

## 中企情报/药企情报医院用药监测报告样本

版权所有：中企情报 [cccic.com](http://cccic.com)/药企情报 [17cia.com](http://17cia.com)

### 目录

<b>1.</b>	<b>中国抗肿瘤药物总体市场现状</b>	<b>3</b>
1.1.	药品市场与肿瘤药市场的整体走势	3
1.2.	抗肿瘤药价格动态走势	3
1.3.	1999年—2004年抗肿瘤药市场销售走势	4
1.4.	抗肿瘤药市场份额变化	4
1.5.	不同子类抗肿瘤药市场份额变化	5
1.6.	肿瘤药市场的地域分布	5
1.7.	不同类肿瘤治疗用药应用趋势	6
<b>2.</b>	<b>细胞毒性类抗肿瘤药市场分析</b>	<b>7</b>
2.1.	2003年细胞毒性类抗肿瘤药物市场表现	7
2.2.	1999年~2003年上半年细胞毒性类抗肿瘤药物的全国医院销售情况回顾	7
2.3.	2004年细胞毒性药领先品种18种(年销售超过4500万元的品种)	8
2.4.	生物碱类市场现状及产品分析	9
2.5.	抗肿瘤抗生素市场现状及产品分析	10
2.6.	烷化剂市场现状及产品分析	11
2.7.	抗代谢物市场现状及产品分析	12
2.8.	其它细胞毒性药市场现状及产品分析	13
<b>3.</b>	<b>辅助治疗用药市场分析</b>	<b>14</b>
3.1.	2003年辅助治疗药市场表现	14
3.2.	1999—2003年辅助治疗药的全国医院销售情况回顾	14
3.3.	2004年辅助治疗药领先品种(25种)	15
3.4.	市场现状及产品分析	16
3.4.1.	升白细胞药市场现状与回顾	16
3.4.2.	止吐药市场现状及产品分析	17
3.4.3.	免疫调节药物市场现状及产品分析	18
3.4.4.	骨钙调节及骨痛抑制类药物市场现状及产品分析	19
<b>4.</b>	<b>激素类抗肿瘤药市场分析</b>	<b>21</b>
4.1.	2003年激素类药物市场表现及2000~2003年市场回顾	21
4.2.	激素与激素拮抗剂的比例	21
4.3.	2003年激素类药前十位品种(万元)	22
<b>5.</b>	<b>抗肿瘤用药城市市场分析</b>	<b>23</b>
<b>5.1.</b>	<b>北京市场</b>	<b>23</b>
5.1.1.	各小类抗肿瘤药物市场规模、份额及趋势	23
5.1.2.	北京肿瘤药物市场的细分	23
5.1.3.	各类产品抗肿瘤药物的市场动态变化	24
5.1.4.	北京地区主要品种销售排序(万元)	24

5.2.	上海市场.....	25
5.2.1.	各小类抗肿瘤药物市场规模、份额及趋势.....	25
5.2.2.	上海肿瘤药物市场的细分.....	25
5.2.3.	上海地区各子类抗肿瘤药动态变化.....	26
5.2.4.	主要品种销售排序（15种）.....	26
5.3.	广州市场.....	27
5.3.1.	各小类抗肿瘤药物市场规模、份额及趋势.....	27
5.3.2.	广州地区各类抗肿瘤药的市场细分.....	28
5.3.3.	广州地区各类抗肿瘤药的市场变化趋势.....	28
5.3.4.	主要品种销售排序（销售金额1000万以上9种）.....	28
5.4.	其他市场分析.....	29
5.4.1.	各城市抗肿瘤药物市场规模.....	29
5.4.2.	主要品种销售排序.....	29

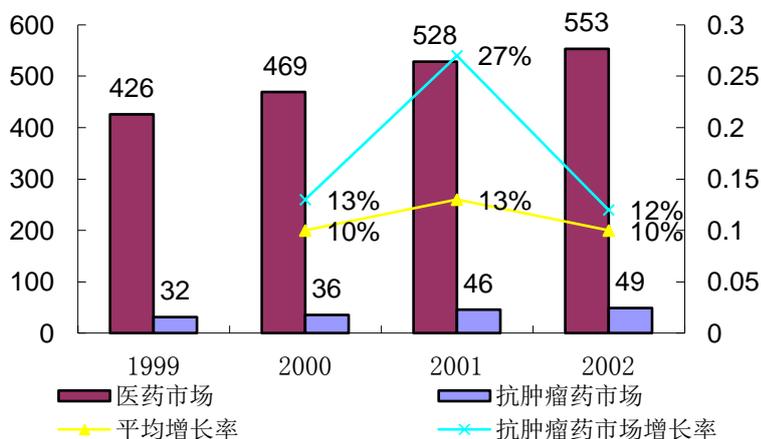
中企情报cccic.com版权所有 药企情报17cia.com版权所有

## 1. 中国抗肿瘤药物总体市场现状

### 1.1. 药品市场与肿瘤药市场的整体走势

02年全国医院购药

金额573亿元，其中医院购抗肿瘤药物金额达51亿，占全国医院市场的8.9%，全国医院用抗肿瘤药物由2000年的36亿元上升到2002年的51亿元，

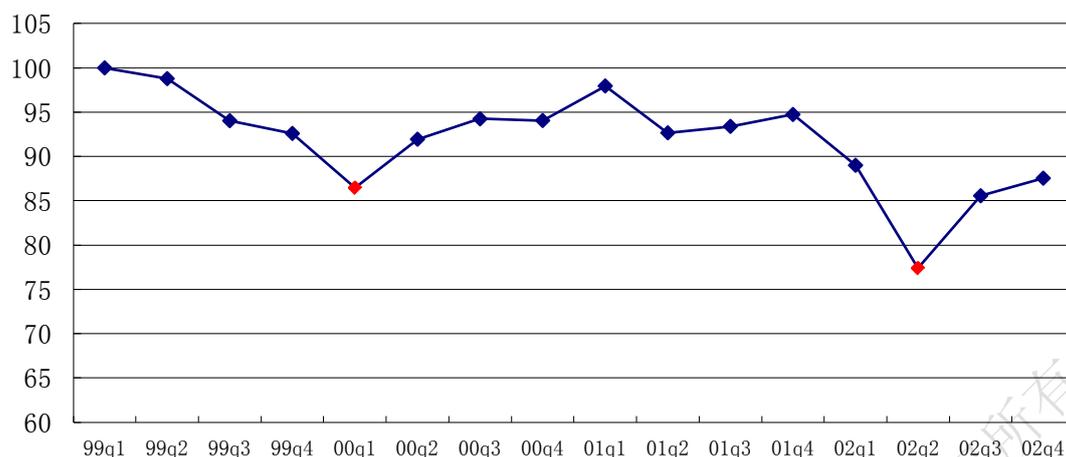


两年间分别比上年增长27%和12%，平均增长16.5%，均高于医院整体用药的增长率，（在此期间，全国医院用药总金额的增长分别为13%和10%。）

2003年，全国医院购药金额将首次超过600亿大关，而抗肿瘤医院用药的市场也达到了58亿元。2004年抗肿瘤医院用药的市场超过了67亿元。

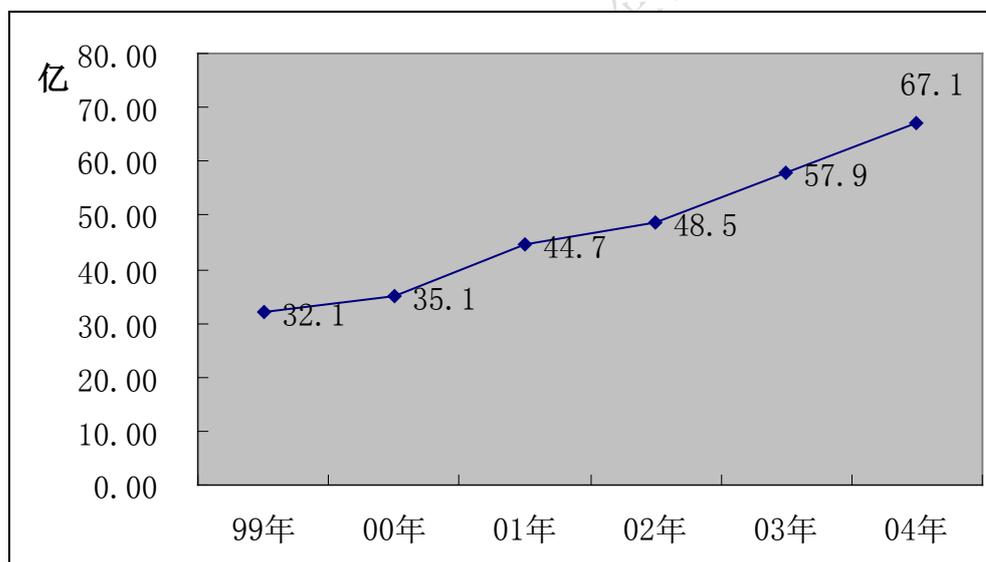
### 1.2. 抗肿瘤药价格动态走势

如果以99年一季度肿瘤药物的平均价格为基准值100，则不难发现，与其他类别的药物相同，肿瘤药物的价格也在逐渐下降，截至2002年底，三年内累计降幅超过10%，其中，幅度最大的两次价格下调分别发生在2000年一季度和2002年的二季度，前次是国家计委对药品价格的统一调整，而后者则是全国大规模的药品招标采购引发的企业自发的降价行为。进入03年以来，肿瘤药品的平均价格基本保持在一个比较稳定的水平，绝大部分产品未出现价格跳水。04年与03年的价格相比变化幅度不大。



### 1.3. 1999年—2004年抗肿瘤药市场销售走势

短短的五年间，国内肿瘤医院用药的市场已经从1999年的32亿元，猛增到2003年的58亿元，年均增幅20.1%，在2003年抗肿瘤药尤其显示出强劲的增势，销售金额比2002年同比增长19.5%。显示出强大的市场动力。



### 1.4. 抗肿瘤药市场份额变化

从用药金额上看，国内企业的产品所占的比例越来越高，00年时合资/进口产品占全部肿瘤的比例为43%，而到02年这一比例则下降到33%，随着更多的国内仿制药的上市，04年这一比例继续下降。

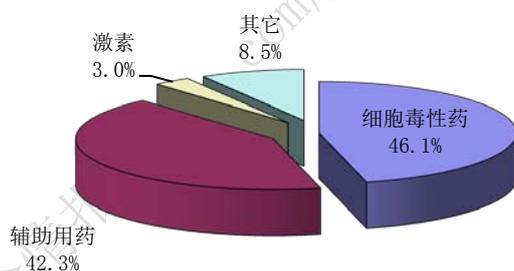
	00年	01年	02年
进口/合资品种	43	37	33
国产品种	57	63	67

### 1.5. 不同子类抗肿瘤药市场份额变化

根据国际通用的 ATC/EphMRA 分类方法，我们把抗肿瘤药物划分为以下几类：

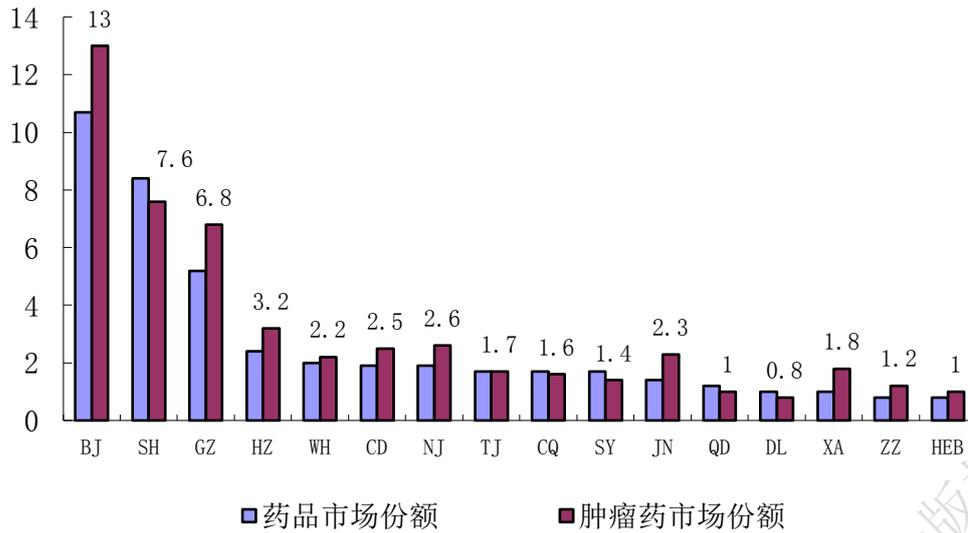
细胞毒性药物	激素类药物
烷化剂	黄体生成素释放激素
抗代谢	雌激素
抗肿瘤抗生素	孕激素
生物碱	芳香酶抑制剂
其它(包括其他植物药)	前列腺素
辅助治疗药物	创新疗法
造血生长因子	生长抑制因子
止吐药	基因疗法
双磷酸腺苷	抗敏疗法
镇痛剂	免疫疗法

细胞毒性类药物是抗肿瘤药物最大的种类，占据了 46.1% 的市场份额，抗肿瘤辅助用药，则是另一类重要的药品，在国内，激素在肿瘤治疗上的应用明显少于国外，因此，激素类药物只占了 3.0% 的市场份额。



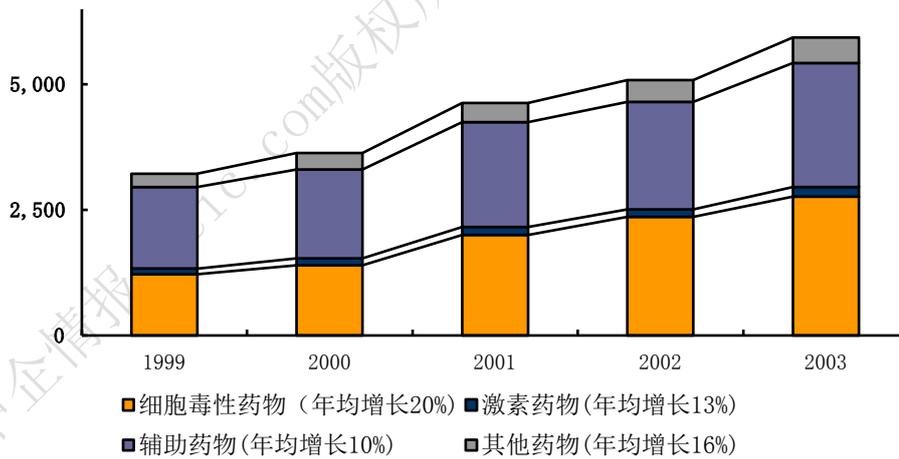
### 1.6. 肿瘤药市场的地域分布

2003 年，北京、上海、广州是国内最大的肿瘤药市场，市场份额分别为 13%、7.6% 和 6.8%，而杭州、武汉、成都、南京、济南这 5 个城市的肿瘤药市场占全部份额的 2%~3% 左右，下图列出的 16 个城市占到全国肿瘤用药市场的近 50%。关于各主要城市的肿瘤药市场将在后面的章节详细描述。



### 1.7. 不同类肿瘤治疗用药应用趋势

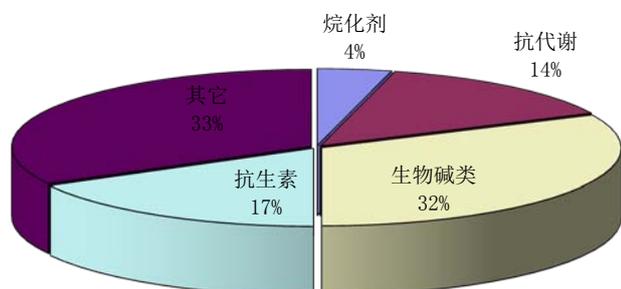
细胞毒性药物不仅是抗肿瘤药物中最大的用药类别，而且也是增长最快的类别，近3年来年均增长接近20%；而抗肿瘤辅助用药，虽然用药量大，但增长速度则相对缓慢，年均增长仅为10%。



