

# 吡柔比星与表柔比星在乳腺癌新辅助化疗中的成本-效果分析

于飞<sup>1\*</sup>, 濮润<sup>1</sup>, 崔一民<sup>1,2</sup>, 史录文<sup>1,3#</sup> (1. 北京大学药学院药事管理与临床药学系, 北京 100191; 2. 北京大学第一医院药剂科, 北京 100034; 3. 北京大学医药管理国际研究中心, 北京 100191)

中图分类号 R737.9 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2012)04-0347-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2012.04.26

**摘要** 目的: 比较吡柔比星与表柔比星在乳腺癌新辅助化疗中的成本-效果。方法: 将188例乳腺癌新辅助化疗患者按治疗方案的不同分为CTF组(91例)与CEF组(97例)。CTF组术前经吡柔比星+环磷酰胺+氟尿嘧啶辅助化疗; CEF组术前经表柔比星+环磷酰胺+氟尿嘧啶辅助化疗, 2组均进行4个周期。治疗后运用药物经济学原理进行成本-效果分析。结果: 2组治疗总有效率为86.8%和90.7%, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 2组均出现不同程度的不良反应, 但差异无显著性( $P>0.05$ )。CTF与CEF组的成本-效果比分别为198.59和248.73, 2组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论: 吡柔比星新辅助化疗方案治疗乳腺癌与表柔比星方案疗效相当, 但更为经济。

**关键词** 成本-效果分析; 乳腺癌; 吡柔比星; 表柔比星; 新辅助化疗

## Cost-effectiveness Analysis of Pirarubicin vs. Epirubicin for Neoadjuvant Chemotherapy of Breast Cancer

YU Fei, PU Run, CUI Yi-min, SHI Lu-wen (Dept. of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

CUI Yi-min (Dept. of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

SHI Lu-wen (Center for International Studies, Medical Management of Peking University, Beijing 100191, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the Pharmacoeconomics effect of Pirarubicin and Epirubicin for neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. METHODS: 188 patients with breast cancer were assigned to 2 groups treated by CTF (Pirarubicin, Cyclophosphamide and fluorouracil) and CEF (Epirubicin, Cyclophosphamide and fluorouracil) chemotherapy respectively. 4 periods were taken by both groups, and the cost-effectiveness was taken to compare. RESULTS: The effective rates were 86.8% for CTF Group and 90.7% for CEF group ( $P>0.05$ ). The cost-effectiveness ratios were 198.59 and 248.73, respectively. Both of 2 groups had ADRs in different degree, but there was no difference between both ( $P>0.05$ ). CONCLUSION: Compared with CEF chemotherapy, CTF chemotherapy has pharmacoeconomical advantages for neoadjuvant chemotherapy of breast cancer.

**KEY WORDS** Cost-effectiveness; Breast cancer; Pirarubicin; Epirubicin; Neoadjuvant chemotherapy

乳腺癌是常见的女性恶性肿瘤之一。乳腺癌新辅助化疗(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<sup>[1,2]</sup>, 是乳腺癌临床治疗策略的重大进展之一, 已在国内外广泛应用。抗菌药物类肿瘤治疗药在肿瘤化疗药物中占有重要地位, 其中吡柔比星(Pirarubicin)与表柔比星(Epirubicin)同属于蒽环类抗肿瘤抗菌药

物<sup>[3]</sup>, 近年来更成为肿瘤治疗中不可或缺的药物。二者都以DNA为靶作用部位, 直接破坏肿瘤细胞DNA结构或DNA合成, 使其在G<sub>2</sub>期细胞周期终止, 导致肿瘤细胞死亡<sup>[4,5]</sup>。

近年来, 我国乳腺癌的发病率明显增高<sup>[6]</sup>。随着肿瘤患者人数的增加, 治疗费用也在不断上涨。肿瘤在严重影响生命健康的同时, 也给患者家庭、社会和国家带来沉重的经济负

药学, 2009, 19(5):37.

[15] 石夏莹. 抗菌药物致药源性溶血性贫血76例文献分析[J]. 药学实践杂志, 2010, 28(6):471.

[16] 闫雪莲, 张翠莲, 李大魁. 头孢曲松所致免疫性溶血性贫血的临床特点及防治[J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11(6):420.

[17] 鲁端. 药源性心血管病[J]. 全科医学临床与教育, 2010,

\* 硕士研究生。研究方向: 循证药学与药物经济学。电话: 010-82801701-235。E-mail: Faye.yufei@gmail.com

# 通讯作者: 教授, 博士研究生导师。研究方向: 医药政策与法律, 医药经济学和用药行为学。电话: 010-82805019。E-mail: shilu@bjmu.edu.cn

8(4):364.

