

· 用药指南 ·

## 3 种新辅助化疗方案 治疗乳腺癌的药物经济学比较

代志军<sup>1</sup>, 王西京<sup>1</sup>, 仵文英<sup>2</sup>, 刘小旭<sup>1</sup>, 纪宗正<sup>3</sup>, 康华峰<sup>1</sup>, 薛锋杰<sup>1</sup>, 薛兴欢<sup>1</sup>  
(西安交通大学医学院第二附属医院 1. 肿瘤科; 2. 药剂科; 3. 普外科, 710004)

**[摘要]** 目的 从药物经济学角度对局部进展期乳腺癌 3 种新辅助化疗方案进行分析评价, 为临床合理用药提供参考。方法 采用药物经济学的成本-效果分析法对 CEF、NEF、TEC 3 种新辅助化疗方案进行临床病例的回顾性分析比较(C 指环磷酰胺, E 指表柔比星, F 指氟尿嘧啶, N 指长春瑞滨, T 指多西紫杉醇)。结果 CEF、NEF 和 TEC 3 种新辅助化疗方案平均治疗成本分别为 5 620.3, 8 133.7, 14 527.6 元; 3 组总有效率分别为 47.2% (17/36), 71.9% (23/32) 和 85.7% (18/21); 有效率每增加 1 个百分点所需费用分别为 119.07, 113.12, 169.52 元; 以成本最低的 CEF 方案作为参照, 每增加 1% 有效率所需追加的成本以 NEF 方案最低, 为 101.76 元; 药物费用下降 10% 时, 增加相同效果所需成本仍以 NEF 方案最低。结论 NEF 方案为局部进展期乳腺癌新辅助化疗较佳的治疗方案。

**[关键词]** 药物经济学; 乳腺癌; 新辅助化疗; 成本-效果分析

**[中图分类号]** R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2007)05-0555-04

### Pharmacoeconomic Analysis on Three Different Regimens as Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer

DAI Zhi-jun<sup>1</sup>, WANG Xi-jing<sup>1</sup>, WU Wen-ying<sup>2</sup>, LIU Xiao-xu<sup>1</sup>, JI Zong-zheng<sup>3</sup>, KANG Hua-feng<sup>1</sup>, XUE Feng-jie<sup>1</sup>, XUE Xing-huan<sup>1</sup> (1. Department of Oncology; 2. Department of Pharmacy; 3. Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

**ABSTRACT Objective** To evaluate the economical effects of three different regimens as neoadjuvant chemotherapy for local advanced breast cancer. **Methods** The cost-effectiveness method in pharmacoeconomics was adopted in the retrospective analysis of three different regimens: CEF, NEF and TAC. (C stands for CTX, E for Epirubicin, F for Fluorouracil, N for Vinorelbine, T for Taxotere). **Results** The average cost of CEF, NEF, TAC regimens was 5 620.3, 8 133.7, 14 527.6 yuan, respectively. For primary tumor in the breast, the overall response rate (RR) in three groups was 47.2% (17/36), 71.9% (23/32) and 85.7% (18/21), respectively. Further increase of 1% effective rate requires additional cost of 119.07, 113.13, 169.52 yuan, respectively. Compared with CEF regimen with the lowest cost, the additional cost for further increase of 1% effective rate was the lowest as 101.76 yuan for NEF regimen. NEF regimen was still the cheapest for achieving the same effect even when the drug fee dropped for 10%. **Conclusion** NEF regimen is the optimal scheme as neoadjuvant chemotherapy for local advanced breast cancer.

**KEY WORDS** Pharmacoeconomic analysis; Breast cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Cost-effectiveness analysis

乳腺癌是危害妇女健康的主要恶性肿瘤之一。近年来, 其发病率在世界范围内呈明显上升趋势。新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NCT) 即术前化疗, 具有降低肿瘤分期, 提高可手术率和生存率等优点, 目前在乳腺癌的治疗中已得到应用, 特别是在局部进展期乳腺癌的应用中已取得良好的效果<sup>[1]</sup>。2000 年 1 月~2005 年 12 月, 笔者采用药物经济学的成本-效果分析法 (cost effectiveness analysis, CEA) 对局部进

