

# 甲羟孕酮与地屈孕酮分别联合宫腔镜电切术治疗早期雌激素依赖型子宫内膜癌的临床观察

张正娥\*(荆州市中心医院/华中科技大学同济医学院附属荆州医院,湖北荆州 434020)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)21-2910-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.21.10

**摘要** 目的:比较甲羟孕酮与地屈孕酮分别联合宫腔镜电切术治疗早期雌激素依赖型子宫内膜癌的疗效和安全性。方法:42例早期雌激素依赖型子宫内膜癌患者随机分为甲羟孕酮组(21例)和地屈孕酮组(21例)。两组患者均行宫腔镜电切术。甲羟孕酮组患者于手术当日起口服醋酸甲羟孕酮片100 mg,每日3次;地屈孕酮组患者于手术当日起口服地屈孕酮片10 mg,每日2次。两组疗程均为6个月。观察两组患者的临床疗效,治疗前及治疗3、12个月后的血清糖类抗原125(CA125)水平和治疗前后的体质量及不良反应发生情况。结果:治疗3个月后,地屈孕酮组患者总有效率显著低于甲羟孕酮组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗12个月后,两组患者总有效率均显著高于同组治疗3个月后,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),但组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗前,两组患者血清CA125水平、体质量比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗3、12个月后,两组患者血清CA125水平均显著低于同组治疗前,治疗12个月后均低于治疗3个月后,且治疗3个月后地屈孕酮组高于甲羟孕酮组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),但两组治疗12个月后比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,甲羟孕酮组患者体质量显著高于同组治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ );地屈孕酮组患者与治疗前比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。地屈孕酮组患者不良反应发生率显著低于甲羟孕酮组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:甲羟孕酮联合宫腔镜电切术治疗早期雌激素依赖型子宫内膜癌的近期疗效虽然优于地屈孕酮联合宫腔镜电切术,但前者不良反应发生率较高,两者远期疗效相当。

**关键词** 地屈孕酮;甲羟孕酮;宫腔镜电切术;早期雌激素依赖型子宫内膜癌;疗效;安全性

## Clinical Observation of Medroxyprogesterone or Dydrogesterone Combined with Hysteroscopic Electrosurgery in the Treatment of Early Estrogen-dependent Endometrial Cancer

ZHANG Zheng'e (Jingzhou Central Hospital/Affiliated Jingzhou Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology, Hubei Jingzhou 434020, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To compare the efficacy and safety of medroxyprogesterone or dydrogesterone combined with hysteroscopic electrosurgery in the treatment of early estrogen-dependent endometrial cancer. **METHODS:** 42 patients with early estrogen-dependent endometrial cancer were randomly divided into medroxyprogesterone group (21 cases) and dydrogesterone group (21 cases). All patients received hysteroscopic electrosurgery. Medroxyprogesterone group received 100 mg Medroxyprogesterone acetate tablet, 3 times a day. Dydrogesterone group received 100 mg Dydrogesterone tablet, twice a day. The treatment course for both groups was 6 months. Clinical efficacy, carbohydrate antigen CA125 (CA125), body mass and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. **RESULTS:** After 3 months of treatment, the total effective rate in dydrogesterone group was significantly lower than medroxyprogesterone group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After 12 months, the total effective rates in 2 groups were significantly higher than 3 months, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference between 2 groups ( $P>0.05$ ). Before treatment, there were no significant differences in CA125 and body mass in 2 groups ( $P>0.05$ ). After 3 and 12 months, CA125 levels in 2 groups were significantly lower than before, 12 months was lower than 3 months, and dydrogesterone group was higher than medroxyprogesterone group after 3 months, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ), but there were no significant differences between 2 groups after 12 months ( $P>0.05$ ). After treatment, the body mass in medroxyprogesterone group was significantly higher than before, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); while there was no significant difference in dydrogesterone group before and after treatment ( $P>0.05$ ). And the incidence of adverse reactions in dydrogesterone group was significantly lower than medroxyprogesterone group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **CONCLUSIONS:** The short-term efficacy of medroxyprogesterone combined with hysteroscopic electrosurgery is superior to dydrogesterone combined with hysteroscopic electrosurgery in the treatment of early estrogen-dependent endometrial cancer, but medroxyprogesterone combined with hysteroscopic electrosurgery shows high incidence of adverse reactions. Long-term effects of both Dydrogesterone and Medroxyprogesterone are equivalent.

