

进口紫杉醇和国产紫杉醇联合顺铂治疗早期宫颈癌的疗效和药物经济学评价

Effective and Pharmacoeconomic Evaluation on Cisplatin Combined with Imported Versus Domestic Paclitaxel in Treatment for Cervical Carcinoma // ZHU Yan, LI Cong-zhu, ZHOU Li, et al.

朱彦, 李从铸, 周莉, 李燕, 王旖旎
(汕头大学医学院附属肿瘤医院, 广东 汕头 515041)

摘要: [目的] 比较进口 TP 方案(泰素+顺铂)和国产 TP(紫杉醇+顺铂) 方案在治疗具有高危因素早期宫颈癌根治术后的近期疗效和经济学效果。[方法] 回顾性分析 2011~2013 年接受标准宫颈癌根治手术, 术后因具有高危因素(盆腔淋巴结阳性、切缘阳性、淋巴脉管见癌栓、肿块直径 $>4\text{cm}$ 或低分化、深肌层)需补充化疗或放疗, 且选择了 TP 方案化疗的患者 87 例。根据患者意愿, 分为进口 TP 组和国产 TP 组。比较两组的疗效、不良反应及经济学成本。[结果] 所有患者随访至今均存活, 复发和转移 5 例, 进口 TP 组 2 例, 国产 TP 组 3 例, 复发率分别为 93.8% 和 94.5%, 两组相比无统计学差异($P>0.05$)。不良反应主要是消化道反应(恶心、呕吐)、骨髓抑制和脱发, 但大多数为 I~II 级; 个别出现过敏反应等, 经统计学分析两组不良反应发生率及严重程度差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。进口 TP 和国产 TP 治疗成本平均值分别为 14467.3 元和 3243.7 元, 差异有统计学意义 ($P=0.000$)。[结论] 进口 TP 方案和国产 TP 方案对早期宫颈癌的近期疗效和不良反应相当, 但国产 TP 方案在药物经济学上优于进口 TP 方案。

关键词: 宫颈肿瘤; 化学药物治疗; 紫杉醇; 顺铂; 药物经济学

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2014)11-0962-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.11.B019

宫颈癌的主要治疗手段是手术、放射治疗和化学药物治疗, 而各种治疗手段的合理综合应用, 是提高疗效的关键。宫颈癌的一线化疗方案是 FP 方案(氟尿嘧啶+顺铂)和 TP 方案(紫杉醇+顺铂)。TP 方案在宫颈癌治疗方面表现出的高效性及低毒性受到越来越多临床医生的青睐, 目前, 我国临床应用的紫杉醇注射剂有进口制剂和国产制剂, 但两者价格差异悬殊。笔者拟运用药物经济学方法对治疗早期宫颈癌的紫杉醇+顺铂(TP)方案中不同产地的紫杉醇进行分析, 考察药物的近期疗效、不良反应和治疗成本, 为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2011 年 1 月至 2013 年 1 月在汕头大学医学院附属肿瘤医院接受标准治疗的宫颈癌根治手术, 术后因具有高危因素(盆腔淋巴结阳性、切缘阳性、淋巴脉管见癌栓、肿块直径 $>4\text{cm}$ 或低分化、深肌层)需补充放疗, 且选择了 TP 方案化疗的患者 87 例, 年龄 28~59 岁, 平均年龄 45.6 岁。87 例患者中鳞

癌 75 例, 腺癌 9 例, 腺鳞癌 3 例。其中宫颈癌 I b1 期 42 例, I b2 期 30 例, II a1 期 3 例, II a2 期 12 例, 随访时间截止至 2013 年 10 月, 所有患者随访时间均超过半年, 随访过程中 5 例出现复发和转移, 目前均幸存。根据患者意愿, 有 32 例患者选择进口紫杉醇, 55 例患者选择国产紫杉醇, 铂类选择顺铂。其中有 63 例术后行同期放疗, 两组患者的年龄、病灶大小、病理类型、组织学分级、临床期别等经统计学分析, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

1.2.1 放射治疗方法

CT-sim 定位, TPS 设野, 6MV-X ray, 盆腔照射, 放射剂量为 $D_T 40\sim 45\text{Gy}/23\sim 25\text{f}$, 每周放疗 5 次, 治疗时间是 4~5 周。

