

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.08.036

四种不同化疗方案在侵蚀性葡萄胎患者中的疗效比较及药物经济学评价

张 哲¹ 文 婷² 梁宏岩³ 徐素梅³ 吕淑河^{4△}

(1 湖南省人民医院 / 湖南师范大学附属第一医院生殖医学中心 湖南 长沙 410005; 2 湘南学院药学院 湖南 郴州 423043;

3 中南大学湘雅医院 I 期临床试验研究中心 湖南 长沙 410078; 4 中南大学湘雅医院药学部 湖南 长沙 410078)

摘要 目的:观察 4 种不同的化疗方案对侵蚀性葡萄胎的疗效并进行物经济学比较。**方法:**回顾性分析 2014 年 01 月至 2017 年 01 月我院收治的侵蚀性葡萄胎患者 76 例,分为甲氨蝶呤(MTX)组、EMA-CO 组、新福菌素组(ACT)、5- 氟尿嘧啶(5-Fu)+ 新福菌素组,观察 4 组患者治疗后的疗效、安全性,并采用成本 - 效果分析方法进行药物经济学分析。**结果:**4 组患者在年龄、治疗花费、疗效间没有差异。MTX 组药费最低(5876.5 ± 644.9 元, $P < 0.01$),成本 - 效果比最低(286.74 元),但 MTX 组的化疗的副反应(骨髓抑制)发生率最高;其他三组同 MTX 组相比,其增量成本 - 效果比均 > 2000 元。联合化疗方案中,EMA-CO 较 5-Fu+ACT 组药费较低(36027.2 ± 1792.2 元 vs 60215.2 ± 3632.8 元, $P < 0.01$),增量成本效果优势明显(2542.69 元 vs 7963.19 元)。**结论:**对于侵蚀性葡萄胎患者,针对患者的不同情况采用联合化疗或单药化疗,其疗效均无显著性差异。MTX 组治疗花费最为经济,其他组增量成本 - 效果较高,考虑到副反应发生率、住院天数等其他因素,其他三组仍有选择优势。

关键词:侵袭性葡萄胎; 化疗; 成本 - 效果分析; 增量成本 - 效果分析

中图分类号:R730.5; R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)08-1569-04

Clinical Curative Effects and Pharmacoeconomics Evaluation of Four Different Chemotherapy Regimens in Invasive Mole Patients

ZHANG Zhe¹, WEN Ting², LIANG Hong-yan³, XU Su-mei³, LV Shu-he^{4△}

(1 Reproductive Center of Hunan Provincial People's Hospital/The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha,

Hunan, 410005, China; 2 School of pharmacy of Xiangnan University, Chenzhou, Hunan, 423043, China;

3 Phase I Clinical Trial Center, XiangYa Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, 410078, China;

4 Department of Pharmacy, XiangYa Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, 410078, China)

ABSTRACT Objective: To comparative clinical curative effects and pharmacoeconomics evaluation of four different chemotherapy regimens with invasive mole. **Methods:** Retrospective analysis were used to analyzed 76 cases of invasive mole patients enrolled from January 2014 to January 2017 in hospital. Patients were divided into four groups: methotrexate, actinomycin, EMA-CO, 5-Fu+ actinomycin. The clinical curative effects, pharmacoeconomics evaluation and side effect of the four groups were analyzed. **Results:** There were no difference in age, treatment expenses and clinical curative effects of the four groups. The MTX group had lowest medicine expenses (5876.5 ± 644.9 yuan, $P < 0.01$), cost-effectiveness ratio (286.74 yuan) and highest side effect (myelosuppression). The incremental cost-effectiveness ratios were all more than 2000 yuan in the other three groups compared with MTX group. EMA-CO group had lower medicine expenses compared with 5-Fu+actinomycin group (36027.2 ± 1792.2 yuan vs 60215.2 ± 3632.8 yuan, $P < 0.01$) in combined chemotherapy regimens, and the EMA-CO group also had obvious advantage on incremental cost-effectiveness ratio(2542.69 yuan vs 7963.19 yuan). **Conclusions:** For invasive mole patients, different chemotherapy regimens had similar clinical curative effects. MTX group had lowestest medicine cost, while the other three groups had lower incremental cost-effectiveness ratio. The other three groups also still had advantages considering lower incidence rates of side effect and hospital day.

