

การรักษา Hodgkin lymphoma (HL)

นายแพทย์ทัศนพงศ์ รวยยาว

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

ภาควิชารังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ชนิดของ HL

1. Classical Hodgkin lymphoma (CHL) พบ Reed-Sternberg cell และ CD15+, CD30+ ประกอบด้วย

- Nodular sclerosis : พบมากที่สุด
- Mixed-cellularity
- Lymphocyte-rich
- Lymphocyte-depleted : การพยากรณ์โรคแย่ที่สุด

2. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) พบ Lymphocytic histiocytic cells ลักษณะเหมือน popcorn และ CD15-, CD30- แต่ CD20+ (เช่นเดียวกับ B-cell non-Hodgkin lymphoma) มะเร็งชนิดนี้จะโตช้าและมีการพยากรณ์โรคดีที่สุด จากงานวิจัย GHSG HD4-12 ในผู้ใหญ่ และ CCG 5942 ในเด็ก พบว่า NLPHL จะมีปัจจัยเสี่ยงต่างๆ น้อยกว่า CHL และเมื่อให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดและรังสีรักษาเช่นเดียวกัน จะมี complete response (CR), event-free survival (EFS) และ overall survival (OS) ที่สูงกว่า^(1,2) (ดังตารางที่ 1)

สูตรเคมีบำบัด

- ABVD = Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine + Dacarbazine
- MOPP = Mechlorethamine + Oncovin (Vincristine) + Procarbazine + Prednisolone
- COPP = Cyclophosphamide + Oncovin (Vincristine) + Procarbazine + Prednisolone
- BEACOPP = Bleomycin + Etoposide + Adriamycin + Cyclophosphamide + Oncovin (Vincristine) + Procarbazine + Prednisolone
- Stanford V (MOP-ABVE) = Mechlorethamine + Oncovin (Vincristine) + Prednisolone + Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine + Etoposide

ในประเทศไทยมียาไม่ครบ เช่น ไม่มี procarbazine หรือ mechlorethamine เป็นต้น ทำให้ ABVD เป็นสูตรเดียวที่สามารถให้ยาได้ครบถ้วนตรงตามแผนการรักษาได้มากที่สุด สำหรับสูตรยาด้านล่างใช้ในผู้ป่วยเด็ก

- ABVE = Adriamycin + Bleomycin + Vincristine + Etoposide
- ABVE-PC = Adriamycin + Bleomycin + Vincristine + Etoposide + Prednisolone + Cyclophosphamide
- MIED = Methotrexate + Ifosfamide + Etoposide + Dexamethasone

ตารางที่ 1 : ลักษณะของ NLP HL เปรียบเทียบกับ CHL

	Adult (GHSG HD4-12 ⁽¹⁾)		Pediatric (CCG 5942 ⁽²⁾)	
	NLP HL	CHL	NLP HL	CHL
Stage	1-4	1-4	1-4	1-4
Number of patients	394	7,904	82	744
Low risk group	63%	22%	81%	30%
• No B symptoms	91%	60%	98%	72%
• No bulky disease	69%	45%	93%	83%
• ≤ 2 sites	72%	45%	-	-
• No ESR elevation	96%	55%	-	-
• No extranodal disease	94%	86%	-	-
Complete response	88%	82%	81%	30%
Event-free survival	88%	82%	81%	30%
Overall survival	96%	92%	81%	30%

NLP HL = nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma; CHL = classical Hodgkin lymphoma

หลักการรักษา HL

• **Risk-adapted treatment** เป็นการรักษาโดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มความเสี่ยงต่างๆ เพื่อจะได้ให้การรักษาที่เหมาะสม กล่าวคือ ลดความเข้มข้นของการรักษาในกลุ่มความเสี่ยงต่ำเพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงระยะยาวที่อาจเกิด และเพิ่มความเข้มข้นของการรักษาในกลุ่มความเสี่ยงปานกลางถึงสูงเพื่อเพิ่มผลลัพธ์ของการรักษา โดยแบ่งกลุ่มความเสี่ยงได้ดังนี้

• ผู้ใหญ่ :

- Favorable stage 1-2 (no bulky, no B symptoms, ESR < 50, sites ≤ 3)
- Unfavorable stage 1-2
- Stage 3-4
- NLP HL, favorable stage 1-2

• เด็ก :

- Low risk: stage 1-2 (no bulky, no B symptoms)
- Intermediate risk: other stages
- High risk: stage 3B และ 4B
- NLP HL

• Response-adapted treatment เป็นการรักษา

โดยอาศัย PET scan วิเคราะห์ว่าผู้ป่วยรายใดมีการตอบสนองอย่างรวดเร็วหลังเคมีบำบัดเพียง 2-3 รอบ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีผลการรักษาที่ดีมากในด้าน EFS และ OS ดังนั้นอาจจะลดความเข้มข้นของการรักษาลง เช่น ผู้ป่วยเด็กกลุ่มความเสี่ยงต่ำที่มีการตอบสนองอย่างรวดเร็วหลังเคมีบำบัด 2 รอบ จะให้เคมีบำบัดต่อจนครบ 4 รอบ แล้วไม่ต้องฉายรังสี ส่วนงานวิจัยในผู้ใหญ่ยังอยู่ในระยะทดลองและวิเคราะห์ผล⁽³⁾

การรักษาผู้ป่วยกลุ่ม favorable stage 1-2

เนื่องจากโรคกลุ่มนี้มีอัตราการรอดชีวิตสูง และการรักษากรณีโรคกลับเป็นซ้ำก็มีประสิทธิภาพ งานวิจัยปัจจุบันจึงเน้นไปในด้านลดความเข้มข้นในการรักษาเพื่อลดผลข้างเคียงจากการรักษา ดังนี้

- ฉายรังสีอย่างเดียว ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับเคมีบำบัดได้ โดยพิจารณาฉายรังสี subtotal nodal irradiation (STNI) เนื่องจากพบ occult disease สูงถึง 20% ในกรณีที่มิได้รับเคมีบำบัด ปริมาณรังสีที่เพิ่มขึ้นจนถึง 40 Gy จะสามารถควบคุมโรคได้มากขึ้น⁽⁴⁾

