

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)18-0086-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.18.020



甲羟孕酮联合 TC 方案治疗子宫内膜癌临床观察*

罗艳芳¹, 古菊梅¹, 吴晓容¹, 张学清¹, 董华娟^{2Δ}

(1. 四川省自贡市荣县人民医院, 四川 自贡 643199; 2. 四川省自贡市第四人民医院, 四川 自贡 643000)

摘要:目的 探讨甲羟孕酮联合 TC 方案(紫杉醇+卡铂)治疗子宫内膜癌的临床疗效。方法 选取2019年1月至2023年6月自贡市荣县人民医院妇产科收治的子宫内膜癌患者110例,按治疗方案的不同分为观察组(60例)和对照组(50例)。两组患者均于周期第1天予紫杉醇注射液、卡铂注射液静脉滴注,1个周期21d,共治疗3个周期;观察组患者加服醋酸甲羟孕酮片,持续治疗9周。结果 观察组总有效率为85.00%,显著高于对照组的66.00%($P < 0.05$)。两组患者治疗后的血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、肿瘤标志物[糖类抗原125(CA125)、糖类抗原199(CA199)、人附睾蛋白4(HE4)、癌胚抗原(CEA)]水平均显著降低;生活质量各项(生理状况、社会状况、情感状况、功能状况)评分均显著升高;且观察组患者上述指标改善更显著($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(8.33%比12.00%, $P > 0.05$)。结论 甲羟孕酮联合 TC 方案治疗子宫内膜癌,可显著降低血清 VEGF、MMP-9 及相关肿瘤标志物水平,并提高患者的生活质量。

关键词:甲羟孕酮;TC 方案;子宫内膜癌;临床疗效;血管内皮生长因子;基质金属蛋白酶-9;肿瘤标志物;生活质量

*基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题[20PJ247]。

第一作者:罗艳芳,女,藏族,大学本科,副主任医师,研究方向为妇科肿瘤的诊治,(电子信箱)luoyanfang1228@163.com。

Δ通信作者:董华娟,女,汉族,硕士研究生,副主任医师,研究方向为妇科肿瘤的诊治,(电子信箱)20448079@qq.com。

溶液经多次试验,重复性好,产生的杂质个数和杂质含量均可重现。经与购置的对照品比对,4个杂质的色谱行为(保留时间及光谱图)一致。由于硝酸甘油的电离效果较差,故暂时未用质谱验证。

3.4 杂质相对校正因子测定

本研究中选用 AccuStandard 公司的对照品测定4个已知杂质相对于硝酸甘油的校正因子,结果均为0.9~1.3。考虑到购置的对照品非中国食品药品检定研究院法定对照品,且 BP 中也未采用各杂质的校正因子,故暂不采用校正因子计算。

3.5 杂质限度

现行标准限度为,供试品溶液色谱图中,若有杂质峰,单个杂质不得过1.0%,杂质总量不得过3.0%。但未规定扣除硝酸根峰,企业多将其作为辅料峰扣除(实际非辅料)。优化方法限度参考 BP^[7-8],并结合本研究中样品测定情况,拟订除硝酸根峰外,4个已知杂质均不得过0.5%;其余单个最大杂质溶液不得过0.1%,注射液和片剂不得过0.5%;杂质总量溶液、注射液不得过1.5%,片剂不得过2.0%。收紧后的杂质限度可为加强本品的质量控制和质量标准修订提供参考。

