

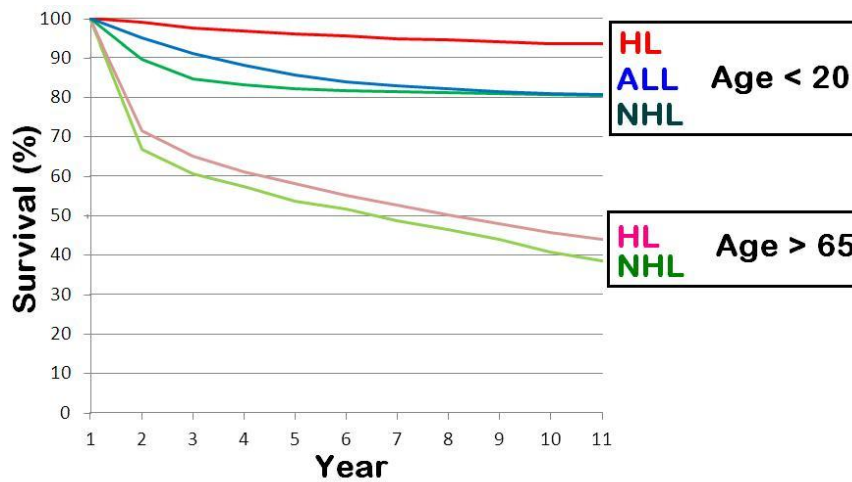
## บทบาทของรังสีรักษาในผู้ป่วยเด็ก Hodgkin Lymphoma

นายแพทย์ทัศนพงศ์ รวยยาว

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

ภาควิชารังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

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%<sup>(1)</sup> (ดังรูปที่ 1) ส่งผลให้พบผลข้างเคียงระยะยาวจากการรักษาเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นการรักษาในปัจจุบันจึงมุ่งเน้นที่ลดปริมาณการรักษาทั้งด้านเคมีบำบัดและรังสีรักษา เพื่อลดผลข้างเคียงระยะยาวจากการรักษา ซึ่งต่างจากการรักษาในผู้ใหญ่ที่เพิ่มปริมาณการรักษา เพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิต



รูปที่ 1. อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 20 ปี และมากกว่า 65 ปี

### ผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษา

จาก childhood cancer survivor study<sup>(2)</sup> 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 ที่พบบ่อยในผู้ป่วยเด็กคือ bone cancer, thyroid cancer, breast cancer, leukemia ตามลำดับ<sup>(2)</sup> ส่วนในผู้ป่วยผู้ใหญ่คือ breast cancer, lung cancer, leukemia, gastrointestinal cancer ตามลำดับ<sup>(3)</sup> โดยที่ leukemia เป็นผลจากเคมีบำบัด และมะเร็งชนิดอื่นๆเป็นผลจากรังสีรักษา ปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับแปรผันตรงกับโอกาสที่จะเกิด secondary cancer ดังเช่น งานวิจัยเรื่องความสัมพันธ์ของปริมาณรังสี 0-45 Gy ต่อการเกิด breast cancer และ lung cancer ในผู้ป่วย Hodgkin lymphoma<sup>(4)</sup> และงานวิจัยเรื่องการลดขอบเขตการ

ฉายรังสีจาก mantle field เหลือเพียง involved-field และการลดปริมาณรังสีจาก 35 Gy เหลือเพียง 20 Gy สามารถลดอุบัติการณ์ของ breast cancer และ lung cancer ได้<sup>(5)</sup>

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

3. Pulmonary function ปริมาณรังสีมากกว่า 13 Gy ร่วมกับ Bleomycin ทำให้ปอดทำงานน้อยลงถาวร<sup>(7)</sup>

4. Gonadal failure ปริมาณรังสีเพียงเล็กน้อยก็ทำให้เป็นหมันได้ (มากกว่า 1.2 Gy ในผู้ชาย และมากกว่า 2 Gy ในผู้หญิง) ดังนั้นการป้องกันสามารถทำได้โดยหลีกเลี่ยงการฉายรังสีบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ การผ่าตัดย้ายรังไข่ และ ovarian cryopreservation<sup>(8)</sup>