**KEYWORDS** Dydrogesterone; Medroxyprogesterone; Hysteroscopic electrosurgery; Early estrogen-dependent endometrial cancer; Efficacy; Safety

子宫内膜癌是女性生殖道最常见的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>,分为

雌激素依赖型和非雌激素依赖型,前者约占80%。早期雌激素依赖型子宫内膜癌的治疗国内外尚无统一标准,传统观念

\*主治医师,硕士。研究方向:妇科肿瘤。电话:0716-8438516

认为尽早行子宫切除是改善患者预后的最佳治疗方式。近年来,随着生活方式的改变,低龄人群发病率升高,要求保留生育能力的患者逐渐增多,其难以接受子宫切除术,因此需要探讨更适宜的治疗方式。单用甲羟孕酮等合成类孕激素进行保守治疗对部分早期雌激素依赖型子宫内膜癌患者表现出较好的疗效,但不良反应较多,限制了其临床应用<sup>[2]</sup>。随着宫腔镜技术的成熟,在联合孕激素的基础上采用宫腔镜手术大大提高了早期雌激素依赖型子宫内膜癌的疗效<sup>[3]</sup>。地屈孕酮是一种新型的孕激素类药物,适用于补充早期雌激素依赖型子宫内膜癌患者孕激素水平不足。该药与天然孕激素相似度高,与传统合成类孕激素药物相比具有更高的安全性<sup>[4]</sup>。为此,在本研究中笔者比较了甲羟孕酮与地屈孕酮分别联合宫腔镜电切术治疗早期雌激素依赖型子宫内膜癌的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2013年3—12月我院收治的早期雌激素依赖型子宫内膜癌患者42例,按随机数字表法将所有患者分为甲羟孕酮组(21例)和地屈孕酮组(21例)。两组患者年龄、月经初潮时间等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups ( $\bar{x}\pm s$ )

项目	甲羟孕酮组(n=21)	地屈孕酮组(n=21)
年龄,岁	34.74±4.43	32.19±5.02
月经初潮时间,岁	15.32±1.18	14.89±2.25

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄 $\leq 40$ 岁,有强烈的生育愿望并有条件密切随访;(2)病理类型为早期雌激素依赖型子宫内膜癌;(3)MRI检查无肌层浸润和宫颈受累证据,无子宫外病灶;(4)血清糖类抗原125(CA125) $< 45$  U/ml;(5)孕激素受体检查阳性;(6)术前1个月内未接受过孕激素治疗。排除标准:(1)合并严重肝肾功能障碍和心肺功能不全;(2)子宫畸形或有孕激素类

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	治疗3个月后				总有效率,%	治疗12个月后				总有效率,%
		CR	PR	SD	PD		CR	PR	SD	PD	
甲羟孕酮组	21	6(28.58)	5(23.81)	9(42.87)	1(4.74)	52.39	10(47.62)	6(28.57)	4(19.04)	1(4.74)	76.19*
地屈孕酮组	21	3(14.29)	5(23.81)	11(52.42)	2(9.48)	38.10 <sup>a</sup>	11(52.38)	6(28.57)	3(14.31)	1(4.74)	80.95 <sup>a</sup>

注:与治疗3个月比较,\* $P<0.05$ ;与甲羟孕酮组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$

Note: vs. after 3 months of treatment, \* $P<0.05$ ; vs. medroxyprogesterone group, <sup>a</sup> $P<0.05$

### 2.2 两组患者治疗前后血清CA125水平比较

治疗前,两组患者血清CA125水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗3、12个月后,两组患者血清CA125水平均显著低于同组治疗前,治疗12个月后均低于治疗3个月后,且治疗3个月后地屈孕酮组高于甲羟孕酮组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),但两组治疗12个月后比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

### 2.3 两组患者治疗前后体质量比较

治疗前,两组患者体质量比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,甲羟孕酮组患者体质量显著高于同组治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ );地屈孕酮组患者与治疗前比较