展期乳腺癌 3 种新辅助化疗方案进行分析评价, 以期  
为临床合理用药提供参考。

#### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 将 89 例女性乳腺癌患者分为 3 组, 分别给予 CEF、NEF 和 TEC 3 种方案的新辅助化疗, 3 组患者的临床资料有可比性, 结果见表 1。全部患者均经细胞学或粗针穿刺获组织学检查证实为乳腺癌。所有患者既往未行放、化疗及内分泌治疗, Karnofsky 评分均 > 80, 心、肝、肾功能均无严重损害。

**1.2 治疗方法** 所用药物环磷酰胺 (CTX, C) 为江苏恒瑞制药有限公司产品, 氟尿嘧啶 (5-Fu, F) 为上海旭东海普药业有限公司产品, 表柔比星 (EPI, E) 为浙江

**[收稿日期]** 2006-06-20 **[修回日期]** 2006-07-22

**[作者简介]** 代志军 (1978 -), 男, 陕西澄城人, 主治医师, 在读博士, 主要从事乳腺癌基础与临床研究。电话: 029-87679526, E-mail: dzj0911@126.com。

海正制药有限公司产品,长春瑞滨(NVB,N)为连云港豪森制药有限公司产品,多西紫杉醇(TAX,T)为法国塞诺菲安万特公司产品。

表1 3组患者临床资料统计结果

分组	例数	平均 年龄/岁	肿瘤分期			淋巴结分期		TNM分期		
			T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	IIb	IIIa	IIIb
CEF	36	46.5	16	12	8	21	15	17	11	8
NEF	32	47.2	15	10	7	18	14	14	11	7
TEC	21	45.3	9	8	4	13	8	9	7	5

化疗方案<sup>[2,3]</sup>如下。CEF方案:CTX 500 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>,治疗第1和第8天给药;EPI 50 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>,治疗第1和第8天给药;5-Fu 500 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>,治疗第1和第8天给药。NEF方案:NVB 30 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>,治疗第1和第5天给药;EPI 50 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>,治疗第1天给药;5-Fu 500 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>,治疗第1和第5天给药。TEC方案:TAX 80 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>,治疗第1天给药;EPI 50 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>,治疗第1和第8天给药;CTX 500 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>,治疗第1天给药。其中TEC组化疗后早期(48 h内)预防性应用G-CSF等升白细胞药物。28 d为1个周期,两组均化疗2个周期后行乳腺癌改良根治术。

**1.3 疗效判定方法** 评价方法:新辅助化疗前后,临床体检或B超测量肿瘤原发灶体积,肿瘤体积(V)以下列公式计算: $V = D^3 \times \pi/6$ <sup>[4]</sup>。评定标准:按照国际抗癌联盟(UICC)的实体瘤通用疗效评定标准进行疗效评估。病理学完全缓解(pCR):手术标本中原发肿瘤区已无浸润癌细胞;临床完全缓解(cCR):临床检查肿瘤完全消失;临床部分缓解(cPR):肿瘤最大直径与其最大垂直径的乘积减少>50%;病情稳定(SD):肿瘤最大直径与其最大垂直径的乘积减少<50%,或增加<25%;疾病进展(PD):肿瘤最大直径与其最大垂直径的乘积增加>25%。总有效率(RR) = CR率 + PR率。

成本的确定:成本是指人们所关注的某一特定方案或药物治疗所消耗的资源价值,用货币单位表示,包括直接成本、间接成本和隐性成本<sup>[5]</sup>。本研究统计每组患者整个治疗过程的直接成本(药费、给药费、检查费、住院费等)。除药品费用不同外,所有患者其他费用都是一致的,故计算直接成本时只计算应用上述3种方案每个周期的总的药品费用。为使分析结果具有参考意义,所有费用均按2005年1月的价格标准计算。

**1.4 统计学方法** 所有数据应用SPSS10.0统计软件处理,组间比较采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

**2 结果**

**2.1 3种新辅助化疗方案近期疗效观察** 3组患者均无疾病进展(PD)者,各有1例病理完全缓解(pCR)者。CEF、NEF和TEC3组原发灶总有效率分别为47.2%(17/36),71.9%(23/32)和85.7%(18/21),其中CEF与NEF组差异有显著性( $\chi^2 = 4.251$ ,  $P < 0.05$ ),NEF与TEC组差异无显著性( $P > 0.05$ )。其中CEF组2例(5.6%)获得完全缓解(cCR),15例(41.7%)部分缓解(PR),19例(52.8%)病变稳定(SD);NEF组CR3例(9.4%),PR20例(62.5%),SD9例(28.1%);TEC组CR3例(14.3%),PR15例(71.4%),SD3例(14.3%)(表2)。