5. Thyroid abnormalities ที่พบบ่อย คือ hypothyroid, Graves' disease, adenoma, thyroid cancer ตามลำดับ โดยปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเกิดโรค คือ ปริมาณรังสีมากกว่า 25 Gy<sup>(9-10)</sup>

6. Bone growth การฉายรังสีบริเวณกระดูกในช่วงก่อนเข้าวัยรุ่น ร่วมกับปริมาณรังสีที่มากกว่า 33 Gy จะทำให้เด็กสูงน้อยลงประมาณ 8%<sup>(11)</sup>

### การลดผลข้างเคียงด้วยการลดขอบเขตการฉายรังสี

วิธีการฉายรังสี Hodgkin lymphoma (**ผังรูปที่ 2**) ประกอบด้วย

1. Extended-field radiation (EFRT) เนื่องจากรอยโรคมักกระจายตามกลุ่มต่อมน้ำเหลืองที่ต่อเนื่องกัน ในอดีตจึงพิจารณาฉายรังสีบริเวณกลุ่มต่อมน้ำเหลืองหลายๆกลุ่ม

1.1 Mantle fields สำหรับรอยโรคเหนือกระบังลม

1.2 Inverted-Y fields สำหรับรอยโรคต่ำกว่ากระบังลม

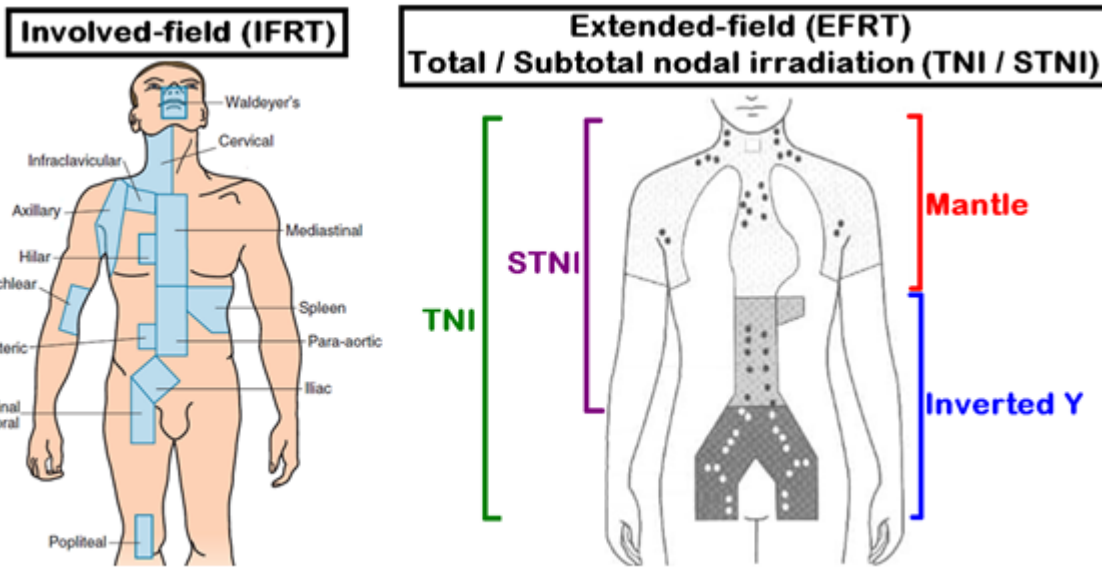
1.3 Total nodal irradiation (TNI) เป็นการฉายรังสีคลุมบริเวณต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด ประกอบด้วย mantle และ inverted-Y

1.4 Subtotal nodal irradiation (STNI) เป็นการฉายรังสีคลุมบริเวณต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด โดยไม่รวมบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงต่อรังไข่และลูกอัณฑะ

2. Involved-field radiation (IFRT) เป็นการฉายรังสีบริเวณรอบๆกลุ่มต่อมน้ำเหลืองที่มีรอยโรค โดยงานวิจัยในผู้ใหญ่พบว่าให้ผลไม่แตกต่างจาก extended-field radiation และ subtotal nodal irradiation<sup>(12-14)</sup> (**ผังตารางที่ 1**) ดังนั้นจึงเป็นการรักษามาตรฐานร่วมกับเคมีบำบัด