## 2. 细胞毒性类抗肿瘤药市场分析

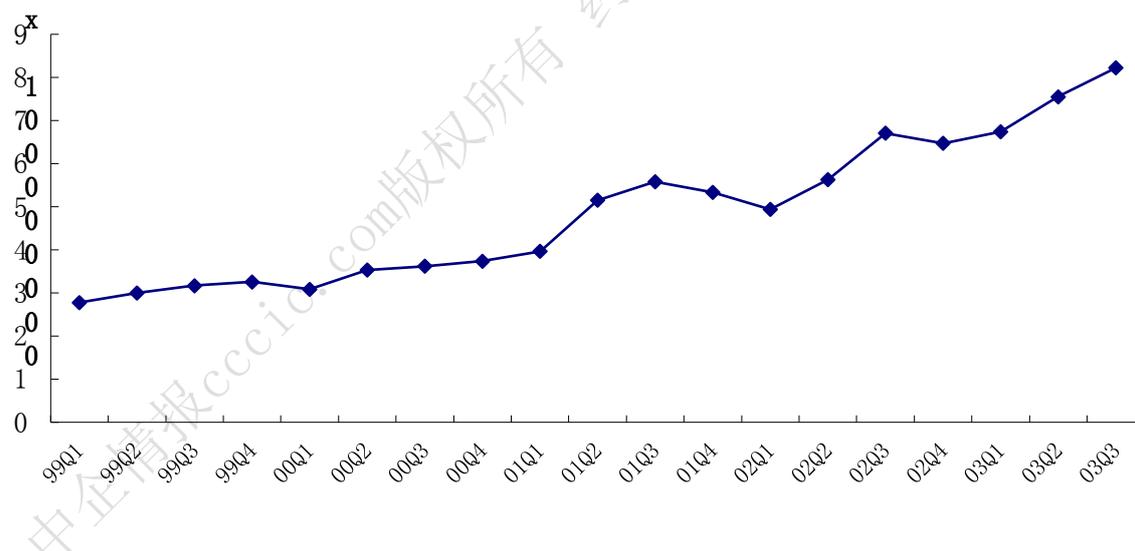
### 2.1. 2003 年细胞毒性类抗肿瘤药物市场表现

2003 年全国医院用细胞毒性类抗肿瘤药 33.13 亿元。



### 2.2. 1999 年~2003 年上半年细胞毒性类抗肿瘤药物的全国医院销售情况回顾

如下图所示，细胞毒性药物的用药金额一直保持的较快的增长，从 99 年 1 季度的每季度不到 3 亿元猛增至每季度 8 亿元左右，三年将近增长 300%，

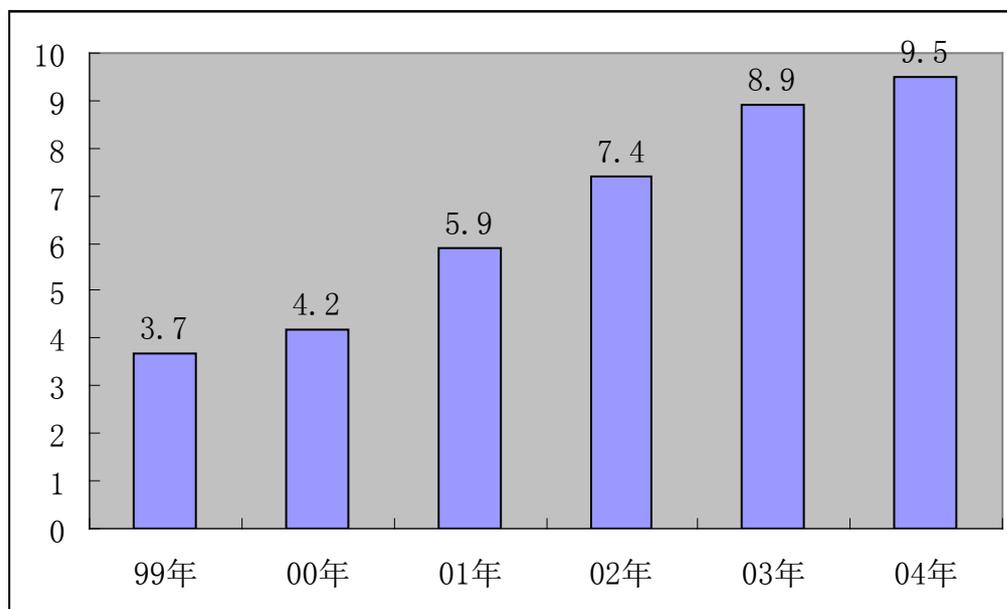


2.3. 2004 年细胞毒性药领先品种 18 种（年销售超过 4500 万元的品种）

排序	商品名	通用名	厂家名称	03 年销售	04 年销售
1	康莱特	康莱特	浙江康莱特药业有限公司	23803	27762
2	艾恒	奥沙利铂	江苏连云港恒瑞	17308	20245
3	盖诺	长春瑞滨	江苏连云港豪森	14342	16989
4	吡喃阿霉素	吡柔比星	深圳万乐药业有限公司	13977	13977
5	健择针	吉西他滨	美国礼莱药厂	12734	13678
6	特素	紫杉醇	北京四环制药厂	11288	13343
7	法玛新	表阿霉素	法玛西亚集团	9477	11345
8	表阿霉素	表阿霉素	浙江海正药业有限公司	8296	9432
9	泰索蒂	多西他赛	德国安万特医药公司	7884	8976
10	XELODA	卡培他滨	上海罗氏制药有限公司	6765	7834
11	紫素	紫杉醇	北京协和制药厂	6465	7787
12	泰素针	紫杉醇	美国百时美施贵宝公司	6022	7087
13	紫素	紫杉醇	海南省海口制药厂	5996	6789
14	乐沙定	奥沙利铂	赛诺菲-圣德拉堡民生制药厂	5974	6674
15	羟基喜树碱	羟基喜树碱	湖北黄石飞云制药厂	5539	6543
16	匹服平	异环磷酰胺	江苏连云港恒瑞	5494	5905
17	诺维本	长春瑞滨	法国皮尔-法伯大药厂	4791	5567
18	特素	紫杉醇	四川太极制药厂	4784	5098

## 2.4. 生物碱类市场现状及产品分析

03年国内生物碱类药物用药金额共计8.9亿元，较02年同比增长20%，在2004年增副为18%，生物碱类药物保持较快速的增长势头。紫杉醇是目前用量最大的生物碱制剂。



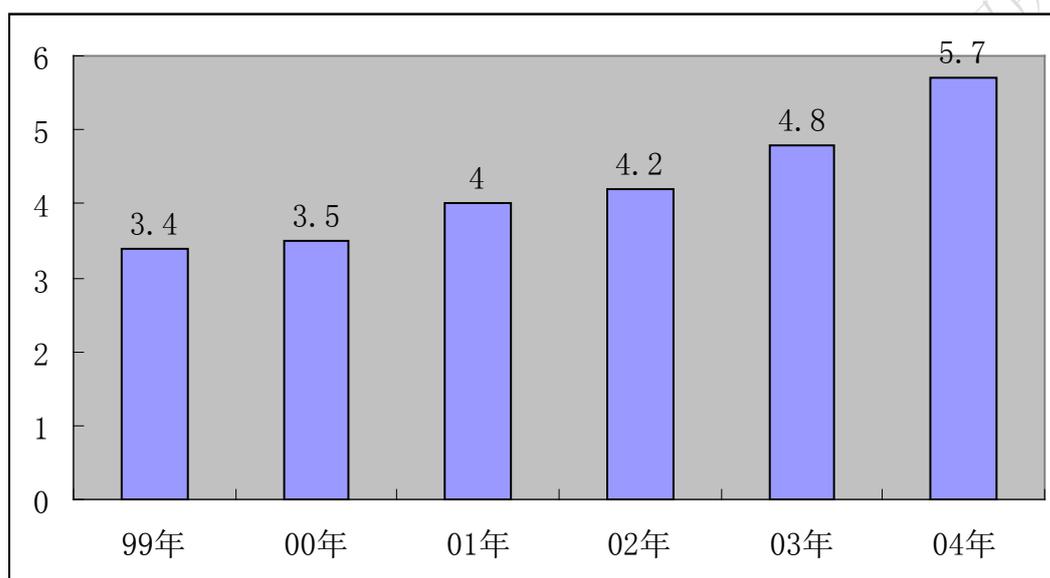
04年销售全国销售金额超过1000万元的生物碱类产品（15种）

排序	商品名	通用名	厂家名称	03年销售	04年销售
1	盖诺	长春瑞滨	江苏连云港豪森	14342	17422
2	特素	紫杉醇	北京四环制药厂	11288	13754
3	泰索蒂	多西他赛	德国安万特医药公司	7884	8255
4	紫素	紫杉醇	北京协和制药厂	6465	7898
5	泰素针	紫杉醇	美国百时美施贵宝公司	6022	7256
6	紫素	紫杉醇	海南省海口制药厂	5996	7164
7	喜素	羟基喜树碱	湖北黄石飞云制药厂	5539	6534
8	诺维本	长春瑞滨	法国皮尔-法伯大药厂	4791	5977
9	特素	紫杉醇	四川太极制药厂	4784	5743
10	鸦胆子油	鸦胆子油	浙江三九邦而康药业有限公司	2181	2567
11	CAMPTO	伊立替康	德国安万特医药公司	1534	1967
12	威猛	替尼泊昔	美国百时美施贵宝公司	1483	1778

13	CA-K	长春地辛	赛诺菲-圣德拉堡民生制药厂	1461	1754
14	依托泊甙	依托泊苷	江苏连云港恒瑞	1329	1674
15	安素泰	紫杉醇	DAVID BULL LAB	1046	1385

## 2.5. 抗肿瘤抗生素市场现状及产品分析

03年抗肿瘤抗生素用药金额约4.8亿元，较02年增长14%。表阿霉素和阿霉素是用量最大的抗肿瘤抗生素。

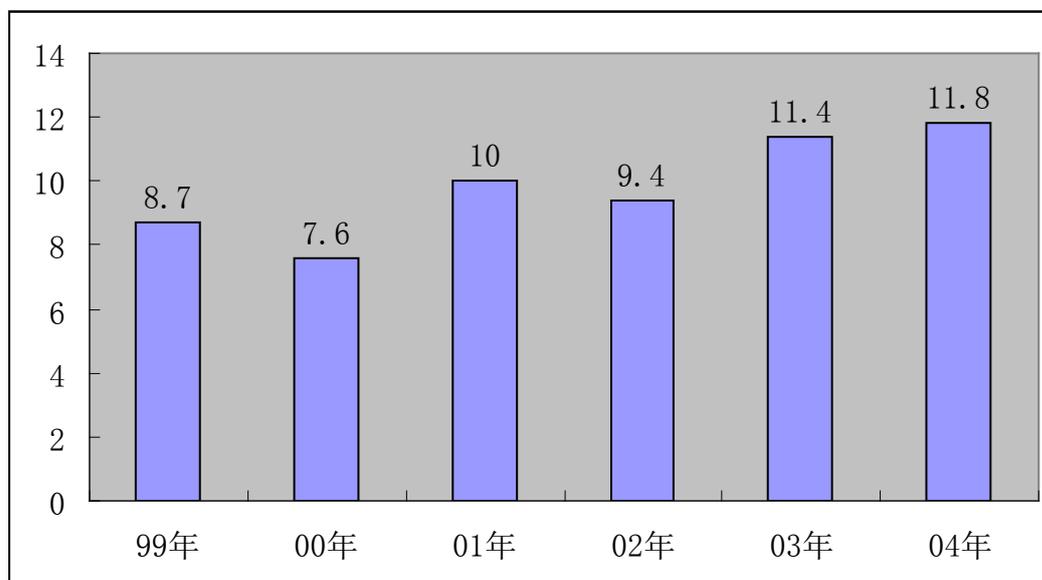


04年销售全国销售金额超过1000万元的抗肿瘤抗生素类产品（8种）

商品名	通用名	厂家名称	03年销售	04年销售
注射用吡喃阿霉素	吡柔比星	深圳万乐药业有限公司	13977	17648
法玛新	表阿霉素	法玛西亚集团	9477	11234
表阿霉素	表柔比星	浙江海正药业有限公司	8296	9876
注射用丝裂霉素	丝裂霉素	日本协和发酵工业株式会社	2159	2548
ZAVEDOS		法玛西亚集团	1185	1537
阿霉素	多柔比星	浙江海正药业有限公司	1124	1393
博来霉素针	博来霉素	日本化药株式会社	1017	1301
米托蒽醌	米托蒽醌	四川升和制药有限公司	1005	1269

## 2.6. 烷化剂市场现状及产品分析

烷化剂是一类使用时间较长的化疗药物，近几年来，烷化剂的用药金额一直保持在1亿元左右，烷化剂类产品市场上普药很多，几乎没有大品种，销售量较大的只有江苏恒瑞的匹服平（异环磷酰胺）一种。

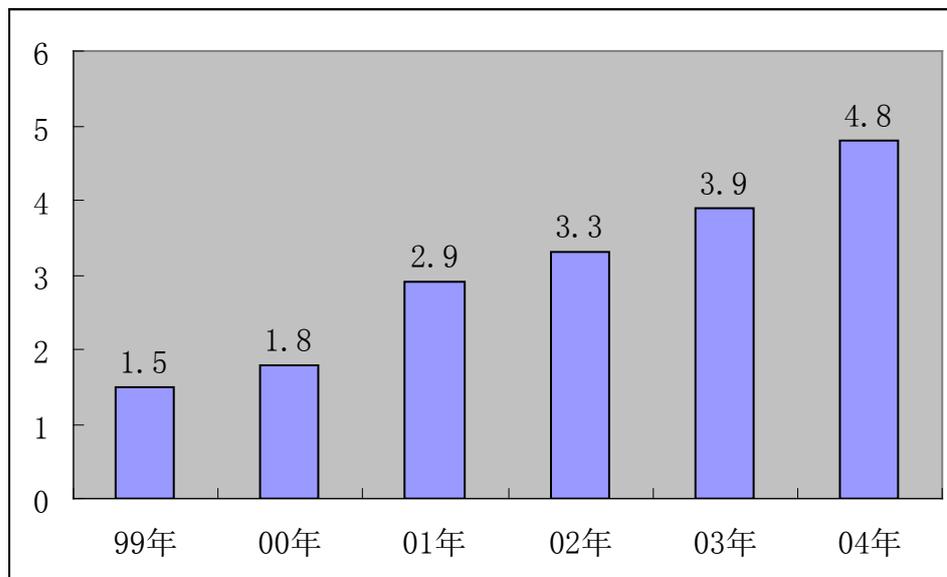


2004年烷化剂全国销售金额前10名产品

商品名	通用名	厂家名称	03年销售	04年销售
匹服平	异环磷酰胺	江苏连云港恒瑞	5494	5593
氮烯咪胺	达卡巴嗪	江苏南京制药厂	2110	2876
和乐生	异环磷酰胺	BAXTER 公司	614	764
注射用环磷酰胺	环磷酰胺	上海华联制药公司	507	609
注射用环磷酰胺	环磷酰胺	江苏连云港恒瑞	492	518
宁得朗		日本三共药厂	330	426
留可然	苯丁酸氮芥	葛兰素史克	177	322
卡氮芥针	卡莫司汀	天津市氨基酸公司	141	234
卡氮芥针	卡莫司汀	河北磁州制药厂	83	90
注射用环磷酰胺	环磷酰胺	天津金世制药厂	74	89

## 2.7. 抗代谢物市场现状及产品分析

抗代谢物类药品 03 年销售 3.9 亿元，较 02 年增长 18%，增势较快，04 年增长 23%。新型抗代谢药他滨类药物是市场增长的主要动力。

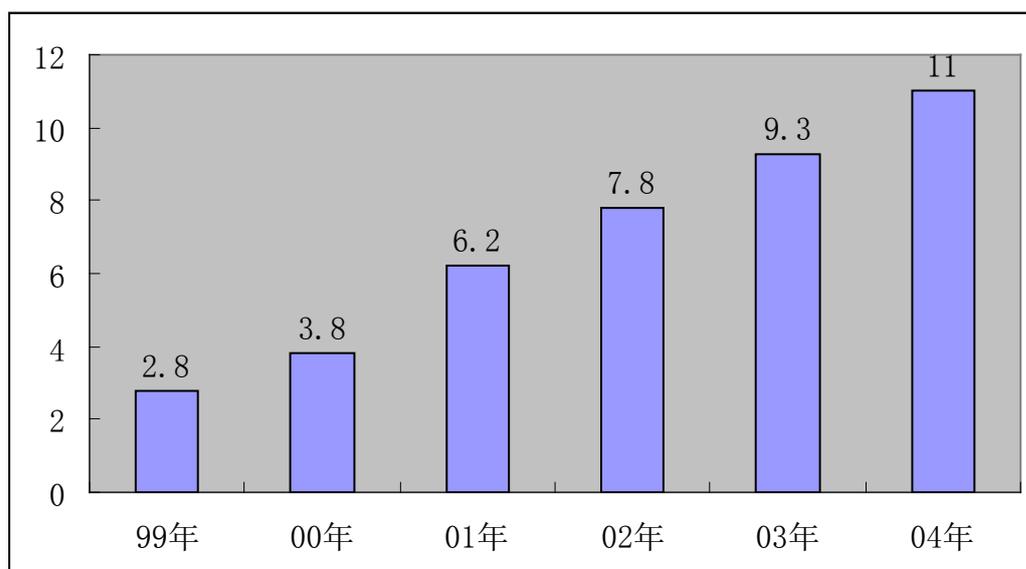


2004 年抗代谢物主要品种销售排序 (万元)

商品名	通用名	厂家名称	03 年销售	04 年销售
健择针	吉西他滨	美国礼莱药厂	12733	16782
XELODA	卡培他滨	上海罗氏制药有限公司	6764	8792
卡莫氟片	卡莫氟	山东济南制药厂	3214	3901
氟铁龙胶囊	去氧氟尿苷	瑞士罗氏药厂	2620	3317
注射氟脲嘧啶脱氧核苷		浙江海正药业有限公司	2295	2981
喃氟啶针	替加氟	天津市氨基酸公司	2244	2345
CYTOSAR		法玛西亚集团	1283	1876
奇诺必通	去氧氟尿苷	山东淄博万杰制药有限公司	953	1267
甲氨喋呤	甲氨喋呤	江苏连云港恒瑞	819	1123
注射用盐酸阿糖胞苷	阿糖胞苷	上海华联制药公司	786	879
氟脲嘧啶乳	氟尿嘧啶	上海旭东海普药业公司	612.6361	734

## 2.8. 其它细胞毒性药市场现状及产品分析

其它细胞毒性药物 03 年销售 9.3 亿元，较 02 年增长 19%。



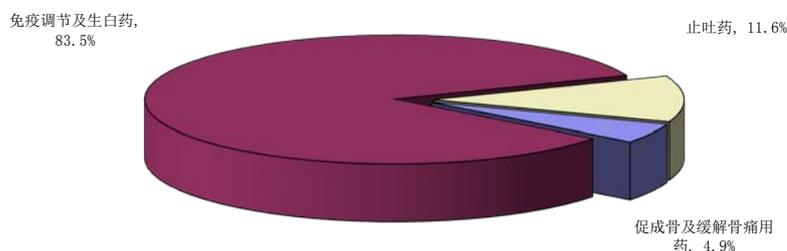
03 年销售金额 1000 万以上的其它细胞毒性药物 (13 种)

商品名	通用名	厂家名称	02 年销售	03 年销售
康莱特	康莱特	浙江康莱特药业有限公司	25967	23803
艾恒	奥沙利铂	江苏连云港恒瑞	11971	17308
力尔凡	力尔凡	长春力药业	6210	13373
乐沙定	奥沙利铂	赛诺菲-圣德拉堡民生制药	5135	5974
榄香烯乳	榄香烯乳	辽宁大连金港制药有限公司	3455	3259
百士欣	乌苯美司	浙江杭州康裕制药厂	1930	3070
美罗华	美罗华	瑞士罗氏药厂	1910	2917
沙培林	沙培林	广东中山小榄制药厂	2986	2090
核糖核酸针	核糖核酸针	吉林玉皇药业有限公司	418	1735
加铂	卡铂	山东齐鲁制药厂	1421	1450
亚砷酸注射液	亚砷酸	黑龙江哈尔滨伊达	483	1444
奇宁	中成药	贵州神奇制药有限公司	921	1186
顺氨氯铂	顺铂	山东齐鲁制药厂	942	1025

