

บทบาทของรังสีรักษาในผู้ป่วยเด็ก Hodgkin lymphoma

ทัศนพงษ์ ร้ายยวา*

**Raiyawa T. Radiotherapy aspects in pediatric Hodgkin lymphoma. Chula Med J 2014
Mar – Apr;58(2): 143 - 51**

Hodgkin lymphoma patients with age less than 20 years have more than 90% of 10-year survival rate. Late side effects from the treatment are increasingly detected because of their long-term survival. Therefore, the aim of treating pediatric Hodgkin lymphoma is to minimize late side effects by reduction of radiation dose and volume, risk-adapted treatment, response-adapted treatment, and sophisticated radiotherapy techniques.

Keywords: *Pediatric Hodgkin lymphoma, treatment, radiotherapy.*

Reprint request: Raiyawa T. Department of Radiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital,
The Thai Red Cross Society, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. August 16, 2013.

ทัศนพงศ์ รวยยาว. บทบาทของรังสีรักษาในผู้ป่วยเด็ก Hodgkin Lymphoma. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2557 มี.ค. – เม.ย.; 58(2): 143 – 51

ผู้ป่วยเด็ก *Hodgkin lymphoma* มีอัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปี สูงกว่า 90% ส่งผลให้พบผลข้างเคียงระยะยาวจากการรักษาเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นการรักษาในปัจจุบันจึงมุ่งเน้นที่ลดความเข้มข้นของการรักษาเพื่อลดผลข้างเคียงระยะยาวจากการรักษา เช่น การลดขอบเขตการฉายรังสี ปรับลดการรักษาตามกลุ่มความเสี่ยง การงดฉายรังสีในผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อเคมีบำบัด และเทคนิคการฉายรังสีอันทันสมัย เป็นต้น

คำสำคัญ: ผู้ป่วยเด็ก *Hodgkin lymphoma*, การรักษา, การฉายรังสี.

Hodgkin lymphoma (HL) พบได้น้อย แต่มีอัตราการรอดชีวิตสูง เมื่อเทียบกับมะเร็งระบบโลหิตวิทยาชนิดอื่นๆ โดยมักพบใน 2 ช่วงอายุ คือ 20 - 30 ปี และ มากกว่า 65 ปี เนื่องจากผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 20 ปี เป็นกลุ่มที่พบน้อย แต่อัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปีสูงกว่า 90%⁽¹⁾ (ดังรูปที่ 1) ส่งผลให้พบผลข้างเคียงระยะยาวจากการรักษาเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นการรักษาในปัจจุบันจึงมุ่งเน้นที่ลดปริมาณการรักษาทั้งด้านเคมีบำบัดและรังสีรักษา เพื่อลดผลข้างเคียงระยะยาวจากการรักษา ซึ่งต่างจากการรักษาในผู้ใหญ่ที่เพิ่มปริมาณการรักษา เพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิต

ผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษา

จาก childhood cancer survivor study⁽²⁾ พบว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคพบสูงถึง 10% ใน 5 ปีแรก และคงที่หลังจากนั้น ต่างจากอัตราการเกิดผลข้างเคียงระยะยาวที่เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เช่น secondary cancer, skin cancer, thyroid disease, heart disease, lung disease เป็นต้น ส่งผลให้อัตราการเสียชีวิตสะสมที่ 25 ปี สูงถึง 41.5 ต่อ 10,000 คน-ปี ในขณะที่อัตราการเสียชีวิตสะสมที่ 25 ปีจากการกลับเป็นซ้ำของโรคคือ 38.3 ต่อ 10,000 คน-ปี

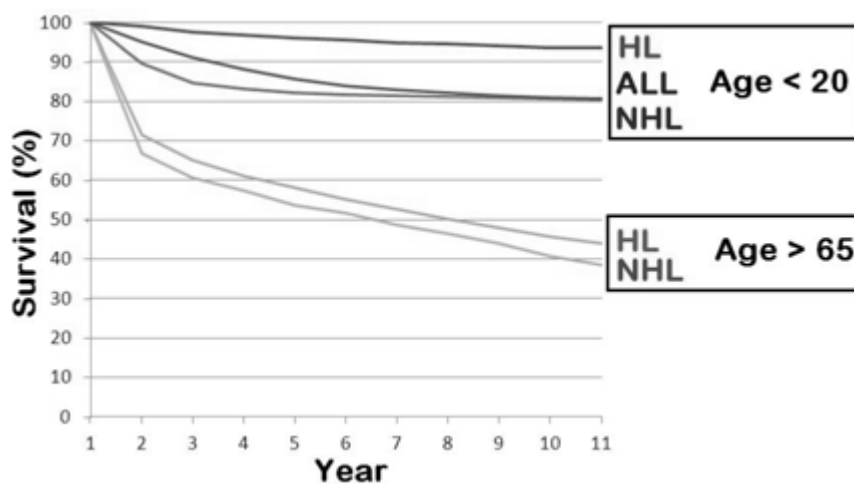
1. Secondary cancer ที่พบบ่อยในผู้ป่วยเด็ก คือ bone cancer, thyroid cancer, breast cancer, leukemia ตามลำดับ⁽²⁾ ส่วนในผู้ป่วยผู้ใหญ่คือ breast

