

曲妥珠单抗治疗转移性胃癌的临床效果和经济学结果

孙薇薇*, 陈文[#](复旦大学公共卫生学院卫生经济教研室, 上海 200030)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)23-3309-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.23.50

摘要 目的:为临床合理使用曲妥珠单抗治疗转移性胃癌和医保决策提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对曲妥珠单抗治疗转移性胃癌的临床效果、安全性及成本效果进行归纳和总结。结果:曲妥珠单抗联合化疗治疗表皮生长因子受体2(HER-2)阳性的转移性胃癌疗效好,毒副作用小;当HER-2阳性定义为IHC(+++)时,曲妥珠单抗联合化疗的成本-效果分析具有优势;胃癌造成的每千人损失的伤残调整生命年(DALY)在1.48~5.03之间;截至2013年6月,我国有6个省市将曲妥珠单抗纳入医保报销范围,仅有2个省市针对胃癌适应症。结论:曲妥珠单抗联合化疗可以作为HER-2阳性的转移性胃癌的标准治疗方案,更多的相关研究尚需进一步开展。

关键词 曲妥珠单抗;胃癌;疗效;成本-效果

我国是胃癌的高发国家,2008年我国胃癌新发病例约46.4万,死亡35.2万,分别占当年我国所有癌症病例的16.5%和18.0%^[1]。大部分胃癌患者确诊时已属中晚期,现有化疗方案对进展期胃癌患者总生存期的延长仅3~9个月。研究表明,人类表皮生长因子受体2(HER-2)过表达和胃癌预后差有关^[2]。曲妥珠单抗是人源化单克隆抗体,可通过与HER-2受体特异性结合发挥肿瘤抑制作用^[3]。2012年,曲妥珠单抗在我国被批准用于治疗HER-2阳性的转移性胃癌。本文拟就曲妥珠单抗治疗转移性胃癌的临床效果、安全性及成本-效果进行归纳和总结,以期临床合理用药和各地的医保决策提供依据。

1 临床效果研究

1.1 临床效果

本研究共纳入8项临床研究,针对的病例均为HER-2阳性

的胃癌患者(多为转移性胃癌),用药方案均为曲妥珠单抗联合化疗,纳入研究的性质、治疗方案、病例数、临床结果详见表1。纳入的8项临床研究,曲妥珠单抗联合的化疗方案均有差异,多为以铂基为基础的化疗。对HER-2阳性的定义,Egamberdiev DM等^[10]的研究定义未知,Bang YJ等^[11]的试验定义为FISH+或IHC(+++),其他研究HER-2阳性均定义为IHC(++)且FISH+或IHC(+++)。当前针对曲妥珠单抗治疗转移性胃癌的研究,尤其是大型临床研究尚较少,仅Bang YJ等^[11]的试验和一项基于德国患者的研究纳入的病例数>100例。除Egamberdiev DM等^[10]的研究无法获得全文,其他7项研究纳入病例的中位年龄为55~66岁,男性占比为62%~90%,各研究对象基线状况类似,Karnofsky评分>60分或者ECOG体力状况评分为0~1。

