

· 药物与临床 ·

晚期非小细胞肺癌两种一线化疗方案的疗效观察和药物经济学分析

朱文玉, 姜 齐, 张 亮, 吴 涓, 王 洁, 丁红梓 (江苏省南京市胸科医院药学部, 江苏 南京 210025)

[摘要] **目的** 探讨晚期非小细胞肺癌(NSCLC)不同治疗方案的临床疗效和经济学效果,指导临床合理用药。**方法** 收集南京市胸科医院 2015 年 1 月—2016 年 12 月符合要求的晚期 NSCLC 患者 56 例,通过随机数进行随机化分为培美曲塞+顺铂(PP 组)30 例和吉西他滨+顺铂(GP 组)26 例,观察两组治疗效果并对成本与效果进行回顾性分析。**结果** PP 组和 GP 组化疗方案的有效率分别为 46.67% 和 42.31%,差异无统计学意义;PP 组不良反应发生率与 GP 组存在显著统计学差异($P < 0.05$);两组平均费用分别为 31 985.48 元和 27 683.15 元。PP 组的平均住院天数(10.94 d)少于 GP 组(13.91 d)。与 GP 组相比,PP 组每增加 1 个效果单位需要多投入的成本为 986.77 元。**结论** 从成本效果分析,PP 组的化疗费用较高,但是安全性好于 GP 组。

[关键词] 晚期非小细胞肺癌;化疗方案;成本效果分析

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2018)02-0176-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.017

Therapeutic observation and pharmacoeconomic analysis of two first-line chemotherapy regimens in advanced NSCLC

ZHU Wenyu, JIANG Qi, ZHANG Liang, WU Juan, WANG Jie, DING Hongzi (Department of Pharmacy, Nanjing Chest Hospital, Nanjing 210025, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the cost-effectiveness of two chemotherapy regimens in NSCLC for the purpose of lower cost, higher quality medical care. **Methods** 56 patients with advanced NSCLC were divided into two groups from our hospital, group PP (pemetrexal+cisplatin, $n=30$) and group GP (gemcitabine+cisplatin, $n=26$), and analyzed by pharmacoeconomic cost-effectiveness method, and retrospective analysis was also applied. **Results** Effective rates of two regimens were 46.67%, 42.31%, no significant difference. But there was significant difference in the incidence rate of ADR between the two groups. The cost of chemotherapy regimens were 31 985.48 and 27 683.15 yuan. The average length of stay was 10.94 and 13.91 days. Compared to group GP, for each unit of efficacy, the cost in group PP were increased 986.77 yuan. **Conclusion** From the analysis of cost-effectiveness, group PP had higher chemotherapy costs, but better safety than group GP.

[Key words] advanced non-small cell lung cancer(NSCLC); chemotherapeutic regimen; cost-effectiveness analysis

肺癌是当今世界最常见的恶性肿瘤之一,已经成为癌症导致死亡的首要因素^[1]。其中,非小细胞肺癌(NSCLC)包括腺癌、未分化大细胞癌和鳞癌,约占肺癌总数的 80% 左右,相关的药物治疗费用也呈线性增长,已经造成对社会和家庭的巨大负担。本研究旨在对 NSCLC 两种常用的一线化疗方案培美曲塞+顺铂(PP)和吉西他滨+顺铂(GP)进行疗效观察和药物经济学分析,为临床治疗 NSCLC 提供相对合理的决策依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 1 月—2016 年 12 月在南京市胸科医院就诊的经病理或细胞学确诊的 NSCLC 患者 56 例,包括:肺腺癌 37 例、未分化大细胞癌 6 例、肺鳞癌 13 例。笔者通过随机数进行随机化分组(使用随机数字表产生若干个随机数,按照事先制订的规则将随机数对应于相应的分组,并把每个随机数的分组结果用专用信封密封编号,受试对象依次打开信封,获得分组情况),分为 PP 组(30 例)和 GP 组(26 例)。PP 组:男 18 例,女 12 例;年龄(54.5±12.7)岁;Ⅲb 期 19 例,Ⅳ期 11 例。GP 组:男 15 例,女 11 例;年龄(55.3±13.2)岁;Ⅲb 期 15 例,Ⅳ

