

# 3种化疗方案治疗转移性结直肠癌的成本-效果分析<sup>△</sup>

陈燕\*, 陈国明, 詹莹, 邵华\*(东南大学附属中大医院药剂科, 南京 210009)

中图分类号 R956;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4465-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.01

**摘要** 目的:考察奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶(mFOLFOX6)、奥沙利铂+卡培他滨(CapeOX)、伊立替康+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶(FOLFIRI)3种化疗方案在转移性结直肠癌治疗中的临床疗效,并进行成本-效果分析。方法:将48例结直肠癌患者按治疗方案分为mFOLFOX6组30例、CapeOX组8例和FOLFIRI组10例,观察3组患者的临床疗效、不良反应,并进行成本-效果分析。结果:mFOLFOX6组、CapeOX组和FOLFIRI组患者的临床有效率分别为96.67%、87.50%和80.00%,mFOLFOX6组明显高于其他两组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。mFOLFOX6组患者的胃肠道不良反应发生率高(70.00%),FOLFIRI组患者的骨髓抑制发生率高(70.00%);mFOLFOX6组和CapeOX组均有患者发生肝功能损伤,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。mFOLFOX6、CapeOX和FOLFIRI方案的成本-效果比分别为11 950、15 674、18 397,敏感度分析结果与其一致。结论:mFOLFOX6方案治疗转移性结直肠癌的成本-效果优于CapeOX和FOLFIRI方案,但其胃肠道不良反应发生率较高。

**关键词** 转移性结直肠癌;化疗方案;奥沙利铂;亚叶酸钙;5-氟尿嘧啶;伊立替康;卡培他滨;成本-效果分析

## Cost-effectiveness Analysis of Three Chemotherapy Regimens for Metastatic Colorectal Cancer

CHEN Yan, CHEN Guo-ming, ZHAN Ying, SHAO Hua (Dept. of Pharmacy, the Affiliated Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing 210009, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate clinical efficacy of oxaliplatin+calcium folinate+5-fluorouracil (mFOLFOX6), oxaliplatin+capecitabine(CapeOX), irinotecan+calcium folinate+5-fluorouracil (FOLFIRI) for metastatic colorectal cancer, and to conduct cost-effectiveness analysis. METHODS: 48 patients with colorectal cancer were divided into mFOLFOX6 group (30 cases), CapeOX group (8 cases) and FOLFIRI group (10 cases). Clinical efficacy and ADR of 3 groups were analyzed, and cost-effectiveness analysis was also conducted. RESULTS: Clinical effective rates of mFOLFOX6 group, CapeOX group and FOLFIRI group were 96.67%, 87.50% and 80.00%, respectively, the mFOLFOX6 group was significantly higher than the other 2 groups, with statistical significance ( $P<0.05$ ). mFOLFOX6 group had high incidence of gastrointestinal side effects (70.00%). FOLFIRI group had high incidence of myelosuppression (70.00%). CapeOX and mFOLFOX6 group suffered from liver injury possibly, without statistical significance ( $P>0.05$ ). The C/E of mFOLFOX6 group, CapeOX group and FOLFIRI group were 11 950, 15 674 and 18 397 respectively, to which results of sensitivity analysis were same. CONCLUSIONS: The cost-effectiveness of mFOLFOX6 regimen is superior to CapeOX and FOLFIRI regimen in the treatment of metastatic colorectal cancer, but it has the high incidence of gastrointestinal side effects.

**KEYWORDS** Metastatic colorectal cancer; Chemotherapy regimen; Oxaliplatin; Calcium folinate; 5-fluorouracil; Irinotecan; Capecitabine; Cost-effectiveness analysis

结直肠癌是常见的消化道肿瘤之一,近年来在我国的发病率和病死率均呈上升趋势<sup>[1]</sup>。截至2010年,我国结直肠癌新发病例数已超过27万,死亡病例13万以上<sup>[2-3]</sup>。对于转移性结直肠癌患者,化疗是其主要的治疗方法之一。5-氟尿嘧啶(5-FU)是结直肠癌常用的化疗药物,随着新药的研究发展,出现了奥沙利铂、伊立替康、卡培他滨等药物,由此组合成多种联合治疗方案,如FOLFOX方案(奥沙利铂+亚叶酸钙+5-FU)、FOLFIRI方案(伊立替康+亚叶酸钙+5-FU)、CapeOX方案(奥沙利铂+卡培他滨)等<sup>[4]</sup>。本研究对mFOLFOX6、CapeOX和