Key words: Invasive mole; Chemotherapy; Cost-effectiveness analysis; Incremental cost-effectiveness analysis

Chinese Library Classification(CLC): R730.5; R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)08-1569-04

前言

侵蚀性葡萄胎是继发于葡萄胎排空后半年内的妊娠滋养细胞肿瘤,以水泡状组织侵入子宫肌层,并在镜下可见绒毛组

织为特征^[1]。它是少数对化疗高度敏感,并可实现单一化疗治疗即可痊愈的少数恶性肿瘤之一^[2]。目前临床上针对侵蚀性葡萄胎的化疗方案多样,其中 EMA-CO、5- 氟尿嘧啶(5-Fu)+ 更生霉素为一线联合化疗方案。各种化疗方案的疗效与价格各异,因此选择合理有效且更加经济的化疗方案显得尤为重要。本文对 2014 年 01 月至 2017 年 01 月在我院治疗的 76 例侵蚀性葡萄胎患者进行回顾性分析研究,通过对比评价甲氨蝶呤(MTX),新福菌素(ACT),EMA-CO,5 -Fu+ 新福菌素(ACT)组等四种

作者简介:张哲(1980-),博士研究生,主治医师,主要研究方向:生殖医学与妇科肿瘤, E-mail: amanda-zz@126.com

△ 通讯作者:吕淑河, E-mail: shuhelv@126.com

(收稿日期:2017-11-17 接受日期:2017-11-30)

常用方案治疗侵蚀性葡萄胎的疗效, 并进行成本 - 效果分析, 为探讨妊娠滋养细胞肿瘤化疗中的临床合理用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集 2014 年 01 月至 2017 年 01 月在我院治疗的侵蚀性葡萄胎患者。所有患者血绒毛膜促性腺素(β -hCG)均高于正常, 且均经盆腔彩超、胸片或肺部 CT 检查。所有患者均按照 FIGO2000 年解剖学标准进行分期, 并按照改良 FIGO 预后评分系统进行评分^[3]。低危评分者(≤ 6 分)采用单药化疗, 高危评分者(≥ 7 分)采用联合化疗。甲氨蝶呤(MTX)组: 患者采用 MTX (45-60 mg)治疗; EMA-CO 组: 患者采用甲氨蝶呤(450-510 mg) + 依托泊苷(0.15-0.17 g) + 新福菌素(0.5 mg) + 长春新碱(1.7 mg) + 环磷酰胺(1.0 g)联合化疗方案; 新福菌素组(ACT): 患者采用 ACT(0.5 mg)单药治疗; 5- 氟尿嘧啶(5-Fu) + 新福菌素(ACT)组: 患者采用 5-Fu (1.1-1.5 g) + ACT(0.3-0.5 mg)联合化疗。

1.2 临床疗效评价

疗效评价标准: 完全缓解(CR): 连续 3 周血清 β -HCG 正常, 临床症状消失, 临床及影像学转移病灶消失, 巩固 2 个疗程, 随访 3 个月未见复发; 部分缓解(PR): 血清 β -HCG 水平呈对数下降但未降至正常, 临床症状好转, 可测量病灶缩小 1/2 以上; 病情稳定(NC): 血清 β -HCG 值下降或上升不超过 1/10, 临床症状未见好转, 可测量病灶缩小不到 1/2 或增加不超过 1/4; 病情进展(PD): 血清 β -HCG 值上升, 临床症状加重, 可测量病灶增加超过 1/4 或出现了新的病灶^[4-6]。

1.3 成本评价

卫生经济学中的成本是指在实施某种临床治疗措施或者

药物治疗方案的整个过程中所有的财政及人力的消耗, 包括直接医疗成本, 直接非医疗成本(就诊过程中的交通费、食宿费)、间接成本和隐形成本^[7]。由于直接非医疗成本、间接成本和隐性成本的不确定性和难于量化, 本研究的成本评价只包含治疗中的直接成本, 即药费和治疗费(包含检查费、诊查费以及床位费)。采用成本 - 效果分析方法 (Cost-effectiveness analysis, CEA), 其评判指标包含: 成本 - 效果比(cost-effectiveness ratio, CER) = 总成本 / 有效率(C/E), 其意义为有效率每升高 1 个百分点所需费用, CER 的比值越小, 表示获得单位效果所花费的成本越低, 则该方案越有优势。增量成本 - 效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER) = 成本差值 / 有效率差值($\Delta C / \Delta E$), 其意义为增加一单位的有效率所消耗的增量成本, 增量成本效果比越小, 说明增加一个效果的额外成本越小, 实施该方案的意义就越大, 可用于评价两个及以上替代治疗方案之间的相对经济性^[8-10]。