[基金项目] 江苏省药学会奥赛康医院药学基金项目(201404)

[作者简介] 朱文玉,副主任药师,Email:13951676257@163.com,

Tel:13951676257

期 11 例。两组患者按照美国东部肿瘤协作组织制订的体力状态评分标准 (ECOG PS) 评分均 ≤ 2 分。两组病例一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 纳入与剔除标准

纳入标准:①病理学新近确诊的 III_b ~ IV 期 NSCLC 患者;无手术切除指征,无放、化疗史,无其他严重感染等并发症;② ECOG PS 评分 0~2 分,预计生存期 > 3 个月;③骨髓造血功能正常:中性粒细胞 $0.5 \sim 0.7$,血小板 $\geq 100 \times 10^9 / L$;肝肾功能正常:血清肌酐 $\leq 133 \mu\text{mol}/L$,总胆红素低于正常值上限的 1.5 倍,ALT/AST 低于正常值上限的 1.5 倍;④入组前未接受过放、化疗,入组后签署知情同意书并至少完成 2 个周期化疗。剔除标准:①治疗过程中有脑转移者;②出现重度感染、严重骨髓抑制或多器官功能障碍、衰竭,对治疗不能耐受者;③治疗期间失访者。

1.3 治疗方法

PP 组:根据体表面积给予培美曲塞(豪森药业) $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ (d1)+顺铂(齐鲁制药) $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ (d1-d5),ivgtt。在首次给予培美曲塞治疗前 7 d 开始口服叶酸 $400 \mu\text{g}/\text{d}$,至少连续 5 d,一直服用至最后 1 次给药后 21 d 停药;第 1 周期化疗开始前 7 d 肌内注射维生素 B₁₂ $1000 \mu\text{g}$,以后每 3 个周期肌注 1 次;用药前 1 d、当天和第 2 天口服地塞米松片 4 mg ,bid,预防皮肤反应。GP 组:在支持治疗的基础上给予吉西他滨(豪森药业) $1250 \text{ mg}/\text{m}^2$ (d1、d8)+顺铂(齐鲁制药) $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ (d1-d5),ivgtt。两组均以 21 d 为 1 个治疗周期,2 个周期后评价疗效、评估不良反应、统计药物经济学数据。病情进展或出现严重不良反应则停止治疗,退出研究,但记录不良反应。

1.4 疗效与不良反应评价指标

疗效指标按世界卫生组织 (WHO) 疗效评定标准分为:完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定或无变化 (SD) 和进展 (PD)。其中 CR+PR 为治疗有效,CR+PR+SD 为疾病控制。在化疗 2 个周期后进行疗效确认。不良反应评价按 WHO 抗癌药物急性毒性与亚急性毒性分级标准进行评价。

1.5 观察项目

比较两组方案的治疗效果和和不良反应,记录所有患者的化疗药物费用、防治不良反应用药费用、诊疗费、检查化验费、护理费和床位费。

1.6 统计方法

数据统计采用 SPSS17.0 软件。对计数资料采用方差分析、Kruskal-Wallis 检验及 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床疗效比较

56 例患者全部完成了 2 个周期的化疗,PP 组和 GP 组的有效率分别为 46.67% 和 42.31%,两组有效率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.107, P = 0.743$),与众多的研究报道一致^[2,3],结果见表 1。

表 1 两组治疗方案效果比较

组别	例数	CR	PR	SD	PD	有效率 (%)	控制率 (%)
PP 组	30	1	13	9	7	46.67	76.67
GP 组	26	0	11	8	7	42.31	73.08

2.2 成本确定

患者住院期间,与治疗晚期 NSCLC 相关直接费用全部计入成本。总成本主要包括:化疗药物费用、防治不良反应用药费用、诊疗费、检查化验费、护理费和床位费,结果见表 2。

表 2 两组治疗方案各项成本比较(元)

组别	化疗药物费用	防治不良反应用药费用	诊疗费	检查化验费	护理费	床位费	总费用	平均住院天数 (t/d)
PP 组	11 612.61	7 728.13	2 450.32	9 228.63	263.45	702.34	31 985.48	10.94
GP 组	4 496.87	8 899.17	3 671.67	9 441.16	387.92	786.36	27 683.15	13.91

