

两种化疗方案一线治疗晚期胃癌的疗效和最小成本分析^Δ

王雯娟^{1*}, 王 琼¹, 刘小军^{1,2#} (1. 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院肿瘤内科, 兰州 730000)

中图分类号 R956; R735.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3617-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.04

摘要 目的: 评价两种化疗方案一线治疗晚期胃癌的临床疗效及药物经济学效果。方法: 纳入在我院接受FLO方案(亚叶酸钙+替加氟+奥沙利铂)或SOX方案(替吉奥+奥沙利铂)一线治疗的晚期胃癌患者共98例, 按化疗方案分组, 分析并比较两组患者的近期疗效、毒性反应, 以及药物经济学效果。结果: SOX组患者共55例, 有效率为38.18%; FLO组患者共43例, 有效率为32.56%, 两组有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者毒性反应如恶心呕吐、神经毒性、中性粒细胞减少等比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。FLO方案的总成本为9 136.98元, SOX方案的总成本为12 345.97元。运用最小成本法进行分析, FLO方案在经济上更优。结论: 两种方案一线治疗晚期胃癌的的疗效和毒性反应未见明显差异, 但FLO方案比SOX方案更经济。

关键词 晚期胃癌; 替吉奥胶囊; 化疗; 药物经济学; 最小成本分析

Therapeutic Efficacy and Minimum Cost Analysis of Two Chemotherapeutic Regimens for the First Line Treatment of Advance Gastric Cancer

WANG Wen-juan¹, WANG Qiong¹, LIU Xiao-jun^{1,2} (1. The First Clinical School of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Dept. of Medical Oncology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate clinical efficacy and the effect of pharmacoeconomics of two chemotherapeutic regimens for the first line treatment of advanced gastric cancer. METHODS: 98 patients with advanced gastric cancer receiving SOX or FLO regimen as first line chemotherapy in our hospital were enrolled. According to chemotherapy grouping, short-term efficacy, toxic reaction and pharmacoeconomics effect were analyzed and compared between 2 groups. RESULTS: There were a total of 55 patients in SOX group, with effective rate of 38.18%; 43 patients in FLO group, with effective rate of 32.56%; there was no statistical significance in effective rate between 2 groups ($P>0.05$). There was no statistical significance in toxicities between 2 groups, including nausea and vomiting, neurotoxicity and neutropenia ($P>0.05$). The total cost of FLO regimen group was 9 136.98 yuan, while that of SOX regimen group was 12 345.97 yuan. Using minimum cost method, FLO regimen was superior to SOX regimen regarding the economical index. CONCLUSIONS: SOX and FLO regimen have no significant difference for the first-line treatment of advanced gastric cancer in terms of response rate and toxicities. Taking into account the pharmacoeconomics, FLO regimen is superior to SOX regimen.

KEYWORDS Advanced gastric cancer; Tegafur gimeracil oteracil potassium capsule; Chemotherapy; Pharmacoeconomics; Minimum cost analysis

胃癌在我国的发病率位居恶性肿瘤第2位, 死亡率位居恶性肿瘤死因第3位^[1]。晚期胃癌已失去手术治疗机会, 化疗是其主要治疗手段。晚期胃癌的一线化疗方案多选择铂类药物联合氟尿嘧啶或其衍生物, 如替加氟、卡培他滨、替吉奥等^[2]。其中, 替吉奥胶囊是一种复方制剂, 是新一代的氟尿嘧啶衍生物。根据临床研究数据, 这些方案的疗效和毒性反应都比较接近^[3]。所以, 选择价格更加低廉、成本-效果更高的方案, 延长晚期胃癌患者生存期, 提高其生存质量, 成为摆在一线临床医师面前的课题^[4]。本研究旨在比较较为新颖的SOX方案(替吉

