

1758~1762.

- [4] Gan Y, Zheng L, Yu N X, et al. Why do oncologists hide the truth disclosure of cancer diagnoses to patients in China: a multisource assessment using mixed methods[J]. *Psycho-Oncology*, 2018, 27(5):1457~1463.
- [5] Tang WR, Hong JH, Rau KM, et al. Truth telling in Taiwanese cancer care: patients' and families' preferences and their experiences of doctors' practices[J]. *Psychooncology*,

2017, 26(7):999~1005.

- [6] Wang L, Wei Y, Xue L, et al. Dignity and its influencing factors in patients with cancer in north China: a cross-sectional study[J]. *Curr Oncol*, 2019, 26(2): e188~e193.
- [7] Ling D L, Yu H J, Guo H L. Truth-telling, decision-making and ethics among cancer patients in nursing practice in China[J]. *Nursing Ethics*, 2019, 26(4):1000~1008.

【文章编号】1006-6233(2019)12-1950-04

## 氨磷汀联合 GP 方案对晚期乳腺癌患者近期疗效和化疗不良反应的影响

秦学金, 韩柯

(安徽医科大学附属阜阳医院肿瘤科, 安徽 阜阳 236000)

**【摘要】目的:**分析氨磷汀联合吉西他滨+顺铂(GP)方案对晚期乳腺癌患者近期疗效和化疗不良反应的影响。**方法:**回顾性分析2017年7月至2018年12月本院66例经病理学、细胞学确诊为晚期女性乳腺癌患者的临床资料,分为对照组(30例)给予GP方案,联合组(36例)采取氨磷汀联合GP方案进行治疗。比较两组患者近期疗效和化疗不良反应的发生情况。**结果:**两组患者治疗总有效率和疾病控制率的比较,均无明显差异(均 $P>0.05$ )。两组恶心呕吐、头晕、肝功能异常和肾功能异常发生率的比较,均无明显差异(均 $P>0.05$ );但联合组周围神经毒性和骨髓抑制发生率较对照组明显下降(均 $P<0.05$ )。**结论:**氨磷汀联合GP方案治疗晚期乳腺癌患者的近期疗效与单用GP方案相当,但氨磷汀联合GP方案可有效降低周围神经毒性和骨髓抑制发生率,且不会引起严重化疗不良反应,患者具有良好的耐受性。

**【关键词】** 乳腺癌; 氨磷汀; 吉西他滨; 顺铂

【文献标识码】A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2019.12.004

## Effect of Amifostine combined with GP Regimen on the Short-term Efficacy and Adverse Reactions of Chemotherapy in Patients with Advanced Breast Cancer

QIN Xuejin, HAN Ke

(Fuyang Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anhui Fuyang 236000, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the effect of amifostine combined with gemcitabine + cisplatin (GP) regimen on short-term efficacy and adverse reactions of chemotherapy in patients with advanced breast cancer. **Methods:** The clinical data of 66 patients with advanced breast cancer diagnosed by pathology and cytology from July 2017 to December 2018 were analyzed retrospectively. 66 patients were divided into control group (30 cases) receiving GP treatment and combined group (36 cases) treated by amifostine combined with GP. The short-term efficacy and adverse reactions of chemotherapy were compared between the two groups. **Results:** There was no significant difference in total effective rate and disease control rate between the two groups (both  $P>0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of nausea, vomiting, dizziness, liver dysfunction and renal dysfunction between the two groups (all  $P>0.05$ ), but the incidence rate of peripheral neurotoxicity and myelosuppression in the combined group was significantly lower than that in the control group (both  $P<0.05$ ). **Conclusion:** The short-term efficacy of amifostine combined with GP regimen in the treatment of advanced breast cancer is similar to that of GP regimen alone, but amifostine combined with GP regi-

men can effectively decrease the incidence rate of peripheral nerve toxicity and myelosuppression, and does not cause serious adverse reactions of chemotherapy, with good tolerance of patients.