งานวิจัย GHSH HD4 พบว่าการฉายรังสีบริเวณที่อาจจะมี occult disease ด้วยปริมาณรังสี 30 Gy ก็เพียงพอเทียบเท่า 40 Gy⁽⁵⁾

งานวิจัย NCIC HD6 พบว่าการฉายรังสี STNI 35 Gy อย่างเดียว ให้ผลไม่แตกต่างจากเคมีบำบัด ABVD 4-6 cycles ในด้าน EFS และ OS⁽⁶⁾

- เคมีบำบัดอย่างเดียว ในกรณีที่ไม่ต้องฉายรังสี แต่ก็ต้องเพิ่มเคมีบำบัดเป็น ABVD 4-6 cycles พบว่า progression-free survival (PFS) สูงถึง 92% และในรายที่กลับเป็นซ้ำก็ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดร่วมกับฉายรังสีและการปลูกถ่ายไขกระดูก ส่งผลให้ overall survival 100%⁽⁷⁾

- เคมีบำบัดร่วมกับฉายรังสี จะได้ผลดีกว่าการรักษาด้วยวิธีเดียวในด้าน EFS โดยใช้เคมีบำบัดลดลงเหลือ 2-6 cycles⁽⁸⁻¹¹⁾ (ดังตารางที่ 2) และปริมาณรังสีลดลงเหลือ 20-30 Gy⁽¹²⁻¹⁴⁾ (ดังตารางที่ 3)

งานวิจัย GHSG HD10 พบว่าเคมีบำบัด ABVD 2 หรือ 4 cycles ให้ผลไม่แตกต่างกัน และ IFRT 20 หรือ 30 Gy ก็ให้ผลไม่แตกต่างกันในด้าน freedom from treatment failure (FFTF) และ OS ซึ่งงานวิจัยนี้สรุปว่า

ถ้าเป็น favorable stage 1-2 แนะนำให้ใช้ ABVD 2 cycles ร่วมกับ IFRT 20 Gy⁽¹⁵⁾

งานวิจัย GHSG HD13 ต้องการลดผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด แต่พบว่าการละทิ้ง Dacarbazine จากสูตรยา ABVD ส่งผลให้ CR และ EFS แย่ลง ส่วนการละทิ้ง Bleomycin ยังอยู่ระหว่างการทดลองและวิเคราะห์ผล⁽¹⁶⁾

การรักษาผู้ป่วยกลุ่ม unfavorable stage 1-2

เพิ่มผลลัพธ์ของการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยการเพิ่มจำนวนรอบของเคมีบำบัดหรือเปลี่ยนเคมีบำบัดเป็นสูตรที่แรงขึ้น ดังนี้

- เคมีบำบัดอย่างเดียว ในกรณีที่ไม่ต้องฉายรังสี ดังเช่นงานวิจัย NCIC HD6 พบว่าการฉายรังสี STNI 35 Gy หลังเคมีบำบัด ABVD 4-6 cycles จะควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ดีขึ้น แต่พบว่า OS แย่กว่าการรักษาด้วยเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว เนื่องจากผลข้างเคียงระยะยาวจากการรักษาด้วย STNI ซึ่งไม่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน⁽⁶⁾

- เคมีบำบัดร่วมกับฉายรังสี จะได้ผลดีกว่าการรักษาด้วยวิธีเดียว ดังเช่น Meta-analysis รวบรวมข้อมูลจาก 13 งานวิจัย ในผู้ป่วย 1,688 คน พบว่าการให้เคมี

ตารางที่ 2 : เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี เปรียบเทียบกับฉายรังสีเพียงอย่างเดียว ในกลุ่ม favorable stage 1-2

	EORTC H7-F ⁽⁸⁾	EORTC H8-F ⁽⁹⁾	GHSG HD7 ⁽¹⁰⁾	SWOG S9133 ⁽¹¹⁾
Number of patients	333	542	650	348
Arm 1	CT+IFRT	CT+IFRT	CT+EFRT	CT+STNI
Arm 2	STNI	STNI	EFRT	STNI
Chemotherapy	EBVP 6c	MOPP-ABV 3c	ABVD 2c	AV 3c
Radiation (Gy)	36-40	36-40	30-40	36-40
Event-free survival	88, 78% (Sig)	98, 74% (Sig)	88, 67% (Sig)	94, 81% (Sig)
Overall survival	92, 92%	97, 92% (Sig)	94, 92%	NS

CT = chemotherapy; c = cycles; IFRT = involved-field radiation; EFRT = extended-field radiation; STNI = subtotal nodal irradiation; EBVP = Epirubicin + Bleomycin + Vinblastine + Prednisolone; MOPP-ABV = Mechlorethamine + Oncovin + Procarbazine + Prednisolone + Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine; ABVD = Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine + Dacarbazine; AV = Adriamycin + Vinblastine

ตารางที่ 3 : เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี เปรียบเทียบกับเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว ในกลุ่ม favorable stage 1-2

	EORTC H9-F ⁽¹²⁾	EORTC H10-F ⁽¹³⁾	RAPID ⁽¹⁴⁾
Number of patients	783	381 (iPET-)	420 (iPET-)
Arm 1	CT 6c + IFRT 36 Gy	CT 3c + INRT 30 Gy	CT 3c + IFRT
Arm 2	CT 6c + IFRT 20 Gy	CT 4c	CT 3c
Arm 3	CT 6c	-	-
Chemotherapy	EBVP	ABVD	ABVD
Event-free survival	87, 84, 70% (Sig)	100, 95% (Sig)	94, 91%
Overall survival	98, 98, 98%	-	97, 99%

iPET- = Negative interim PET scan; CT = chemotherapy; c = cycles; IFRT = involved-field radiation; INRT = involved-node radiation; EBVP = Epirubicin + Bleomycin + Vinblastine + Prednisolone; ABVD = Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine + Dacarbazine

