

# 基于成本-效果分析的新辅助化疗联合手术与单纯手术治疗晚期食管癌的经济学评价<sup>△</sup>

周 辉<sup>1\*</sup>, 张引颖<sup>1</sup>, 李朝娟<sup>1</sup>, 安媛媛<sup>1</sup>, 阮艺宏<sup>1</sup>, 韩永涛<sup>2</sup>, 陈丹镛<sup>1#</sup> (1. 四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院卫生政策与管理系, 成都 610041; 2. 四川省肿瘤医院肿瘤科, 成都 610042)

中图分类号 R979.1;R956 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)02-0151-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.02.006

**摘要** 目的:基于成本-效果分析,探讨新辅助化疗联合手术与单纯手术治疗晚期食管癌的经济性。方法:采用分层随机法将2007年6月至2014年12月四川省肿瘤医院等8家医院收治的451例临床分期为T1-4N1M0/T4N0M0的食管鳞状细胞癌患者分为研究组和对照组。对照组患者( $n=227$ )采用单纯手术治疗,研究组患者( $n=224$ )采用新辅助化疗联合手术治疗。根据食管癌的疾病进展过程,将疾病分为3种状态,即疾病无进展状态、复发/转移状态和死亡状态,建立马尔可夫(Markov)模型评价两种治疗方案的经济性。结果:模型运行10年显示,单纯手术方案、新辅助化疗联合手术方案治疗食管癌的成本分别为578 334.18、1 024 119.63元。新辅助化疗联合手术方案治疗食管癌的增量成本-效果比为19 209.26元/QALY。结论:新辅助化疗联合手术方案的增量成本-效果比为19 209.26元/QALY,远低于四川省2019年的意愿支付阈值55 774元/QALY。因此,新辅助化疗联合手术方案具有显著的成本-效果优势。

**关键词** 食管癌; 新辅助化疗; Markov模型; 成本-效果分析

## Economic Evaluation on Neoadjuvant Chemotherapy Combined with Surgery and Surgery Alone in the Treatment of Advanced Esophageal Cancer Based on Cost-Effectiveness Analysis<sup>△</sup>

ZHOU Hui<sup>1</sup>, ZHANG Yinying<sup>1</sup>, LI Chaojuan<sup>1</sup>, AN Yuanyuan<sup>1</sup>, RUAN Yihong<sup>1</sup>, HAN Yongtao<sup>2</sup>, CHEN Dandi<sup>1</sup> (1. College of Health Policy and Management, West China School of Public Health/West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Dept. of Oncology, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu 610042, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** Based on cost-effectiveness analysis, to probe into the economical efficiency of neoadjuvant chemotherapy combined with surgery and surgery alone in the treatment of advanced esophageal cancer. **METHODS:** Totally 451 patients with esophageal squamous cell carcinoma in the clinical stages of T1-4N1M0/T4N0M0, treated in 8 hospitals including Sichuan Cancer Hospital from Jun. 2007 to Dec. 2014, were divided into research group and control group via stratified random. The control group(227 cases) was given surgery alone, while the research group(224 cases) was given neoadjuvant chemotherapy combined with surgery. According to the disease progression of esophageal cancer, the disease was divided into three states, namely disease-free state, recurrence/metastasis state and death state, so that the Markov model was established to evaluate the economical efficiency of the two treatment regimens. **RESULTS:** The model run for 10 years showed that the cost of regimens of surgery alone and neoadjuvant chemotherapy combined with surgery for esophageal cancer were 578 334.18 *yuan* and 1 024 119.63 *yuan*, respectively. The incremental cost-effectiveness ratio of neoadjuvant chemotherapy combined with surgical regimen for esophageal cancer was 19 209.26 *yuan*/QALY. **CONCLUSIONS:** The incremental cost-effectiveness ratio of neoadjuvant chemotherapy combined with surgery regimen was 19 209.26 *yuan*/QALY, which is much lower than the willingness-to-pay threshold of 55 774 *yuan*/QALY in Sichuan Province in 2019. Therefore, neoadjuvant chemotherapy combined with surgery regimen has a significant cost-effectiveness advantage.

