

依托泊苷/达卡巴嗪进入WHO儿童药物基本目录治疗儿童霍奇金淋巴瘤有效性、安全性和经济性的循证快速评估[△]

陈敏^{1,2*}, 喻佳洁³, 向桐煜⁴, 郎炳辰^{1,2}, 杜亮³, 邝心颖³, 李幼平^{3#a}, 张伶俐^{1,2#b} (1.四川大学华西第二医院药学部/循证药学中心, 成都 610041; 2.出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041; 3.四川大学华西医院中国循证医学中心, 成都 610041; 4.中国药科大学药学院, 南京 210000)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)19-2593-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.19.01

摘要 目的:按世界卫生组织(WHO)儿童基本药物目录(EMLc)专家委员会要求,循证快速评估依托泊苷/达卡巴嗪治疗儿童霍奇金淋巴瘤的有效性、安全性和经济性,为其是否纳入第5版WHO EMLc提供证据。方法:系统检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、WHO国际临床试验注册平台(ICTRP)、美国国家指南(NGC)数据库和Google学术搜索,检索时限均为建库起至2015年1月。获取依托泊苷/达卡巴嗪治疗儿童霍奇金淋巴瘤有效性、安全性和经济性的临床研究、指南和系统评价,分别采用AMSTAR、Cochrane handbook和ACROBAT-NRSI工具评估系统评价/Meta分析、随机对照试验(RCT)和观察性研究的文献质量,采用GRADE标准(2011)评价证据质量和推荐强度。结果:最终纳入8篇文献。有效性方面,1篇循证指南推荐使用依托泊苷治疗儿童霍奇金淋巴瘤;5项RCT中,2项含依托泊苷/达卡巴嗪方案的无进展生存率(EFS)和总体生存率(OS)均在75%以上,但2项含达卡巴嗪方案的EFS、OS和1项含依托泊苷方案的完全缓解率(CR)与其他化疗方案比较,差异均无统计学意义;安全性方面,含依托泊苷/达卡巴嗪方案的不良事件主要包括中性粒细胞减少、骨髓抑制、肺毒性、恶心呕吐及二次恶性肿瘤,但均可耐受。经济性方面,ABVD方案在发达国家可负担,在发展中国家较昂贵。GRADE结果显示证据质量为中等。结论:推荐依托泊苷/达卡巴嗪作为儿童霍奇金淋巴瘤的治疗药物纳入第5版WHO儿童基本药物清单中。

关键词 依托泊苷;达卡巴嗪;儿童霍奇金淋巴瘤;儿童基本药物目录

Evidence-based Rapid Review on Efficacy, Safety and Economics of Etoposide/Dacarbazine Included in WHO Pediatric Essential Medicine List for Pediatric Hodgkin Lymphoma

CHEN Min^{1, 2}, YU Jiajie³, XIANG Tongyu⁴, LANG Bingchen^{1, 2}, DU Liang³, Joey S.W.Kong³, LI Youping³, ZHANG Lingli^{1, 2} [1.Dept. of Pharmacy/Evidence-based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2.Key Lab of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu 610041, China; 3.Chinese Evidence-based Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4.College of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210000, China]

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate efficacy, safety and economics of etoposide/dacarbazine for pediatric Hodgkin lymphoma according to the requirements of WHO pediatric EMLc Expert Committee, and to provide the evidence whether etoposide and dacarbazine should be included in fifth edition of WHO EMLc. METHODS: Retrieved from the Cochrane Library, PubMed, Embase, WHO ICTRP, NGC database and Google scholar search systematically, clinical studies, guideline and systematic review about efficacy, safety and safety of etoposide/dacarbazine for pediatric Hodgkin lymphoma were collected from database establishment to Jan. 2015. The quality of systematic evaluation/Meta-analysis, RCT and observational research literature were evaluated by using AMSTAR, Cochrane handbook and ACROBAT-NRSI tool. The quality of evidence and recommended intensity were evaluated by using GRADE (2011). RESULTS: Totally 8 literatures were included. For efficacy: one evidence-based

[△] 基金项目:美国中华医学基金会CMB卫生政策循证研究合作项目;国家自然科学基金资助项目(No.81373381)

