

高危霍奇金淋巴瘤低龄患儿高强度诱导化疗对巩固放疗的影响

徐诣芝^{1*}, 孙艳^{2#}, 郑宝敏², 罗治彬¹(1.重庆市第三人民医院肿瘤血液科, 重庆 400014; 2.北京大学肿瘤医院放疗科, 北京 100142)

中图分类号 R733;R72;R730.53

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2015)23-3247-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.23.26

摘要 目的:通过评估高危霍奇金淋巴瘤(HL)低龄患儿高强度诱导化疗对巩固放疗的影响,探讨诱导化疗药物的安全性及巩固放疗的有效实施方法。方法:对6例高危HL患儿,采用阿糖胞苷+依托泊苷(Ara-C/VP16)、阿霉素+博来霉素+长春新碱+依托泊苷+泼尼松+环磷酰胺(ABVE-PC)和环磷酰胺+长春新碱+阿霉素+强的松(CHOP)3种化疗方案交替高强度化疗6周期后,应用容积旋转调强放疗(VMAT)技术给予低剂量受累野照射(IFRT)。评估治疗后的疗效和不良反应。结果:低龄患儿对高强度诱导化疗和巩固放疗耐受好,放疗急性/亚急性的不良反应轻微。高强度诱导化疗药物未增加巩固放疗的不良反应。该诱导化疗方案中,肺毒性药物博来霉素累积剂量为20 mg/m²,心脏毒性药物阿霉素累积剂量为270 mg/m²。巩固放疗中VMAT技术可保证危及器官的受量安全,进行纵隔照射的患儿肺平均受量为525.6 cGy,心脏平均受量为503.9 cGy。结论:高危HL低龄患儿放疗前诱导化疗给予Ara-C/VP16、ABVE-PC和CHOP方案交替6周期相对安全,巩固放疗给予18~20 Gy、局部加量至20~25 Gy、分次剂量在1.5~1.8 Gy的IFRT操作可行,并且建议采用VMAT技术。

关键词 儿童;霍奇金淋巴瘤;化疗药物;放射治疗;高危

Effects of Intensive Induction Chemotherapy on Consolidation Radiotherapy in Young Children with High-risk Hodgkin Lymphoma

XU Yi-zhi¹, SUN Yan², ZHENG Bao-min², LUO Zhi-bin¹ (1. Dept. of Hematology and Oncology, Chongqing Third People's Hospital, Chongqing 400014, China; 2. Dept. of Radiation Oncology, Peking University Cancer Hospital, Beijing 100142, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the safety of induction chemotherapy and the implementation method of consolidation radiotherapy in young children with high-risk Hodgkin lymphoma (HL), by evaluating the effects of intensive induction chemotherapy on consolidation radiotherapy. **METHODS:** Six pediatric patients with high-risk HL received low-dose involved field radiation therapy (IFRT) via volumetric modulated arc therapy (VMAT) following 6 cycles of intensive chemotherapy [Ara-C/VP16 (cytosine arabinoside+etoposide), ABVE-PC (adriamycin+bleomycin+leurocristine+etoposide+metacortandracin+cyclophosphamide) and CHOP (cyclophosphamide+leurocristine+adriamycin+ prednisone) in turn]. Therapeutic efficacy and toxic effects were evaluated after treatment. **RESULTS:** Intensive induction chemotherapy and consolidation radiotherapy were acceptable by young children, and mild acute or subacute toxic reaction were observed. Intensive induction chemotherapy didn't affect toxic effects of consolidation radiotherapy. In this regimen, the cumulative doses of bleomycin and adriamycin were 20 mg/m² and 270 mg/m², respectively. VMAT optimized plan to ensure that the dose that involved organs received was safe. In the patient with mediastinal radiation therapy, the mean lung and heart doses were 525.6 cGy and 503.9 cGy, respectively. **CONCLUSIONS:** It is safe to give high-risk HL young children 6 cycles of intensive induction chemotherapy (Ara-C/VP16, ABVE-PC and CHOP in turn) before radiotherapy. It is feasible to conduct IFRT with 18-20 Gy and an additional 20-25 Gy boost, 1.5-1.8 Gy/ fraction. VMAT deserves to be advised.