1.2.2 化疗方法

所有入选患者应用 3~4 个疗程 TP 方案: 紫杉醇 $135\sim 175\text{mg}/\text{m}^2$, 顺铂 $70\text{mg}/\text{m}^2$, 紫杉醇滴注前 30min 给予西咪替丁 300mg 静滴、苯海拉明 50mg 肌注及地塞米松 20mg 静滴进行预防过敏预处理; 另外, 每 15min 测量血压、脉搏、心率各 1 次共 6h。每 3~4 周为 1 个疗程。

1.3 不良反应判定标准和疗效评价

按照 WHO 药物不良反应标准来判定不良反应。盆腔 CT 联合妇科检查评价疗效。

1.4 成本确定和最小成本分析

药物经济学中评价的成本是指某一特定非药物治疗方案或药物治疗方案所消耗资源的总价值, 包括直接成本、间接成本和隐性成本^[1]。本课题计算直接成本, 即化疗药物价格。为使结果具有参考意义, 所用费用均按 2011 年 1 月 1 日我院价格计算。当不同治疗方案在临床治疗效果方面差异无统计学意义 ($P>0.05$) 时, 可采用最小成本分析法, 仅比较不同治疗方案之间的成本差异, 成本最小者为最优方案^[1]。

1.5 统计学处理

采用软件 SPSS 18.0 统计分析数据, 对计数资料进行卡方检验, 计量资料采用 t 检验, 复发率的计算采用 Kaplan-Meier 法, 并用 Log-rank 进行比较。取 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

基金项目: 中国癌症基金会施贵宝专项基金 (S20120006)

通讯作者: 李从铸, 主任医师, 硕士; 汕头大学医学院附属肿瘤医院妇科科, 广东省汕头市饶平路 7 号 (515041); E-mail: czli2013@163.com

收稿日期: 2014-03-05; **修回日期:** 2014-04-17

2 结果

2.1 疗效比较

因统计时间短,所有患者均存活,其中术后复发和转移者 5 例,进口 TP 组 2 例,国产 TP 组 3 例,复发率分别为 93.8% 和 94.5%,经统计学分析,两组差异无统计学意义($P=0.077$)(Figure 1),5 例复发患者术后病理均存在淋巴结阳性。进口 TP 在疗效上没有优于国产 TP。

2.2 不良反应比较

化疗过程中不良反应主要是消化道反应(恶心、呕吐、腹泻)、骨髓抑制和脱发,但大多数为 I~II 级;出现过敏反应者 11 例,进口 5 例,国产 6 例,经对症处理后,临床症状、体征消失或明显减轻,不影响治疗的进行和生活质量。所有患者均完成了术后 3~4 个疗程化疗,经统计学分析,两组不良反应发生率及严重程度差异均无统计学意义($P>0.05$)(Table 1)。

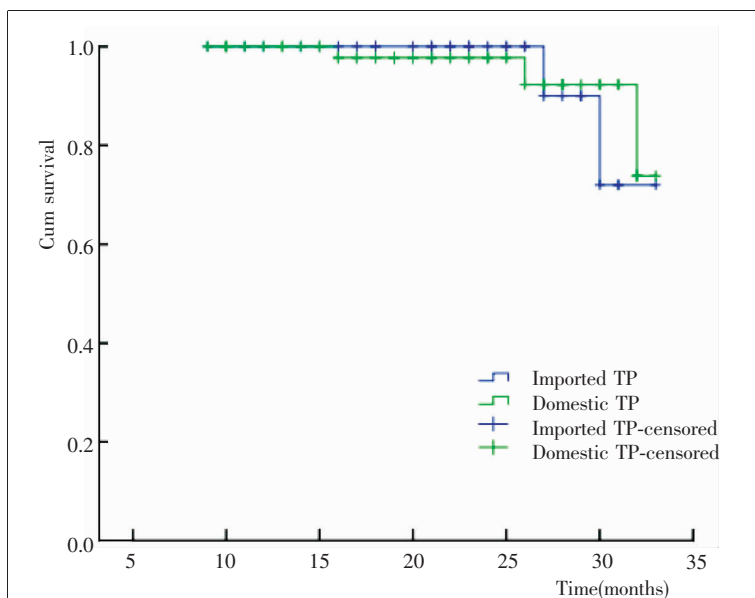


Figure 1 The survival curves of diferent paclitaxel in the treatment for cervical carcinoma