บำบัดร่วมกับการฉายรังสีจะสามารถควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ดีกว่าการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว⁽¹⁷⁾ และ Meta-analysis รวบรวมข้อมูลจาก 5 งานวิจัย ในผู้ป่วย 1,245 คน พบว่าการฉายรังสีร่วมกับการให้เคมีบำบัดจะสามารถควบคุมโรคเฉพาะที่และเพิ่ม OS ได้ดีกว่าการให้เคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว⁽¹⁸⁾

งานวิจัยจาก EORTC มีการพัฒนาสูตรการรักษาเป็นระยะ สูตรมาตรฐานปัจจุบันสรุปเป็นสูตร ABVD 4 cycles ร่วมกับ IFRT 30 Gy(8-9, 12-13) (ดังตารางที่ 4)

งานวิจัย GHSG HD11 พบว่า baseline BEACOPP 4 cycles ไม่มีประโยชน์เหนือกว่า ABVD 4 cycles และ IFRT 30 Gy ไม่มีประโยชน์เหนือกว่า IFRT 20 Gy แต่ถ้าให้สูตร ABVD 4 cycles จะต้องร่วมกับ IFRT 30 Gy เท่านั้น⁽¹⁹⁾ งานวิจัย GHSG HD14 สรุปว่าสูตร escalated BEACOPP 2 cycles + ABVD 2 cycles ร่วมกับ IFRT 30 Gy ทำให้ freedom from treatment failure (FFTF) ดีขึ้น แต่ OS ไม่ต่างกัน เมื่อเทียบกับสูตรมาตรฐาน⁽²⁰⁾

การรักษาผู้ป่วยกลุ่ม stage 3-4

เพิ่มผลลัพธ์ของการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยการเพิ่มจำนวนรอบของเคมีบำบัดหรือเปลี่ยนเคมีบำบัดเป็นสูตรที่แรงขึ้น ดังนี้

- เคมีบำบัดอย่างเดียว ในอดีตที่เริ่มการรักษาผู้ป่วยด้วย alkylating agent พบว่า 5-year OS ต่ำกว่า 10% ต่อมา มีการพัฒนาสูตรยารวมหลายชนิด เช่น MOPP, COPP, ABVD ทำให้ 5-year OS สูงกว่า 80% และปัจจุบัน escalated BEACOPP ทำให้ 5-year OS สูงกว่า 90%

งานวิจัยต่างๆ พบว่าสูตรยา ABVD ดีกว่า MOPP, COPP อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนสูตรยา escalated BEACOPP ดีกว่า ABVD อย่างไม่มีนัยสำคัญ แต่มีผลข้างเคียงสูงกว่า ดังนั้นสูตรมาตรฐานปัจจุบัน คือ ABVD 6-8 cycles หรือพิจารณาให้ escalated BEACOPP 4 cycles ตามด้วย BEACOPP 4 cycles ในรายที่เป็น high risk (IPS > 3)⁽²¹⁻²³⁾ (ดังตารางที่ 5)

งานวิจัยจาก GHSG พบว่า escalated BEACOPP 8 cycles

- ดีกว่า baseline BEACOPP 8 cycles และ COPP/ABVD 8 cycles จากงานวิจัย GHSG HD9⁽²⁴⁾
- เท่ากับ escalated BEACOPP 4 cycles + baseline 4 cycles จากงานวิจัย GHSG HD12⁽²⁵⁾
- แย่กว่า escalated BEACOPP 6 cycles จากงานวิจัย GHSG HD15⁽²⁶⁾

ตารางที่ 4 : สูตรการรักษา ABVD 4 cycles ร่วมกับ IFRT 30 Gy ในกลุ่ม unfavorable stage 1-2

	EORTC H7-U ⁽⁸⁾	EORTC H8-U ⁽⁹⁾	EORTC H9-U ⁽¹²⁾	EORTC H10-U ⁽¹³⁾
Number of patients	389	996	808	519
Arm 1	MOPP-ABV 6c	MOPP-ABV 6c	ABVD 6c	ABVD 4c
Arm 2	EBVP 6c	MOPP-ABV 4c	ABVD 4c	ABVD 6c
Arm 3	-	-	BEACOPP 4c	-
Radiation (Gy)	IFRT 36-40	IFRT 36-40	IFRT 30	INRT 30
Event-free survival	88, 68% (Sig)	84, 88%	94, 89, 91%	97, 95% (Sig)
Overall survival	88, 78% (Sig)	88, 85%	96, 95, 93%	-

c = cycles; IFRT = involved-field radiation; INRT = involved-node radiation; EBVP = Epirubicin + Bleomycin + Vinblastine + Prednisolone; MOPP-ABV = Mechlorethamine + Oncovin + Procarbazine + Prednisolone + Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine; ABVD = Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine + Dacarbazine; BEACOPP = Bleomycin + Etoposide + Adriamycin + Cyclophosphamide + Oncovin + Procarbazine + Prednisolone

ตารางที่ 5 : สูตรการรักษา ABVD 6-8 cycles ในกลุ่ม stage 3-4

	CALGB 8251 ⁽²¹⁾	ITALIAN ⁽²²⁾	EORTC 20012 ⁽²³⁾
Number of patients	361	331	549
Arm 1	ABVD 6-8c	ABVD 6-8c	ABVD 8c
Arm 2	MOPP-ABVD 12c	BEACOPP esc4+4c	BEACOPP esc4+4c
Arm 3	MOPP 6-8c	-	-
Event-free survival	61, 65, 50% (Sig)	71, 78%	64, 69%
Overall survival	73, 75, 66% (Sig)	84, 89%	87, 90%

c = cycles; ABVD = Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine + Dacarbazine; MOPP-ABVD = Mechlorethamine + Oncovin + Procarbazine + Prednisolone alternating with Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine + Dacarbazine; BEACOPP esc4+4 = Bleomycin + Etoposide + Adriamycin + Cyclophosphamide + Oncovin + Procarbazine + Prednisolone (escalated 4 cycles + baseline 4 cycles)