3.6 方法评价

优化后的有关物质检查方法准确、快速、专属性强,适用于硝酸甘油溶液及其制剂的有关物质检查,可供加强产品质量控制和进一步的质量标准修订时参考。

参考文献

- [1] 荆程桥,彭辉. 硝酸甘油的生物转化和耐药机制的研究进展[J]. 心血管病学进展,2014,35(5):565-569.
- [2] 杨雪棉. 参芪扶正注射液联合硝酸甘油治疗心力衰竭45例及护理要点[J]. 中国药业,2015,24(22):249-250.
- [3] 邵丹丹. 肺心病合并冠心病心衰经低分子肝素钠与硝酸甘油联合治疗的效果分析[J]. 中国现代药物应用,2023,17(8):88-90.
- [4] 李颖. 不同剂量硝酸甘油对冠心病绞痛患者炎症因子的影响[J]. 中国现代药物应用,2022,16(2):5-8.
- [5] 丁倩,李博宇,张青霞. 硝酸甘油开封后贮藏风险调查与防范[J]. 中国药物警戒,2023,20(3):326-330.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:1539-1541.
- [7] British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia 2023 (Volume I) [M]. London: Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency, 2023:1203-1204.
- [8] British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia 2023 (Volume III) [M]. London: Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency, 2023:759-760.
- [9] Japanese Pharmacopoeia Editorial Committee. The Japanese Pharmacopoeia Eighteenth Edition (I) [M]. Tokyo: Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan, 2021:1429-1430.
- [10] The United States Pharmacopoeia Convention. USP43 - NF38 [M]. Rockville: The United States Pharmacopoeia Convention, 2020:3186-3188.

(收稿日期:2023-08-29;修回日期:2024-06-20)

Clinical Observation of Medroxyprogesterone Combined with TC Regimen in the Treatment of Endometrial Cancer

LUO Yanfang¹, GU Jumei¹, WU Xiaorong¹, ZHANG Xueqing¹, DONG Huajuan²

(1. Rongxian People's Hospital, Zigong, Sichuan, China 643199; 2. The Fourth People's Hospital of Zigong, Zigong, Sichuan, China 643000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of medroxyprogesterone combined with TC regimen (paclitaxel + carboplatin) in the treatment of endometrial cancer. **Methods** A total of 110 patients with endometrial cancer admitted to the Obstetrics and Gynecology Department of Rongxian People's Hospital from January 2019 to June 2023 were selected and divided into the observation group (60 cases) and the control group (50 cases) according to different treatment regimens. The patients in the two groups received intravenous drip of Paclitaxel Injection and Carboplatin Injection on the first day of the cycle, and both groups were treated for three cycles with 21 d per cycle; on this basis, the patients in the observation group were treated with oral Medroxyprogesterone Acetate Tablets for continuous nine weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 85.00%, which was significantly higher than 66.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase - 9 (MMP - 9), tumor markers [carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 199 (CA199), human epididymis protein 4 (HE4), carcinoembryonic antigen (CEA)] levels in the two groups significantly decreased; the scores of various items of quality of life (physiological condition, social condition, emotional condition, functional condition) significantly increased; and the above indexes in the observation group were significantly better ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (8.33% vs. 12.00%, $P > 0.05$). **Conclusion** Medroxyprogesterone combined with TC regimen can significantly decrease the serum VEGF, MMP - 9 and relevant tumor marker levels in patients with endometrial cancer, and improve their quality of life.

Key words: medroxyprogesterone; TC regimen; endometrial cancer; clinical efficacy; vascular endothelial growth factor; matrix metalloproteinase - 9; tumor marker; quality of life

子宫内膜癌(EC)是由子宫腔内膜上皮发生病变引起,属原发性的恶性肿瘤病变,是女性生殖系统常见的恶性肿瘤。患者多表现为绝经后不规则的阴道流血及阴道异常排液,围绝经期患者可表现为月经量增多、月经期延长、月经淋漓不尽等^[1-2]。研究显示,预计到2025年,子宫内膜癌的患病率、发病率、死亡率将分别达10.322‰,1.282‰,0.207‰^[3]。手术切除子宫是其主要治疗方法,部分患者需结合放射治疗、化学药物治疗(化疗)、激素治疗、靶向治疗等辅助治疗,如手术后高危病例或复发病例常需进行辅助化疗,以减少肿瘤复发风险^[4-5]。甲羟孕酮为孕激素类药物,与化疗药物合用可增强抗癌疗效。本研究中探讨了甲羟孕酮联合TC方案(紫杉醇+卡铂)治疗子宫内膜癌的临床疗效,以及对患者血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)及肿瘤标志物水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021年版)》诊断标准^[6],且经病理学检查确诊;有化疗指征;年龄35~72岁,病程5个月至3年。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(批号:ry2019-20),患者家属签署知情同意书。

排除标准:合并恶性肿瘤;伴严重肝、肾功能疾病;严重心血管疾病及凝血功能障碍;伴精神疾病或传染病;