药物经济学研究中所用的数据具有不确定性和潜在的偏倚, 同一治疗方案在不同人群产生的费用和疗效可能存在差别。敏感性分析通过改变假设和某些关键变量在一定范围内的估计值, 如药品价格、住院天数、治愈率和贴现率等, 来确定这种不确定性和偏倚程度, 是药物经济学研究处理不确定性的主要方法^[7,11,12]。本研究假设药品价格下降 10%, 治疗费用上涨 10%, 对原结果进行敏感度分析。

1.4 统计学分析

统计学方法采用 SPSS 16.0 统计分析软件进行统计学分析。计量资料比较采用方差分析, 等级资料比较采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 四组治疗方案的一般情况及费用
Table 1 Patient general information and cost

Groups	Age	Hospital day	Medicine expenses	Treatment expenses
MTX	31.9 $\pm$ 1.2	58.8 $\pm$ 4.5	5876.5 $\pm$ 644.9	14831.9 $\pm$ 1083.9
ACT	30.5 $\pm$ 2.1	52.0 $\pm$ 3.7 ^a	54248.5 $\pm$ 4206.4 ^b	13677.7 $\pm$ 1044.3
EMA-CO	34.3 $\pm$ 1.8	62.6 $\pm$ 3.7	36027.2 $\pm$ 1792.2 ^c	15168.1 $\pm$ 826.1
5-Fu+ACT	32.2 $\pm$ 1.8	55.6 $\pm$ 3.1	60215.2 $\pm$ 3632.8 ^d	14085.0 $\pm$ 878.7

Note: a. compared with the EMA-CO group ($P < 0.05$); b, c, d. compared with the MTX group ($P < 0.01$); e. compared with the EMA-CO group ($P < 0.01$).

四组患者在年龄上没有差异, ACT 组住院天数最少, 同住院天数最长的 EMA-CO 组相比有统计学差异。四组患者以 MTX 组所花费药费最少, 除 ACT 和 5-Fu+ACT 组相比药费没

有差异外, 其余组间比较药费均有显著性差异。各组在治疗费上比较无统计学差异。

表 2 四组治疗方案的临床治疗效果比较
Table 2 Comparison of clinical curative effects

Groups	Cases	CR	PR & NC	PD	CR ratio
MTX	18	13	3	2	72.22
ACT	20	17	3	0	85.00
EMA-CO	19	16	2	1	84.21
5-Fu+ACT	19	15	2	2	78.95

四组患者的治疗有效率(CR+PR+NC)在 88%以上,完全缓解率均在 70%以上,ACT 组最高达 85%,MTX 组最低为 72.22%,组间比较无统计学差异。

表 3 四组不良反应发生率

Table 3 Comparison of the toxicity of the four groups

Groups	Cases	Myelosuppression	Gastrointestinal side effects
MTX	18	16 ^a	12
ACT	20	6	10
EMA-CO	19	12	10
5-Fu+ACT	19	11	13

Note: a. compared with other three groups($P<0.01$).

四组患者均有发生不良反应,主要为骨髓抑制(白、粒细胞减少,血小板减少)及消化道反应(恶心、呕吐、口腔溃疡),与文献报道一致^[13]。其中以 MTX 组发生骨髓抑制最为明显。骨髓抑制组间比较差异有显著性($\chi^2=13.767$, $df=3$, $P<0.01$)。消化道反应四组的发生率相近,最高为 5-Fu+ACT 组(发生率 68.42%),最低为 ACT 组(发生率 50.00%),组间比较无差异。

表 4 四组治疗方案的成本 - 效果分析

Table 4 Cost-effectiveness analysis

Groups	Cost	Effect(%)	C/E	Δ C/ Δ E
MTX	20708.4	72.22	286.74	
ACT	67926.2	85.00	799.13	3694.66
EMA-CO	51195.3	84.21	607.95	2542.69
5-Fu+ACT	74300.7	78.95	941.11	7963.19

成本 - 效果分析显示,MTX 组的 C/E 最低,为 286.74 元。别与其进行比较,观察 Δ C/ Δ E。结果显示,其余三组 Δ C/ Δ E 数值均 >2000 元,说明增加单位效果所需追加成本高昂。

表 5 敏感度分析

Table 5 Sensitivity analysis

Groups	Cost	Effect(%)	C/E	Δ C/ Δ E
MTX	21603.9	72.22	299.14	
ACT	63869.1	85.00	751.40	3307.14
EMA-CO	49109.4	84.21	583.18	2294.04
5-Fu+ACT	69687.2	78.95	822.67	7144.62