• เคมีบำบัดร่วมกับฉายรังสี ประโยชน์ของการฉายรังสีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่เป็นที่ชัดเจนนัก ดังเช่น Meta-analysis รวบรวมข้อมูลจาก 14 งานวิจัย ในผู้ป่วย 1,740 คน พบว่าการให้เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีจะสามารถควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ดีกว่าการให้เคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวถึง 11% แต่พบว่า OS ต่ำกว่าการรักษาด้วยการเพิ่มจำนวนรอบเคมีบำบัดถึง 8% เนื่องจากผลข้างเคียงระยะยาวจากการฉายรังสี⁽²⁷⁾

ในกรณีที่รอยโรคมีขนาดใหญ่ก่อนการรักษา หรือมีรอยโรคเหลืออยู่หลังให้เคมีบำบัด การฉายรังสีจะช่วยเพิ่ม EFS และ OS ได้⁽²⁸⁻²⁹⁾

การรักษาผู้ป่วยกลุ่ม NPLHL, favorable stage 1-2

เนื่องจากโรคกลุ่มนี้มีอัตราการรอดชีวิตสูง และการรักษากรณีโรคกลับเป็นซ้ำก็มีประสิทธิภาพ การรักษาหลักจึงเน้นไปในด้านลดความเข้มข้นในการรักษา เพื่อลดผลข้างเคียงจากการรักษา ดังนี้

- ฉายรังสีอย่างเดียว งานวิจัยจาก GHSG (HD4, HD7, HD10, LPHL 1A) พบว่าการฉายรังสี IFRT 30 Gy ให้ผลไม่ต่างจาก EFRT 20-40 Gy และ ABVD 2-4 cycles + IFRT/EFRT 20-40 Gy⁽³⁰⁾ งานวิจัยจาก Boston พบว่าการฉายรังสี IFRT 36 Gy ให้ผลไม่ต่างจาก EFRT 38 Gy⁽³¹⁾ ดังนั้นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือการฉายรังสี IFRT 30-36 Gy

งานวิจัยจาก British Columbia พบว่าการให้เคมีบำบัด ABVD 4 cycles หรือ ABVD 2 cycles + IFRT/EFRT ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1993 เป็นต้นมา ให้ผลดีกว่าการฉายรังสี EFRT ช่วงปี ค.ศ.1966-1993 ในด้าน PFS และ OS⁽³²⁾ แต่งานวิจัยนี้ถูกวิพากษ์วิจารณ์ว่าเป็นการเปรียบเทียบการรักษาคนละช่วงเวลา ซึ่งอุปสรรคการวินิจฉัยโรค การแบ่งระยะโรค และการพัฒนาอุปกรณ์การรักษาโรคนั้นแตกต่างกัน

สูตรเคมีบำบัด Stanford V (สำหรับผู้ป่วยใหญ่)

เป็นสูตรยาระยะสั้น 8-12 สัปดาห์ เพื่อลดปริมาณ Mechlorethamine, Adriamycin, Bleomycin ให้น้อยลง และฉายรังสีภายใน 2 สัปดาห์หลังให้เคมีบำบัดเสร็จสิ้น ซึ่งพบว่ามี PFS และ OS ที่สูงกว่า 90% โดยมีแนวทางการรักษา ดังนี้

- Non-bulky stage 1-2 : Stanford V 8 weeks + IFRT 30 Gy⁽³³⁾
Stanford V 8 weeks + INRT 20 Gy (อยู่ในงานวิจัย)⁽³⁴⁾
- Others : Stanford V 12 weeks ± IFRT 36 Gy (bulky ≥ 5 cm, macroscopic splenic disease)⁽³⁵⁾

งานวิจัย UK NCRI และ ECOG E2496 ทดลองเคมีบำบัดสูตร Stanford V 12 weeks เปรียบเทียบกับสูตร ABVD 6-8 cycles ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม bulky stage 1-2 และ stage 3-4 พบว่าให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกันในด้าน PFS และ OS⁽³⁶⁻³⁷⁾ ขณะที่งานวิจัย Italian HD9601 พบว่า Stanford V 12 weeks ให้ผลการรักษา ด้าน PFS ต่ำกว่า ABVD 6-8 cycles⁽³⁸⁾ (ดังตารางที่ 6) ซึ่งงานวิจัยนี้ถูกวิพากษ์วิจารณ์เรื่องไม่ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์การฉายรังสีของ Stanford protocol ดังนี้

- ไม่ฉายรังสีถ้าต้องฉายรังสีเกิน 2 จุด
- ไม่ฉายรังสีถ้าขนาดเล็กกว่า 6 ซม.
- ไม่ได้เป็นข้อบังคับที่จะต้องฉายรังสีที่ม้าม
- เริ่มฉายรังสีหลังเคมีบำบัด 4-6 สัปดาห์

ตารางที่ 6 : สูตรการรักษา Stanford V เปรียบเทียบกับ ABVD 6-8 cycles ในกลุ่ม bulky stage 1-2 และ stage 3-4

	UK NCRI ⁽³⁶⁾	ECOG C2496 ⁽³⁷⁾	ITALIAN HD9601 ⁽³⁸⁾
Number of patients	520	812	334
Arm 1	Stanford V 12 wk	Stanford V 12 wk	Stanford V 12 wk
Arm 2	ABVD 6-8c	ABVD 6-8c	ABVD 6-8c
Arm 3	-	-	MOPP-EBV-CAD 6c
Progression-free survival	74, 76%	71, 74%	49, 75, 74% (Sig)
Stanford V (RT vs no RT)	-	-	49 (76, 33%)
Overall survival	92, 90%	88, 88%	89, 87, 80%

c = cycles; Stanford V (MOP-ABVE) = Mechlorethamine + Oncovin + Prednisolone + Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine + Etoposide; ABVD = Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine + Dacarbazine; MOPP-EBV-CAD = Mechlorethamine + Oncovin + Procarbazine + Prednisolone + Epirubicin + Bleomycin + Vinblastine + Lomustine + Adriamycin + Vindesine