FOLFIRI 3种方案治疗转移性结直肠癌进行药物经济学评价,旨在为临床选择安全、有效、经济的药物治疗方案提供理论依据。

### 1 资料与方法

#### 1.1 研究对象

研究对象为2013年3月—2015年3月在我院住院接受治疗的转移性结直肠癌患者,经筛选纳入符合入组条件者48例(化疗方案改动或疗程不足的病例均剔除),按化疗方案分为mFOLFOX6组30例、CapeOX组8例和FOLFIRI组10例。

<sup>△</sup>基金项目:江苏省药学会-奥赛康临床药理学基金科研项目(No.201305)

\*药师,硕士。研究方向:临床药理学。电话:025-83262630。E-mail: yansword01@163.com

#通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药理学。电话:025-83262632。E-mail: gycsh@163.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

## 1.2 入选标准

(1)由病理组织学或细胞学诊断证实患有结直肠癌且已发生转移;(2)至少完成2个疗程的治疗;(3)入院时血常规、肝/肾功能、心电图正常,卡氏评分(KPS评分) $\geq 70$ 分。

## 1.3 治疗方案

mFOLFOX6组:注射用奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20000337,规格:50 mg)85 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注,d1;注射用亚叶酸钙(北京双鹭药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20043775,规格:100 mg)400 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注,d1;氟尿嘧啶注射液(天津金耀药业有限公司,批准文号:国药准字H12020959,规格:10 ml:0.25 g)400 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注,d1,以1 200 mg/m<sup>2</sup>持续滴注48 h。每2周重复1次。

CapeOX组:注射用奥沙利铂130 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注,d1;卡培他滨(上海罗氏制药有限公司,批准文号:国药准字H20073024,规格:0.5 g)1 000 mg/m<sup>2</sup>口服,bid,持续2周。每3周重复1次。

FOLFIRI组:注射用盐酸伊立替康(江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20040711,规格:100 mg)180 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注,d1;注射用亚叶酸钙400 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注,d1;氟尿嘧啶注射液400 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注,d1,以1 200 mg/m<sup>2</sup>持续滴注48 h。每2周重复1次。

各组患者的给药剂量参考体表面积计算,具体疗程根据患者个体情况由医师调整。

## 1.4 临床观察指标

1.4.1 疗效指标 按世界卫生组织(WHO)抗癌药物疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)4种疗效。其中,CR、PR和SD合计为有效,PD为无效。

1.4.2 不良反应指标 化疗后监测患者白细胞数、血小板、肝功能和消化道反应等。采用美国国立癌症研究所常规毒性判定标准(NCI CTCAE 4.0)对化疗后不良反应分为0~IV度,本研究评估总不良反应发生率和III~IV度不良反应发生率。

## 1.5 分析方法

1.5.1 成本分析 本研究只收集直接医疗成本,包括住院期间所有药品费、检查费、诊疗费、护理费、床位费等。其中,药品费包括化学药、中药和中成药费用。因所取病例为2013—2015年住院患者,成本按实际价格贴现 $[f=F(1+r)-t]$ 计算,选取贴现率为5%<sup>[5]</sup>。

1.5.2 评价指标的确立 评价指标包括:①有效率=(CR+PR+SD)例数/总例数 $\times 100\%$ ;②总成本(直接成本);③成本-效果比(C/E)=总成本/有效率,即每提高1个有效率百分点所花费的成本<sup>[6]</sup>。

## 1.6 统计学方法

采用SPSS 16.0软件对数据进行统计学分析。3组患者之间有效率和不良反应发生率的比较采用 $\chi^2$ 检验。成本数据首先进行正态性检验,近似服从正态分布采用单因素方差分析;不服从正态分布采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

本研究共纳入结直肠癌患者48例。其中,mFOLFOX6组共30例,包括男性18例、女性12例,平均年龄(56.0 $\pm$ 11.0)岁;CapeOX组共8例,包括男性6例、女性2例,平均年龄(60.9 $\pm$ 9.7)岁;FOLFIRI组共10例,包括男性6例、女性4例,平均年龄

(63.9 $\pm$ 6.4)岁。

## 2.1 临床疗效评价

2.1.1 3组患者临床有效率比较 化疗后,mFOLFOX6、CapeOX、FOLFIRI组患者的临床有效率分别为96.67%、87.50%、80.00%,mFOLFOX6组明显高于其他两组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。3组患者临床有效率比较见表1。