药物使用禁忌证;(3)患浆液性腺癌、透明细胞癌和癌肉瘤、混合细胞腺癌、未分化癌、合并卵巢癌或发生卵巢转移;(4)凝血功能障碍或既往有血栓栓塞史。

### 1.3 治疗方法

两组患者均行宫腔镜电切术[手术采用静脉麻醉,用10~12号括宫棒扩宫,1.5%甘氨酸溶液以70 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)压力充盈子宫后导入10 mm电切镜,以5 mm输出功率为100 W的电切割环,切割子宫内膜病灶及病灶下2~3 mm深度的子宫浅肌层]。甲羟孕酮组患者于手术当日起口服醋酸甲羟孕酮片[辉瑞(意大利)公司,规格:100 mg/片,批准文号:国药准字H20080242]100 mg,每日3次;地屈孕酮组患者于手术当日起口服地屈孕酮片(荷兰雅培公司,规格:10 mg/片,批准文号:国药准字H20110211)10 mg,每日2次。两组疗程均为6个月。

### 1.4 观察指标

观察两组患者治疗前及治疗3、12个月后的CA125水平和治疗前后的体质量及不良反应发生情况。

### 1.5 疗效判定标准<sup>[5]</sup>

完全缓解(CR):肿瘤实体最大直径与最大垂直直径乘积缩小 $\geq 50\%$ ;部分缓解(PR):肿瘤实体最大直径与最大垂直直径乘积缩小 $< 50\%$ ;疾病稳定(SD):肿瘤实体最大直径与最大垂直直径乘积增大 $< 25\%$ ;疾病进展(PD):肿瘤实体最大直径与最大垂直直径乘积增大 $\geq 25\%$ 。总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以%表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗3个月后,地屈孕酮组患者总有效率显著低于甲羟孕酮组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗12个月后,两组患者总有效率均显著高于同组治疗3个月后,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),但组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表2。

差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表4。

表3 两组患者治疗前后血清CA125水平比较( $\bar{x}\pm s$ , U/ml)

组别	n	治疗前	治疗3个月后	治疗12个月后
甲羟孕酮组	21	41.32±4.45	23.83±3.02*	10.83±1.18**
地屈孕酮组	21	40.98±4.17	30.25±3.47* <sup>a</sup>	11.15±1.63**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与治疗3个月后比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与甲羟孕酮组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. after 3 months of treatment, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; vs. medroxyprogesterone group, <sup>b</sup> $P<0.05$

表4 两组患者治疗前后体质量比较( $\bar{x} \pm s$ , kg)Tab 4 Comparison of body mass between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ , kg)

组别	n	治疗前	治疗后
甲羟孕酮组	21	53.95±4.83	60.19±3.37*
地屈孕酮组	21	52.98±3.06	55.28±4.17

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ Note: vs. before treatment,\* $P < 0.05$ 

## 2.4 不良反应

甲羟孕酮组患者出现3例轻度肝功能损害,2例空腹血糖增高,不良反应发生率为23.81%;地屈孕酮组患者出现1例轻度肝功能损害,不良反应发生率为4.74%。地屈孕酮组患者不良反应发生率显著低于甲羟孕酮组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。出现不良反应的患者给予保肝、减少药物剂量等对症处理后均恢复正常。

## 3 讨论

子宫内膜癌是一组子宫内膜上皮源型恶性肿瘤<sup>[6]</sup>。由于诊断技术的提高和生育年龄的延迟,未育患者患该病比例逐年增加,而此类患者往往具有较为强烈的生育意愿。宫腔镜电切术可准确辨别并切除病灶,对子宫产生的创伤较小,使保留生育功能成为现实<sup>[7-8]</sup>。

目前,子宫内膜癌的发病机制尚未完全明确,多认为与高雌激素刺激和无孕激素拮抗有关。有调查发现,年轻患者子宫内膜癌以雌激素依赖型较为多见,这就为孕激素治疗早期病变提供了依据<sup>[9]</sup>。目前,临床上用于治疗子宫内膜癌的孕激素主要是以甲羟孕酮等为代表的17 $\alpha$ -羟孕酮类合成孕激素,该类药物能显著抑制下丘脑-垂体系统和转化子宫内膜,达到抑制子宫内膜增生的目的。但由于受合成来源等因素的影响,长期、大量使用该类药物时,往往可表现出糖皮质激素样反应<sup>[10]</sup>。地屈孕酮是一种天然孕激素,虽然在抑制转化子宫内膜等作用方面弱于合成类孕激素,但对孕激素受体具有更强的亲和力,且无明显甾体类激素样反应,故不良反应少,安全性高<sup>[11-12]</sup>。