cancer, lung cancer, leukemia, gastrointestinal cancer ตามลำดับ⁽³⁾ โดยที่ leukemia เป็นผลจากเคมีบำบัด และมะเร็งชนิดอื่น ๆ เป็นผลจากรังสีรักษา ปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับแปรผันตรงกับโอกาสที่จะเกิด secondary cancer ดังเช่น งานวิจัยเรื่องความสัมพันธ์ของปริมาณรังสี 0 - 45 Gy ต่อการเกิด breast cancer และ lung cancer ในผู้ป่วย Hodgkin lymphoma⁽⁴⁾ และงานวิจัยเรื่องการลดขอบเขตการฉายรังสีจาก mantle field เหลือเพียง involved-field และการลดปริมาณรังสีจาก 35 Gy เหลือเพียง 20 Gy สามารถลดอุบัติการณ์ของ breast cancer และ lung cancer ได้⁽⁵⁾

2. Cardiovascular disease ที่พบบ่อยในผู้ป่วยเด็ก คือ cardiomyopathy และ valvular disease โดยปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรค คือ Adriamycin และปริมาณรังสีมากกว่า 15 Gy⁽⁶⁾

3. Pulmonary function ปริมาณรังสีมากกว่า 13 Gy ร่วมกับ Bleomycin ทำให้ปอดทำงานน้อยลงถาวร⁽⁷⁾

4. Gonadal failure ปริมาณรังสีเพียงเล็กน้อยก็ทำให้เป็นหมันได้ (มากกว่า 1.2 Gy ในผู้ชาย และมากกว่า 2 Gy ในผู้หญิง) ดังนั้นการป้องกันสามารถทำได้โดยหลีกเลี่ยงการฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกราน การผ่าตัดย้ายรังไข่ และ ovarian cryopreservation⁽⁸⁾



รูปที่ 1. อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 20 ปี และมากกว่า 65 ปี

5. Thyroid abnormalities ที่พบบ่อย คือ hypothyroid, Graves' disease, adenoma, thyroid cancer ตามลำดับ โดยปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเกิดโรคคือ ปริมาณรังสีมากกว่า 25 Gy⁽⁹⁻¹⁰⁾

6. Bone growth การฉายรังสีบริเวณกระดูกในช่วงก่อนเข้าวัยรุ่น ร่วมกับปริมาณรังสีที่มากกว่า 33 Gy จะทำให้เด็กสูงน้อยกว่าประมาณ 8%⁽¹¹⁾

การลดผลข้างเคียงด้วยการลดขอบเขตการฉายรังสี

วิธีการฉายรังสี Hodgkin lymphoma ประกอบด้วย

1. Extended-field radiation (EFRT) เนื่องจากรอยโรคมักกระจายตามกลุ่มต่อมน้ำเหลืองที่ต่อเนื่องกันในอดีตจึงพิจารณาฉายรังสีบริเวณกลุ่มต่อมน้ำเหลืองหลายๆ กลุ่ม

1.1 Mantle fields สำหรับรอยโรคเหนือกระบังลม

1.2 Inverted-Y fields สำหรับรอยโรคต่ำกว่ากระบังลม

1.3 Total nodal irradiation (TNI) เป็นการฉายรังสีต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด ประกอบด้วย mantle

และ inverted-Y

1.4 Subtotal nodal irradiation (STNI) เป็นการฉายรังสีต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด โดยไม่รวมบริเวณอุ้งเชิงกราน เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงต่อรังไข่และลูกอัณฑะ