表2 3种新辅助化疗方案近期疗效统计结果

组别	例数	cCR		pCR		PR		SD		总有效 率/%
		例	%	例	%	例	%	例	%	
CEF	36	2	5.6	1	2.8	15	41.7	19	52.8	47.2
NEF	32	3	9.4	1	3.1	20	62.5	9	28.1	71.9
TEC	21	3	14.3	2	9.5	15	71.4	3	14.3	85.7

**2.2 3种新辅助化疗方案不良反应比较** 常见不良反应主要表现为骨髓抑制、胃肠道反应和脱发。其中又以白细胞数下降的发生率最高(69.4%~100.0%),TEC组最高(达100.0%,III度以上发生率为38.1%),CEF和NEF两组白细胞数下降发生率相当,TEC组发生率明显高于其余两组。3组血红蛋白减少、血小板数减少发生率差异无显著性( $P > 0.05$ )。胃肠道反应主要表现为恶心、呕吐和腹泻,3组发生率相当,均无III、IV度病例,给予对症治疗2~3d后症状均缓解。脱发是较为常见的化疗不良反应,CEF、NEF和TEC3组发生率分别为55.6%,56.3%和100.0%,结果见表3;TEC组出现紫杉醇类药物特有的关节肌肉疼痛、面色潮红、变态反应,但无III度以上病例;NEF组周围静脉炎发生率为40.6%(13/32),其中仅有2例为II度毒性反应,是由药物轻微外渗引起。

**2.3 治疗成本** 1个疗程人均费用CEF组为5620.3元,NEF组为8133.7元,TEC组为14527.6元。

**2.4 成本-效果分析** 本研究中CEF、NEF和TEC3种新辅助化疗方案成本/效果比分别为119.07,113.13,169.52。以成本最低的CEF方案作为参照,将其他两种方案与之相比得到增量成本-效果比(ICER)。由表4可见,每增加1%有效率所需追加的成本以NEF方案最低,为101.76元。可见,NEF方案为较佳治疗方案。

**2.5 敏感度分析** 假设药物费用下降10%,进行敏感度分析。由表5可见,药物费用下降10%时,增加

表 3 3 种新辅助化疗方案不良反应统计结果

组别与程度	白细胞下降		血红蛋白减少		血小板减少		恶心呕吐		腹泻		脱发	
	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
CEF 组												
0 度	8	22.2	20	55.6	23	63.9	9	25.0	30	83.3	16	44.4
I 度	12	33.3	13	36.1	13	36.1	25	69.4	6	16.7	20	55.6
II 度	11	30.6	3	8.3	0	0.0	2	5.6	0	0.0	0	0.0
III 度	5	13.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
NEF 组												
0 度	7	21.9	16	50.0	19	59.4	7	21.9	27	84.4	14	43.7
I 度	11	34.4	11	34.4	10	31.3	23	71.9	5	15.6	18	56.3
II 度	9	28.1	5	15.6	3	9.4	2	6.2	0	0.0	0	0.0
III 度	5	15.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
TEC 组												
0 度	0	0.0	10	47.6	12	57.1	9	42.9	16	76.2	0	0.0
I 度	4	19.0	8	38.1	6	28.6	8	38.1	4	19.0	7	33.3
II 度	9	42.9	3	14.3	3	14.3	4	19.0	1	4.8	12	57.1
III 度	8	38.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	9.5

相同效果所需成本仍以 NEF 方案最低,结果与上述成本-效果分析结果一致。

表 4 3 种新辅助化疗方案的成本-效果分析

组别	费用(C)/元	效果(E)/%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
CEF	5 620.3	47.2	119.07	0.00
NEF	8 133.7	71.9	113.12	101.76
TEC	14 527.6	85.7	169.52	231.36

表 5 敏感度分析结果

组别	费用(C)/元	效果(E)/%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
CEF	5 058.3	47.2	107.17	0.00
NEF	7 320.3	71.9	101.81	91.58
TEC	13 074.8	85.7	152.56	208.22