表1 曲妥珠单抗治疗转移性胃癌的临床研究

研究者	性质	国籍	药物	n(例)	临床结果	安全性
刘红芳等 ^[4]	临床观察	中国	T+E+O+X	21(21)	RR 47.6%, OS 14.2月	毒副反应为神经病变(28.6%)、肝功能损害(23.8%)、I~II度骨髓抑制(19.0%)、手足综合征(42.9%)
Dai GH等 ^[5]	干预性研究	中国	T+TC	22(22)	RR 59.1%, OS 16月, PFS 6.8月, SD 31.8%	耐受性较好, 3~4级毒副反应为白细胞减少(31.8%)、嗜中性粒细胞减少(18.2%)、血小板减少症(9.1%)
Cortés-Funes H等 ^[6-7]	一线、干预性研究	西班牙	T+C	22(16)	RR 32%, OS 12.9月, TTP 5.1月, DCR 64%	无4级毒性和治疗相关死亡, 3级毒副反应为乏力(27%)、中性粒细胞减少(18%)、厌食(14%)、腹泻(9%)、腹痛(9%)
Qiu MZ等 ^[8]	干预性研究	中国	T+TC vs. TC	98(87)	RR 60.8% vs. 40.4%, OS 14.8月 vs. 11.3月, 差异有统计学意义(P<0.001), PFS 7.4月 vs. 6.0月	3~4级毒副反应发生率无显著差异, 接受曲妥珠单抗治疗的患者最常见的3~4级毒副反应为呕吐、恶心、黏膜炎等
孙杰等 ^[9]	临床观察	中国	T+H+F/L vs. H+F/L	34(34)	RR 58.8% vs. 35.3%, DCR 88.2% vs. 64.7%, 差异有统计学意义(P<0.01)	3级毒副反应为腹泻(52.9% vs. 47.1%)、恶心呕吐(76.5% vs. 64.7%)、骨髓抑制(82.3% vs. 82.3%)
Egamberdiev DM等 ^[10]	干预性研究	未知	T+C+L+F vs. C+L+F	34(0)	RR 54.5% vs. 33.3%, OS 8.3月 vs. 5.2月	
Bang YJ等 ^[11]	一线、干预性研究	美国、日本、澳大利亚等	T+C+X/F vs. C+X/F	594(576)	RR 47% vs. 35%, OS 13.8月 vs. 11.1月, PFS 6.7月 vs. 5.5月, TTP 7.1月 vs. 5.6月, 差异有统计学意义(P<0.01)	毒副反应事件发生率无差异, 曲妥珠单抗的使用与某些副反应的发生率轻度增加有关, 包括腹泻、口干、贫血、血小板减少、疲劳等
Hegewisch-Becker S等 ^[12]	一线、临床观察	德国	T+TC	320(288)	PFS 7.6月, 试验结果与Bang YJ等 ^[11] 类似	常见的毒副反应有腹泻(7.8%)、眩晕(5.6%)、呕吐(5.0%)、疲劳(4.7%), 常见的3~5级毒副反应为身体健康退化(1.9%)、呕吐(1.6%)

注: T: 曲妥珠单抗; C: 顺铂; F: 氟尿嘧啶; L: 亚叶酸; I: 伊立替康; E: 表阿霉素; X: 卡培他滨; O: 奥沙利铂; TC: 传统化疗; RR: 应答率; OS: 整体生存期; PFS: 无进展生存期; TTP: 肿瘤进展; DCR: 疾病控制率; n为研究纳入的HER-2阳性的胃癌病例数; ()内数字为纳入的HER-2阳性的转移性胃癌病例数

刘红芳等^[4]回顾性观察了某院就诊的21例转移性胃癌患

者, 病例接受曲妥珠单抗联合化疗治疗4~6个周期(1周期=21 d)。Dai GH等^[5]的研究针对22例一线接受过以5-氟尿嘧啶为基础的化疗的转移性胃癌男性患者。以上2项针对中国病例的研究均显示, 曲妥珠单抗联合化疗用于HER-2阳性的转移性胃癌患者的疗效较好, OS为14.2月 vs. 16月, RR为

* 硕士研究生。研究方向: 卫生经济。电话: 021-54237283。E-mail: vivid24@163.com

[#] 通信作者: 教授, 博士生导师。研究方向: 医疗保险和药物经济学。电话: 021-54237283。E-mail: wenchen@fudan.edu.cn

47.6% vs. 59.1%。Cortés-Funes H等^[6]和 Grávalos C等^[7]针对西班牙病例的无对照Ⅱ期临床研究显示,曲妥珠单抗联合顺铂化疗治疗晚期胃癌患者的OS和RR分别为12.9月和32%,HER-2阳性程度越高,患者在应答和生存期改善的结果越好。

Qiu MZ等^[8]将349例中国患者分为3组,A组($n=51$)、B组($n=47$)均为HER-2阳性病例,分别给予曲妥珠单抗联合化疗和单纯化疗;C组($n=251$)为HER-2阴性病例,给予传统化疗,具体化疗方案由医师决定,最常见的为顺铂联合卡培他滨/5-氟尿嘧啶化疗。对A组和B组的多因素分析显示,曲妥珠单抗治疗是有利于HER-2阳性的晚期胃癌患者预后的独立因素,差异有统计学意义($HR=0.81, P=0.017$)。孙杰等^[9]对中国患者的观察和Egamberdiev DM等^[10]的Ⅱ期临床研究的阶段性结果均显示,曲妥珠单抗联合化疗在改善RR上的疗效好于单纯化疗。