KEYWORDS Children; Hodgkin lymphoma; Chemotherapy drugs; Radiation therapy; High-risk

儿童霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)是一种可治愈的肿瘤,多沿用成人HL的放疗方案,即多柔吡星(阿霉素)+博来霉素+长春新碱+氮烯咪胺(ABVD)化疗联合受累野照射(involved field radiation therapy, IFRT)^[1]。但远期随访发现,其放疗相关的发育畸形、心肺疾病及第二肿瘤的发生率显著增高,尤其是16岁以下的儿童,其30年内第二肿瘤的发生率

高达26.3%,严重影响了儿童的生存质量和生存期^[2-4]。越来越多的临床研究针对儿童这一特殊人群,采用依据危险度化疗的分层治疗策略^[5-9]:通过提高诱导化疗药物的强度,低危患儿可取消巩固放疗;高危患儿虽然不能取消放疗,但这些新的高强度诱导化疗方案减少了远期毒性大的药物的应用,在治愈儿童HL的基础上减少了远期并发症。需要注意的是,高强度诱导化疗方案可能会加重放疗的近期副作用,影响巩固放疗的实施。如,HL常用的化疗药物博来霉素会增高放射性肺炎的发生率,阿霉素会增大放射性心脏毒性,高强度化疗后骨髓抑制导致放疗耐受度下降等。12岁以下的低龄高危HL患

* 主治医师,博士。研究方向:恶性肿瘤的放化疗。电话:023-63514328。E-mail:632828620@qq.com

通信作者:主任医师,博士。研究方向:放射肿瘤学。电话:010-88196127。E-mail:ysunemail@yahoo.com

儿器官发育不完善,对药物及射线的耐受性和反应性显著异于成人,其治疗具有特殊性。本研究通过分析高危HL低龄患儿采用阿糖胞苷+依托泊苷(Ara-C/VP16)、阿霉素+博来霉素+长春新碱+依托泊苷+泼尼松+环磷酰胺(ABVE-PC)和环磷酰胺+长春新碱+阿霉素+强的松(CHOP)化疗方案交替高强度化疗6周期后进行放疗的情况,评估该高强度诱导化疗方案的安全性,探讨经历高强度化疗后如何进行安全、有效的巩固放疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2014年8—11月北京大学肿瘤医院收治的高危HL低龄患儿6例。病理参照世界卫生组织(WHO)病理分型标准诊断分型^[10];临床分期参照霍奇金淋巴瘤Ann Arbor分期标准^[11];危险分层标准见表1。

表1 危险分层标准

Tab 1 Standard of risk stratification

危险分层	标准
低危	I _A 期、II _A 期且无危险因素
中危	其他II期、III期且无危险因素
高危	IV期或其他期别有任何危险因素

注:危险因素包括肺门区受累;受累淋巴结区 ≥ 4 个;纵隔淋巴结直径 \geq 胸廓直径的1/3;单个淋巴结或成团的淋巴结直径 > 10 cm;B组症状;4周期化疗经正电子发射计算机断层显像/X线计算机体层成像(PET/CT)评效未达到完全缓解(CR)

Note: risk factors include hilar region involved; ≥ 4 involved GT-Vnd; mediastinal lymph node diameter $\geq 1/3$ of thorax diameter; diameter of single lymph node or a ball of lymph node > 10 cm; B group of symptom; effect of 4 cycles of PET/CT not reach CR

1.2 化疗

1.2.1 化疗方案 患儿采用Cycle A、B、C交替化疗6周期。Cycle A,即Ara-C/VP16:阿糖胞苷3 mg/m²静脉滴注,q12 h,d1~2+依托泊苷200 mg/m²静脉滴注,q12 h,d1~2;q21 d。Cycle B,即ABVE-PC:阿霉素30 mg/m²静脉滴注,qd,d1~2+博来霉素10 mg/m²静脉滴注,d1、d8+长春新碱1.4 mg/m²静脉注射,d1、d8+依托泊苷75 mg/m²静脉滴注,d1~5+泼尼松40 mg/m²口服,tid,d1~10+环磷酰胺800 mg/m²静脉滴注,d1;q21 d。Cycle C,即CHOP:环磷酰胺1200 mg/m²静脉滴注,qd,d1~2+长春新碱1.4 mg/m²静脉注射,d1+阿霉素25 mg/m²静脉滴注,qd,d1~3+强的松60 mg/m²口服,tid,d1~4;q21 d。