奥+奥沙利铂)和传统的FLO方案(亚叶酸钙+替加氟+奥沙利铂)治疗晚期胃癌的疗效和安全性, 同时进行药物经济学分析, 为临床医师更为合理地选择化疗方案提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2012年1月—2013年12月在兰州大学第一医院接受SOX方案或FLO方案化疗的晚期胃癌患者的临床资料。入选标准: (1)经病理学证实的胃腺癌; (2)失去手术机会的晚期胃癌或胃癌术后复发, 既往未接受化疗, 或距辅助化疗的时间 >1 年; (3)重要脏器功能正常, 无化疗禁忌证; (4)美国东部肿瘤协作组(ECOG)活动状态(PS)评分0~2分; (5)有实体肿瘤的疗效评价标准(RECIST) 1.1版^[5]可评价指标; (6)无经济原因所致的化疗中断。

本研究共纳入符合入选标准的患者98例, 其中SOX组55

^Δ 基金项目: 甘肃卫生行业科研计划管理项目(No.GWGL2010-19); 兰州大学学生创新创业行动计划项目(No.20141073001642)

* 本科生。研究方向: 临床医学。电话: 0931-8625200。E-mail: 528992301@qq.com

通信作者: 副主任医师, 博士。研究方向: 恶性肿瘤的内科治疗、卫生经济学。电话: 0931-8356547。E-mail: lxjmail2008@126.com

例, FLO组43例, 临床分期均为IV期。两组患者的基线特征如性别、年龄、ECOG PS评分等比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性, 详见表1。

表1 两组患者的基线资料比较(例)

Tab 1 Comparison of baseline information between 2 groups(case)

组别	性别		年龄, 岁		ECOG PS评分	
	男	女	<65	≥65	0~1分	2分
SOX组(n=55)	32	23	35	20	36	19
FLO组(n=43)	28	15	30	13	32	11
P	0.10		0.57		0.82	

1.2 用药方法

SOX方案: 替吉奥胶囊(日本大鹏药业有限公司, 规格: 20 mg/粒, 批准文号: 进口药品注册证号H20090045, 单价: 66.04元/粒) 80 mg/m², 分两次口服, d1~14; 奥沙利铂 130 mg/m² 静脉滴注, d1。

FLO方案: 亚叶酸钙(江苏恒瑞医药股份有限公司, 规格: 100 mg/支, 批准文号: 国药准字H20000584, 单价: 81.20元/支) 200 mg, 静脉滴注, d1~5; 替加氟(齐鲁制药有限公司, 规格: 200 mg/支, 批准文号: 国药准字H20033294, 单价: 169.00元/支) 600 mg/m², 静脉滴注, d1~5; 奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司, 规格: 100 mg/支, 批准文号: 国药准字H20040817, 单价: 937.00元/支) 130 mg/m², 静脉滴注, d1。

以上化疗方案均为每3周重复1次, 每个周期评价毒性反应, 每2个周期评价近期疗效, 总疗程不超过6个月。化疗期间出现病情进展(PD)或出现无法耐受的毒副反应即停止化疗。

辅助用药: 托烷司琼(齐鲁制药有限公司, 规格: 5 mg/支, 批准文号: 国药准字H20050535, 单价: 85.08元/支) 5 mg, 化疗前30 min静脉滴注, 每日1次, 化疗期间及化疗后2 d常规使用; 还原型谷胱甘肽(重庆药友制药有限责任公司, 规格: 1.8 g/支, 批准文号: 国药准字H20067129, 单价: 56.30元/支) 1.8 g, 静脉滴注, 每日1次, 化疗期间及化疗后2 d常规使用。重组人粒细胞刺激因子(齐鲁制药有限公司, 规格: 200 μg/支, 批准文号: 国药准字S20033040, 单价: 240.00元/支), 在出现1~2级白细胞减少时给予200 μg/d皮下注射, 3~4级白细胞减少时给予300 μg/d皮下注射, 每日1次; 重组人白介素-11(齐鲁制药有限公司, 规格: 3 mg/支, 批准文号: 国药准字S20030017, 单价: 150.00元/支), 在出现1~2级血小板减少时给予3 mg/d皮下注射, 3~4级血小板减少时给予6 mg/d皮下注射, 每日1次。

1.3 近期疗效和毒性反应评价

近期疗效采用实体肿瘤疗效评价标准(RECIST)1.1版^[5]进行评价, 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和PD。以CR+PR计算有效率(RR)。