3 讨论

随着化疗方案的不断更新,妊娠滋养细胞肿瘤疾病的治愈率显著提高,但针对不同化疗方案,其药物疗效与治疗成本的相关研究少见。目前对于高危侵蚀性葡萄胎多采取联合化疗方案。EMA-CO 方案以依托泊苷、甲氨蝶呤、放线菌素、环磷酰胺、长春新碱为主要治疗药物^[14],最早由 Rustin 等在 1989 年用于有中枢神经系统转移的绒癌,获得良好疗效^[15],目前是临床治疗高危评分侵蚀性葡萄胎的经典一线化疗方案,也是使用最为广泛的方案^[16]。在本研究中,EMA-CO 方案同另一组联合化疗方案 5-Fu+ACT 相比,其临床治疗完全缓解率没有差异,但药费降低,差异具有显著性(36027.2 ± 1792.2 元 vs 60215.2 ± 3632.8 元, $P<0.01$),且具备明显的成本 - 效果优势(C/E 607.95 元 vs 941.11 元)及增量成本 - 效果优势(Δ C/ Δ E 2542.69 元 vs

7963.19 元)。相较于 5-Fu+ACT 方案,在高危患者中,采用 EMA-CO 方案可以较少的经济支出获得较满意的临床疗效。

单药化疗较早用于妊娠滋养细胞肿瘤,常用药物包括 MTX 及放线菌素 D,两种药物已成为治疗无转移和低危转移滋养细胞肿瘤首选的和标准的化疗药物。MTX 为抗叶酸类抗肿瘤药,主要通过对二氢叶酸还原酶的抑制而达到阻碍肿瘤细胞的合成^[17]。然而大剂量使用 MTX 化疗其骨髓抑制反应,胃肠道反应发生率较高,小剂量则对滋养细胞肿瘤的抑制效果不明显^[18],其治疗窗较窄。ACT 是放线菌素 D 和放线菌素 S3 组成的天然药物,为细胞周期非特异性药物,它可以与 DNA 结合,抑制以 DNA 为模板的 RNA 多聚酶,从而抑制 RNA 的合成。具有高效、低毒、广谱的特点^[19]。同 MTX 相比,ACT 的副反应较小,对肺部有转移病灶的滋养细胞肿瘤,治疗效果尤为突出。在本研究中,ACT 组的药费显著高于 MTX 组($54248.5 \pm$

4206.4 元 vs 5876.5± 644.9 元), 且成本 - 效果比较 MTX 组明显增高 (799.13 vs 286.74)。尽管 ACT 组在平均住院天数、副反应的发生率以及治疗有效率同 MTX 组相比没有统计学差异, 但其结果仍较 MTX 组有优势。在后续研究中, 扩大样本量即可能使这种差异显著。ACT 治疗方案因其具有较少的住院天数及较低的副反应发生率, 对于低危患者是易于接受的。

侵蚀性葡萄胎患者选择合适的化疗方案主要依据患者的预后评分、临床分期^[20], 对药物的耐受及疗效, 同时还应考虑患者的经济承受能力。本研究中 4 组化疗方案的治疗总有效率, 组间比较差异无统计学意义, 说明 4 种化疗方案的治疗效果相似; MTX 组具有最低的成本 - 效果比, 其余三组同 MTX 组相比, 其增量成本 - 效果比差别较大, 均超过 2000 元, 说明采用其他三种化疗方案, 增加疗效所投入的经济成本高昂, 这种差别的主要源自不同药品之间的巨大价格差异。考虑目前医改方案的深入, 药品价格将不断下降, 医疗服务成本增加, 可能导致成本 - 效果分析结果的变化, 我们假设药费下降 10%, 其他医疗成本增加 10%, MTX 组成本 - 效果比增加, 其余三组降低, 但得到的结论与之前仍然一致, MTX 组仍然具有最低的成本 - 效果比 (299.14), 对成本 - 效果分析的结果没有影响。同时也说明在现有条件下, 如果降低药品费用, 提高医疗服务费用, 反而使大多数患者获得相同治疗效果的费用降低。

本研究比较了侵蚀性葡萄胎 4 种化疗方案, 各组间的治疗效果相近, MTX 组治疗花费最少, 但副反应发生率较高。其余各组同 MTX 组相比, 尽管药费较高, 但考虑副反应发生率、住院天数等其他因素, 仍有选择优势。本研究由于样本量较小, 回顾性分析未追踪患者后期生存期, 因此对于筛选最优化疗方案仍然存在不足。临床上在选择用药方案时, 应充分考虑患者的个体化差异和经济状况, 为患者选择最佳的治疗药物, 以最低的治疗费用达到最好的治疗效果。