[18] 司延斌, 赵志刚. 对全国部分地区医疗机构头孢类抗菌药物皮肤过敏试验的调查与分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(2):161.

[19] 黄祖明, 李文胜, 何行玲, 等. 头孢菌素类药物皮试方法的探讨[J]. 中国药房, 2006, 17(17):1353.

[20] 赵静, 王晶, 陈海怡, 等.  $\beta$ 内酰胺类抗生素的皮肤过敏试验现状及建议[J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(2):158.

[21] 陆莹, 王裕珍, 陆培新, 等. 头孢菌素类药物皮试方法的临床应用[J]. 护士进修杂志, 2004, 19(11):971.

(收稿日期: 2011-06-11 修回日期: 2011-07-15)

担。有研究<sup>[7]</sup>显示,恶性肿瘤已成为我国人群经济负担最高的慢性非传染性疾病。因此,临床在选择治疗方案时,不仅要考虑药物的疗效与安全性,同时也要考虑经济上的可负担性。本文通过对比吡柔比星与表柔比星为主的乳腺癌新辅助化疗方案的成本-效果,为临床经济适当地合理使用化疗药物治疗乳腺癌提供依据,以促进药物资源的有效利用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究采取回顾分析法,选择2008年1月—2009年12月北京大学肿瘤医院乳腺癌患者441例进行新辅助化疗。收集其住院及门诊的病历资料,汇总统计所有病例的临床症状、体征、各项检查结果、诊断结果、治疗方案、手术情况等。参考《乳腺癌临床实践指南》2009年版的乳腺癌判定标准,全部均经细针穿刺细胞学检查或空芯针活检或其他组织学检查证实;术前经吡柔比星+环磷酰胺+氟尿嘧啶方案(CTF)或表柔比星+环磷酰胺+氟尿嘧啶方案(CEF)进行4个周期的新辅助化疗,有明确评估结果的病例;既往未行任何放疗及内分泌治疗;不伴有其他恶性肿瘤或严重脏器疾患;Karnofsky评分在70分以上、美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分为0分。排除有严重脏器疾患、其他恶性肿瘤及妊娠期妇女;有肿瘤发病史患者;依从性差,不能按要求接受治疗及随访者;治疗期间合并使用其他可能影响疗效观察药物的患者。将符合标准的188例患者,按治疗方案的不同分为CTF组(91例)和CEF组(97例)。CTF组年龄(45.69±8.324)岁,CEF组年龄(49.36±8.788)岁。2组在年龄、绝经情况、疾病组织学分级、肿瘤TNM分期(2003版美国肿瘤联合会<sup>[8]</sup>标准)及激素受体等情况方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。

### 1.2 治疗方法

CTF组:环磷酰胺(CTX,江苏恒瑞制药有限公司)500 mg·m<sup>-2</sup>,氟尿嘧啶(5-FU,上海旭东海普药业有限公司)450~650 mg·m<sup>-2</sup>,吡柔比星(THP,深圳万乐药业有限公司)30~50 mg·m<sup>-2</sup>,静脉滴注;CEF组:CTX(江苏恒瑞制药有限公司)500 mg·m<sup>-2</sup>,5-FU(上海旭东海普药业有限公司)450~650 mg·m<sup>-2</sup>,表柔比星(EPI,无锡辉瑞制药有限公司)50~100 mg·m<sup>-2</sup>,静脉滴注。

2组每进行1次化疗,口服维生素B<sub>6</sub>片(1 000 mg)、维生素C片(6 g)、葡醛内酯片(5 000 mg)、双环醇片(450 mg)、昂丹司琼片(40~80 mg),静脉滴注地塞米松(10 mg)、维生素C(3 g)、托烷司琼(10 mg)等,进行辅助用药预防不良反应。剂量和用法根据患者具体情况各有不同。

2组化疗方案均采用21 d或28 d为1个疗程,共4个疗程。每个疗程第1天,第1、3天,第1、5天或第1、8天给药。2组具体化疗方案比较见表2。

### 1.3 疗效判定标准

新辅助化疗前、后,通过临床体检、B超或MRI等检查手段测量肿瘤原发灶体积及淋巴结情况。评定标准:按照世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评价标准<sup>[9]</sup>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(PR):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