2.3 不良反应比较

在不良反应方面,PP 组在白细胞减少、血小板降低以及恶心、呕吐方面与 GP 组有显著差异 ($P < 0.05$),统计结果见表 3。

2.4 成本效果分析

PP 组总体的治疗费用高于 GP 组,但是 PP 组

患者较 GP 组的住院时间更短,不良反应少,患者的依从性更高。与 GP 组比较,PP 组每增加 1 个治疗效果单位需要多投入 986.77 元,结果见表 4。

2.5 单因素敏感性分析

在药物经济学研究中,所选数据的不确定性和变化性等特点会对结果造成一定影响^[4]。目前,我

表3 两组治疗方案不良反应比较[例(%)]

	PP组(n=30)			GP组(n=26)			P值
	I~II度	III~IV度	发生率(%)	I~II度	III~IV度	发生率(%)	
血液学毒性							
白细胞减少	10(33.33)	2(6.67)	40.00	15(57.69)	3(11.54)	69.23	0.029
血小板减少	6(20.00)	0(0)	20.00	12(46.15)	1(3.85)	50.00	0.018
血红蛋白减少	11(36.67)	0(0)	36.67	11(42.31)	1(3.85)	46.16	0.472
其他							
恶心、呕吐	9(30.00)	1(3.33)	33.33	12(46.15)	3(11.54)	57.69	0.044
肝功能异常	7(23.33)	0(0)	23.33	11(42.31)	0(0)	42.31	0.129
肾功能异常	2(6.67)	0(0)	6.67	1(3.85)	0(0)	3.85	1
疲乏、无力	2(6.67)	1(3.33)	10.00	3(11.54)	1(3.85)	15.39	0.693
皮疹、脱发	1(3.33)	0(0)	3.33	0(0)	0(0)	0.00	1

表4 两组治疗方案的成本效果分析

组别	有效率(%)	平均住院费用(元)	C/E	ΔC/ΔE
PP组	46.67	31 985.48	685.35	986.77
GP组	42.31	27 683.15	654.29	

国治疗费用波动较大,在敏感性分析中,为了降低数据的变动对研究结果造成的影响,假设费用保持不变,分别对各项成本上下浮动10%和95%置信区间进行一维敏感性分析,分析结果与本研究结果基本一致,说明本研究结果是可信的。但是一旦两组方案的有效率发生变化,可能会对研究结果造成影响,有待进一步观察研究。

3 讨论与分析

肺癌的发病率和病死率均位居全国癌症之首,且呈现逐年上升的趋势。手术治疗是早期肺癌的首选治疗方法,但是70%的患者在确诊时已经有远处转移,失去了手术治疗的机会,并且50%以上的患者会出现术后复发或转移^[5]。因此,以化疗为主的全身治疗在晚期NSCLC的治疗中具有重要地位。美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐以铂类为基础的联合化疗,但在临床实践中如何解决合理用药和医疗费用合理分配的问题,达到用最经济的药物最有效地对患者进行治疗这一目的,就需要运用药物经济学手段加以分析,以指导临床合理用药。

吉西他滨与顺铂联合方案已成为晚期NSCLC的标准一线治疗方案,但不容忽视的是此方案容易导致白细胞减少和血小板降低,在一定程度上影响了其临床应用和推广。新型多靶点抗叶酸药物培美曲塞的出现,为NSCLC的药物治带来了新的希望。培美曲塞是一种新型的多靶点抗叶酸药物,作用于叶酸依赖性代谢途径中的多个酶,使得肿瘤

细胞的增殖停滞于S期,从而控制肿瘤细胞的生长^[6]。目前有较多的研究^[7,8]结果表明:两组疗效无统计学差异,在不良反应方面两组的耐受性均较好,但除恶心外,PP组的不良反应发生率明显低于GP组。本研究结果也显示两组疗效分别为46.67%和42.31%,差异无统计学意义($P=0.743$);而在不良反应方面,PP组在白细胞减少、血小板降低以及恶心、呕吐方面均低于GP组, P 值分别为0.029、0.018、0.044,与上述研究结果存在一定差异,而与胡立娟^[9]的报道相似,分析原因可能是受病例选择的影响以及样本量偏小有关。