表1 3组患者临床有效率比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical effective rate among 3 groups (case)

组别	n	临床疗效				临床有效率,%
		CR	PR	SD	PD	
mFOLFOX6组	30	0	1	28	1	96.67
CapeOX组	8	0	0	7	1	87.50*
FOLFIRI组	10	0	0	8	2	80.00*

注:与mFOLFOX6组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. mFOLFOX6 group,\* $P < 0.05$

2.1.2 3组患者不良反应发生率比较 胃肠道反应、骨髓抑制和肝功能损伤是化疗药物常见的不良反应。本研究中,mFOLFOX6组患者总的胃肠道反应发生率为70.00%,明显高于其他两组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但III~IV度胃肠道反应发生率3组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );FOLFIRI组患者骨髓抑制(包括III~IV度骨髓抑制)发生率显著高于CapeOX组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );mFOLFOX6组和FOLFIRI组均有患者发生肝功能损伤,但两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。3组患者不良反应发生率比较见表2。

表2 3组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the incidence of ADR among 3 groups [case(%)]

不良反应	总不良反应			III~IV度不良反应		
	mFOLFOX6组 (n=30)	CapeOX组 (n=8)	FOLFIRI组 (n=10)	mFOLFOX6组 (n=30)	CapeOX组 (n=8)	FOLFIRI组 (n=10)
胃肠道反应	21(70.00)	2(25.00)*	3(30.00)*	2(6.67)	1(12.50)	1(10.00)
骨髓抑制	16(53.33)	2(25.00)*	7(70.00) <sup>Δ</sup>	2(6.67)	0(0)*	2(20.00) <sup>Δ</sup>
肝功能损伤	6(20.00)	0(0)*	2(20.00) <sup>Δ</sup>	0(0)	0(0)	0(0)

注:与mFOLFOX6组比较,\* $P < 0.05$ ;与CapeOX组比较,<sup>Δ</sup> $P < 0.05$

Note: vs. mFOLFOX6 group,\* $P < 0.05$ ; vs. CapeOX group,<sup>Δ</sup> $P < 0.05$

## 2.2 成本-效果分析

2.2.1 3组化疗方案成本比较 FOLFIRI组总成本明显高于mFOLFOX6组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );CapeOX组总成本与其他两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。3组间药品费用比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。3组化疗方案成本比较见表3。

表3 3组化疗方案成本比较(元, $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of chemotherapy regimen cost among 3 groups(yuan, $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	总成本	药品费用
mFOLFOX6组	30	11 551.75 $\pm$ 4 441.10	8 727.06 $\pm$ 3 865.81
CapeOX组	8	13 714.57 $\pm$ 4 198.65	10 940.05 $\pm$ 3 535.35
FOLFIRI组	10	14 717.85 $\pm$ 4 226.61*	11 022.84 $\pm$ 3 483.25

注:与mFOLFOX6组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. mFOLFOX6 group,\* $P < 0.05$

2.2.2 3组化疗方案成本-效果分析 本研究中成本采用治疗平均总费用,效果指标为临床有效率,C/E表示单位效果所需

花费成本;3组化疗方案分别进行增量分析,结果采用增量成本-效果比(ICER)表示。本研究结果表明,mFOLFOX6方案优于CapeOX和FOLFIRI方案,CapeOX方案优于FOLFIRI方案。3组化疗方案成本-效果分析结果见表4。

表4 3组化疗方案成本-效果分析结果

Tab 4 Cost-effectiveness analysis of 3 chemotherapy regimens

组别	成本,元	效果,%	C/E	ICER
mFOLFOX6组	11 551.75	96.67	11 950	
CapeOX组	13 714.57	87.50	15 674	-23 587 <sup>a</sup>
FOLFIRI组	14 717.85	80.00	18 397	-18 993 <sup>a</sup> , -13 377 <sup>a</sup>

注: \*以mFOLFOX6组为参照组; <sup>a</sup>以CapeOX组为参照组

Note: \* taking mFOLFOX6 group as control group; <sup>a</sup> taking CapeOX group as control group

2.2.3 敏感度分析 依据药物流行病学和药物经济学的原理进行敏感度分析。假设药品费用下降10%,计算C/E和ICER,结果见表5。由表5结果可以看出,在化疗方案不变的情况下,药费下降10%,不会导致成本-效果分析结果发生质的变化,相比于CapeOX和FOLFIRI方案,mFOLFOX6方案仍是优选方案。