**KEYWORDS** Esophageal cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Markov model; Cost-effectiveness analysis

△ 基金项目:四川省科技厅重点研发项目(No. 2018SZ0199)

\* 硕士研究生。研究方向:卫生政策与管理。E-mail:1228468085@qq.com

# 通信作者:副教授。研究方向:卫生政策与管理。E-mail:dandic@qq.com

食管癌为世界第六大常见恶性肿瘤,其高发率与高死亡率的特点威胁着人们的安全和健康<sup>[1]</sup>。虽然新的治疗方法和手段不断出现,但对于局部晚期食管癌患者的总体治疗效果并不理想<sup>[2-3]</sup>。随着医学的不停发展,在食道癌的治疗中,新辅助化疗逐渐被用于临床<sup>[4-5]</sup>。美国国立综合癌症网络(NCCN)食管癌临床治疗指南中,一项荟萃分析(Meta分析)评价了9组随机对照试验(>1 000例患者),为新辅助化疗联合手术治疗食管癌的效果提供了证据支持。虽然新辅助化疗联合手术治疗方式进入了指南,但主要是基于临床效果证据<sup>[6-8]</sup>。而卫生经济学视角的评价,不仅考虑了患者生存期的延长、治愈率的提高,而且结合了成本及患者生命质量改善的因素,是在该治疗模式具有安全性、有效性的基础上,对其经济性进行的评价,评价结论将对推广新辅助化疗联合手术治疗提供更全面的证据。本研究进行了新辅助化疗联合手术和单纯手术方式的成本-效果分析,以促进治疗方式的合理选择。

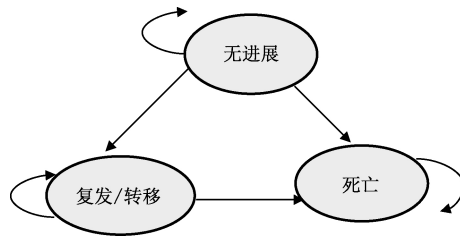
## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

马尔可夫(Markov)模型的建立使用TreeAge Pro 2011软件,疾病转移概率以及各疾病转归与进展状态的数据从NEOCRTEC5010试验中<sup>[9]</sup>获得。通过以上方法来比较新辅助化疗联合手术与单纯手术对食管癌患者的影响。纳入标准:(1)临床分期为T1-4N1M0/T4N0M0(ⅡB或Ⅲ期)可切除胸椎的有组织学证据的食管鳞状细胞癌患者;(2)Karnofsky评分≥90分;(3)年龄18~70岁;(4)肝肾功能和血液学指标正常。排除标准:(1)因合并症不适合手术者;(2)由于乳房前切除术而用胃导管重建的患者;(3)由于心理、家庭或社会原因而无法签署知情同意书者。将2007年6月至2014年12月四川省肿瘤医院等8家医院收治的451例临床分期为T1-4N1M0/T4N0M0可切除的胸椎食管鳞状细胞癌患者采用分层随机分配法,按1:1的比例随机分为单纯手术组和新辅助化疗联合手术组。最终的分配结果由中山大学肿瘤防治中心计算机生成的随机分配表产生,其中单纯手术组227例,新辅助化疗联合手术组224例。两组患者均行McKeown或Ivor Lewis食管切除术。新辅助化疗联合手术组患者在术前进行化疗,化疗药物为顺铂(25 mg/m<sup>2</sup>,第1—4日)/顺铂(75 mg/m<sup>2</sup>,第1日)+长春瑞滨(25 mg/m<sup>2</sup>,第1日、第8日);化疗周期为21 d。

### 1.2 方法

1.2.1 Markov模型的构建:本研究根据食管癌的疾病进展过程,将疾病分为3种状态:疾病无进展状态(PFS)、复发/转移状态(R/T)和死亡状态(D),创建Markov模型,评价两种治疗方案的经济性。所有模拟患者在PFS健康状态下开始,并保持原来的PFS状态,或在一个月根据转换概率转移到复发状态;复发状态的患者只能在复发或死亡状态之间转移。Markov模拟循环周期设为120个周期(10年),每个周期长度为1个月。状态转换概率推导公式为: $P = 1 - e^{-R}$ 且 $R = -\ln[0.5]/(\text{事件发生时间}/\text{治疗周期数})$ <sup>[8,10-12]</sup>。通过转换,最终估算公式为: $P(1\text{个月}) = 1 - (0.5)^{(1/\text{中位生存时间})}$ 。Markov状态转换见图1,转移概率见表1。