### 3. 辅助治疗用药市场分析

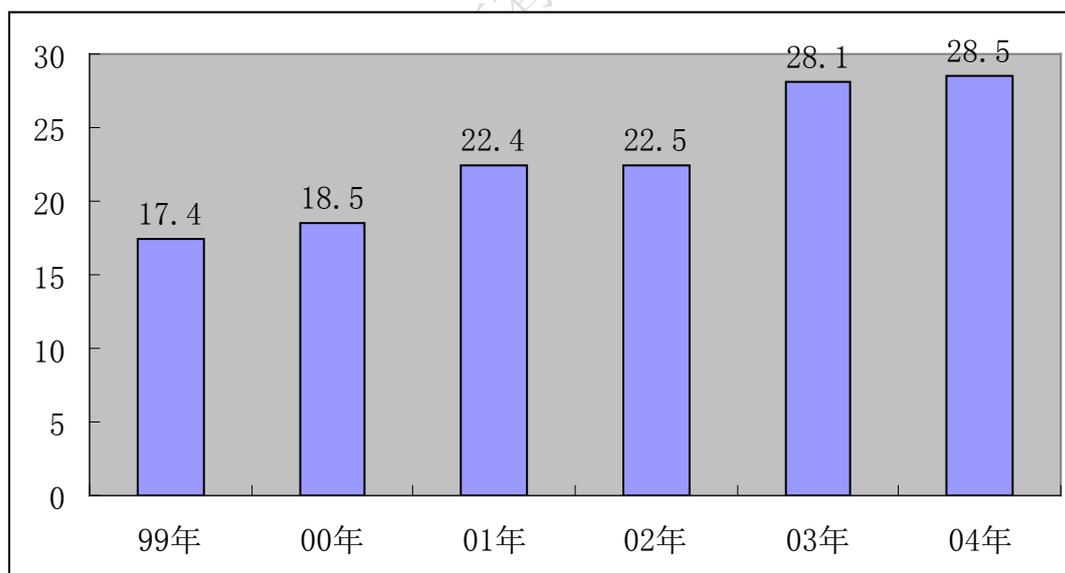
#### 3.1. 2003 年辅助治疗药市场表现

03年全国免疫调节和生白细胞药销售额达到27亿元,04年各品种比例变化不大。



#### 3.2. 1999-2003 年辅助治疗药的全国医院销售情况回顾

03年抗肿瘤辅助药物用药金额28亿元,较02年增长24%,如此大的增幅主要是因为03年上半年SARS疫情导致的免疫制剂用量大幅上升,04年本类别的用药金额将保持在03年水平小幅上升。



3.3. 2004 年辅助治疗药领先品种 (25 种)

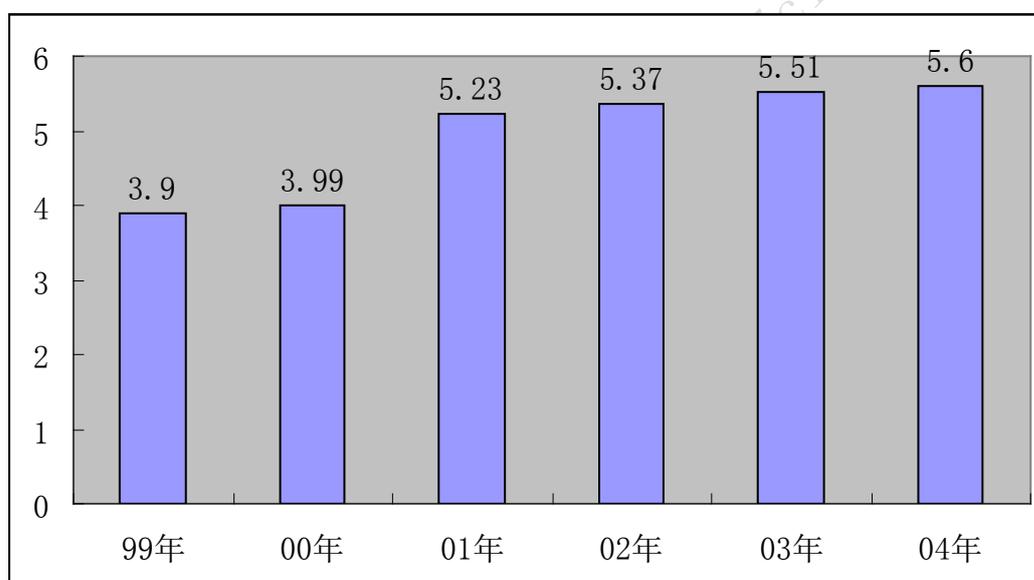
商品名	通用名	厂家名称	03 年销售	04 年销售
日达仙	胸腺素 α 1	美国赛生药品公司	24267	22341
惠尔血	重组人粒细胞集落刺激因子	日本麒麟啤酒株式会社	14174	13218
赛若金	α -2a 干扰素	深圳科兴生物	9615	8765
天地欣	灵芝多糖	江苏振中生物工程 有限公司	9405	8901
注射用胸腺肽	胸腺肽	陕西西安长城制药 厂	9233	8312
胸腺五肽	胸腺五肽	海南中和药业有限 公司	8209	8300
吉粒芬	重组人粒细胞集落刺激因子	浙江杭州九源基因 工程公司	7861	8013
恩丹西酮	昂丹司琼	山东齐鲁制药厂	6761	6023
安福隆	α -2b 干扰素	天津立达生物工程 有限公司	6759	6561
博宁针	帕米膦酸二钠	深圳海王药业有限 公司(中澳)	6412	6345
瑞白	重组人粒细胞集落刺激因子	山东齐鲁制药厂	5861	5098
得路生	人白细胞介素-2	北京四环生物工程 制品厂	5799	4901
日达仙	胸腺素 α 1	北京赛生药业	4319	4213
运德素	α -2a 干扰素	北京三元基因	4317	4121
注射用人脾转移因子	注射用人脾转移因子	吉林长春精优制药 厂	4214	4098
格拉司琼	格拉司琼	四川太极制药厂	4135	3901
粒生素	重组人粒细胞集落刺激因子	北京双鹭药业有限 公司	3915	3871
格拉司琼	格拉司琼	江苏南通制药厂	3645	3789
罗尧慷	α -2a 干扰素	上海罗氏制药有限 公司	3501	3342
安达芬	α -2a 干扰素	安徽安科生物高技 术有限责任公司	3404	3124
格拉诺赛特	重组人粒细胞集落刺激因子	日本中外制药公司	3397	3100

恩丹西酮	昂丹司琼	陕西正康医药化工有限公司	3387	2901
特尔立	重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子	福建厦门特宝生物	3231	2812
瑞血新	重组人粒细胞集落刺激因子	广东深圳新鹏生物有限公司	3177	2812

### 3.4. 市场现状及产品分析

#### 3.4.1. 升白细胞药市场现状与回顾

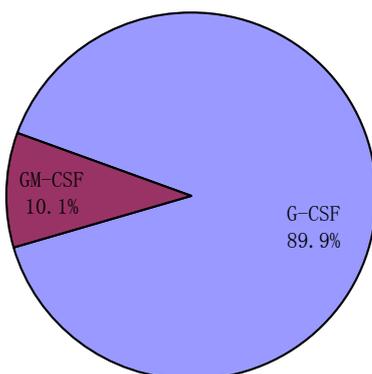
升白药几乎是肿瘤患者放化疗后必用的一类药物，从今及年的走势上看，虽然价格持续下降，但升白细胞药物的市场规模在 01 年以前还是有较大幅度的增长的，此后的市场似乎逐步趋于饱和，2003 年市场规模为 5.5 亿元左右，增幅较小。



#### G-CSF 与 GM-CSF

目前临床上用于升白细胞的药物主要为粒细胞集落刺激因子和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子。

2003 年全国 G-CSF 销售 4.96 亿元，占全部升白药的近 90%，而 GM-CSF 销售约 5500 万元，占全部市场的 10% 左右。其它品种如中药升白胺（盐酸小檗胺）等产品在市场上的份额微乎其微，下图是 G-CSF 与 GM-CSF 市场格局的对比。



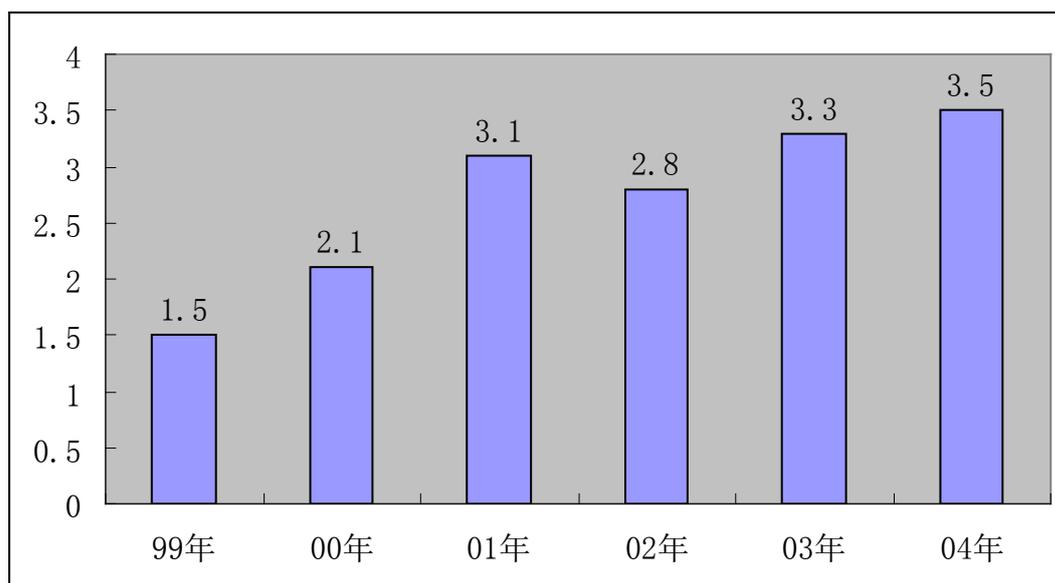
2003 年主要升白药厂家及销售金额排序

通用名	厂家名称	02 年销售	03 年销售
重组人粒细胞集落刺激因子	日本麒麟啤酒株式会社	13038	14174
重组人粒细胞集落刺激因子	浙江杭州九源基因工程公司	7253	7861
重组人粒细胞集落刺激因子	山东齐鲁制药厂	5993	5861
重组人粒细胞集落刺激因子	北京双鹭药业有限公司	4398	3915
重组人粒细胞集落刺激因子	日本中外制药公司	3767	3397
重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子	福建厦门特宝生物	3068	3231
重组人粒细胞集落刺激因子	广东深圳新鹏生物有限公司	3656	3177
重组人粒细胞集落刺激因子	福建厦门特宝生物	1999	2468
重组人粒细胞集落刺激因子	华药金坦生物技术公司	2158	2217
重组人粒细胞集落刺激因子	江苏苏州中凯生物药业	1334	1480
重组人粒细胞集落刺激因子	北海方舟基因重组制药公司	1669	1456
重组人粒细胞集落刺激因子	吉林长春金赛制药厂	1214	1415

### 3.4.2. 止吐药市场现状及产品分析

#### 止吐药市场现状与回顾

止吐药 03 年销售 3.3 亿元，较 02 年增长 17%，昂丹司琼和格拉司琼是目前最常用的止吐药。

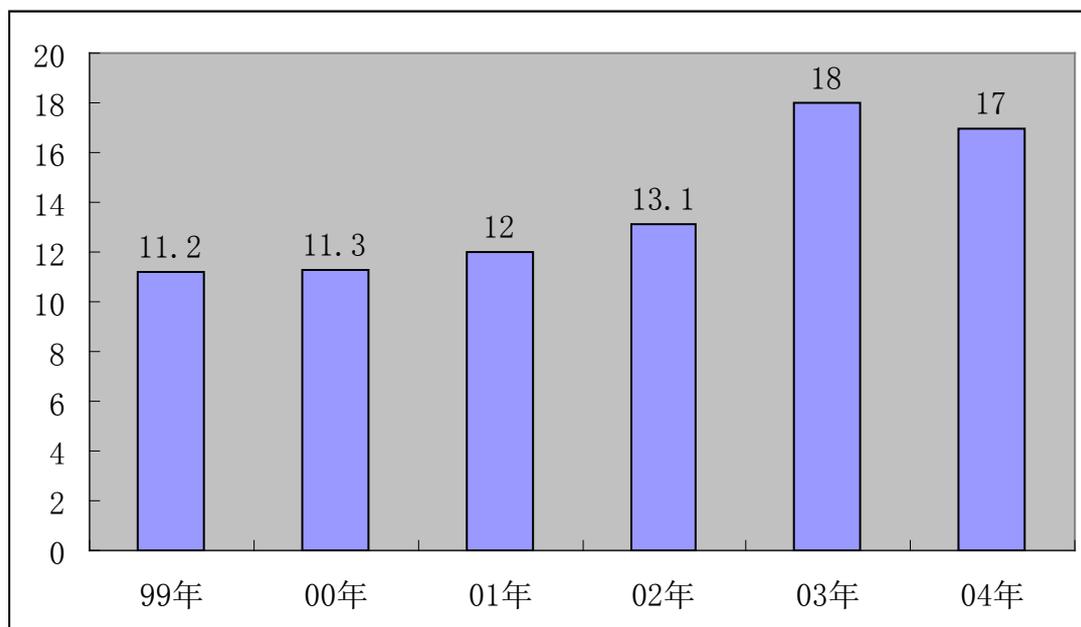


### 止吐药市场领先品种（前 10 位）

通用名	厂家名称	03 年销售	04 年销售
昂丹司琼	山东齐鲁制药厂	6761	7212
格拉司琼	四川太极制药厂	4135	5123
格拉司琼	江苏南通制药厂	3645	3901
昂丹司琼	陕西正康医药化工有限公司	3387	3512
托烷司琼	瑞士诺华公司	1887	1997
格拉司琼	重庆迪康长江药业有限公司	1863	1932
阿扎司琼	浙江万马制药厂	1646	1869
昂丹司琼	江苏常州第二制药厂	1627	1719
格拉司琼	宁波市天衡制药厂	1548	1651
昂丹司琼	上海中西药厂	1217	1452

### 3.4.3. 免疫调节药物市场现状及产品分析

03 年免疫调节产品销售出 18 个亿，比 02 年暴涨 37%，如前所述，这主要是受 SARS 的影响。04 年的免疫用药市场恢复平静。



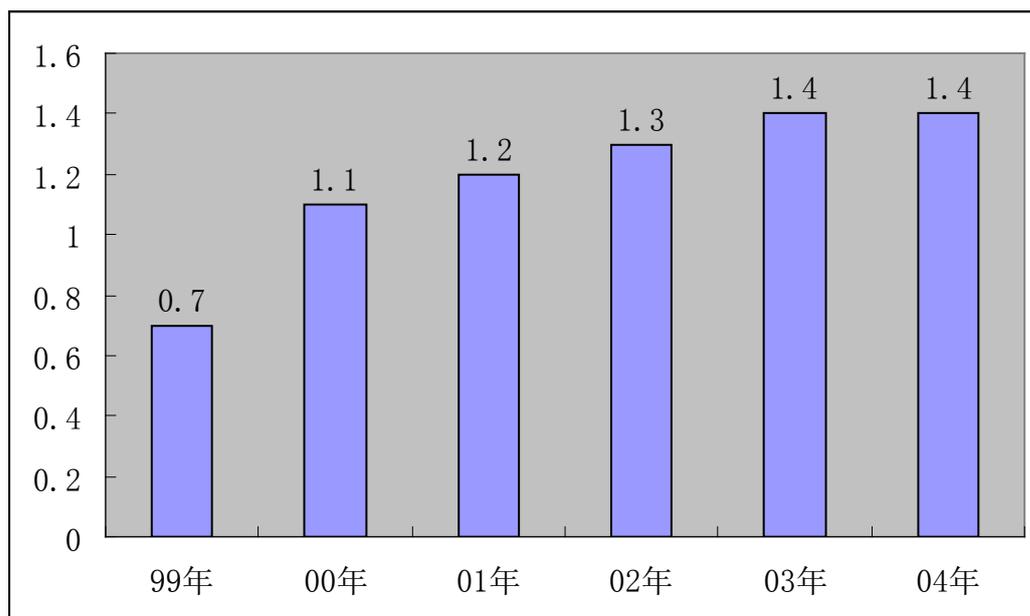
03年免疫调节药物领先品种（前10位）

商品名	通用名	厂家名称	03年销售	04年销售
日达仙	胸腺素 α 1	美国赛生药品公司	24267	2532
赛若金	α -2a 干扰素	深圳科兴生物	9615	9521
天地欣	灵芝多糖	江苏振中生物工程有限 公司	9405	93425
注射用胸腺肽	注射用胸腺肽	陕西西安长城制药厂	9233	9288
胸腺五肽	胸腺五肽	海南中和药业有限公司	8209	8943
安福隆	α -2b 干扰素	天津立达生物工程有限 公司	6759	7612
得路生	人白细胞介素-2	北京四环生物工程制品 厂	5799	7122
胸腺肽	胸腺肽	陕西西安长城制药厂	4523	4432
注射用胸腺肽	胸腺喷丁	北京赛生药业	4319	4410
运德素	α -2a 干扰素	北京三元基因	4317	4376

### 3.4.4. 骨钙调节及骨痛抑制类药物市场现状及产品分析

骨钙调节剂是另一类肿瘤患者经常需要使用的药物，03年销售1.4亿元，较02年增长7%，在各类抗肿瘤用药中，骨钙调节剂的增长是较缓慢的，但我们认为，这个市场有较大的挖掘潜力，而该部分市场的有效扩大是以有实力的企业和好的产品出现为前提的。目前骨钙调节市场上是深圳海王一家独大的局面，可见，市