**【Key words】** Breast cancer; Amifostine; Gemcitabine; Cisplatin

本研究通过回顾性分析 2017 年 7 月至 2018 年 12 月本院 66 例经病理确诊为晚期乳腺癌患者的临床资料,探讨氨磷汀联合 GP 方案对患者近期疗效和化疗不良反应的影响。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料:**回顾性分析 2017 年 7 月至 2018 年 12 月本院 66 例晚期女性乳腺癌患者的临床资料,根据化疗方案的不同,将 66 例患者分为对照组(30 例)和联合组(36 例)。纳入标准:经病理学确诊为晚期女性乳腺癌,且经临床和影像学检查诊断为 IV 期乳腺癌;年龄低于 75 岁;既往单用紫杉、蒽环类药物,或联用蒽环+紫杉类药物治疗失败而更换 GP 为治疗方案;预计生存期至少为 3 个月;化疗前血生化、血常规及心电图等常规检查正常或基本正常。排除标准:伴有化疗禁忌证;对研究药物过敏或伴有过敏体质;伴有其它恶性肿瘤,病情危急;伴有精神性疾病;伴有血液系统疾病、免疫系统疾病、染色体疾病等。

**1.2 方法:**对照组给予 GP 方案,其中吉西他滨(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20113286)1000mg/m<sup>2</sup> 静点 30min, d1、d8;顺铂(江苏豪森药业股份有限公司,国药准字 H20040813)25mg/m<sup>2</sup> 避光静点 120min, 第 1~3d。联合组采取氨磷汀(开封明仁药业有限公司,国药准字 H20113488)联合 GP 方案进行治疗,500mg/m<sup>2</sup> 溶于生理盐水 50mL,于 GP 化疗前 30min 经静脉滴注,在 15min 内滴注完毕,GP 方案的用法和用量与对照组相同。两组均以三周为 1 个周期,根据周期连续

给药,化疗期间每周定期复查血生化和血常规,并进行对症支持治疗。

**1.3 疗效及安全性评价:**①近期疗效的评价:在两组患者均行 2 个化疗周期后,进行近期临床疗效的评价。根据实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1 版)<sup>[1]</sup>,将近期临床疗效分为完全缓解:所有病灶完全消失,无新发病灶;部分缓解:可测量目标病灶的直径总和至少低于基线 30%,无新发病灶;疾病稳定:未达到部分缓解且未增大到疾病进展的标准,无新发病灶;疾病进展:可测量目标病灶的直径总和增大至少 20%,或出现新发病灶。总有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/治疗总例数,疾病控制率=(完全缓解例数+部分缓解例数+疾病稳定例数)/治疗总例数。②安全性:记录两组患者化疗期间相关不良反应的发生情况,包括恶心呕吐、肝功能异常、肾功能异常、周围神经毒性和骨髓抑制等。

**1.4 统计学方法:**将患者的相关数据录入 SPSS23.0 版统计学软件,计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示并采用独立样本 t 检验,计数资料的比较则用  $\chi^2$  检验,以 P<0.05 表明差异具有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 两组患者临床基本资料比较:**两组患者年龄、月经状态、病理类型、美国东部肿瘤协作组体力状况(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分及既往治疗情况的比较,均无明显差异(均 P>0.05),见表 1。

表 1 两组患者临床基本资料的比较

项目	对照组(n=30)	联合组(n=36)	t/ $\chi^2$	P
年龄(岁)	55.95±7.13	53.96±8.22	1.042	0.307
月经状态				
未绝经	17(56.67)	19(52.78)	0.105	0.754
绝经	13(43.33)	17(47.22)		
病理类型				
浸润性小叶癌	7(23.33)	5(13.89)	1.001	0.613
浸润性导管癌	21(70.00)	28(77.78)		
其它	2(6.67)	3(8.33)		
ECOG 评分(分)				

0~1	28(93.33)	34(94.44)	0.113	0.745
2	2(6.67)	2(5.56)		
既往治疗				
单一化疗	6(20.00)	11(30.56)	1.507	0.682
手术+化疗	9(30.00)	8(22.22)		
手术+放疗	3(10.00)	5(13.89)		
手术+放化疗	12(40.00)	12(33.33)		