哺乳期或妊娠期;依从性差;临床资料不完整。

病例选择与分组:选取自贡市荣县人民医院妇产科2019年1月至2023年6月收治的子宫内膜癌患者110例,按治疗方案的不同分为观察组(60例)和对照组(50例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	病理类型(例)		
			子宫内膜样腺癌	浆液性乳头状腺癌	透明细胞癌
对照组($n=50$)	55.70±6.36	1.50±0.27	30	15	5
观察组($n=60$)	56.74±6.90	1.53±0.30	35	18	7
t/χ^2 值	0.815	0.546		0.082	
P 值	0.417	0.586		0.960	

1.2 方法

两组患者均于化疗周期第1天予紫杉醇注射液(海南新世通制药有限公司,国药准字H20066089,规格为每支5 mL:30 mg)静脉滴注,每次剂量为175 mg/m²;以及卡铂注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字H20020181,规格为每支10 mL:50 mg)静脉滴注,用药剂量(mg) = 5 × [肌酐清除率(mL/min) + 25],1个周期21 d(3周),共治疗3个周期。观察组患者加服醋酸甲羟孕酮片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H33020823,规格为每片4 mg)口服,每次100 mg,每日

3次,持续治疗9周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)VEGF、MMP-9及肿瘤标志物。抽取治疗前后患者空腹静脉血,离心,取血清,采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤标志物[包括人附睾蛋白4(HE4)、糖类抗原199(CA199)、糖类抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA)]水平。2)生活质量。采取癌症治疗功能评估量表(FACT-G)评分,评估项目包括生理状况、社会状况、情感状况、功能状况。评分范围为0~108分,评分越高表明生活质量越好。

疗效判定:子宫内膜的病变面积基本恢复正常,为完全缓解;减小 $\geq 50\%$,为部分缓解;减少 $< 50\%$ 、维持不变或扩大 $\leq 25\%$,为稳定;新添病变部位,且扩大 $> 25\%$,为进展。总缓解=完全缓解+部分缓解。

安全性:观察两组患者治疗期间头晕、恶心呕吐、食欲减退、皮疹、脱发等不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

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

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总缓解
对照组(n=50)	10(20.00)	23(46.00)	13(26.00)	4(8.00)	33(66.00)
观察组(n=60)	30(50.00)	21(35.00)	7(11.67)	2(3.33)	51(85.00)
χ^2 值					5.455
P值					0.020

表5 两组患者血清中肿瘤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab.5 Comparison of serum tumor marker levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	CA125(kU/L)		CA199(U/mL)		HE4(kU/L)		CEA(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=50)	56.65 \pm 11.63	36.73 \pm 8.41 ^a	484.56 \pm 32.10	323.83 \pm 29.70 ^a	77.20 \pm 23.97	43.11 \pm 9.82 ^a	10.45 \pm 2.18	7.56 \pm 1.80 ^a
观察组(n=60)	56.87 \pm 11.60	23.75 \pm 6.53 ^a	486.64 \pm 33.54	237.55 \pm 27.76 ^a	78.05 \pm 22.34	33.80 \pm 11.40 ^a	10.57 \pm 2.20	5.34 \pm 1.05 ^a
t值	0.099	9.109	0.330	15.724	0.192	4.539	0.286	8.054
P值	0.921	0.000	0.742	0.000	0.848	0.000	0.775	0.000

表6 两组患者生活质量比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab.6 Comparison of quality of life between the two groups ($\bar{X} \pm s$,point)

组别	生理状况		社会状况		情感状况		功能状况		总分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=50)	14.45 \pm 3.36	19.33 \pm 3.51 ^a	16.45 \pm 3.63	22.33 \pm 3.04 ^a	14.45 \pm 4.24	20.15 \pm 2.97 ^a	13.32 \pm 3.74	19.15 \pm 2.45 ^a	58.70 \pm 8.06	81.01 \pm 6.74 ^a
观察组(n=60)	14.56 \pm 3.22	24.35 \pm 3.70 ^a	16.56 \pm 3.53	26.52 \pm 1.06 ^a	14.50 \pm 4.70	23.16 \pm 1.24 ^a	13.45 \pm 3.04	25.60 \pm 1.94 ^a	59.27 \pm 6.94	99.55 \pm 4.65 ^a
t值	0.175	7.252	0.161	9.981	0.058	7.144	0.201	15.408	0.399	17.004
P值	0.862	0.000	0.873	0.000	0.954	0.000	0.841	0.000	0.691	0.000