Bang YJ等^[11]的试验是目前唯一的曲妥珠单抗治疗转移性胃癌的Ⅲ期临床随机对照试验,来自24个国家的HER-2阳性患者被随机分成试验组($n=298$)、对照组($n=296$),分别给予曲妥珠单抗联合化疗和单纯化疗。结果显示,曲妥珠单抗联合化疗的效果较单纯化疗好。亚组分析显示,当HER-2阳性定义为IHC(++)和FISH+或IHC(+++)时($n=446$),两者OS分别为16.0月 vs. 11.8月,差异有统计学意义($HR=0.65, P<0.05$),PFS为7.6月 vs. 5.5月,差异有统计学意义($P<0.05$);当HER-2阳性定义为(IHC阴性和FISH+)或(IHC1+和FISH+)时,两者的OS为10.0月 vs. 8.7月,差异有统计学意义($P<0.05$)。即HER-2阳性程度越高,与单纯化疗相比,联合使用曲妥珠单抗的优势越明显。

Hegewisch-Becker S等^[12]的研究,前瞻性观察了来自德国140个临床中心的320例患者,均一线接受曲妥珠单抗和/或传统化疗,研究结果和Bang YJ等^[11]试验结果基本一致。

纳入的3项无对照的研究显示,使用曲妥珠单抗联合化疗,患者的中位OS在12.9~16.0月之间;纳入的4项有对照的研究显示,曲妥珠单抗联合化疗较单纯化疗可改善胃癌患者的临床结果,如OS或RR等。

1.2 安全性

当前,对曲妥珠单抗安全性的研究多基于其在乳腺癌上的应用,基于转移性胃癌的研究相对较少。纳入的8项临床研究,除1项未对安全性作出具体说明外,其他7项均显示HER-2阳性转移性胃癌患者对曲妥珠单抗联合化疗耐受性较好,3~4级毒副反应较少。3项有对照的临床试验显示,曲妥珠单抗联合化疗组与单纯化疗组相比,3~4级毒副反应发生率无显著性差异,表明曲妥珠单抗的安全性较好。Bang YJ等^[11]的试验显示,曲妥珠单抗的使用与某些不良反应的发生率轻度增加有关,包括腹泻、口炎、贫血、血小板减少、疲劳等。

1.3 生命质量改善

Bang YJ等^[11]对试验中生命质量的分析结果显示,曲妥珠单抗联合化疗组和单纯化疗组的疾病特异性和症状特异性得分均升高,两组患者的疼痛强度和止痛药的使用情况类似,即在化疗基础上增加使用曲妥珠单抗不会影响生命质量^[13-14]。Hegewisch-Becker S等^[12]的观察性研究显示,曲妥珠单抗联合化疗治疗期间患者健康状态保持稳定,功能评分也保持稳定。

2 经济学结果

2.1 成本-效果分析

2项分别从英国国家卫生服务系统和日本卫生服务支付方的角度出发的研究,测算了曲妥珠单抗一线治疗转移性胃癌的成本-效果,与单纯化疗一线治疗相比,曲妥珠单抗联合化疗一线治疗HER-2阳性的晚期胃癌患者的增量成本-效果(ICER)见表2。该项日本的研究基于Bang YJ等^[11]试验中针对日本和韩国患者的临床结果,英国的研究基于广泛的综述性结果。英国的研究基于三状态的队列模型,模拟时间8年,成本包括治疗成本、HER-2检测成本、不良反应和其他相关支持治疗的成本,成本数据均贴现到2010年。研究同时考虑到了HER-2的检测策略的差异,即平行检测(同时进行IHC和FISH检查)和相续检测[当IHC(++)时,才进行FISH检测],认为与平行检测相比,相续检测方法会产生等待时间,影响费用,进而对结果产生影响。日本的研究用质量调整生命年(QALY)和获得的生命年(LYG)2个临床结果,以及直接医疗成本数据来测算ICER,直接医疗成本不包括不良反应相关费用,同时考虑到晚期胃癌患者的OS较短,未对成本数据贴现。

表2 曲妥珠单抗治疗HER-2阳性的晚期胃癌的成本-效果研究

项目研究 国籍	治疗方案	对照方案	ICER*	
			IHC(++)/FISH+或者IHC(+++)	IHC(+++)
英国	T+C+X/F	EOX	63 100~71 500	45 000~50 000
日本	T+C+X/F	C+X/F	€83 000	€55 000