### 3 讨论

新辅助化疗自 20 世纪 80 年代开展以来,已成为乳腺癌全身治疗的一个重要组成部分。新辅助化疗的优点至少有:降低分期;消灭微小转移灶,减少远处播散及耐药发生;提高患者生活质量和生存率<sup>[1]</sup>。王西京等<sup>[6]</sup>通过检测两组患者术后标本中微血管计数(MVD)发现新辅助化疗可以降低肿瘤新生血管生成;邵志敏等<sup>[7]</sup>发现新辅助化疗可诱导乳腺癌细胞凋亡;王西京等<sup>[6]</sup>的前期研究发现可通过影响 p53、bcl-2 基因表达,促进细胞凋亡,从而改善预后。

乳腺癌的新辅助化疗已越来越引起临床医师的重视,但目前尚无较为理想的统一方案。成本-效果分析是药物经济学常用和主要的评价方法之一,是较为完备的经济评价形式之一,其目的在于通过分析寻找达到某一治疗效果时费用最低的治疗方案<sup>[8,9]</sup>。临床的高投入往往并不能取得相应的疗效,反而易造成巨大的医疗资源的浪费。因而在选择治疗方案时,不仅应

考虑药物治疗的安全性和有效性,也应考虑经济因素,以最小的经济成本获得最佳的治疗结果<sup>[10]</sup>。

成本-效果分析的目的在于寻求达到某一治疗效果时成本最低的治疗方案。但由于成本-效果分析注重防治措施的社会效果<sup>[9]</sup>,最佳成本-效果方案并不意味着是费用最低的方案。当对多种治疗方案进行分析时,有的方案可能费用较高且产生的效果也很好,但增加效果需要增加患者的支出,这时就应考虑每种方案每增加 1 个效果单位所需增加的费用,即进行增量成本-效果分析。该方法是考察在一种方案基础上实施另一种方案所增加的成本和额外的效果的比值( $\Delta C/\Delta E$ ),即 ICER。比值越小说明每增加 1 个单位效果所需追加的成本越低,则该方案实施的意义越大。本研究 3 种治疗方案的成本-效果分析结果表明,CEF、NEF 和 TEC 3 种新辅助化疗方案治疗成本分别为 5 620.3 元,8 133.7 元,14 527.6 元;3 种方案成本/效果比分别为 119.07,113.12,169.52。每增加 1% 有效率所需追加的成本以 NEF 方案最低,为 101.76 元。

药物经济学研究中所用的变量通常较难准确测量,这是因为应用的数据具有不确定性和潜在的偏倚,而且每个治疗方案在不同的人群或不同医疗单位中的成本和效果可能不同。另外,很多难以控制的因素对分析结果也有影响。敏感度分析是为了验证不同假设或估算对分析结果的影响程度。随着医疗体制的改革,药品收入在医疗机构中比重将会降低,所以假设药物费用下降 10%,进行敏感度分析。结果显示,费用调整后,增加相同效果所需成本仍以 NEF 方案最低,而且其不良反应与 CEF 方案相当,容易耐受。由此可

见,NEF 方案为较佳治疗方案,值得推广。

[参考文献]

[1] SAPUNAR F, SIMITH I E. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. *Ann Med*, 2000, 32: 43 - 50.

[2] ELOMAA I, JOENSUU H, BLOMQVIST C. Vinorelbine, epirubicin and fluorouracil as first-line therapy in metastatic breast cancer--a phase II trial[J]. *Acta Oncol*, 2003, 42 (4): 309 - 314.

[3] TENBOKKEL-HUININK W W, LUSTING V, DUBBELMAN R, et al. Docetaxel alternating with epirubicin and cyclophosphamide; a feasibility study in breast cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 1997, 33 (17), S23 - 25.

[4] FISHER B, BRYANT J, WELMARK N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of woman with breast cancer; findings from NSABP-18[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15: 2488 - 2492.

[5] 蒯丽萍, 张 钧. 药物经济学的成本测算与分析[J]. *药学实践杂志*, 2005, 23 (2): 124 - 128.

[6] 王西京, 李东虎, 康华峰, 等. 乳腺癌术前化疗后微血管计数的变化及临床意义[J]. *陕西医学杂志*, 2001, 30 (11): 664 - 665.

[7] 邵志敏, 李 俊, 吴 旻, 等. 术前化疗诱导乳腺癌细胞凋亡的临床意义[J]. *中华肿瘤杂志*, 2000, 22 (4): 295 - 297.