1.2.2 化疗期间的辅助治疗 化疗期间根据蒽环类化疗药用量给予右丙亚胺解毒,剂量比为1:10(如,阿霉素30 mg/m²:右丙亚胺300 mg/m²,在右丙亚胺静脉滴注后30 min给予阿霉素)。该诱导化疗方案中化疗药物及剂量多为中致吐风险,故用药期间常规给予5-羟色胺3受体拮抗药止吐。若患儿白细胞低于 2.5×10^9 L⁻¹,给予人重组粒细胞集落刺激因子升白细胞治疗,辅以感染防护措施。

1.3 放疗

1.3.1 放疗的实施 6周期化疗后给予低剂量IFRT的巩固放疗。采用容积旋转调强放疗(Volumetric modulated arc therapy, VMAT)技术。患儿仰卧位,颈部过伸,双手置于体侧,采用热塑颈胸一体膜固定,进行CT平扫定位,层间距为3 mm。必要时给予镇静处理。

1.3.2 靶区的勾画 大体肿瘤体积(Gross target volume, GTV)为化疗后残余的淋巴结及结外病灶,包括PET/CT无高

代谢但在CT上仍有显示的淋巴结。临床靶体积(Clinical target volume, CTV)为化疗前受累的淋巴结区,参照美国肿瘤放射治疗协作组织(RTOG)发布的颈部/锁骨上/腋下/纵隔淋巴结引流区的勾画指南操作。计划靶体积(Planning target volume, PTV)在CTV基础上外放3 mm。

1.3.3 剂量原则及计划评估 化疗后给予低剂量IFRT,剂量18~20 Gy,局部GTV加量至20~25 Gy,分次剂量在1.5~1.8 Gy。危及器官限制剂量为脑干 ≤ 45 Gy,脊髓 ≤ 25 Gy,甲状腺平均受量 ≤ 15 Gy,心脏平均受量 ≤ 15 Gy,双肺V24(接受24 Gy照射剂量的肺体积占肺总体积的百分比) $< 20\%$ ^[12-14]。利用等剂量曲线、剂量体积直方图等进行评估,对不满意的计划进行修正。

1.4 疗效评估标准

化疗后CT评效参照1999年Cheson标准^[15],PET/CT评效参照2007年改良的Cheson标准^[16]。按以上标准将疗效分为CR、部分缓解(PR)、病情进展(PD)、病情稳定(SD)。

1.5 不良反应评估

放疗期间每周采用通用不良事件术语标准(Common terminology criteria for adverse events, CTCAE)4.0版进行评估。

2 结果

2.1 临床特征

6例患儿均为男性,年龄4岁1个月~10岁7个月,平均发病年龄7岁10个月。病理分型:5例经典型(Classical hodgkin's lymphoma, cHL),1例结节性淋巴细胞为主型(Nodular lymphocyte persistent hodgkin lymphoma, NLPHL),其中cHL以混合细胞型为主。临床分期:II_A期4例,III_A期1例,IV_A期1例。6例均为高危患儿,高危因素包括IV期(1例)、成团淋巴结 > 10 cm(1例)、侵犯淋巴结区 > 4 个(1例)、4周期PET/CT未达到CR(3例)。

该诱导化疗方案中,肺毒性药物博来霉素的累积剂量为20 mg/m²,心脏毒性药物阿霉素的累积剂量为270 mg/m²。化疗后给予低剂量IFRT,VMAT治疗计划中,单弧即达到了较满意的剂量分布,中位时间85 s。治疗过程中患儿舒适度好、依从性高,无一使用镇静剂。危及器官受量:甲状腺平均受量为998.6 cGy。进行了纵隔照射的病例,其肺平均受量为525.6 cGy(16.6~2 625.2 cGy),V24 $< 5\%$;心脏平均受量为503.9 cGy(7.4~2 727.8 cGy)。患儿的临床特征见表2。