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab.3 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]

组别	头晕	恶心呕吐	食欲减退	皮疹	脱发	合计
对照组(n=50)	1(2.00)	1(2.00)	2(4.00)	0(0)	2(4.00)	6(12.00)
观察组(n=60)	1(1.67)	1(1.67)	1(1.67)	1(1.67)	1(1.67)	5(8.33)
χ^2 值						0.407
P值						0.523

表4 两组患者血清中VEGF及MMP-9水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab.4 Comparison of serum VEGF and MMP-9 levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	VEGF(ng/L)		MMP-9(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=50)	12.32 \pm 2.95	10.55 \pm 2.40 ^a	488.56 \pm 34.43	327.80 \pm 31.65 ^a
观察组(n=60)	12.36 \pm 2.50	7.40 \pm 1.41 ^a	489.67 \pm 34.65	235.63 \pm 27.32 ^a
t值	0.077	8.553	0.168	16.393
P值	0.939	0.000	0.867	0.000

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。表5和表6同。

Note: Compared with those before treatment, ^a $P < 0.05$ (for Tab.4 - 6).

3 讨论

近年来,子宫内膜癌的发病率和死亡率呈上升趋势,且偏年轻化^[7-8]。其病因尚不明确,研究多认为大量雌激素刺激及无孕激素拮抗是导致子宫内膜癌发生、发展的重要因素^[9]。甲羟孕酮是人工合成的纯孕激素避孕药,可通过控制垂体前叶减少黄体生成激素的释放及抑制卵巢的排卵过程,从而达到抑制子宫内膜增生、逆转肿瘤细胞恶性表型的目的。其主要是通过通过对下丘脑的负反馈作用效应,在药物作用于子宫内膜时,可进一步控制子宫内膜增殖、分泌的减少。TC方案是治疗晚期、转移性或复发性子宫内膜癌及病理学类型为癌肉

瘤患者的首选化疗方案^[6]。对于子宫内膜癌的治疗,陈雁南等^[10]采用氟尿嘧啶+顺铂联用醋酸甲羟孕酮方案,何政霞^[11]采用紫杉醇+洛铂联用醋酸甲羟孕酮方案,房爱芳等^[12]采用紫杉醇+卡铂联用醋酸甲羟孕酮方案,但均未分析VEGF及CA199、生活质量等指标,且并未说明VEGF及MMP-9对肿瘤进展的影响。

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组。分析原因,联合治疗方案可能会提高激素药物的疗效和化疗药物的敏感性,且抑制肿瘤细胞的生长、增殖。血清VEGF水平可在一定程度上预测肿瘤细胞的转移,其水平的异常变化与子宫内膜癌的发生、发展密切相关^[13-14]。研究表明,对于子宫内膜癌患者,联合用药的疗效较明显,可能与MMP-9及VEGF的水平降低有关^[15-16]。本研究结果显示,两组患者治疗后的VEGF及MMP-9水平均显著降低,且观察组均显著更低。CA125是卵巢上皮癌的肿瘤标志物;CA199为细胞膜上的糖脂质,是存在于血液循环的胃肠道肿瘤相关抗原;HE4为新的卵巢癌肿瘤标志物;CEA为细胞膜的结构蛋白,来源于癌细胞表面,对于恶性肿瘤的鉴别、评估等有重要临床价值^[17-19]。本研究结果显示,两组患者治疗后的CA125、CA199、HE4、CEA均显著降低,且观察组均显著更低。提示联合治疗方案可降低子宫内膜癌患者的VEGF及MMP-9及相关肿瘤标志物的水平。本研究中,两组患者治疗后生活质量各项评分均显著升高,且观察组均显著更高;两组患者的不良反应发生率相当,提示联合治疗方案可提高子宫内膜癌患者的生活质量,且不会明显增加不良反应。与相关研究^[20-23]结果一致。