注:1.T:曲妥珠单抗;C:顺铂;F:氟尿嘧啶;E:表阿霉素;X:卡培他滨;O:奥沙利铂;ICER:增量成本-效果;2.*表示结果为贴现到2010年的数据

2项研究均显示HER-2阳性的定义越严格,曲妥珠单抗联合化疗越具有成本-效果优势。英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)认为,HER-2阳性定义为IHC(++)和FISH+或者IHC(+++)时,与传统化疗相比,不推荐其临床应用;当IHC(++)定义为IHC(+++)时,推荐曲妥珠单抗(商品名:赫赛汀)联合顺铂和氟尿嘧啶或卡培他滨用于治疗以前未因转移性病灶接受过抗癌治疗的HER-2高表达[IHC(+++)]的晚期胃癌患者。日本研究的敏感性分析显示,当成本-效果阈值设定为QALY 55 000欧元时,对IHC(++)/FISH+或者IHC(+++)胃癌患者,曲妥珠单抗具有成本-效果的可能性为23.4%,对IHC(+++)患者可能性为47.9%;当成本-效果阈值设定为每QALY 91 000欧元时,曲妥珠单抗具有成本-效果的可能性分别为54.9%和75.1%。

2.2 我国胃癌的疾病负担和治疗费用

作为测算当地恶性肿瘤疾病负担的一部分,有8项研究^[15-22]基于早亡造成的生命年损失(YLL)和失能造成的生命年损失(YLD)之和测算了胃癌造成的伤残调整生命年(DALY)损失,有5项研究^[23-27]仅测算了胃癌造成的YLL损失,见表3。不同研究在标准人口结构和失能权重的选择上有差别。每千人损失的DALY在1.48~5.03之间,每千人损失的YLL在0.96~1.93之间。农村胃癌的DALY损失高于城镇^[17],农村每千人损失的YLL高于城市^[27]。男性损失的DALY和YLL均高于女性,主要与男性胃癌的患病率和死亡率较高有关。

纳入的6篇涉及胃癌治疗费用的文献^[28-33]显示,1998—2008年胃癌的人均住院费用为7 106~18 156元,见表4。4项有时间趋势的研究^[22-24,27]显示,胃癌的人均住院费用呈上升趋势。仅有2篇文献同时测算了胃癌的直接医疗成本和间接经济负担。

表3 胃癌造成的DALY损失

研究者	研究发表年份	数据采集地	数据采集年份	结果
李安乐 ^[5]	2004	杭州市	2000—2002	DALY:分别为8 125.51, 6 978.46, 6 736.55; YLL:分别为3 824.31, 4 773.71, 6 123.68; YLD:分别为2 912.24, 2 204.75, 2 001.82
孙建东等 ^[6]	2007	山东省	2005	DALY率(1/1 000)为3.48
郭晓雷等 ^[7]	2012	山东省	2007	年龄调整DALY率(1/1 000)为2.19(城镇2.13, 农村2.24)
许红等 ^[8]	2009	重庆市	2000	DALY率(1/1 000)为1.85(男2.23, 女1.45)
孙晓凯等 ^[9]	2011	盐城市	2009	DALY率(1/1 000)为5.67(男7.35, 女3.91); YLL率(1/1 000)为男6.32, 女3.49; YLD率(1/1 000)为男1.03, 女0.42
杨琛等 ^[20]	2012	上海市浦东新区	2002—2005	DALY率(1/1 000)分别为男5.19, 4.83, 4.65, 4.48; 女2.87, 3.33, 3.24, 3.35
孙建东等 ^[21]	2008	潍坊市临朐县	1998—2004	DALY率(1/1 000)为5.03(男6.81, 女3.16), YLL率(1/1 000)为4.39(男5.93, 女2.78), YLD率(1/1 000)为0.64(男0.88, 女0.38)
吕焱等 ^[22]	2013	唐山市开平区	2008—2010	DALY率(1/1 000)为1.48(男2.19, 女0.77); YLL率(1/1 000)为1.45(男2.14, 女0.76); YLD率(1/1 000)为0.03(男0.04, 女0.01)
黄贵培等 ^[23]	2004	厦门市同安区	1990—2001	YLL率(1/1 000)为1.45(各年分别为1.74, 1.57, 1.70, 1.37, 1.19, 1.31, 1.27, 1.14, 1.63, 1.65, 1.61, 1.90)
明辉等 ^[24]	2009	湖南省安仁县	2004—2005	YLL率(1/1 000)为1.93(男2.31, 女1.57)
蔡乐等 ^[25]	2009	昆明市	2006	YLL率(1/1 000)为城区1.10(男1.27, 女0.90); 郊区1.63(男2.31, 女0.93); 农村1.32(男1.09, 女1.55)
贺宇彤等 ^[26]	2011	河北省	2004—2005	标化YLL率(1/1 000)为男2.40, 女0.98
朋文佳等 ^[27]	2013	合肥市	2009	标化YLL率(1/1 000)为男1.46, 女0.70; 城市0.96; 农村1.18