2.1 Reduced involved-field radiation (rIFRT) ลดขอบเขตของการฉายรังสี เช่น ในกรณีที่มีรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ upper mediastinum อาจพิจารณาไม่ฉายรังสีบริเวณ lower mediastinum เพื่อหลีกเลี่ยงหัวใจ ดังเช่นงานวิจัยต่างๆในเด็กจากเยอรมัน

3. Involved-node radiation (INRT) เป็นการฉายรังสีเฉพาะต่อมน้ำเหลืองที่มีรอยโรค ไม่ต้องครอบคลุมทั้งกลุ่มต่อมน้ำเหลืองนั้น เพื่อลดผลข้างเคียงจากรังสีรักษา ดังเช่นงานวิจัยต่างๆในผู้ใหญ่



รูปที่ 2. วิธีการฉายรังสี Hodgkin lymphoma

ตารางที่ 1: เปรียบเทียบผลการฉายรังสีด้วยวิธีต่างๆ ในมะเร็ง Hodgkin lymphoma

	EORTC H8-U <sup>(12)</sup>	Milan <sup>(13)</sup>	GHSg HD8 <sup>(14)</sup>
Number of patients	996	136	1,068
Arm 1	chemo 4 cycles + STNI	chemo 4 cycles + STNI	chemo 4 cycles + EFRT
Arm 2	chemo 4 cycles + IFRT	chemo 4 cycles + IFRT	chemo 4 cycles + IFRT
Arm 3	chemo 6 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 และปริมาณรังสีต่างๆกัน<sup>(15-19)</sup> (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)
- พิจารณาฉายรังสีเพิ่มเติมถึง 25-40 Gy ในกรณีรอยโรคยังไม่หายหลังได้รับเคมีบำบัด

งานวิจัย GPOH HD95<sup>(18)</sup> และงานวิจัย CCG 5942<sup>(19)</sup> 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 และอาจพิจารณางดการฉายรังสีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ (ซึ่งผลตรงข้ามกับงานวิจัย CCG 5942)

ตารางที่ 2: งานวิจัยแสดง response-adapted treatment ในผู้ป่วยตามกลุ่มความเสี่ยง

	Risk group	Chemotherapy	Radiation	± Boost to
Stanford <sup>(15)</sup>	low	VAMP 4 cycles	IFRT 15 Gy	25.5 Gy
POG 9226 <sup>(16)</sup>	low	ABVE 4 cycles	IFRT 25.5 Gy	-
SFOP 82 <sup>(17)</sup>	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 <sup>(18)</sup>	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 <sup>(19)</sup>	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<sup>(20-24)</sup> (ดังตารางที่ 3 และ 4)

Thai-POG Hodgkin lymphoma protocol ประเมิน PET scan ก่อนการรักษา หลังเคมีบำบัด 2 รอบ (เพื่อประเมินผลการตอบสนอง) และหลังได้รับเคมีบำบัดครบ (เพื่อประเมินผลการรักษา) แล้วให้การรักษา (ดังรูปที่ 3) ดังนี้

- **กลุ่มความเสี่ยงต่ำ:** ABVE 4 cycles + IFRT 21 Gy  
ยกเว้น early complete response: ABVE 4 cycles (งดฉายรังสี)
- **กลุ่มความเสี่ยงปานกลางถึงสูง:** ABVE-PC 4 cycles + MIED 2 cycles + IFRT 21 Gy  
ยกเว้น early complete response: ABVE-PC 4 cycles + IFRT 21 Gy

**ตารางที่ 3:** งานวิจัยแสดง response-adapted treatment ในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงต่ำ

	POG 9426 <sup>(20)</sup>	US <sup>(21)</sup>	COG AHOD-0431 <sup>(22)</sup>
Number of patients	255	55	287
Timing of interim PET	2 cycles	2 cycles	1 cycle
Arm 1 (RER)	ABVE 2c + IFRT 25.5 Gy	VAMP 4c	AVPC 3c
Arm 2 (SER)	ABVE 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 +