表5 敏感度分析结果

Tab 5 Sensitivity analysis

组别	成本,元	效果,%	C/E	ICER
mFOLFOX6组	10 396.58	96.67	10 755	
CapeOX组	12 343.11	87.50	14 106	-21 227 <sup>a</sup>
FOLFIRI组	13 246.07	80.00	16 558	-17 082 <sup>a</sup> , -12 040 <sup>a</sup>

注: \*以mFOLFOX6组为参照组; <sup>a</sup>以CapeOX组为参照组

Note: \* taking mFOLFOX6 group as control group; <sup>a</sup> taking CapeOX group as control group

### 3 讨论

本研究纳入转移性结直肠癌患者48例,应用成本-效果分析方法,对mFOLFOX6、CapeOX和FOLFIRI 3种化疗方案进行药物经济学评价。临床疗效结果显示,mFOLFOX6方案有效率明显高于CapeOX和FOLFIRI方案,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),与国内外报道<sup>[7-9]</sup>相似。在成本指标方面,总成本由低至高依次为mFOLFOX6、CapeOX、FOLFIRI方案。由此计算出C/E分别为11 950、15 674、18 397,即每产生1个单位的治疗效果所需成本mFOLFOX6方案 < CapeOX方案 < FOLFIRI方案;ICER结果表明,治疗转移性结直肠癌mFOLFOX6方案最优,其次为CapeOX方案。经过敏感度分析可知,即使药费下降10%,mFOLFOX6方案的C/E仍然高于其他两组方案。

本研究中常见的不良反应为胃肠道反应、骨髓抑制及肝功能损伤。mFOLFOX6方案胃肠道反应发生率明显高于CapeOX和FOLFIRI方案;CapeOX方案骨髓抑制发生率明显低于mFOLFOX6和FOLFIRI方案;mFOLFOX6组和FOLFIRI组均有患者发生肝功能损伤,但CapeOX治疗过程中未出现肝

功能异常。从药物安全性评价,CapeOX方案总体不良反应发生率,与文献<sup>[10]</sup>报道一致,且卡培他滨为口服药物,患者耐受性较好。

综上所述,作为治疗转移性结直肠癌的一线方案,mFOLFOX6方案疗效高、成本低,具有更佳的C/E,临床治疗可优先选用该化疗方案;因其胃肠道不良反应发生率较高,治疗过程中需密切监护并对症处理。CapeOX方案成本略高于mFOLFOX6方案,但不良反应发生率低、治疗方便、患者耐受性好,适用于年老体弱或者门诊接受化疗的患者。

药物治疗的疗效和不良反应发生率与很多因素有关,其中与患者的个体差异紧密相关。由于受临床医师选用化疗方案的倾向性和患者对化疗方案的耐受程度等各种客观因素限制,本研究纳入CapeOX和FOLFIRI方案的例数偏少,可能会导致成本-效果分析结果产生一定偏差,需要在今后的进一步研究中加以改进和完善。

### 参考文献

- [1] 陈琼,刘志才,程兰平,等.2003-2007年中国结直肠癌发病与死亡分析[J].中国肿瘤,2012,21(3):179.
- [2] 陈万青,张思维,曾红梅,等.中国2010年恶性肿瘤发病与死亡[J].中国肿瘤,2014,23(1):1.
- [3] 李道娟,朱超熙,李倩,等.常见消化系统恶性肿瘤预防和控制[M].北京:军事医学科学出版社,2014:234-249.
- [4] 黄荣华,马爱霞.雷替曲塞治疗结直肠癌的研究进展[J].中国药物评价,2014,31(1):14.
- [5] 刘国恩,胡善联,吴久鸿,等.中国药物经济学评价指南:2011版[J].中国药物经济学,2011,6(3):6.
- [6] 孙利华.药物经济学[M].2版.北京:中国医药科技出版社,2010:52-68.
- [7] Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell' Italia Meridionale[J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(22):4 866.
- [8] Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study[J]. *J Clin Oncol*, 2004,22(2):229.
- [9] 周俊翔,余文韬,徐珽,等.XELOX方案与FOLFOX方案治疗转移性结直肠癌的系统评价[J].中国药房,2012,23(14):1 295.
- [10] 李莉霞,卜书红,金岚,等.4种化疗方案治疗结直肠癌ADR治疗成本分析[J].中国医院药学杂志,2013,33(21):1 795.

(收稿日期:2015-05-31 修回日期:2015-09-22)

(编辑:胡晓霖)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