参考文献(References)

- [1] Candelier J J. The hydatidiform mole [J]. *Cell Adh Migr*, 2016, 10 (1-2): 226-235
- [2] Stevens F T, Katzorke N, Tempfer C, et al. Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2015, 75 (10): 1043-1050
- [3] Kohorn E I, Goldstein D P, Hancock B W, et al. Workshop Report: Combining the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Health Organization for Trophoblastic Neoplasia. Report of the Working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecologic Cancer Society[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2000, 10(1): 84-88
- [4] 陈锐, 周琦, 董志红, 等. 妊娠滋养细胞肿瘤 180 例临床疗效分析[J]. *中国妇幼保健*, 2011, (30): 4665-4667
Chen Rui, Zhou Qi, Dong Zhi-hong, et al. Analysis on the clinical efficacy of 180 cases with gestational trophoblastic tumor [J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2011, (30): 4665-4667
- [5] Chalouhi G E, Golfier F, Soignon P, et al. Methotrexate for 2000 FIGO low-risk gestational trophoblastic neoplasia patients: efficacy and toxicity[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(6): 641-643
- [6] Bianconi M I, Otero S, Moscheni O, et al. Gestational trophoblastic disease: a 21-year review of the clinical experience at an Argentinean public hospital[J]. *J Reprod Med*, 2012, 57(7-8): 341-349
- [7] 刘国恩, 胡善联, 吴久鸿. 中国药物经济学评价指南 (2011 版)[J]. *中国药物经济学*, 2011, (03): 6-9
Liu Guo-en, Hu Shan-lian, Wu Jiu-hong. China Guidelines for Pharmacoeconomic Evaluations (2011 edition) [J]. *China Journal of Pharmaceutical Economics*, 2011, (03): 6-9
- [8] 张楠, 石学峰, 吴晶. 增量成本效果比在卫生技术评估中的应用[J]. *中国卫生政策研究*, 2012(02): 64-68
Zhang Nan, Shi Xue-feng, Wu Jing. The application of incremental cost-effectiveness ratio to health technology assessment [J]. *Chinese Journal of Health Policy*, 2012, (02): 64-68
- [9] Drummond M, Drummond M. Methods for the economic evaluation of health care programmes[M]. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2005
- [10] Marsden G, Wonderling D. Cost-effectiveness analysis: role and implications[J]. *Phlebology*, 2013, 28(Suppl 1): 135-140
- [11] 张潇, 赵庆春. 两种化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌临床评价及药物经济学分析[J]. *实用药物与临床*, 2013, (12): 1135-1138
Zhang Xiao, Zhao Qing-chun. Comparative study of two kinds of chemotherapeutic programs in the treatment of advanced non-small cell lung cancer and pharmacoeconomic analysis [J]. *Practical Pharmacy And Clinical Remedies*, 2013, (12): 1135-1138
- [12] 陈洁. 药物经济学[M]. 成都科技大学出版社, 2000
Chen Jie. Pharmacoeconomics [M]. University of Science and Technology of China Press, 2000
- [13] Mao Y, Wan X, Lv W, et al. Relapsed or refractory gestational trophoblastic neoplasia treated with the etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EP-EMA) regimen[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2007, 98(1): 44-47
- [14] Rattanaburi A, Boonyapipat S, Supasinth Y. Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Regression Curve for Predicting Response to EMA/CO (Etoposide, Methotrexate, Actinomycin D, Cyclophosphamide and Vincristine) Regimen in Gestational Trophoblastic Neoplasia [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(12): 5037-5041
- [15] Rustin G J, Newlands E S, Begent R H, et al. Weekly alternating etoposide, methotrexate, and actinomycin/vincristine and cyclophosphamide chemotherapy for the treatment of CNS metastases of choriocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 1989, 7(7): 900-903
- [16] Lurain J R. Treatment of gestational trophoblastic tumors [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2002, 3(2): 113-124
- [17] Mager D R. Methotrexate [J]. *Home Healthc Now*, 2015, 33 (3): 139-141
- [18] Bath R K, Brar N K, Forouhar F A, et al. A review of methotrexate-associated hepatotoxicity [J]. *J Dig Dis*, 2014, 15(10): 517-524
- [19] Koba M, Konopa J. Actinomycin D and its mechanisms of action[J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2005, 59: 290-298
- [20] Denny L, Quinn M. FIGO Cancer Report 2015 [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 131(Suppl 2): S75