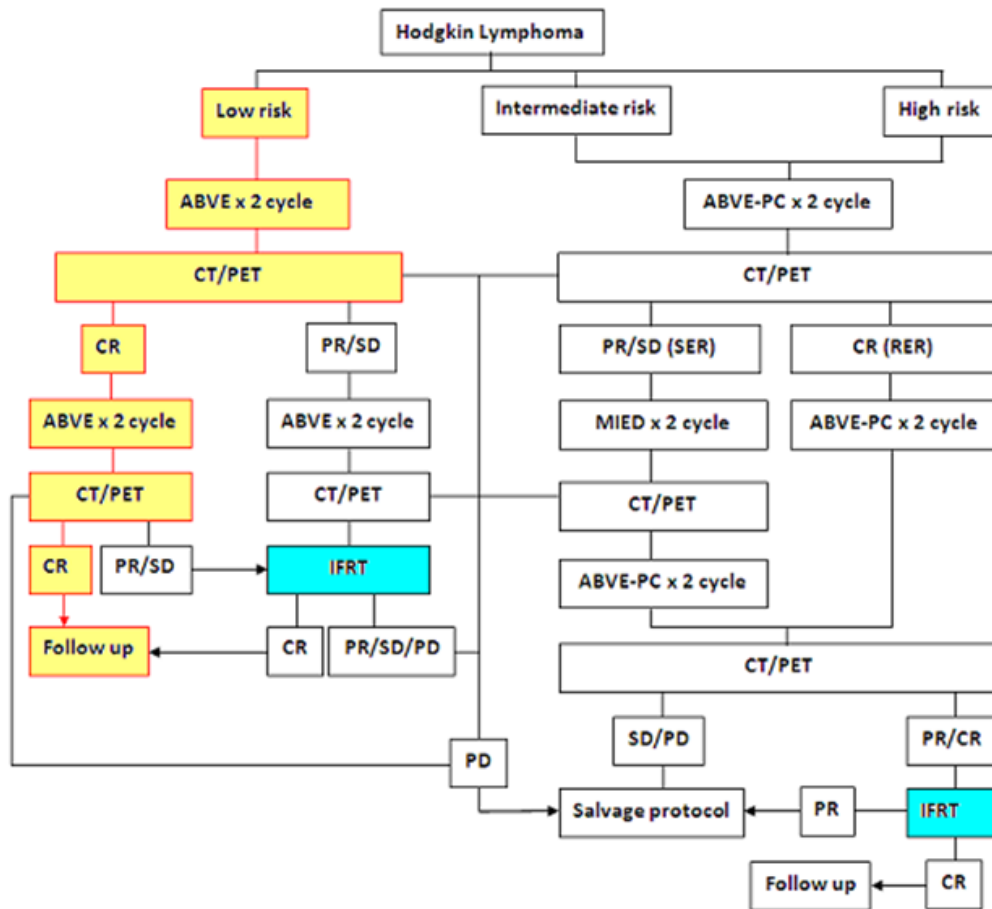
Methodretaxate + Prednisolone; AVPC = Adriamycin + Vincristine + Prednisolone + Cyclophosphamide;

ตารางที่ 4: งานวิจัยแสดง response-adapted treatment ในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงปานกลางและสูง

	POG 9425 <sup>(23)</sup>	COG AHOD-0031 <sup>(24)</sup>
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



รูปที่ 3. Thai-POG Hodgkin lymphoma protocol

## การลดผลข้างเคียงด้วยเทคนิคการฉายรังสีอันทันสมัย

1. Proton therapy เป็นการฉายรังสีโดยใช้โปรตอนซึ่งมีคุณสมบัติแตกตัวให้พลังงานสูงในร่างกายที่ความลึกจุดหนึ่ง (Bragg peak) หลังจากนั้นพลังงานก็จะลดลงต่ำลงอย่างรวดเร็ว ส่งผลให้อวัยวะที่อยู่ถัดไปโดนรังสีเพียงเล็กน้อย เช่น ในรอยโรคบริเวณ mediastinum การฉายรังสีจากด้านหลังจะสามารถลดปริมาณรังสีต่อด้านมได้<sup>(25)</sup> และการฉายรังสีจากด้านหน้าจะสามารถลดปริมาณรังสีต่อหัวใจได้<sup>(26)</sup> นอกจากนี้ยังลดปริมาณรังสีโดยรวม ส่งผลให้ลดความเสี่ยงที่จะเกิด secondary cancer หลังการรักษาได้<sup>(27)</sup> แต่อย่างไรก็ตามเครื่องฉายรังสีชนิดนี้ยังมีราคาแพงและยังไม่มีในประเทศไทย

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

## References

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 U S A 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