表1 一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information

项目	CTF组		CEF组	
	例数/n	比例/%	例数/n	比例/%
例数	91	48.4	97	51.6
绝经				
前	63	69.2	59	60.8
后	28	30.8	38	39.2
组织学分级				
I	6	6.6	3	3.1
II	66	72.5	68	70.1
III	11	12.1	15	15.5
其他	8	8.8	11	11.3
TNM分期				
Ia	14	15.4	14	14.4
Ib	11	12.1	12	12.4
IIa	26	28.6	25	25.8
IIb	26	28.6	24	24.7
IIIa	9	9.9	17	17.5
IIIb	4	4.4	2	2.1
IIIc	1	1.1	3	3.1
激素受体				
ER(-)	33	36.3	38	39.2
ER(+)	53	58.2	55	56.7
ER(不明)	5	5.5	4	4.1
PR(-)	41	45.1	46	47.4
PR(+)	45	49.5	47	48.5
PR(不明)	5	5.5	4	4.1

注:ER,雌激素受体;PR,孕激素受体

note: ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor

表2 2组具体化疗方案比较

Tab 2 Comparison of material chemotherapy between 2 groups

	CTF方案		CEF方案	
	例数/n	比例/%	例数/n	比例/%
每个疗程天数				
21 d	20	22.0	20	20.6
28 d	71	78.0	77	79.4
每个疗程给药密度				
第1天	27	29.7	32	33.0
第1、3天	7	7.7	7	7.2
第1、5天	2	2.2	4	4.1
第1、8天	55	60.4	54	55.7

垂直径的乘积增加>25%。总有效率=(pCR例数+cCR例数+PR例数)/总例数×100%。

### 1.4 安全性评价

按WHO化疗毒副作用分级标准将毒性分级为0~IV度。每2周进行1次血常规检查,每个疗程进行1次血液生化检查等,进行2种药物的不良反应评价。

### 1.5 统计学方法

由经过培训的2位数据录入人员独立录入临床病例报告中所有数据,对数据进行核对排除录入错误,同时实施逻辑查错。其后再随机抽取5%~10%的数据与原始数据进行人工核对以保证数据录入质量。

采用SPSS 17.0统计学软件进行统计、分析,根据数据本身特征进行t检验、 $\chi^2$ 及其他非参数检验。 $P<0.05$ 为差异有统

计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组临床疗效比较

2种治疗方案的总有效率和pCR率,经Pearson $\chi^2$ 检验比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表3。

表3 2组方案疗效比较(n, %)

Tab 3 Comparison of efficacy between 2 groups(n, %)

组别	例数/n	pCR	cCR	PR	SD	PD	总有效率/%
CTF组	91	7(7.7)	19(20.9)	60(65.9)	12(13.2)	0(0)	86.8
CEF组	97	6(6.2)	6(6.2)	82(84.5)	9(9.3)	0(0)	90.7

### 2.2 不良反应

2种治疗方案均有一定程度的骨髓抑制。其中,白细胞、粒细胞数、血红蛋白下降发生率较高,血小板减少的发生率略低。2组除中性粒细胞下降、血红蛋白减少不良反应比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )外,其余不良反应比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。其中,CTF组中性粒细胞下降严重不良反应发生率与CEF组比较,差异也有统计学意义( $P<0.05$ )。所有发生不良反应的病例,经相应的升白、补血、退烧、抗菌药物等处理后症状缓解或消失,仍完成整个疗程。无因不良反应而中断治疗患者。2组不良反应比较详见表4。

### 2.3 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,包括直接成本、间接成本和隐性成本。直接成本包括直接医疗成本和直接非医疗成本。直接非医疗成本包括家属陪护、食宿、交通等费用,受个别条件影响差别较大,且不易统计,本研究仅将家属陪护费用计算在内。间接成本指因疾病造成的缺勤、劳动力下降或丧失、死亡等引起的损失。由于患者ECOG体力状况评分基本为0分,即可以正常活动,故误工费仅计算住院及门诊当日范围内。另外,隐性成本指药物治疗给患者带来的痛苦和生活不便等,无法用货币确切表示,由于本研究是回顾性研究,无法对隐性成本进行测评,故不计算在内。

患者完成全部新辅助化疗的总成本=治疗药品价格×药品用量+单次治疗费×治疗服务次数+材料费×材料用量+床位费×天数+护理费×护理服务次数+其他检查、实验室检查项目单位成本×项目服务次数+间接成本。药品、实验室检查、其他检查、治疗费用等各项价格按2009年北京市统一医疗服务价格计算。