การรักษาผู้ป่วยเด็ก

รอยโรคในเด็กมักจะมีลักษณะต่างๆที่พยากรณ์โรคดีกว่าผู้ใหญ่ ส่งผลให้มีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่า และการรักษาการณโรคกลับเป็นซ้ำก็มีประสิทธิภาพ การรักษาหลักจึงเน้นไปในด้านลดความเข้มข้นในการรักษาเพื่อลดผลข้างเคียงจากการรักษา ดังนี้

- เคมีบำบัดร่วมกับฉายรังสี จะได้ผลดีกว่าการรักษาด้วยวิธีเดียว ดังนั้นสามารถลดความเข้มข้นของเคมีบำบัดและรังสีรักษาได้ เช่น
- ลดจำนวนรอบของเคมีบำบัดเหลือเพียง 2-6 รอบ จึงลดการใช้ Adriamycin, Bleomycin
- เปลี่ยน Mechlorethamine เป็น Cyclophosphamide
- เปลี่ยน Dacarbazine เป็น Etoposide
- ลดปริมาณรังสีเหลือ 15-25 Gy (1.5-1.8 Gy/F)
- ลดปริมาณรังสีในการฉายรังสีที่ปอด/ไตเหลือ 12 Gy, ที่ตับเหลือ 15 Gy
- ลดขอบเขตการฉายรังสีเหลือเพียง IFRT
- งดฉายรังสีในกลุ่มความเสี่ยงต่ำที่มีการตอบสนองอย่างรวดเร็วหลังเคมีบำบัด 2-3 รอบ

• Risk-adapted treatment เป็นการรักษาโดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มความเสี่ยงต่างๆ ซึ่งแต่ละงานวิจัยก็มีหลักเกณฑ์ สูตรเคมีบำบัด และปริมาณรังสีต่างๆกัน⁽³⁹⁻⁴⁵⁾ (ดังตารางที่ 7) ซึ่งสามารถสรุปได้ว่า

- ความเสี่ยงต่ำ (stage 1-2 + no bulky + no B symptoms) จะรักษาด้วยเคมีบำบัด 2-4 รอบ
- ความเสี่ยงปานกลางถึงสูง จะรักษาด้วยเคมีบำบัด 4-6 รอบ
- พิจารณาฉายรังสีในผู้ป่วยทุกราย IFRT 15-25 Gy
- พิจารณาฉายรังสีเพิ่มถึง 25-35 Gy ในกรณีรอยโรคยังเหลือหลังได้รับเคมีบำบัด

งานวิจัย GPOH HD95 และงานวิจัย CCG 5942 พิจารณางดฉายรังสีในผู้ป่วยที่ CR หลังได้เคมีบำบัดครบ พบว่า 10-year EFS ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับการฉาย

รังสี 7-8% แต่ 10-year OS ไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลในแต่ละกลุ่มความเสี่ยง พบว่าสามารถงดฉายรังสีในกลุ่มความเสี่ยงต่ำจากงานวิจัย GPOH HD95(43) ในขณะที่ยังจำเป็นต้องฉายรังสีในกลุ่มความเสี่ยงต่ำจากงานวิจัย CCG 5942⁽⁴⁵⁾ การที่ผลงานวิจัยขัดแย้งกันเนื่องมาจาก

- กลุ่มความเสี่ยงต่างกัน (CCG: ไม่รวม bulky, hilar, > 3 sites, GPOH: ไม่รวม extranodal)
- สูตรเคมีบำบัดต่างกัน (CCG: COPP-ABV 4c, GPOH: O(P/E)PA 2c)
- รูปแบบงานวิจัยต่างกัน (CCG: randomized, GPOH: non-randomized)
- เกณฑ์ CR ต่างกัน (CCG: ขนาดลดลง > 70%, GPOH: ขนาดลดลง > 95%)

Model-based approach โดยสมมติว่าผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงต่ำอายุ 15 ปี ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดเช่นเดียวกับงานวิจัย CCG 5942 แล้ว CR จึงงดฉายรังสี พบว่าในช่วงก่อนอายุ 37 ปีจะเสียชีวิตด้วยโรคกลับเป็นซ้ำสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดร่วมกับฉายรังสี (3.6% เทียบกับ 2.2%) แต่หลังจากนั้นจะเสียชีวิตต่ำกว่า เพราะผลข้างเคียงระยะยาวจากการรักษาน้อยกว่า (1.8% เทียบกับ 7.4%) ส่งผลให้เมื่ออายุ 50 ปีจะมีโอกาสรอดชีวิต 87.1% เทียบกับ 85.6%⁽⁴⁶⁾ แพทย์จึงต้องปรับการรักษาให้เหมาะกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยคำนึงถึงการเสียชีวิตจากโรคกลับเป็นซ้ำและการเสียชีวิตจากผลข้างเคียงระยะยาว

• Response-adapted treatment เป็นการรักษาโดยอาศัย PET scan วิเคราะห์ว่าผู้ป่วยรายใดมีการตอบสนองอย่างรวดเร็วหลังเคมีบำบัดเพียง 2-3 รอบ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีผลการรักษาที่ดีมากในด้าน EFS และ OS ดังนั้นอาจจะลดจำนวนรอบของเคมีบำบัด หรืองดฉายรังสี⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾ (ดังตารางที่ 8-9)

Thai-POG Hodgkin lymphoma protocol ประเมิน PET scan ก่อนการรักษา หลังเคมีบำบัด 2 รอบ (ประเมิน