2. Involved-field radiation (IFRT) เป็นการฉายรังสีบริเวณรอบๆ กลุ่มต่อมน้ำเหลืองที่มีรอยโรค โดยงานวิจัยในผู้ใหญ่พบว่าให้ผลไม่แตกต่างจาก extended-field radiation และ subtotal nodal irradiation^(12 - 14) (ดังตารางที่ 1) ดังนั้นจึงเป็นการรักษามาตรฐานร่วมกับเคมีบำบัด

2.1 Reduced involved-field radiation (rIFRT) ลดขอบเขตของการฉายรังสี เช่น ในกรณีมีรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ upper mediastinum อาจพิจารณาไม่ฉายรังสีบริเวณ lower mediastinum เพื่อหลีกเลี่ยงหัวใจ ดังเช่นงานวิจัยต่าง ๆ ในเด็กจากเยอรมัน

3. Involved-node radiation (INRT) เป็นการฉายรังสีเฉพาะต่อมน้ำเหลืองที่มีรอยโรค ไม่ต้องครอบคลุมทั้งกลุ่มต่อมน้ำเหลืองนั้น เพื่อลดผลข้างเคียงจากรังสีรักษา ดังเช่นงานวิจัยต่าง ๆ ในผู้ใหญ่

ตารางที่ 1. เปรียบเทียบผลการฉายรังสีด้วยวิธีต่าง ๆ ในมะเร็ง Hodgkin lymphoma

| | EORTC H8-U ⁽¹²⁾ | Milan ⁽¹³⁾ | GHSg HD8 ⁽¹⁴⁾ |
|---------------------|--|-----------------------|--------------------------|
| Number of patients | 996 | 136 | 1,068 |
| Arm 1 | chemo 4 cycles + | chemo 4 cycles + | chemo 4 cycles + |
| Arm 2 | STNI | STNI | EFRT |
| Arm 3 | chemo 4 cycles + IFRT chemo 6 cycles + IFRT | chemo 4 cycles + IFRT | chemo 4 cycles + IFRT |
| Chemotherapy | MOPP-ABV | ABVD | COPP/ABVD |
| Radiation dose | 36 – 40 Gy | 30.6 – 40 Gy | 30 – 40 Gy |
| Event-free survival | 87, 88, 84% | 93, 94% | 86, 84% |
| Overall survival | 84, 85, 88% | 96, 94% | 91, 92% |

IFRT = involved-field radiation; EFRT = extended-field radiation; STNI = subtotal nodal irradiation;

MOPP-ABV = Mechlorethamine + Oncovin + Procarbazine + Prednisolone + Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine; ABVD = Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine + Dacarbazine; COPP/ABVD = Cyclophosphamide + Oncovin + Procarbazine + Prednisolone alternating with Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine + Dacarbazine

การลดผลข้างเคียงด้วยการลดปริมาณการรักษาตามกลุ่มความเสี่ยง (Risk-adapted treatment)

เป็นการรักษาโดยแบ่งเป็นกลุ่มความเสี่ยงต่ำ ปานกลาง สูง ซึ่งแต่ละงานวิจัยก็มีหลักเกณฑ์ สูตรเคมีบำบัด และปริมาณรังสีต่าง ๆ กัน^(15 - 19) (ดังตารางที่ 2) ซึ่งสรุปได้ดังนี้

- ความเสี่ยงต่ำ (stage 1 - 2, no bulky, no B symptoms) จะรักษาด้วยเคมีบำบัด 2-4 รอบ
- ความเสี่ยงปานกลางถึงสูง จะรักษาด้วยเคมีบำบัด 4-6 รอบ
- พิจารณาฉายรังสีในผู้ป่วยทุกราย IFRT 15-25 Gy (ขณะที่ปริมาณรังสีสำหรับผู้ใหญ่คือ 30 Gy)

• พิจารณาฉายรังสีเพิ่มถึง 25 - 40 Gy ในกรณีรอยโรคยังเหลือหลังได้รับเคมีบำบัด

งานวิจัย GPOH HD95⁽¹⁸⁾ และงานวิจัย CCG 5942⁽¹⁹⁾ พบว่าการงดฉายรังสีในผู้ป่วยที่ complete response ภายหลังเคมีบำบัด มี 10-year event-free survival ลดลง 7 - 8% อย่างไรก็ตาม subgroup analysis จาก GPOH HD95 พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงต่ำ มี 10-year event-free survival ที่ไม่แตกต่างกัน และอาจพิจารณาการฉายรังสีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ (ซึ่งผลตรงข้ามกับงานวิจัย CCG 5942)