2.2 不良反应

放疗期间,6例患儿口腔黏膜反应均为0~1度,1例出现乏力1度,1例出现轻微食欲下降。纵隔受照射的病例未发生放射性肺炎,放疗后心脏射血分数为70%,较化疗前基线无明显变化。6例患儿均未出现皮肤反应、骨髓抑制及其他不良反应。

3 讨论

HL分为NLPHL和cHL,儿童HL以cHL更为常见。本研究中仅1例为晚期NLPHL,其余为cHL,晚期NLPHL的治疗参照cHL进行。一项CCG 5942的临床研究^[5]纳入了诱导化疗达CR的498名cHL患儿,其中放疗组较不放疗组显著提高了10年无事件生存率(EFS)(91% vs. 83%),肯定了化疗后巩固放疗的有效性。

对于儿童HL,目前尚无统一的诱导化疗方案。近年一些多中心的前瞻性随机临床研究尝试给予高强度的诱导化疗方

表2 患儿的临床特征

Tab 2 Clinical characteristics of pediatric patients

编号	年龄	病理	分期	高危因素	化疗后CT评效	化疗后PET/CT评效	放疗剂量	放疗范围
1	10岁7个月	cHL 结节硬化型	II _A	成团淋巴结>10 cm	6周期PR	6周期CR	GTV/CTV 25 Gy/20 Gy/12 f	双颈部、纵隔
2	4岁1个月	cHL 混合细胞型	IV _A	IV期	6周期 淋巴结PR	6周期淋巴结CR, 椎体及股骨上段代 谢减低	GTV/CTV 19.8 Gy/17.6 Gy/11 f	左颌下、左颈部 (未包含受累骨髓)
3	9岁7个月	cHL 混合细胞型	II _A	4周期PET/CT评效 未达CR	4周期PR 6周期维持PR	4周期PR 6周期维持PR	GTV/CTV 24 Gy/21 Gy/12 f	双颈部
4	9岁1个月	cHL 混合细胞型	II _A	4周期PET/CT未达 到CR	4周期PR 6周期维持PR	4周期PR 6周期维持PR	GTV/CTV 24 Gy/21 Gy/12 f	左颈部
5	8岁1个月	cHL 混合细胞型	III _A	受累淋巴结区>4个	4周期PR	4周期CR	GTV/CTV 21 Gy/18 Gy/12 f	右咽旁、双腮腺、颌 下腺、颈部、腋窝 (未包含受累双侧 腹股沟淋巴结*)
6	5岁8个月	NLPHL	II _A	4周期PET/CT未达 到CR	4周期PR 6周期维持PR	4周期PR 6周期维持PR	GTV/CTV 22 Gy/19.8 Gy/11 f	右腮腺、右颈部

注: *该患儿化疗前临床查体及CT发现双侧腹股沟淋巴结肿大,但PET/CT无高代谢且化疗后淋巴结大小变化不大,故未将双侧腹股沟区纳入放射野

Note: * bilateral inguinal lymph node enlargement are observed in the pediatric patient by physical examination and CT before chemotherapy, but diameter of lymph node have no significant change and PET/CT do not induce hypermetabolism. So bilateral inguina is not involved in radiation field