在药物经济学评价的过程中,成本的确定是关键环节。《中国药物经济学评价指南》(2011年版)指出,成本应包括直接医疗成本、直接非医疗成本和间接成本。由于直接非医疗成本和间接成本一般难以准确获得,所以本研究主要关注了直接成本。结果显示,PP组每增加1个治疗效果单位比GP组要多投入986.77元,但是由于PP组的安全性更好,导致其防治不良反应用药费用、诊疗费、护理费、床位费均低于GP组,其中PP组防治不良反应用药费用支出占药品总支出的39.96%,明显低于GP组的66.43%。通过一维敏感性分析也印证了本研究结果的可信度。

综上,PP组与GP组治疗有效率无统计学差异,PP组总体费用较高,但不良反应发生率低,安全性高。因此,临床在为NSCLC患者选择和制订化疗方案时要权衡利弊,不仅需要考虑患者的经济条件是否能够承受,还要充分评估患者的身体状况,考察患者能否耐受可能的不良反应的困扰,以达到用最经济的药物安全、有效、及时治疗的目的,使患者获益最大化。

作者声明:本研究与奥赛康药业不存在利益冲突。

【参考文献】

- [1] Siegel R, Ward E, Brawley O, *et al.* Cancer statistics, 2011; the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(4): 212-236.
- [2] 杭兆康. 培美曲塞及吉西他滨分别联合顺铂治疗初治晚期非小细胞肺癌安全性和有效性的随机对照研究[J]. *中国医药科学*, 2014, 4(21): 82-84.
- [3] 高立冬. 培美曲塞联合顺铂与吉西他滨联合顺铂在非小细胞肺癌治疗中的应用分析[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(30): 172-173.
- [4] 陶玲, 卓文磊, 杨帆, 等. 培美曲塞联合铂类治疗晚期非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. *重庆医学*, 2012, 41(1): 44-46.
- [5] 张媚媚, 庞廷媛, 高文慧, 等. 晚期非小细胞肺癌 4 种化疗方案的药物经济学评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(22): 2001-2004.

- [6] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, *et al.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non small cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(2): 92-98.
- [7] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, *et al.* Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3543-3551.
- [8] 郑伟, 高振华, 田欣. 培美曲塞联合卡铂治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *中国老年学杂志*, 2008, 28(2): 484-485.
- [9] 胡立娟. 培美曲塞与吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果对比观察[J]. *世界临床医学*, 2017, 11(3): 93-94.

[收稿日期] 2017-06-29 [修回日期] 2017-10-09
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 172 页)

性的黄酮类化合物主要为黄酮苷类衍生物, 而本文所报道的化合物 4 为首次报道的具有旋光性的非黄酮苷类化合物, 这对于研究类似结构的化合物, 及这类结构化合物的作用与立体结构之间的关系提供了重要理论依据, 具有一定的研究意义。

【参考文献】

- [1] 陈白灵. 黄酮类化合物的药理活性研究新进展[J]. *海南医学*, 2012, 23(9): 119-121.
- [2] 刘星雨, 周敏, 孙体健. 天然黄酮类化合物的药理活性及分离

提取[J]. *中国药物与临床*, 2014, 14(5): 621-624.

- [3] 唐栩, 许东辉, 梅雪婷, 等. 26 种黄酮类天然活性成分的药理研究进展[J]. *中药材*, 2003, 26(1): 46-54.
- [4] 李荣, 李俊. 黄酮类化合物药理活性及其构效关系研究进展[J]. *安徽医药*, 2005, 9(7): 481-483.
- [5] 金永生, 姜远英, 吴秋业, 等. 具有降脂作用的 3-取代氧基-3', 4'-二甲氧基黄酮类化合物[P]. 101244057A. 2008-08-20.
- [6] 梅青刚, 袁伟成, 王淳. 黄酮醇类化合物的合成研究进展[J]. *有机化学*, 2015, 35(1): 70-84.

[收稿日期] 2018-01-06 [修回日期] 2018-02-01
[本文编辑] 李睿旻