表4 胃癌的经济负担

研究者	研究发表年份	数据采集地	数据采集年份	结果
谢修强等 ^[28]	2008	扬州市某医院	2003—2007	人均住院费用分别为10 681.92, 14 005.65, 16 064.34, 17 556.27, 18 155.54元
寸晓乐等 ^[29]	2010	山西省某综合医院	2002—2008	人均住院费用分别为7 252.43, 8 156.99, 9 960.44, 12 027.66, 12 169.83, 14 048.30, 17 625.09元
马莉等 ^[30]	2011	兰州市2所医院	1996—2006	人均住院费用为8 794.27元(各年分别为5 303.96, 6 191.56, 7 105.59, 8 271.80, 8 205.40, 8 005.71, 8 914.56, 9 770.12, 9 477.64, 10 468.87, 11 746.27元)
唐振涛等 ^[31]	2011	辽宁省37所医院	2011	例均住院费用中位数为10 200元
郭晓雷等 ^[32]	2010	山东省	2008	直接医疗成本: 556.33百万元(城镇297.93百万元, 农村258.40百万元); 间接经济损失: 2 439.95百万元(城镇1 047.42百万元, 农村1 392.53百万元)
毛宝宏等 ^[33]	2012	兰州市	1996—2006	直接医疗成本分别为: 4 298.78, 5 710.61, 7 522.39, 8 660.56, 9 414.85, 6 817.46, 9 919.19, 10 845.85, 8 453.02, 13 082.06, 13 737.52元/人; 人均间接经济损失: 1996—1997年19 459.17元, 1998—2000年28 921.26元, 2001—2003年32 406.67元, 2004—2006年42 836.36元, 1996—2006年30 905.87元

2.3 曲妥珠单抗的医保报销情况

据统计, 50多个国家将曲妥珠单抗治疗转移性胃癌纳入了医保报销范围, 如美国、日本、澳大利亚、新西兰、法国、德国、英国、韩国等。截至2013年上半年, 我国有6个省市对曲妥珠单抗给予医保报销, 包括甘肃、广西、海南、江苏、青岛、广州^[34-40], 见表5。除广西、海南对曲妥珠单抗的适应证没有限

制, 即转移性胃癌适应证也可获得报销外, 其他4个省市均将其适应证限定为乳腺癌。

表5 曲妥珠单抗在我国的医保报销情况

地区	起始年份	药品分类	自付比例	限制使用范围
甘肃	2005	乙类	各地自行确定	HER-2过度表达的转移性乳腺癌
广西	2010	乙类	各地自行确定	无
海南	2006	乙类	各地自行确定	无
青岛	2012	NA	30%	HER-2阳性乳腺癌靶向治疗
江苏	2013	NA	各地自行确定	HER-2阳性乳腺癌靶向治疗
广州	2013	NA	同住院报销比例	HER-2阳性乳腺癌靶向治疗

注: NA表示未提及

3 结语

胃癌在我国的发病率和死亡率均较高, 而当前临床上针对转移性胃癌尚无有效的治疗方案, 寻找新的、有效的、最经济的治疗方法是学者们研究的方向。曲妥珠单抗在乳腺癌上的临床应用已有10余年, 与单纯化疗相比, 曲妥珠单抗联合化疗能显著改善HER-2过表达的乳腺癌患者的OS^[41], 而曲妥珠单抗在转移性胃癌上的应用尚处于初始阶段。本研究显示, 曲妥珠单抗联合化疗可以作为HER-2阳性的转移性胃癌患者新的标准治疗方案, 但大型临床试验较少, 尚无曲妥珠单抗治疗转移性胃癌的费用和成本-效果研究, 期待更多地开展相关研究, 以为临床合理选用曲妥珠单抗和各地医保决策提供依据。

参考文献

[1] 赵红, 李小龙, 崔洁, 等. 曲妥珠单抗治疗胃癌的研究进展[J]. 延安大学学报: 医学科学版, 2012, 10(1): 25.