ตารางที่ 2. งานวิจัยแสดง response-adapted treatment ในผู้ป่วยตามกลุ่มความเสี่ยง

| | Risk group | Chemotherapy | Radiation | ± Boost to |
|---------------------------|------------|-----------------------------------|--------------|------------|
| Stanford ⁽¹⁵⁾ | low | VAMP 4 cycles | IFRT 15 Gy | 25.5 Gy |
| POG 9226 ⁽¹⁶⁾ | low | ABVE 4 cycles | IFRT 25.5 Gy | - |
| SFOP 82 ⁽¹⁷⁾ | low | ABVD/MOPP or ABVD 4 cycles | IFRT 20 Gy | 40 Gy |
| | int, high | ABVD/MOPP 6 cycles | EFRT 20 Gy | 40 Gy |
| GPOH HD95 ⁽¹⁸⁾ | low | O(P/E)PA 2 cycles | rIFRT 20 Gy | 30-35 Gy |
| | int | O(P/E)PA 2 cycles + COPP 2 cycles | rIFRT 20 Gy | 30-35 Gy |
| | high | O(P/E)PA 2 cycles + COPP 4 cycles | rIFRT 20 Gy | 30-35 Gy |
| CCG 5942 ⁽¹⁹⁾ | low | COPP-ABV 4 cycles | IFRT 21 Gy | 35 Gy |
| | int | COPP-ABV 6 cycles | IFRT 21 Gy | 35 Gy |
| | high | cycle A/B/C 6 cycles | IFRT 21 Gy | 35 Gy |

Int = intermediate; IFRT = involved-field radiation; rIFRT = reduced IFRT; EFRT = extended-field radiation; VAMP = Vinblastine + Adriamycin + Methotrexate + Prednisolone; ABVE = Adriamycin + Bleomycin + Vincristine + Etoposide; ABVD-MOPP = Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine + Dacarbazine alternating with Mechlorethamine + Oncovin + Procarbazine + Prednisolone; ABVD = Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine + Dacarbazine; O(P/E)PA = Oncovin + Prednisolone + Procarbazine (female) or Etoposide (male) + Prednisolone + Adriamycin; COPP = Cyclophosphamide + Oncovin + Prednisolone + Procarbazine; COP(P/D) = Cyclophosphamide + Oncovin + Prednisolone + Procarbazine (female) or Dacarbazine (male); COPP-ABV = Cyclophosphamide + Oncovin + Prednisolone + Procarbazine + Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine; cycle A/B/C = Cytarabine + Etoposide alternating with COPP-ABV alternating with Methylprednisolone + Adriamycin + Cyclophosphamide + Oncovin + Prednisolone

การลดผลข้างเคียงด้วยการงดฉายรังสีในผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อเคมีบำบัด (Response-adapted treatment)

โดยอาศัย PET scan วิเคราะห์ว่าผู้ป่วยรายใดมีการตอบสนองอย่างรวดเร็วหลังเคมีบำบัดเพียง 2-3 รอบ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีผลการรักษาที่ดีมากในด้าน event-free survival และ overall survival ดังนั้นอาจจะลดจำนวนรอบของเคมีบำบัดหรืองดฉายรังสี^(20 - 24) (ดังตารางที่ 3 และ 4)

Thai-POG Hodgkin lymphoma protocol ประเมิน PET scan ก่อนการรักษา หลังเคมีบำบัด 2 รอบ (เพื่อประเมินผลการตอบสนอง) และหลังได้รับเคมีบำบัดครบ (เพื่อประเมินผลการรักษา) แล้วให้การรักษา ดังนี้

- **กลุ่มความเสี่ยงต่ำ:** ABVE 4 cycles + IFRT 21 Gy
ยกเว้น early complete response: ABVE 4 cycles (งดฉายรังสี)

ตารางที่ 3. งานวิจัยแสดง response-adapted treatment ในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงต่ำ

| | POG 9426 ⁽²⁰⁾ | US ⁽²¹⁾ | COG AHOD-0431 ⁽²²⁾ |
|-----------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------------|
| Number of patients | 255 | 55 | 287 |
| Timing of interim PET | 2 cycles | 2 cycles | 1 cycle |
| Arm 1 (RER) | ABVE 2c + IFRT 25.5 | VAMP 4c | AVPC 3c |
| Arm 2 (SER) | GyABVE 4c + IFRT 25.5 Gy | VAMP 4c + IFRT 25.5 Gy | AVPC 3c + IFRT 21 Gy |
| RER | 45% | 53% | 64% |
| Event-free survival | 87, 85% | 89, 88% | 80, 88% |
| Overall survival | 97, 96% | 100, 100% | - |