Table 1 Adverse reactions of the two groups

Adverse reactions	0	I	II	III	IV	χ^2	P
Myelosuppression							
Imported TP	0	11	18	2	1	0.002	0.622
Domestic TP	0	22	28	3	2		
Gastrointestinal reaction							
Imported TP	0	9	19	4	0	0.050	0.539
Domestic TP	0	16	33	6	0		
Hair loss							
Imported TP	0	2	12	18	0	1.440	0.165
Domestic TP	0	3	14	38	0		
Allergic reaction							
Imported TP	27	4	1	0	0	0.398	0.373
Domestic TP	49	4	2	0	0		

2.3 成本比较

进口 TP 和国产 TP 治疗成本平均分别为 (14 467.3±206.9)元和(3 243.7±56.6)元,经统计学分析,两组差异有统计学意义,进口 TP 治疗成本明显高于国产 TP ($t=52.315$, $P=0.000$)。

3 讨论

宫颈癌是女性常见的妇科恶性肿瘤之一,在所有女性癌症中占 25%^[2],居我国女性生殖道恶性肿瘤首位。2008 年世界卫生组织国际癌症研究中心报道全球宫颈癌发病人数为 529 000 例,死亡 27 500 例。2000 年后,我国宫颈癌的发生率呈上升趋势,依据 2010 年中国肿瘤登记年报数据(2007 年结果)显示,2003 年全国宫颈癌发病率为 6.3/10 万,2007 年上升为 11.6/10 万^[3]。李芸芸等^[4]对武汉大学中南医院 1995~2009 年间妇科恶性肿瘤住院患者的构成进行分析,也发现宫颈癌

患者比例呈上升趋势,且发病年轻化。早期宫颈癌首先考虑手术治疗,部分患者术后因为具有高危因素需补充放疗、化疗或同期放化疗,有效的化疗能提高治愈率,降低复发和转移风险,提高生存率,改善患者生活质量,传统的观点认为,宫颈癌属于对化疗药物不敏感的肿瘤,治疗方法以手术和放疗为主。但近年来,大量的肿瘤细胞学研究进展和临床实践证实,手术和放疗并不能完全控制和消除亚临床和微小的转移灶。随着新型化疗药物的问世、给药方法和途径的改善,化疗已经成为治疗宫颈癌重要的手段之一。但是,我国是一个发展中国家,高昂的进口药物不是每一个普通家庭所能够承受的,所以,如何花费最小的经济成本获得最大的经济效益,是每个临床医生经常面对的问题。宫颈癌的一线化疗方案是 FP 方案和 TP 方案。陈建红等^[5]研究发现 TP 方案和 FP 方案治疗宫颈癌的近期疗效相似,但胃肠道反应低,TP 方案可以替代 FP 方案。2013 年 NCCN(美国国家综合癌症网)指南指出 TP 方案为宫颈癌的一线化疗方案,基于以上原因,我们进行了此项研究。本研究发现进口 TP 方案和国产 TP 方案对早期宫颈癌的近期疗效相当,随访至今所有患者均存活,术后出现复发和转移 5 例,进口 TP 组 2 例,国产 TP 组 3 例,经统计学分析,两者无统计学差异。在化疗过程中,主要的化疗不良反应骨髓抑制和恶心、呕吐多数集中在 I、II 度,两者无统计学差异。所有的化疗患者均出现脱发,多数集中在 II、III 度,没有出现不能再生之脱发,两组比较亦没有统计学差异。两组在紫杉醇应用前均予脱敏预处理,进口共计 5 例不良反应,国产 6 例,经对症处理后,临床症状、体征消失或明显减轻,不影响治疗的进行和生活质量