其中,化疗方案的治疗检查成本及不良反应的治疗检查成本等,均以各项形式分配到药品、材料、治疗费用、住院费用、护理费、相应的其他检查及实验室检查费用等项目中去,不再单列项进行计算。故因不良反应而产生的费用变化,在此次研究中只能从整体的治疗成本上来体现。

所有数据均在2008—2009年间收录,药品价格及其他价格无变化。新辅助化疗时间较短,一般为4个月以内。基于数据统计与计算的方便原则,本研究不对药品成本做贴现研究。2种方案的总成本统计结果经非参数检验,有显著性差异( $P<0.05$ )。其中,药品总费用、化疗药物成本、检查费及总费用均有显著性差异( $P<0.05$ ),而其他成本无显著性差异( $P>0.05$ ),详见表5。

### 2.4 成本-效果分析

表4 2组不良反应比较(n, %)

Tab 4 Comparison of ADRs between 2 groups(n, %)

不良反应	CTF方案	CEF方案
白细胞下降		
0度	21(23.1)	24(24.7)
I度	8(8.8)	17(17.5)
II度	17(18.7)	21(21.6)
III度	34(37.4)	27(27.8)
IV度	11(12.1)	8(8.2)
总计	70(76.9)	73(75.0)
中性粒细胞下降		
0度	17(18.7)	31(32.0)
I度	7(7.7)	9(9.3)
II度	14(15.4)	14(14.4)
III度	20(22.0)	19(19.6)
IV度	33(36.3)	24(24.7)
总计	74(81.3)	66(68.0)
血小板减少		
0度	72(79.1)	85(87.6)
I度	11(12.1)	10(10.3)
II度	5(5.5)	2(2.1)
III度	2(2.2)	0(0.0)
IV度	1(1.1)	0(0.0)
总计	19(20.9)	12(12.4)
血红蛋白减少		
0度	38(41.8)	26(26.8)
I度	29(31.9)	44(45.4)
II度	18(19.8)	19(19.6)
III度	4(4.4)	7(7.2)
IV度	2(2.2)	1(1.0)
总计	53(58.2)	71(73.2)
发热		
I~II度	2(2.2)	4(4.1)
恶心呕吐		
I~II度	0(0.0)	1(1.0)
III~IV度	2(2.2)	1(1.0)
便秘		
III~IV度	1(1.1)	1(1.0)

表5 2组成本比较(元)

Tab 5 Comparison of cost between 2 groups(yuan)

项目	CTF方案	CEF方案
药品总费用	13 961.43	19 241.16
化疗药物	7 096.79	13 759.15
其他药物	6 864.64	5 482.01
非药品类总费用	3 312.26	3 318.41
实验室检查	365.81	443.67
其他检查	346.00	456.61
治疗	305.74	279.86
材料	1 349.37	1 235.23
护理	60.33	56.47
误工	545.44	505.55
其他	339.57	341.03
总费用	17 273.68	22 559.57

注:“其他”包括诊疗费用、床日费用、陪护费用等;“误工费”基于国家统计局2009年数据

note: “other” included cost of treated, bed, accompany, et al; “cost of delay work” was based on the data from State Statistics Bureau in 2009

成本-效果分析是药物经济分析与评价的基本方法之一,即从卫生计划方案的成本和效果方面对其经济效果进行分析与评价。成本-效果比(C/E)即每提高1个有效率百分点所需花费的成本。增量成本-效果比( $\Delta C/\Delta E$ )则是每增加1个单位效果所花费的增量成本,以成本较低的CTF方案为参照,进行增量成本-效果比较。2种化疗方案的成本-效果分析见表6。

表6 成本-效果分析

Tab 6 Analysis of cost-effectiveness

治疗方案	C/元	E/%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
CTF组	17 273.68	86.8	198.59	-
CEF组	22 559.57	90.7	248.73	1 355.36

由表6可知,CTF方案的成本-效果比(198.59)远低于CEF方案(248.73),表明乳腺癌新辅助化疗获得相同的效果,CTF方案所需成本更低,CTF化疗方案的药物经济性更优。

### 2.5 敏感度分析

敏感度分析(Sensitivity analysis)是经济学评价中最广泛采用的处理不确定因素的一种方法,是评价经济学模型可靠性的一个过程。它通过几个主要变量在一定范围内的变动,分析检查对结果带来的影响,是否会影响到结果或结论的稳定性。假设吡柔比星的价格上调20%,进行敏感度分析,结果见表7。

表7 敏感度分析

Tab 7 Analysis of sensitivity

治疗方案	C/元	E/%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
CTF组	18 651.97	86.8	214.88	-
CEF组	22 559.57	90.7	248.73	1 001.95