2.2 两组患者近期疗效的比较:两组患者治疗总有效 见表 2。  
率和疾病控制率的比较,均无明显差异(均  $P>0.05$ ),

表 2 两组患者近期疗效的比较 n(%)

组别	n	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	总有效	疾病控制
对照组	30	0	11(36.67)	9(30.00)	11(36.67)	20(66.67)
联合组	36	1(2.78)	16(44.44)	15(41.67)	17(47.22)	32(88.89)
$\chi^2$					0.753	3.600
P					0.393	0.061

2.3 两组患者化疗相关不良反应发生情况的比较:两 毒性和骨髓抑制发生率较对照组明显下降(均  $P<0.05$ ),见表 3。  
组恶心呕吐、头晕、肝功能异常和肾功能异常发生率的 比较,均无明显差异(均  $P>0.05$ );但联合组周围神经

表 3 两组患者化疗相关不良反应发生情况的比较 n(%)

组别	n	恶心呕吐	头晕	肝功能异常	肾功能异常	周围神经毒性	骨髓抑制
对照组	30	16(53.33)	4(13.33)	7(23.33)	6(20.00)	14(46.67)	18(60.00)
联合组	36	12(33.33)	9(25.00)	5(13.89)	3(8.33)	5(13.89)	8(22.22)
$\chi^2$		2.683	0.774	0.989	1.036	8.581	9.787
P		0.104	0.386	0.323	0.318	<0.01	<0.01

### 3 讨 论

目前,手术、化疗、放疗、内分泌治疗和靶向治疗是临床治疗乳腺癌患者的主要方法,而对于晚期乳腺癌患者而言,则以化疗方案为主要治疗方式。因目前对乳腺癌患者的一线治疗方案多为含紫杉类和(或)蒽环类药物,使得患者病情进展后,出现上述两种药物耐药的情况多发。在晚期乳腺癌患者经一线治疗方案失败后,需调整化疗方案,其中 GP 是临床常用的选择方案,且这两种药物不会与紫杉类、蒽环类药物出现交叉耐药。

作为含嘧啶类抗代谢物化疗药物之一,吉西他滨可在核苷激酶的作用下,促使二磷酸和三磷酸双氟脱氧胞嘧啶核苷生成,使之通过作用机制阻滞 DNA 合成,可促使 DNA 双链合成终止断裂,引起细胞凋亡,起到抗肿瘤的作用<sup>[2]</sup>。既可阻滞核苷酸还原酶的活性,使得无法生成所需合成 DNA 的原料。吉西他滨是一种细胞周期特异性药物,主要作用于 DNA 合成期中的 S 期细胞。而顺铂则是一种非细胞周期特异性药物,亦是较早合成的抗肿瘤药物之一,其可抑制基因复制和合成,继而可起到阻滞细胞有丝分裂及增殖,促使细

胞凋亡的作用,因此具有显著的抗肿瘤作用。并且,有研究指出<sup>[3]</sup>,顺铂与吉西他滨联用对晚期乳腺癌患者的治疗具有良好的疗效,且患者对化疗毒副作用的耐受性较好,在明显提升细胞毒作用的同时,亦能够改善顺铂耐药。具有抗肿瘤的协同作用,二者联合应用可起到增强治疗效果的作用。GP方案是目前临床常用的肿瘤化疗方案之一,已被美国NCCN推荐用于治疗诸多晚期恶性肿瘤的首选方案,但需要指出的是,在患者可耐受的情况下,虽增加GP的药物剂量可起到提升治疗效果的作用,但大剂量或长时间使用可引起严重肾功能异常,严重时可引起急性肾功能衰竭。同时,亦会引起胃肠道反应、肝功能损害、骨髓抑制、周围神经毒性等一系列不良反应,导致患者发生共济失调、腱反射消失和感觉异常等情况,部分患者因耐受性较差而不得不减少剂量或延迟化疗周期,甚至中断治疗,因此使得该方案在临床应用中受限。基于此,如何有效减轻化疗相关毒副作用,使得患者顺利完成化疗,且可取得良好的临床疗效仍是目前临床研究的主要问题。