毒性反应按常见不良反应事件评价标准(CTC AE)3.0版^[6]进行评价, 分为0~4级。本研究主要分析两组患者总体毒性反应和3/4级毒性反应。

1.4 药物经济学分析

1.4.1 成本的确定 成本包括直接成本(床位费+检查费+治

疗费+护理费+药费+其他费用)、间接成本(包括由于患病丧失功能或死亡而减少的生产力的成本和就医时的车旅费、住宿费、伙食费等)、隐性成本(因其主观性较大, 暂不考虑)。由于是回顾性研究, 间接成本无法计算, 因此本研究仅计算患者就医时的直接成本, 详见表2。

表2 两种方案的直接成本(元)

Tab 2 Direct cost of two schemes(yuan)

直接成本	SOX方案(n=55)	FLO方案(n=43)
床位费	8 083.72	8 710.08
检查费	119 383.96	89 910.85
护理费	3 373.42	5 133.00
治疗费	15 265.34	28 491.30
药费	514 864.35	244 573.39
其他费用	18 057.69	16 071.46
合计	679 028.48	392 890.08
人均值	12 345.97	9 136.98

1.4.2 成本-效果分析 首先对两个方案进行成本-效果比(C/E =直接成本/有效率)分析, 计算每获得一份效果所需的成本; 再以FLO方案为对照, 计算增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$)。 $\Delta C/\Delta E$ 表示一种方案的成本-效果与另一种方案的成本-效果相比所得的结果, 该比值越低, 表示增加一个单位效果所需的成本就越低, 其临床应用的意义就越大。

1.4.3 敏感度分析 一般而言, 由于不同的医疗单位和不同的人群在同一个治疗方案中的费用和疗效不同, 因此会产生很多难以控制的因素对结果造成影响。如果采用的数据有一定程度的改变却并不影响分析的结果, 则可认为目前的结论确实可信。本研究假设药费下降7%, 而其他成本上升5%, 来进行敏感度分析。

1.5 统计学方法

应用SPSS 16.0软件包进行统计学分析, 采用 χ^2 检验和Log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

两组患者均化疗了2~6个周期, 中位数为4个周期。化疗后SOX组和FLO组的有效率分别为38.18%(21/55)和32.56%(14/43), 差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者近期疗效比较见表3。

表3 两组患者近期疗效比较(例)

Tab 3 Comparison of short-term efficacy between 2 groups(case)

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	有效率, %
SOX组(n=55)	5	16	21	13	38.18
FLO组(n=43)	3	11	16	13	32.56
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 两组患者毒性反应比较

两组患者对化疗药物均耐受良好, 无化疗相关死亡事件发生。SOX组的血液学毒性发生率较FLO组高, FLO组的非血液学毒性发生率较SOX组高, 但两组患者的毒性反应比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者的毒性反应比较见表4。

表4 两组患者毒性反应比较

Tab 4 Comparison of toxic reaction between 2 groups

毒性反应	总体毒性反应				P	3/4级毒性反应				P
	SOX组		FLO组			SOX组		FLO组		
	例	%	例	%		例	%	例	%	
血液学毒性										
白细胞减少	8	14.55	6	13.95	>0.05	5	9.09	5	11.63	>0.05
中性粒细胞减少	5	9.09	3	6.98	>0.05	3	5.45	2	4.65	>0.05
血小板减少	3	5.45	1	2.33	>0.05	2	3.63	1	2.33	>0.05
贫血	5	9.09	4	7.27	>0.05	2	3.63	1	2.33	>0.05
非血液学毒性										
恶心呕吐	11	20.00	13	30.23	>0.05	6	10.91	7	16.28	>0.05
神经毒性	21	38.18	24	55.81	>0.05	7	12.73	6	13.95	>0.05
腹泻	11	20.00	12	27.91	>0.05	3	5.45	4	9.30	>0.05
手足综合征	1	1.82	3	6.98	>0.05	0	0.00	1	2.33	>0.05