市场竞争较小。04 年市场格局变化不大。



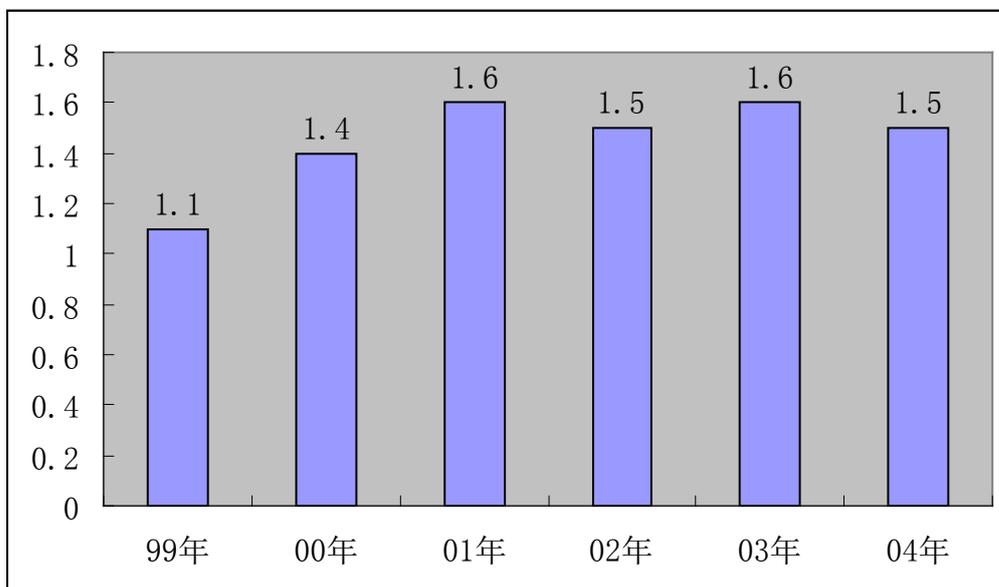
03 年骨钙调节药物领先品种（前 10 位）

商品名	通用名	厂家名称	02 年销售	03 年销售
博宁针	帕米膦酸二钠	深圳海王药业有限公司 (中澳)	6582	6412
艾本	伊班膦酸钠	河北医科大学生物医学工 程中心	0	1219
固邦	阿仑膦酸	河北制药厂	1121	1201
福善美	阿仑膦酸	美国默沙东公司	1117	1011
阿可达针	帕米膦酸二钠	瑞士诺华公司	1052	957
帕米膦酸二钠	帕米膦酸二钠	浙江奥托康制药厂	615	598
依膦	依替膦酸二钠	江苏天晴制药总厂	621	562
骨膦针	氯膦酸钠	德国先灵制药公司	516	512
法兹隆	骨多肽	吉林长春博奥生化药业有 限公司	272	434
邦特林	依替膦酸二钠	成都菊乐制药有限公司	251	261

## 4. 激素类抗肿瘤药市场分析

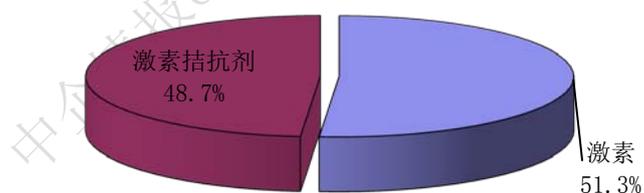
### 4.1. 2003 年激素类药物市场表现及 2000~2003 年市场回顾

中国的肿瘤科医生似乎一直对激素的应用不感兴趣，因此国内激素在肿瘤科的市场份额要远低于国外。03 年国内医院用抗肿瘤激素类药物 1.6 亿元，预计未来几年激素类产品仍将保持这一市场规模，不会有大幅度变化。



### 4.2. 激素与激素拮抗剂的比例

03 年激素与激素拮抗剂的市场份额比例相当。激素类产品占据了 51.3% 的份额而激素拮抗剂占据 48.7% 的份额。



4.3. 2003 年激素类药前十位品种 (万元)

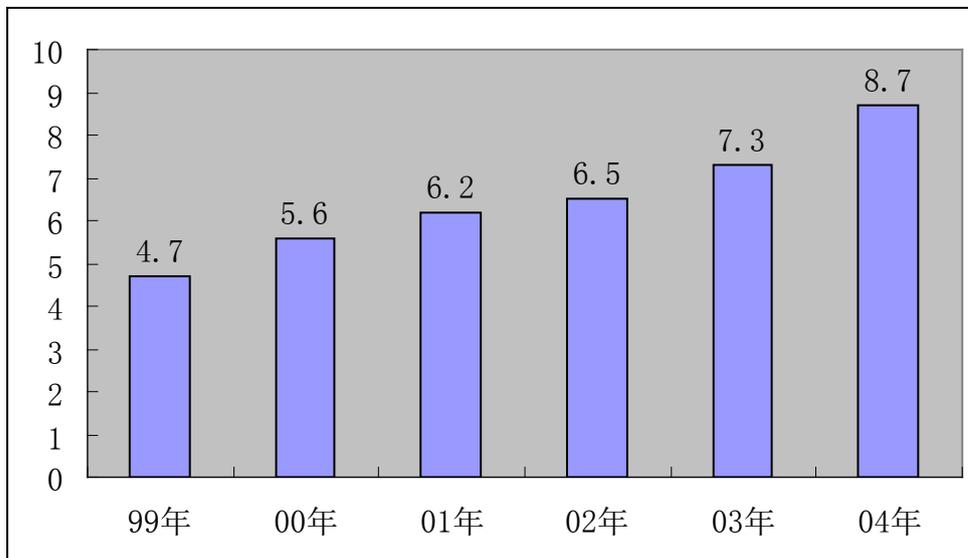
通用名	厂家名称	02 年销售	03 年销售
他莫西芬	江苏扬子江制药厂	1600	1758
曲普瑞林	丹麦辉凌制药	1391	1412
亮丙瑞林	天津武田制药有限公司	1274	1298
曲普瑞林	法国博福-益普生制药集团	1053	1218
醋酸甲羟孕酮	先灵南京	1009	1146
氟他胺	美国先灵葆雅药厂	1096	1079
戈舍瑞林	阿斯特拉-捷利康大药厂	812	858
氟他胺	上海红旗制药厂	772	829
比卡鲁胺	阿斯特拉-捷利康大药厂	603	773
托瑞米芬	芬兰奥利安药厂	699	662

## 5. 抗肿瘤用药城市市场分析

### 5.1. 北京市场

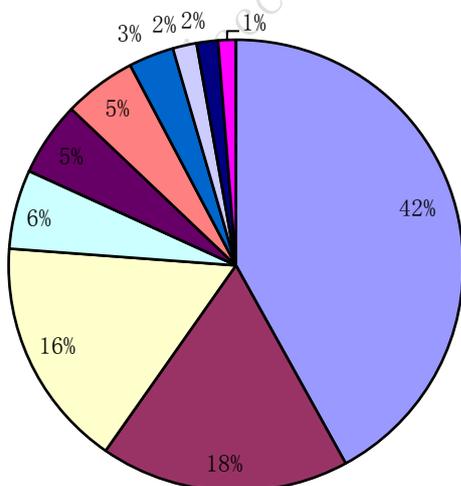
#### 5.1.1. 各小类抗肿瘤药物市场规模、份额及趋势

北京是全国用药规模最大的地区，03年北京地区用抗肿瘤药7.3亿元，较02年增长12%，增速较快，04年增幅较大。



#### 5.1.2. 北京肿瘤药物市场的细分

免疫制剂是北京地区03年用药的最大子类，这受到了SARS的一定影响；细胞毒性药物中，生物碱和其它类细胞毒性药物平分秋色，以上三类药物占据了全部市场的将近80%。

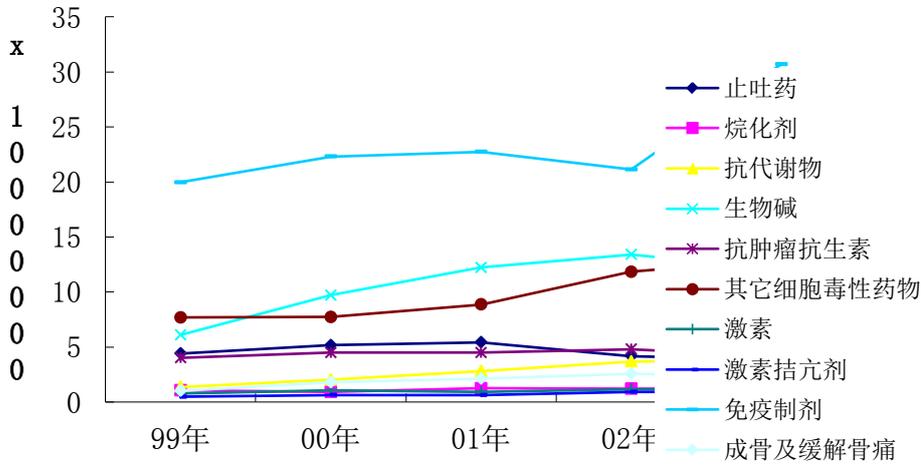


- 免疫制剂
- 其它细胞毒性药物
- 生物碱
- 抗肿瘤抗生素
- 止吐药
- 抗代谢物
- 成骨及缓解骨痛
- 烷化剂
- 激素
- 激素拮抗剂

类别	03年
免疫制剂	30698
其它细胞毒性药物	12958
生物碱	12046
抗肿瘤抗生素	4143
止吐药	3871
抗代谢物	3776
成骨及缓解骨痛	2358
烷化剂	1235
激素	1111
激素拮抗剂	917

5.1.3. 各类产品抗肿瘤药物的市场动态变化

下图可见，生物碱类的用量呈下降趋势，而其它类细胞毒性药物则增势明显。



5.1.4. 北京地区主要品种销售排序 (万元)

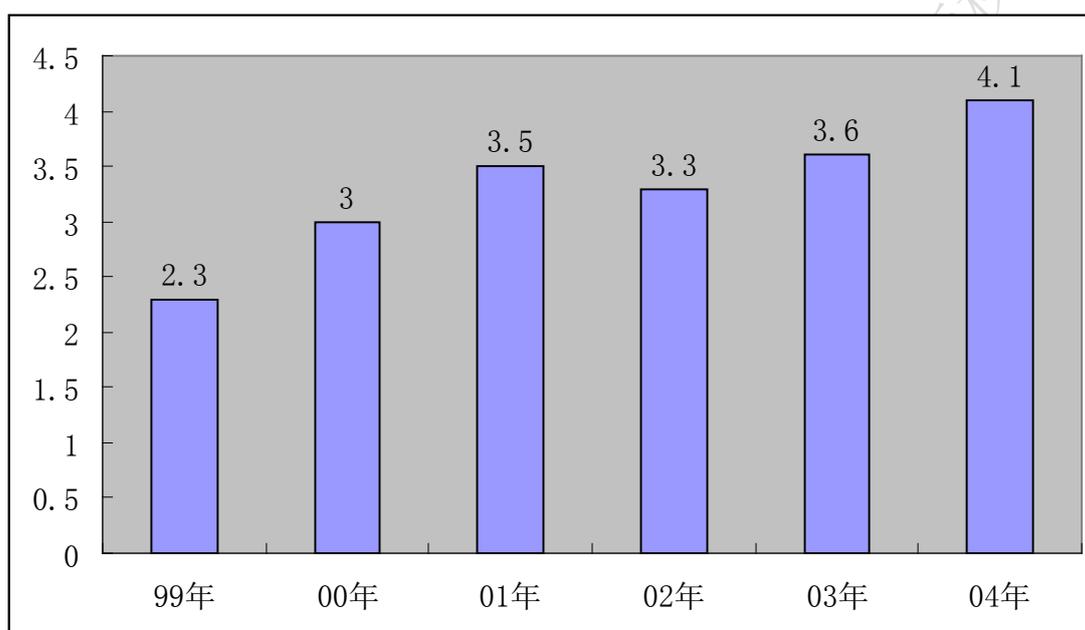
商品名	通用名	厂家名称	02年销售 金额	03年销售 金额
日达仙	胸腺素 α 1	美国赛生药品公司	2314	9196*
康莱特	康莱特	浙江康莱特药业有限公司	4138	3916
特素	紫杉醇	北京四环制药厂	4629	3817
紫素	紫杉醇	北京协和制药厂	3391	2949
博宁针	帕米膦酸二钠	深圳海王药业有限公司(中澳)	1990	1815
惠尔血	重组人粒细胞集落刺激因子	日本麒麟啤酒株式会社	1651	1605
注射用吡喃阿霉素	吡柔比星	深圳万乐药业有限公司	1415	1566
榄香烯乳	榄香烯乳	辽宁大连金港制药有限公司	1523	1521
胸腺五肽	胸腺喷丁	海南中和药业有限公司	222	1483
表阿霉素	表阿霉素	法玛西亚集团	1997	1384
促白细胞生长素	重组人粒细胞集落刺激因子	浙江杭州九源基因工程公司	1402	1306
核糖核酸针	核糖核酸针	吉林玉皇药业有限公司	361	1172

瑞白	重组人粒细胞集落刺激因子	山东齐鲁制药厂	1089	1093
罗尧悛	α-2a 干扰素	上海罗氏制药有限公司	1136	1059
恩丹西酮	昂丹司琼	山东齐鲁制药厂	1089	1054
健择针	吉西他滨	美国礼莱药厂	1011	1027

\*. 日达仙 03 年在北京地区销售近 1 亿元，主要因为 SARS 期间国家政府部门集团采购造成。

## 5.2. 上海市场

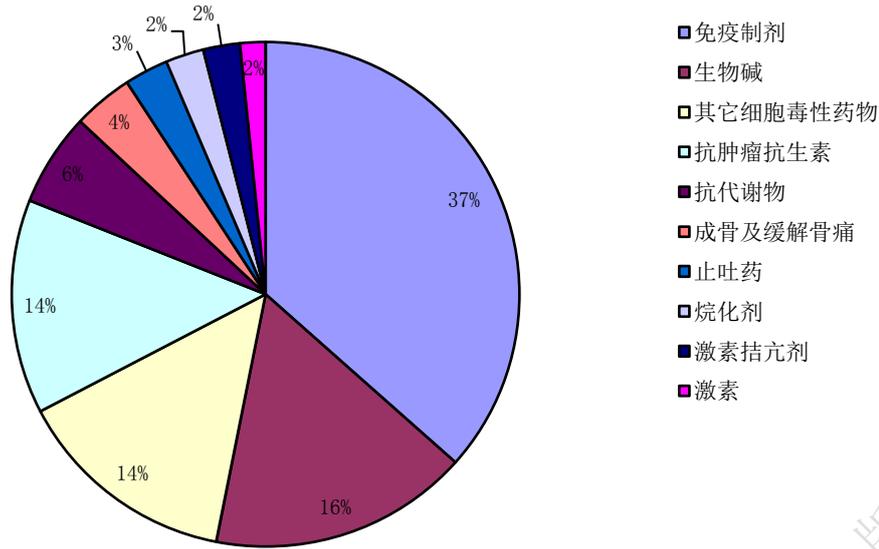
### 5.2.1. 各小类抗肿瘤药物市场规模、份额及趋势



如上图所示，03 年上海用抗肿瘤药 3.6 亿元，比 02 年增长 9%，与 01 年用药水平相当。

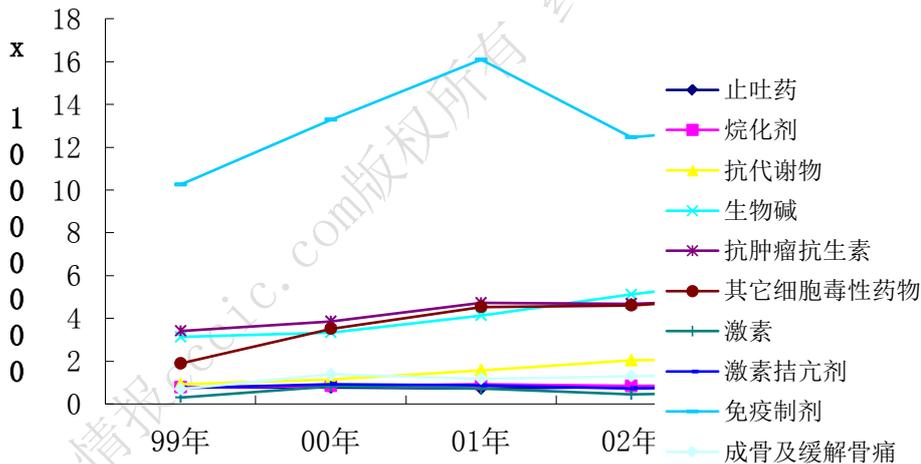
### 5.2.2. 上海肿瘤药物市场的细分

03 年免疫制剂市场占全部市场份额的 36%，排在市场份额第二和第三位的分别是生物碱（17%）和其它细胞毒性药（14%），上海地区抗肿瘤抗生素的用量较大，也占了全部市场份额的 14%



### 5.2.3. 上海地区各子类抗肿瘤药动态变化

01 年是上海免疫制剂应用的高峰，此后上海医生对免疫制剂的应用则显得比较慎重，这与上海地区的地方医疗保险政策有直接相关；生物碱的应用保持着较好的趋势，抗肿瘤抗生素和其它细胞毒性药的正是则逐渐趋缓。



### 5.2.4. 主要品种销售排序（15种）

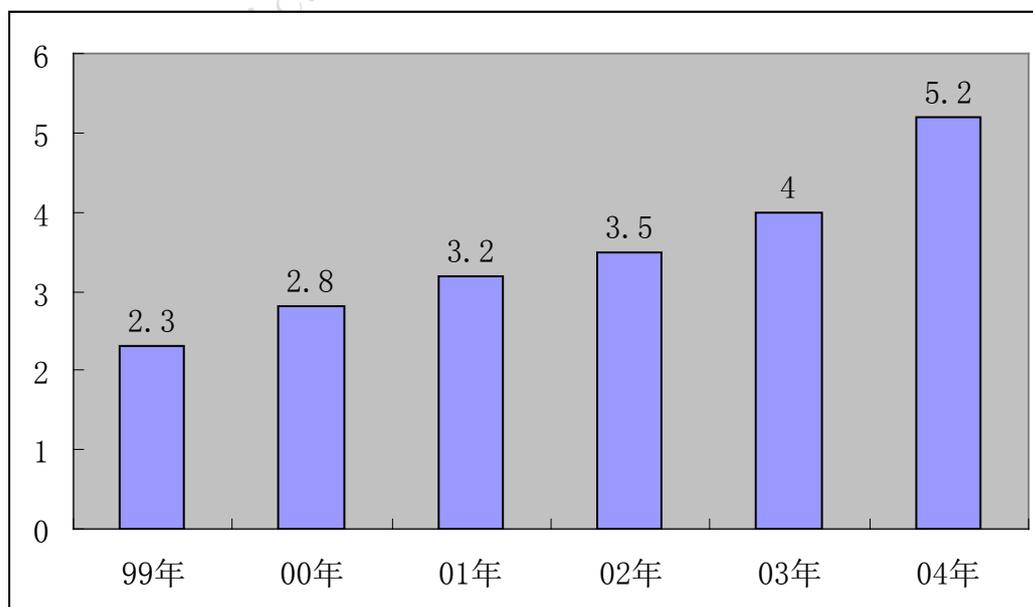
商品名	通用名	厂家名称	02年销售	03年销售
法玛新	表阿霉素	法玛西亚集团	2049	1827
惠尔血	重组人粒细胞集落刺激因子	日本麒麟啤酒株式会社	2133	1769
注射用胸腺肽	注射用胸腺肽	陕西西安长城制药厂	1627	1642