[8] 王西京, 代志军, 刘小旭, 等. 新辅助化疗对乳腺癌 p53, bcl-2 表达的影响及其意义[J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2003, 24 (4): 379 - 381.

[9] 蒯丽萍, 张 钧. 药物经济学成本-效果分析[J]. *药学实践杂志*, 2005, 23 (4): 251 - 255.

[10] 曹丽芝, 刘人树, 冉黎灵. 147 例肺癌患者不同化疗方案的成本-效果分析[J]. *医药导报*, 2006, 25 (8): 842 - 843.

### 3 种药物治疗抑郁症的成本-效果比较

孙秀洪, 沈国全, 金 萍

(杭州市萧山区第一人民医院药剂科, 311200)

**[摘要]** 目的 比较 3 种药物治疗抑郁症的成本-效果。方法 将符合抑郁症诊断标准的门诊患者共 60 例随机分为 A 组(给予文拉法新治疗)、B 组(给予马普替林治疗)、C 组(给予氟西汀治疗), 每组 20 例, 3 组均口服给药, 疗程 6 周, 应用药物经济学成本-效果分析方法进行评价。结果 A、B、C 3 种方案的总成本依次为 319.72, 299.88 和 483.00 元, 痊愈率分别为 50.0%, 35.0% 和 40.0%, 有效率分别为 75.0%, 70.0% 和 75.0%。结论 A 方案痊愈率、有效率的成本-效果比均最低, 不良反应较少, 为最佳治疗方案。

**[关键词]** 文拉法新; 马普替林; 氟西汀; 抑郁症; 成本-效果分析

**[中图分类号]** R956; R947.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2007)05-558-02

抑郁症是一种精神障碍性疾病, 国外发病率为 10% ~ 15%<sup>[1]</sup>。目前我国抑郁症患者已超过 2 600 万人, 发病率为 3% ~ 5%。世界卫生组织(WHO)统计资料显示, 抑郁症是目前世界最易致残的疾病之一, 因此抑郁症受到世界医药界的高度重视。有报道称, 全球抗抑郁药物的市场接近 200 亿美元, 在各类药物销售中排在前列<sup>[2]</sup>。所以采用药物经济学的原理对抗抑郁药物进行成本-效果分析, 找到一个安全有效且经济实惠、疗程适当的治疗方案, 具有一定的临床意义。文拉法新、马普替林、氟西汀在抗抑郁药物中使用频率及用药金额方面都排在前列, 为了寻找到更经济、安全的治疗方案, 现对这 3 种药物治疗抑郁症进行成本-效果分析。

#### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 根据 CCMDD-II-R 抑郁症诊断标准, 以单相

抑郁或双相情感障碍的抑郁发作患者为入选对象, 入选患者均为门诊患者, 性别不限, 年龄 18 ~ 65 岁, 汉密尔顿抑郁量表(HAMD)17 项评分均 ≥ 18 分, 患者同意参加本研究。排除标准: 有严重躯体和内脏器质性疾病, 有药物禁忌证和变态反应史, 有严重的自杀念头和行为, 有酒精和药物依赖史及处于怀孕哺乳期者; 入选前 14 d 内曾使用过单胺氧化酶抑制药或其他抗抑郁药物; 实验室检查异常者。根据以上入选和排除标准, 实际总入选患者 60 例, 随机分为 A、B、C 组, 3 组的临床资料见表 1。

表 1 3 组患者临床资料统计结果

组别	例数	平均年龄/ 岁	性别		平均 HAMD 评分/分
			男	女	
A 组	20	35.5 ± 8.5	9	11	27.80 ± 6.12
B 组	20	36.6 ± 5.5	9	11	26.90 ± 6.15
C 组	20	37.6 ± 9.0	8	12	27.20 ± 5.27

**1.2 治疗方法** A 组给予文拉法新胶囊(商品名: 博乐欣, 成都大西南制药股份有限公司生产), 每次 25 mg, bid; B 组给予马普替林片(商品名: 路滴美, 北京诺华制药有限公司生产), 每

[收稿日期] 2006-03-29 [修回日期] 2006-04-24

[作者简介] 孙秀洪(1973 -), 女, 浙江杭州人, 主管药师, 学士, 主要从事医院药学工作。电话: 0571 - 82621086 - 2186, E-mail: sunxiuhong2001@yahoo.com.cn。