* 药师, 硕士。研究方向:循证临床药学。E-mail: cdcml229@163.com

a 通信作者:教授, 博士。研究方向:移植工程和移植免疫、循证医学。E-mail: yzmylab@hotmail.com

b 通信作者:教授, 博士。研究方向:循证药物决策与管理、循证临床药学研究与实践。E-mail: zhlingli@sina.com

本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址:江苏省南京市玄武区长江路188号德基大厦22层
电话:025-86816983 邮编:210018

guideline supported the use of etoposide for the treatment of pediatric Hodgkin lymphoma. Among 5 RCTs, progression-free survival (EFS) and overall survival (OS) of 2 schemes containing etoposide/dacarbazine were all higher than 75%, but there was no statistical significance in EFS and OS of 2 schemes containing dacarbazine, complete remission (CR) of 1 scheme containing etoposide, compared with other chemotherapy plan. For safety, adverse events of schemes containing etoposide/dacarbazine containing mainly included neutrophils, bone marrow suppression, lung toxicity, nausea and vomiting, and secondary malignant tumors, which were all tolerable. For economics, ABVD regimen was affordable for developed countries, but expensive for developing countries. GRADE results showed that evidence had moderate quality. CONCLUSIONS: It is recommended to include etoposide/dacarbazine for treatment of pediatric Hodgkin lymphoma into fifth edition of WHO pediatric EMLc.

KEYWORDS Etoposide; Dacarbazine; Pediatric Hodgkin lymphoma; Pediatric EMLc

霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)是15~19岁青少年中最常见的恶性肿瘤,美国每年约有1 100名儿童和20岁以下的青少年确诊霍奇金淋巴瘤,占全部儿童期肿瘤的6%^[1]。儿童霍奇金淋巴瘤治愈率高,5年生存率超98%,但长期总体存活率受化疗远期副作用影响而降低^[2]。

目前,儿童霍奇金淋巴瘤化疗方案中的主要药物有长春新碱、多柔比星、环磷酰胺、强的松、博来霉素、依托泊苷和达卡巴嗪^[3-12]。第4版世界卫生组织(WHO)《儿童基本药物目录》(Model List of Essential Medicine for Children, EMLc)已纳入长春新碱、多柔比星和环磷酰胺,未收录依托泊苷和达卡巴嗪,国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)申请将依托泊苷和达卡巴嗪纳入第5版WHO EMLc,从而提高药物的可及性。因申请者多数并未完全按照循证医学要求进行资料的系统全面检索、质量评价和证据合成,所提交的材料质量参差不齐。为了确保WHO EMLc推荐的药品有证可循,WHO EMLc委员会收到申请材料后将审校并组织相关专家进行外部评审,最终决定药品是否进入或剔出下一版目录。受WHO EMLc专家委员会之邀,基于WHO EMLc外审专家循证快速评估的方法和流程^[13],本研究循证快速评估依托泊苷和达卡巴嗪治疗儿童霍奇金淋巴瘤的有效性、安全性和经济性,为依托泊苷和达卡巴嗪是否纳入第5版WHO EMLc提供决策依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 以英文形式发表的临床指南、系统评价(SR)、Meta分析或卫生技术评估(Health technology assessment, HTA),若有同一作者或团队研究不同时间的更新,以最新发表为主;无此类证据时考虑纳入随机对照试验(RCT),若无再选择观察性研究。

1.1.2 研究人群 通过病理检查确诊的儿童霍奇金淋巴瘤患者,年龄≤20岁。

1.1.3 干预措施 试验组为含依托泊苷或达卡巴嗪的化疗方案,对照组为其他化疗方案或非化疗方案。

1.1.4 结局指标 ①有效性:完全缓解率(CR)、总体生存率(Overall survival, OS)、无进展生存率(Event-free

survival, EFS)等;②安全性:死亡率、严重不良反应发生率;③经济性:成本分析、成本效益分析;④其他指标:使用该药需要的特殊要求或培训、相关注册监管信息。

1.1.5 排除标准 重复发表的文献、非英文文献。

1.2 检索策略

计算机检索美国国家指南数据库(National guideline clearinghouse, NGC)、WHO国际临床试验注册平台(International clinical trials registry platform, ICTRP)、Cochrane图书馆、PubMed、Embase;补充检索Google学术搜索。采用主题词与自由词相结合的方式,根据数据库不同,适当调整检索策略,检索时限均为建库起至2015年1月。同时,补充检索欧盟食品安全局(European Medicines Agency, EMA)和美国FDA网站,获取依托泊苷和达卡巴嗪相关注册信息。以PubMed为例,具体检索策略见图1。

```
#1 Pediatric
#2 Hodgkin Disease
#3 Malignant Lymphogranuloma
#4 #2 OR #3
#5 Etoposide OR Dacarbazine
#6 #1 AND #4 AND #5
```