胸腺肽	胸腺肽	陕西西安长城制药厂	1627	1642
康莱特	康莱特	浙江康莱特药业有限公司	1597	1471
泰索蒂	多西他赛	德国安万特医药公司	781	1206
表阿霉素	表柔比星	浙江海正药业有限公司	934	1164
盖诺	长春瑞滨	江苏连云港豪森	726	1105
注射用吡喃阿霉素	吡柔比星	深圳万乐药业有限公司	855	1092
健择针	吉西他滨	美国礼莱药厂	653	833
诺维本	长春瑞滨	法国皮尔-法伯大药厂	874	797
天地欣	灵芝多糖	江苏振中生物工程 有限公司	729	726
艾恒	奥沙利铂	江苏连云港恒瑞	463	709
瑞白	重组人粒细胞集落 刺激因子	山东齐鲁制药厂	455	682

### 5.3. 广州市场

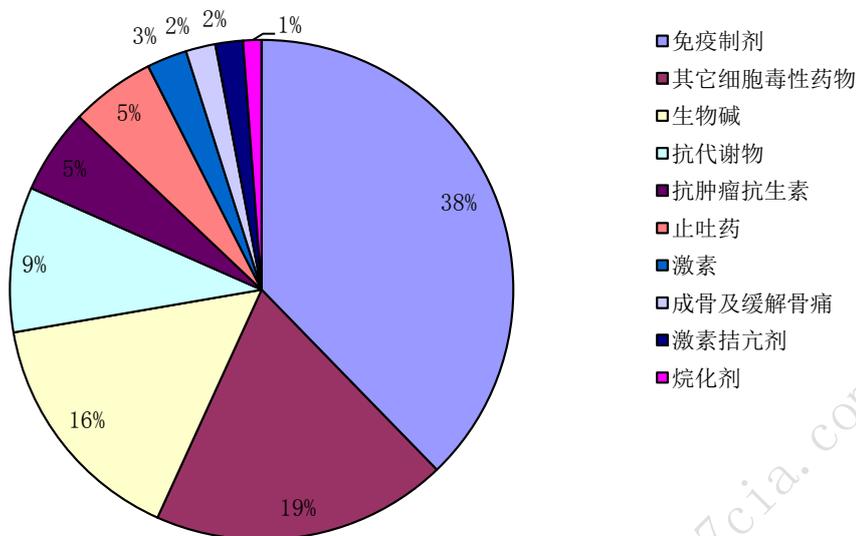
#### 5.3.1. 各小类抗肿瘤药物市场规模、份额及趋势

近五年来，广州的抗肿瘤市场一直保持持续快速的的增长，03年用药金额达到4.0亿元，增幅14%，是京沪穗三大城市中增速最快的。

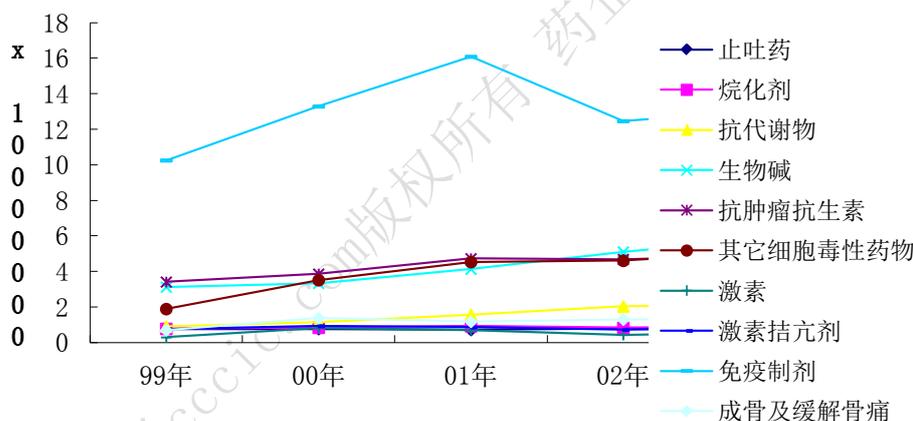


### 5.3.2. 广州地区各类抗肿瘤药的市场细分

广州地区其它细胞毒性药物的市场份额已经大大超过了生物碱类化疗药；而广东医生更愿意使用抗代谢物类药物。



### 5.3.3. 广州地区各类抗肿瘤药的市场变化趋势



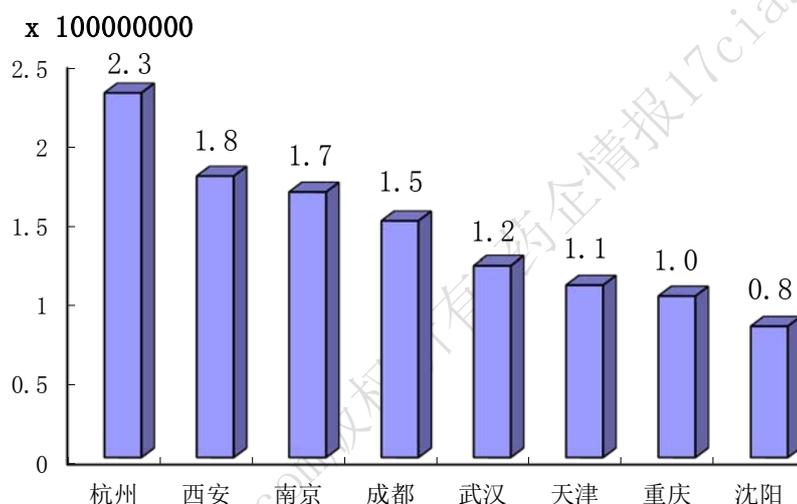
### 5.3.4. 主要品种销售排序 (销售金额 1000 万以上 9 种)

商品名	通用名	厂家名称	02 年销售	03 年销售
特素	紫杉醇	海南省海口制药厂	1924	2269
健择针	吉西他滨	美国礼莱药厂	1134	1567
促白细胞生长素	重组人粒细胞集落刺激因子	浙江杭州九源基因工程公司	1357	1556
惠尔血	重组人粒细胞集落刺激因子	日本麒麟啤酒株式会社	1116	1512

天地欣	灵芝多糖	江苏振中生物工程 有限公司	1286	1385
日达仙	胸腺素 α 1	美国赛生药品公司	935	1227
卡培他滨	卡培他滨	上海罗氏制药有限 公司	981	1163
康莱特	康莱特	浙江康莱特药业有 限公司	1205	1115
艾恒	奥沙利铂	江苏连云港恒瑞	816	1090

#### 5.4. 其他市场分析

##### 5.4.1. 各城市抗肿瘤药物市场规模



##### 5.4.2. 主要品种销售排序

###### 杭州地区主要品种销售排序

商品名	通用名	厂家名称	02年销售	03年销售
日达仙	胸腺素 α 1	美国赛生药品公司	1286	1778
乐沙定	奥沙利铂	赛诺菲-圣德拉堡民 生制药厂	725	1083
康莱特	康莱特	浙江康莱特药业有 限公司	993	1002
健择针	吉西他滨	美国礼莱药厂	677	961
泰素针	紫杉醇	美国百时美施贵宝 公司	643	885

鸦胆子油		浙江三九邦而康药业有限公司	602	853
百士欣	乌苯美司	浙江杭州康裕制药厂	339	744
艾恒	奥沙利铂	江苏连云港恒瑞	526	724
注射用胸腺肽	胸腺喷丁	吉林长春北方	597	702
惠尔血	重组人粒细胞集落刺激因子	日本麒麟啤酒株式会社	658	568

西安地区主要品种销售排序

商品名	通用名	厂家名称	02年销售	03年销售
胸腺肽	胸腺肽	陕西西安长城制药厂	715	1363
注射用胸腺肽	注射用胸腺肽	陕西西安长城制药厂	443	639
泰索蒂	多西他赛	德国安万特医药公司	458	631
日达仙	胸腺素α1	北京赛生药业	569	572
日达仙	胸腺素α1	美国赛生药品公司	395	458
吉姆欣	重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子	华药金坦	390	443
胸腺肽	胸腺肽	吉林长春市凯旋制药厂	0	437
注射用吡喃阿霉素	吡柔比星	深圳万乐药业有限公司	416	399
瑞白	重组人粒细胞集落刺激因子	山东齐鲁制药厂	366	398
健择针	吉西他滨	美国礼莱药厂	217	378

南京地区主要品种销售排序

商品名	通用名	厂家名称	02年销售	03年销售
羟基喜树碱	羟基喜树碱	湖北黄石飞云制药厂	842	555
健择针	吉西他滨	美国礼莱药厂	433	523
康莱特	康莱特	浙江康莱特药业有限公司	501	470
胸腺五肽	胸腺五肽	海南中和药业有限公司	326	459

瑞血新	重组人粒细胞集落刺激因子	广东深圳新鹏生物有限公司	403	434
惠尔血	重组人粒细胞集落刺激因子	日本麒麟啤酒株式会社	282	273
胸腺肽	胸腺肽	湖北武汉生物化学制药厂	311	266
因特芬	$\alpha$ -2b 干扰素	辽宁沈阳三生制药厂	160	264
天地欣	天地欣	江苏振中生物工程有 限公司	199	259
瑞白	重组人粒细胞集落刺激因子	山东齐鲁制药厂	150	250

### 成都地区主要品种销售排序

商品名	通用名	厂家名称	02年销售	03年销售
康莱特	康莱特	浙江康莱特药业有限公司	1382	1135
注射用胸腺肽	注射用胸腺肽	陕西西安长城制药厂	827	1036
艾恒	奥沙利铂	江苏连云港恒瑞	578	939
天地欣	天地欣	江苏振中生物工程有 限公司	562	904
紫素	紫杉醇	北京协和制药厂	202	815
格拉司琼	格拉司琼	四川太极制药厂	553	424
罗菱慷	$\alpha$ -2a 干扰素	上海罗氏制药有限公司	326	411
惠尔血	重组人粒细胞集落刺激因子	日本麒麟啤酒株式会社	399	389
特尔立	重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子	福建厦门特宝生物	363	327
健择针	吉西他滨	美国礼莱药厂	247	276

### 武汉地区主要品种销售排序

商品名	通用名	厂家名称	02年销售	03年销售
羟基喜树碱	羟基喜树碱	湖北黄石飞云制药厂	842	555
健择针	吉西他滨	美国礼莱药厂	433	523
康莱特	康莱特	浙江康莱特药业有 限公司	501	470

胸腺五肽	胸腺五肽	海南中和药业有限公司	326	459
促白细胞生长素	重组人粒细胞集落刺激因子	广东深圳新鹏生物有限公司	403	434
惠尔血	重组人粒细胞集落刺激因子	日本麒麟啤酒株式会社	282	273
胸腺肽	胸腺肽	湖北武汉生物化学制药厂	311	266
精制人白细胞干扰素	$\alpha$ -2b 干扰素	辽宁沈阳三生制药厂	160	264
天地欣	天地欣	江苏振中生物工程有限公司	199	259
瑞白	重组人粒细胞集落刺激因子	山东齐鲁制药厂	150	250

天津地区主要品种销售排序

商品名	通用名	厂家名称	02年销售	03年销售
喃氟啶针	替加氟	天津市氨基酸公司	636	598
辛洛尔	人白细胞介素-2	上海华新生物高技术有限公司	146	482
恩丹西酮	昂丹司琼	山东齐鲁制药厂	272	398
盖诺	长春瑞滨	江苏连云港豪森	289	328
欣吉尔	人白细胞介素-2	北京双鹭药业有限公司	383	317
安福隆	$\alpha$ -2b 干扰素	天津立达生物工程有限公司	211	301
天地欣	天地欣	江苏振中生物工程有限公司	284	288
匹服平	异环磷酰胺	江苏连云港恒瑞	211	265
特素	紫杉醇	四川太极制药厂	229	256
促白细胞生长素	重组人粒细胞集落刺激因子	浙江杭州九源基因工程公司	309	251

## 6. 附录定性研究：肿瘤流行病学及疾病治疗现状

### 6.1. 流行病学

#### 6.1.1. 恶性肿瘤发病趋势

据估计的 1998 年世界范围内资料：肺癌为男性最高发肿瘤，始终居第一位；女性肺癌虽居第五位。胃癌、结直肠癌、前列腺癌分列男性发病的第二、三、四位；女性发病的前四位肿瘤分别是乳腺癌、结直肠癌、子宫颈癌、胃癌。

肿瘤的发病、死亡有明显的地理分布特征。如：鼻咽癌在亚洲和其它地区的中国人中非常多见；食管癌在伊朗里海边界 Gonbad 的北部地区、南非的 Transki 地区、中国的太行山脉、前苏联的南方、法国西南部个别地区高发；胃癌在日本、中国、拉丁美洲、欧洲中东部、非洲卢旺达、乌干达西南部和坦桑尼亚 Kilimanjaro 山周围某些山区高发，近年来，男、女两性的胃癌出现普遍下降趋势；肝癌在东南亚、非洲、中国的沿海地区高发，我国启东市的肝癌高发和预防工作均闻名于世界；肺癌的最高发病率在美国的黑人人群，女性肺癌的最高发病率在美国和苏格兰西部；乳腺癌在美国、高加索人群高发；宫颈癌是世界妇女的第二多发肿瘤，发病最高的地区是南美、非洲和印度，目前可见到除中南美洲外的世界各地的宫颈癌发病、死亡均有所下降；前列腺癌在北美发病率较为突出，发病最高的是美国黑人。

我国 70 年代的全人口、全死因回顾调查和 90 年代的 1/10 人口死因回顾抽样调查，基本摸清了我国人群的肿瘤死亡分布情况和变动趋势，使我国的肿瘤防治工作置于科学的基础之上，而我国独有的多种肿瘤的高发现场为我国的肿瘤防治研究提供了宝贵的资源并与世界共享。我国的肿瘤高发现场有：鼻咽癌—广东中山市、四会县；食管癌—河南林州市、河北磁县、四川盐亭；胃癌—山东临朐、栖霞；肝癌—江苏启东、广西梧州；肺癌—云南个旧；宫颈癌—山西襄垣、阳城、陕西略阳；肠癌—浙江嘉善。

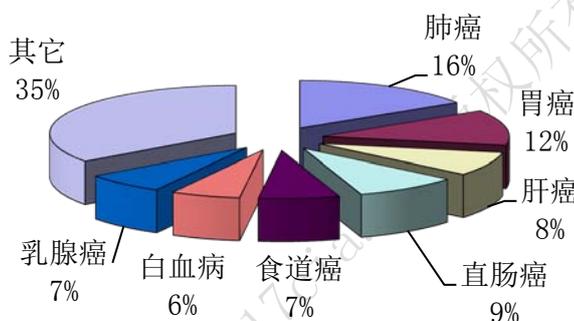
据 1990—1992 年资料，我国以消化道肿瘤死亡为著：男性肿瘤死亡的前四位是胃癌、肝癌、肺癌、食管癌，女性肿瘤死亡的前四位是胃癌、食管癌、肝癌、肺癌，与发达国家的肿瘤谱显然不同。从 1973—1992 的 20 年间，肿瘤死亡上升了 12%（调整率），占死因的 17.9%，居死因第二位。在我国的大、中城市，近年来可见肺癌、乳腺癌发病的上升。

在西方发达国家，肿瘤的临床治愈率达 50% 以上；我国的国家级肿瘤专科医院肿瘤临床治愈率也达 50% 以上，但全国的平均水平仅为 10%，其主要原因是肿瘤的早期诊断和规范化治疗远远不够。

根据美国 NIH 的数据，肿瘤的发病率已经从 50 年代的 0.7% 上升到 1998 年的 2.26%，增势明显。

### 6.1.2. 中国癌症疾病谱

在国内，肺癌是发病率最高的恶性肿瘤，占到 16% 左右，而胃癌的发病紧随其后，发病达 12%，此外肝癌、直肠癌、食道癌、白血病、乳腺癌等发生也比较多，以上 7 种肿瘤占全部肿瘤发生的 65%。



病种	肺癌	胃癌	肝癌	直肠癌	食道癌	白血病	乳腺癌	其它
发病比例	16%	12%	8%	9%	7%	6%	7%	35%

### 6.1.3. 最主要的肿瘤疾病发病率及死亡率

数据表明，肺癌和胃癌是威胁人类生命的最重要的两种癌症，此外由于生活条件的改变，中国女性乳腺癌的发病率急剧增加。在过去十年中，乳腺癌成为女性肿瘤发病的第一位疾病，甚至在一些大城市发病率比以前增加了一倍之多。

排序	男性				女性			
	癌症	死亡率	年龄调整值(国内)	年龄调整值(国际)	癌症	死亡率	年龄调整值(国内)	年龄调整值(国际)
1	肺癌	55.4	38.8	52.9	肺癌	29.0	18.5	24.8
2	胃癌	36.2	25.2	34.1	乳腺癌	27.3	18.4	22.8
3	肝癌	27.2	19.4	25.6	胃癌	17.7	10.9	14.5
4	直肠	16.6	11.6	15.4	直肠	16.5	10.3	13.5

	癌				癌			
5	食道癌	13.7	9.5	13.1	肝癌	10.3	6.6	8.8

男性			女性		
	死亡人数	新发人数		死亡人数	新发人数
肺癌	124,122	131,128	肺癌	61,379	64,351
胃癌	52,380	85,636	乳腺癌	18,095	60,626
肝癌	69,967	64,381	胃癌	25,856	39,205
直肠癌	25,563	39,244	直肠癌	21,443	36,500
食道癌	27,220	32,332	肝癌	26,233	22,840
白血病	8,923	9,166	白血病	6,874	6,753

#### 6.1.4. 中国不同年龄人群肿瘤死亡率

见附件 2

#### 6.1.5. 肿瘤患者人数统计及六年来的增长率

以下数据显示了 95 年至 99 年国内医院几种主要肿瘤患者的人数，本数据来源于卫生部医院统计年报，由下表可见，总体上，各类肿瘤的发病均呈增长趋势，而肺癌、乳腺癌、直肠癌以及肝癌近几年的发病的增长趋势较明显。