由表7可知,当吡柔比星的价格上调20%时,其成本-效果比(214.88)仍比CEF方案(248.73)低,表明CTF方案的药物经济性更具优势。

### 3 讨论

本研究抽取北京大学肿瘤医院188例乳腺癌患者,采用回顾性病例对照方法,研究了CTF或CEF方案进行4个周期的新辅助化疗的临床效果。结果表明,2种化疗方案均较满意且无显著性差异( $P>0.05$ )。对2种方案进行成本-效果分析发现,CTF方案的化疗成本较低,成本-效果比更低,表明吡柔比星为主的辅助化疗方案更具有经济性优势。

由表5可知,2种方案的非药品成本除检查费用外无显著性差异( $P>0.05$ ),故影响总成本的主要因素是药品成本。其中,吡柔比星的非化疗用药品成本略高,分析原因应为其不良反应发生率略高于表柔比星。但影响药品成本差异的决定性因素是化疗药物的价格,吡柔比星方案比表柔比星方案节省6 000余元。

本研究在病例的人组上,设定人组条件为以CTF或CEF方案进行21 d或28 d为1个周期的治疗,共4个周期。但在实际临床中,若以上述2种方案治疗1~2个周期后,由于不良反应无法耐受或经MRI或B超进行评效,结果显示无效时,临床医师会根据实际情况改用其他治疗方案。而本研究的人组条件设定未将此类病例入组,临床效果和不良反应发生率会存在一定倚倚,有效性相对偏高,不良反应发生率相对偏低。但是2组同时存在这样的情况,故对比较的结果影响不大。

由于本研究是回顾性研究,受客观条件限制较大,无法测算隐性成本及效用值。而对于肿瘤这样一种影响患者生存质量的疾病来说,生存质量及效用是十分重要的。本研究的化疗均在门诊进行,故对轻度不良反应,即无住院处理记录的不良反应治疗无法进行数据采集,此部分数据的缺失可能会对不良反应发生率及成本有一定影响。在疗效与成本的分析方面,由于病例取自2008—2009年间,且每例患者总疗程共约4个月,未进行贴现处理,结果可能有一定的偏差。本研究和资料收集仅限于一家医院,多中心研究未能开展,因此外推有一定限制。

此项研究目的不是简单的降低医疗成本,而是为促进合理用药,确保药物资源能够得到充分利用,以实现患者健康状况的最大程度改善。研究结果一方面让更多的医师能够在保证疗效的基础上,更多考虑患者的支付能力,选择更经济的药物,减少疾病负担;另一方面提供给政策的决策者更多的药物经济性的信息,在基本药物遴选和各级医疗保险目录遴选时有据可依,促进国家的公共卫生资源得到更加充分的利用。在药品具有同等医疗效果的前提下,降低药费在医疗费用中的比重,减轻患者疾病负担,避免医疗资源的浪费。同时,总体上降低“社保”支出费用,提高“社保”费用使用率,从整体上控制药品费用的增加,实现卫生资源的优化配置,发挥最大的社会效益与经济效益。

### 参考文献

- [1] Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 1998, 16(8):2 672.
- [2] Sapunar F, Simith IE. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. *Ann Med*, 2000, 32(1):43.
- [3] 彭 强.阿霉素不同衍生物膀胱灌注对预防浅性膀胱癌术后复发效果的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2004, 4(2):104.
- [4] 卫生部合理用药专家委员会.药物临床信息参考[M].2008年版.重庆:重庆出版社,2008:383-384.
- [5] 卫生部合理用药专家委员会.药物临床信息参考[M].2008年版.重庆:重庆出版社,2008:386-387.
- [6] 吴功侃,赵荣宇.试论我国乳腺癌的诊治现状与改革对策[J]. *医师进修杂志*, 2000, 23(11):59.
- [7] 胡建平,饶克勤,钱军程,等.中国慢性非传染性疾病经济负担研究[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2007, 15(3):189.
- [8] NCCN乳腺癌临床实践指南(中国版)专家组.乳腺癌临床实践指南[M].2009版.
- [9] American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual[M]. 6th Edition. Germany: Spring Verlag, 2003: 277-228.
- [10] World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment[M]. Offset Publication N0.48. Geneva(Switzerland): World Health Organization, 1979.

(收稿日期:2011-11-15 修回日期:2011-12-19)

《中国药房》杂志——《中国科学引文数据库》(CSCD)来源期刊,欢迎投稿、订阅