箭头表示一种状态停留在原本的状态,或转移到另一种状态  
arrow indicate that the state stays in the original state or moves to another state

图1 Markov状态转换图

Fig 1 Markov state transition diagram

表1 状态转移概率

Tab 1 Probability of state transition

组别	转移状态	转移概率
单纯手术组(n=227)	$P_{PFS-PFS-1}$	0.973
	$P_{PFS-R/T-1}$	0.016
	$P_{PFS-D-1}$	0.011
	$P_{R/T-R/T-1}$	0.972
	$P_{R/T-D-1}$	0.028
	新辅助化疗联合手术组(n=224)	$P_{PFS-PFS-2}$
$P_{PFS-R/T-1}$		0.007
$P_{PFS-D-1}$		0.007
$P_{R/T-R/T-1}$		1
$P_{R/T-D-1}$		0

1.2.2 Markov模型参数:食管癌患者的医药费用通过查阅四川省肿瘤医院2018—2020年的数据获得。其中直接医疗成本主要包含住院费、手术费、检查化验费、药品费(中药、西药和中成药)、医疗服务费、材料费和其他费用,本研究的总成本只考虑直接医疗成本,以费用(元)形式表达。用质量调整生命年(U,单位为QALY)来表示效用值。患者的初始状态均为PFS状态,在R/T状态生活质量会降低。由于食管癌缺乏统一的效用值,本研究采用的效用值参数来源于专门对食管癌效用值进行研究的文献<sup>[13-15]</sup>。0.80、0.41和0分别为PFS状态、R/T状态和D状态的健康效用值,两组的健康效用值在相同健康状态下相似。效用值和成本的贴现率均为3%。采取2019年四川省人均国内生产总值(人均GDP)(55 774元)作为意愿支付阈值(WTP),以评估在设定WTP下的最优策略。

1.2.3 成本效果分析:疾病各阶段对应的效用值以U表示;成本以费用形式C(单位为元)表示。根据世界卫生组织评价标准,当增量成本-效果比(ICER)<1倍人均GDP时,认为该方案符合成本效果原则<sup>[16]</sup>。本研究选择ICER为模型的主要结局指标, $ICER = (C1 - C2) / (U1 - U2)$ 。

1.2.4 敏感性分析:(1)单因素敏感性分析。对模型参数的不确定性采用单因素敏感性分析来评价,在保证其他参数不变的情况下,设定±20%的变化量,依次评估每个参数对Markov模型运行结果的影响,以暴风图的形式显示分析结果。(2)概率敏感性分析。本研究Markov模型中所有参数对两组治疗方案成本-效果的综合影响采用概率敏感性分析评价,分析结果用成本-效果可接受曲线来表示。选用的软件为TreeAge 2011软件,采用其中的蒙特卡洛模拟,将模型运行

1 000 次得到分析结果。

## 2 结果

### 2.1 成本-效果分析结果

模型分析结果显示,单纯手术组、新辅助化疗联合手术组方案治疗食管癌的成本-效果比分别为 17 521.94 元/QALY、16 410.81 元/QALY,其中两种方案挽回的 QALY 为分别为 35.24、58.45 年,相对费用分别为 578 334.18、1 024 119.63 元;由此可知,新辅助化疗联合手术治疗食管癌的 ICER 为 19 209.26 元/QALY,远低于意愿支付阈值(55 774 元/QALY),与单纯手术组比较,新辅助化疗联合手术组方案具有显著的成本-效果优势,见表 2、图 2。

表 2 成本-效果分析

Tab 2 Cost-effectiveness analysis

参数	新辅助化疗联合手术组	单纯手术组
PFS 状态成本/元	106 301.52	46 509.88
R/T 状态成本/元	917 818.11	531 824.30
总成本/元	1 024 119.63	578 334.18
增量成本/元	445 785.45	—
PFS 状态效用值/QALY	45.91	27.97
R/T 状态效用值/QALY	12.54	7.27
总效用值/QALY	58.45	35.24
增量效用值/QALY	23.21	—
成本-效果比/(元/QALY)	16 410.81	17 521.94
ICER/(元/QALY)	19 209.26	—