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	年均增长率
肺癌	69,372	70,862	72,637	90,361	78,309	111,292	123,174	10.00%
胃癌	70,199	68,322	108,122	79,394	70,159	90,090	95,249	5.20%
肝癌	39,834	40,342	36,211	48,707	43,067	59,346	63,007	7.90%
直肠癌	40,760	41,761	46,088	50,428	46,173	62,019	65,809	8.30%
食道癌	36,733	35,033	105,316	41,137	35,075	45,778	50,382	5.40%
白血病	32,405	34,555	31,806	41,102	34,176	49,132	48,253	6.90%
乳腺癌	30,789	30,624	28,872	39,393	34,424	48,404	53,168	9.50%

### 6.1.6. 死亡率区域分布

见附件 1

### 6.1.7. 美国 ACS 预测 2015 年肿瘤的发病率、死亡率

美国 ACS 预测 2015 年肿瘤的发病率、死亡率为：

癌症年龄调整发病率：25%；

死亡率 50% 。

## 6.2. 肿瘤药物治疗行为

### 6.2.1. 当前肿瘤内科治疗现状评价

目前，肿瘤的内科治疗现状具有如下特点：

- ◆ 从姑息治疗向根治治疗过渡
- ◆ 寻找机会提高治愈率
- ◆ 重视机体抗病能力
- ◆ 个体化治疗越来越受到重视
- ◆ 治疗的规范化，肿瘤的治疗原则、流程逐渐建立

### 6.2.2. 肿瘤药物治疗水平

可根治的肿瘤	姑息治疗的肿瘤
滋养细胞肿瘤	肾癌
睾丸生殖细胞肿瘤	黑色素瘤
Hodgkin 瘤	子宫内膜癌
Burkitt 淋巴瘤	前列腺癌
大细胞淋巴瘤	白血病
儿童急性淋巴瘤白血病	多发性骨髓瘤
儿童神经母细胞瘤	头颈部癌
Wilms 瘤	胃肠癌
药物治疗有效，但只有部分人可治愈的 肿瘤	配合手术提高治愈率的肿瘤
急性粒细胞白血病	乳腺癌
成人急性淋巴细胞白血病	大肠癌

骨肉瘤	骨肉瘤
小细胞肺癌	软组织肉瘤
乳腺癌	肺癌
部分卵巢癌	
肝癌	

### 6.3. 几种主要肿瘤的治疗

#### 6.3.1. 乳腺癌

当乳腺癌尚限于局部或区域淋巴结时,应以局部治疗如手术和放疗为主,辅以手术前后的新辅助治疗和辅助治疗,如对 1、2 期和部分 3 期病例。当肿瘤有全身或远处转移时,则应以全身性治疗,如化疗和内分泌治疗为主,局部治疗仅作为配合。

##### 6.3.1.1. 手术治疗

手术切除是乳腺癌患者获得彻底治愈的最有效手段,即使对不能根治的病人,手术切除也可以减少肿瘤负荷,提高全身治疗的疗效。通过手术,不仅可以获得对局部及区域淋巴结最大限度的控制,减少局部复发,同时得到必要的资料以判断预后和选择辅助治疗。手术的常用术式有:根治术,改良根治术,扩大根治术,全乳房切除术和部分乳房切除术等。出于保留乳腺外形的需要,小于全乳切除的手术已越来越流行,但这也使病人更容易复发。

##### 6.3.1.2. 放射治疗

放射治疗用于乳腺癌已有 100 多年的历史,但早期仅作为术后补充治疗或晚期病人的姑息治疗。随着放疗设备和技术的提高,现在不仅可以对敏感的 1、2 期乳腺癌行根治放疗,更可以术前放疗+手术(术中放疗)+术后放疗的“三明治”方法配合手术,减少手术切除范围和术后复发。此外,放射治疗还包括对转移灶的照射止痛(骨转移)和对卵巢的放射去势。不过,放疗对正常组织损害很大,且往往带来很多并发症,如肺纤维化,乳房水肿和溃疡等;同时放射线本身也诱发细胞癌变,增加患者对侧乳腺和骨、软组织肉瘤的发生机会,而且单独使用放疗也很难达到彻底杀灭肿瘤细胞的作用。

##### 6.3.1.3. 乳腺癌的内科治疗

由于乳腺癌早期就可能有全身性微小转移,因此绝大部分病人都要接受全身

性内科治疗,即化疗和内分泌治疗.不过,治疗的最终目的并不仅是局部病灶的消失和缩小,更重要的是延长病人缓解时间和保持较好的生活质量.由于化疗和内分泌治疗各有优缺点,也各有其适宜的病人,因此有必要根据病人个体条件予以分别对待。

由于乳腺癌在早期即容易产生微小转移而导致治疗后的转移和/或复发,尤其是淋巴结阳性和肿瘤恶性程度高的病人.因此术前术后的辅助治疗和复发后的解救治疗就非常重要,而化疗正是以上治疗中最常用的手段之一.单一药物的化疗有效率约20%--40%,完全缓解率约为5%,中位缓解期4--6月,其中最有效的是阿霉素、环磷酰胺和泰素类,单药化疗的毒性较轻.联合使用多种化疗药物,可以提高治疗有效率并延长患者生存期,但大多数患者最终仍会复发并产生耐药性,使得下一步的治疗较为困难.对于难治性乳腺癌患者,大剂量化疗联合自体骨髓移植为病人提供了新的希望.不过这种新疗法尽管疗效显著,但因操作困难、适宜病人少、费用昂贵而限制了它的广泛使用.当患者化疗后没有缓解迹象或治疗后又出现复发,则可以认为肿瘤细胞对化疗已不敏感.这可能与化疗方案、剂量时间等治疗策略不合理、首次治疗不彻底或肿瘤细胞产生耐药性有关.现在对肿瘤细胞耐药的机理仍不清楚,这可能与细胞生长速度、代谢方式的改变或P糖蛋白过度表达有关,目前还缺少能够逆转肿瘤而耐药的药物.由于大多数化疗药都缺乏选择性,在杀伤肿瘤细胞同时对体内正常细胞和器官也有很大损伤,甚至造成病人死亡.乳腺癌化疗最主要的近期毒性是消化道反应、骨髓抑制和脱发,远期毒性包括继发性肿瘤,心脏和卵巢毒性.毒性反应与用药剂量(含累积剂量)和用药时间相关.乳腺癌的化疗起效快,缓解率高,但毒副作用大,缓解持续时间较短并有其选择指征,故大量且随意地使用化疗往往是得不偿失的.例如对腋淋巴结阴性病人,使用辅助化疗只能使其中10%的病人获益,而另90%的病人则浪费金钱的同时又承受了药物巨大的副作用,化疗方案还应尽量个体化,如可能可以做体外的药敏试验以选择药物方案,应以经典可行的化疗开始,而不是从昂贵的化疗药物开始,另外,对于晚期乳腺癌的病人,化疗的主要目的是提高病人生存质量并尽可能延长其生命,因此要尽量选用毒副作用小的化疗方案或改用内分泌治疗。

### 6.3.2. 大肠癌

大肠癌的治疗手段仍以手术切除为主，如病变仅限于粘膜层而无淋巴结转移，根治术后的5年生存率可达90%左右，一旦有淋巴结转移，则术后的5年存活率仅在30%以下。所以大肠癌的治疗除了尽早诊断及根治手术以外，还需术后辅助性的放疗及化疗等综合治疗，以达到延长生存期的目的。但由于大肠癌多对放化疗表现抗拒，大部分学者都认为化疗对其疗效不大，临床化疗意义不大。近10年来，由于新药的研制，新方法的应用，特别是新观念的产生及最近临床化疗与BSC的比较研究结果表明，化疗对此是有益的，而且认为手术后应尽早化疗。但到目前为止，国际上术后化疗的随机研究还在继续进行。

大肠癌的新辅助性化疗过去用的很少，但近年来由于新一代的化疗方案如CPT-11 + 5-FU，OXP + 5-FU等明显提高了直肠癌的缓解率，使得新辅助化疗在直肠癌的治疗中有了新的看法。术前化疗可使直肠癌局部肿瘤缩小、降期，增加保肛手术的可能性，提高手术切除率，提高患者的生存质量。

#### 6.3.2.1. 晚期患者的化疗

近10年来国际上有多项随机对照研究表明，化疗者比单纯支持治疗中位存活时间给予了增加，生存质量也有所改善。但晚期大肠癌的化疗目前还仅起着姑息作用。一般常用5-FU/CF为主的联合化疗作为一线治疗方案。过去此类化疗很难达到临床完全缓解，如没有达到CR，患者就不可能有治愈的可能。但近年来，由于新药（Tomudex，L-OHP，CPT-11，Xeloda等）的应用，使得治愈率有所提高。如法国的M Gil Delgado等对24例晚期结直肠癌患者使用CPT-11 + LOHP化疗，CR 2例，PR 8例，ORR 10例（41%）；其中6例（25%）肝转移患者获得部分肝切除的机会。Douillard对327例晚期大肠癌患者随机5FU/CF与5FU/CF+CPT-11的对照研究，结果表明缓解率分别为31%及49%（ $P < 0.0001$ ），中位存活时间分别为14月及16.8月（ $P < 0.03$ ），中位反应稳定时间分别为6.2月及8.6月（ $P < 0.0001$ ）。如果随着新药以及新方法的不断的研制及临床应用，有更多的化疗后临床达到CR的病例，加之配合BRM的治疗，晚期大肠癌也将会得到治愈。

#### 6.3.2.2. 大肠癌的常用化疗方案

一、目前临床常用的化疗方案为：

## 二、 用药方法

### 1. 5-FU 的持续静脉输注 (Continuous Infusion, CIV)

自从 5-FU 临床应用以来,一直到目前为止仍然是治疗胃肠道肿瘤的最主要的药物,传统的给药方法是分次单独推注或滴注。5-FU 静脉短时输注后,在体内半衰期短,约 10-20 分钟,由于其是细胞周期特异性药物,对增殖细胞中各时相均有作用,但主要作用于细胞周期的 S 期 (DNA 合成期),而且 5-FU 的活性物质与癌细胞结合量低,抗癌作用弱。因此采用 5-FU 持续输注使得血液内可以维持一定的药物浓度,持续效长的时间,就可以杀伤不段增殖的更多的 S 期细胞,提高抗癌疗效。由于 5-FU 的缓慢进入体内,使得其分解、代谢等一系列作用均较缓慢发生,其骨髓毒性也较一次性静脉推注的为低,但静脉炎、粘膜炎、手足综合征等不良反应率却增高了,临床应用时予以注意。目前临床 5-FU 持续静脉输注的方法较多,有 48 小时输注/每 2 周,72 小时输注/每 2 周,120 小时输注/每 3 周,168 小时输注/每 4 周等;但均使用化疗输注系统 (Infusor System)。

### 2. 氟尿嘧啶+生化调节剂

生物化学调节 (Biochemical Modulation, BM) 是使用一种药物作用于抗癌药物的代谢过

程使其疗效增强,通常应用非细胞毒性药物作为修饰剂,通过调节 5-FU 的代谢途径,对其进行生化修饰以提高治疗水平。甲酰四氢叶酸 (Leucovorine, LV) 是目前临床应用最多的 BM。5-FU 在体内先被活化成氟尿嘧啶脱氧核苷酸 (FdUMP),其阻止胸苷酸合成酶 (Thymidylate synthetase, TS) 将脱氧尿苷酸 (dUMP) 转变为脱氧胸苷酸 (dTMP),从而抑制 DNA 的合成。在 dTMP 生成过程中,TS 必须先与 dUMP 及 5, 10-甲撑四氢叶酸 (CH<sub>2</sub>FH<sub>4</sub>) 形成三联复合物,将甲撑基转移到 dUMP 的 5-位上,然后三者解离,释放出 TS、dTMP 及 FH<sub>2</sub>。但是,当 5-FU 在体内被活化成 FdUMP,并代替 dUMP 而形成的三联复合物时,则不易解离,逐使 TS 失活,dTMP 也不能合成。FdUMP 对 TS 的抑止程度取决于 FdUMP 与 dUMP 库的比值,也取决于 CH<sub>2</sub>FH<sub>4</sub> 的库容。FdUMP 可与 dUMP 竞争结合 TS 的酶活性中心。外源性 LV (CF) 在体内转变为 CH<sub>2</sub>FH<sub>4</sub>,进而增加三联复合物的形成,从而增加 5-FU 的细胞毒性,使其疗效提高。

### 3. 氟尿嘧啶+生物免疫调节剂

5-FU + 左旋咪唑 (levamisole, LMS) 疗法。LMS 是一免疫增强剂, 最早作为一种兽药治疗蠕虫病, 在以后的动物实验中发现, 它对小鼠的流产布鲁氏杆菌 (*Brucella abortus*) 有其免疫调节作用, 使得人们开始用于其在肿瘤治疗中的研究。

#### 4. 门静脉滴注 (Portal Vein Infusion, PVI)

肝脏是大肠癌最常见的转移器官, 约有 40% 的大肠癌患者会发生肝转移。肝转移也是大肠癌危急患者生命的原因之一。近 20 年来, 肝门静脉灌注化疗药物作为术后辅助性治疗来预防肝脏的癌转移已作了很多的研究。从动物实验研究表明: 肝脏的转移灶直径大于 1cm 时, 其血供主要来源于肝动脉; 而转移灶直径在 1-5mm 时, 其血供则来源于肝动脉和门静脉。这样, 当转移灶在很小的早期时, 通过门静脉灌注高浓度的抗癌化疗药物, 可使肿瘤细胞得到最大的杀伤。

瑞典临床肿瘤研究组对 533 例术后患者行门静脉化疗药物灌注, MMC 10mg/M<sup>2</sup>, ia, 2 小时, 5-FU 500 mg/M<sup>2</sup>/日, 连用 7 天。随访 8 年, 与对照组相比, 5 年无瘤存活率和总存活率分别为, 57% 比 48%, 66% 比 55% 。

#### 5. 肝动脉化疗 (Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy, HAIC)

肝动脉化疗已是临床通常使用的方法之一, 对于大肠癌发生肝转移者应用 HAIC 有三个理由: 1) 很多的大肠癌患者仅只发生肝转移; 2) 临床发现大肠癌肝转移时病灶常大于 1cm, 此时其血供主要来源于肝动脉, 而这时正常的肝组织血供则主要来源于门静脉; 3) 肝动脉化疗可以减少化疗药物的肝首过效应, 增加化疗疗效, 减少全身毒副作用。从国外多项研究结果表明, HAIC 的缓解率为 42-62%, 静脉化疗则为 10-21%, 治疗后的中位生存 HAIC 为 12.6-18.7 月, 静脉化疗为 10.5-17.6 月; 从统计学分析, 总的生存时间无明显差异。但从一些个别的研究看, 动脉化疗的效果好于全身静脉。

#### 6. 腹腔内化疗 (Intraperitoneal Chemotherapy, IPC)

大肠癌发生腹腔转移率为 30-40%, 是一常见的转移部位。从大肠癌治疗失败或二次剖腹手术的病例也发现, 腹腔转移与肝转移一样很常见。研究表明腹腔的积液可通过淋巴系统回流进入门静脉, 腹腔内灌注化疗药可使门静脉内高浓度, 有利于抑制肝实质内微小转移灶。而且 5-FU 有一非常强的肝首过清除率, 腹腔内灌注化疗的肝内浓度远高于静脉化疗。而且外周血液药物浓度相对较低, 可以

减少抗癌药物的全身性毒副作用。目前腹腔内化疗主要用于根治术后的进展期大肠癌患者，从现研究结果表明肿瘤小者腹腔内化疗效果好。而且术后的早期腹腔内粘连已被手术解除，而新的粘连尚未形成，化疗药不易被粘连堵塞，药物易达腹腔所有的部位，这也是术后早期 IPC 的最好时机。所以很多临床中心主张术中或术后早期腹腔内化疗（Early postoperative intraperitoneal chemotherapy EPIC）。现常用的药物是 5-FU、MMC、PDD、CBP、ADM、VP-16 等，在使用 PDD 时，常同时静脉给予硫代硫酸钠解毒剂—“双路化疗”。腹腔化疗一般采用 1500ml-2000ml 液体稀释加温至 37 度后夹管 12-14 小时。每天一次，3-5 天为一疗程。近年来，临床上结合热疗已开展了持续性的腹腔温热化疗。

## 7. 时辰化学疗法（Chrono-chemotherapy）

近年来很多研究证明，细胞的新陈代谢和增殖具有周期节律性，抗肿瘤药物在不同时间内应用，其毒副作用是不同的。人体对临床数十种抗肿瘤药的疗效及耐受性随日周期节律的改变而波动，其范围可超过 50%。根据生理节律采用可调节的给药系统（时辰疗法，Chronotherapy）可以提高化疗的疗效。此疗法主要在晚期胃肠道癌患者中应用的较多。如目前在欧洲进行的多中心研究使用 L-OHP+5-FU+CF 治疗转移性大肠癌。研究方法为：使用可调节的给药系统，每日一次应用 5-FU（300mg/m<sup>2</sup>/d，给药峰速率在 4 时）、CF（300mg/m<sup>2</sup>/d，给药峰速率在 4 时）、L-OHP（25mg/m<sup>2</sup>/d，给药峰速率在 16 时），每 14 天连用 4 天。90 例患者中 ORR 为 66%（95%可信限为 56-76%），中位无进展生存期为 8.4 月（5.9-10.9 月），中位生存期 18.5 月（13.2-23.8 月），2 年存活 38%。现研究显示时辰疗法仅可提高化疗的疗效、增加患者的耐受性及患者的用药安全系数。目前 EORTC 的时辰调节给药小组（EORTC 5963）正在进行研究及检验关于时辰疗法是否能延长生存期的假说。

### 6.3.3. 小细胞肺癌的治疗

小细胞肺癌 (SCLC) 占全部肺癌的 10-20%，国内较国外发病率偏低，约 10% 左右，SCLC 的生物学行为、病理学表现、对治疗(化疗、放疗)的反应及预后不同于非小细胞肺癌，它的肿瘤倍增时间(TD)最短仅 75.9 天，恶性程度高、转移快、生长迅速，预后极差，但对化疗和放疗最敏感，现在被公认是一种全身性疾病，近些年来由于化疗药物、方案、方法的不断创新，以化疗为主的多学科治疗