案,以降低放化疗的远期毒性。DAL-HD90研究^[17]和GPOH-HD95研究^[6]采用的诱导化疗方案为长春新碱+丙卡巴肼+泼尼松+阿霉素(OPPA,应用于女孩)/长春新碱+依托泊苷+泼尼松+阿霉素(OEPA,应用于男孩)与环磷酰胺+长春新碱+丙卡巴肼+泼尼松(COPP);AHOD0031研究^[8]采用的诱导化疗方案为地塞米松+依托泊苷+顺铂+阿糖胞苷(DECA)与ABVE-PC。本研究放疗前的诱导化疗方案为Ara-C/VP16、ABVE-PC和CHOP交替进行。上述几种新的诱导化疗方案强度类似,与传统的单一用氮芥+长春新碱+甲基苄肼+强的松(MOPP)、ABVD共6周期化疗方案比较,用环磷酰胺替代了远期副作用大的氮芥类药物,减少了蒽环类药物的累积剂量,还应用依托泊苷及阿糖胞苷等增强了抗肿瘤作用。临床研究多采用适于危险度化疗的分层治疗策略:(1)对于低危患者:GPOH-HD95研究^[6]给予OPPA/OEPA 2周期诱导化疗,发现低危患儿化疗达CR后放疗与否对10年无进展生存率(PFS)无显著影响,提示低危患儿化疗达CR后可取消放疗。(2)对于中危患者:GPOH-HD95研究^[6]给予OPPA/OEPA和COPP各2周期诱导化疗,发现中危组放疗者较不放疗者的10年PFS显著提高(91% vs. 69%)。AHOD0031研究^[8]进一步对中危患者进行了亚组分析,给予DECA和ABVE-PC各2周期诱导化疗,发现对于2周期化疗的反应快者不需要放疗。(3)对于高危患者:GPOH-HD95研究^[6]给予OPPA/OEPA 2周期和COPP 4周期诱导化疗,即使是如此高强度多周期的诱导化疗,其研究结论依然为无论CR与否都必须进行巩固放疗。本研究中6例患儿均为高危,无论6周期高强度诱导化疗后是否达到CR,均给予了化疗后的巩固放疗。

应用如此高强度多周期的诱导化疗后,IFRT剂量并不能大幅度降低。DAL-HD90研究^[17]给予的放疗剂量为25 Gy;GPOH-HD95研究^[6]在DAL-HD90研究的基础上,进一步将化疗后达PR者的放疗剂量降至20 Gy;AHOD0031研究^[8]中化疗达CR者的放疗剂量为21 Gy。综上,即使提高诱导化疗的强度,其后的巩固放疗剂量亦要求在20 Gy左右。本研究给予

IFRT的剂量为18~20 Gy,局部GTV加量至20~25 Gy,分次剂量为1.5~1.8 Gy,与欧美HL患儿所用剂量类似。我国HL高危患儿经历了高强度化疗后,对上述低剂量IFRT的耐受尚可,仅有轻微乏力、食欲下降及口腔黏膜反应,无一出现骨髓抑制延迟放疗。此外,对于纵隔受照射的病例,因其高强度诱导化疗中肺毒性药物博来霉素和心脏毒性药物阿霉素的应用,对心脏和肺受到照射的限量更加严格,故本研究采用了VMAT技术进行IFRT以尽量降低危及器官的受量。VMAT治疗时间短,可提高患儿依从性,降低内脏器官运动导致的误差,最为重要的是计划优化使得危及器官的平均受量低于了普通的调强放射治疗(Intensity modulated radiation therapy, IMRT)^[18-19]。此外,VMAT减少了机器跳数(Monitor units, MUs),也减少了危及器官因大数量MUs所带来的多页光栅(Multi-leaf collimator, MLC)的漏射。笔者对鼻咽癌患者进行的VMAT与固定野IMRT的对比研究亦证实了上述优势^[20]。涉及纵隔照射的患儿,其双肺V24为30%时发生放射性肺炎的几率为5%。本研究进行纵隔照射的患儿,其双肺V24不足5%,即使之前接受了博来霉素等肺毒性化疗药,但累积剂量仅20 mg/m²,未发生放射性肺炎。博来霉素远期肺毒性与总用量有关,即应用400 mg治疗的患者的肺功能失常率约为10%,而1%~2%死于肺纤维化;应用量在500 mg以上患者的死亡率可达3%~5%^[21]。就目前严格控制的肺部受量和博来霉素的用量,推测纵隔照射患儿远期肺部并发症的发生率是比较低的。涉及纵隔照射的患儿,其心脏平均受量为1 500 cGy时,其25年冠心病、心瓣膜病及心包炎的发病率仅为3%。阿霉素的近远期心脏毒性也与累积剂量有关,其终身剂量限制为400 mg/m²^[22]。本研究中的患儿接受的阿霉素累积剂量仅为270 mg/m²,且及时应用了右丙亚胺解毒,而放疗中心脏平均受量不足1 000 cGy,推测诱导化疗药加重心脏的放疗相关并发症的几率是比较低的。此外,化疗药物增加了患第二肿瘤的几率。目前,虽然对于照射剂量与第二肿瘤发生率的明确独立相关性尚有争议,但大多数临床研究结论趋向于