图1 PubMed检索策略

Fig 1 Search strategies of PubMed

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

两位研究者背靠背筛选文献和提取资料,分歧经讨论或咨询第三位研究者解决。按预先制订好的资料提取表提取以下内容:(1)研究基本信息(作者、国家、年份、设计类型);(2)受试者信息(年龄、性别、诊断);(3)干预措施(治疗方案、剂量、疗程)和随访时间;(4)研究结局。文献偏倚风险评估工具包括:(1)SR和Meta分析质量评价采用AMSTAR量表^[14];(2)RCT采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的RCT偏倚风险评估工具;(3)观察性研究采用ACROBAT-NRSI(A cochrane risk of bias assessment tool: for non-randomized studies of interventions)工具。采用GRADE(Grading of recommendations assessment, development, and evaluation)评价证据质量^[15-16]。经济学评价证据质量目前尚无公认的评价标准与工具,仅描述其结果。

1.4 数据处理

基于原始文献的数据,描述性报告纳入文献结果。若原始文献数据无临床异质性,则进行Meta分析;反之,则仅进行描述性分析。统计分析采用Rev Man 5.3软件,采用 χ^2 检验判断统计学异质性。 $P < 0.05$ 或 $I^2 \geq 50\%$ 表示存在异质性,应找出异质性来源,若不存在临床或方法学异质性,则采用随机效应模型合并分析;反之,则采用固定效应模型。连续变量采用加权均数差(WMD)或标准化均数差(SMD),分类变量采用相对危险度(RR)为效应量,计算95%置信区间(CI)并绘制森林图。此外,采用倒漏斗图观察是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检获得文献664篇,按纳入排除标准逐层筛选后,最终纳入8篇文献,含1篇指南^[17],7篇临床研究[包括5项RCT^[7,18-21](2 208例患者)和2项经济性研究^[22-23](138例患者)]。文献检索流程图见图2。

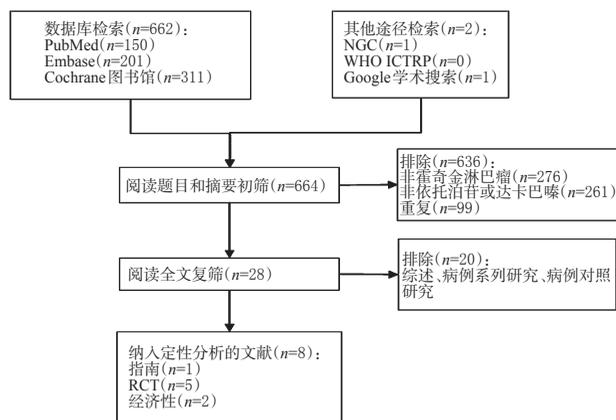


图2 文献检索流程图

Fig 2 Literature screening flow diagram

2.2 纳入文献质量评价

表1 RCT的基本信息

Tab 1 General information of RCTs

第一作者及发表年份	国家	n	分期	干预措施		CR	结局指标(试验组 vs. 对照组)		
				试验组	对照组		EFS	OS	不良反应
Friedman DL(2014) ^[7]	美国	1 712	中危	ABVE-PC×2	ABVE-PC×2+DECA×2	未报道	75.2% vs. 79.3%, $P > 0.05$	94.3% vs. 96.5%, $P > 0.05$	骨髓抑制、发热、中粒减少
Kung FH(2006) ^[18]	美国	160	低中危	MOPP-ABVD×6	MOPP-ABVD×4+放疗	未报道	53.9% vs. 63.4%, $P > 0.05$	62.9% vs. 68.3%, $P > 0.05$	中性粒细胞减少、二次肿瘤
Hutchinson RJ(1998) ^[19]	美国	111	高危	MOPP-ABVD	ABVD+放疗	未报道	77% vs. 87%, $P > 0.05$	84% vs. 90%, $P > 0.05$	贫血、肺和心脏毒性
Sackmann MF(1997) ^[20]	阿根廷	64	中危	AOPE×3	CVPP×3	85.7% vs. 97.7%, $P > 0.05$	未报道	未报道	呕吐、骨髓抑制
Weiner MA(1997) ^[21]	美国	161	中高危	MOPP-ABVD	MOPP-ABVD+放疗	未报道	79.0% vs. 80.0%, $P > 0.05$	95.1% vs. 87.5%, $P > 0.05$	骨髓抑制、二次肿瘤