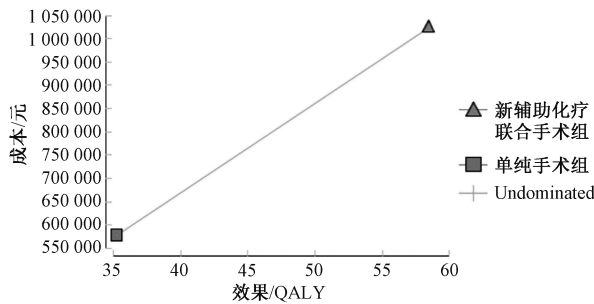


图 2 成本-效果分析

Fig 2 Cost-effectiveness analysis

### 2.2 敏感性分析

2.2.1 单因素敏感性分析:分析结果显示,对该模型影响排序居前 3 位的参数依次为单纯手术组的 R/T 阶段至 R/T 阶段的转移概率、新辅助化疗联合手术组的 R/T 阶段至 R/T 阶段的转移概率、新辅助化疗联合手术组的 R/T 阶段成本。其他参数保持不变,单纯手术组的 R/T 阶段至 R/T 阶段的转移概率由 0.777 6 变为 1 时,ICER 则由 -60 000 元/QALY 升至 30 000 元/QALY;新辅助化疗联合手术组的 R/T 阶段至 R/T 阶段的转移概率由 0.8 增加为 1 时,ICER 由 -40 000 元/QALY 升至 20 000 元/QALY;复发状态的效用值、成本与效用值的贴现率等参数对结果影响较小,且所有参数的变化均不引起结果反转,即  $ICER < WTP$ , Markov 模型的稳定性较好,见图 3。

2.2.2 概率敏感性分析:概率敏感性分析显示,除非成本-效果分析的阈值急剧降至 20 000 元/QALY,否则单独手术不可能成为一种具有成本-效果优势的治疗方法。目前看来,四川省人均 GDP 似乎不可能降至该水平。成本可接受曲线图见图 4。