量,两组相比较也没有统计学差异。可见,进口 TP 和国产 TP 在治疗早期宫颈癌上是安全的,近期疗效和不良反应没有明显差别。但根据最小成本分析法,如两者疗效相当,仅比较不同治疗方案之间的成本差异,成本最小者为最优方案^[1],进口 TP 和国产 TP 治疗成本平均分别为 14 467.3 元和 3 243.7 元,经统计学分析,两者相比较有统计学差异,进口 TP 成本明显高于国产 TP 成本,所以,国产 TP 方案在药物经济学上优于进口 TP 方案。曾涛等^[6]曾对比分析进口紫杉醇+卡铂组与国产紫杉醇+卡铂组在治疗卵巢恶性肿瘤方面,无论在疗效或不良反应方面差异均无统计学意义。国产紫杉醇+卡铂治疗卵巢恶性上皮性肿瘤患者在药物经济学上优于进口紫杉醇+卡铂方案。伍长娟等^[7]对国产与进口紫杉醇对荷瘤小鼠的抗肿瘤疗效及不良反应进行了研究,发现相同给药剂量下,小鼠体内抗肿瘤疗效及不良反应国产与进口紫杉醇制剂相似。梁霄^[8]比较国产紫杉醇和进口紫杉醇单药治疗治疗乳腺癌的不良反应,发现国产和进口紫杉醇不良反应相似,但具有价格上的优势。以上研究者结论均与我们的结论相一致。在药物经济学分析中,通常将有效性、安全性、经济性三者结合起来评价,以求真正为临床合理治疗和用药的决策科学化提供客观依据^[9]。当然,本项研究有部分成本因素未能完全控制,宫颈癌复发时间多数在术后 2~3 年,因随访时间短,远期疗效不详,若能综合考虑更多因素,将更有助于临床医师在治疗过程中准确选择合适的药物治疗方案。

参考文献:

- [1] Luo HY. Pharmacoeconomic analysis of citalopram and fluoxetine in treatment of depressive disorder [J]. China Pharmacy, 2007, 18(17): 1290-1292. [罗洪瑜. 西酞普兰与氟西汀治疗抑郁症的药物经济学分析[J]. 中国药房, 2007, 18(17): 1290-1292.]
- [2] Jung WW, Chun T, Sul D, et al. Strategies against human papillomavirus infection and cervical cancer[J]. J Microbiol, 2004, 42(4): 255-266.
- [3] Zhao P, Chen WQ. 2010 Chinese cancer registry annual report[M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2011. 62. [赵平, 陈万青. 2010 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2011. 62.]
- [4] Li YY, Cheng X, Cai HB. Constitutive characteristics and changing trends of inpatients with gynecological malignancies[J]. Journal of Chinese Oncology, 2012, 18(5): 371-374. [李芸芸, 程欣, 蔡红兵. 妇科恶性肿瘤住院患者的构成特点及变化趋势[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(5): 371-374.]
- [5] Chen JH, Yu H. Short-term response concurrent chemoradiotherapy with cisplatin plus paclitaxel versus cisplatin plus fluorouracil in the treatment for locally advanced cervical carcinoma[J]. Journal of Chinese Oncology, 2011, 17(11): 828-830. [陈建红, 俞华. 顺铂联合紫杉醇与顺铂联合 5-FU 同步放化疗治疗局部晚期宫颈癌近期疗效比较[J]. 肿瘤学杂志, 2011, 17(11): 828-830.]
- [6] Zeng T, Yang ZY, Zhang YY. Effective and pharmacoeconomic evaluation on different paclitaxel in treatment of ovarian carcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacy, 2011, 20(5): 266-270. [曾涛, 杨振宇, 章蕴毅. 进口与国产紫杉醇治疗卵巢恶性肿瘤的疗效和药物经济学评价[J]. 中国临床药学杂志, 2011, 20(5): 266-270.]
- [7] Wu CJ, Chen LM, Tang LQ, et al. Antitumor efficacy and toxic side effects of domestic vs. imported paclitaxel in tumor-bearing mice[J]. China Pharmacy, 2009, 20(13): 986-988. [伍长娟, 陈礼明, 唐丽琴, 等. 国产与进口紫杉醇对荷瘤小鼠的抗肿瘤疗效及毒副作用比较 [J]. 中国药房, 2009, 20(13): 986-988.]
- [8] Liang X. Performance analysis of adverse reaction of domestic and imported paclitaxel[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2012, 6(22): 82-83. [梁霄. 国产与进口紫杉醇不良反应的分析比较[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(22): 82-83.]
- [9] Wang GL, Wen P, Wen JB, et al. Cost-effectiveness analysis of famotidine, ranitidine and omeprazole for acute cerebral hemorrhage complicated by upper gastrointestinal bleeding[J]. China Pharmacy, 2010, 21(10): 871-873. [王桂良, 文萍, 文剑波, 等. 法莫替丁、雷尼替丁及奥美拉唑治疗急性脑出血并发应激性上消化道出血成本-效果分析[J]. 中国药房, 2010, 21(10): 871-873.]