在2项RCT^[7,19]中,含依托泊苷和达卡巴嗪的联合化疗方案报道的EFS和OS均在75%以上,不良反应可耐受。在2项RCT^[18,21]中,含达卡巴嗪联合化疗方案与放疗比较,EFS[RR=0.93,95%CI(0.8,1.07), $P > 0.05$]和OS[RR=1.01,95%CI(0.91,1.13), $P > 0.05$]差异均无统计学意义。在1项RCT^[20]中,含与不含依托泊苷联合化疗比较,结果两组患者的CR比较,差异无统计学意义[RR=0.88,95%CI(0.73,1.05), $P > 0.05$]。

③证据质量。采用GRADE评价证据质量。在3项

纳入5项RCT中1项仅有摘要^[21],未能获得全文,其随机序列产生、分配隐藏、盲法和其他偏倚未做评价。另外4项^[7,18-20]也未描述分配隐藏和盲法,总体质量不高,详见图3。

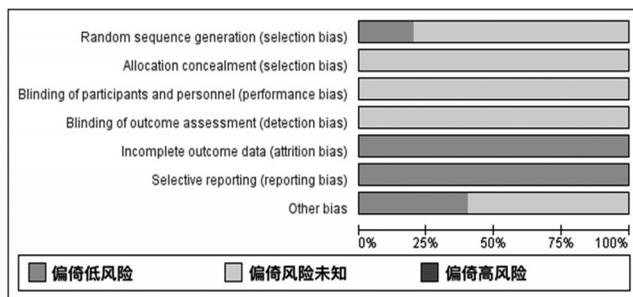


图3 RCT的偏倚风险图

Fig 3 Risk of bias of RCTs

2.3 纳入文献基本信息及结果

2.3.1 临床效果证据 ①指南。1篇英文循证指南^[17]对低、中、高危患者均推荐含依托泊苷的联合化疗方案。其中低危组采用2~4个疗程的AOPE方案(多柔比星,长春新碱,强的松,依托泊苷),中危组采用3~6个疗程的AOPE-COPP方案(多柔比星,长春新碱,强的松,依托泊苷-环磷酰胺,长春新碱,强的松,甲基苄肼)或ABVE-PC方案(多柔比星,博来霉素,长春新碱,依托泊苷-强的松,环磷酰胺),高危组采用4~6个疗程的AOPE-COPP或ABVE-PC方案。

②RCT。共纳入5项RCT^[7,18-21](2 208例患者),其基本信息见表1(表中MOPP-ABVD表示氮芥,长春新碱,甲基苄肼,强的松-多柔比星,博来霉素,长春花碱,达卡巴嗪方案;CVPP表示环磷酰胺,长春新碱,甲基苄肼,强的松方案;DECA表示地塞米松,依托泊苷,顺铂,阿糖胞苷;“×”表示疗程)。

RCT^[18,20-21]中比较了含依托泊苷/达卡巴嗪联合化疗与其他化疗或放疗的CR、EFS、OS。因随机序列产生和盲法多不清楚,影响证据质量的最主要因素为偏倚风险,结果显示证据质量为中等,详见表2。

2.3.2 安全性证据 5项含有依托泊苷/达卡巴嗪的联合化疗RCT中,常见的不良反应有骨髓抑制、粒细胞减少、发热、恶心、呕吐等,其中含达卡巴嗪的ABVD方案和含依托泊苷的AOPE方案的不良反应可耐受,详见表1。

表2 GRADE证据总结表

Tab 2 GRADE evidence summary

指标	证据质量评价项目							发生该事件患者数/总患者数(%)		效应		证据质量	结局重要性
	纳入研究	研究设计	偏倚风险	结果不一致性	间接性	结果不精确性	其他偏倚	试验组	对照组	RR(95%CI)	绝对效应		
CR	1	RCT	严重*	无严重不一致	无间接证据	无严重不精确	无	18/21(85.7)	42/43(97.7)	0.88(0.73,1.05)	<117/1 000 (<264~>49)	中等	关键结局
EFS	2	RCT	严重*	无严重不一致	无间接证据	无严重不精确	无	106/159(66.7)	116/162(71.6)	0.93(0.8,1.07)	<50/1 000 (<143~>50)	中等	关键结局
OS	2	RCT	严重*	无严重不一致	无间接证据	无严重不精确	无	126/159(79.2)	126/162(77.8)	1.01(0.91,1.13)	>8/1 000 (<70~>101)	中等	关键结局