综上所述,甲羟孕酮联合TC方案治疗子宫内膜癌,可显著降低血清VEGF、MMP-9及相关肿瘤标志物水平,并改善患者的生活质量。

参考文献

[1] 王珍珍,蒋艳芝,田芬,等. 子宫内膜癌的临床诊断、形成机理及临床治疗[J]. 基因组学与应用生物学,2021,40(2): 941-945.
[2] 郭聪敏,高海英. 绝经后子宫内膜病变224例临床分析[J]. 中国妇产科临床杂志,2020,21(6):619-621.
[3] 中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会. 妇科恶性肿瘤免疫治疗中国专家共识(2023年版)[J]. 中国癌症杂志,2023,33(10): 954-968.
[4] 谢玲玲,林荣春,林仲秋. 《2021 NCCN 子宫肿瘤临床实践指南(第1版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2021,37(1): 75-81.
[5] 陈昌贤,李力. 子宫内膜癌激素治疗新进展[J]. 中国妇产科临床杂志,2020,21(5):548-550.
[6] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中国癌症杂志,2021,31(6):501-512.

[7] XIA CF, DONG XS, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J(Engl), 2022, 135(5):584-590.
[8] 吕涛. 实时超声弹性成像在子宫内膜癌浸润子宫肌层中的诊断价值——评《中国常见妇科恶性肿瘤诊治指南》[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(14):238.
[9] 周晶,周琛,廖珂,等. 孕激素受体基因G1978T多态性与子宫内膜癌的相关性研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023,28(4):400-406.
[10] 陈雁南,李飞燕,白忻如,等. 高效孕激素联合化疗治疗子宫内膜癌的疗效及对患者血清肿瘤标志物和炎症因子的影响[J]. 癌症进展,2021,19(8):840-843.
[11] 何政霞. 高效孕激素联合长疗程紫杉醇+洛铂化疗方案对子宫内膜癌患者疗效、血清肿瘤标志物影响[J]. 黑龙江医药科学,2023,46(4):118-120.
[12] 房爱芳,李秀芳. 高效孕激素联合化疗治疗晚期子宫内膜癌的疗效及对患者血清肿瘤标志物和炎症因子的影响[J]. 临床研究,2022,30(12):47-50.
[13] 赵健,高坚荣. 检测CA199、VEGF、HE4预测子宫内膜癌淋巴结转移价值[J]. 中国计划生育学杂志,2020,28(11): 1901-1904.
[14] 王昭娣,张云凤,王悦. VEGF及其受体在子宫内膜癌中的研究进展[J]. 医药论坛杂志,2021,42(23):139-144.
[15] 王秀芬,仝丽丽,张浩,等. 甲地孕酮辅助腹腔镜手术对子宫内膜癌患者血清PLGF影响及临床疗效[J]. 中国老年学杂志,2022,42(22):5454-5456.
[16] 张双丽,刘军,何杰,等. 糖蛋白抑制联合化疗对子宫内膜癌患者血清YKL-40、HF4、HIF-1 α 、VEGF及生存质量的影响[J]. 中国妇产科临床杂志,2021,22(1):58-59.
[17] 郭立文,周素娟,陈芸,等. HEY2与SFRP4在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. 湘南学院学报(医学版), 2022,24(3):12-17.
[18] 王春娟,杨莉. 同步放化疗治疗宫颈鳞状细胞癌的疗效及其对患者SCC、CEA的影响[J]. 海南医学,2020,31(17): 2222-2224.
[19] 章梦飞,欧英炜,郑双琴,等. 三维能量多普勒超声定量参数联合HE4、CA125预测绝经后出血女性子宫内膜癌的临床价值[J]. 临床超声医学杂志,2023,25(7):567-570.
[20] 支小改. 紫杉醇联合奈达铂对子宫内膜癌患者血清肿瘤标志物、MMP-9、VEGF水平的影响[J]. 中国性科学, 2019,28(11):39-42.
[21] 黄伟娟,高雁荣. 醋酸甲羟孕酮联合TC化疗方案对子宫内膜癌患者术后血清HE4、VEGF水平变化的影响[J]. 中国民康医学,2019,31(7):82-84.
[22] 李炼,沈婕,沈树娜. 氟尿嘧啶联合顺铂治疗老年子宫内膜癌的临床疗效及对患者肿瘤标志物、炎症因子水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2023,43(15):3655-3658.
[23] 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):102-103.

(收稿日期:2023-09-27;修回日期:2024-05-19)