在 SCLC 中取得了较大的进展，长期生存率较以往有较大的提高，局限期 5 年生存率达 24-50%；SCLC 已被列为潜在可治愈的疾病。目前研究重点围绕在提高化疗疗效，进一步增加 SCLC 长期生存率。

### 6.3.3.1. SCLC 治疗的沿革

**60 年代前：** 外科手术作为所有肺癌的标准治疗方法

**60 年代中期：** 1960 年 Zelen 报告非手术 SCLC 最佳支持疗法生存期为 12 周：

- ◆ 144 例 SCLC 随机对照研究：
- ◆ 单外科治疗生存期： 28.5 周      5 year survival 1%
- ◆ 单放疗生存期：      43 周      5 year survival 4%

**70 年代初期：** 认识到 SCLC 为全身性疾病

- ◆ 放疗+辅助性化疗成为当时“标准”治疗方法
- ◆ 提高 MST 5-6 月，联合(多学科)治疗开始受到重视

**70 年代中期：** 联合化疗治疗 SCLC 得到确认(受白血病和淋巴瘤化疗启发),CAV 是当时的主要或“标准”的化疗方案；MST 12—15M

提出：联合化疗+辅助性放疗治疗方案；但由于治疗相关的急、慢性毒性反应的出现，使人们怀疑是否有联合辅助性放疗的必要。在 70 年代末到 80 年代许多随机对照研究均试图说明这一问题。

**80 年代：**联合化疗结合放疗(全脑、肿瘤及纵隔)在 SCLC 获得 80-100%的 CR 率，局限期 SCLC 4 年生存率达 25%，但与治疗相关的毒副作用达到不可接受的程度；24%病人死于治疗相关的放射性肺炎和严重骨髓抑制所导致的继发感染。故于 70 年代末期人们开始试用“三明治”方法治疗 LSCLC，但由于当时 CAV 方案的毒性反应与放疗毒性反应的累加作用，仍有相当多的病人出现毒副作用，VP 方案于 1979 年开始报告，DDP 在正常剂量无食道炎、胃炎反应，骨髓抑制也较轻，在同步放、化疗时不象 ADM、CTX、VCR 有较严重的毒性累加作用，而 DDP 还有轻度放疗增敏作用。

**80 年代中期：** LSCLC 联合化疗后+辅助性手术+术后放疗，对 LSCLC 优于化疗+放疗：NCIC(National Cancer Institute of Canada)随机研究的结果证实：联合化疗+早期放疗(在化疗开始后 4 周内)，病人的生存率要优于后期放疗的疗效；VP

方案后早期(少于4周)用放疗,明显优于后期加用放疗,而延期到化疗开始后12周再加胸部放疗5年生存率降低50%。

**90年代:**在90年代有数个多中心临床研究对比了EP和EB(VP-16+CBP)对SCLC化疗的疗效,这些研究发现顺铂或卡铂与VP-16联合化疗的短期疗效及中位生存期是相同的,但卡铂在化疗的耐受性上及化疗出现的III-IV级毒副反应方面要优于顺铂。而90年代在SCLC化疗方面最为重要的莫过于新化疗药物如:泰素、泰素帝、健择、CPI-11、Topotecan进入临床应用,这些药物的应用极大的丰富了化疗的选择及对复治SCLC的治疗,对提高小细胞肺癌生存期具有重要作用;小细胞肺癌化疗结合手术重新被认识,化疗后结合手术治疗的疗效提高。外周血干细胞支持下的高剂量化疗在小细胞进入临床应用。

#### **治疗策略的研究:联合多方法学治疗**

对SCLC治疗失败分析和长期存活因素的分析提示:对SCLC治疗应重点在控制局部复发率和降低远道转移率。局部治疗是否有效、彻底既涉及患者今后局部复发的有无,同时也是病人今后远道转移的重要因素,对SCLC患者来说获得性耐药的出现决定了全身治疗效果的有效与否,肿瘤在最初的细胞减量治疗后的“爆发生长”在实验动物及临床放疗、手术、化疗均可观察到。Jones学说认为细胞减量治疗诱导肿瘤干细胞加速细胞周期导致肿瘤生长加速,原因是机体在细胞减量后肿瘤供养系统并未受损坏,存活下来的肿瘤细胞较前获得更高的营养供应;Trott和Kummernche认为肿瘤象正常组织一样,在组织死亡后细胞残留部分会加速生长,加速生长的细胞对局部治疗具有抵抗力,是肿瘤转移的大本营,并增加转变成耐药细胞的可能性。组织加速再增殖难于估计,多数组织加速再增殖发生再肿瘤细胞减量治疗的几周内,加速增殖迅速说明肿瘤在细胞减量治疗后残留的肿瘤干细胞比例高或增殖力强,这也是肿瘤最为可怕的生物学特征之一。

#### **6.3.3.2. SCLC 治疗方法的进展**

SCLC的治疗是以多学科治疗为其治疗原则,多学科治疗的疗效又必须是根据每一病人的具体情况对组成多学科治疗的化疗、放疗、手术及免疫和中医中药合理的有机的结合,才能达到获得最佳疗效。分叙如下:

**化疗：**化疗是一种兼顾局部和全身的治疗策略，是 SCLC 最为有效的治疗方法。SCLC 发展快、转移迅速、预后差，但对化疗敏感性高，且疗效确切，化疗指征较宽，适用于各期 SCLC。

#### **提高 SCLC 化疗疗效的研究：**

**增加联合化疗种类：**SCLC 虽然对化疗敏感，但由于癌细胞群中的异质性存在及肿瘤细胞本身生物学特性，肿瘤内存在一定数量的耐药细胞株，在化疗过程中也会出现获得性耐药。如采用多个具有不同作用点的化疗药物治疗耐药细胞株，就有可能预防或减少新耐药细胞株的发生，多数学者的研究提示：在一定限度内(4 种药物)增加化疗药物的种类疗程会随之增加，但应注意的是毒副作用也会随之增加。据 Lienbaum 在 Meta—analysis 分析 38 个 Randomized trials 总共 5156 例肺癌化疗结果所得出的结论：联合化疗(2—4 种药物)可高于单剂 2 倍的缓解率，并可较单药延长生存期，近些年新化疗药物的不断进入临床应用，使化疗疗效不断提高，化疗药物较前有更多的选择。

#### **SCLC 化疗药物选择的原则为：**

1. 单药化疗药物的疗效应以达到 30% 为易；
2. 考虑联合用药的相互协同作用，缓解率高；
3. 各种药物的主要毒副作用不重叠 34。考虑各种药物的作用机理，符合药代动力学。

#### **6.3.4. 食道癌的治疗**

在过去，食道癌单纯手术或放射治疗的五年生存率为 6%~10%。而现在，获得化疗或手术的局限期患者，其五年生存率已达 25%~27%。尽管愈后提高了，但大多数病人，甚至临床局限的患者，仍然会在治疗最初的几年内复发。这些可手术的或复发的患者需要全身化疗。

### 6.3.4.1. 单药化疗

在下表中列出了在食道癌中单药有效的药物。大部分药物只在鳞癌中有效，新的药物在腺癌中也有效，其缓解期大约为 2~4 月。

食道癌的单药化疗

药物	病理	病人数	有效率	95%的可信区间
BLM	鳞	80	12 (15%)	7-23
MMC	鳞	58	15 (26%)	15-37
5-FU	鳞	26	4 (15%)	1-29
VDS	鳞	86	19 (22%)	14-32
NVB	鳞	30	6 (20%)	6-34
	腺	152	42 (28%)	20-35
DDP	腺	12	1 (18%)	0-26
	鳞	18	5 (28%)	8-48
Pac	腺	32	11 (34%)	15-51

#### 抗生素类，抗代谢药和植物碱类

只在鳞癌中评价抗肿瘤的抗生素。博莱霉素被证明只 15% 的有效率。由 Tancini 等人报告的最大的试验，在 29 人中获得了 14% 的有效率。然而，41% 的病人发生了严重的肺毒性，包括 2 人死亡。在东部肿瘤协作组 (ECOG) 中，评价大剂量的 MMC (20mg/m<sup>2</sup>)，每 4 周一次，连用 6 周。在 24 例初治的患者中，有 42% 有效。然而有 42% 的病人有 III/IV 度的血液学毒性。低剂量的 MMC 显示有效率下降，但毒性也下降。

ECOG 也在初治的、转移的、不可手术的鳞癌患者中评价单药的 MTX 和 5-FU。用 MTX 有 12% 的有效率，而用 5-FU 有 15% 的有效率。Lokich 等人进行的小规模研究表明，持续 5-FU 静滴有较高的有效率。然而，在这次研究中只是局限期的病人，并且在其它相似的研究中没有这么高的有效率。在印地安那州大学，嘧啶类似物吉西他滨也在研究中。

长春花碱类 VDS 在鳞癌中表现了持续的抗肿瘤活性。由 Kelsen 等的研究表明，在 23 例预处理的病人中，有 17% 的有效。然而毒性是显著的，50% 的患者有外周神经毒性，1 例治疗相关死亡。一种新的植物碱类药物，NVB 显示有相

同的有效率，但毒性更低。由欧洲癌症研究和治疗委员会进行的试验，在 46 例转移的鳞癌患者中，使用 NVB25mg/m<sup>2</sup> 每周一次。30 例初治的患者中 6 例(20%) 和 16 例以前治疗过的患者中 1 例(6%) 有效。在未治疗组，中位缓解期为 21 周。全部组，中位生存期为 6 个月。有 59% 的病人发生 III/IV 度的中性粒细胞减少，然而没有严重的外周神经毒性，没有治疗相关死亡。

### 铂类似物

自 1980 年以来，顺铂已经成为食道癌中联合化疗的基础。作为单药，其有效率为 20%。由西南肿瘤组治疗鳞癌进行的大规模研究，使用顺铂 50mg/m<sup>2</sup> 第 1, 8 天，每 28 天重复。35 例可评测的病人中 9 例(26%) 有效。由 ECOG 进行的第二项研究，给予相对低剂量的顺铂(50mg/m<sup>2</sup>) 每 3 周重复。这组研究显示：在 24 例初治的患者中有 25% 有效。所有的治疗都有很好的耐受性，没有治疗相关性死亡。

相反，卡铂是令人失望的，在所有鳞癌和腺癌中，只有 0%~9% 的有效率。奥沙利铂宣称是一种新型的铂类似物，它联合 5-FU 能够治疗耐 5-FU 的结肠癌患者，但它在食道癌中的作用还没有被证明。

### 紫杉醇

紫杉醇在食道癌中是最有效的单药之一，同时也在联合化疗试验中被评价。由 Ajani 等人在 MSKCC/M.D.Anderson 癌症中心的试验中报告了最初的结果。在这些研究中，紫杉醇 250mg/m<sup>2</sup> 持续静脉滴注超过 24 小时，同时予以 G-CSF 支持，每 21 天重复。在 32 例腺癌患者中，11 例(34%) 完全或部分缓解。18 例鳞癌患者中 5 例(28%) 有效。中位缓解期 17 周，中位生存期 13.2 月。总的来说，治疗耐受性良好。虽然有 86% 的病人出现 III/IV 度的粒细胞减少，但只有 18% 的病人因粒细胞减少性发热而住院治疗。

随后在乳腺癌和卵巢癌中就紫杉醇的其它注射方式进行了研究。3 小时紫杉醇是最普遍使用的方式，但作为单药在食道癌中还没有试验。在 MSKCC 中，基于对 M1 期的乳腺癌患者是成功的解救方案，当接受 24 小时紫杉醇的进展期食道癌病人使用 96 小时紫杉醇治疗，剂量为 35mg/m<sup>2</sup>/d，每 21 天重复。在最初评价的 8 例患者中，没有 1 例有效。现在，这项研究已经结束，在 14 例患者中，没有有效的病人。

在乳腺癌和卵巢癌中，与最初的、长时间的静滴相比，每周 1 小时紫杉醇静滴可以接受更高的总剂量而较少发生的粒细胞减少，并显示出显著的抗肿瘤活性。每周紫杉醇（80mg/m<sup>2</sup>）正在 MSKCC 和其它中心进行 II 期评价。

在 ECOG 的研究中，33 例胃癌和 8 例食道腺癌的患者使用了多西紫杉醇。初治的患者接受 1 小时多西紫杉醇，100mg/m<sup>2</sup>，每 3 周重复。8 例食道腺癌患者中 2 例（25%）有效。总的来说，88% 的患者发生 IV 度粒细胞减少，46% 的病人发生粒细胞减少性发热。没有紫杉醇和多西紫杉醇的对比研究。然而，在体外，对于 10 例食道癌细胞株（病理类型未报告），多西紫杉醇比紫杉醇有更高的活性。

### 拓扑异构酶抑制剂

拓扑异构酶 II 抑制剂 VP-16 已经在腺癌和鳞癌中研究。在大多数已接受过治疗的病人中，Kelsen 等报告了在 7 例腺癌患者和 20 例鳞癌患者中都没有作用。然而现在，在鳞癌的初治患者中，Harstrick 等使用高剂量 VP-16 治疗 26 例患者，观察到 5 例部分有效（19%）。

在食道癌和胃癌中，拓扑异构酶 I 抑制剂 CPT-11 联合顺铂治疗显示出活性。作为单药，CPT-11 正在 Data-Fauber 癌症研究院（波士顿，美国）进行 II 期试验。在初治的腺癌患者中，最初的结果表明与上面描述的其它药物有相似的中等作用。

### 6.3.4.2. 联合化疗

在下表中概括了食道癌的联合化疗试验。显然，使用了两种药物，其中不变的是顺铂。基于顺铂的化疗在转移的鳞癌中总有 25%~35% 的有效率。在局部晚期食道癌中其有效率高达 45%~75%。然而，以顺铂联合化疗获得的高有效率并没有能显著地提高缓解期和生存期。在这些最初的姑息治疗中，高有效率的联合化疗必须与其带来的严重的毒性相平衡。

在食道癌中最初的试验是顺铂联合博莱霉素。顺铂联合 VDS 和 VLB 进行了三次 II 期试验和两次 III 期试验。由 Kelsen 等报告的最大的 II 期试验，在晚期和转移的 24 例患者中，8 例（33%）有效。在所有的试验中，包括博莱霉素的肺毒性都观察到。在三个不同的 II 期试验中分别研究顺铂联合丙脒脞和 VDS 或 VLB。总的来说，在晚期和转移的鳞癌中，60 例患者中 14 例有效（23%）。缓解期是主要的，中位缓解期是 3~4 月。在 27 例晚期腺癌和 65 例晚期鳞癌的患者中，使用顺铂和 VP-16 的联合获得了 48% 的有效率。毒性主要是粒细胞减少。

在不可手术的和转移的食道癌中的联合化疗

药物	病理类型	病人数	有效率(%)	95%的可信区间
DDP/BLM	鳞	27	17	3-31
DDP/VDS/BLM	鳞	47	32	19-45
DDP/VBL/BLM	鳞+腺	51	29	17-41
DDP/5-FU	鳞	69	35	24-46
DDP/VP-16	鳞+腺	92	48	38-58
DDP/5-FU/LV/VP-16	鳞+腺	38	45	22-54
DDP/5-FU/Pac	鳞+腺	38	45	22-54
DDP/Pac	鳞+腺	20	50	28-72
DDP/CPT-11	鳞+腺	17	53	29-77

铂类/5-FU 的联合化疗

在食道癌中顺铂和 5-FU（持续静滴 4~5 天）的联合化疗已经被广泛研究。这种联合所观察到的毒性主要为粘膜炎和骨髓抑制。使用这种联合方案治疗了 238 例局部晚期的鳞癌患者，116 例（49%）获得缓解。在转移的和不能手术的病人中，顺铂和 5-FU 的有效率要低，大约 35%~45%。

试图加用其它药物来提高这个方案的效果。MMC 加入 DDP/5-FU 方案，在 33 例不能手术的和转移的初治患者中，取得 61% 的有效率。毒性范围是轻微的，然而有 46% 的病人需要推迟治疗。在 DDP/5-FU 中加入阿霉素、阿霉素和 VP-16 或别嘌呤醇，在鳞癌的患者中与 DDP/5-FU 相比，没有显著地提高疗效。同样，在腺癌中，加入 VP-16，同时加或不加四氢叶酸都没有益处。

尽管 5-FU 联合顺铂治疗食道癌已经普遍使用，但比较单一顺铂与它和 5-FU 的联合的有效性仅进行了一次试验。这是一次 II 期研究，在局部晚期或转移的鳞癌患者中，随机使用顺铂（100mg/m<sup>2</sup>）加持续静滴 5-FU（1000mg/m<sup>2</sup>/d, d1~5）或单用顺铂（100mg/m<sup>2</sup>），两个方案每 3 周重复。DDP/5-FU 组的有效率（35%，95%的可信区间 20~54%）和中位生存期（33 周）比顺铂组（19%，95%的可信区间 8~35%）和中位生存期 28 周高，但没有显著性差异。但有较高的毒性，其中 16% 发生治疗相关性死亡，而在顺铂组则为 0%。

#### 6.3.4.3. 生物治疗的联合化疗

基于在结肠癌中的第一次报告，在食道癌中已经开始研究加用生物治疗来提高有效率。Kelsen 等首先在局部晚期或转移的患者中，使用干扰素联合 5-FU。37 例可评价的患者中 10 例(27%)有效。在较少的病人中，腺癌的有效率(38%)比鳞癌(21%)高。Wadler 等的证实研究也取得了相似的结果。

为了提高有效率，Ilson 等在初治的、转移的或不可切除的食道癌患者中加用顺铂到干扰素/5-FU 中。26 例可评价的患者中 13 例(50%)有效。鳞癌(73%)比腺癌(33%)有更高的有效率。虽然在这次试验中只有较少的鳞癌患者(12)，但毒性是显著的，有 2 例治疗相关性死亡。Wadler 等和近来 Pai 等在食道的初治鳞癌中，用这种联合取得了相似的有效率、毒性和治疗相关性死亡。

在食道癌中，加用了其它的生物调节剂如：13-顺-维甲酸和  $\alpha$ -干扰素。然而，在三项鳞癌的 II 期试验中 28 例和一项腺癌的试验中 13 例均无效。