本研究结果显示,治疗3个月后,地屈孕酮组患者总有效率显著低于甲羟孕酮组,差异有统计学意义;治疗12个月后,两组患者总有效率均显著高于同组治疗3个月后,差异均有统计学意义,但组间比较差异无统计学意义。这表明,在控制原发病方面,甲羟孕酮较地屈孕酮作用更为明显,而这主要与17 $\alpha$ -羟孕酮类合成孕激素效应较强有关。CA125水平是一种妇科肿瘤较为敏感的指标,其动态变化情况与肿瘤发展及预后具有显著相关性<sup>[13]</sup>。治疗3、12个月后,两组患者血清CA125水平均显著低于同组治疗前,治疗12个月后均低于治疗3个月后,且治疗3个月后地屈孕酮组高于甲羟孕酮组,差异均有统计学意义,但两组治疗12个月后比较差异无统计学意义。这为地屈孕酮的长期疗效与甲羟孕酮相当提供了较为客观的佐证。尽管甲羟孕酮组表现出更好的近期临床疗效,但不良反应发生率显著高于地屈孕酮组。这主要与甲羟孕酮伴有糖皮质激素样反应有关。有文献报道,17 $\alpha$ -羟孕酮类合成孕激素在长期、大量使用时易发生静脉血栓<sup>[14]</sup>,但本研究中未有发现,可

能与纳入患者例数较少、手术创伤小等因素有关。本研究结果还显示,地屈孕酮组患者治疗前后体质量比较差异无统计学意义;甲羟孕酮组患者体质量显著高于同组治疗前,差异有统计学意义。这提示,地屈孕酮对患者体质量影响较小。

综上所述,甲羟孕酮联合宫腔镜电切术治疗早期雌激素依赖型子宫内膜癌的近期疗效虽然优于地屈孕酮联合宫腔镜电切术,但前者不良反应发生率较高,两者远期疗效相当,临床应结合患者疾病情况及个人意愿选择用药。由于本研究纳入的样本量较小,随访时间较短,尚未对患者治疗后的生育情况进行观察,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

## 参考文献

- [1] 王丽琴.子宫内膜癌临床诊治的研究进展[J].中国肿瘤临床与康复,2012,19(5):472.
- [2] 单莹.384例子官内膜癌临床分析[D].北京:北京协和医学院,2011.
- [3] 罗敏.宫腔镜电切术联合孕激素治疗早期子宫内膜癌患者5例临床分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2015,36(13):1902.
- [4] 池海虹,习海涛,张慧娜,等.雌二醇-雌二酮地屈孕酮激素补充疗法在冻融胚胎移植中的临床研究[J].中国新药与临床杂志,2014,33(8):616.
- [5] 胡春艳,田燕妮,刘晨,等.地屈孕酮联合宫腔镜电切治疗早期子宫内膜癌30例及对生育功能的影响[J].中国药业,2015,24(19):102.
- [6] 单波儿.基于规范的子宫内膜癌个体优化治疗研究[D].上海:复旦大学,2013.
- [7] 王妨妨.早期子宫内膜癌保留生育功能的宫腔镜手术[D].杭州:浙江大学,2013.
- [8] 童剑倩,王玉东,罗来敏,等.宫腔镜联合彩阴超在子宫内膜癌临床分期中的价值[J].同济大学学报:医学版,2011,32(4):54.
- [9] 郟明蓉,张竹.子宫内膜癌流行病学及发病因素[J].中国实用妇科与产科杂志,2011,27(11):808.
- [10] 李慧荣,刘香环,张文凤.促性腺激素释放激素激动药联合雌二醇与醋酸甲羟孕酮治疗子宫内膜异位症的临床观察[J].中国药房,2013,24(24):2240.
- [11] 雷彩霞.地屈孕酮用于激素替代疗法的安全性[J].上海医药,2009,30(5):205.
- [12] 郭薇,陈薪,叶德盛,等.口服地屈孕酮对冻融胚胎移植周期临床妊娠结局的影响[J].南方医科大学学报,2013,33(6):861.
- [13] 刘运华.糖类抗原125在子宫内膜癌患者血清中的表达及其临床意义[J].中外医学研究,2011,9(7):2.
- [14] 王永学,潘凌亚,黄惠芳,等.年轻子宫内膜癌患者孕激素保守治疗临床分析[J].中华肿瘤防治杂志,2011,18(7):541.

(收稿日期:2015-11-17 修回日期:2016-05-31)

(编辑:陈宏)