ตารางที่ 7 : Risk-adapted treatment ในผู้ป่วยเด็ก

	Risk group	Chemotherapy	Radiation dose	± Boost to
Stanford(39)	low	VAMP 4c	IFRT 15 Gy	25.5 Gy
POG 9226(40)	low	ABVE 4c	IFRT 25.5 Gy	-
SFOP 82(41)	low	ABVD/MOPP or ABVD 4c	IFRT 20 Gy	40 Gy
	int, high	ABVD/MOPP 6c	EFRT 20 Gy	40 Gy
DAL HD90(42)	low	O(P/E)PA 2c	rIFRT 25 Gy	30-35 Gy
	int	O(P/E)PA 2c + COPP 2c	rIFRT 25 Gy	30-35 Gy
	high	O(P/E)PA 2c + COPP 4c	rIFRT 20 Gy	30-35 Gy
GPOH HD95(43)	low	O(P/E)PA 2c	rIFRT 20 Gy	30-35 Gy
	int	O(P/E)PA 2c + COPP 2c	rIFRT 20 Gy	30-35 Gy
	high	O(P/E)PA 2c + COPP 4c	rIFRT 20 Gy	30-35 Gy
GPOH HD2002(44) low	O(P/E)PA 2c	rIFRT 19.8 Gy	30-35 Gy	
	int	O(P/E)PA 2c + COP(P/D) 2c	rIFRT 19.8 Gy	30-35 Gy
	high	O(P/E)PA 2c + COP(P/D) 4c	rIFRT 19.8 Gy	30-35 Gy
CCG 5942(45)	low	COPP-ABV 4c	IFRT 21 Gy	35 Gy
	int	COPP-ABV 6c	IFRT 21 Gy	35 Gy
	high	cycle A/B/C 6c	IFRT 21 Gy	35 Gy

c = cycles; 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

ผลการตอบสนอง) และหลังได้รับเคมีบำบัดครบ (ประเมินผลการรักษา) แล้วให้การรักษา ดังนี้

- กลุ่มความเสี่ยงต่ำจะรักษาด้วย ABVE 4 cycles + IFRT
ยกเว้น early CR จะรักษาด้วย ABVE 4 cycles
- กลุ่มความเสี่ยงปานกลางถึงสูงจะรักษาด้วย ABVE-PC 4 cycles + MIED 2 cycles + IFRT
ยกเว้น early CR จะรักษาด้วย ABVE-PC 4 cycles + IFRT

การรักษาผู้ป่วยเด็ก NLPHL

เนื่องจากโรคกลุ่มนี้มีอัตราการรอดชีวิตสูงเช่นเดียวกับในผู้ใหญ่ แต่การรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว IFRT 30-36 Gy เช่นเดียวกับผู้ใหญ่ นั้นจะมีผลข้างเคียงต่อการเจริญเติบโตของกระดูก โดยเฉพาะอย่างยิ่งเด็กที่กำลังจะเข้าสู่วัยรุ่น

งานวิจัย CCG 5942 วิเคราะห์กลุ่มผู้ป่วยเด็ก NLPHL พบว่าการให้เคมีบำบัดอย่างเดียว 4 รอบ ให้ผลการรักษาไม่ต่างจากการให้เคมีบำบัด 4 รอบร่วมกับการฉายรังสี IFRT 21 Gy ในด้าน EFS และ OS⁽⁵²⁾

ตารางที่ 8 : Response-adapted treatment ในผู้ป่วยเด็กกลุ่มความเสี่ยงต่ำ

	POG 9426 ⁽⁴⁷⁾	US ⁽⁴⁸⁾	COG AHOD-0431 ⁽⁴⁹⁾
Number of patients	255	55	287
Timing of interim PET scan	2c	2c	1c
Arm 1 (RER)	ABVE 2c+IFRT 25.5Gy	VAMP 4c	AVPD 3c
Arm 2 (SER)	ABVE 4c+IFRT 25.5Gy	VAMP 4c+IFRT 25.5Gy	AVPC 3c+IFRT 21 Gy
RER	45%	53%	64%
Event-free survival	87, 85%	89, 88%	80, 88%
Overall survival	97, 96%	100, 100%	-

c = cycles; 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 9 : Response-adapted treatment ในผู้ป่วยเด็กกลุ่มความเสี่ยงปานกลางถึงสูง

	POG 9425 ⁽⁵⁰⁾	COG AHOD-0031 ⁽⁵¹⁾
Risk group	int, high	int
Number of patients	216	1,712
Timing of interim PET scan	3c	2c
RER: Arm 1	ABVE-PC 3c + IFRT 21Gy	ABVE-PC 4c
Arm 2	-	ABVE-PC 4c + IFRT 21Gy
SER: Arm 1	ABVE-PC 5c + IFRT 21Gy	ABVE-PC 4c + IFRT 21 Gy
Arm 2	-	ABVE-PC 4c + DECA 2c + IFRT 21 Gy
RER	63%	74%
Event-free survival	RER 86% SER 83%	RER 85, 88% SER 76,80%
Overall survival	RER 95% SER 95%	RER 99% SER 97%

c = cycles; IFRT = involved-field radiation; RER = rapid early response; SER = slow early response;

ABVE-PC = Adriamycin + Bleomycin + Vincristine + Etoposide + Prednisolone + Cyclophosphamide; DECA = Dexamethasone + Etoposide + Cisplatin + Ara-C (Cytarabine)

การรักษาผู้ป่วยวัยรุ่น

งานวิจัย GHSG HD4-HD9 พบว่าผู้ป่วยวัยรุ่นอายุ 15-20 ปี เมื่อรักษาเช่นเดียวกับผู้ใหญ่จะให้ผลการรักษาไม่ต่างกันในด้าน FFTF และ OS⁽⁵³⁾

งานวิจัยจากอังกฤษ พบว่าเมื่อรักษาผู้ป่วยอายุ 14-21 ปี ด้วยสูตรยาเด็ก O(P/E)PA ± COPP จะได้

10-year EFS สูงกว่าสูตรยาผู้ใหญ่ ABVD (83% เทียบกับ 74% แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ) แต่เมื่อวิเคราะห์ในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 14-17 ปี พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ 82% เทียบกับ 59% ดังนั้น ปัจจุบันจึงรักษาผู้ป่วยวัยรุ่นเช่นเดียวกับผู้ป่วยเด็ก