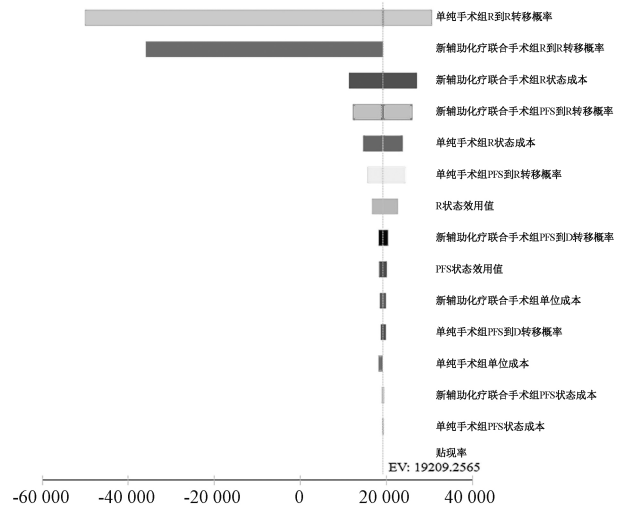


图 3 敏感性分析暴风图

Fig 3 Storm chart of sensitivity analysis

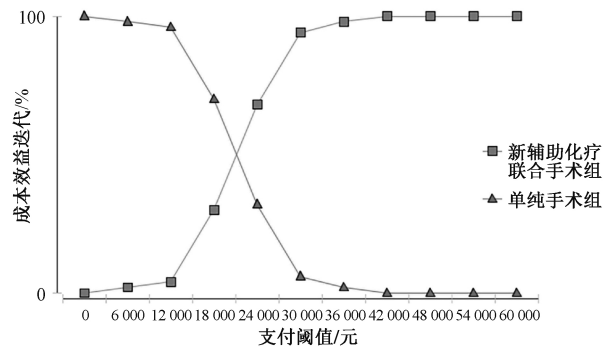


图 4 成本可接受曲线图

Fig 4 Cost acceptability curve

## 3 讨论

### 3.1 新辅助化疗联合手术治疗的临床效果显著

单纯手术组与新辅助化疗联合手术组患者在 NEOCRTEC5010 试验<sup>[9,17]</sup>中的 R0 切除率分别为 91.2%、98.4%;中位总生存时间分别为 66.5、100.1 个月,无病生存期分别为 41.7、100.1 个月,两组的差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),新辅助化疗联合手术治疗的临床效果优于单纯手术治疗。陶苏玉<sup>[18]</sup>在 2019 年对新辅助化疗联合手术治疗食管癌的 Meta 分析中纳入了 15 项随机对照试验,共 2 623 例患者,结果显示,与单纯手术相比,新辅助化疗联合手术治疗食管癌的有效性更高。因此,基于现有的随机对照试验结果,新辅助化疗联合手术治疗的方案具有安全性和有效性,已成为食管癌临床实践治疗指南的标准治疗模式<sup>[18-20]</sup>。

### 3.2 新辅助化疗联合手术治疗方案的成本-效果优势明显

本研究构建的 Markov 模型运行结果显示,化疗的加入使质量调整生命年增加了 23.21 个 QALY,治疗成本增加了 445 785.45 元。由此可知,当质量调整生命年每增加 1 个 QALY,所需要支付的成本为 19 209.26 元,根据世界卫生组织的判断标准,远低于 2019 年四川省人均 GDP (55 774 元)。从卫生经济学角度分析,新辅助化疗的加入增加了 QALY,降低

了 ICER,使患者的生命质量提高,经济效益显著。值得注意的是,本研究可能低估了新辅助化疗的实际效益。因为本次纳入的成本参数缺少餐宿费等直接非医疗成本,但在实际临床治疗过程中会有一定比例选择单纯手术的患者在后期加入化疗,接受更加复杂的治疗。2019年,Zhan等<sup>[12]</sup>从中国社会的角度计算了进行新辅助化疗所带来的成本费用,得到的 ICER 为 4 848.56 美元/QALY,低于中国支付阈值(26 157 美元/QALY),这加强了本研究的外推性。

综上,在确定新辅助化疗联合手术治疗方案的临床效果之后,综合考虑其单位成本以及其所带来的生存获益,与单纯手术方式相比,前者具有显著的成本-效果优势。基于现有的研究结果,建议食管癌患者选择更具成本-效果优势的新辅助化疗联合手术进行治疗。

### 3.3 本研究的局限性

本研究存在以下不足:(1)不同国家的文化、经济和生活方式等不同,将导致健康效用值也不一样。由于我国缺乏专门针对食管癌的效用值研究,所以本研究选取国外研究的效用值,可能会对结果造成一定的偏倚。另外,由于缺乏专门的用于药物经济学评价的临床试验,所以本研究通过中位生存值计算得到转移概率,对转移概率的精确性有一定的影响。(2)由于在 NEOCR-TEC5010 研究中没有任何关于疾病进展后的后续抗肿瘤治疗信息,因此,本次模型中没有纳入疾病进展后的后续抗肿瘤治疗费用,这为以后的临床研究提供了一个新的方向。

### 参考文献

[1] 冯卓,葛红,于金明.局部进展期食管癌新辅助治疗进展[J].食管疾病,2019,1(4):1-5,22.

[2] 周凯.新辅助化放疗联合手术治疗局部晚期食管癌的临床研究[D].南京:南京医科大学,2019.

[3] 沈国义,张文山,黄镇,等.新辅助放化疗联合微创食管癌切除术在局部进展期食管癌中的应用分析[J].福建医药杂志,2021,43(4):88-91.

[4] 刘广国,邓海军,罗文娟,等.局部晚期食管癌新辅助放化疗方案的临床疗效评价[J].现代消化及介入诊疗,2021,26(6):739-744.

[5] 刘曦,陶开义,毛伟敏.盘点2020年食管癌外科治疗进展[J].肿瘤学杂志,2021,27(5):331-335.