作为前体药物之一,氨磷汀本身对细胞并无保护性作用,而是依托细胞膜碱性磷酸酶的作用,使之水解为巯基化合物WR1605,充当有活性的产物才能起到选择性保护正常细胞的作用。同时,在细胞内,巯基化合物WR1605的自由巯基可直接与多种化疗药物如铂类和烷化剂等进行结合,起到减轻不良反应的作用,且具有清除放化疗过程中所合成氧自由基的作用,避免过氧化物对细胞的损伤作用。并且,巯基化合物WR1605可为DNA的损伤修复提供所需的氢,故此能够有效减轻放化疗过程中所致的DNA损伤。此外,巯基化合物WR1605可结合DNA核蛋白,促使染色质核小体间的结构改变,使之难以被降解,故此能够起到抑制放化疗时造成的正常组织细胞凋亡。

但目前学者对氨磷汀在恶性肿瘤患者化疗过程中的作用看法不一。近年来,已有研究报道<sup>[4]</sup>,氨磷汀在减轻化疗相关不良反应中的应用,且该药物具有保护其它化疗药物引起的外周神经系统、肾脏、心脏及骨髓损伤。亦有研究表明<sup>[5]</sup>,预防性使用氨磷汀在患者进行放化疗时可能造成的多脏器损伤具有一定的保护作用。而有研究认为<sup>[6]</sup>,在常规化疗药物的基础上,

联合氨磷汀用药并不能改善化疗毒副作用,反而可引起严重消化道反应,甚至加重低血压的发生。本研究发现,两组患者治疗总有效率和疾病控制率的比较,均无明显差异。结果表明,无论是单用GP方案,亦或是氨磷汀联合GP方案,对晚期乳腺癌患者的近期疗效相似,均能取得良好的治疗效果。此外,本研究中,两组恶心呕吐、头晕、肝功能异常和肾功能异常发生率的比较,均无明显差异;但联合组周围神经毒性和骨髓抑制发生率较对照组明显下降。结果表明,氨磷汀联合GP方案可有效降低周围神经毒性和骨髓抑制发生率,且不会引起严重化疗不良反应,患者具有良好的耐受性。

综上所述,氨磷汀联合GP方案治疗晚期乳腺癌患者的近期疗效与单用GP方案相当,但氨磷汀联合GP方案可有效降低周围神经毒性和骨髓抑制发生率,且不会引起严重化疗不良反应,患者具有良好的耐受性。但本研究尚存不足之处,如病例数较少,且无远期疗效评价的数据,对氨磷汀具有选择性保护细胞的确切具体机制尚未定论,今后仍需进一步分析。

#### 【参考文献】

- [1] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur Cancer, 2009, 45(2): 228~247.
- [2] 白云, 陶阳, 王崇杰, 等. 应用奥沙利铂联合替吉奥以及吉西他滨联合顺铂方案对晚期三阴性乳腺癌的疗效与不良反应比较[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(4): 293~295.
- [3] 武帅, 王志敏, 刘赞, 等. 氨磷汀联合右丙亚胺降低蒽环类药物心脏毒性的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(20): 2611~2612.
- [4] Ranganathan K, Simon E, Lynn J, et al. Novel formulation strategy to improve the feasibility of amifostine administration [J]. Pharm Res, 2018, 35(5): 99.
- [5] Ormsby RJ, Lawrence MD, Blyth BJ, et al. Protection from radiation-induced apoptosis by the radioprotector amifostine (WR-2721) is radiation dose dependent[J]. Cell Biol Toxicol, 2014, 30(1): 55~66.
- [6] 魏妙华, 徐益元, 陈健苗, 等. GP方案单用与联合氨磷汀方案在晚期恶性肿瘤化疗不良反应中的比较[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 24(1): 39~42.

欢 迎 投 稿 欢 迎 指 正