ตารางที่ 10 : สรุปวิธีการรักษาผู้ป่วย Hodgkin lymphoma ผู้ใหญ่

	Favorable stage 1-2	Unfavorable stage 1-2	Stage 3-4
Radiation alone	STNI 30-36 Gy (NLPHL = IFRT)	-	-
ABVD alone	4-6 cycles	4-6 cycles (no X)	-
ABVD + IFRT	2-4 cycles + 20-30 Gy	4-6 cycles + 30 Gy	6-8 cycles ± 30 Gy (PR, X)
escBEACOPP + IFRT	-	2 cycles + ABVD 2 cycles + 30 Gy	6 cycles ± 30 Gy (PR)
Stanford V + IFRT	Nonbulky stage 1-2: Others:	Stanford V 8 weeks + 30 Gy Stanford V 12 weeks ± 36 Gy (≥ 5 cm, splenic disease)	

NLPHL = nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma; STNI = subtotal nodal irradiation; IFRT = involved-field radiation;
ABVD = Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine + Dacarbazine; escBEACOPP = escalation of Bleomycin + Etoposide + Adriamycin +
Cyclophosphamide + Oncovin + Procarbazine + Prednisolone; Stanford V (MOP-ABVE) = Mechlorethamine + Oncovin + Prednisolone +
Adriamycin + Bleomycin + Vinblastine + Etoposide; PR = partial response; X = bulky disease

ตารางที่ 11 : สรุปวิธีการรักษาผู้ป่วย Hodgkin lymphoma เด็ก

	กลุ่มความเสี่ยงต่ำ	กลุ่มความเสี่ยงปานกลางถึงสูง
Chemotherapy alone	NLPHL: 4 cycles early CR: 4 cycles	NLPHL: 4 cycles early CR: 4-6 cycles
Chemotherapy + IFRT	2-4 cycles + 15-25 Gy	4-6 cycles + 15-25 Gy
Chemotherapy regimen	ABVE, AVPC VAMP O(P/E)PA COPP-ABV	ABVE-PC - O(P/E)PA + COPP COPP-ABV

NLPHL = nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma; CR = complete response; IFRT = involved-field radiation; ABVE = Adriamycin +
Bleomycin + Vincristine + Etoposide; ABVE-PC = Adriamycin + Bleomycin + Vincristine + Etoposide + Prednisolone + Cyclophosphamide; AVPC =
Adriamycin + Vincristine + Prednisolone + Cyclophosphamide; VAMP = Vinblastine + Adriamycin + Methotrexate + Prednisolone; O(P/E)PA =
Oncovin + Prednisolone + Procarbazine (female) or Etoposide (male) + Prednisolone + Adriamycin; COPP = Cyclophosphamide + Oncovin +
Prednisolone + Procarbazine; COPP-ABV = Cyclophosphamide + Oncovin + Prednisolone + Procarbazine + Adriamycin + Bleomycin +
Vinblastine

สรุปการรักษา

HL เป็นโรคที่มีอัตราหายขาดสูง การรักษาประกอบไปด้วยเคมีบำบัด และฉายรังสี โดยพิจารณาความเข้มข้นในการรักษาให้เหมาะกับผู้ป่วยแต่ละรายตามกลุ่มความเสี่ยงและการตอบสนองอย่างรวดเร็วหลังเคมีบำบัด 2-3 รอบ เพื่อหวังผลควบคุมโรคสูง และผลข้างเคียงจากการรักษาต่ำ (ดังตารางที่ 10-11)

การรักษาในเด็กต่างจากผู้ใหญ่ ดังนี้

- ลดปริมาณรังสีจาก 20-30 Gy เหลือ 15-25 Gy
- หลีกเลี่ยงการใช้ ABVD โดยใช้ ABVE และ ABVE-PC แทน
- เน้น response-adapted treatment เช่น งดการฉายรังสีในผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ + early CR
- เคมีบำบัดอย่างเดียวใน NLPHL เด็ก และฉายรังสีอย่างเดียวใน NLPHL ผู้ใหญ่

เอกสารอ้างอิง

1. Nogová L, Reineke T, Brillant C, Sieniawski M, Rüdiger T, Josting A, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol 2008; 26: 434-9.
2. Appel BE, Chen L, Buxton A, Wolden SL, Hodgson DC, Nachman JB. Impact of low-dose involved-field radiation therapy on pediatric patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2012; 59: 1284-9.
3. Gallamini A, Kostakoglu L. Interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: a compass for a safe navigation in clinical trials? Blood 2012; 120: 4913-20.
4. Kaplan HS. Evidence for a tumoricidal dose level in the radiotherapy of Hodgkin's disease. Cancer Res 1966; 26: 1221-4.
5. Dühmke E, Franklin J, Pfreundschuh M, Sehlen S, Willich N, Rühl U, et al. Low-dose radiation is sufficient for the noninvolved extended-field treatment in favorable early-stage Hodgkin's disease: long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. J Clin Oncol 2001; 19: 2905-14.
6. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2012; 366: 399-408.
7. Canellos GP, Abramson JS, Fisher DC, LaCasce AS. Treatment of favorable, limited-stage Hodgkin's lymphoma with chemotherapy without consolidation by radiation therapy. J Clin Oncol 2010; 28: 1611-5.
8. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol AD, Kluin-Nelemans JC, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. J Clin Oncol 2006; 24: 3128-35.

9. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1916-27.
10. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, et al. 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: 3495-502.
11. Press OW, LeBlanc M, Lichter AS, Grogan TM, Unger JM, Wasserman TH, et al. Phase III randomized intergroup trial of subtotal lymphoid irradiation versus doxorubicin, vinblastine, and subtotal lymphoid irradiation for stage IA to IIA Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4238-44.
12. Noordijk EM, Thomas J, Fermé C, van 't Veer MB, Brice P, Diviné M, et al. First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). *J Clin Oncol (ASCO Annual Meeting Proceedings)* 2005; 23: 6505 [Abstract].
13. André MP, Reman O, Federico M, Girinski T, Brice P, Brusamolino E, et al. Interim Analysis of the Randomized Eortc/Lysa/Fil Intergroup H10 Trial On Early PET-Scan Driven Treatment Adaptation in Stage I/II Hodgkin Lymphoma. *Annual Meeting of ASH* 2012; 549 [Abstract].
14. Radford J, Barrington S, Counsell N, Pettengell R, Johnson P, Wimperis J, et al. Involved Field Radiotherapy Versus No Further Treatment in Patients with Clinical Stages IA and IIA Hodgkin Lymphoma and a 'Negative' PET Scan After 3 Cycles ABVD. Results of the UK NCRI RAPID Trial. *Annual Meeting of ASH* 2012; 547 [Abstract].
15. 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: 640-52.
16. Borchmann P, Diehl V, Goergen H, Lohri A, Zijlstra J, Topp M, et al. Dacarbazine is an essential component of ABVD in the treatment of early favourable Hodgkin lymphoma: results of the second interim analysis of the GHSG HD13 trial. *Haematologica* 2010; 95: 1146 [Abstract].
17. Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. *International Hodgkin's Disease Collaborative Group. J Clin Oncol* 1998; 16: 830-43.
18. Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, Bohlius J, Brillant C, Schulz H, et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2: CD007110.

19. Eich HT, Diehl V, Görge H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4199-206.
20. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, 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: 907-13.
21. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992; 327: 1478-84.
22. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011; 365: 203-12.
23. Carde PP, Karrasch M, Fortpied C, Brice P, Khaled HM, Caillot D, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles => 4 baseline) in stage III-IV high-risk Hodgkin lymphoma (HL): First results of EORTC 20012 Intergroup randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 8002 [Abstract].
24. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2386-95.
25. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, Cerny T, Markova J, Ho AD, 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: 4234-42.
26. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. 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: 1791-9.
27. Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, Sextro M, Assouline D, Bartolucci AA, et al. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 818-29.
28. Aleman BM, Raemaekers JM, Tomisic R, Baaijens MH, Bortolus R, Lybeert ML, et al. Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 19-30.
29. Johnson PW, Sydes MR, Hancock BW, Cullen M, Radford JA, Stenning SP. Consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol* 2010; 28: 3352-9.

30. Nogová L, Reineke T, Eich HT, Josting A, Müller-Hermelink HK, Wingbermühle K, 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: 1683-7.
31. Chen RC, Chin MS, Ng AK, Feng Y, Neuberg D, Silver B, et al. Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up. *J Clin Oncol* 2010; 28: 136-41.
32. Savage KJ, Skinnider B, Al-Mansour M, Sehn LH, Gascoyne RD, Connors JM. Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. *Blood* 2011; 118: 4585-90.
33. Advani RH, Hoppe RT, Baer D, Mason J, Warnke R, Allen J, et al. Efficacy of abbreviated Stanford V chemotherapy and involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin lymphoma: mature results of the G4 trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 1044-8.
34. Advani R, Horning SJ, Jonathan E, Daadi S, Allen J, Rosenberg SA, et al. Abbreviated 8-week chemotherapy (CT) plus involved node radiotherapy (INRT) for nonbulky stage I-II Hodgkin lymphoma: Preliminary results of the Stanford G5 Study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 8064 [Abstract].
35. Horning SJ, Hoppe RT, Advani R, Warnke R, Baer D, Mason J, et al. Efficacy and Late Effects of Stanford V Chemotherapy and Radiotherapy in Untreated Hodgkin's Disease: Mature Data in Early and Advanced Stage Patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2004; 104: 308 [Abstract].
36. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, Mead B, Hancock BW, et al. Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5390-6.
37. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol* 2013; 31: 684-91.
38. Chisesi T, Bellei M, Luminari S, Montanini A, Marcheselli L, Levis A, et al. Long-term follow-up analysis of HD9601 trial comparing ABVD versus Stanford V versus MOPP/EBV/CAD in patients with newly diagnosed advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a study from the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4227-33.
39. Donaldson SS, Link MP, Weinstein HJ, Rai SN, Brain S, Billett AL, 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; 25: 332-7.

40. 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; 46: 198-202.
41. Oberlin O, Leverger G, Pacquement H, Raquin MA, Chompret A, Habrand JL, 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; 10: 1602-8.
42. Schellong G, Pötter R, Brämswig J, Wagner W, Prott FJ, Dörffel W, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3736-44.
43. Dörffel W, Rühl U, Lüders H, Claviez A, Albrecht M, Böklerink J, 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; 31: 1562-8.
44. Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3680-6.
45. Wolden SL, Chen L, Kelly KM, Herzog P, Gilchrist GS, Thomson J, et al. 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; 30: 3174-80.
46. Yeh JM, Diller L. Pediatric Hodgkin lymphoma: trade-offs between short- and long-term mortality risks. *Blood* 2012; 120: 2195-202.
47. Tebbi CK, Mendenhall NP, London WB, Williams JL, Hutchison RE, Fitzgerald TJ, et al. 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; 59: 1259-65.
48. Metzger ML, Weinstein HJ, Hudson MM, Billett AL, Larsen EC, Friedmann A, 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; 307: 2609-16.
49. Keller FG, Nachman J, Constone L, Thomson J, McCarten KM, Chen L, et al. A Phase III Study for the Treatment of Children and Adolescents with Newly Diagnosed Low Risk Hodgkin Lymphoma (HL). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010; 116: 767 [Abstract].

50. Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D, London WB, Hutchison RE, Sposto R, et al. 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; 114: 2051-9.
51. Friedman DI, Wolden S, Constine L, Chen L, McCarten KM, Fitzgerald TJ, 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 Annual Meeting Abstracts*. 2010; 116: 766 [Abstract].
52. Appel BE, Chen L, Buxton A, Wolden SL, Hodgson DC, Nachman JB. Impact of low-dose involved-field radiation therapy on pediatric patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 1284-9.
53. Eichenauer DA, Bredenfeld H, Haverkamp H, Müller H, Franklin J, Fuchs M, et al. Hodgkin's lymphoma in adolescents treated with adult protocols: a report from the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6079-85.
54. Müller J, Illés A, Molnár Z, Rosta A, Váróczy L, Kovács G. Adolescent hodgkin lymphoma: are treatment results more favorable with pediatric than with adult regimens? *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33: e60-3.