[6] 焦文静,郭秀娟,马鸣,等.老年局部晚期食管癌同步放化疗与单纯放疗的疗效比较[J].癌变·畸变·突变,2021,33(2):124-128.

[7] 尹小祥,叶宏勋,马慧.放疗联合阿帕替尼与同步放化疗治疗

晚期食管癌的效果比较[J].河北医药,2021,43(5):723-725,729.

[8] PETROU P K, TALIAS M A. Cost-effectiveness of sorafenib compared to best supportive care in second line renal cell cancer from a payer perspective in Cyprus[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2014, 14(1): 131-138.

[9] YANG H, LIU H, CHEN Y P, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRTEC5010): a phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(27): 2796-2803.

[10] 陈昭燕,田方圆,徐珽.贝伐珠单抗联合标准化疗方案治疗复发性宫颈癌患者的成本-效果分析[J].中国现代应用药学,2020,37(10):1208-1213.

[11] 陈昭燕,田方圆,徐珽.贝伐珠单抗联合标准化疗方案治疗复发性卵巢癌患者的成本-效果分析[J].中国医院药学杂志,2020,40(2):189-193.

[12] ZHAN M, ZHENG H R, YANG Y, et al. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma based on the NEOCRTEC5010 trial[J]. Radiother Oncol, 2019, 141: 27-32.

[13] DE BOER A G E M, STALMEIER P F M, SPRANGERS M A G, et al. Transhiatal vs extended transthoracic resection in oesophageal carcinoma: patients' utilities and treatment preferences[J]. Br J Cancer, 2002, 86(6): 851-857.

[14] 戴亮,陈克能.食管鳞癌围术期综合治疗现状与进展[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(2):69-74.

[15] 程良,高薇,田东,等.进展期食管鳞癌新辅助放化疗与新辅助化疗的分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2021,30(1):34-41.

[16] 马婧,乔良,李强,等.基于Markov模型的肺癌筛查卫生经济学评价研究[J].中国慢性病预防与控制,2020,28(11):801-804,810.

[17] 杨弘,方彩燕.NEOCRTEC5010研究的过去、现在和未来[J].中华胸部外科电子杂志,2020,7(4):233-239.

[18] 陶苏玉.新辅助放化疗联合手术与单纯手术治疗可切除食管癌的疗效及安全性Meta分析[D].蚌埠:蚌埠医学院,2019.

[19] 杨永江,苏卓彬,彭涛,等.紫杉醇联合卡铂方案与联合替吉奥方案新辅助同步放化疗治疗Ⅲ期胃食管结合部癌的疗效比较[J].现代肿瘤医学,2020,28(22):3936-3940.

[20] 肖林林,秦建军,王军.食管癌新辅助治疗后cCR患者的疗效评价[J].中华肿瘤防治杂志,2020,27(16):1350-1356.

(收稿日期:2021-10-13 修回日期:2021-12-06)

(上接第150页)

[15] BORSI H, NIA E P, MAL-AMIR M D, et al. Relationship between serum procalcitonin level and chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Family Med Prim Care, 2019, 8(2): 738-740.

[16] CHOI J J, MCCARTHY M W. Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical practice[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2018, 18(1): 27-34.

[17] 汪学耀,张波,荆成宝.慢性阻塞性肺疾病急性加重期D二聚体联合纤维蛋白原检测的价值[J].血栓与止血学,2020,26(6):994-995,997.

[18] GLOBER N, TAINTER C R, BRENNAN J, et al. Use of the d-dimer for detecting pulmonary embolism in the emergency department[J]. J Emerg Med, 2018, 54(5): 585-592.

[19] 程哲,杨梦,张楨,等.Wells评分、修正Geneva评分联合D-二聚体对慢阻肺急性加重合并肺栓塞风险的预测价值[J].中华医学杂志,2018,98(48):3925-3929.

[20] NICKEL C H, KELLETT J, COOKSLEY T, et al. The diagnoses and outcomes of emergency patients with an elevated D-dimer over the next 90 days[J]. Am J Med, 2021, 134(2): 260-266. e2.

(收稿日期:2021-08-12 修回日期:2021-11-08)