[2] Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(9): 1 523.

[3] Garnock-Jones KP, Keating GM, Scott LJ. Trastuzumab: a review of its use as adjuvant treatment in human epidermal growth factor receptor 2(HER2)-positive early breast cancer[J]. *Drugs*, 2010, 70(2): 215.

[4] 刘红芳, 胡梅, 张娟. 曲妥珠单抗联合EOX方案治疗Her-2高表达晚期胃癌患者的临床观察[J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(19): 67.

[5] Dai GH, Shi Y, Chen L, et al. Trastuzumab combined with docetaxel-based regimens in previously treated metastatic gastric cancer patients with HER2 over-expression[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(120): 2 439.

[6] Cortés-Funes H, Rivera F, Alés I, et al. Phase II study of trastuzumab and cisplatin in patients with advanced gastric cancer(AGC) with HER2/neu overexpression/amplification[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18): 4 613.

[7] Grávalos C, Gómez-Martín C, Rivera F, et al. Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2011, 13(3): 179.

[8] Qiu MZ, Li Q, Wang ZQ, et al. HER2-positive patients receiving trastuzumab treatment have a comparable prognosis with HER2-negative advanced gastric cancer patients: a prospective cohort observation[J]. *Int J Cancer*, 2014,

134(10):2468.

- [9] 孙杰,潘赛英,陈倩琪,等.曲妥珠单抗联合FOLFIRI治疗HER2阳性晚期胃癌的疗效观察[J].南方医科大学学报,2011,31(8):1458.
- [10] Egamberdiev DM, Djuraev MD, Tuydjanova K, et al. Our experience in the use of trastuzumab in patients with advanced stomach cancer[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21 (Suppl 8):839.
- [11] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer(ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9742):687.
- [12] Hegewisch-Becker S, Moorahrend E, Kröning H, et al. Trastuzumab (TRA) in combination with different first-line chemotherapies for treatment of HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer (MGC): findings from the German noninterventional observational study hermes: 2012 ASCO Annual Meeting Abstracts[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl 15):4065.
- [13] Satoh T, Leon J, Lopez RI, et al. *Quality of life results from a phase III trial of trastuzumab plus chemotherapy in first-line HER2-positive advanced gastric and GE junction cancer*[R]. 2010 ASCO gastrointestinal cancer symposium, 2010.
- [14] Chung HC, Bang Y, Van Cutsem E, et al. *(Q)-TWIST analysis of trastuzumab plus fluoropyrimidine/cisplatin (T-XP/FP) versus XP/FP alone as first-line therapy for advanced HER2-positive gastric cancer*[R]. 2010 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, 2010.
