitetu liječenja HL-a RT poboljšava lokoregionalnu kontrolu i ukupan ishod. S povećanjem učinkovitosti kurativnih pristupa, smanjenje kasnih nuspojava i povećanje kvalitete života dobiva na važnosti. Stoga bi radioterapija trebala zadržati svoju učinkovitost u lokalnoj kontroli, uz minimalizirane doze zračenja na normalno tkivo<sup>8</sup>. Tehnika IFRT, kojom se također liječe susjedne regije koje nisu zahvaćene bolesti, zamijenjena je tehnikom ISRT. U ispitivanoj grupi u ovom radu pratio se trend većinskog pristupa ISRT metodi radioterapije limfoma<sup>12,13</sup>. Protokol njemačkog ispitivanja HD10 s dva ciklusa ABVD protokola (doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin) nakon kojih slijedi ISRT, totalne doze 20 Gy, trenutno je najsuvremeniji pristup liječenju. Pokušaji izostavljanja radioterapije kod pacijenata nakon kemoterapije u navedenoj studiji rezultirali su značajnim gubitkom kontrole tumora. Studije RAPID i EORTC H10 potvrdile su navedene rezultate činjenicom trogodišnjeg preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) od 97 % u skupini koja je primala radioterapiju naspram 90 % u skupini bez radioterapije. U drugoj objavi rezultata studija, petogodišnje preživljavanje bez progresije bolesti bilo je 99 % kod pacijenata kod kojih je provedena

radioterapija naspram 87 % onih bez tretmana konsolidacijskim ISRT-om<sup>14,15</sup>. U suvremenom liječenju NHL-a radioterapija još uvijek ima ključnu ulogu i kod agresivnih i kod indolentnih podtipova. Za lokalizirane indolentne ne-Hodgkinove limfome radioterapija ostaje standard liječenja, dok se većina agresivnih ne-Hodgkinovih limfoma liječi sistemskom terapijom uz radioterapiju kao opciju konsolidacije. Suvremene smjernice preporučuju ISRT za liječenje NHL-a, ali ako se radioterapija koristi kao definitivno liječenje bez liječenja kombiniranim modalitetom, trebalo bi razmotriti veća polja RT liječenja kako bi se obuhvatila mikroskopska bolest<sup>16</sup>. Nedavno je radioterapija pokazala obećavajuću ulogu kao strategija premošćivanja prije primjene terapije T-stanicama s „kimernim antigenskim receptorom“ (CAR-T), koja koristi vlastite T-stanice u borbi protiv difuznog limfoma velikih B-stanica (DLBCL)<sup>4,9</sup>. Ovakva strategija osigurava izvrsnu stopu lokalne kontrole od 86 % nakon godine dana i odgovor s medijanom trajanja lokalnog odgovora od 257 dana. Kako bi se dodatno poboljšala radioterapija limfoma, u budućnosti bi trebalo razmotriti nekoliko aspekata. Prvo, uporaba naprednih radioterapijskih tehnologija i deeskalacije doze RT-a obećavaju smanjenje kasnih komplikacija liječenja uz održavanje visokih stopa kontrole. Što se tiče tehnološkog napretka, konformalne tehnike kao što su IMRT i VMAT, tehnike zadržavanja daha pri udisaju, terapija zračenjem vođena prikazima (engl. *image-guided radiation therapy*; IGRT) i 4D CT snimci osiguravaju preciznost i sigurnost u zaštiti kritičnih susjednih regija i organa<sup>11</sup>. S druge strane, uloga protonske terapije nameće se kao opcija budućnosti, osobito kod mladih pacijenata sa zahvaćenim medijastinumom. S obzirom na deeskalaciju doze, buduća bi istraživanja mogla ciljati na daljnje smanjenje doze RT-a bez ugrožavanja konačnog ishoda. Na primjer, nedavna studija u II. fazi procijenila je izvedivost 20 Gy umjesto 30 Gy u difuznom velikom B-staničnom limfomu i promatrala stabilnu lokalnu kontrolu tumora<sup>5</sup>. Također, brojne su studije pokazale izvrsnu lokalnu kontrolu bolesti s totalnom dozom zračenja 8 Gy u slučaju MALT limfoma i T-limfoma kože<sup>10</sup>.

Uloga radioterapije u eri imunoterapije predmet je brojnih istraživanja u posljednje vrijeme. Potencijalno, doze zračenja mogu se dodatno sma-

njiti ako se RT pridoda imunoterapiji. Dodatak niske doze ukupne kožne elektronske terapije (12 Gy) multimodalnoj imunoterapiji u bolesnika sa Sézaryjevim sindromom može dovesti do boljih dugoročnih kliničkih rezultata i molekularne remisije<sup>12</sup>.

## ZAKLJUČCI

Definitivna i konsolidacijska radioterapija ostaju važni stupovi u modernom liječenju Hodgkinova i ne-Hodgkinova limfoma. Doze i polja zračenja uspješno se smanjuju što dovodi do bolje lokalne podnošljivosti, dok stope kontrole bolesti ostaju izvrsne zahvaljujući kombinaciji sa standardnim protokolima kemoterapije.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

## LITERATURA

- Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT 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* 2014;89(4):854–62.
- André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2017;35(16):1786–94.
- Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372(17):1598–607.
- Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M 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* 2003;21(19):3601–8.
- Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(1):11–31.
- Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 2011;100(1):86–92.
- Russo AL, Chen YH, Martin NE, Vinjamoori A, Luthy SK, Freedman A et al. Low-dose involved-field radiation in the treatment of non-Hodgkin lymphoma: predictors of response and treatment failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(1):121–7.
- Held G, Murawski N, Ziepert M, Fleckenstein J, Pöschel V, Zwick C et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32(11):1112–8.
- Kelsey CR, Broadwater G, James O, Chino J, Diehl L, Beaven AW et al. Phase 2 study of dose-reduced consolidation radiation therapy in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105(1):96–101.
- Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363(7):640–52.
- Galunić-Bilić L, Šantek F. Infradiaphragmal radiotherapy in patients with lymphoma: volume definition and side effects. *Acta Clin Croat* 2018;57(3):554–560.
- Elsayad K, Eich HT. Survival benefit by consolidating radiotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma in early stages. *Strahlenther Onkol* 2016;192:502–4.
- Campbell BA, Connors JM, Gascoyne RD, Morris WJ, Pickles T, Sehn LH. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with abbreviated systemic therapy and consolidation radiotherapy: involved-field versus involved-node radiotherapy. *Cancer* 2012;118:4156–65.
- Shi Z, Das S, Okwan-Duodu D, Eshiasvili N, Flowers C, Chen Z 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* 2013;86:569–77.
- Galunic Bilic L, Santek F, Mitrovic Z, Basic-Kinda S, Dujmovic D, Vodanovic M et al. Long-Term Results of IFRT vs. ISRT in Infradiaphragmal Fields in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma Patients—A Single Centre Experience. *Cancers* 2024;16(3):649.
- Petersen PM, Rechner LA, Specht L. A phase 2 trial of deep-inspiration breath hold in radiotherapy of gastric lymphomas. *Phys Imaging Radiat Oncol* 2022;22:137–141.