2.3 两种方案最小成本分析

FLO方案组43例,平均总成本 $C=9\ 136.98$ 元;SOX方案组55例,平均总成本 $C=12\ 345.97$ 元。由于这两种方案在有效率和毒性反应方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),所以选择最小成本分析法进行分析。由于FLO方案的成本低于SOX方案,所以前者被认为更符合药物经济学的原则,临床应用意义更大。

敏感度分析结果表明,在药费下降7%、其他成本上升5%的假设下,FLO方案的总成本为8 911.30元,SOX方案的总成本为11 839.93元,前者亦优于后者。

3 讨论

卫生经济学分析可为医疗决策提供富有价值的信息。药物经济学在优化恶性肿瘤患者的化疗方案、指导临床合理使用化疗药物和辅助药物、节约医疗资源和社会资源、减轻患者经济负担等方面具有不可低估的作用。成本-效果分析在医疗卫生领域的应用属于卫生经济学和药物经济学的范畴^[7-8]。作为一种经济决策手段,成本-效果分析将卫生服务的结果直接用临床效果指标来表示,对各个药物治疗方案的成本和效果指标进行比较和分析。在进行成本-效果分析时,可供选择的治疗方法可以是两种或多种不同的治疗方案、药物,或者相同药物的不同剂型。另外,成本-效果分析既可以用于药物与药物之间的比较,也可以用于药物与非药物治疗方案间的比较。通过成本-效果分析评价,有助于挖掘高效、安全,同时也符合药物经济学原则的药物或治疗方案。随着成本-效果分析的逐步成熟和推广应用,必将为进一步遴选和规范基本药物带来便利^[9-10]。在医疗资源相对有限的情况下,恰当的成本-效果分析有助于合理分配医疗资源,使患者利益最大化,并可适当兼顾患者、医院和医疗保险部门等各方的利益^[11]。

晚期胃癌的治疗是以化疗为主的综合治疗,多种化疗方案对晚期胃癌均有一定的疗效。在临床实践中,含氟尿嘧啶和铂类药物的化疗方案使用最为广泛。传统上,我院治疗晚

期胃癌多使用FLO方案,但随着替吉奥胶囊在我国的逐步推广,SOX方案的使用越来越广泛。国内外临床研究表明,两种方案的疗效、毒性反应仅存在细微的差别。在这种情况下,符合药物经济学原则的化疗方案必将具备更多的优势。

本研究结果表明,FLO方案比SOX方案拥有更高的经济性,可为临床医师对晚期胃癌患者化疗方案的合理决策提供参考依据。但本研究仅为回顾性研究,研究终点为近期疗效,且样本量较小,这些因素对结果均有一定的影响。故未来应设计具有前瞻性、拥有更大样本量,且以生存期为研究终点的药物经济学研究方案。

参考文献

- [1] 邹小农,孙喜斌,陈万青,等.2003—2007年中国胃癌发病与死亡情况分析[J].肿瘤,2012,32(2):109.
- [2] Lordick F, Lorenzen S, Yamada Y, et al. Optimal chemotherapy for advanced gastric cancer: is there a global consensus?[J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(2):213.
- [3] Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naive patients with advanced gastric cancer [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(1):141.
- [4] 周彤,杨全良,凌扬.两种新药方案治疗进展期胃癌成本效益比较[J].实用临床医药杂志,2006,10(6):28
- [5] 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准:RECIST[J].循证医学,2004,4(2):85.
- [6] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTC AE v3. 0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(3):176.
- [7] 高峰,赵明杰.国外临床决策研究进展:上[J].医学与哲学,2011,32(18):1.
- [8] 王剑,赵加奎,魏晓敏,等.经济学评价方法现状及在公共卫生领域的应用[J].中国卫生资源,2013(5):353.
- [9] 赵静,邱家学.运用成本-效果分析法对基本药物进行经济学评价[J].中国药业,2010,19(14):17.
- [10] 刘芳,黄少军,石元元,等.国外药物经济学评价在我国政策决策中的借鉴研究[J].中国药物评价,2014,31(3):184.
- [11] 杨菊.我国药物经济学研究的现状和建议[J].中国药房,2014,25(26):2 401.

(收稿日期:2015-02-16 修回日期:2015-07-20)

(编辑:胡晓霖)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