注：“*”表示随机方法和盲法不清楚

Note: “*” means random method and blind method are unclear

2.3.3 经济学证据 本研究包括2项经济性研究^[22-23],结果显示,在非洲,4~6周期ABVD方案的药品成本为340~510美元,若加上诊断、随访等其他费用总计6 647.27美元,超过了其人均国内生产总值(GDP)的3倍^[22]。在墨西哥,体质量20 kg左右的I B~II B期患儿的治疗总成本约为3 000美元,体质量30 kg左右患儿约为4 000美元。III~IV期治疗费用分别约为3 150、4 200美元,低于其人均GDP^[23]。提示霍奇金淋巴瘤的治疗在非洲国家(发展中国家)的经济负担比墨西哥(发达国家)高得多。

2.3.4 注册监管信息 检索美国FDA、欧盟EMA的相关文件,发现依托泊苷在美国未注册儿童霍奇金淋巴瘤的适应证和儿童剂量;依托泊苷和达卡巴嗪在欧洲均未注册儿童霍奇金淋巴瘤适应证,也无儿童剂量^[24-25]。

3 讨论

3.1 与申请材料对比

与申请材料相比^[26],笔者补充纳入1项RCT,最终结果与申请材料提供结果一致。

3.2 有效性

申请材料推荐使用依托泊苷或达卡巴嗪治疗儿童霍奇金淋巴瘤的化疗方案,包括AOPE、ABVE-PC和AOPE-COPD方案(多柔比星,长春新碱,强的松,依托泊苷-环磷酰胺,长春新碱,强的松,达卡巴嗪)。结果显示,1篇指南和5项RCT报道了依托泊苷和达卡巴嗪化疗的有效性。1篇指南推荐使用含依托泊苷的化疗方案,5项RCT中3项采用含达卡巴嗪的化疗方案,2项采用含依托泊苷的化疗方案。笔者补充纳入1项RCT,进一步证实了达卡巴嗪和依托泊苷用于儿童霍奇金淋巴瘤的有效性,与申请材料的推荐一致。

3.3 安全性

申请材料报道了化疗药物的不良反应,其中长春新碱易致神经毒性、博来霉素易致肺毒性、多柔比星易致心脏毒性、环磷酰胺可致不孕、依托泊苷和达卡巴嗪有导致二次恶性肿瘤的风险。

笔者的检索结果和申请材料一致。5项RCT报道了化疗的安全性。MOPP-ABVD的主要药品不良反应(ADR)为中性粒细胞减少、骨髓抑制、肺毒性和不孕及二次恶性肿瘤;AOPE方案为恶心和呕吐;AOPE-COPP方案为二次恶性肿瘤。ABVD和AOPE方案的不良反应可耐受。

3.4 经济性

申请材料未报告含依托泊苷或达卡巴嗪化疗方案的费用相关情况。笔者新纳入2篇文献。结果显示ABVD方案对发达国家可负担,对发展中国家较昂贵。

3.5 本研究局限性及对未来研究的建议

本研究为循证快速评估,因指南和临床研究异质性较大且文献质量不高,无法定量分析。笔者的检索结果补充了英文证据,但缺乏儿童霍奇金淋巴瘤的高质量原始研究和经济学研究。建议基于患儿病情和经济条件,多进行高质量原始证据的研究,为儿童霍奇金淋巴瘤的患儿治疗提供依据。

3.6 结语

本评估完善了英文证据,研究结果证实了依托泊苷和达卡巴嗪的有效性和安全性。推荐将依托泊苷和达卡巴嗪作为儿童霍奇金淋巴瘤的治疗药物新编入第5版WHO EMLc清单,但仍要完善注册信息,如增加儿童霍奇金淋巴瘤为其适应证。

基于该研究结果,WHO在第5版EMLc中增加了依托泊苷和达卡巴嗪用于治疗儿童霍奇金淋巴瘤的信息^[27]。

参考文献

- [1] LAG R, MELBERT D, KRAPCHO M, et al. *SEER cancer statistics review, 1975 - 2009*[EB/OL].[2018-05-01].https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2009_pops09/results_merged/sect_09_hodgkins.pdf.
- [2] BAZZEH F, RIHANI R, HOWARD S, et al. Comparing adult and pediatric Hodgkin lymphoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1988 - 2005: an analysis of 21 734 cases[J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(12):2198-2207.
- [3] WOLDEN SL, CHEN L, KELLY KM, et al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with, without radiotherapy for children with Hodgkin lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(26):3174-3180.
- [4] KELLY KM, SPOSTO R, HUTCHINSON R, et al. BEA-COPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's oncology group CCG-59704 clinical trial[J]. *Blood*, 2011, 117(9):2596-2603.
- [5] SCHWARTZ CL, CONSTINE LS, VILLALUNA D, et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVEPC

- for children and adolescents with intermediate-and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425[J]. *Blood*, 2009, 114(10):2051-2059.
- [6] KELLER FG, NACHMAN J, CONSTINE L, et al. A phase III study for the treatment of children and adolescents with newly diagnosed low risk Hodgkin lymphoma (HL) [abstract][J]. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2010, 116(21):767.
- [7] FRIEDMAN DL, WOLDEN S, CONSTINE L, et al. Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate risk Hodgkin lymphoma: AHOD0031-a report from the Children's oncology group[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(32):3651-3658.
- [8] MAUZ-KÖRHOLZ C, HASENCLEVER D, DÖRFFEL W, 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]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(23):3680-3686.
- [9] METZGER ML, WEINSTEIN HJ, HUDSON MM, et al. Association between radiotherapy vs. no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy, survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma [J]. *JAMA*, 2012, 307(24):2609-2616.
- [10] METZGER M, BILLET A, FRIEDMANN AM, et al. Stanford V chemotherapy and involved field radiotherapy for children and adolescents with unfavorable risk Hodgkin lymphoma: results of a multi-institutional prospective clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15):9502.
- [11] TEBBI CK, MENDENHALL NP, LONDON WB, 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[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59(7):1259-1265.
- [12] APPEL B, CHEN L, HUTCHINSON RJ, et al. Treatment of pediatric lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (lphl) : a report from the children's oncology group[J]. *Klin Padiatr*, 2014. DOI: 10.1055/s-0034-1371120.
- [13] 李幼平, 喻佳洁, 杜亮, 等. WHO EML 外审专家循证快速评估方法和流程的探索与实践[J]. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(12):1447-1453.
- [14] SHEA BJ, GRIMSHAW JM, WELLS GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2007, 7(10):1-7.
- [15] GUYATT GH, OXMAN AD, AKL E, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4):383-394.
- [16] GUYATT GH, OXMAN AD, KUNZ RD, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4):395-400.
- [17] TEREZAKIS SA, METZGER ML, HODGSON DC, et al. ACR appropriateness criteria pediatric Hodgkin lymphoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(7):1305-1312.
- [18] KUNG FH, SCHWARTZ CL, FERREE CR, et al. POG 8625: a randomized trial comparing chemotherapy with chemoradiotherapy for children and adolescents with stages I, II A, III A1 Hodgkin disease: a report from the children's oncology group[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2006, 28(6):362-368.
- [19] HUTCHINSON RJ, FRYER CJ, DAVIS PC, et al. MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: results of the children's cancer group phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(3):897-906.
- [20] SACKMANN-MURIEL F, ZUBIZARRETA P, GALLO G, et al. Hodgkin disease in children: results of a prospective randomized trial in a single institution in Argentina [J]. *Med Pediatr Oncol*, 1997, 29(6):544-552.
- [21] WEINER MA, LEVENTHAL B, BRECHER ML, et al. Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low-dose total-nodal radiation therapy in the treatment of stages II B, III A2, III B, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: a pediatric oncology group study [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(8):2769-2779.
- [22] STEFAN DC, STONES D. How much does it cost to treat children with Hodgkin lymphoma in Africa?[J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50(2):196-199.
- [23] LUIS JG, ELISA DA, EVELYNE ER, et al. Estimation of chemotherapy costs applying the full protocol of children with acute lymphoblastic leukemia or Hodgkin's lymphoma: case study[J]. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2012, 69(1):10-21.
- [24] FDA. *Etoposide Phosphate for injection*[EB/OL]. (2015-07-31)[2018-05-01]. <http://www.fda.gov/Drugs>.
- [25] European Medicines Agency. *Dacarbazine faulding*[EB/OL]. (2002-09-19) [2018-05-01]. <http://www.ema.europa.eu/ema/human/medicines/>.
- [26] WHO. *Hodgkin lymphoma (pediatric) union for international cancer control*[EB/OL]. (2014-01-30) [2018-05-01]. http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/HodgkinLymphoma_Pediatric.pdf?ua=1.
- [27] WHO. *WHO Model list of essential medicines for children* [EB/OL]. (2015-05-08) [2018-05-01]. http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EMLc2015_8-May-15.pdf?ua=1.

(收稿日期:2018-05-22 修回日期:2018-07-26)

(编辑:刘明伟)