#### 6.3.4.4. 泰素/铂类联合治疗

紫杉醇，作为单药中最有效的药物，在一个多中心的 II 期研究中加入到 DDP/5-FU 方案中。在转移的或复发的食道癌患者中使用紫杉醇(175mg/m<sup>2</sup>/3H, D1) 顺铂(20mg/m<sup>2</sup>, D1~5) 和持续静滴 5-FU(750mg/m<sup>2</sup>, D1~5)，28 天为一治疗周期，不用 G-CSF 支持。基于 Bhalla 等的 I 期试验结果，选择 3 小时紫杉醇静滴，可减少骨髓抑制和予以足量的 5-FU 和顺铂。60 例可评价的患者中，29 例(48%)有效，其中 7 例达 CR。在腺癌(48%)和鳞癌(50%)中有相似的有效率。中位缓解期 5.7 月，中位生存期 10.8 月。

#### 2.3.4 胃癌的治疗

晚期胃癌化疗的发展，治疗水平提高直接影响胃癌的总体疗效，有效的化疗药物与方案可为术前、术后以及区域化疗借鉴与运用，有助于提高胃癌化学治疗水平。近 10 年晚期胃癌全身化疗有较显著进步，表现在近期客观有效率提高，单药达到 20% 以上，两药在 30% 以上，三联方案在 40% 以上。

1988 年以后单药一线治疗晚期胃癌

药物	例数	RR (%)	报告者
5-FU	108	25 (23.0)	Kim, 1995
S-1	28	15 (54.0)	Wilke, 1992
CDDP	81	15 (19.0)	Miyamoto, 1990
MMC	211	63 (30.0)	Preusser, 1988
ADM	124	21 (17.0)	Preusser, 1988
EPI	58	12 (21.0)	Findlay, 1991
VP-16	35	7 (20.0)	Ajani, 1993
Docetaxel	33	8 (24.0)	Sulkes, 1994
CPT-11	15	5 (33.0)	Kambe, 1993
BCNU	55	10 (18.0)	Preusser, 1988

1988 年以后二药联合治疗晚期胃癌

方案	例数	文献数	CR (%)	RR (%)	MS	报告者
5-FU/MMC	103	2	-	25 (24.0)	4-5	Preusser, 1998
UFT/MMC	93	1	13 (14.0)	56 (60.0)	10.1	JinML, 1994
FTL/MMC	34	1	-	10 (29.4)	8.3	Nakata, 1995
5-FU/CDDP	291	6	12 (4.0)	120 (41.0)	4-9	Shirai, 1995
5-FU/BCNU	62	1	-	19 (31.0)	8	Preusser, 1998
LV/5-FU/CDDP	75	2	8 (11.0)	42 (56.0)	8-14	Wilke, 1995
LV/5-FU/MTX	28	1	1 (4.0)	12 (43.0)	9	Romero, 1996
LV/5-FU/VP-16	84	2	8 (10.0)	38 (45.0)	8-12	deBrand, 1993
CPT-11/CDDP	36	2	-	15 (42.0)	10.4	Sato, 1999

1988 年以后三药联合治疗晚期胃癌

方案	例数	文献数	CR (%)	RR (%)	MS	报告者
FAM	755	18	12 (2)	209 (28)	6-10	Figoli, 1991
FAB	85	2	5 (6)	42 (49)	7	Preusser, 1988
FAP	187	8	9 (5)	68 (36)	6-13	Preusser, 1988
FAMTX	217	4	24 (11)	118 (54)	3-10	Murad, 1993
EAP	582	15	49 (8)	243 (42)	3-16	Preusser, 1993
FEP	399	4	49 (12)	206 (52)	8-9	Zaniboni, 1994
LFEP	84	2	13 (15)	57 (68)	9-14	Cascinu, 1996
LFAP	46	2	3 (7)	24 (52)	14	Vaughn, 1995
ELFP	117	3	13 (11)	63 (54)	9-11	Cheng, 1996

数据来源: Preusser(1997)Jin ML 修订

单药治疗有效率高 (>20%) 联合用药可进一步提高疗效,从上表中所列药物得出氟尿嘧啶(5-FU)是使用最多的最基本药, LV(醛氢叶酸, Leucovorin, CF)生化调节使氟尿嘧啶增效联用是新趋势,两药联合氟尿嘧啶(LV/氟尿嘧啶)加 CDDP 或 MMC。三药联合新动向是氟尿嘧啶+EPI+CDDP。更多药物联用并不能提高疗效而不良反应加重。

胃癌化学治疗的临床运用

1、晚期胃癌化学治疗的意义:

手术根治切除是胃癌获得治愈的唯一手段, 但胃癌不仅是局部病变, 早中期即有临床可见转移或亚临床转移, 是术后复发的根源, 还有相当数量患者确认时已处于IV期, 姑息性化学治疗对患者受益疗效在一些医生, 患者与家属中仍有异议, 甚至认为化疗的不良反应可以加重病情, 加速死亡进程。SasakiT. (2000) 汇总化疗与最好支持治疗 (best supportive care,BSC) 的效果, 行化疗均可明显延长生存期。

晚期胃癌化疗延长生存期的效果（化疗与 BSC 的对照）

方法	例数	中位生存期(月)	P	文献
FAMTX	30	9	<0.01	Murad, AM, (1993)
BSC	10	3		
FAMTX	21	12.3	<0.006	Pyrhonen, S, 1993)
BSC	20	3.1		
ELF	10	10	<0.02	Glimelius, B, (1994)
BSC	8	4		
BSC	28	3.9		中村朗(1995)

晚期胃癌患者只要没有化疗禁忌症，都应接受化学治疗为主的综合治疗，得到姑息治疗效果，延长生存期，理想的化疗效果从以下五项评价。

2、胃癌化学治疗的运用：

胃癌是化疗相对敏感的肿瘤，至今没有规范方案，

不断推出新的方案。最初报告效果甚佳，但经受不住时间考验，验证结果不尽人意，难免被淘汰。各类药物的组合方案众多。临床运用难以选择。首先应从选药入手。近 50 年的治疗胃癌的药物不断壮大，尤其是近十年来开发许多新药，可以归纳为以下七类：

- 1、 TS 抑制剂：5-FU: bolus, drip civ (1950-)  
p. o:FT-20T(UFT, S-1), HCFU, FTL(Xeloda)
- 2、 pt 类：CDDP; CBP, L-OHP (1970-)
- 3、 Quinone 类：蒽环：ADM, EPI, THP  
(1960-) 苯醌：MMC (1956)
- 4、 Topo I II, 抑制剂：I CPT, HCPT, CPT-11, TPT  
II VP-16, VM-26
- 5、 Nitrosourea: BCNU, CCNU, Me-CCNU, ACNU
- 6、 DHFR 抑制剂：MTX
- 7、 Microtubule 抑制剂：PTX, TXT

以上七类中前四类使用最多，依次为氟尿嘧啶类，铂类，蒽环类，MMC。Topo I II 抑制剂，MTX，亚硝脲类，紫杉醇类，联合方案中氟尿嘧啶+CDDP+EPI 是治疗热点之一。HCPT，CPT-11，PTX，TXT 参与联合方案是新动向。

#### 4、胃癌化学治疗方案的演进与创新

单药：5-FU 类 + LV (LV/5-FU)

双药：5-FU 类 + pt (FP)

±LV +MMC (FM, UFTM, FTLM)  
+VP-16 (ELF)

三联：5-FU 类 + pt +ADM, EPI (FAP, ECF, LFEP)

±LV +Topo ↓ : HCPT, CPT-11, VP-16  
+PTX, TXT  
+ADM + MMC (FAM)  
+BCNU (FAB)

ADM+CDDP+VP-16 (EAP)

( ) 内为方案名称

这些方案用于晚期胃癌，也用于辅助化疗（术前、术后），以及区域介入治疗。多数新联合方案均为近 10 年的新发展。展望 2000 年未来 10 年，胃癌化学治疗会不断推陈出新，取得十分显著进步。

#### 6.3.5. 恶性淋巴瘤的治疗

##### 一、病理

(一) 霍奇金氏淋巴瘤 (HD) 分为淋巴细胞为主型，结节硬化型，混合细胞型和淋巴细胞衰减型。

(二) 非霍奇金氏淋巴瘤 (NHL)

1. 低度恶性：小淋巴细胞型、滤泡性小裂细胞性、滤泡性小裂和大细胞混合型。
2. 中度恶性：滤泡性大细胞为主型、弥漫性小裂细胞型、弥漫性小和大细胞混合性、弥漫性大细胞性。
3. 高度恶性：免疫母细胞性、淋巴母细胞性、小无裂细胞性。
4. 杂类：组合性、菌样肉芽肿、组织细胞性、髓外浆细胞瘤、不能分类。

## 二、分期

I 期 病变仅累及单一淋巴结区域

II 期 病变累及横膈同侧 2 个以上的区域淋巴结

III 期 横膈两侧淋巴结受侵犯

IV 期 病变已侵犯多处淋巴结及淋巴结以外的部分

A: 无症状

B: 发热、盗汗、半年内体重减轻超过 10%

## 三、治疗

### (一) 治疗原则

#### 1. 霍奇金氏病

IA、IIA 病变在膈上，放射斗篷野加锄形野；病变在膈下，侵犯盆腔及主动脉旁淋巴结，应用全淋巴结放射。IIB 一般采用全淋巴结放射，也可单用联合化疗。

III1A 单纯放疗。

III2A 放射与化疗综合治疗。

IIIIB 单用化疗或化疗加放疗。

IV 单用化疗。

#### 2. 非霍奇金氏淋巴瘤

(1) 低度恶性 I、II 期大多采用放疗，不一定要用扩大野放疗。III、VI 期大多采用化疗，加用阿霉素不一定提高生存率。

(2) 中度恶性 I 期病人可单用放疗，II 期以上采用以阿霉素为主的方案。

(3) 高度恶性 淋巴母细胞型淋巴瘤采用白血病样的治疗方案。

### (二) 化疗

1. 霍奇金氏淋巴瘤 常用 MOPP 和 ABVD

2. 非霍奇金氏淋巴瘤 常用 CHOP 方案。

应给予 6 个周期，完全缓解后至少再加 2 个周期。淋巴母细胞淋巴瘤采用与急性白血病相似的方案来治疗此病，即积极的诱导治疗、巩固治疗、早期中枢神经系统预防以及长期维持治疗。

## 6.3.6. 肾肿瘤的治疗

### 6.3.6.1. 肾肿瘤的分类

- 1 来源于肾实质 肾癌（肾细胞癌）和腺癌
- 2 来源于肾盂上皮 移行乳头状癌、移行细胞癌、鳞癌
- 3 来源于肾胚胎组织 wilms 瘤
- 4 来源于间叶组织 纤维瘤、纤维肉瘤、脂肪瘤、脂肪肉瘤
- 5 血管 血管瘤、淋巴瘤、错构瘤
- 6 神经组织 神经母细胞瘤、交感神经母细胞瘤
- 7 肾包膜 纤维瘤、平滑肌瘤
- 8 囊肿 孤立性囊肿、多发性囊肿
- 9 转移性肿瘤

#### 6.3.6.2. 肾细胞癌

##### 1 病理

常见细胞类型有透明细胞癌、颗粒细胞癌、暗细胞癌和未分化癌

2 转移 直接浸润、淋巴转移和血道转移。其中骨骼和肺是最易转移的地方，有20%—35%的肾癌患者以转移病灶为首发症状。

##### 3 分期

###### (1) Robson 分期

I 局限于肾包膜内

II 侵犯肾周脂肪组织

IIIa 期 侵犯肾静脉和下腔静脉

IIIb 期 区域淋巴结转移

IIIc 期 两者均有

IVa 期 侵犯除肾上腺以外的邻近脏器

IVb 期 远处转移

###### (2) TNM 分期

T0 无原发肿瘤的证据

T1 局限于患肾内，且患肾不变形

T2 局限于患肾内，但患肾已变形

T3a 侵犯肾周脂肪组织

T3b 侵犯神经

T4 侵犯邻近脏器

N0 淋巴结无转移

N1 单个淋巴结转移

N2 多个区域淋巴结受侵

N3 术中明确淋巴结已固定

N4 邻近区域淋巴结受侵

M0 无远处转移

M1 有远处转移

#### 4 临床表现

(1) 肉眼血尿，腰痛，腹部肿块是其最主要的三联症。

(2) 全身发热，恶液质，贫血。

(3) 内分泌症状

A 合并红细胞增多症，原因：促红细胞生成素活性增高。

B 合并高血压，原因：侵犯肾动脉，压迫肾动脉引起缺血，肿瘤形成动、静脉瘘以增高心脏负荷，肿瘤本身产生肾素。

C 高钙血症，甲状旁腺素多肽为引起恶性高血钙的因素。

#### 5 治疗

(1) 外科治疗 根治性肾切除的5年生存率和10年生存率分别为52%和49%

(2) 肾癌特殊病例的处理

A 转移性肾癌：单个转移灶应争取患肾和转移灶同时切除，术后辅以化疗和免疫治疗。多发性转移性肾癌，在条件许可的情况下，亦应切除原发灶后行综合治疗。

B 双侧和孤立肾肾癌的处理：对一侧较大的癌肿行根治性肾切除，对一侧较小的病灶行部分肾切除、肿瘤局部切除，如两侧肾病变范围均较局限时，宜行双侧部分肾切除术。

(3) 放射治疗 适应症：A 肿瘤短期内增生快，毒性症状明显者，剂量为45GY。

B 对II、III期肾癌基病变已扩散到邻近器官和肿瘤切除不彻底的病例。C 不能手术切除的晚期肾癌。

(4) 免疫治疗 干扰素可以增强积压然杀伤细胞的活性，是目前治疗转移性肾

癌最有效的药物，白介素-2 能促进和调节淋巴细胞的免疫功能，提高治疗晚期肾癌的作用。有资料表明皮下注射 IL-2 同时予以 IFN 及 5-FU 治疗转移性肾癌，总缓解率达 39%。

(5) 激素治疗 正常肾和肾癌组织中含有雄激素和孕激素受体，雄激素和孕激素可抑制肿瘤的生长。

(6) 化学治疗 肾癌的化学治疗疗效较差，常用药物 VLB, MTX, VCR, 5-FU 等。

### 6.3.7. 卵巢癌的治疗

#### 一、 描述

卵巢癌是发生在卵巢的疾病。在美国，每年大约有 25,000 的妇女诊断此病。卵巢是腹腔内的小器官，它能产生女性激素和卵细胞，当卵细胞受精时，能发育成婴儿。在腹腔中有一对卵巢，分别位于子宫（它是胎儿生长的空的梨形器官）的两侧。不幸的是，大多数妇女在诊断为卵巢癌时已为晚期。虽然卵巢癌在早期时有一些症状，如不明确的胃肠不适、盆腔压迫感和疼痛，但大多数妇女在早期是没有症状、症状很轻微或没有特异性的症状。当出现症状时，卵巢癌已到了晚期。由于卵巢癌可以转移到腹膜，许多卵巢癌的妇女可以出现腹水。假如肿瘤转移到在肺下控制呼吸的肌肉（横膈）时，液体将在肺下积聚，引起呼吸困难。愈后和治疗的选择依赖于病人的年龄和健康状况，肿瘤的类型、大小和肿瘤的分期。

#### 二、 卵巢癌的分期

一旦发现卵巢癌，就需做一些检查来确定肿瘤是否转移到其它部位。对大多数病人来说，做剖腹探查术来确定分期。医生打开腹腔，仔细检查所有的脏器来发现是否有转移。在手术过程中，医生切下一些组织，在显微镜下来观察是否有肿瘤。通常，在剖腹探查时，医生将切除肿瘤和被肿瘤侵犯的器官。医生需要知道疾病的分期来决定下一步的治疗。

**下面的分期是用于卵巢癌的：**

**I 期** 肿瘤在一侧或双侧卵巢和/或转移到子宫，和/或输卵管，和/或在盆腔内的其它部分。

**II 期** 肿瘤在一侧或双侧卵巢并已有淋巴结转移或腹腔内的其它脏器，如肝表面或肠。

**III 期** 肿瘤在一侧或双侧卵巢并已转移至腹腔以外或肝脏内部。

IV 期 肿瘤局限于一侧或双侧卵巢。复发和难治性的 复发指肿瘤在治疗后再次回来。难治指肿瘤对治疗没有反应。

### 三、 治疗方式

对于卵巢癌的病人，治疗有三种方式：手术、放疗和化疗。适当的和完全的手术探查对于卵巢癌来说是最基本的治疗，可以明确诊断，准确分期，降低肿瘤负荷。手术一般包括完全子宫切除、双侧输卵管卵巢切除术、网膜切除术和淋巴结清除术。既然在卵巢癌中最大量的切除肿瘤与提高生存期有关，因此尽可能的减灭肿瘤是重要的。这种手术最好由有经验的妇产科肿瘤医生进行，他是一名妇产科医生，在盆腔肿瘤中进行专门训练。放射治疗是运用高能量的 X 线来杀灭肿瘤细胞，使肿瘤缩小。射线来自人体外的机器，或将带有放射性的液体直接放入腹膜内，称为腹膜内放疗。化疗是使用药物来杀灭肿瘤细胞。它通过口服药丸或静脉输液进入体内。因为药物通过血管到达全身各处来杀灭卵巢以外的肿瘤细胞，因此化疗称为全身治疗。化疗还可以通过针直接注入腹腔内，称腹腔内化疗。

### 四、 各种分期的治疗

卵巢癌的治疗根据疾病的分期、类型、年龄和一般状况来决定。

**I 期的治疗** 所有卵巢癌的妇女都要通过手术来细致的分期。I 期的卵巢癌患者必须切除子宫、双侧输卵管和卵巢、网膜，行淋巴结、腹腔和盆腔内的其它组织活检。根据病理类型、肿瘤细胞的分级来决定术后是否需要另外的治疗。另外的治疗常为 1.放疗、化疗或不直接治疗注意观察。2.联合化疗。

**II 期的治疗** 手术切除双侧卵巢、双侧输卵管、子宫和 尽可能多的肿瘤。在手术过程中淋巴结、盆腔和腹腔内的其它组织进行活检。术后的治疗有 1.联合化疗伴或不伴放疗。2.联合化疗。3.进行临床试验来评价新的化疗药物和新的联合化疗方案。

**III 期的治疗** 手术切除双侧卵巢、双侧输卵管、子宫和尽可能多的肿瘤。在手术过程中淋巴结、盆腔和腹腔内的其它组织进行活检。术后的治疗有联合化疗。

**IV 期的治疗** 进行肿瘤减灭术，接着进行联合化疗。

#### 复发的卵巢癌的治疗

对于复发的没有标准的治疗。临床试验来评价新的化疗药物和联合化疗方案。