- [15] 李安乐.应用残疾调整生命年测量恶性肿瘤疾病负担[J].中国肿瘤,2004,13(3):149.
- [16] 孙建东,郭晓雷,李维卡,等.山东省恶性肿瘤疾病负担研究[J].中国卫生经济,2007,26(8):65.
- [17] 郭晓雷,孙建东,张吉玉,等.应用伤残调整寿命年测量山东省恶性肿瘤疾病负担的研究[J].中国慢性病预防与控制,2012,20(6):627.
- [18] 许红,刘达伟,毛德强,等.重庆市居民恶性肿瘤疾病负担评价[J].中国公共卫生,2009,25(11):1284.
- [19] 孙晓凯,刘荣海,李峰.盐城市2009年居民恶性肿瘤疾病负担分析[J].中国公共卫生,2011,27(3):371.
- [20] 杨琛,叶露,杨黎明,等.上海市浦东新区主要恶性肿瘤疾病负担研究[J].中国卫生统计,2012,29(2):234.
- [21] 孙建东,赵洪军,徐爱强,等.山区农村居民恶性肿瘤疾病负担的估计[J].中国卫生统计,2008,25(2):133.
- [22] 吕焱,尹素凤.2008—2010年唐山市开平区居民恶性肿瘤的疾病负担分析[J].中国煤炭工业医学杂志,2013,16(4):631.
- [23] 黄贵培,蔡琳,徐兴福.同安区居民癌症负担中早死所致生命损失分析[J].现代预防医学,2004,31(3):327.
- [24] 明辉,黄民主,李成华,等.湖南某县2004—2005年恶性肿瘤死亡寿命年损失的综合分析[J].实用预防医学,2009,16(6):1730.
- [25] 蔡乐,张晓馨,陆义春.昆明市三个地区主要癌症早死所致生命损失年分析[J].中国肿瘤,2009,18(5):367.
- [26] 贺宇彤,许朝阳,田国,等.河北省居民恶性肿瘤死亡情况及疾病负担[J].中国卫生统计,2011,28(4):381.
- [27] 朋文佳,肖长春,李晓镛,等.2009年合肥市居民恶性肿瘤死因及减寿分析[J].中华疾病控制杂志,2013,17(6):490.
- [28] 谢修强,陈峰.扬州市某医院胃癌病人住院费用影响因素分析[J].现代医院管理,2008,25(5):526.
- [29] 寸晓乐,冯向先,李韶霞.综合医院胃癌患者3287例住院费用分析[J].中国公共卫生,2010,26(6):704.
- [30] 马莉,刘元强,龚红霞,等.兰州市省级医院1996—2006年胃癌患者住院费用趋势分析[J].中国卫生统计,2011,28(5):575.
- [31] 唐振涛,张希富,张文良,等.辽宁省癌症患者住院费用影响因素的多元线性回归分析[J].中国肿瘤,2011,20(10):717.
- [32] 郭晓雷,孙建东,马吉祥,等.山东省恶性肿瘤经济负担分析[J].中国公共卫生,2010,26(7):814.
- [33] 毛宝宏,白亚娜,胡晓斌,等.农业人群4种常见恶性肿瘤经济负担趋势分析[J].中国全科医学,2012,15(1A):78.
- [34] 甘肃省劳动和社会保障部办公厅.关于对甘肃省调整基本医疗保险和工伤保险乙类药品目录意见的函[EB/OL].(2005-09-26)[2014-08-01].<http://data.baiduyy.com/ybml/mem/gz.htm>.
- [35] 广西人力资源与社会保障厅.关于广西壮族自治区调整基本医疗保险工伤保险和生育保险乙类药品目录意见的函[EB/OL].(2010-08-18)[2014-08-01].<http://www.hinye.com/shownew.asp?id=2450>.
- [36] 海南省社会保险事业局.医保药品目录[EB/OL].(2013-03-13)[2014-08-01].http://www.hi.si.gov.cn/Aspx/BianMin_More.aspx?ChannelID=19&ClassID=1905.
- [37] 李笑林.乳腺癌“救命药”纳入江苏省医保目录[EB/OL].(2013-03-13)[2014-08-01].<http://jsnews.jschina.com.cn/system/2013/03/13/016537394.shtml>.
- [38] 青岛市人力资源与社会保障部.医疗保险药品目录[EB/OL].(2013-03-13)[2014-08-01].<http://221.215.38.136/grcx/kscx/list.action?kscxVo.jsp=ylyplmxc.jsp&kscxVo.name=2>.
- [39] 华夏肿瘤康复会.乳腺癌患者的福音:靶向药广州率先纳入医保[EB/OL].(2013-05-22)[2014-08-01].<http://www.hxkfh.com/zuixindongtai/2013/20130522151309-406.html>.
- [40] 中山大学肿瘤防治中心.乳腺癌靶向药物治疗门诊特定项目[EB/OL].(2013-03-01)[2014-08-01].http://www.sysucc.org.cn/news_detail.aspx?cid=80&id=2254.
- [41] Garnock-Jones KP, Keating GM, Scott LJ. Trastuzumab: A review of its use as adjuvant treatment in human epidermal growth factor receptor 2(HER2)-positive early breast cancer[J]. *Drugs*, 2010, 70(2):215.

(收稿日期:2015-01-13 修回日期:2015-04-20)

(编辑:陶婷婷)