IFRT = involved-field radiation; RER = rapid early response; SER = slow early response; ABVE = Adriamycin + Bleomycin + Vincristine + Etoposide; VAMP = Vinblastine + Adriamycin + Methotrexate + Prednisolone; AVPC = Adriamycin + Vincristine + Prednisolone + Cyclophosphamide;

ตารางที่ 4. งานวิจัยแสดง response-adapted treatment ในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงปานกลางและสูง

| | POG 9425 ⁽²³⁾ | COG AHOD-0031 ⁽²⁴⁾ |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Number of patients | 216 | 1,712 |
| Timing of interim PET | 3 cycles | 2 cycles |
| Arm 1 | RER: ABVE-PC 3c + IFRT 21Gy | RER: ABVE-PC 4c |
| Arm 2 | SER: ABVE-PC 5c + IFRT 21Gy | RER: ABVE-PC 4c + IFRT 21Gy |
| RER | 63% | 74% |
| Event-free survival | 86, 83% | 85, 88% |
| Overall survival | 95, 95% | - |

IFRT = involved-field radiation; RER = rapid early response; SER = slow early response; ABVE-PC = Adriamycin + Bleomycin + Vincristine + Etoposide + Prednisolone + Cyclophosphamide

● **กลุ่มความเสี่ยงปานกลางถึงสูง:** ABVE-PC

4 cycles + MIED 2 cycles + IFRT 21 Gy

ยกเว้น early complete response: ABVE-PC

4 cycles + IFRT 21 Gy

การลดผลข้างเคียงด้วยเทคนิคการฉายรังสีอันทันสมัย

1. **Proton therapy** เป็นการฉายรังสีโดยใช้โปรตอนซึ่งมีคุณสมบัติแตกต่างให้พลังงานสูงในร่างกายนที่ความลึกจุดหนึ่ง (Bragg peak) หลังจากนั้นพลังงานก็จะลดลงต่ำลงอย่างรวดเร็ว ส่งผลให้อวัยวะที่อยู่ถัดไปโดนรังสีเพียงเล็กน้อย เช่น ในรอยโรคบริเวณ mediastinum การฉายรังสีจากด้านหลังจะสามารถลดปริมาณรังสีต่อเต้านมได้⁽²⁵⁾ และการฉายรังสีจากด้านหน้าจะสามารถลดปริมาณรังสีต่อหัวใจได้⁽²⁶⁾ นอกจากนี้ยังลดปริมาณรังสีโดยรวม ส่งผลให้ลดความเสี่ยงที่จะเกิด secondary cancer หลังการรักษาได้⁽²⁷⁾ แต่อย่างไรก็ตามเครื่องฉายรังสีชนิดนี้ยังมีราคาแพงและยังไม่มีในประเทศไทย

2. **Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) และ Volumetric-modulated arc therapy (VMAT)** เป็นการฉายรังสีแบบปรับความเข้มเพื่อหลีกเลี่ยงอวัยวะรอบข้างที่สำคัญ เช่น หัวใจ, ต่อมไทรอยด์ แต่ข้อเสียคือเพิ่มปริมาณรังสีโดยรวม ส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิด secondary cancer ได้⁽²⁷⁾

อ้างอิง

1. National Cancer Institute. Cancer statistics [online]. 2013 [cited 2013 Jul 15]. Available from: <http://seer.cancer.gov/faststats>
2. Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, Leisenring WM, Tooze JA, Goodman P, Stovall M, Robison LL, Hudson MM. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2011 Feb; 117(6):1806-16

3. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, Storm H, Pukkala E, van Leeuwen FE, Holowaty EJ, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002 Aug; 20(16): 3484-94
4. Sachs RK, Brenner DJ. Solid tumor risks after high doses of ionizing radiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 Sep;102(37): 13040-5
5. Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, Heydari M, Tsang R, Pintilie M, Xu T, Huang L, Sachs RK, Brenner DJ. Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007 Dec;110(11): 2576-86
6. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, Donaldson SS, Green DM, Sklar CA, Robison LL, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009 Dec 8;339:b4606
7. Ng AK, Li S, Neuberg D, Chi R, Fisher DC, Silver B, Mauch PM. A prospective study of pulmonary function in Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol* 2008 Oct;19(10): 1754 - 8
8. van Dorp W, van Beek RD, Laven JS, Pieters R, de Muinck Keizer-Schrama SM, van den Heuvel-Eibrink MM. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review. *Hum Reprod Update* 2012 Jan; 18(1) :12 - 28

9. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991 Aug; 325(9): 599 - 605
10. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, Greffe B, Wolden S, Robison L. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Sep; 85(9): 3227 - 32
11. Willman KY, Cox RS, Donaldson SS. Radiation induced height impairment in pediatric Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 Jan; 28(1): 85 - 92
12. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, Girinsky T, Brice P, van't Veer MB, Walewski JA, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007 Nov; 357(19): 1916 - 27
13. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol* 2004 Jul; 22(14): 2835 - 41
14. Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, Boissevain F, De Wit M, Mezger J, Duhmke E, 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 Oct; 21(19): 3601 - 8
15. Donaldson SS, Link MP, Weinstein HJ, Rai SN, Brain S, Billett AL, Hurwitz CA, Krasin M, Kun LE, Marcus KC, et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007 Jan; 25(3): 332 - 7
16. Tebbi CK, Mendenhall N, London WB, Williams JL, de Alarcon PA, Chauvenet AR. Treatment of stage I, IIA, IIIA1 pediatric Hodgkin disease with doxorubicin, bleomycin, vincristine and etoposide (DBVE) and radiation: a Pediatric Oncology Group (POG) study. *Pediatr Blood Cancer* 2006 Feb; 46(2):198 - 202
17. Oberlin O, Leverger G, Pacquement H, Raquin MA, Chompret A, Habrand JL, Terrier-Lacombe MJ, Bey P, Bertrand Y, Rubie H, et al. Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease: the experience of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1992 Oct; 10(10): 1602-8
18. Dorffel W, Ruhl U, Luders H, Claviez A, Albrecht M, Bokkerink J, Holte H, Karlen J, Mann G, Marciniak H, et al. Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: final results of the multinational trial GPOH-HD95. *J Clin Oncol* 2013 Apr; 31(12): 1562 - 8
19. Wolden SL, Chen L, Kelly KM, Herzog P, Gilchrist GS, Thomson J, Sposto R, Kadin ME, Hutchinson RJ, Nachman J. Long-term results

- of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012 Sep; 30(26): 3174 - 80
20. Tebbi CK, Mendenhall NP, London WB, Williams JL, Hutchison RE, Fitzgerald TJ, de Alarcon PA, Schwartz C, Chauvenet A. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012 Dec; 59(7): 1259 - 65
 21. Metzger ML, Weinstein HJ, Hudson MM, Billett AL, Larsen EC, Friedmann A, Howard SC, Donaldson SS, Krasin MJ, Kun LE, et al. Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma. *JAMA* 2012 Jun;307(24): 2609 - 16
 22. Keller FG, Nachman J, Constine L, Thomson J, McCarten KM, Chen L, Schwartz C. A Phase III study for the treatment of children and adolescents with newly diagnosed low risk Hodgkin Lymphoma (HL). ASH 52nd Annual Meeting; December 4 - 7, 2010; Orlando, Florida. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010 Nov; 116(21): 767
 23. Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D, London WB, Hutchison RE, Sposto R, Lipshultz SE, Turner CS, deAlarcon PA, Chauvenet A. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood* 2009 Sep;114(10):2051 - 9
 24. Friedman DI, Wolden S, Constine L, Chen L, McCarten KM, Fitzgerald TJ, De Alarcon P, Chen AR, Hutchison R, Ehrlich P, et al. AHOD0031: A Phase III study of dose-intensive therapy for intermediate risk Hodgkin Lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. ASH 52nd Annual Meeting; December 4 - 7, 2010; Orlando, Florida. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010 Nov; 116(21): 766
 25. Andolino DL, Hoene T, Xiao L, Buchsbaum J, Chang AL. Dosimetric comparison of involved-field three-dimensional conformal photon radiotherapy and breast-sparing proton therapy for the treatment of Hodgkin's lymphoma in female pediatric patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Nov; 81(4): e667-71
 26. Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, Latif N, Dang NH, Lynch J, Joyce M, Sandler E, Li Z, Mendenhall NP. Effective dose reduction to cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Oct; 84(2): 449 - 55
 27. Cella L, Conson M, Pressello MC, Molinelli S, Schneider U, Donato V, Orecchia R, Salvatore M, Pacelli R. Hodgkin's lymphoma emerging radiation treatment techniques: trade-offs between late radio-induced toxicities and secondary malignant neoplasms. *Radiat Oncol* 2013 Jan 30; 8: 22