两者仍是存在粗略的线性关系。本研究中3例10岁以下的患儿接受的是单侧颈部照射,剂量为18~20 Gy。单侧颈部照射虽然增加了双侧肌肉、骨骼发育不对称的几率,但后期可通过康复训练和外科技术使其得到部分改善。最重要的是,单侧照射减少了患儿整体受照射的剂量,可能会因减少第二肿瘤的发生而给患儿带来更多获益。

综上所述,高危HL低龄患儿放疗前诱导化疗给予Ara-C/VP16、ABVE-PC和CHOP方案交替6周期相对安全,不影响进行巩固放疗低剂量IFRT。巩固放疗剂量为18~20 Gy、局部剂量至20~25 Gy、分次剂量为1.5~1.8 Gy的IFRT操作可行,并建议采用VAMT技术,以减少危及器官受量,从而达到降低诱导化疗和放疗不良反应的叠加效应。

参考文献

[1] Sandlund JT, Hudson MM. Hematology: treatment strategies for pediatric Hodgkin lymphoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(5):243.

[2] Hodgson DC, Hudson MM, Constine LS. Pediatric Hodgkin lymphoma: maximizing efficacy and minimizing toxicity[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2007, 17(3):230.

[3] Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study[J]. *Blood*, 2011, 117(6):1 806.

[4] Yeh JM, Diller L. Pediatric Hodgkin lymphoma: trade-offs between short- and long-term mortality risks[J]. *Blood*, 2012, 120(11):2 195.

[5] Wolden SL, Chen L, Kelly KM, 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]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(26):3 174.

[6] Dorffel W, Ruhl U, Luders 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]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(12):1 562.

[7] Castellanos EM, Barrantes JC, Baez LF, et al. A chemotherapy only therapeutic approach to pediatric Hodgkin lymphoma: AHOPCA LH 1999[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(6):997.

[8] Friedman DL, Chen L, Wolden S, et al. Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group Study AHOD0031[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(32):3 651.

[9] Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Holzendorf V, et al. Feasibility of VECOPA, a dose-intensive chemotherapy regimen for children and adolescents with intermediate and advanced stage Hodgkin lymphoma: results of the GPOH-HD-2002/VECOPA pilot trial[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(5):1 308.

[10] Chan JK. The new World Health Organization classifica-

tion of lymphomas: the past, the present and the future[J]. *Hematol Oncol*, 2001, 19(4):129.

[11] Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting [J]. *J Clin Oncol*, 1989, 7(11):1 630.

[12] Bolling T, Geisenheiser A, Pape H, et al. Hypothyroidism after head-and-neck radiotherapy in children and adolescents: preliminary results of the "Registry for the Evaluation of Side Effects After Radiotherapy in Childhood and Adolescence" (RiSK) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(5):e787.

[13] Hua C, Hoth KA, Wu S, et al. Incidence and correlates of radiation pneumonitis in pediatric patients with partial lung irradiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(1):143.

[14] Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort[J]. *BMJ*, 2009, doi: 10.1136/bmj.b4606.

[15] Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(4):1 244.

[16] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5):579.

[17] Schellong G, Potter R, Bramswig J, 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]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(12):3 736.

[18] Wagner D, Christiansen H, Wolff H, et al. Radiotherapy of malignant gliomas: comparison of volumetric single arc technique (RapidArc), dynamic intensity-modulated technique and 3D conformal technique[J]. *Radiother Oncol*, 2009, 93(3):593.

[19] Bertelsen A, Hansen CR, Johansen J, et al. Single Arc Volumetric Modulated Arc Therapy of head and neck cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2010, 95(2):142.

[20] Zheng BM, Dong XX, Wu H, et al. Dosimetry Comparison between Volumetric Modulated Arc Therapy with Rapid Arc and Fixed Field Dynamic IMRT for Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma[J]. *Chin J Cancer Res*, 2011, 23(4):259.

[21] Cleverley JR, Sreaton NJ, Hiorns MP, et al. Drug-induced lung disease: high-resolution CT and histological findings[J]. *Clin Radiol*, 2002, 57(4):292.

[22] Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(13):900.

(收稿日期:2015-04-01 修回日期:2015-06-30)

(编辑:胡晓霖)